

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Шнайдер Станіслав Аркадійович

УДК 616-092.9:616.314.17-008.1

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНОГО
ПАТОМОРФОЗУ ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант
Ульянов Вадим Олексійович
доктор медичних наук, доцент

Одеса 2012

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	6
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	15
1.1. Сучасні уявлення про етіологію і патогенез хронічного пародонтиту.....	16
1.2. Вплив несприятливих факторів довкілля на перебіг хронічного пародонтиту.....	36
1.3. Сучасні методи профілактики та лікування хронічного пародонтиту.....	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	49
2.1. Лабораторні тварини та моделювання експерименту.....	49
2.2. Методи експериментальних досліджень.....	56
2.3. Обґрунтування вибору препаратів для експериментальної терапії хронічного пародонтиту.....	62
2.4. Методи статистичних досліджень.....	64
РОЗДІЛ 3. ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПАТОМОРФОЗУ ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ У ПОТОМСТВА γ -ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ.....	65
3.1. Особливості перебігу хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	65

3.2. Порушення морфофункціональних властивостей тканин пародонту при моделюванні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	76
3.3. Порушення кінетики клітинних популяцій тканин пародонту при хронічному пародонтиті у потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	92
3.4. Особливості перебігу запалення при моделюванні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	113
3.5. Порушення обміну біополімерів сполучної тканини при відтворенні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	122
3.6. Стан тіол-дисульфідної системи при відтворенні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	128
3.7. Особливості активності ферментів слини при моделюванні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	132
РОЗДІЛ 4. МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ МОРФОГЕНЕЗУ ТКАНИН ПАРОДОНТУ У НАЩАДКІВ γ-ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ.....	140
4.1. Вікові особливості гістотопографії тканин пародонту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	140
4.2. Вікові особливості кінетики клітинних популяцій тканин пародонту потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	149
4.3. Вікові особливості обміну біополімерів сполучної тканини пародонту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	159
4.4. Вікові особливості стану тіол-дисульфідної системи тканин пародонту і сироватки крові у потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	161
4.5. Вікові зміни активності ферментів слини в постнатальному онтогенезі потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	163

РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА І ПЕРЕБІГ
ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ У ПОТОМСТВА ІНТАКТНИХ І γ -
ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ.....171

5.1. Радіаційно- та стрес-індуковані зміни перебігу хронічного пародонтиту.....171

5.2. Стрес-індуковані порушення кінетики клітинних популяцій тканин пародонту при відтворенні хронічного стресу у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів.....176

5.3. Стрес-індуковані зрушення стану тіол-дисульфідної системи та обміну біополімерів сполучної тканини у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів.....182

5.4. Вплив хронічного стресу на перебіг запалення при моделюванні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів.....187

5.5. Стрес-індуковані порушення кінетики клітинних популяцій тканин пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту.....194

РОЗДІЛ 6. ЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНИХ
ОСОБЛИВОСТЕЙ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У
ВИНИКНЕННІ ТА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ.....200

6.1. Перебіг хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів з різним типом ацетилювання.....200

6.2. Особливості обміну біополімерів сполучної тканини пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази.....205

6.3. Особливості кінетики клітинних популяцій сполучної тканини при відтворенні хронічного пародонтиту у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази.....210

6.4. Вплив хронічного стресу на перебіг хронічного пародонтиту у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази.....	215
6.5. Особливості морфологічних зрушень в тканинах пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів.....	219
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ ПРЕПАРАТОМ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ СИРОВАТКИ КОРДОВОЇ КРОВІ ТА ПРЕПАРАТОМ ГРУПИ ТІОПОЕТИНІВ.....	225
7.1. Порівняння ефективності експериментальної терапії хронічного пародонтиту α -ліпоєвою кислотою, препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові та препаратом групи тіопоетинів.....	225
7.2. Механізми ефективності експериментальної монотерапії хронічного пародонтиту препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові.....	235
7.3. Механізми ефективності експериментальної монотерапії хронічного пародонтиту препаратом групи тіопоетинів.....	241
РОЗДІЛ 8. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	250
ВИСНОВКИ.....	269
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	272

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

БЗО/ВО – співвідношення білковозв'язаного оксипроліну до вільного;

ГК – гексуронові кислоти;

ТДС – тіол-дисульфідне співвідношення;

ІЛ – інтерлейкіни;

РІНСГ – радіаційно-індукована нестабільність геному;

ТФР- β – трансформуючий фактор росту - β ;

ФНП- α – фактор некрозу пухлин – α ;

SH-групи – сульфгідрильні групи;

SS-групи – дисульфідні групи.

ВСТУП

Актуальність теми. За даними ВООЗ захворювання пародонта є важливою соціально-економічною проблемою, а пародонтит залишається основною причиною втрати зубів у дорослого населення [1, 2]. Незмінний пародонт мають лише 2–10 % людей, а поширеність запальних захворювань пародонта сягає від 40–60 до 94,3 % у різних вікових групах [3, 4, 5]. Захворювання на пародонтит значно погіршує якість життя пацієнтів: обмежує соціальну активність, вибір продуктів харчування, спричиняє хронічний біль, психологічний дискомфорт [6, 7, 8].

При тривалому перебігу хронічного генералізованого пародонтиту площа поверхні ушкоджених тканин пародонта сягає 1500-2000 мм², що спричиняє постійну присутність білків гострої фази запалення [9], прозапальних цитокінів у крові [10], збільшує ризик розповсюдження одонтогенної інфекції [11, 12, 13, 14]. Зазначені фактори сприяють розвитку серцево-судинних захворювань [15, 16, 17, 18], зокрема ішемічної та гіпертонічної хвороб [19, 20], прогресуванню атеросклерозу [21, 22, 23], системних захворювань сполучної тканини [24, 25], ревматоїдного артрити [26], хронічних обструктивних захворювань легень [27], урологічних захворювань [28]. Прискорення прогресування хронічного пародонтиту спостерігається при цукровому діабеті [29, 30, 31, 32].

Розроблені численні методи хірургічного та консервативного лікування і профілактики пародонтиту [33, 34, 35]. Досліджуються методи направленої тканинної регенерації, застосування факторів росту і морфогенів [36, 37, 38], можливості застосування нанотехнологій у лікуванні пародонтиту [39], але досягти радикального вирішення питання не вдається [40].

Ускладнює проблему те, що нині спостерігається значний патоморфоз захворювання: зменшується середній вік хворих із вперше виявленим пародонтитом, частіше виявляється швидке прогресування пародонтиту з

повною втратою зубів [41, 42, 43], зростає кількість хворих із резистентністю пародонтиту до існуючих методів лікування [44]. До негативних змін в пародонті можуть призвести деякі екологічні фактори, зокрема вплив іонізуючої радіації [45], а також хронічний стрес [46, 47]. Збільшують ризик виникнення та швидкого прогресування пародонтиту такі негативні фактори, як паління [48], вживання наркотиків [49], неповноцінна дієта [50]. Наразі механізми патоморфозу хронічного пародонтиту залишаються не вивченими.

Не менш важливою є проблема змін перебігу стоматологічних захворювань у нащадків ссавців, які зазнали дії несприятливих факторів, зокрема іонізуючої радіації [45]. Відомо, що у ссавців з радіаційно-індукованою нестабільністю геному перебіг адаптаційних реакцій зазнає змін [51, 52]. Проте відомості, що стосуються особливостей виникнення, перебігу, ефективності лікування хронічного пародонтиту у ссавців з радіаційно-індукованою нестабільністю геному відсутні.

Нині формується нова модель патогенезу хронічного пародонтиту, яка включає бактеріальну активацію запалення в пародонті, вплив агресивних факторів навколишнього середовища, генетичні детерміновані особливості метаболізму [53, 54], але в рамках зазначеної моделі не приділяється увага патоморфозу захворювання. Отже, з'ясування основних механізмів радіаційно-індукованого патоморфозу хронічного пародонтиту дозволить розробити нові, більш ефективні методи діагностики, прогнозування перебігу, профілактики та лікування захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Матеріали дисертаційної роботи є фрагментом науково-дослідних робіт МОЗ України "Вивчення особливостей раннього етапу онтогенезу за умов дії несприятливих факторів довкілля, теоретичне обґрунтування можливостей прямої діагностики та корекції аномалій розвитку" (№ держреєстрації 0105U008876) та "Морфогенез епітеліальної та сполучної тканин за фізіологічних та патологічних умов" (№ держреєстрації: 0109U008570), які виконувалися на кафедрі гістології, цитології та ембріології Одеського

національного медичного університету (ОНМедУ). Дисертант був співвиконавцем даних робіт.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – з'ясувати основні механізми патоморфозу хронічного пародонтиту у потомства γ -опромінених щурів.

Для досягнення зазначеної мети розв'язувалися такі *завдання*:

1. Дослідити особливості перебігу хронічного пародонтиту у потомства γ - опромінених щурів.

2. З'ясувати механізми порушень морфофункціональних властивостей епітеліальної, кісткової, сполучної тканин пародонта при відтворенні хронічного пародонтиту у потомства γ - опромінених щурів.

3. Дослідити особливості перебігу запалення при відтворенні хронічного пародонтиту у потомства γ - опромінених щурів.

4. Дослідити механізми порушень морфогенезу тканин пародонта в постнатальному онтогенезі потомства γ -опромінених щурів і оцінити їх значення у патоморфозі хронічного пародонтиту.

5. Вивчити стресзалежні механізми радіаційно-індукованого патоморфозу хронічного пародонтиту.

6. З'ясувати значення різної активності N-ацетилтрансферази у формуванні схильності до хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ - опромінених щурів.

7. На підставі отриманих даних розробити нові методи прогнозування та лікування хронічного пародонтиту в експерименті.

Об'єкт дослідження: патогенетичні механізми розвитку хронічного пародонтиту.

Предмет дослідження: механізми патоморфозу хронічного пародонтиту у потомства γ - опромінених щурів.

Методи дослідження: патофізіологічні, біохімічні, біофізичні, гістологічні, гістохімічні, імунологічні, морфометричні, денситометричні,

статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше надано характеристику патоморфозу експериментального хронічного пародонтиту у тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному. У таких тварин у більш ранні терміни від початку моделювання захворювання спостерігається зростання динамічної та більша вираженість патологічної рухливості зубів, руйнування епітеліального зубоясеневого прикріплення, поява ділянок відриву пародонта від альвеолярної кістки та зуба, дисконтакція кісткової тканини альвеолярного відростка щелепи. Після завершення моделювання пародонтиту у потомства γ -опромінених тварин, порівняно з потомством інтактних щурів, відновлення тканин пародонта відбувається повільніше, що створює умови для рецидиву захворювання.

Виявлені нові, раніше невідомі, механізми радіаційно-індукованого патоморфозу хронічного пародонтиту, пов'язані зі змінами кінетики клітинних популяцій епітеліальної, сполучної та кісткової тканин пародонта. Порушення балансу між клітинами з різною функціональною активністю ядер, а саме збільшення клітин з низькою їх функціональною активністю, спричиняє збільшення темпів прогресування експериментального пародонтиту. Отримані дані дали змогу запропонувати нову концепцію патогенезу хронічного пародонтиту, яка ґрунтується на з'ясуванні ролі порушень кінетики популяцій соматичних клітин у розладах формування та становлення функцій пародонта.

Вперше з'ясовані закономірності змін кінетики клітинних популяцій тканин пародонта в умовах фізіологічного постнатального онтогенезу та у тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному, отриманих від γ -опромінених щурів. Доведено, що зміни співвідношення епітеліоцитів з різною функціональною активністю ядер у слизовій оболонці спричиняють порушення зубо-епітеліального прикріплення у постнатальному онтогенезі самців, отриманих від γ -опромінених щурів. Збільшення кількості клітин з

неактивними ядрами в пародонті призводить до порушення обміну біополімерів сполучної тканини, зміни архітектоніки колагенових волокон пародонта. У цілому, зазначені зрушення прискорюють інволюційні зміни тканин пародонта.

Виявлені нові, раніше невідомі механізми патоморфозу експериментального хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів, пов'язані зі змінами цитокінового профілю тканин пародонта. Так, у потомства γ -опромінених тварин вміст в тканинах пародонта прозапальних і протизапальних цитокінів значно менший, ніж у нащадків інтактних щурів, а відновлення їх вмісту до показників інтактних тварин не відбувається навіть через 14 діб після завершення моделювання пародонтиту. У сукупності це спричиняє хронічний перебіг запалення в пародонті.

Розширено уявлення про значення порушень в тіол-дисульфідній системі для перебігу пародонтиту. У потомства γ -опромінених тварин вміст відновлених тіолів зменшується на більш ранніх термінах відтворення пародонтиту, ніж у нащадків інтактних тварин.

Вперше доведено, що відтворення хронічного емоційно-больового стресу перед моделюванням пародонтиту поглиблює порушення кінетики популяцій тканин пародонта, зрушення в тіол-дисульфідній системі, цитокіновому профілі, що спричиняє більше ушкодження тканин пародонта. Отримані дані дозволили розробити новий спосіб моделювання хронічного пародонтиту для дослідження його природного патоморфозу (патент України № 54215 від 25.10.2010 р.).

Вперше отримані дані про залежність перебігу хронічного пародонтиту від типу ацетилювання. У тварин з високою активністю N-ацетилтрансферази пародонтит прогресує швидше. Це дозволило розробити новий спосіб визначення схильності до пародонтиту в експерименті (патент України № 54214 від 25.10.2010 р.).

Вперше доведена ефективність застосування препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові «Кріоцелл-КРІОКОРД» (патент

України № 54211 від 25.10.2010 р.) та препарату «Глутоксим» для лікування пародонтиту у тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному.

Вдосконалено способи визначення морфофункціонального стану кісткової тканини альвеолярного відростка щелепи в експерименті шляхом визначення її оптичної щільності (патент України № 53729 від 11.10.2010 р.)

Практичне значення одержаних результатів. Запропонований і патогенетично обґрунтований новий напрям досліджень стоматологічних захворювань, зокрема патогенезу хронічного пародонтиту, який передбачає систематизацію даних про патоморфоз захворювання, що дозволить оптимізувати фундаментальні дослідження патогенезу пародонтиту, підвищити ефективність розробки методів профілактики та лікування захворювання.

У роботі розпочато створення системи вікових морфометричних характеристик пародонта на тканинному рівні на різних етапах онтогенезу ссавців з радіаційно-індукованою нестабільністю геному, що обґрунтовує нові об'єктивні критерії оцінки негативного впливу несприятливих екологічних факторів на організм тварин і дозволить на якісно іншому рівні проводити подальшу розробку методів профілактики їх негативного впливу на людину.

Розроблений спосіб моделювання хронічного пародонтиту збільшує можливості оцінки впливу на організм поєднаної дії кількох патологічних факторів, дозволяє досліджувати механізми патоморфозу хронічного пародонтиту, а також оптимізувати розробку адекватних, патогенетично орієнтованих методів профілактики і лікування пародонтиту.

Розроблено прогностичний критерій і спосіб лікування хронічного пародонтиту, які патогенетично обґрунтовані, їх ефективність доведена в експериментальних умовах, що створює основу для їх застосування у клінічній практиці. Виявлені нові пародонтопротекторні властивості препаратів «Кріоцелл-КРІОКОРД» і «Глутоксим», що дозволить розширити показання для їх призначення у клінічній практиці, в першу чергу, для

профілактики прогресування та рецидивування хронічного пародонтиту.

Результати роботи впроваджено в навчальну роботу кафедр патологічної фізіології і гістології, цитології та ембріології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського, Одеського національного медичного університету, в науково-дослідну роботу Інституту стоматології НАМН України, державної установи «Науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено планування роботи, визначено мету і завдання дослідження, методичні підходи, опрацьовано моделі, згідно з якими виконано експериментальні дослідження. Проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх оформлення у вигляді таблиць і рисунків, здійснено аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки роботи, опубліковано й апробовано основні положення, написано та оформлено дисертаційну роботу

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження доповідалися на міжнародних дистанційних науково-практичних конференціях "Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині" (Одеса, 2007, 2010), IV міжнародній науково-практичній конференції "Wykształcenie i nauka bez granic – 2008" (Пшемишль, 2008), IV міжнародній науково-практичній конференції "Vedecky prumysl evropskeho kontinentu — 2008" (Прага, 2008), V міжнародній науково-практичній конференції "Kluczowe aspekty naukowej dzialnosci - 2009" (Пшемишль, 2009), науково-практичних конференціях з міжнародною участю, присвячених 30-річчю науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку ВНМУ ім. М.І. Пирогова та пам'яті професорів-морфологів Терентьєва Г.В., Роменського О.Ю., Когана Б.Й. "Актуальні проблеми функціональної морфології та інтегративної антропології" і "Прикладні аспекти морфології" (Вінниця, 2009), VIII і IX "Читаннях ім. В.В. Підвисоцького" (Одеса, 2009, 2010), підсумковій науково-практичній

конференції "Здобутки клінічної та експериментальної медицини" (Тернопіль, 2009), науково-практичній конференції присвяченій 105 річниці з дня народження Е.Д. Бромберг "Актуальні проблеми функціональної морфології" (Полтава, 2009), науково-практичній конференції присвяченій пам'яті проф. Б.В. Шутки "Прикладні аспекти морфології" (Івано-Франківськ, 2010), "V з'їзді анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України" (Вінниця, 2010), науково-практичній конференції присвяченій 70-річчю з.д.н.т. України, професора Я.І. Федонюка "Актуальні проблеми морфології" (Тернопіль, 2010), VI міжнародній науково-практичній конференції "Vedecky pokrok na rozmezi tisíciletí - 2010" (Прага, 2010), VII міжнародній науково-практичній конференції "Nastolení moderní vědy - 2011" (Прага, 2011), VII міжнародній науково-практичній конференції "Nauka i inowacja - 2011" (Пшемишль, 2011).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 43 наукові праці, із них 22 статті у фахових наукових журналах, 4 патенти України, 17 тез у збірниках конференцій.

РОЗДІЛ 1

ЕТИОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

"Чтобы приспособиться к патологическим воздействиям, биологические системы должны не только интенсифицировать свои функции, но и непрерывно перестраиваться для метаболической нейтрализации влияния этих патогенных факторов"

Д.С. Саркисов

В пародонтології нині домінує дві етіопатогенетичні моделі пародонтиту. Згідно першій, ключову роль у розвитку патології пародонта відіграють бактерії (патогенні, умовно патогенні, а також симбіотичні представники мікрофлори порожнини рота). Крім того, досить активна увага приділяється питанню щодо схильності до розвитку пародонтита (або до генералізації існуючого процесу), яка пов'язана з особливостями геному. Інші автори, вважаючи, що основними механізмами розвитку пародонтита є аутоімунно-запальні процеси. Таким чином, є актуальною необхідність формування нової теорії патогенезу хронічного пародонтиту, яка зробила би можливим об'єднання різноманітних фактографічних відомостей та врахувала всі етіопатогенетичні концепції захворювання. Наявність подібної єдиної теорії дозволила б плідно розробляти нові та ефективні методи лікування, що впливали би на основні патогенетичні механізми захворювання.

Останніми роками перебіг захворювання зазнає зрушень, а саме спостерігається швидке прогресування, виникнення пародонтиту у молодому віці [55]. Наразі причини патоморфозу хронічного пародонтиту

залишаються недослідженими [56-60]. Однією з причин вважають екологічні фактори: вплив іонізуючої радіації, ксенобіотиків, хронічного стресу [61]. Ці найпоширеніші в умовах України фактори є причиною виникнення багатьох захворювань, а їх механізми детально досліджуються. Набагато більше питань про особливості перебігу захворювань у нащадків ссавців, які зазнали дії несприятливих факторів, зокрема, іонізуючої радіації. Найважливішим може бути виникнення нестабільності генетичного апарату клітин. Відомо, що у ссавців з нестабільністю генетичного апарату клітин перебіг адаптаційних реакцій зазнає змін. Але відомості, що стосуються особливостей виникнення, перебігу, ефективності лікування хронічного пародонтиту у ссавців з нестабільністю генетичного апарату клітин відсутні.

Слід зазначити, що розроблено численні методи профілактики і лікування хронічного пародонтиту, але досягти радикального вирішення питання не вдається [62-65]. Увага дослідників прикута до молекулярних, тканинних, органних зрушень при виникненні та перебігу пародонтиту, але питанням внутрішньотканинних та міжтканинних взаємовідносин приділяється недостатньо уваги. Вирішення цих питань дозволило б розробити нові більш ефективні засоби профілактики, прогнозування та лікування хронічного пародонтиту.

1.1. Сучасні уявлення про етіологію і патогенез хронічного пародонтиту

Значимість проблеми хронічного генералізованого пародонтиту визначається не тільки поширеністю захворювання, але і його наслідками, наявною необхідністю розробки програм організаційних, методологічних, наукових, навчальних і лікувально-профілактичних заходів у даній сфері, без здійснення яких неможливо очікувати великих успіхів у вивченні, лікуванні та профілактиці захворювань пародонту [66-68].

Поява нових технологій сприяє вивченню специфічних механізмів розвитку захворювання [68, 69]. Спочатку при вивченні етіопатогенезу пародонтиту в першу чергу використовувалися гістопатологічні матеріали. Пізніше з'явилися результати експериментів, що свідчили про роль бактерій у розвитку пародонтиту, що стало першою концепцією етіопатогенезу пародонтиту [70-73]. У той же час, з'явилися дані про імунно-запальні механізми розвитку захворювання. У середині 90-х років була розроблена концепція комплексних (мультифакторіальних) захворювань, до яких, зокрема, відноситься пародонтит. Це спричинило за собою появу нових концептуальних моделей патогенезу пародонтиту [74-76]. До найбільш популярних моделей відноситься концепція бактеріальної активації імунно-запальних механізмів, які впливають на механізми антибактеріального захисту, і, з іншого боку, порушують процес формування кісткової і сполучної тканин [71, 77, 78]. Крім того, розроблено ряд моделей, що включають генетичні чинники етіопатогенезу і фактори зовнішнього середовища. У сучасних етіопатогенетичних моделях також враховується клінічний фенотип пародонтиту [79].

Пародонтит відноситься до генералізованих захворювань пародонту, для яких характерна мультифакторна етіологія. У його розвитку беруть участь як екзогенні, так і ендогенні фактори. Вельми істотно вплив стоматогенних факторів: умовно патогенна мікрофлора зубного нальоту, зубного каменю і ротової порожнини в цілому [73, 80, 81], недостатнє функціональне навантаження на тканини пародонту і жувальну систему в цілому [7, 82, 83], окклюзивні порушення різної тяжкості, нераціональна гігієна порожнини рота [16]. В останні роки ряд дослідників звертає увагу на додаткові етіопатогенетичні чинники, які сприяють розвитку пародонтиту, зокрема – генетичні фактори, у тому числі – поліморфізм ряду генів, а також особливості системи молекулярно-клітинної взаємодії [84-89]. Крім того, не можна не враховувати функціональних особливостей кісткової тканини,

зокрема, переважання резорбтивних процесів і особливостей синтезу колагену [90-95].

В цілому, в даний час домінують дві етіопатогенетичні моделі пародонтиту: згідно з першою, основну роль у розвитку патології пародонту відіграють бактерії (патогенні, умовно патогенні, а також симбіотичні представники мікрофлори порожнини рота, що набувають патогених властивостей внаслідок мутацій) [96-99]. Незважаючи на глибину окремих розробок, очевидний брак даних з приводу агента (або процесу), що ініціює інвазію агресивних патогенів. До того ж, в розробках представлено недостатньо даних про зв'язок патогенних мікроорганізмів з резистентністю макроорганізму. Крім того, при всій обширності матеріалів в області мікробіології порожнини рота, на сьогоднішній день відсутня єдина концепція патоморфозу захворювання в аспекті нестабільності геному. Велика частина клінічних розробок вичерпується відомостями про антибіотикорезистентність бактерій [100-104].

Інші автори заперечують вищенаведені теорії розвитку пародонтиту, вважаючи, що основними рушійними механізмами розвитку пародонтиту є аутоімунно-запальні процеси [105-110], зокрема, основним компонентом цих каскадних систем визнані інтерлейкінові [111-115] і цитокінові ланки [116-120]. На їхню думку, провідними елементами, що сприяють деструкції тканин пародонта і генералізації процесу, є вторинний імунодефіцит, в свою чергу обумовлений зниженням продукції інтерлейкінів. Подібні процеси призводять до формування реакцій алергічного типу та подальшої деструкції тканин пародонту [121-124]. Ряд авторів робить спроби створення цілісної системи поглядів на етіопатогенез, об'єднавши концепцію про роль патогенної флори з активацією інтерлейкінової ланки – тобто, розглядаючи пародонтит як мультифакторіальну патологію [125-130]. З точки зору морфології, для захворювань пародонту характерні неспецифічні запальні зміни [131-137]. При цьому спостерігаються клінічні та морфологічні ознаки запалення.

При патології пародонту морфологічні зміни визначаються у всіх структурах пародонтального комплексу. Зміни прогресують від деструкції зубоясеневого з'єднання, виникнення кишени, заміщення нормальної структури ясен, а в подальшому – кісткової тканини на грануляційну і фіброзну [121, 122, 138].

Вагомими змінами є розлад мікроциркуляторного русла з його подальшою редукцією і явищами гіпоксії [121, 122, 139-142]. Наслідком дисциркуляторних розладів виявляються плазморагія, підвищення судинно-тканинної проникності і розвиток дистрофічних змін (вакуольна і балонна дистрофія епітелію, лізис і руйнування волокнистих структур ясен), дифузні інфільтрати, порушення процесів перебудови кісткової тканини альвеолярного відростка з переважанням резорбції [143-148].

Крім вищезазначених змін відбувається дезорганізація сполучної тканини, зазвичай осередкова, рідше дифузна. У стадії клінічно значимого гінгівіту навколо клітинної інфільтрації колагенові волокна стають товщими, зливаючись в пучки, втрачають звивистість. Сформовані фіброзні тяжі відмежовують осередки запалень від оточуючої сполучної тканини. Іноді виявляється не тільки акантоз епітелію, але і розрив зубоясеневого з'єднання з утворенням кишени [149-154]. Порушення епітеліального прикріплення з прогресуючими змінами в підлеглий сполучній тканині ясен призводить до утворення кишени. Епітелій ясеневі борозни зруйнований і заміщений ротовим епітелієм, спостерігається грануляційна тканина. У власне сполучної тканині відбувається виражене підвищення судинно-тканинної проникності. Підвищення судинно-тканинної проникності супроводжується виходом за межі судини не тільки альбумінів але і білків з більшою молекулярною масою [131, 133, 135-137].

При пародонтиті відбуваються значні зміни кісткової тканини міжзубних перетинок, при цьому осередки деструкції спостерігаються як на верхівках перетинок, так і в глибоких відділах, уздовж цементу кореня зуба [155-159].

Розвиток генералізованого пародонтиту супроводжується ослабленням клітинної ланки імунітету [160-162].

Незважаючи на очевидний прогрес в сфері вивчення патогенезу пародонтиту та розробку досить цілісних концепцій (так, ряд авторів визнає згадані вище концепції класичними, і оперує ними як «золотим стандартом», що, безумовно, дещо передчасно) у розроблених моделях існує ряд недоліків. Так, в них не враховується динамічна природа біохімічних процесів, тобто, індивідуальні відмінності пацієнтів і вплив факторів зовнішнього середовища, які здатні впливати на біохімічні процеси, що лежать в основі пародонтиту. Тобто, при розробці етіопатогенетичної моделі не враховується патоморфоз захворювання, і при всій різнобічності аналізу окремих елементів не сформульована базова концепція взаємодій різних патогенетичних ланок. Таким чином, назріла необхідність у реформуванні існуючої моделі пародонтиту, з впровадженням нової концепції, що буде спрямована на врівноваження існуючих протиріч.

Наведені вище матеріали незаперечно свідчать про низку особливостей пародонтиту, зокрема, поліетіологічність і мультифакторіальність даної патології. Менш за все слід сприймати пародонтит як стійку, ригідну нозоформу, з незмінними і однозначними механізмами патогенезу. У даному випадку слід говорити про багаторівневі динамічні системи взаємодій різних факторів, як зовнішніх, так і внутрішніх, з урахуванням описаного вище феномена патоморфоза. При розгляді цього питання слід враховувати фактори зовнішнього середовища (харчові стереотипи, зміни клімату, впливу іонізуючої радіації), соціо-економічні чинники (особливості раціону, популяційні особливості гігієни порожнини рота, доступність гігієнічних і терапевтичних методів), мутації збудника (у вигляді спонтанного патоморфозу, обумовленого еволюційними змінами збудників, і індукованого патоморфозу, обумовленого застосуванням лікарських засобів), зміни автоімунних механізмів, зумовлені екологічними факторами, а також ряд інших причин. Також при розгляді патоморфозу пародонтиту слід

враховувати ступінь впливу схильності до захворювання, вплив оточуючих факторів, набутих змін у стані організму.

Роль мікрофлори порожнини рота в ініціації хронічного пародонтиту. При аналізі етіології і патогенезу пародонтиту ряд авторів приділяє особливу увагу мікрофлорі порожнини рота. Деякі автори присвоюють мікробному фактору першочергове значення в патогенезі пародонтиту [163-165].

Спочатку захворювання в зубному нальоті виявляється більше мікроорганізмів і більш високий відсоток грамнегативних бактерій, ніж в нальоті у людини з інтактним пародонтом. Внаслідок взаємодії бактерій і продуктів їх метаболізму з тканинами пародонту розвивається запалення і деструкція [166-169].

Мікроорганізми викликають запалення і деструкцію тканин пародонту, включаючи і кісткову тканину альвеол. Відбувається колонізація бактерій. Вони міцно прикріплюються до поверхні зуба, що покрита пеллікулою. Після цього приєднуються й інші мікроорганізми, відбувається їх зростання і збільшення маси зубного нальоту в різних напрямках, у тому числі й у бік верхівки зуба. Далі відбувається інвазія, що характеризується тим, що мікроорганізми через епітелій пародонтального карману проникають в ясна на різну глибину, аж до поверхні альвеолярної кістки. Особливу увагу слід приділяти бактеріальній активації процесів руйнування колагену, і стимуляції продукції остеокластів, в результаті чого відбувається деструкція кругової зв'язки і міжзубних альвеолярних перегородок. Саме цей етап можна вважати ключовим, оскільки він призводить до хронізації запального процесу і завершується генералізацією пародонтиту, з каскадною активацією аутоімунної ланки захворювання [53]. Цьому значною мірою сприяє склад мікробного зубного нальоту, прийом легкозасвоюваних вуглеводів і ступінь реактивності організму (захворювання ендокринної системи, шлунково-кишкового тракту та інші) [166-167].

Сьогодні вважають, що при певних формах пародонтиту специфічність бактерій стимулюється тим, що існуючі в зубному нальоті мікроорганізми

розвиваються під впливом екзогенних або ендогенних чинників і витісняють інші бактерії. Тому запальні захворювання пародонту розглядають як опортуністичну інфекцію, що залежить не тільки від присутності патогенних бактерій, але й від середовища, що сприяє їхньому розмноженню (локальні зміни кислотності, анаеробна ніша, зміни резистентності організму тощо). Таким чином, при уявній простоті патогенезу захворювання з позиції концепції мікробної інвазії, очевидна поліморфність цієї ланки і варіабельність патологічного процесу. Зазначені чинники обумовлюють патоморфоз захворювання. У даному контексті патоморфоз включає масу аспектів, які стосуються змін епідеміології, патогенезу, демографічних особливостей захворювань і їх еволюції. Іншими словами, під терміном «патоморфоз» можна розуміти вплив факторів різної природи на патогенез, перебіг, ефективність лікування різних нозоформ.

За останні 25 років все більше число зарубіжних дослідників [170-173] вважають провідними в етіології і патогенезі пародонту місцеві причини. Сформувалася концепція, згідно якої порожнину рота розглядають як збалансовану біологічну систему, а захворювання пародонту, в більшості випадків, як результат порушень рівноваги між бактеріальним симбіозом і тканинами порожнини рота. До числа механізмів пошкоджуючої дії пародонтопатогенної флори відносяться: порушення біоценозу порожнини рота [174-180]; набуття мікроорганізмами вираженої здатності до інвазії в тканини (у число пародонтопатогенів входять: *Porphyromonas gingivalis*; *Threponema denticola*; *Threponema vincenti*; *T. Soeranski*; *Bacteroides forsithus*; *Prevotella intermedia*; *Actinobacillus actinomycetemcomitans*; *Actinomices viscosus*; *Actinomices naeslundii*; *Fusobacterium nucleatum*; *Fusobacterium fusiforme*; *Fusobacterium necroforum*) [181-186]; активна секреція токсинів і ензимів [187-190]; синтез протеаз, що руйнують імуноглобуліни (ендопротеази, що виділяються умовно патогенними штамми розщеплюють IgG, IgM, IgA) [191-196].

Встановлено роль летючих сполук ротової рідини та повітряного середовища порожнини рота у розвитку запалення пародонту. Велика кількість летючих з'єднань сірки виробляють грамнегативні бактерії: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola* [197-200]. Погляди авторів розходяться – чи можна вважати летючі сполуки самостійним фактором, що ушкоджує, або ж розцінювати їх наявність як прогностичну і діагностичну ознаку?

Ряд дослідників [201-207] звертають увагу на роль змішаних інфекцій в патогенезі пародонтиту, оскільки, на їхню думку, за певних поєднань умовно патогенних бактерій порожнини рота зазначений ефект набагато більш виражений, ніж при моноінфекціях. Дослідники вважають, що саме змішане інфікування, за участю *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. Forsythia*, *F. nucleatum* є ключовим фактором розвитку пародонтиту, і засновують на цьому свої уявлення про патогенез і лікування даного захворювання. Висловлено припущення, що персистенція *T. Forsythia* в порожнині рота сприяє придушенню цитопротекторних механізмів, підтримує локальну запальну реакцію і сприяє її прогресуванню.

Інфекційні агенти виділяють бактеріальні токсини (ліпополісахариди, ліпотенову кислоту, мураміл-дипептид тощо) і хемотоксини. Залучені в осередок запалення поліморфноядерні лейкоцити, тромбоцити, моноцити і утворені з них макрофаги виділяють простагландини, які можуть прямо активувати остеокласти, а також, діючи на лімфоцити, стимулюють виділення ними остеокласт-активуючого фактора. Локальні та системні чинники в сукупності призводять до розвитку пародонтиту з вираженими запально-деструктивними змінами і резорбцією кісткової тканини [208-212].

Епітеліальне прикріплення, що оточує в нормі шийку зуба і щільно поєднане з кутикулою емалі, грає важливу роль в захисті навкол зубних тканин від проникнення інфекції і дії шкідливих агентів зовнішнього середовища. Воно являє собою «епітеліальний замок» або бар'єр. Однак для міцного з'єднання зуба з яснами необхідна сполучнотканинна строма ясен в

області шийки зуба і особливо волокна циркулярної зв'язки, які і обумовлюють щільне прилягання краю ясен до поверхні зуба, створюючи опору для епітеліального прикріплення. Розглядаючи проблему бактеріальної інвазії, слід зазначити, що саме порушення цілісності епітеліального бар'єру можна вважати етапною подією патогенезу, після якого до агресивної дії мікробних агентів приєднується потужний аутоімунний компонент, і захворювання набуває чіткі риси мультифакторіальної патології. Саме руйнування епітелію забезпечує доступ бактерій до глибоких відділів пародонту, де описані вище агресивні фактори, що поєднуються з аутоімунними патогенетичними елементами, призводять до руйнування пародонту.

Однак, слід зазначити, що незважаючи на численність публікацій в існуючих теоріях патогенезу хронічного пародонтиту є ряд серйозних протиріч. Так, при розгляді розрізнених джерел з'ясовується, що автори висловлюють прямо протилежні думки з приводу агресивності, інвазивності, а в деяких випадках – і патогенності різних збудників. Виникають питання з приводу фазності процесу, і переважання певних збудників на різних стадіях захворювання. Крім того, наголошується недолік даних, що дозволяють зв'язати роль патогенів з реактивністю організму в фізіологічних і патологічних умовах, а також із дією екзогенних факторів. Тобто, в цілому проблемі патоморфоза пародонтиту, як і раніше не приділяється достатньої уваги.

Механізми запально-дистрофічних змін тканин пародонту при хронічному пародонтиті. Генералізовані захворювання пародонту (пародонтит, пародонтоз) – є поліетіологічними захворюваннями з аутоімунним компонентом. У патогенезі пародонтиту послідовно беруть участь дуже багато складових імунної відповіді, які, в першу чергу, спрямовані на захист тканин ясен від бактеріальної агресії. Ці фактори, однак, можуть бути медіаторами деструкції пародонту. Захворювання розвивається в результаті взаємодії організму-господаря, мікробних агентів

та факторів навколишнього середовища. Найбільш важливу роль у патогенезі захворювань пародонту відіграють лейкоцити, які продукують різні цитокіни, хемокіни та інші медіатори і, таким чином, викликають відповідь організму-господаря – запалення тканин і деструкцію кістки.

Пародонтит розвивається в результаті складного каскаду запальних та імунологічних процесів у відповідь на агресію мікроорганізмів зубного нальоту. Нейтрофіли і макрофаги є найбільш значимими джерелами медіаторів запалення при пародонтиті. При пародонтиті тканини пародонту інфільтровані Т- і В-лімфоцитами, які активно беруть участь в продукуванні цитокінів та хемокінів. При пародонтиті цитокіни вивільняються здебільшого макрофагами і Т-лімфоцитами. Такі цитокіни, як інтерлейкін ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 і ІЛ-10, беруть участь в регуляції відповіді макроорганізму і індукують активацію В-клітин. Зміна цитокінового профілю створюють передумови для виникнення захворювання [213-215].

Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) [216-221] є ключовим медіатором запалення і регулює природну реакцію організму. Саме цей інтерлейкін вважають одним з найактивніших медіаторів деструкції тканин при пародонтиті. Ген ІЛ-1 кодує синтез протеїнів, найбільш важливими з яких при захворюваннях пародонта є ІЛ-1а, ІЛ-1 (агоніст) і антагоніст рецептора до ІЛ-1. ІЛ-1а і ІЛ-1b можуть активувати катаболізм сполучної тканини і резорбцію кістки за допомогою індукції вивільнення великої кількості простагландину E2 (PGE2) і секреції матричних металопротеїназ (ММП) фібробластами і моноцитами. Передбачається, що концентрація ІЛ-1а, ІЛ-1b і ІЛ-1ra в рідині ясеневі борозни знаходиться в прямому зв'язку з тяжкістю пародонтиту. Хронічний пародонтит характеризується збільшенням концентрації ІЛ-1b у рідині ясеневі борозни і значним зменшенням концентрації ІЛ-1. Відзначено, що рівень ІЛ-1b у рідині ясеневі борозни набагато вище при пародонтиті, ніж при гінгівіті або в разі відсутності захворювання. Крім того, підвищення концентрації ІЛ-1b було виявлено в ділянках з активною втратою прикріплення в порівнянні з пародонтитом в стадії ремісії, або зі здоровим

станом пародонту. Також було виявлено, що видалення відкладень і згладжування коренів призводить до зниження концентрації IL-1b у рідині ясеневі борозни. Більше того, використання антагоністів інтерлейкіну-1 дозволяє зменшити втрату кістки і деструкцію тканин, що дозволяє сподіватися на можливість їх застосування при проведенні пародонтологічного лікування в майбутньому.

В даний час великий інтерес з боку вчених викликає проблема поліморфізму гена IL-1. Можливо, саме такий поліморфізм впливає на продукцію IL-1 у відповідь на дію несприятливих факторів у певних індивідуумів. Поліморфний генотип може значною мірою збільшувати ризик розвитку пародонтиту. Причому небезпека захворювання пародонтитом зростає ще більше в поєднанні з деякими шкідливими звичками, наприклад курінням. Крім того, був відзначений зв'язок між поліморфізмом гена IL-1 і реакцією тканин на лікування. У пацієнтів, що мають позитивний генотип втрата прикріплення після завершення терапії була більшою. Однак, для вивчення ступеня впливу поліморфізму гена IL-1 на розвиток пародонтиту необхідні додаткові дослідження.

Ряд дослідників [222-226] висловлюють цікаві думки з приводу статевих диморфізму імунної функції (як вроджених її особливостей, так і набутої реактивності), зокрема, вони розглядають роль статевих стероїдів у регуляції і, особливо, вирішенні запального процесу при пародонтиті. У чоловіків на тлі пошкодження тканин з подальшим розвитком інфекції відзначається більш виражена запальна реакція, з підвищенням рівня цитокінів, у тому числі IL-1b і туморнекротизуючий фактор-альфа (TNF- α). Ряд епідеміологічних досліджень незаперечно свідчить про те, що ризик деструктивного пародонтиту в чоловічій популяції вище, ніж у жінок. Дослідники прийшли до висновку, що епідеміологічні відмінності обумовлені відмінностями генної регуляції запальної відповіді, зокрема, секрецією статевих стероїдів.

TNF- α [227-233] безпосередньо бере участь у запальному процесі, деструкції сполучної тканини і вивільненні матричних металопротеїназ. Подібно ЛПС-1, TNF- α стимулює резорбцію кістки, але менш активно, причому одночасно сприяє остеогенезу.

Збільшення концентрації TNF- α в периферичній крові в поєднанні з IL-1 викликає вивільнення аміних сполук, що володіють судинної активністю, фактора активації тромбоцитів і простагландин. Перераховані субстанції викликають формування набряку за допомогою збільшення проникності стінок капілярів, системної гіпертензії та диссеменованій внутрішньосудинній коагуляції, що може призвести до судинного колапсу або навіть смерті. З іншого боку, необхідно зазначити, що низька концентрація TNF- α і IL-1 в сироватці крові може сприяти утворенню атеросклеротичних бляшок в капілярах і індукувати фазу хронічної гіперкоагуляції, що веде до тромбоемболії і інфаркту міокарда. Наявність TNF- α і IL-1 в сироватці крові у пацієнтів, які страждають пародонтитом, може, хоча б частково, пояснити зв'язок між пародонтитом і атеросклерозом (зокрема, коронарних артерій) та інфарктом міокарда. Інфікований пародонт є резервуаром токсичних цитокінів та ЛПС, які проникають у системний кровообіг і викликають розвиток ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда.

При наявності пародонтиту була відзначена висока концентрація TNF- α . *Porphyromonas gingivalis* і *A. actinomycetemcomitans* в значній мірі стимулюють вивільнення TNF- α , IL-1 α і IL-1b. Ймовірно, TNF- α , IL-1b і PGE2 є основними активаторами синтезу матричних металопротеїназ, які руйнують тканини пародонту. Активація матричних металопротеїназ являє собою один з цитокінозалежних механізмів деструкції позаклітинного матриксу. Деякі дослідники вважають здатність певних мікроорганізмів (наприклад, *P. gingivalis*) викликати продукцію або активувати матричні

металопротеїнази в тканинах організму-господаря, що є основним патогенетичним механізмом розвитку пародонтиту.

IL-8 [234-238], моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (МХП-1) і тромбоцитарний фактор-4 є винятково потужними хемокінами. IL-8 виробляється моноцитами, лімфоцитами, кератиноцитами, ендотеліальними клітинами і фібробластами. IL-1, TNF- α і ЛПС є найбільш активними індукторами секреції IL-8. Висока концентрація IL-8 і МХП-1 була відзначена в клітинах прикріпленого епітелію і в запальних клітинах, інфільтруючих пародонтальні тканини при пародонтиті. Клітини епітелію ясен мають здатність регулювати експресію IL-8 у відповідь на агресію *A. actinomycetemcomitans* і підсилює реакцію нейтрофілів, що беруть участь в захисних механізмах організму-господаря. IL-8 так само, як лейкотриєн (Lt) B₄, приваблює нейтрофіли, але активують їх за допомогою інших процесів. IL-8, ймовірно, є найбільш важливим фактором, що приваблює нейтрофіли, на ранній стадії розвитку пародонтиту. Однак дослідження показали, що ЛПС клітинної стінки *A. actinomycetemcomitans* пригнічує секрецію IL-8 фібробластами ясен, уповільнює дозрівання В-клітин, а отже, і утворення антитіл [239-243].

Ряд дослідників [239-241, 244] звертають увагу на системні особливості пародонтиту, зокрема, за даними недавніх експериментів, хронічний пародонтит значною мірою корелює з підвищенням рівня С-реактивного білка, що, в свою чергу, супроводжується збільшенням концентрації циркулюючого IL-6 і IL-8. Інші дослідники відзначають кореляцію між концентрацією С-реактивного білка в сироватці і в гінгівальній рідині, і вважають останній ефект проявами системного процесу, а також пропонують використовувати тест на наявність С-реактивного білка в гінгівальній рідині в якості діагностичного маркера і при встановленні прогнозу. Очевидно, що дане питання, незважаючи на всю його перспективність, в даний час

недостатньо вивчено, а отримані відомості носять фрагментарний характер і не цілком систематизовані.

Роль Th1 і Th2 в патогенезі пародонтиту та їх вплив на особливості цитокінів залишаються вельми суперечливими [245-248]. Аналогічна пропорція клітин Th1 і Th2 була виявлена при пародонтиті важкого ступеня, що дозволяє припускати їх участь в регуляції патологічного процесу. Однак, збільшення кількості цитокінів, таких, як IL-2 і IFN- γ , описана у випадках пародонтиту у дорослих, що демонструє домінуючий вплив Т-хелперів 1-го типу.

Простагландин E2 продукується в основному активованими моноцитами, тромбоцитами, фібробластами, факторами за рахунок IL-1 β і TNF- α . Тканини пародонту можуть містити високі концентрації простагландину E2, що само по собі сприяє запаленню ясен і резорбції кістки [249-253]. Багато клінічних симптомів пародонтиту можуть бути віднесені на рахунок впливу простагландину E2, особливо на тлі присутності IL-1 і TNF- α . Простагландин E2 посилює активність багатьох клітин і синергічно взаємодіє з більшістю цитокінів, факторів росту і гормонів. На додаток до посилення проникності судинної стінки і вазодилатації, простагландин E2 є потужним індуктором секреції моноцитами і фібробластами матричних металопротеаз, які руйнують сполучну тканину. Крім того, простагландин E2 має виражену індуктивну активність щодо остеокластів, що призводить до резорбції кістки.

Тривале вивільнення ЛПС призводить до продукції катаболічних цитокінів [254]. Однак, під час загоєння рани моноцити, тромбоцити, фібробласти і інші клітини секретують анаболічні фактори росту, до яких відносяться тромбоцитарний фактор росту [255-258], інсулінозалежний фактор росту, фактор росту фібробластів і кісткові морфогенетичні протеїни. Діяльність перерахованих анаболічних молекул спрямована на реконструкцію позаклітинного матриксу, що досягається завдяки тому, що

фібробласти, клітини пародонтальної зв'язки і остеобласти після потрапляння в осередок секреції факторів росту ініціюють мітоз і сприяють секреції колагену і глікозаміногліканів. TGF-1 може брати участь в патогенезі пародонтиту. У запалених ясенних тканинах було виявлено велику кількість TGF-1-позитивних клітин, що дозволяє припустити захисну роль даного чинника при розвитку пародонтиту. У пацієнтів, хворих на діабет, а також у курців знижена здатність моноцитів секретувати фактори росту. Таким чином, репаративний моноцитарний фенотип може відігравати важливу роль у загоєнні ран і регенерації тканин.

Також слід зазначити, що деякі автори звертають увагу на роль речовини Р в житті альвеолярної кісткової тканини [259-265]. Ті ж автори визначають, що механізм остеокластогенеза, опосередкованого нейрпептидами, ще не цілком зрозумілий, однак припускають, що в цьому процесі активну участь бере гемоксигеназа-1. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що в диференціації остеокластів бере участь речовина Р, за рахунок збільшення ступеня експресії RANKL в клітинах пародонту, з активацією метаболічного NO-1. Автори акцентують увагу на важливості цього метаболічного шляху, оскільки припускають, що в подальшому саме цю ланку патогенетичного процесу можна буде використовувати в якості цільового об'єкту терапії, спрямованої на інгібування хронічного пародонтиту з резорбцією кісткової тканини.

Все більше авторів приділяє увагу генетичним аспектам патогенезу пародонтиту. Так, у міру накопичення даних досліджень стає ясно, що в деяких популяціях поліморфізм генів, що кодують IL1, IL6, IL10, рецептори вітаміну D і CD14 безпосередньо пов'язані з розвитком хронічного пародонтиту. Проте, слід відзначити значну варіабельність показників, отриманих в рамках досліджень. Ряд досліджень при цьому не враховували деякі важливі фактори ризику. Для вирішення поставленої проблеми необхідно проведення масштабних досліджень в більших когортах пацієнтів,

чітке фенотипування, контроль супутніх факторів ризику та проведення аналізу численних генів та їх поліморфізму.

Представлені дані свідчать про те, що незважаючи на збільшення розуміння молекулярно-клітинної взаємодії при розвитку пародонтиту, залишаються сумніви щодо ведучого патогенетичного механізму цього захворювання. Враховуючи складність імунологічної відповіді організму-господаря, наявний на сьогоднішній день значний обсяг фактичних даних практично не дозволяє вважати якийсь один медіатор маркером активності захворювання. Накопичений обсяг відомостей досить різномірний і фрагментарний. Відсутній системний підхід, який би дозволив постулювати єдину етіологічну і патогенетичну концепцію розвитку пародонтиту, з достатнім морфологічним обґрунтуванням.

Роль конституціональних факторів і супутніх захворювань у виникненні та формуванні клінічної картини хронічного пародонтиту. Не можна не враховувати роль станів, що компрометують загальну неспецифічну резистентність організму, і сприяють розвитку ряду патологічних процесів [266]. Привертає увагу спільність процесів, що супроводжують розвиток і подальшу генералізацію патології пародонту. В цілому, всі вказані захворювання і стани мають спільні риси – їм притаманні порушення мікроциркуляції, генералізоване зниження інтенсивності метаболічних процесів у тканинах (не тільки в тканини пародонту) і пригнічення механізмів імунної відповіді (як Т, так і В-ланок), з активацією каскадного механізму аутоімунних реакцій, описаних вище. Виникненню запальних змін у пародонті сприяють загальні захворювання організму, які знижують резистентність навколорубних тканин по відношенню до бактерій зубної бляшки. Найважливішими з них є: цукровий діабет, лейкемія, гіпо- та авітамінози, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, дерматологічні хвороби, вірусні захворювання, сечокам'яна хвороба та патологія нирок, інтоксикація, стрес, генетична схильність, куріння, дисфункція статевих залоз [267, 268].

Звертають на себе увагу особливості балансу процесів синтезу і деструкції колагену, зокрема, активність ряду протеолітичних ферментів та їх здатність до активації за присутності патогенів, а також на тлі прогресування аутоімунних запальних процесів [269, 270]. В даному випадку доцільно згадати про можливий патоморфоз захворювання, пов'язаний з індивідуальними особливостями протеаз, і схильністю до генералізації процесу при посиленому розпаді колагенових волокон. Слід зазначити, що незважаючи на наявність ряду матеріалів з цього питання, зв'язок між результатами лабораторних даних і клінічними матеріалами простежується недостатньо повно, більш того, відсутня систематизація, завдяки якій можливо було б інтегрування концепції особливостей активності протеаз в теорію патогенезу пародонтиту.

Аналогічні міркування виникають щодо особливостей активності HLA-системи. Перш за все, необхідно встановлення причинно-наслідкового зв'язку між розвитком патологічного процесу і поліморфізмом генів HLA-класу. Також висунуті припущення про варіабельність гаплотипа гена IL8 як прогностичного чинника розвитку пародонтиту та генералізації процесу [113]. Доцільно в даному випадку говорити про індивідуальні особливості геному з тенденцією до гіперреактивності, з подальшою каскадною активацією механізмів, які призводять до дистрофії і резорбції, або про окремий випадок загальних для імунної системи процесів, в результаті контакту зі збудником або під дією запальних чинників? Також виникає ряд питань щодо балансу факторів запалення і протизапальних факторів. Чи слід пригнічення локального синтезу і секреції протизапальних факторів вважати результатом впливу патологічних факторів, або ж це природний механізм аутоімунних запальних реакцій в умовах пародонту?

Недолік надходження в організм вітаміну С і D позначається на сполучнотканинних елементах пародонту, що призводить до розпушення тканин пародонта і до підвищення проникності міжклітинних структур і капілярів. При хронічній патології нирок і печінки в пародонті відзначаються

дисметаболичні процеси, що ведуть до загального пригнічення репаративних функцій з подальшим переважанням резорбції кістки [271, 272].

Істотні зміни в тканинах пародонту виникають у пацієнтів з цукровим діабетом [273, 274]. Лікування та реабілітація таких хворих представляють значні труднощі. Причинно-наслідкові зв'язки між цукровим діабетом і патологією пародонту полягають у посиленні патогенної дії як локальних, що діють безпосередньо в тканинах пародонту (у вигляді бактеріальних бляшок, а також інвазії мікроорганізмів у тканини пародонту), так і системних факторів, які залежать від загального стану організму пацієнта. Також слід розглянути роль порушень мікроциркуляції, типових для діабету, які, в додатку до середовища пародонту, реалізуються в зниженні репаративної здібності і переважанні дистрофічних, а у важких випадках – і некротичних процесів. Патологія пародонту в осіб з наркотичною залежністю відображає загальні зміни в організмі. У 79% опійних наркоманів у віці 18-25 років в 2,2 рази частіше, ніж в осіб, які не вживають наркотики, розвиваються запальні захворювання пародонту. У більшості наркоманів спостерігаються хронічний генералізований катаральний гінгівіт і пародонтит. ВІЛ-інфекція, виразом якої є ослаблення імунної системи з низкою опортуністичних захворювань, служить одним з патогенетичних факторів розвитку запальних захворювань пародонту. Важливим патогенетичним механізмом запальних процесів в пародонті у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є дисбаланс між імунними та неспецифічними механізмами захисту порожнини рота, а також зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8, який відображає загальний стан імунної системи організму.

Стан пародонта змінюється в залежності від стану центральної нервової системи. Очевидь, що функціональний стан центральної нервової системи, що розглядається як багаторівнева інтерактивна система зворотних зв'язків, надає всебічний вплив на будь-які процеси в організмі [275-277].

За одностайною думкою провідних фахівців в області охорони здоров'я, стрес і хронічний невроз є неминучими супутниками життя

сучасної людини, що зумовлено рядом соціально-економічних факторів. В даний час терапевтичний вплив саме на ці патогенетичні ланки вважається одним з найбільш перспективних напрямків терапевтичної стратегії в цілому. Подальша розробка методології подібного терапевтичного підходу сприятиме поліпшенню результативності лікування та підвищенню якості життя пацієнтів.

Хронічний стрес [278, 279], як один з найбільш поширених патологічних процесів, безпосередньо залежить від інтерактивної функціональної рівноваги гіпоталамічної і адреналової систем. Зокрема, зазначається тісний зв'язок деструкції та дисфункції пародонту з порушеннями нейроендокринної регуляції. Є експериментальні докази участі основних механізмів стрес-синдрому у пошкодженні пародонту. Існує ряд клінічних спостережень ролі стресорних факторів у пошкодженні пародонту. Очевидно також захисний вплив стресопротективних речовин на тканини пародонту [61].

Тривалі негативні емоції, а також сильні короточасні стресові впливи збільшують частоту і важкість захворювань пародонту. При негативних емоціях в пародонті відбувається тривале підвищення тону судин. У крові збільшується вміст глюкокортикоїдів, що викликають катаболічні процеси, що призводить до уповільнення відновних процесів у клітинах. У тканинах активується перекисне окислення ліпідів, що призводить до збільшення вмісту вільних радикалів, які надають токсичну дію на клітини. Виражений вплив на пародонт чинить хронічний емоційний стрес [280]. При цьому, в пародонті відбувається порушення обміну речовин, в першу чергу, ліпідів, збільшується утворення перекисів ліпідів. Вони надають шкідливу дію на тканини пародонту і прискорюють інволюцію. Введення в організм антиоксидантів на тлі хронічного емоційного стресу – профілактична міра проти руйнування пародонту оксидами [281-285].

Висловлені міркування, безумовно, цікаві, проте, очевидний недолік представлених фактографічних матеріалів полягає у відсутності зв'язку між

представленими даними про патологію пародонту і концепцією фазності стресу. Дійсно, подібні явища цілком укладаються в концепцію фази виснаження, для якої характерно переважання дистрофічних (і, як окремий випадок – резорбтивних) процесів, і, тим не менш, повністю відсутні дані про реакцію тканин пародонта на гостру фазу стресу, для якої характерно пригнічення процесів запалення. Недолік відомостей про репаративні властивості пародонту в гострій фазі стресу потребує подальших досліджень.

Частково зазначені недоліки пояснюються відсутністю адекватної експериментальної моделі для вивчення патогенезу пародонтиту [277, 278]. Одним з найбільш важливих факторів, що компрометують валідність і універсальність отриманих відомостей, є неможливість всебічного врахування різних механізмів компенсації та боротьби зі стресом, які часто позначаються ємним, проте не цілком валідованим терміном «стресостійкість». Незважаючи на вказані складнощі, накопичений обсяг відомостей однозначно свідчить про те, що психологічний стрес, особливо – тривалий, є фактором ризику патології пародонта, який слід враховувати при розробці терапевтичної стратегії.

Розвитку запальних процесів у тканинах пародонта сприяють порушення в сфері статевих гормонів [286, 287]. При зниженій екскреції естрогенів виявляється атонічний стан капілярів, анемічність ясен, а, як відомо, ішемія, порушення кровопостачання тканин сприяють виникненню запалення. Клінічний досвід показав, що явища гіперплазії ясен, викликані переважним впливом естрогену, спостерігаються при великій тривалості циклу (з інтервалами між менструаціями більше 30 днів), а також при пізньому настанні менструації (14-15 років). На жаль, більш докладні відомості з цього приводу, які могли б дозволити обґрунтувати зв'язок між порушенням балансу статевих гормонів і темпами розвитку пародонтиту відсутні. Для підтвердження отриманих даних і більш чіткого виділення факторів ризику патології пародонту необхідно проведення більш

репрезентативних досліджень, і ретельне методологічне опрацювання їх дизайну, яке б сприяло об'єднанню розрізнених даних в єдину концепцію.

1.2. Вплив несприятливих факторів довкілля на перебіг хронічного пародонтиту

Генералізовані захворювання пародонту в сучасних екологічних умовах прогресивно розвиваються на тлі поєднаних нейро-ендокринних зрушень і дії малих доз радіації і остеотропних радіонуклідів - Sr90, Cst17 [288-291].

Найбільшим є ризик радіаційного ураження саме молодих кісткових клітин – преостеобластів і остеобластів. Остеобласти виділяють в міжклітинні простори полімери колагенових фібрил, на поверхні яких протікають процеси мінералізації. Порушення функції остеобластів призводить до гальмування утворення кристалів гідроксиapatиту. Преодонтобластичний "пробіл" – результат специфічної дії Sr90. Зазначені ефекти можуть призводити до патоморфозу пародонтиту [292-295].

Інкорпорований радіоактивний стронцій викликає дисбаланс у співвідношенні остеобласти–остеокласти, що порушує ремоделювання кісткової тканини і служить пусковим механізмом деструкції кісток.

Альвеолярна кістка – критичний компонент тканин пародонту, здатна поглинати остеотропні і міотропні радіонукліди – Sr0 (99%) і Cs, 37 (8%), шляхом заміщення кальцію в кристалах гідроксиapatиту, створюючи джерело хронічного випромінювання, з утворенням остеопорозу губчастої речовини [296 - 298].

У несприятливих екологічних умовах після Чорнобильської аварії, поряд з впливом підвищеного радіаційного фону, має суттєве значення інкорпорація радіонуклідів, які надходять в організм з біологічного харчового ланцюжку і інгаляційним шляхом.

В сучасних економічних та екологічних умовах має місце неповноцінне харчування, обтяжене інкорпорацією радіонуклідів внаслідок катастрофи на Чорнобильській АЕС. Істотна негативна роль аліментарного фактора посилюється і тим, що в харчуванні населення України спостерігається різкий дефіцит (42% від рекомендованих величин) кальцію [288, 290, 291].

Таким чином, очевидна роль факторів зовнішнього середовища, зокрема – іонізуючої радіації в генезі пародонтиту. Особливу важливість цей аспект набуває при розгляді проблеми захворювань пародонту в Україні, з урахуванням наслідків техногенної катастрофи 1986 року на ЧАЕС.

Говорячи про екзогенні фактори, що сприяють розвитку пародонтиту, слід підкреслити концепцію мультифакторності захворювання, описану вище. При розгляді матеріалів очевидний недолік відстеження взаємодій між екзо- і ендогенними факторами, зокрема, не завжди враховується загальний рівень резистентності організму та інтенсивності репаративних процесів. Виникають питання з приводу стадійності деструктивних процесів, обумовлених екзогенними факторами, і їх залежності від реактивності організму. В цілому, в даному аспекті чітко відстежується найбільш актуальна проблема розуміння патогенезу пародонтиту: при всій великій кількості фактографічного матеріалу відсутня єдина збалансована концепція розвитку захворювання, в результаті чого представлені відомості, при їх спільному розгляді, носять розрізнений і, в деякій мірі, суперечливий характер.

1.3. Сучасні методи профілактики та лікування хронічного пародонтиту

Проблема лікування хворих на генералізований хронічний пародонтит є досить актуальним питанням клінічної стоматології. Виходячи з того, що в сучасних умовах реєструється збільшення випадків хронічного пародонтиту серед пацієнтів молодого працездатного віку це питання окрім медичних аспектів набуває соціально-економічного значення. Тому вирішення

проблеми, насамперед профілактики, а також лікування пародонтиту, дозволить значно покращити якість життя пацієнтів, що є запорукою ефективності терапії у сучасній медичній практиці [299].

Головна мета лікування захворювань пародонту – стабілізація патологічного процесу, попередження прогресування запально-деструктивних змін в тканинах пародонту та профілактика ускладнень. Вибір методів терапії залежить від ступеня важкості та особливостей клінічного перебігу захворювання. У сучасних умовах комплексне лікування хронічного пародонтиту являє собою сукупність етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії, що реалізується терапевтичними, хірургічними та ортопедичними методами лікування. Загалом лікування повинно бути спрямоване на ліквідацію осередків запалення у тканинах пародонту, усунення пародонтального карману, стимуляцію репаративного остеогенезу [300].

Консервативне лікування захворювань пародонту поділяється на місцеву та системну терапію. Згідно з найпоширенішою концепцією патогенезу хронічного пародонтиту, мікробною, дисбіотичні зміни у ротовій порожнині у хворих є наслідком порушення взаємодії антимікробних систем макроорганізму з мікроорганізмами порожнини рота [301]. Таким чином, етіотропна терапія базується на принципах проведення доцільної антибіотикотерапії, корекції дисбалансу мікрофлори слизової оболонки ясен, використанні пробіотиків, а для профілактики виникнення захворювання велике значення має дотримання правил гігієни порожнини рота [302, 303].

Серед антимікробних засобів у стоматології використовують цілий арсенал місцевих антисептиків (хлогекидин, лістерін, триклозан, діоксидин, мірамістін та ін.). Найбільш розповсюдженим при захворюваннях пародонту вважається хлоргексидина біглюконат, однак до негативних наслідків його довготривалого використання можна віднести його подразнюючу дію, алергізацію, зміну кольору та десквамацію епітелію [304].

У зв'язку з великим різноманіттям механізмів колонізації та вірулентністю патогенних мікроорганізмів субгінгівальної бляшки у багатьох випадках тільки гігієнічних заходів та використання антисептиків являється недостатнім, тому вкрай необхідним є застосування антибіотиків та сульфаніламідів місцевої та системної дії [305].

При дослідженні можливості використання різних антибіотиків при пародонтиті встановлено досить високу ефективність представників групи тетрацикліну та лінкоміцин, що активні по відношенню багатьох грампозитивних та грамнегативних штамів, актиноміцетів, спірохет, рикетсій, мікоплазм та хламідій. Окрім того він здатен нейтралізувати дію колагеназ мікробних клітин, та колагеназ, що утворюються при запаленні у пародонті [306]. Експериментальним шляхом доведена здатність моноцикліну пригнічувати колагенолітичну активність лейкоцитів [305].

Особливе місце серед антибактеріальних препаратів посідає метронідазол, що виявляє високу терапевтичну активність у відношенні до анаеробної мікрофлори. Ця його властивість дозволяє впливати на мікрофлору, що розташована глибоко у пародонтальних карманах [307, 308]. У літературі широко висвітлюються результати клінічного застосування різноманітних препаратів з імідазолами. Привертає увагу можливість використання метронідазолу у поєднання з фізіотерапевтичними методами лікування, зокрема, фотофорез геля Метрогіл Дента у схемі комплексного лікування пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом [309]. Автори вважають, що запропонований фізико-фармакологічний метод є взаємодоповнюючим та здатен потенціювати ефект консервативного лікування. Лазерна енергія сама по собі сприятливо впливає на стан слизової оболонки ротової порожнини. При паралельному застосуванні фармпрепарату антибактеріальної дії лікування пародонтиту стає більш патогенетично орієнтованим.

Вищенаведені представники арсеналу антимікробних препаратів є досить ефективними, але все ж таки мають певні недоліки. Так, довготривале

місцеве застосування антибіотиків може призвести до виражених зсувів мікробіоценозу у ротовій порожнині та викликати розвиток антибіотикорезистентності, активацію грибової мікрофлори, а у деяких випадках розвиток опортуністичної інфекції. Системне застосування антибіотиків також не є небезпечним, оскільки має ризик виникнення алергії, інтоксикації та пригнічення імунної системи у цілому [310]. Таким чином, антибактеріальну терапію не можна призначати без корекції порушень загального стану організму, зокрема нейрон-гуморальних та імунних розладів. Тому сучасні принципи терапії пародонтиту як мультифакторіального захворювання повинні базуватися на одночасному впливові на декілька ланок патогенезу, зокрема не тільки на мікробний агент, а й на стимуляцію імунного захисту.

Доповнення антибактеріальної терапії препаратами, що впливають на імунний захист дозволило підвищити ефективність консервативного лікування хронічного катарального гінгівіту та генералізованого пародонтиту [311]. Автор у комплексі з традиційною антибактеріальною терапією використовував індуктор інтерферону – циклоферон та імуномодулятор – поліоксидоній. Це дозволило скоротити строки ліквідації осередків запалення та отримати виражений клініко-лабораторний ефект у більш ніж 80% пацієнтів.

Останнім часом в якості антимікробних засобів набувають визнання стоматологів пектинмісткі препарати, оскільки володіють такими властивостями, як бактерицидна, радіопротекторна, сорбційна, кератопластична і протизапальна дії [312]. Наведено данні про ефективність препарату Пектодент. Причому автор наголошує на тому, що препарат не впливав на якісну характеристику мікрофлори ротової порожнини, але знижував вміст патогенних чинників, що свідчить про збереження біоценозу слизової оболонки і тому є вкрай важливим, особливо при необхідності довготривалого лікування.

Оскільки значення збереження біоценозу при лікуванні пародонтиту є досить актуальним, комплексне лікування стає неможливим без поповнення нормальної мікрофлори. З цією метою в стоматологічній практиці використовуються пробіотики (біфідумбактерін, лактобактерін), синбіотики (бактулін), пребіотики (інулін, біофлавоноїди), імуностимулятори (поліоксидоній) та адаптогени (бемітіл, біотит С) [313]. Автори запропонованого підходу до лікування наголошують на необхідність використання даного методу у хворих з наявністю ознак порушення нейроендокринної регуляції процесів життєдіяльності, оскільки саме такий контингент пацієнтів має схильність до хронічного перебігу захворювання.

Виходячи з базових аспектів патогенезу хронічного генералізованого пародонтиту сучасне консервативне лікування неможливе без призначення протизапальних препаратів. Загальні принципи лікування пародонтиту тісно пов'язані з уявленнями о причинах виникнення та механізмів розвитку запалення у тканинах пародонту. Протизапальна активність, як стероїдів, так і нестероїдних препаратів, реалізується завдяки їх здатності впливати на метаболізм арахідонової кислоти та пригнічувати синтез медіаторів запалення. Це зменшує проникність капілярів, стабілізує лізосомальні мембрани та гальмує вихід лізосомальних гідролаз. Інактивація прозапальних агентів також призводить до гальмування проліферативних процесів та міграції клітин в осередок запалення [314-318].

Якщо більш детально розглядати препарати даної групи, слід зазначити, що ефективнішими є стероїди, зокрема, якщо це стосується пародонтиту, тому що згідно існуючим концепціям патогенезу хронічного пародонтиту здебільшого підкреслюють роль саме аутоімунного запалення, а як відомо, при аутоімунних процесах ефективність нестероїдних засобів поступається стероїдам. Однак, застосування глюкокортикоїдів має цілий ряд побічних дій та протипоказань. Найбільш суттєвим недоліком стероїдної терапії на нашу думку являється індукована стероїдами імуносупресія. В умовах дисбіоценозу у ротовій порожнині, що має місце при пародонтиті,

досить важливо забезпечення адекватного функціонування неспецифічного імунного захисту як на місцевому рівні, так і в організмі в цілому. Тому призначення препаратів з протизапальними властивостями вимагає детального вивчення особливостей перебігу запального процесу в кожному окремому випадку з урахуванням індивідуальних особливостей імунної відповіді, гормонального фону, метаболізму тощо.

Оскільки інфекційно-запальні процеси завжди супроводжуються дисбалансом продукування прозапальних та протизапальних цитокінів, що як продукти з обмеженим радіусом дії виявляють блокувальну дію на патологічне вогнище лише за умови високої локальної концентрації протизапальних кінінів, найперспективнішим, на думку деяких дослідників, методом комплексної терапії генералізованого пародонтиту є локальне застосування аутоімунних або алогенних цитокінів [314]. Однак, слід зазначити, що незважаючи на стрімкий розвиток сучасної фармакології даний напрямок терапії ще не має широкого розповсюдження і потребує подальшого вивчення.

Відомо, що на розвиток запально-деструктивних процесів впливає рівень полових гормонів. З'ясовані гендерні відмінності у перебігу запальних процесів при генералізованому пародонтиті, та вікові зміни реактивності організму у зв'язку з різним рівнем полових стероїдів [319, 320]. Встановлено, що у жінок в період менопаузи переважає катаболічний напрямок метаболізму та існує дефіцит кальцію, що може посилювати інтенсивність дезорганізації сполучної тканини та деструкції кістки, тому автори пропонують проводити спрямовану корекцію виявлених змін, що дозволить підвищити ефективність лікування проблем пародонту.

Лікування хронічного пародонтиту, як мультифакторіального захворювання, неодмінно повинно включати препарати, що підтримують неспецифічну резистентність організму на належному рівні в умовах дії стресових факторів. До препаратів, яким притаманні такі властивості безперечно відносяться антиоксиданти прямої та непрямой дії. Основними

ланками впливу антиоксидантів при лікуванні пародонтиту є їх здатність стабілізувати клітинні мембрани та нейтралізувати перекиси. Так, на експериментальній моделі пародонтиту у щурів досліджували активність каталази та рівень малонового діальдегіду при корекції патологічних змін комбінацією препаратів антиоксидантної та адаптогенної дії [321]. Встановлена здатність запропонованих препаратів проявляти не тільки антиоксидантну, але й протизапальну та остеотропну дію на тканини пародонту експериментальних тварин.

Також доведена терапевтична ефективність вітамінних препаратів з антиоксидантною дією, зокрема препарату Остеовіт [322]. Автори підкреслюють, що запропонована ними композиція сприяє поліпшенню клінічного стану пародонта та нормалізації активності фосфатаз у хворих на генералізований пародонтит першого ступеня.

На нашу думку, використання антиоксидантів у комплексній схемі лікування пародонтиту є невід'ємною частиною впливу на багаторівневий ланцюг патогенезу даної патології. Причому, більш доцільним є призначення антиоксидантів непрямої дії, оскільки на відміну від прямих антиоксидантів, вони беруть участь в синтезі антиоксидантних ферментів та мають потужні протизапальні властивості, завдяки чому здатні не тільки нейтралізувати надлишок перекисів, а й впливати на організм взагалі, підтримуючи неспецифічну резистентність та стресостійкість, що є вкрай важливим в сучасних умовах лікування хронічного пародонтиту.

Досить перспективним на сьогоднішній день при лікуванні хронічного пародонтиту є застосування препаратів з комплексною дією. Одним з прикладів є препарат мексидол, якому притаманна низка ефектів, зокрема, антиоксидантна та мембранопротекторна дії з антигіпоксичним, ноотропним та анксиолітичним впливами [323, 324]. Мексидол поліпшує енергетичний обмін клітин за рахунок активації функції мітохондрій, пригнічує вільнорадикальне окислення ліпідів мембран, підвищує активність антиоксидантних ферментів, зокрема, супероксиддисмутази, стабілізує

мембрани еритроцитів та тромбоцитів, пригнічує синтез тромбоксану А₂, лейкотриєнів та стимулює продукцію простагліцину, модулює активність іонних каналів, посилює компенсаторну активацію аеробного гліколізу. Завдяки багатогранності впливу мексидолу, призначення подібних препаратів має патогенетичне обґрунтування, але слід враховувати, що у кожному конкретному випадку спостерігається переважання одного з механізмів ініціації та прогресування ланцюгу патологічних процесів при пародонтиті, тому доцільним є призначення препаратів з урахуванням індивідуальних особливостей перебігу захворювання.

В останні роки все більшої уваги заслуговують немедикаментозні методи терапії пародонтиту, які можуть замінити або суттєво зменшити потреби в фармакологічних препаратах і при цьому здатні впливати на різні сторони патологічного процесу, сприяти регуляції порушеного гомеостазу та поліпшувати загальний стан організму. До таких методів відноситься фізіотерапія, зокрема озонотерапія [325]. Озон є досить потужним окислювачем. Завдяки таким його властивостям він має великий спектр дії проти бактерій, вірусів, грибків та простіших. При цьому на відміну від антисептиків озон не чинить руйнуючої та подразнюючої дії на тканини пародонту. Також озон позитивно впливає на реологічні властивості крові та призводить до активації NO-синтетази завдяки чому реалізує вплив на судини, викликаючи їх розширення, що сприяє збільшенню перфузії у тканинах.

Серед фізіотерапевтичних методів лікування хронічного генералізованого пародонтиту широко використовується магнітне поле, як самостійно у вигляді магнітотерапії, так і в якості фонофорезу лікарських засобів [326]. Магнітне поле покращує кровопостачання тканин, зменшує запалення та набряк, нормалізує процеси перекисного окислення ліпідів, стимулює репаративні процеси в кістковій тканині та посилює ефект антимікробних засобів.

У комплексній терапії пародонтиту поряд з консервативними методами лікування велика роль відводиться хірургічним методам, що спрямовані на ліквідацію осередків хронічного запалення, усунення пародонтальних карманів, припинення деструкції тканин пародонта. Показання до проведення хірургічного лікування залежать від глибини пародонтального карману та ступеня резорбції кісткової тканини. На сьогодні існує три метода, що забезпечують регенерацію періодонту: спрямована тканинна регенерація, застосування факторів росту та застосування емалевих матричних протеїнів, котрі використовуються разом з остеопластичними матеріалами [327-329].

Головною метою пародонтальної хірургії є створення функціонально оптимальних умов для поліпшення гігієни порожнини рота, шляхом усунення вроджених вад прикріплення вуздечки, збільшення ширини зубо-ясеневого прикріплення [330]. Таким чином, пародонтальна хірургія відрізняється тим, що спрямована не тільки на усунення негативних наслідків патологічного процесу, а й на попередження прогресування захворювання та подальшого руйнування тканин пародонту. Завдяки таким відмінностям ця сфера хірургічної стоматології отримує патогенетичну спрямованість. Однак, хірургічне лікування незважаючи на позитивні ефекти також має деякі недоліки. Найголовнішими з них залишаються протипоказання до проведення операції (системний остеопороз в активній фазі, захворювання крові, декомпенсація загально соматичних захворювань, зокрема, цукрового діабету). Неефективність хірургічного лікування в окремих випадках є наслідком порушення неспецифічної резистентності організму, агресивності патогенної мікрофлори, низьких темпів регенерації тканин. Тому, у літературі досить активно обговорюється питання застосування спеціальної тактики ведення передопераційного та післяопераційного періодів при пародонтальній хірургії, з урахуванням основних ланок складного патогенезу хронічного генералізованого пародонтиту [326, 331].

Виходячи з того, що головна мета лікування пародонтиту полягає у збереження функціонального стану тканин пародонту та попередженні руйнування альвеолярної кістки, у теперішній час жваво обговорюється питання можливості використання різноманітних засобів, що впливають на перебіг репаративного остеогенезу. У зв'язку з цим велику увагу дослідники приділяють вивченню і розробці трансплантатів, враховуючи при цьому цілий ряд факторів, а саме: якість матеріалу і його остеоіндуктивний потенціал, доступність і простоту отримання, безпеку, біологічну сумісність і імунологічну відповідність, швидкість відновлення васкуляризації [330]. Велика розмаїтість і численність остеопластичних матеріалів, що застосовуються сьогодні в стоматології свідчить про відсутність універсального препарату для заповнення кісткових порожнин [332].

В останні роки з'явилися перспективні розробки по застосуванню в різних областях медицини клітинного субстрату культур, зокрема аллофіброblastів [333]. Культивування і трансплантацію вирощених *in vitro* фіброblastів здійснюють на поверхні мікроносіїв і різних плівок або у вигляді «дермального еквіваленту».

У хірургічній пародонтології досвід застосування культивованих аллофіброblastів, як оптимізаторів ранового загоєння на сьогоднішній день незначний. У доступній нам літературі ми не зустріли робіт з вибору оптимального носія аллофіброblastов і створення композицій на основі клітинної культури аллофіброblastов і остеопластических матеріалів для хірургічного лікування пародонтиту.

Новітні технології відновлюваної медицини у теперішній час навіть неможливо уявити без використання стовбурових клітин. Не є винятком і пародонтологія. Використання стовбурових стромальних клітин відкриває нові можливості для реституції тканин різного фенотипу, включаючи і ті, відновлення яких вимагає диференціювання в багатоклітинні типи, що належать, у тому числі за своїм походженням, різним зародковим лісткам. Перші результати експериментів по трансплантації стовбурових клітин в

глибокі дефекти тканин пародонта показали високу ефективність проліферації і цитодиференцировки, притаманні комплексу тканин опорного апарату зуба і поліпшенню його регенерації. Однією з передумов до розширення досліджень в галузі трансплантації стовбурових клітин є ідентифікація малоінвазивного джерела для отримання цих клітин [334].

Трансплантовані в зону тканинного пошкодження стовбурові клітини, опиняючись в специфічному мікрооточенні, взаємодіють з ним через послідовну експресію факторів росту, інших сигнальних молекул, за допомогою формування адгезивних і комунікативних контактів між клітинами. Це регулює процес проліферації трансплантованих клітин, а також активацію резидентних клітин, що оточують тканинний дефект, для індукції в осередку морфогенетичних ефектів. Вивчення характеру молекулярних взаємодій між стовбуровими стромальними клітинами та їх мікрооточенням дозволить розробляти нові клітинні технології.

Підсумовуючи викладені факти можна дійти певних висновків про основні напрямки досліджень етіології, патогенезу, профілактики та лікування хронічного пародонтиту, відокремити невирішені проблеми. При розгляді концепцій етіо-патогенезу пародонтиту слід враховувати, що дане захворювання відноситься до розряду мультифакторіальної патології. Основною характеристикою мультифакторіальних захворювань є те, що їх виникнення, а також клінічний перебіг залежать від комбінації екзогенних і ендогенних факторів, причому в етіо-патогенезі окремих захворювань основну роль відіграють фактори зовнішнього середовища, а в деяких - геномні особливості, а також індивідуальні особливості біохімічних процесів. Сучасна тенденція до реформування моделі пародонтиту та пошуку несуперечливої етіо-патогенетичної концепції зводиться саме до аналізу багаторівневих взаємодій зазначених груп чинників.

У сучасних екологічних і соціально-економічних умовах в розвитку пародонтиту спостерігається поєднання дій фонових системних факторів зі специфічними факторами зовнішнього середовища. У зв'язку з цим виникла

необхідність вдосконалення інтегрального, комплексного підходу до лікування хворих на пародонтит з урахуванням сучасних екологічних умов, своєрідності фонові патології.

Необхідно ще раз підкреслити важливість патоморфозу пародонтиту. На жаль, незважаючи на всю очевидність цієї ланки, на сьогоднішній день доводиться констатувати, що дане питання недостатньо вивчене. Більшість досліджень в даній області зводяться до опису впливу різних факторів, і в цій сфері дійсно досягнуто певний результат - є ряд надзвичайно деталізованих робіт, присвячених окремим аспектам етіології, патогенезу та лікування пародонтиту. Тим не менш, доводиться визнати, що незважаючи на глибину та деталізацію окремих досліджень, вони зводяться до накопичення фактографічного матеріалу, і створюють фрагментарну картину, не дозволяє цілком оцінити проблему етіології, патогенезу та можливостей лікування пародонтиту. В результаті, розроблені методи лікування та профілактики страждають є недостатньо ефективними, так як не існує єдиної терапевтичної стратегії, спрямованої на основні ланки патогенезу пародонтиту. Саме створення єдиного, системного підходу до етіології і патогенезу пародонтиту, з урахуванням пріоритетної ролі патоморфоза даного захворювання, дозволить досягти успіхів у діагностиці, лікуванні та профілактиці, що, враховуючи значну поширеність хронічної патології пародонта, матиме соціально-економічний ефект, сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів.

Результати розділу опубліковані в наступних статтях, надрукованих в фахових виданнях.

1. Подгаецкая О.Е. Этиология и патогенез хронического генерализованного пародонтита / О.Е. Подгаецкая, С.А. Шнайдер // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 127–130.

2. Шнайдер С.А. Патогенез действия ионизирующего облучения на состояние пародонта / С.А. Шнайдер // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 2. – С. 81 – 84.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Лабораторні тварини та моделювання експерименту

Експериментальні дослідження проведені на 750 щурах лінії Вістар, у відповідності до науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними [335] та положень „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей”. Дослідження планували враховуючи основні положення моделювання експериментів по вивченню спадкових ефектів у ссавців [336] та рекомендацій по проведенню доклінічних досліджень пародонтопротекторних засобів [337]. Комісією з біоетики ОНМедУ встановлено відсутність порушень норм біоетики під час проведення досліджень (протокол № 7 від 4.11.2011 р.).

У відповідності до мети та задач дослідження всі експериментальні тварини були поділені на наступні групи:

I. Тварини, отримані від інтактних щурів (315 щурів).

II. Тварини, отримані від γ - опромінених сумарною дозою 1,0 Гр самців і самок (435 щурів).

У свою чергу перша група складалася з підгруп:

– у першій підгрупі (30 тварин) - досліджували морфогенез тканин пародонту на різних етапах постнатального онтогенезу. Досліджували гістотопорграфію пародонту, стан тіол-дисульфідної системи, обмін біополімерів сполучної тканини, активність ферментів слини. Тварин виводили з експерименту на 3, 6, 9, 12, 18 та 24 місяці життя; Група сформована з метою отримання показників, що характеризують вікову

динаміку змін морфофункціональних властивостей тканин пародонту за фізіологічних умов.

– у другій підгрупі (90 тварин) – досліджували перебіг хронічного пародонтиту. Група сформована задля з'ясування перебігу пародонтиту у щурів, народжених інтактними тваринами, для формування групи порівняння;

– у третій групі (15 тварин) досліджували вплив хронічного емоційно-больового стресу на стан тканин пародонту. Група сформована для дослідження механізмів стрес-індукованих пошкоджень тканин пародонту та формування передумов для виникнення пародонтиту;

– в четвертій групі (30 тварин) досліджували особливості перебігу хронічного пародонтиту відтвореного на тлі хронічного емоційно-больового стресу. Група сформована для дослідження механізмів стрес-індукованого патоморфозу хронічного пародонтиту;

– в п'ятій групі (60 тварин) досліджували особливості перебігу хронічного пародонтиту у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази; група сформована для дослідження значення спадкових особливостей метаболізму сполучної тканини для ініціації і патоморфозу хронічного пародонтиту;

– в шостій групі (90 тварин) досліджували ефективність препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові та препарату групи тіопоетинів для лікування хронічного пародонтиту. Група сформована з метою оцінки ефективності запропонованої експериментальної терапії хронічного пародонтиту.

Друга експериментальна група складалася з таких само підгруп:

– у першій (60 тварин) - досліджували морфогенез тканин пародонту на різних етапах постнатального онтогенезу тварин, отриманих від γ -опромінених попередників. Перед проведенням досліджень тварин розподіляли на дві частини: тварин у яких виявлена радіаційно-індукована

нестабільність геному, і у яких вона була відсутня. Досліджували гістотопорграфію пародонту, стан тіол-дисульфідної системи, обмін біополімерів сполучної тканини. Тварин виводили з експерименту на 3, 6, 9, 12, 18 та 24 місяці життя. Мета досліджень в групі – надати характеристику порушень (за їх наявності) морфогенезу тканин пародонту у щурів народжених γ -опроміненими тваринами. Оцінити роль нестабільності геному у виникненні порушень морфогенезу тканин пародонту у самців, отриманих від γ -опромінених попередників;

– у другій (180 тварин) – досліджували перебіг хронічного пародонтиту. Метою досліджень в групі біло з'ясування механізмів патоморфозу хронічного пародонтиту у тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному, також моделювали пародонтит у тварин, отриманих від γ -опромінених щурів, але у яких не виникло радіаційно-індукованої нестабільності геному;

– у третій (15 тварин) досліджували вплив хронічного емоційно-больового стресу на стан тканин пародонту самців з радіаційно-індукованою нестабільністю геному. Мета досліджень: з'ясувати особливості стрес-індукованих змін тканин пародонту у тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному;

– в четвертій підгрупі (30 тварин) досліджували особливості перебігу хронічного пародонтиту відтвореного на тлі хронічного емоційно-больового стресу у нащадків γ -опромінених тварин. Мета досліджень: з'ясувати механізми радіаційно- та стрес-індукованого патоморфозу хронічного пародонтиту;

– в п'ятій (30 тварин) досліджували особливості перебігу хронічного пародонтиту у щурів з радіаційно-індукованою нестабільністю геному та з різною активністю N-ацетилтрансферази. Мета досліджень в групі: оцінити внесок спадкових особливостей метаболізму та набутих його зрушень в ініціації та прогресуванні хронічного пародонтиту;

– в шостій (120 тварин) досліджували ефективність застосування препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові та препарату групи тіопоетинів для експериментальної терапії хронічного пародонтиту у щурів з радіаційно-індукованою нестабільністю геному. Мета досліджень: оцінити ефективність запропонованої експериментальної терапії хронічного пародонтиту у тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному.

В роботі застосовані наступні моделі патологічних процесів.

Хронічний пародонтит відтворювали з використанням моделі зниженої жувальної функції, згідно якої тварини знаходились на пастоподібному раціоні харчування, з нормою 65 г на добу протягом 30 діб [337]. Модель обрана для відтворення хронічного пародонтиту - є класичною моделлю, яка рекомендована для доклінічного дослідження пародонтопротекторних властивостей лікарських засобів. Тварин виводили з експерименту – на 7, 14, 21 та 30-ту добу моделювання пародонтиту. Для дослідження процесів відновлення тканин пародонту після відтворення пародонтиту і припинення дії ініціюючих пародонтит факторів, тварин виводили з експерименту на 37-та 44-ту добу експерименту, тобто через сім та чотирнадцять діб після завершення відтворення пародонтиту.

Для моделювання хронічного стресу використовували класичну модель патологічного процесу, яка передбачає щоденну тригодинну дію електричного струму силою 6 мА протягом 18 діб в спеціальній камері з двома платформами, в дно яких вмонтовані електроди. Електричні імпульси подавали стохастично і дозовано. Між ударами електричного струму тварини постійно знаходились в напруженому стані очікуючи наступного подразнення, що створювало у щурів тривогу, яка супроводжувалася характерними вегетативними реакціями: тахікардія, тахіпное, екзофтальм, агресивна оборонна поза, вокалізація. Стадія тривоги при відтворенні даної моделі тривала перші четверо діб, стадія резистентності тривала з п'ятої по чотирнадцяту добу експерименту, стадія виснаження розпочиналась після п'ятнадцятої доби стресогенного впливу електричного струму [338].

Додатково перебіг стресу контролювали за формулою крові [339]. Тварин виводили з експерименту на стадії тривоги, резистентності та виснаження хронічного стресу.

Обрана модель характеризується помірною інтенсивністю стресогенного впливу та стандартністю, відповідає умовам гуманного відношення до лабораторних тварин при їх використанні в експериментальних дослідженнях. Для цієї моделі добре відома тривалість стадій загального адаптаційного синдрому [339].

В четвертій підгрупі першої і другої експериментальної групи досліджували вплив хронічного стресу на перебіг пародонтиту у щурів, отриманих від інтактних та γ -опромінених тварин. Спочатку у тварин відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес за вищенаведеною схемою [338], і на стадії виснаження хронічного стресу, яка починається на 15 добу його відтворення, тварин переводили на пастоподібний раціон, на якому утримували протягом місяця. При цьому моделювання стресу завершували на 18-ту добу експерименту. Відтворення пародонтиту продовжували протягом 30-ти діб, згідно вищенаведеної схеми [337]. Тварин виводили з експерименту на 7, 14, 21, 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту, а також на 7-му та 14-ту добу після завершення моделювання захворювання.

Для отримання потомства γ -опромінених тварин, самців і самок щурів перед спарюванням піддавали загальному фракційному γ -опроміненню на гаматерапевтичній установці АГАТ-Р (ізоотоп ^{60}Co) ("ВНИИРТ", Росія) по 0,1 Гр кожні 72 години до досягнення сумарної дози 1,0 Гр. Дозиметричний контроль проводився дозиметричною службою Обласного онкологічного диспансеру (м. Одеса), на базі якого проводили опромінення. При виборі дози і режиму γ -опромінення керувались основними положеннями моделювання експериментів по вивченню спадкових ефектів впливу іонізуючих випромінювань у ссавців [336].

При виборі дози опромінення також керувались даними досліджень умов виникнення радіаційно-індукованої нестабільності геному. Так, при γ -опроміненні клітин сумарною дозою 1,0 Гр, у наступних генераціях цих клітин спостерігається знижена здатність до формування колоній, зазнають змін показники відстроченої репродуктивної загибелі, що свідчить про наявність радіаційно-індукованої нестабільності геному [340]. Мінімальна сумарна доза фракційного γ -опромінення, при якій спостерігали появу радіаційно-індукованої нестабільності геному складала 0,5 Гр [341, 342]. Тому для більшої вірогідності отримання тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному, в роботі була обрана сумарна доза фракційного γ -опромінення в 1,0 Гр.

В другій експериментальній групі дослідження патоморфозу хронічного пародонтиту проводили у нащадків γ -опромінених тварин з нестабільністю геному. Наявність у потомства γ -опромінених щурів нестабільності геному діагностували за зростанням кількості клітин з мікроядрами [343]. Кількість мікроядер визначали в букальному епітелії дослідних щурів [344, 345]. Кількість епітеліоцитів з мікроядрами становила у інтактних тварин $0,5 \pm 0,04$ %. Якщо кількість епітеліоцитів з мікроядрами у щурів, отриманих від γ -опромінених тварин перевищувала середній показник інтактних тварин на 2σ , то у таких тварин діагностували наявність нестабільності геному [339].

Для додаткового підтвердження наявності нестабільності геному у нащадків γ -опромінених щурів, після виведення тварин з експерименту визначали частоту поліхроматофільних еритроцитів з мікроядрами в кістковому мозку дослідних тварин [339]. Кількість поліхроматофільних еритроцитів з мікроядрами у інтактних тварин становила $0,2 \pm 0,05$ %. Якщо кількість хроматофільних еритроцитів з мікроядрами у щурів, отриманих від γ -опромінених та стрес-уражених тварин перевищувала середній показник

інтактних тварин на 2 σ , то у таких тварин діагностували наявність нестабільності геному.

В п'ятій підгрупі першої і другої експериментальних груп досліджували особливості перебігу пародонтиту у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази. Перед відтворенням пародонтиту проводили визначення тварин з високою та низькою активністю N-ацетилтрансферази. Задля цього кожній тварині натщесерце, через зонд, інтрагастрально вводили тест-препарат "Сульфадимезин" (виробник Борщаговський ХФЗ, Україна) в дозі 25 мг/кг. Після чого тварини знаходились в обмінних клітках протягом 24 годин, без їжі, водний раціон не обмежували. Через 24 години в сечі за добу визначали активність N-ацетилтрансферази по співвідношенню вільного та загального сульфадимезину. За їх різницею визначали кількість ацетильованого сульфадимезину. Про активність N-ацетилтрансферази судили по відношенню ацетильованого сульфадимезину до його загальної концентрації в сечі. Тварин з активністю N-ацетилтрансферази більшою за 55,2 % - відносили до "швидких ацетиляторів", меншою за 55,2 % - відносили до "повільних ацетиляторів" [346, 347].

Тваринам шостої підгрупи першої і другої експериментальної групи призначали препарат "Кріоцелл-КРІОКОРД" (ДП МНЦ Кріобіології і кріомедицини НАН, АМН та МОЗ України) внутрішньо м'язово, через день по 0,1 мл, курсом 15 ін'єкцій (надалі в роботі – препарат кріоконсервованої сироватки кордової крові). Розрахунок дози препарату проводили у відповідності з існуючими методичними рекомендаціями [339]. Тварин виводили з експерименту – на 7, 14, 21 та 30-ту добу моделювання пародонтиту шляхом швидкої декапітації, оцінювали макроскопічні зміни тканин пародонту. Розрахунок дози препарату проводили у відповідності з методичними рекомендаціями [339].

Частину тварин лікували препаратом "Глутоксим" – далі в роботі препарат групи тіопоетинів, (розчин для ін'єкцій, 10 мг глутоксиму в 1 мл

розчину, ЗАТ "ФАРМА ВАМ", Росія). Препарат відноситься до групи імуностимуляторів, хімічна назва: біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль. Препарат вводили внутрішньоочеревинно по 0,2 мл (2 мг діючої речовини), один раз на добу, протягом 30 діб. У частини тварин застосовували комплексне лікування експериментального пародонтиту, призначенням обох зазначених препаратів.

В якості референс препарату використовували α -ліпоєву кислоту (розчин для ін'єкцій, 300 мг α -ліпоєвої кислоти в 12 мл розчину, "Berlin Chemie", ФРН), яку призначали внутрішньоочеревинно в дозі 100 мг/кг, один раз на добу протягом 30 діб. Схему експериментальної терапії хронічного пародонтиту препаратом α -ліпоєвої кислоти і вибір дози препарату проводили у відповідності з дослідженнями пародонтопротекторної активності лікарських засобів [348].

2.2. Методи експериментальних досліджень

Клінічну оцінку перебігу хронічного пародонтиту проводили на 7, 14, 21 та 30-ту добу експерименту шляхом візуального обстеження. Для визначення стану тканин пародонту оцінювали зубні нашарування, гіперемію та набряк ясен, кровоточивість ясен. Стан тканин пародонту оцінювали в балах, за наступною шкалою, розробленою для експериментальних досліджень на дослідних тваринах (щурах): 1) зубні нашарування (0 балів – відсутні, 1 бал – м'які, 2 - тверді), 2) гіперемія та набряк ясен (0 балів – відсутні, 1 бал – міжзубних сосочків та крайових ясен, 2 – альвеолярних ясен), 3) кровоточивість ясен (0 балів – відсутня, 1 бал – від подразника, 2 – самовільна) [348].

Досліджували патологічну рухливість зубів за Євдокимовим А.І. [33]. За даною класифікацією визначали 3 ступеня патологічної рухливості зубів. І ступінь – зуб зміщується в вестибулооральному напрямку на 1 мм по

відношенню до коронки сусіднього зуба. II ступінь – зуб зміщується в вестибулооральному напрямку більш ніж на 1 мм по відношенню до коронки сусіднього зуба або з'являється рухливість в медіально-дистальному напрямку. III ступінь – зуб рухливий у всіх напрямках, в тому числі у вертикальному.

Також визначали динамічну рухливість зубів за допомогою приладу "Периотест" (Siemens, ФРН). Принцип методу полягає в генерації прибором механічного ударного імпульсу і таким чином перкусії коронки зуба зі швидкістю 4 удари/с. За 25 мс, що тривають від удару до удару, імпульс поширюється по зубу, тканинам пародонту і відбивається від них, що фіксується приладом.

На скелетованих щелепах визначали лінійні розміри оголення коренів молярів, після чого визначали відносне оголення коренів молярів, як частку відстані від краю зубної альвеоли до нижнього краю коронкової частини зуба до відстані від краю зубної альвеоли до верхнього краю коронки зуба [348]. Досліджували гістотопографію пародонту. Після виготовлення постійних гістологічних препаратів з фрагменту верхньої щелепи щурів вимірювали глибину зубоясеневі кишені, ширину епітеліального прикріплення, відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перегородки альвеолярного відростку щелепи [337, 349].

Визначали щільність кісткової тканини альвеолярного відростку нижньої щелепи за допомогою денситометрії рентгенограм (отриманих за допомогою установки "Heliodent Vario") щелепи на світловому мікроскопі "Carl Zeiss", обладнаному системою відеоаналізу зображень з використанням програмного забезпечення „ВидеоТест-Мастер Морфологія” (ООО „ВидеоТест”, Росія) [350].

При проведенні експериментальних досліджень у дослідних тварин оцінювали кінетику клітинних популяцій епітеліальної, сполучної та кісткової тканин пародонту. З цією метою досліджували динаміку змін кількості клітин з різною функціональною активністю ядер.

Функціональну активність ядер клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен, періодонту, кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи визначали за допомогою методу диференціального забарвлення ядер з різною активністю [351]. Принцип методу полягає у використанні барвників з різною молекулярною масою (альціановий синій – 1118,6 Д, сафранін 350,84 Д) від чого залежить їх здатність зв'язуватись з різними за щільністю структурами. Завдяки цьому гетерохроматин забарвлюється сафраніном, еухроматин забарвлюється альціановим синім. У кожному гістологічному препараті досліджували по 100 клітин. Забарвлені сафраніном ядра вважалися ядрами з низькою функціональною активністю, альціановим синім – з високою функціональною активністю, забарвлені сафраніном і альціановим синім – ядрами з проміжною функціональною активністю.

Досліджували обмін біополімерів сполучної тканини структур пародонту. Після виведення тварин з експерименту у них відсепаровували ділянку слизової оболонки ясен нижньої щелепи і гомогенізували. В супернатантах гомогенатів визначали вміст вільного, та білковозв'язаного оксипроліну, підраховували співвідношення білковозв'язаного оксипроліну до вільного оксипроліну (БЗО/ВО). Принцип методу визначення наведених показників полягає в наступному: оксипролін окислюють хлораміном, продукти його окислення конденсують парадиметиламінобензальдегідом, при цьому утворюється хромоген червоного кольору [352]. Обмін біополімерів основної речовини сполучної тканини оцінювали за вмістом глікозаміногліканів, які виражали через гексуронові кислоти [352].

Досліджували вміст оксипроліну в кістковій тканини. Виділяли ділянку альвеолярного відростка щелепи, роздрібнювали у фарфоровій ступці з кварцовим піском, додаючи дистильовану воду із розрахунку 1,0 мл на 20 мг сирової тканини. Вміст оксипроліну визначали після гідролізу білків соляною

кислотою по інтенсивності кольорової реакції з диметиламінобензальдегідом [353].

Вміст цитокінів визначали в супернатантах гомогенатів тканин слизової оболонки ясен. Підготовку проб для дослідження проводили за Orii *et al.*, 2010 [354]. Відсепаровували ділянку слизової оболонки ясен і пародонту, вимірювали масу наважки, гомогензували в 0,5 мл буферного розчину, який містить 10 мкмоль Tris-HCl (pH 7,5), 150 мкмоль NaCl, EDTA (pH 8,0), 1 % NP-40 (nonyl phenoхypolyethoxylethanol), 1 мкмоль Na₃VO₄, 1 мкмоль PMSF (Phenylmethanesulfonyl fluoride) (Sigma-Aldrich, USA), "Protease inhibitor cocktail" (Sigma-Aldrich, USA). Після гомогенізації проби центрифугували при 3000 обертів / хвилину протягом 15 хвилин для отримання супернатантів тканин. В супернатантах визначали вміст інтерлейкінів 1, 6, 10 (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10), фактору некрозу пухлин - α (ФНП- α), трансформуючого фактору росту - β (ТФР- β) з використанням наборів для імуноферментного аналізу проб тканин щурів (R&D System, USA). Визначення проводили на імуноферментному аналізаторі "УНИПЛАН" (ЗАО "Пикон", Росія).

Для додаткової характеристики перебігу запалення в тканинах пародонту визначали індекс біоамінного забезпечення запалення (ІБЗЗ) [355], який визначали за формулою: $ІБЗЗ = (Г+С)/КА$, де Г, С, КА відповідно вміст гістаміну, серотоніну та катехоламінів. Вміст гістаміну визначали люмінесцентно-гістохімічним методом Кросса [356]. Принцип методу полягає в послідовній обробці криостатних зрізів спочатку парами ортофталевого альдегіду при температурі 100 °С протягом 10 секунд, потім парами води протягом 2 хвилин. Після цього препарати висушували та заключали в полістирол. При дослідженні в ультрафіолетовому світлі при довжині хвилі 520 нм структури, які містили гістамін випромінювали смарагдово-зелене світло.

Вміст серотоніну та катехоламінів визначали люмінесцентно-гістохімічним методом Фалька-Хілларпа [357]. Принцип методу полягає в послідовній обробці кріостатних зрізів парами формальдегіду протягом 1 години при температурі 80 °С. Після цього препарати висушували та заключали в полістирол. При дослідженні в ультрафіолетовому світлі серотонін та катехоламіни випромінювали зеленувато-жовте світло. Інтенсивність свічення серотоніну реєстрували при довжині хвилі 525 нм, катехоламінів при довжині хвилі 480 нм.

Вміст гепарину визначали люмінесцентно-гістохімічним методом Енербек [358]. Принцип методу полягає в фіксації кріостатних зрізів етаноловою кислотою в співвідношенні 3 до 1 протягом 30 хвилин і послідовній обробці 96 градусним етанолом по 5 хвилин в кожній порції. Після промивки зрізів в дистильованій воді препарати забарвлювали 0,02% розчині берберинсульфату протягом 20 хвилин при рН – 4,0. Інтенсивність свічення гепарину реєстрували при довжині хвилі 540 нм. Кількісне визначення вмісту гістаміну, гепарину, серотоніну та катехоламінів проводили за допомогою насадки до люмінесцентного мікроскопу ФМЕЛ-1А і виражали в умовних одиницях.

Також проводили тест відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест). Принцип методу полягає в поглинанні гранулоцитами нітросинього тетразолію і відновлення його в формазази, який виявляється у вигляді гранул синього кольору. Тест оцінювали в % нейтрофілів з гранулами формазази [359].

Після виведення тварин з експерименту у них відсепаровували ділянку слизової оболонки ясен нижньої щелепи, фіксували у формаліні, готували парафінові блоки і постійні гістологічні препарати за загальноприйнятими методиками. В епітелії і сполучній тканині слизової оболонки визначали вміст SH-груп і SS-груп за методом Барнетта і Зелінгмана [360], після чого підраховували їх співвідношення. Принцип методу: при взаємодії 5,5'-

дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з SH-групами вивільняється тіонітрофенільний аніон. Кількість аніону пропорційна кількості SH-груп. Для кількісної оцінки вмісту SH-груп і SS-груп, за допомогою світлового мікроскопа "Axiostar plus" фірми "Carl Zeiss, ФРН" і цифрової відеокамери отримували електронне зображення полів зору досліджуваних мікропрепаратів і визначали інтегральну оптичну щільність забарвлених компонентів з використанням програмного забезпечення „ВидеоТест-Мастер” (ООО „ВидеоТест”, Россия).

В сироватці крові визначали вміст загальних SH-груп і SS-груп методом амперметричного титрування, після чого підраховували їх співвідношення, яке і було показником що характеризує стан неспецифічної резистентності організму [361].

Визначали активність ферментів слини. Слинні залози в щурів вилучали під ефірним наркозом через серединний шийний розріз шкіри, отримували слинну залозу, роздрібнювали охолодженими ножицями і гомогонезували в 0,15 М розчині КСl. Отриманий гомогенат у розведенні 1:9 використовували для визначення кислої і лужної РНКазид [362], визначення кислої і лужної фосфатаз [363], казеїнолітичної активності [364].

Фрагмент щелепи з другим моляром забирали після виведення тварин з експерименту. Готували недекальциновані зрізи щелепи [365]. Досліджували гістоморфометричні параметри утворення кістки: об'єм остеоїду – % некальцифікованої кістки, поверхня остеобластів – частина (%) загального периметру кісткової тканини вкрита остеобластами та резорбції кістки: поверхня кістки з ерозіями – частина (%) поверхні кістки, вкрита лакунами резорбції [365, 366].

Для дослідження морфометричних показників слизової оболонки ясен, відсепаровували ділянки слизової оболонки, заливали в «Гістомікс» за класичною методикою, забарвлювали гематоксиліном-еозином, за ван Гізон для дослідження колагенових волокон, за Футом для дослідження

архітектоніки еластичних волокон [367]. Досліджували мітотичну активність епітеліоцитів базального шару епітелію слизової оболонки ясен, показник визначали як кількість фігур мітозів на 1000 клітин базального шару.

Проводили морфометричне дослідження епітелію слизової болонки ясен. При морфометричному дослідженні визначали морфотипи епітелію [368]. Для визначення морфотипу епітелію підраховували кількість ядерць, площу ядер, площу ядерць, ядерцево-ядерне співвідношення в базальному шарі епітелію, площу ядер, ядерць, і кількість ядерць в шипуватому і поверхневому шарах епітелію, після чого за допомогою дискримінантного аналізу визначали до якого типу відноситься епітелій: нормопластичного, гіперпластичного або гіпопластичного [368].

Постійні гістологічні препарати досліджували методом світлової мікроскопії, морфометричні дослідження проводили на світловому мікроскопі "Carl Zeiss", обладнаному системою відеоаналізу зображень з використанням програмного забезпечення „ВидеоТест-Мастер Морфология” (ООО „ВидеоТест”, Россия).

2.3 Обґрунтування вибору препаратів для експериментальної терапії хронічного пародонтита

В результаті проведених досліджень виявлені порушення кінетики клітинних популяцій епітеліальної, сполучної та кісткової тканин пародонту при відтворенні пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених тварин. Причому у тварин з нестабільністю геному спостерігали якісно іншу динаміку змін кількості клітин з різною функціональною активністю ядер, ніж у інтактних тварин при відтворенні пародонтиту. У нащадків γ -опромінених тварин перебіг пародонтиту відбувався на тлі зменшення неспецифічної резистентності організму.

Отже перспективним може бути застосування клітинної і тканинної терапії, суть яких полягає в активації компенсаторних ресурсів пошкоджених

клітин і тканин, стимуляції механізмів відновлення і регенерації, заміщенні втрачених структур і функцій організму, органу, тканини. При цьому пацієнт отримує ряд біологічно активних, збалансованих з'єднань природного походження, здатних чинити вплив на різні сторони метаболізму цілісного організму. Тому для лікування експериментального хронічного гепатиту застосували препарат кріоконсервованої сироватки кордової крові людини, який містить біологічно активні сполуки, а саме гемопоетини, адаптогени, опіодні пептиди, ферменти, комплекс репродуктивних імуномодуляторів. Показаннями для застосування даного препарату, окрім іншого, є хронічні запальні процеси, порушення процесів репарації, астенія, синдром хронічної втоми. Враховуючи роль у виникненні і прогресуванні пародонтиту місцевих факторів в ротовій порожнині і загальних факторів, зокрема змін неспецифічної резистентності організму, припустили і ефективність зазначеного препарату для лікування пародонтиту.

Окрім зазначеного вище, у нащадків γ -опромінених тварин, спостерігали порушення стану тіол-дисульфідної системи сироватки крові і тканин пародонту, порушення цитокінового профілю при відтворенні пародонтиту. Враховуючи вищенаведене припустили, що застосування для лікування пародонтиту препарату «Глутоксим», який є представником нового класу лікарських препаратів – тіопоетинів, може бути ефективним.

Зазначений препарат має моделюючу дію на внутрішньоклітинні процеси тіолового обміну. Останній відіграє важливу роль у регуляції генетичних і метаболічних процесів у клітинах та тканинах. Механізмом дії препарату є впорядкована ескалація редокс-стану клітин. Новий рівень функціонування редокс-систем та динаміки фосфорилування ключових білків сигналпередаючих систем та транскрипційних факторів обумовлюють системний цитопротекторний ефект. Отже, припустили, що препарат може бути ефективним для попередження фенотипічної реалізації радіаційно-індукованої нестабільності геному у дослідних щурів.

Важливими для ефективного лікування пародонтиту можуть бути такі властивості препарату, як здатність регулювати синтез цитокінів, підвищувати активність тканинних макрофагів, системний цитопротекторний ефект препарату, здатність стимулювати проліферацію та диференціювання клітин.

2.4. Методи статистичних досліджень

Отримані дані оброблялися статистично з використанням статистичного пакету програми „ВидеоТест-Мастер Морфология” (ООО „ВидеоТест”, Россия). Отримані дані спочатку обробляли за допомогою методів описової статистики. Динаміку змін досліджуваних показників оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу, якщо нульова гіпотеза відкидалася, використовували для подальшого аналізу критерій Ньюмена-Кейлса. Для встановлення сили зв'язку між окремими досліджуваними показниками проводили кореляційний аналіз з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона. Використовували непараметричні методи статистичного аналізу (критерій відповідності χ^2). Для визначення морфотипу епітелію застосовували дискримінантний аналіз. Для оцінки парадонтопротекторної активності препаратів запропонованих для експериментальної терапії застосовували кластерний аналіз [369, 370].

РОЗДІЛ 3

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ПАТОМОРФОЗУ ХРОНІЧНОГО
ПАРОДОНТИТУ У ПОТОМСТВА γ -ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ3.1. Особливості перебігу хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів

В розділі надано характеристику клінічного перебігу хронічного пародонтиту у нащадків інтактних та γ - опромінених щурів. Спочатку дослідили клінічні та гістотопографічні зрушення в тканинах пародонту нащадків інтактних тварин при моделюванні хронічного пародонтиту для формування групи порівняння. Надалі дослідили особливості перебігу хронічного пародонтиту у нащадків γ - опромінених щурів для дослідження радіаційно-індукованого патоморфозу захворювання. Враховуючи те, що не у всіх нащадків γ - опромінених тварин можливе виникнення радіаційно-індукованої нестабільності геному, перед проведенням досліджень у щурів визначали наявність чи відсутність нестабільності геному і розподіляли їх на відповідні групи.

В результаті проведених досліджень описані зрушення в тканинах пародонту потомства інтактних тварин при відтворенні хронічного пародонтиту (табл. 3.1). У нащадків інтактних тварин перші випадки спонтанної кровоточивості ясен спостерігали на 14-ту добу відтворення хронічного пародонтиту. Надалі кількість тварин з кровоточивістю зростала, але статистично достовірні відмінності спостерігали тільки на 30-ту добу експерименту. В свою чергу статистично вірогідні зміни стану тканин пародонту, які оцінювали за інтенсивністю зубних нашарувань, гіперемією та набряком ясен та кровоточивістю ясен, спостерігали на 14-ту добу відтворення хронічного пародонтиту. Надалі відбувалося прогресування

захворювання, про що свідчило зростання інтегрального показника стану пародонту. На 21-шу добу експерименту, порівняно з 14-ю показник був більшим в 2,3 рази; на 30-ту добу експерименту – показник стану тканин пародонту був більшим в 2,1 рази, ніж на 21-шу.

Таблиця 3.1

Перебіг хронічного пародонтиту у щурів, отриманих від інтактних та γ -опромінених тварин

(M \pm m, n=20)

Група	Доба спостереження	Кількість щурів з кровоточивістю (n)	Стан тканин пародонту (бали)
Нашадки інтактних тварин	Без пародонтиту	–	–
	7	0	0,15 \pm 0,08
	14	1	0,35 \pm 0,13 * ²
	21	3	0,8 \pm 0,16 * ²
	30	12* ² ($\chi^2=4,04$; p=0,044)	1,7 \pm 0,13 * ²
Нашадки γ -опромінених тварин	Без пародонтиту	–	–
	7	2	0,4 \pm 0,15
	14	8 * ¹ ($\chi^2=4,54$; p=0,033)	1 \pm 0,21 * ^{1,2}
	21	12* ¹ ($\chi^2=4,04$; p=0,044)	1,9 \pm 0,17* ^{1,2}
	30	20 ($\chi^2=1,5$; p=0,2)	2,3 \pm 0,1 * ^{1,2}

Примітки:

- *¹ - p<0,05 порівняно з насадками інтактних щурів;
- *² - p<0,05 порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ - p<0,05 порівняно з тваринами, у яких не відтворювали пародонтит (відповідно щурі, отримані від інтактних і γ - опромінених щурів).

У потомства γ - опромінених щурів прискорювалися темпи прогресування пародонтиту. Перші тварини зі спонтанною кровоточивістю ясен виявлені вже на сьому добу відтворення хронічного пародонтиту. На 14-ту та 21-шу добу експерименту кількість тварин з кровоточивістю ясен була статистично вірогідно більшою, ніж при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних тварин. На 30-ту добу відтворення захворювання кількість тварин з кровоточивістю статистично вірогідно не відрізнялась у нащадків інтактних та γ - опромінених щурів, але слід зазначити, що у останніх спонтанна кровоточивість виявлена у всіх тварин, а у нащадків інтактних щурів – лише в 60 % (табл. 3.1).

У нащадків γ - опромінених щурів стан тканин пародонту погіршувався швидше при відтворенні пародонтиту, ніж у потомства інтактних тварин. Показник стану тканин пародонту у нащадків γ - опромінених щурів був більшим на 14- і 30-ту добу експерименту майже в 2,9 рази, на 21-шу – майже в 2,4 рази. Слід відзначити, що стан тканин пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних тварин погіршувався поступово, про що свідчила відсутність статистично достовірних відмінностей між суміжними строками спостереження. В свою чергу у нащадків γ - опромінених тварин в період з 7-ї по 14-ту добу відтворення хронічного пародонтиту показник стану тканин пародонту зростав в 2,5 рази, з 14-ї по 21-шу – в 1,9 рази, з 21-ї по 30-ту на 21,1 %.

В таблиці 3.1 наведені дані про відтворення хронічного пародонтиту у нащадків γ - опромінених щурів, у яких виявлена нестабільність геному при дослідженні кількості мікроядер в букальному епітелії та поліхроматофільних еритроцитах червоного кісткового мозку. Слід зазначити, що у випадку доведеної відсутності нестабільності геному у нащадків γ - опромінених тварин, не виявлено відмінності перебігу експериментального хронічного пародонтиту між ними і нащадками інтактних тварин (табл. 3.2).

Перебіг хронічного пародонтиту у щурів - нащадків γ -опромінених тварин, у яких не виявлено нестабільності геному

(M \pm m, n=20)

Доба спостереження	Кількість щурів з кровоточивістю (n)	Стан тканин пародонту (бали)
Пародонтит не відтворювали	–	–
7	0	0,16 \pm 0,07
14	1	0,4 \pm 0,11 * ¹
21	4	0,8 \pm 0,16 * ¹
30	13* ¹ ($\chi^2=4,04$; p=0,044)	1,5 \pm 0,12 * ¹

Примітка. *¹ - p<0,05 порівняно з попереднім строком спостереження.

Таким чином, наявність радіаційно-індукованої нестабільності геному спричиняє природний патоморфоз експериментального хронічного пародонтиту, що виявляється більш виразним і швидким ушкодженням тканин пародонту при відтворенні захворювання. Звертає на себе увагу той факт, що у разі відсутності нестабільності геному у нащадків γ -опромінених щурів, клінічна та гістотопографічна картина експериментального хронічного пародонтиту не відрізняється від такої при відтворенні захворювання у нащадків інтактних тварин.

Паралельно з клінічною оцінкою перебігу хронічного пародонтиту досліджували особливості показників гістотопографії пародонту, оцінювали функціональні розлади пародонту нащадків інтактних і γ -опромінених тварин (табл. 3.3). У дослідних тварин оцінювали відносне оголення кренів молярів, глибину зубоясеневого карману, ширину епітеліального прикріплення на різних стадіях експериментального пародонтиту.

Гістотопографія пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту у щурів, отриманих від інтактних та γ -опромінених тварин
($M \pm m, n=20$)

Група	Доба спостереження	Відносне оголення молярів (%)	Глибина зубоясеневого карману (мкм)	Ширина епітеліального прикріплення (мкм)
Нащадки інтактних тварин	Без пародонтиту	28,7 \pm 1,3	810 \pm 22,1	72,5 \pm 4,1
	7	29 \pm 1,4	821 \pm 23,3	71,3 \pm 3,3
	14	35,7 \pm 1,3* ^{2,3}	829 \pm 29,6	70,7 \pm 2,9
	21	39,1 \pm 1,3* ³	850 \pm 24,8	68,6 \pm 2,9
	30	46,9 \pm 1,4* ^{2,3}	890 \pm 23* ³	60,1 \pm 2,7* ^{2,3}
Нащадки γ -опромінені тварин	Без пародонтиту	28,9 \pm 1,1	818 \pm 21,9	71,1 \pm 3,8
	7	29,8 \pm 1,1	825 \pm 29,5	72,4 \pm 3,2
	14	39,4 \pm 1,3* ^{1,2,3}	830 \pm 28,7	65,2 \pm 3,1
	21	44,5 \pm 1,5* ^{1,2,3}	929 \pm 27,7* ^{1,2,3}	60,8 \pm 2,6* ^{1,3}
	30	59,3 \pm 1,7* ^{1,2,3}	962 \pm 27,1* ^{1,3}	53,1 \pm 2,2* ^{1,2,3}

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних щурів;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами, у яких не відтворювали пародонтит (відповідно щурі, отримані від інтактних і γ - опромінених щурів).

В результаті проведених досліджень з'ясовано, що у нащадків інтактних тварин при відтворенні хронічного пародонтиту зростає показник відносного оголення кореня молярів. Так, на 14-ту добу експерименту він збільшується на 24,3 % порівняно з тваринами, у яких не відтворювали

хронічний пародонтит, на 21-шу добу – на 36,2 %, на 30-ту добу відтворення пародонтиту – на 63,4 %. Причому зростання зазначеного показника відбувалося порівняно повільно. Так з 14-ї доби відтворення хронічного пародонтиту по 21-шу спостерігали лише тенденцію до зростання показника відносного оголення молярів. Тільки з 21-ї доби експерименту по 30-ту показник збільшувався на 19,9 % ($p < 0,05$). При цьому глибина зубоясеневого карману статистично вірогідно перевищувала фізіологічні показники лише на 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту. Так само ширина епітеліального прикріплення на 17,1 % була меншою на 30-ту добу відтворення захворювання порівняно з тваринами, у яких хронічний пародонтит не моделювали. Отже проведеними дослідженнями надана характеристика змін гістотопографії пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту у інтактних тварин.

В свою чергу у нащадків γ -опромінених щурів з нестабільністю геному статистично вірогідні зміни глибини зубоясеневого карману та ширини епітеліального прикріплення спостерігали на 21-шу добу відтворення хронічного пародонтиту. Порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний пародонтит, глибина зубоясеневого карману була більшою на 13,6 та 17,6 %, відповідно на 21-шу і 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту. Ширина епітеліального прикріплення була меншою на 14,5 та 25,3 % відповідно на 21-шу і 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту.

При порівнянні потомства інтактних і γ -опромінених щурів виявлені наступні відмінності перебігу експериментального хронічного пародонтиту. У нащадків γ -опромінених щурів більшим було відносне оголення коренів молярів на 10,4, 13,8 і 26,4 % відповідно на 14-ту, 21-шу та 30-ту добу експерименту. При цьому була більшою глибина зубоясеневого карману і меншою ширина епітеліального прикріплення на 21-шу та 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту.

В групі щурів (нащадки γ -опромінених попередників) у яких проведенням мікроядерного тесту не виявлено нестабільності геному при відтворенні хронічного пародонтиту, а також за фізіологічних умов не виявлено статистично вірогідних відмінностей показників відносного оголення молярів, глибини зубоясеневого карману, ширини епітеліального прикріплення від показників, які спостерігали у нащадків інтактних тварин (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Гістотопографія пародонту при хронічному пародонтиті у щурів-нащадків γ -опромінених тварин, у яких не виявлено РІНСГ

($M \pm m$, $n=20$)

Доба спостереження	Відносне оголення молярів (%)	Глибина зубоясеневого карману (мкм)	Ширина епітеліального прикріплення (мкм)
Пародонтит не відтворювали	28,7 \pm 1,3	812 \pm 22,2	72,8 \pm 4,2
7	29,2 \pm 1,4	820 \pm 22,7	71,8 \pm 3,1
14	35,9 \pm 1,3* ^{1,2}	831 \pm 29,9	69,3 \pm 3,1
21	39,4 \pm 1,3* ²	852 \pm 23,7	67,9 \pm 2,8
30	47,1 \pm 1,3* ^{1,2}	895 \pm 22,9* ²	59,8 \pm 2,6* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з тваринами, у яких не відтворювали пародонтит.

Таким чином, виявлені зрушення свідчать про патоморфоз хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів з нестабільністю геному (табл. 3.1) і відсутність патоморфозу хронічного пародонтиту у щурів без радіаційно-індукованої нестабільності геному, отриманих від γ -опромінених

тварин (табл. 3.2). Отримані дані (табл. 3.3) свідчать в першу чергу про порушення будови і функції ясеневі складової пародонту. Отже в подальших дослідженнях потрібно з'ясувати патогенетичні механізми порушень морфофункціональних властивостей епітеліальної і сполучної тканин слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів.

В результаті проведених досліджень виявлені відмінності перебудови і кісткової тканини при відтворенні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів (табл. 3.5). При відтворенні хронічного пародонтиту, на 30-ту добу, у потомства інтактних тварин відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перетинки перевищувала показники тварин за фізіологічних умов на 11 %. Так само на 30-ту добу зменшувалась щільність кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи. Але збільшення динамічної рухливості зубів спостерігали вже на сьому добу відтворення хронічного пародонтиту. Так, порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний пародонтит, у щурів з модельованим хронічним пародонтитом, динамічна рухливість зубів була більшою на 13,3 % на сьому добу експерименту, на 30 % - на 14-ту, на 93,3 % - на 21-шу і в 2,6 разів більша на 30-ту добу експерименту.

В свою чергу, у нащадків γ -опромінених тварин, порівняно з нащадками інтактних, відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перетинки була більшою на 11,1 % на 21-шу добу відтворення хронічного пародонтиту, і на 13,7 % більшою на 30-ту добу експерименту.

Щільність кісткової тканини була меншою на 10 % на 30-ту добу експерименту. Нарешті динамічна рухливість зубів у нащадків γ -опромінених тварин перевищувала показники потомства інтактних щурів на 21-шу і 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту відповідно на 19 і 22,8 %.

**Морфофункціональні властивості тканин пародонту при
відтворенні хронічного пародонтиту**

(M±m, n=20)

Група	Доба спостереження	Відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перегородки (мкм)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)
Нащадки інтактних тварин	Без пародонтиту	611±22,8	3±0,07	1,81±0,04
	7	621±25,9	3,4±0,05* ^{2,3}	1,82±0,02
	14	625±28,4	3,9±0,05* ^{2,3}	1,8±0,03
	21	630±23,9	5,8±0,06* ^{2,3}	1,79±0,03
	30	678±24,1* ³	7,9±0,06* ^{2,3}	1,69±0,04* ^{2,3}
Нащадки γ-опроміненних тварин	Без пародонтиту	603±25,4	3,1±0,04	1,79±0,02
	7	627±21,1	3,5±0,04 * ³	1,84±0,03
	14	649±23,7	3,8±0,06 * ^{2,3}	1,82±0,04
	21	700±24,8 * ^{1,3}	6,9±0,05 * ^{1,2,3}	1,76±0,03
	30	771±29,1 * ^{1,3}	9,7±0,05 * ^{1,2,3}	1,61±0,03* ^{2,3}

Примітки:

- *¹ - p<0,05 порівняно з нащадками інтактних щурів;
- *² - p<0,05 порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ - p<0,05 порівняно з тваринами, у яких не відтворювали пародонтит (відповідно щурі, отримані від інтактних і γ- опроміненних щурів).

У нащадків γ-опроміненних тварин зазнає змін динаміка прогресування хронічного пародонтиту. Так, порівняли зрушення в тканинах пародонту у нащадків γ-опроміненних щурів за фізіологічних умов та при відтворенні

хронічного пародонтиту. В результаті проведених досліджень з'ясовано, що відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перетинки перевищує показники щурів за фізіологічних умов вже на 21-шу добу відтворення хронічного пародонтиту. На 30-ту добу відмінності досягають максимальних значень і перевищують показники за фізіологічних умов на 27,9 %. В свою чергу динамічна рухливість зубів на 12,9 % вища, ніж за фізіологічних умов, вже на сьому добу відтворення хронічного пародонтиту. Максимальних значень відмінності досягають на 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту і перевищують показники динамічної рухливості зубів за фізіологічних умову в 3,1 рази.

Зміни динамічної рухливості зубів корелювали з визначенням патологічної рухливості зубів за Євдокимовим. У нащадків інтактних тварин на сьому добу відтворення хронічного пародонтиту у щурів або не виявляли патологічної рухливості зубів або визначали її перший ступінь, тобто зуби зміщувались в вестибулооральному напрямку. На 14-ту добу експерименту всі тварини мали першу ступінь патологічної рухливості зубів. На 21-шу добу експерименту спостерігали з однаковою частотою першу і другу ступінь патологічної рухливості зубів. Нарешті на 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту у всіх тварин визначали патологічну рухливість зубів другого ступеня, тобто рухливість зуба в вестибулооральному і в медіально-дистальному напрямку.

У групі нащадків γ -опромінених щурів, у всіх тварин на сьому добу відтворення хронічного пародонтиту визначали перший ступінь патологічної рухливості зубів. На 14-ту добу експерименту у більшості тварин визначали другий ступінь патологічної рухливості зубів, у решти перший ступінь. На 21-шу добу експерименту у третини щурів було виявлено третій ступінь патологічної рухливості зубів, тобто рухливість у всіх напрямках, в тому числі у вертикальному. Нарешті на 30-ту добу експерименту у половини тварин виявлений третій ступінь патологічної рухливості зубів, у решти – другий.

Для порівняння нащадків інтактних і γ -опромінених щурів за показником патологічної рухливості зубів застосовували непараметричні статистичні методи, а саме критерій відповідності χ^2 . порівнювали кількість тварин з різним ступенем рухливості зубів. Статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) виявлені на 21-шу і 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту. У нащадків γ -опромінених тварин порівняно з потомством інтактних, патологічна рухливість зубів була більш виразною і виникала в більш ранні строки моделювання хронічного пародонтиту.

В разі, якщо у нащадків γ -опромінених тварин, не було нестабільності геному, показники відстані від цементно-емалевої межі до між альвеолярної перетинки, динамічної рухливості зубів, щільності кісткової тканини не відрізнялись від показників потомства інтактних тварин за фізіологічних умов, та за умов моделювання хронічного пародонтиту (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Морфофункціональні властивості пародонту у щурів-нащадків γ -опромінених тварин, без РІНСГ при хронічному пародонтиті

($M \pm m$, $n=20$)

Доба спостереження	Відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перегородки (мкм)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)
Пародонтит не відтворювали	$610 \pm 21,7$	$3,1 \pm 0,05$	$1,80 \pm 0,04$
7	$620 \pm 25,1$	$3,3 \pm 0,04^{*1,2}$	$1,83 \pm 0,02$
14	$627 \pm 27,9$	$3,9 \pm 0,04^{*1,2}$	$1,81 \pm 0,03$
21	$632 \pm 22,8$	$5,5 \pm 0,05^{*1,2}$	$1,78 \pm 0,03$
30	$680 \pm 24,5^{*2}$	$8,1 \pm 0,07^{*1,2}$	$1,67 \pm 0,04^{*1,2}$

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;

2. *² - $p < 0,05$ порівняно з тваринами, у яких не відтворювали пародонтит.

Таким чином, у нащадків γ -опромінених тварин патоморфоз хронічного пародонтиту виявлявся лише за умов наявності нестабільності геному. Отже, радіаційно-індукована нестабільність геному спричиняє патоморфоз хронічного пародонтиту. У щурів з нестабільністю геному хронічний пародонтиту прогресував швидше, супроводжувався більш виразним ушкодженням епітеліальної, сполучної та кісткової тканин пародонту. Враховуючи те, що перебіг хронічного пародонтиту у щурів без нестабільності геному (нащадки γ -опромінених тварин) не відрізнявся від такого у нащадків інтактних тварин, до подальших досліджень залучали лише щурів з радіаційно-індукованою нестабільністю геному.

3.2. Порухення морфофункціональних властивостей тканин пародонту при моделюванні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів

В результаті проведених досліджень виявили відмінності перебігу хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів. Виходячи з характеру виявлених структурних та функціональних розладів ушкодженими виявляються всі структурні компоненти пародонту: епітелій та сполучна тканина слизової оболонки ясен, періодонт, кісткова тканина альвеолярного відростку щелеп. Тому в подальших дослідженнях, для з'ясування основних патогенетичних механізмів патоморфозу хронічного пародонтиту, оцінювали зрушення у всіх тканинах пародонту.

В результаті проведених досліджень, для формування групи порівняння, дана характеристика тканин пародонту інтактних тварин за фізіологічних умов та при відтворенні хронічного пародонтиту.

За фізіологічних умов ясна вкриті багат шаровим епітелієм. Клітини базального шару циліндричної форми з високим ядерно-цитоплазматичним індексом і щільними ядрами. У шипуватих клітин ядерно-цитоплазматичний індекс зменшується, ядра великі з прозорим хроматином та чітко вираженими ядерцями і маргінальним шаром. Підлегла сполучна тканина помірно васкуляризована. Клітини переважно фіброцитарного ряду з невеликою кількістю лімфоцитів та гістіоцитів. Зубоясеневий карман глибокий, вузький. На дні карману епітелій тісно прирощений до дентину зуба, тим самим герметизує періодонтальну щілину (рис. 3.1).

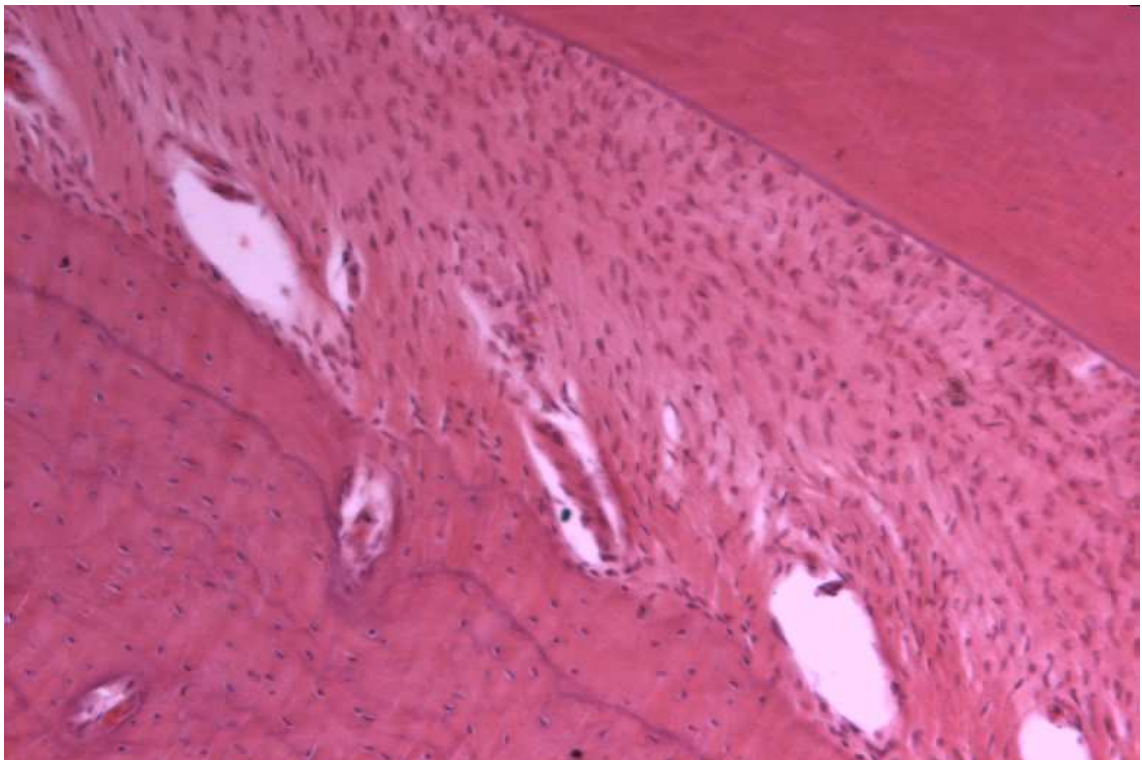


Рис. 3.1. Тканини пародонту інтактного щура. Забарвлення гематоксиліном, еозином. $\times 200$:

1 – корінь зуба;

2 – періодонт;

3 – кісткова тканина альвеолярного відростку щелепи.

Волокна періодонту чітко впорядковані, формують щільні пучки, що з'єднуються з одного боку з альвеолярною кісткою, з іншого – з коренем

зуба. Напрямок пучків у пришийковій ділянці майже горизонтальний (перпендикулярний до поверхні зуба), у подальшому – косо-поперечний, на верхівці кореня стає косо-поздовжнім. Між пучками колагенових волокон зяють отвори тонкостінних судин, оточених невеликою кількістю пухкої сполучної тканини. Діаметр судин збільшується у глибині періодонту. Кісткова тканина альвеолярних відростків має типову архітектоніку пластинчастої будови з остеоцитами у лакунах.

При відтворенні хронічного пародонтиту у потомства інтактних щурів на сьому добу експерименту у сполучній тканині ясен спостерігалися ознаки помірного набряку (рис. 3.2).

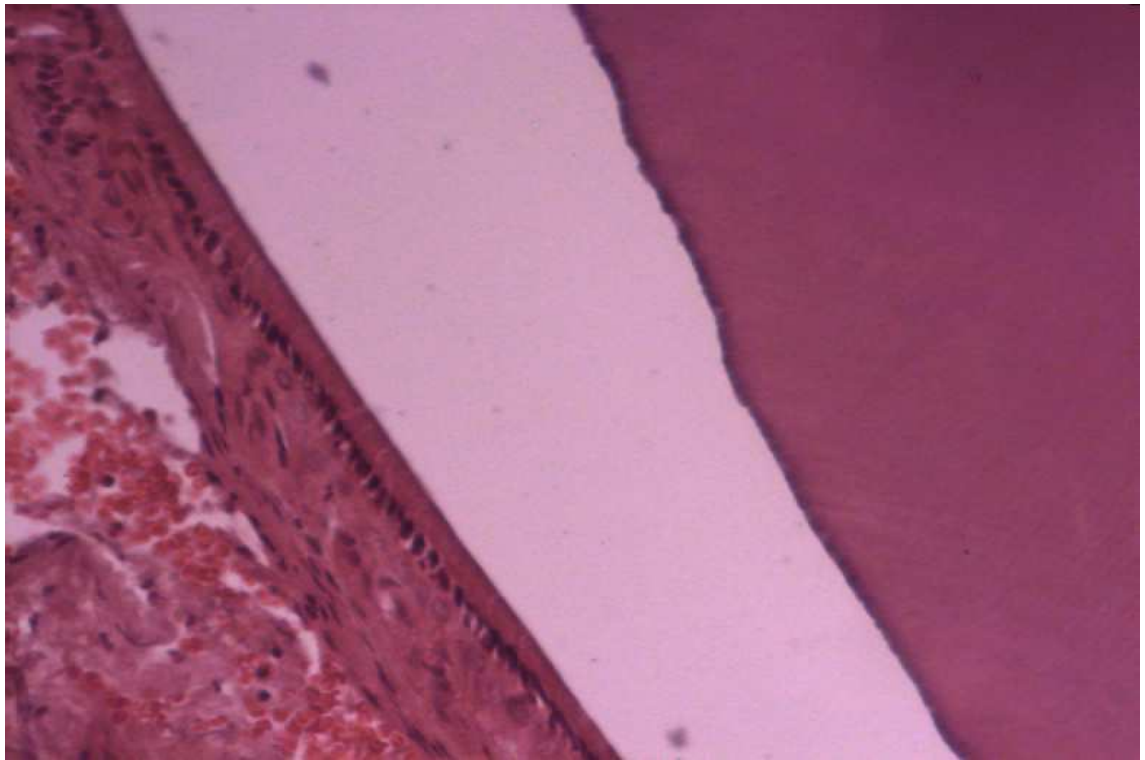


Рис. 3.2. Слизова оболонка ясен щура отриманого від інтактних попередників. Сьома доба відтворення хронічного пародонтиту. Повнокров'я судин. Забарвлення гематоксиліном, еозином. $\times 100$.

- 1 – епітелій слизової оболонки ясен;
- 2 – порожнина зубоясеневого карману;
- 3 – сполучна тканина слизової оболонки ясен;
- 4 – повнокровні судини.

На окремих ділянках спостерігали дезорганізацію колагенових волокон, судини були дилатовані, повнокровні. Ознак запальної інфільтрації не спостерігали. Суттєвих відмінностей між структурно-функціональними властивостями пародонту інтактних і дослідних тварин не спостерігали.

На 14-ту добу відтворення пародонтиту явища дегенеративних зрушень в тканинах пародонту зростають. Подекуди порушується цілісність епітеліального зубоясеневого прикріплення (рис. 3.3). Спостерігали явища набряку та дезорганізації волокон пародонту: пучки колагенових волокон втрачають чіткий напрямок, спостерігається розшарування, розпушення волокон. Але порушення структури пародонту має осередковий характер.

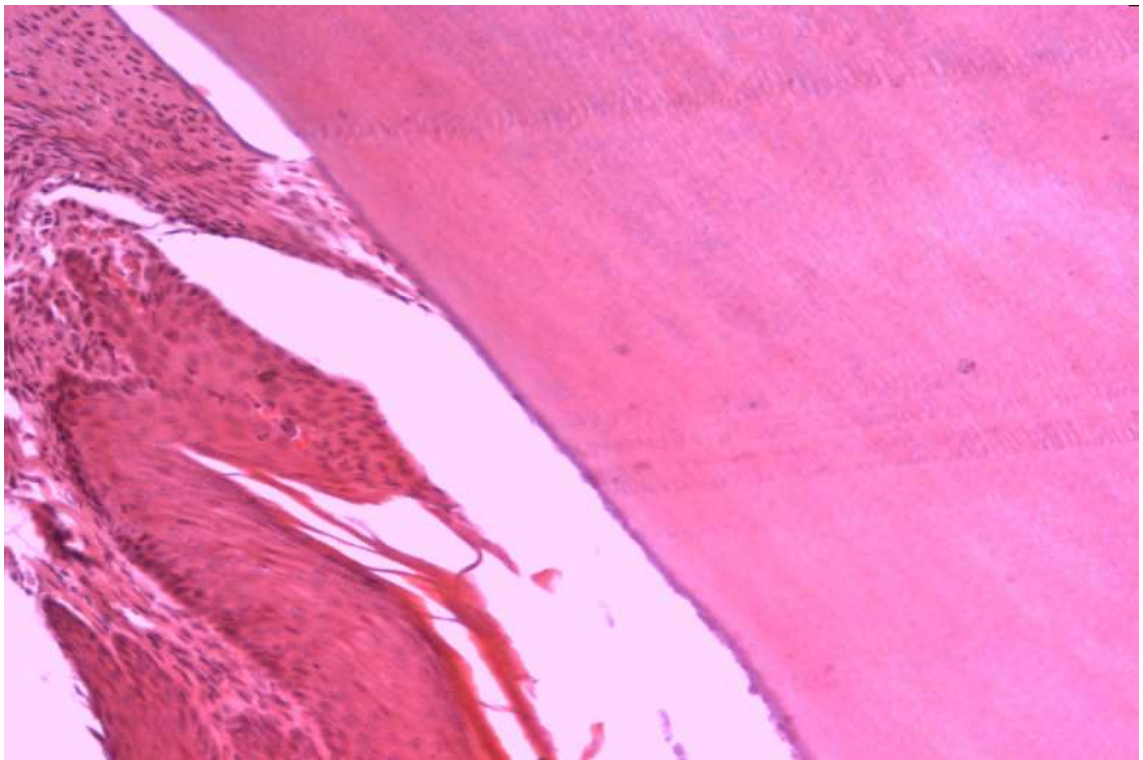


Рис. 3.3. Тканини пародонту щура, отриманого від інтактних тварин. 14-а доба відтворення хронічного пародонтиту. Порушення цілісності зубоясеневого з'єднання. Забарвлення гематоксилином, еозином. $\times 100$.

1 – епітелій слизової оболонки ясен;

2 – пародонт;

3 – порушення цілісності зубоясеневого з'єднання.

Структура пародонту зазнає більш виражених патологічних зрушень в ділянках прилеглих до зубоясеневого з'єднання. В більш глибоких ділянках дисконкомплексція колагенових волокон пародонту практично відсутня, хоча спостерігалися ділянки порушення прикріплення пародонту до тканин зуба в ділянці верхівки (рис.3.4).

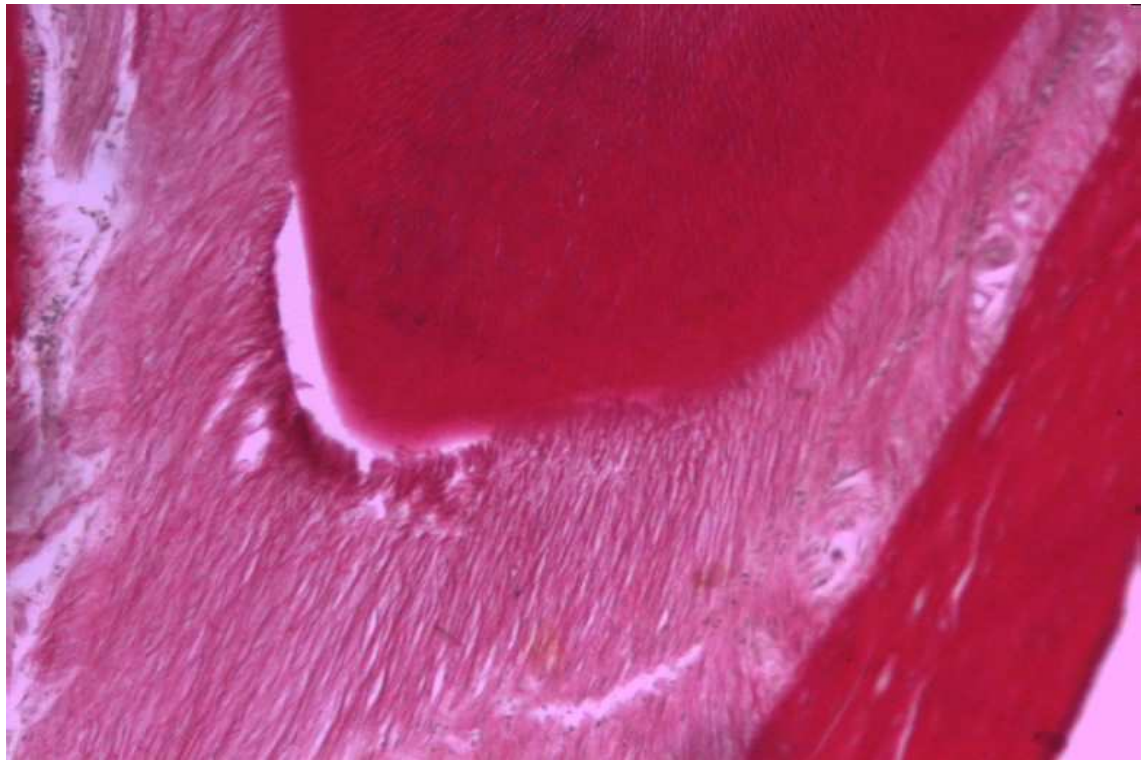


Рис. 3.4. Тканини пародонту щура, отриманого від інтактних тварин. 14-а доба відтворення хронічного пародонтиту. Порушення цілісності з'єднання пародонту і верхівки кореня зуба. Забарвлення за ван Гізон. $\times 100$.

1 – пародонт;

2 – порушення цілісності з'єднання пародонту і верхівки кореня зуба.

На 21-шу добу відтворення пародонтиту до патологічного процесу залучаються всі структурні компоненти пародонту. Епітелій ясен стоншується, рогові лусочки на значних ділянках слизової оболонки відшаровані, ядра клітин шипуватого шару втрачають ознаки функціональної активності. Епітеліально-сполучнотканинна межа згладжується.

У сполучній тканині ясен на фоні зростаючого набряку та дезорганізації визначаються ознаки деградації колагену. Фібробласти, фіброцити також у стані набряку, ядра деструктивно змінені, часто пікнотичні. Збільшується кількість тканинних базофілів. Судини розширені, різко гіперемовані, у просвітах судин з'являється велика кількість лейкоцитів всіх видів, як гранулярних, так і агранулярних. Проте за межами судин лейкоцити поодинокі. Наростають явища геморагій. Глибина ясеневих карманів зменшується, епітеліальні зубоясеневі прикріплення порушені. Відмічається дезорганізація та деградація колагенових волокон періодонту. Судини різко дилатовані, цілісність судинних стінок порушена, що супроводжується периваскулярними крововиливами. Спостерігається лізис прилеглої кісткової тканини та цементу кореня. При цьому остеоцити та цементоцити перебувають у стані набряку. Слід зауважити, що незважаючи на суттєві порушення структури пародонту лейкоцитарна інфільтрація тканин відсутня.

На 30-ту добу експерименту деструктивні зміни тканин пародонту наростають. В області верхівки кореня зуба спостерігали деструкцію періодонту (рис. 3.5). В збережених ділянках періодонту відсутня дезорганізація колагенових волокон. Порушувалась цілісність судинної стінки, спостерігали крововиливи в периваскулярних ділянках періодонту. Спостерігався лізис прилеглої до періодонтальної щілини кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи (рис. 3.6). В періодонті, в ділянках прилеглих до зубоясеневого з'єднання спостерігали поліморфноядерні інфільтрати. Слід зазначити, що у нащадків інтактних тварин на 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту не виявлено поліморфноядерних інфільтратів.

Таким чином, при відтворенні пародонтиту шляхом зменшення жувального навантаження відбуваються в першу чергу дегенеративні зміни в тканинах пародонту щурів, отриманих від γ -опромінених тварин. Ознаки запалення з'являються лише на тридцять добу експерименту. Отримані дані

підтверджують значення цілісності тканин слизової оболонки ясен у попередженні виникнення і прогресування пародонтиту.

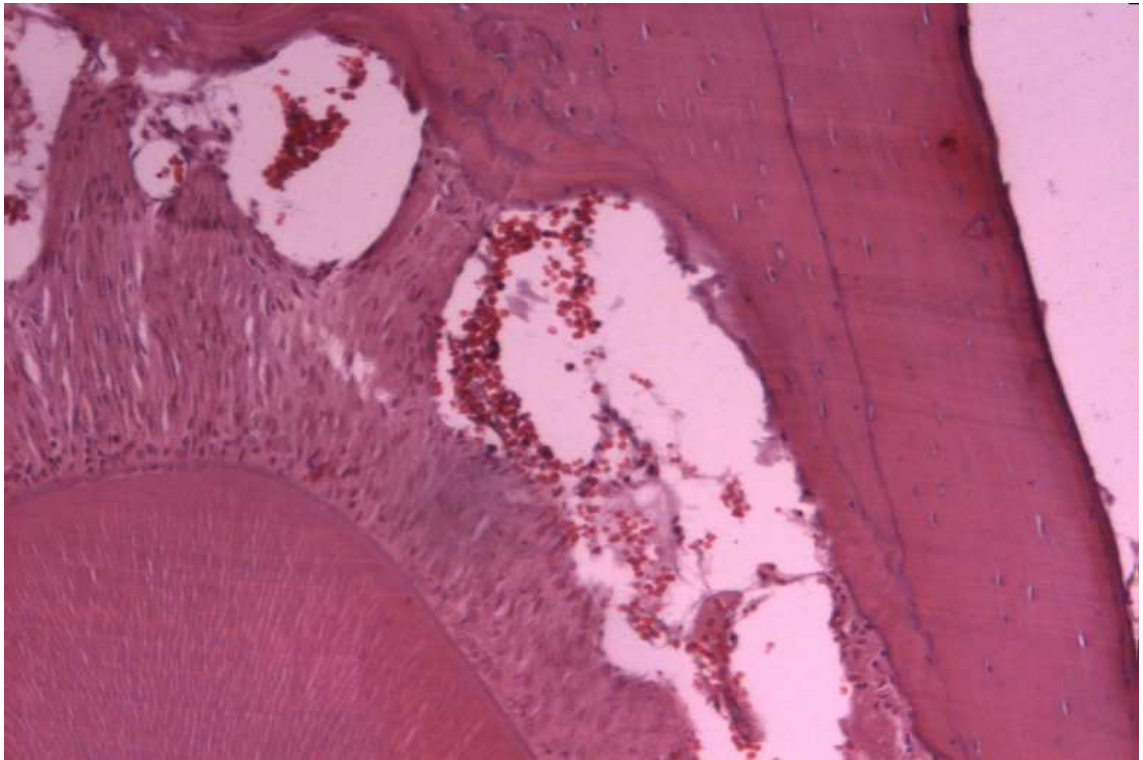


Рис. 3.5. Тканини пародонту щура, отриманого від інтактних тварин. 30-а доба відтворення хронічного пародонтиту. Деструктивні зміни періодонту в ділянці верхівки кореня зубу. Забарвлення гематоксиліном, еозином. $\times 100$.

- 1 – порушення цілісності стінки судин періодонту;
- 2 – дезорганізація колагенових волокон періодонту;
- 3 – дисконкомплексція і лізис кісткової тканини альвеолярного відростку.

При відтворенні пародонтиту шляхом зменшення жувального навантаження у нащадків інтактних тварин переважають дистрофічні зміни тканин пародонту. Послідовність залучення структур пародонту до патологічного процесу при відтворенні пародонтиту: епітелій ясен, сполучна тканина слизової оболонки ясен, періодонт ділянок прилеглих до зубоясеневого з'єднання, кісткова тканина альвеолярного відростку щелепи.

При відтворенні хронічного пародонтиту у потомства γ -опромінених щурів патологічні зміни тканин пародонту виявилися більш виразними і розвивались в більш ранні строки відтворення захворювання порівняно з потомством інтактних щурів.

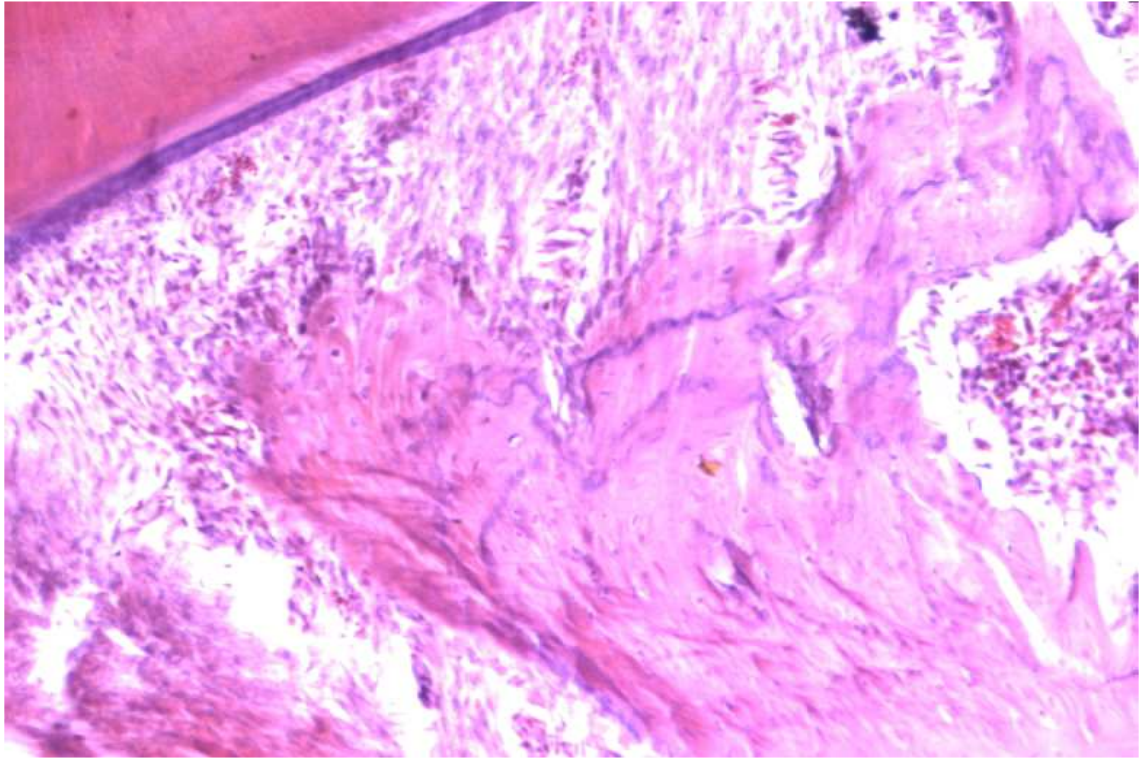


Рис. 3.6. Кісткова тканина пародонту щура, отриманого від інтактних тварин. 30-а доба відтворення хронічного пародонтиту. Ділянки лізису кісткової тканини міжальвеолярної перетинки альвеолярного відростку щелепи. Забарвлення гематоксиліном, еозином. $\times 200$.

На сьому добу відтворення хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів спостерігали ознаки помірного набряку у сполучній тканині слизової оболонки ясен, дезорганізація колагенових волокон. Судини дилатовані, повнокровні. Ознак запальної інфільтрації не спостерігали. У нащадків інтактних щурів вже на сьому добу експерименту спостерігали пошкодження епітеліального зубоясенневого з'єднання.

На відміну від нащадків інтактних тварин у потомства γ -опромінених тварин на сьому добу відтворення хронічного пародонтиту виявлені ознаки

дистрофічних зрушень в періодонті. Так, спостерігали ділянки розшарування періодонту, ділянки відриву колагенових волокон періодонту від кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи. При цьому виразних порушень структури кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи не спостерігали (рис. 3.7).



Рис. 3.7. Тканини пародонту щура, отриманого від γ -опромінених щурів. Сьома доба відтворення хронічного пародонтиту. Порушення архітектоніки колагенових волокон періодонту. Забарвлення за Ван Гізон $\times 200$.

1 – порушення цілісності з'єднання періодонту і кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи;

2 – дезорганізація колагенових волокон періодонту.

На 14-ту добу відтворення пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів явища дегенеративних зрушень в тканинах пародонту зростали. Площа пошкоджень епітеліального зубоясеневого карману зростала. Виявлені

осередки крововиливів в слизову оболонку ясен. Спостерігали явища набряку та дезорганізації волокон періодонту: пучки колагенових волокон втрачали чіткий напрямок, спостерігається розшарування, розпушення волокон. Якщо у нащадків інтактних тварин порушення структури періодонту мало осередковий характер, то у нащадків γ -опромінених щурів дегенеративні зміни виявлені на всіх ділянках періодонту (рис. 3.8).

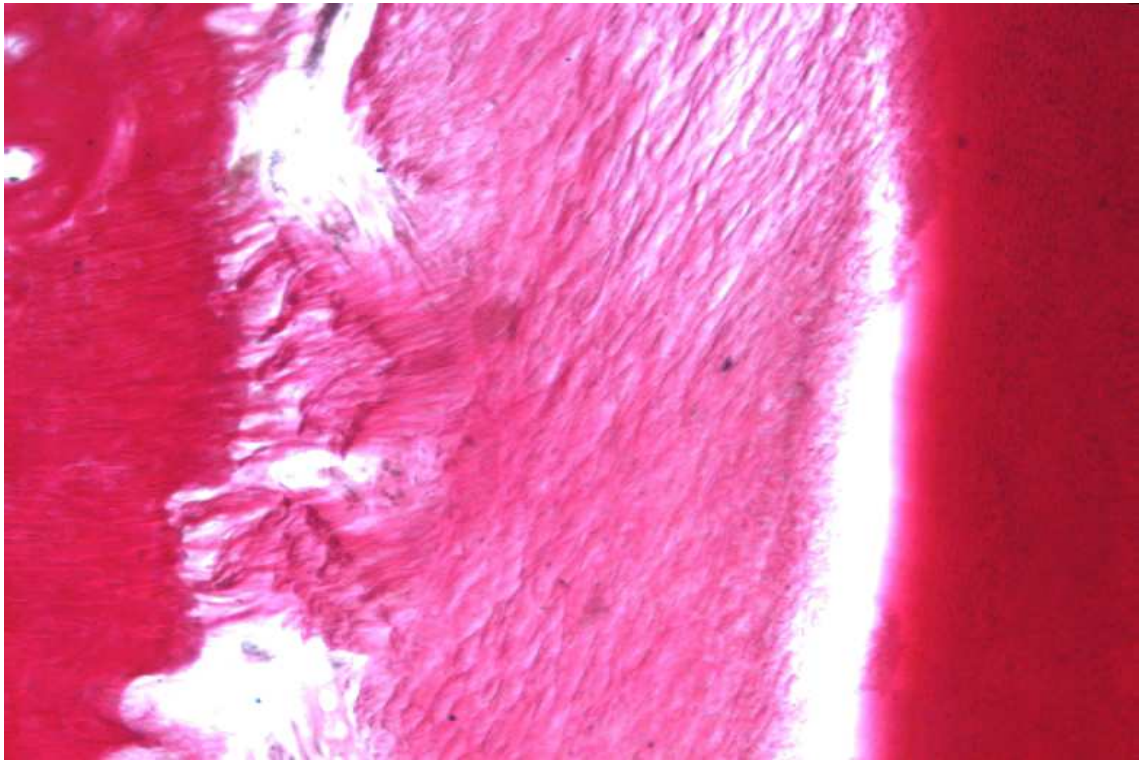


Рис. 3.8. Тканини пародонту щура, отриманого від γ -опромінених щурів. Чотирнадцята доба відтворення хронічного пародонтиту. Порушення архітекτονіки колагенових волокон періодонту. Забарвлення за ван Гізон. $\times 200$.

- 1 – порушення цілісності з'єднання періодонту і кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи;
- 2. – порушення цілісності з'єднання періодонту і зубу;
- 3 – дезорганізація колагенових волокон періодонту;
- 4 – дисконкомплексація і лізис кісткової тканини альвеолярного відростку.

Відриви колагенових волокон від кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи спостерігали на більшій площі порівняно з сьомою добою експерименту. На відміну від попереднього строку відтворення хронічного пародонтиту, виявлені ділянки відриву періодонту від зубу. Слід зазначити, що у нащадків інтактних щурів на 14-ту добу експерименту не спостерігали ділянок відриву колагенових волокон від зубу та альвеолярного відростку щелепи. Нарешті, на відміну від сьомої доби відтворення хронічного пародонтиту, на чотирнадцяту добу спостерігали ділянки лізису кістки альвеолярного відростку щелепи.

На 21-шу добу відтворення пародонтиту до патологічного процесу залучені всі структурні компоненти пародонту (рис. 3.9). Збільшується площа порушення цілісності епітеліального зубоясеневого з'єднання. Виражена дисконкомплексация епітелію слизової оболонки ясен. У сполучній тканині ясен на фоні зростаючого набряку та дезорганізації визначаються ознаки деградації колагену, причому виявлені зрушення більш виражені у нащадків γ -опромінених щурів, ніж нащадків інтактних тварин. Фібробласти, фіброцити також у стані набряку, ядра деструктивно змінені, часто пікнотичні. Судини розширені, різко гіперемовані, у просвітах судин з'являється велика кількість лейкоцитів всіх видів, як гранулярних, так і агранулярних. На відміну від нащадків інтактних тварин спостерігаються периваскулярні поліморфноядерні інфільтрати. Наростають явища геморагій.

Відмічається дезорганізація та деградація колагенових волокон періодонту, виявлені ділянки фібриноїдного некрозу в періодонті. Відриви колагенових волокон від кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи спостерігали на більшій площі порівняно з чотирнадцятою добою експерименту (рис. 3.9). Судини різко дилатовані, цілісність судинних стінок порушена, що супроводжується периваскулярними крововиливами. У судинах періодонту виявлено пристінкове накопичення гемосидерину, що свідчить про тривалі порушення мікроциркуляції в судинах періодонту.

Спостерігається лізис прилеглої кісткової тканини та цементу кореня. При цьому остецити та цементоцити перебувають у стані набряку.

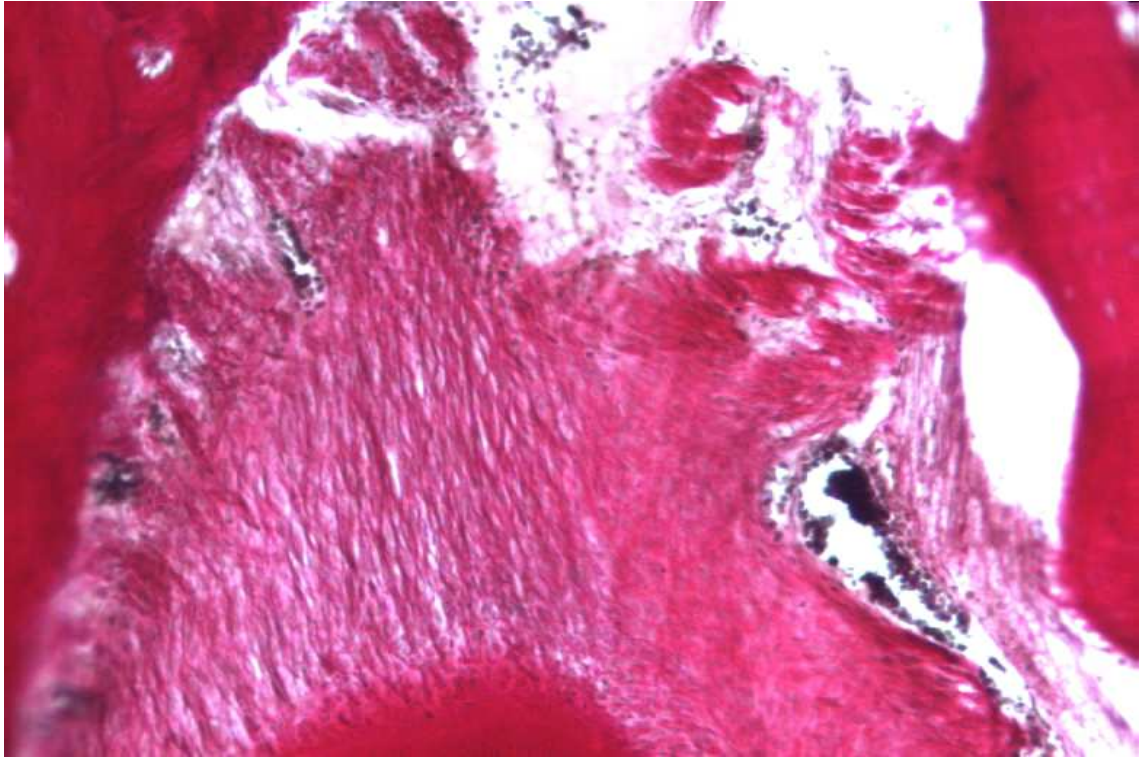


Рис. 3.9. Тканини пародонту щура, отриманого від γ -опромінених щурів. 21-ша доба відтворення хронічного пародонтиту. Деструкція періодонту. Зabarвлення за ван Гізон $\times 200$.

- 1 – порушення цілісності з'єднання періодонту і кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи;
2. – ділянки фібриноїдного некрозу періодонту;
- 3 – накопичення гемосидерину в судинах періодонту;
- 4 – дисконкомплексація і лізис кісткової тканини альвеолярного відростку.

На 30-ту добу експерименту виявлені деструктивні зміни тканин пародонту наростали. Всі досліджені ділянки періодонту з дегенеративними та деструктивними змінами, відриви колагенових волокон від тканин зубу та кістки альвеолярного відростку щелепи зростали. Слід зазначити що саме в

цій групі динамічна і патологічна рухливість зубів, як було зазначено вище, була максимально.

В ділянках відриву колагенових волокон періодонту від кістки альвеолярного відростку щелепи спостерігали резорбцію кісткової тканини, виявлені дегенеративні зміни підтверджувались зменшенням оптичної щільності кісткової тканини щелепи. спостерігали виникнення запальних гранульом, що може бути ознакою виникнення хронічного запалення. В місцях їх розташування утворювалися кісткові кармани внаслідок резорбції кісткової тканини (рис. 3.10).

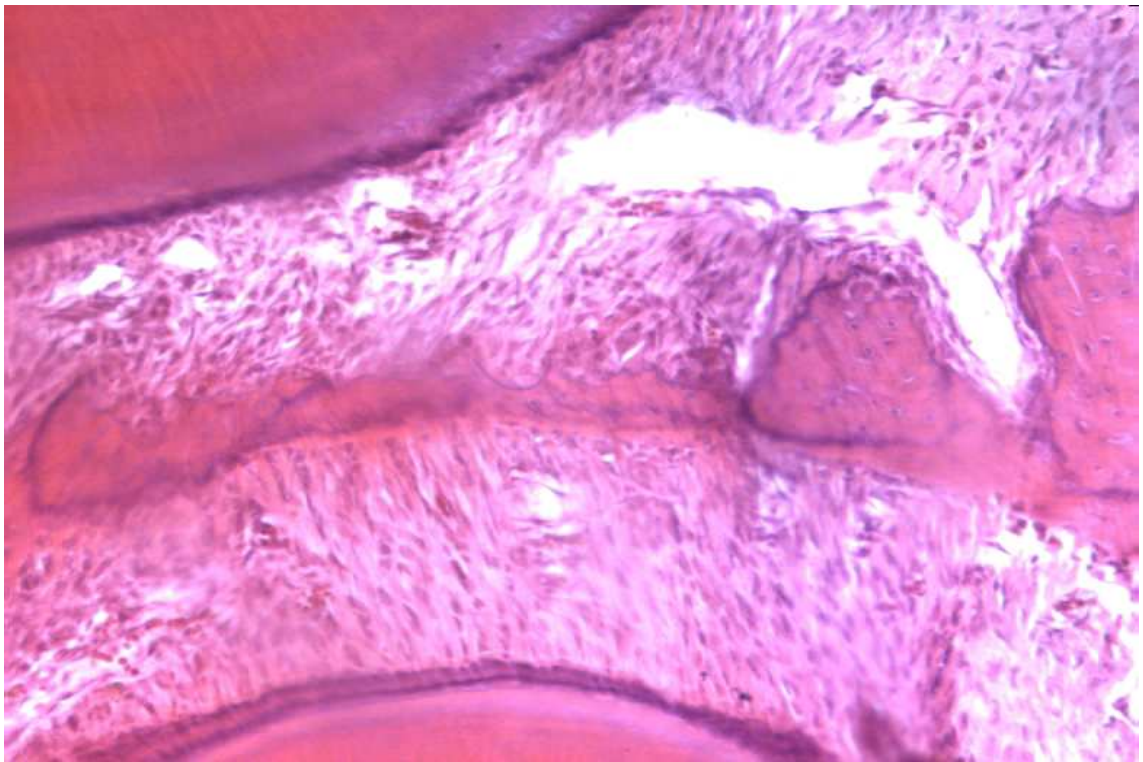


Рис. 3.10. Тканини пародонту щура, отриманого від γ -опромінених щурів. 30-та доба відтворення хронічного пародонтиту. Деструкція періодонту. Забарвлення за ван Гізон $\times 200$.

- 1 – порушення цілісності з'єднання періодонту і кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи;
2. – ділянки фібриноїдного некрозу періодонту;
- 3 – дисконкомплексція і лізис кісткової тканини альвеолярного відростку, утворення кісткових карманів.

До патологічного процесу залучались міжальвеолярні перегородки. Більша частина альвеолярної перетинки вкрита лакунами резорбції кісткової тканини. У нащадків γ -опромінених щурів (рис. 3.11) порівняно з нащадками інтактних тварин (рис. 3.6) резорбція міжальвеолярної перетинки відбувалась інтенсивніше. Гістологічна картина порушень в кістковій тканині альвеолярного відростку щелепи співвідносилась з морфометричними показниками руйнування кістки, а саме збільшенню відстані від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перетинки (див. табл. 3.5).

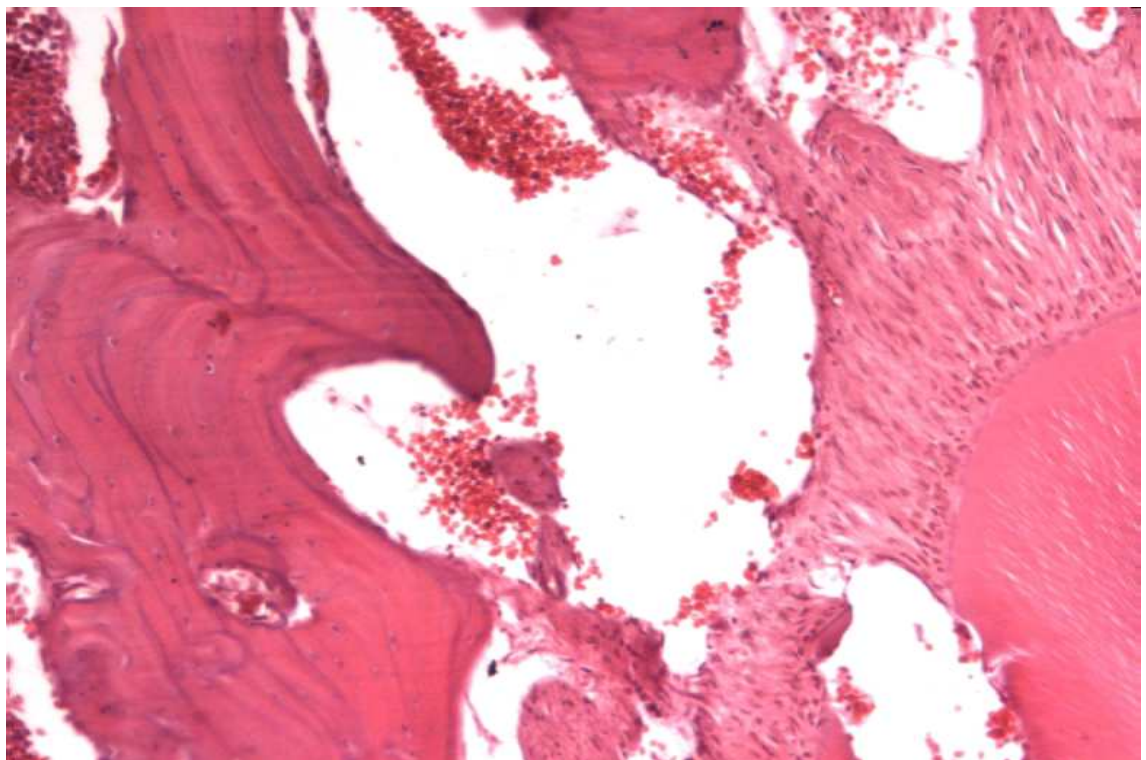


Рис. 3.11. Кісткова тканина пародонту щура, отриманого від γ -опромінених щурів. 30-а доба відтворення хронічного пародонтиту. Лізис кісткової тканини міжальвеолярної перетинки альвеолярного відростку щелепи. Забарвлення гематоксиліном, еозином. $\times 200$.

1 – лакуни резорбції кісткової тканини.

Надалі дослідили темпи відновлення тканин пародонту після завершення відтворення хронічного пародонтиту у нащадків інтактних і γ -

опромінених тварин. У нащадків інтактних тварин на сьому добу після завершення відтворення пародонтиту не спостерігали виразної динаміки відновлення тканин пародонту. Деструктивні зміни залишалися співставними з тридцятью добою відтворення пародонтиту. Спостерігали лише зменшення площі крововиливів в тканини пародонту. На чотирнадцяту добу після завершення відтворення пародонтиту спостерігали зростання функціональної активності ядер клітин базального та шипуватого шару епітелію ясен. Зростала мітотична активність епітеліоцитів. Периваскулярні крововиливи в тканини пародонту поодинокі. Відбувалося відновлення зубоясеневого з'єднання.

На 21-шу добу після завершення відтворення пародонтиту в ділянках періодонту навколо коренів молярів зберігалися ділянки дезорганізації колагенових волокон періодонту. В ділянках прилеглих до зубоясеневого з'єднання спостерігали деструктивні зміни періодонту, кількість та площа інфільтратів зменшувалась, змінювався їх якісний склад, зокрема переважали плазматичні клітини. На 21-шу добу не спостерігали повного відновлення зубоясеневого епітеліального з'єднання.

На 30-ту добу після завершення відтворення пародонтиту в періодонті не відбувалося відновлення архітекtonіки колагенових волокон, максимальні зрушення спостерігали в ділянках прилеглих до кореня зуба та зубоясеневого епітеліального з'єднання. В сполучній тканині слизової оболонки ясен спостерігали осередки фіброзу, в розташованих над ними ділянках епітелію більше було клітин зі зниженням функціональної активності ядер. Епітеліальне зубоясеневе з'єднання відновлювалося на всіх досліджуваних ділянках, але гістотопографічні зміни пародонту, як то відносне оголення молярів, не відновлювалися до показників інтактних тварин.

Після завершення відтворення пародонтиту не відбувається повного відновлення тканин пародонту: періодонту, слизової оболонки ясен. Порушення архітекtonіки колагенових волокон періодонту, збереження

дегенеративних змін в слизовій оболонці ясен може сприяти рецидиву пародонтиту.

Аналогічні репаративні зміни в тканинах пародонту спостерігали і в нащадків γ -опромінених щурів, але відновлення тканин пародонту у нащадків опромінених щурів було значно меншим. Максимального відновлення зазнавала епітеліальна і сполучна тканини слизової оболонки ясен. Меншою мірою відновлювався періодонт та кісткова тканина альвеолярного відростку щелепи.

Таким чином, при відтворенні пародонтиту шляхом зменшення жувального навантаження у нащадків інтактних щурів відбуваються в першу чергу дегенеративні зміни в тканинах пародонту. У нащадків γ -опромінених щурів переважали ознаки запалення і деструкції в тканинах пародонту. Відсутність повного відновлення тканин пародонту після завершення моделювання пародонтиту може створювати передумови для рецидиву захворювання.

Найбільш важливим може бути порушення архітекtonіки колагенових волокон періодонту, що порушує рівномірне розподілення навантаження на пародонт і спричиняє його механічне руйнування. За таких умов прогресуватиме подальша дезорганізація колагенових волокон періодонту, руйнуватиметься кісткова тканина альвеолярного відростку щелепи. У сукупності це призводить до зростання рухливості зубів. За таких умов відбувається замкнення патологічного кола і подальше прогресування захворювання.

Відсутність належного відновлення епітеліального зубоясеневого бар'єру зменшує резистентність тканин пародонту до травматичних впливів, надходження мікрофлори порожнини рота до тканин пародонту і виникнення запалення, що теж створює передумови до рецидиву захворювання та зростання швидкості його прогресування.

Таким чином, при відтворенні пародонтиту шляхом зменшення жувального навантаження у щурів, отриманих від γ -опромінених тварин

виразність дегенеративних і деструктивних змін більша і виникали вони у всіх тканинах пародонту раніше, ніж у нащадків інтактних щурів. При відтворенні пародонтиту шляхом зменшення жувального навантаження переважають дистрофічні зміни тканин пародонту у нащадків інтактних тварин і запально-деструктивні у нащадків γ -опромінених щурів.

3.3. Порушення кінетики клітинних популяцій тканин пародонту при хронічному пародонтиті у потомства інтактних і γ -опромінених щурів

В результаті проведених досліджень виявлені особливості змін кінетики клітинних популяцій епітеліальної, сполучної та кісткової тканин пародонту при відтворенні хронічного пародонту у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів. Спочатку дослідили кінетику клітинних популяцій базального шару епітелію слизової оболонки ясен. Дослідили зміни кількості епітеліоцитів з високою, середньою та низькою функціональною активністю ядер в динаміці експериментального хронічного пародонтиту у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів. Динаміка змін відрізнялась кількісно та за напрямком у потомства інтактних та γ -опромінених щурів.

У тварин отриманих від інтактних щурів при відтворенні хронічного пародонтиту кількість епітеліоцитів з високою функціональною активністю ядер достовірно зменшувалася на 10,5 % порівняно з інтактними тваринами лише на 30-ту добу експерименту. З 14-ї доби збільшувалась кількість епітеліоцитів з неактивними ядрами, і на 30-ту добу перевищувала показники інтактних тварин вп'ятеро. Привертає увагу зміна кількості епітеліоцитів з ядрами з проміжною активністю. На 14-ту добу експерименту їх кількість зменшувалась на 30,5 % порівняно з показниками інтактних тварин, що поруч з тенденцією до збільшення кількості епітеліоцитів з високою функціональною активністю можна вважати як зміни спрямовані на адаптацію епітелію до зрушень архітекtonіки пародонту при зниженні

жувального навантаження. Надалі баланс між клітинами з високою та проміжною активністю відновлювався майже до рівня інтактних тварин – 21-а доба експерименту. На 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту, паралельно зі зменшенням кількості клітин з функціонально активними ядрами, на 14,5 % зростала кількість клітин з проміжною активністю ядер порівняно з 21-ю добою експерименту (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Зміни функціональної активності ядер епітеліоцитів слизової оболонки ясен при хронічному пародонтиті у нащадків інтактних щурів

($M \pm m$, $n=20$, %)

Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
	висока	проміжна	низька
Інтактні	76±2,5	24,3±1,2	0,7±0,01
7	75±3,1	24±1,1	1±0,04* ¹
14	81±4,4	16,9±1 * ^{1,2}	2,1±0,07 * ^{1,2}
21	72±3,5	24,9±1,2 * ²	3,1±0,09 * ^{1,2}
30	68±2,9* ¹	28,5±1,1 * ^{1,2}	3,5±0,08 * ^{1,2}
37	80,0±3,2* ²	18,0±0,9* ^{1,2}	2,0±0,05* ^{1,2}
44	77,3±2,7	21,9±1,1* ²	0,8±0,01* ²

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний пародонтит;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;

Відновлення тканин пародонту після завершення моделювання хронічного пародонтиту супроводжувалося зростанням кількості епітеліоцитів з високою функціональною активністю ядер. Так за сім діб по

завершенні відтворення захворювання кількість клітин з високою функціональною активністю ядер зростала на 17,6 %, а з низькою зменшувалася на 42,9 %. Станом на 4-ту добу після завершення відтворення хронічного пародонтиту баланс між епітеліоцитами з різною функціональною активністю ядер статистично вірогідно не відрізнявся від показників тварин за фізіологічних умов. Гістологічно спостерігали відновлення структур пародонту, в першу чергу відновлення епітеліального зубоясеневого з'єднання, що забезпечувало ізоляцію періодонтальної щілини від зовнішнього середовища.

У щурів отриманих від γ -опромінених попередників при відтворенні хронічного пародонтиту спостерігали інші за напрямком та кількісно зрушення функціональної активності ядер клітин епітелію базального шару слизової оболонки ясен.

При моделюванні хронічного пародонтиту кількість клітин з високою функціональною активністю ядер прогресивно зменшувалась. Станом на 21-шу добу експерименту кількість таких клітин була меншою на 16,6 %, на 30-ту – на 19,9 %, ніж у тварин, у яких не моделювали хронічний пародонтит. При цьому зменшувалась кількість епітеліоцитів з проміжною активністю ядер на 14,2 % на 21-шу добу експерименту, і на 23 % на 30-ту. При цьому кількість епітеліоцитів з неактивними ядрами збільшувалась в 3 рази на 14-ту добу експерименту, в 20,8 разів на 21-шу добу і в 26,6 разів на 30-ту, порівняно з показниками, які спостерігаються за фізіологічних умов (табл. 3.8).

Відновлення балансу епітеліоцитів з різною функціональною активністю не відбувалося у нащадків γ -опромінених щурів і через 14 діб після завершення відтворення хронічного пародонтиту. В зазначений термін кількість ядер з високою функціональною активністю була меншою за показники тварин, у яких не відтворювали пародонтит, на 10 %, а кількість клітин з низькою активністю ядер була більшою 13,1 рази.

**Зміни функціональної активності ядер епітеліоцитів слизової оболонки
ясен при хронічному пародонтиті у нащадків γ -опромінених щурів**

(M \pm m, n=20, %)

Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
	висока	проміжна	низька
Інтактні	75,3 \pm 2,3	23,9 \pm 1,1	0,8 \pm 0,01
7	75,3 \pm 3,4	23,8 \pm 1,1	0,9 \pm 0,04
14	75,9 \pm 2,9	21,7 \pm 1,2 * ¹	2,4 \pm 0,06 * ^{1,2,3}
21	62,8 \pm 2,9 * ^{1,2,3}	20,5 \pm 0,9 * ^{1,3}	16,7 \pm 0,9 * ^{1,2,3}
30	60,3 \pm 2,5 * ^{1,3}	18,4 \pm 0,7 * ^{1,3}	21,3 \pm 1,1 * ^{1,2,3}
37	65,1 \pm 2,1 * ^{1,3}	17,6 \pm 1,0 * ³	17,3 \pm 1,4 * ^{1,2,3}
44	68,3 \pm 2,4 * ^{1,3}	21,2 \pm 0,9 * ²	10,5 \pm 1,1 * ^{1,2,3}

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних щурів, у яких моделювали хронічний пародонтит (табл. 3.7);
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами у яких не відтворювали пародонтит (отримані від γ - опромінених щурів).

У нащадків γ -опромінених щурів, порівняно з нащадками інтактних тварин, зменшення кількості епітеліоцитів з високою функціональною активністю на 12,8 % спостерігали вже на 21-шу добу експерименту, а на 30-ту їх кількість була меншою на 11,3 %. Паралельно з цим зменшувалась кількість клітин з проміжною активністю, їх кількість була меншою, ніж у щурів першої групи на 17,7 та 35,4 % на 21-шу та 30-ту добу експерименту відповідно. Значно більшою була кількість клітин з низькою функціональною

активністю ядер, ніж у тварин першої групи: на 14-ту добу на 14,2 %, на 21-шу та 30-ту добу в 5,4 та 6 разів відповідно.

На відміну від нащадків інтактних тварин, у нащадків γ -опромінених щурів, через 14 діб після завершення відтворення хронічного пародонтиту відновлювалась лише кількість клітин з ядрами з проміжною активністю. Кількість клітин з ядрами з високою функціональною активністю була меншою, ніж у тварин у яких не відтворювали хронічний пародонтит на 10 %, а кількість клітин з низькою активністю ядер більшою в 13,1 рази.

Таким чином, у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів кінетика клітинних популяцій епітелію слизової оболонки має відмінності при відтворенні хронічного пародонтиту. У нащадків γ -опромінених щурів не відбувається адаптивних коливань вмісту клітин з високою і проміжною функціональною активністю ядер, спостерігається більш виразне пригнічення функціональної активності ядер, більш повільно відбувається відновлення балансу між кількістю клітин з різною функціональною активністю ядер після завершення моделювання хронічного пародонтиту.

Зі змінами функціональної активності ядер корелювали зміни мітотичної активності епітеліоцитів базального шару слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту (табл. 3.9). При відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних тварин спостерігали зростання мітотичної активності епітеліоцитів на 11,1 % на 7-му добу експерименту. З 7-ї по 14-ту добу мітотична активність епітеліоцитів базального шару збільшувалась на 24,3 % і перевищувала показники інтактних тварин вже на 38,6 %. На 21-шу і 30-ту добу експерименту мітотична активність стабілізувалась і перевищувала показники інтактних тварин на 60 %.

Можна припустити, що виявлені зрушення спрямовані на регенерацію ушкоджених клітин шипуватого та поверхневого шарів епітелію слизової оболонки ясен, підтримання цілісності зубоясеневого епітеліального з'єднання при відтворенні хронічного пародонтиту. На користь даного припущення свідчить зростання мітотичної активності епітеліоцитів

базального шару епітелію слизової оболонки ясен на 19,1 % протягом 7-и діб після завершення моделювання хронічного пародонтиту. Зростання мітотичної активності епітеліоцитів після завершення моделювання пародонтиту спрямоване на відновлення слизової оболонки ясен, що підтверджувалося гістологічними дослідженнями.

Таблиця 3.9

Морфометрична характеристика епітелію слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних щурів

($M \pm m$, $n=20$)

Доба спостереження	Морфотип епітелію			Мітотична активність (мітозів / 1000 клітин)
	Гіперпластичний, n	Нормопластичний, n	Гіпопластичний, n	
Інтактні	0*	20	0*	14,0±0,2
7	0*	20	0*	15,6±0,3* ¹
14	4*	16	0*	19,4±0,45* ^{1,2}
21	15*	5	0*	21,4±0,36* ^{1,2}
30	17*	3	0*	21,5±0,32* ¹
37	17*	3	0*	25,6±0,41* ^{1,2}
44	10	10	0*	14,7±0,3* ²

Примітки:

1. *¹ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний пародонтит;
2. *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
3. * - $p < 0,05$ порівняно з нормопластичним морфотипом епітелію.

Слід зазначити, що виявлені зміни мітотичної активності епітеліоцитів були співставні зі змінами функціональної активності ядер клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного

пародонтиту. А саме підтримання кількості клітин з високою функціональною активністю ядер на максимально можливому рівні, за рахунок змін кількості ядер з проміжною функціональною активністю.

Зміни функціональної активності ядер клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен, їх мітотичної активності спричиняли зміни морфотипів епітелію. Якщо у всіх інтактних тварин визначали нормопластичний тип епітелію, то відтворення хронічного пародонтиту призводило до появи тварин з гіперпластичним типом епітелію. Якщо на 14-ту добу експерименту лише у 4-х тварин діагностували гіперпластичний тип епітелію, то на 21-шу тварин з гіперпластичним типом епітелію було статистично вірогідно більше, ніж з нормопластичним. Зазначені зрушення можна розцінювати в якості захисних, спрямованих на протидію патологічним чинникам які здатні ушкодити тканини пародонту. В умовах даного експерименту спостерігали збільшення кількості зубних нашарувань, які здатні механічно пошкоджувати епітелій слизової оболонки ясен, спричиняти порушення цілісності епітеліального зубоясеневого з'єднання тим самим ініціювати виникнення запалення в тканинах пародонту. На користь даного припущення свідчить зменшення кількості тварин з гіперпластичним епітелієм і збільшення кількості тварин з нормопластичним через 14 діб після завершення моделювання хронічного пародонтиту.

В свою чергу у нащадків γ -опромінених щурів при відтворенні хронічного пародонтиту зміни мітотичної активності клітин епітелію були іншими (табл. 3.10). Так, на 7-му добу експерименту спостерігали лише тенденцію до зростання мітотичної активності епітеліоцитів, на 14-ту добу мітотична активність перевищувала показники щурів у яких не відтворювали хронічний пародонтит на 14,6 %. Але вже на 21-шу добу експерименту мітотична активність на 17,5 % була меншою за показники щурів без пародонтиту, а на 30-ту зазначений показник був меншим вже на 33,6 %. Слід зазначити, що мітотична активність поступово зростала, але і через 14-

діб по завершенні відтворення захворювання, не досягала показників щурів без хронічного пародонтиту.

Таблиця 3.10

Морфометрична характеристика епітелію слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів
($M \pm m$, $n=20$, %)

Доба спостереження	Морфотип епітелію			Мітотична активність (мітозів / 1000 клітин)
	Гіперпластичний, n	Нормопластичний, n	Гіпопластичний, n	
Інтактні	0*	20	0*	13,7 \pm 0,3
7	0*	20	0*	14,1 \pm 0,28* ¹
14	1*	18	1*	15,7 \pm 0,31* ¹
21	1*	13	5*	11,3 \pm 0,29* ^{1,2,3}
30	0*	11	9	9,1 \pm 0,23* ^{1,3}
37	1*	11	8	10,5 \pm 0,29* ^{1,3}
44	2*	13	5*	11,1 \pm 0,33* ^{1,3}

Примітки:

1. *¹ - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних щурів, у яких моделювали хронічний пародонтит (табл. 3.9);
2. *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
3. *³ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами у яких не відтворювали пародонтит (отримані від γ - опромінених щурів).
4. * - $p < 0,05$ порівняно з нормопластичним морфотипом епітелію.

Виявлені зрушення були співставні зі змінами кількості клітин з високою, проміжною і низькою функціональною активністю ядер при відтворенні хронічного пародонтиту. Пригнічення функціональної активності ядер, зменшення мітотичної активності корелювали зі

зменшенням ширини епітеліального зубоясеневого прикріплення. Отже створювались передумови для виникнення хронічного пародонтиту в більш ранні терміни при його експериментальному відтворенні.

Інший характер мали зміни кількості тварин з різними морфотипами епітелію слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів. Пригнічення функціональної активності ядер клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен, мітотичної активності епітелію призводили до того, що на відміну від нащадків інтактних щурів, зростала кількість тварин не з гіперпластичним, а гіпопластичним морфотипом епітелію. Зазначене зменшувало можливості підтримання бар'єрної функції епітелію, що спричиняло порушення цілісності зубоясеневого з'єднання в більш ранні терміни відтворення хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів.

Надалі дослідили кінетику клітинних популяцій в сполучній тканині нащадків інтактних і γ -опромінених щурів при відтворенні хронічного пародонтиту. Виявлені зрушення схожі за напрямком, але менш виразні за інтенсивністю змін кінетики клітинних популяцій в епітелії нащадків інтактних і γ -опромінених щурів при відтворенні хронічного пародонтиту (табл. 3.11).

Так, у нащадків неопромінених щурів при відтворенні хронічного пародонтиту не спостерігалось статистично вірогідних відмінностей кількості клітин з проміжною функціональною активністю ядер, порівняно з щурами у яких не моделювали хронічний пародонтит. Кількість клітин з високою функціональною активністю зменшувалась на 17,7 % на 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту, а з низькою активністю зростала на 12,1 і 24,7 % порівняно з тваринами у яких не моделювали хронічний пародонтит. Виявлені зрушення свідчать на користь того, що у нащадків інтактних щурів баланс між клітинами з різною функціональною активністю в періодонті підтримується майже весь час моделювання хронічного пародонтиту.

Зміни функціональної активності ядер клітин сполучної тканини пародонту при хронічному пародонтиті у нащадків інтактних щурів
($M \pm m$, $n=20$, %)

Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
	висока	проміжна	низька
Інтактні	30±1,2	52,6±2,5	17,4±0,55
7	30,1±1,2	52,8±2,5	17,1±0,58
14	30,1±1,3	52,7±2,1	17,2±0,6
21	31,7±1,3	48,8±2,1	19,5±0,71* ^{1,2}
30	24,7±1,2* ^{1,2}	53,6±2,3	21,7±0,73* ^{1,2}
37	29,3±1,4* ²	52,4±2,3	18,3±0,56* ²
44	37,4±1,7* ^{1,2}	44,9±2,1* ^{1,2}	17,7±0,57

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний пародонтит;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження.

Через 14 діб після завершення відтворення хронічного пародонтиту кількість клітин з функціонально неактивними ядрами відновлюється до показників інтактних щурів. Кількість клітин з високою функціональною активністю ядер перевищує показники інтактних тварин на 24,7 %. Виявлені зрушення можуть бути ознакою перебігу регенеративних процесів в періодонті спрямованих на заміну ушкоджених колагенових волокон, відновлення архітекtonіки періодонту після завершення відтворення хронічного пародонтиту.

Надалі дослідили зміни функціональної активності ядер клітин сполучної тканини при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Зміни функціональної активності ядер клітин сполучної тканини пародонту при хронічному пародонтиті у нащадків γ -опромінених щурів
($M \pm m$, $n=20$, %)

Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
	висока	проміжна	низька
Інтактні	30,2 \pm 1,1	52,0 \pm 2,5	17,8 \pm 0,53
7	30,0 \pm 1,1	52,0 \pm 2,4	18,0 \pm 0,54
14	29,3 \pm 1,2	50,8 \pm 2,1	19,9 \pm 0,61 ^{*1,3}
21	24,2 \pm 1,1 ^{*1,2,3}	44,2 \pm 2,1 ^{*2,3}	31,6 \pm 0,98 ^{*1,2,3}
30	22,7 \pm 1,2 ^{*3}	37,4 \pm 1,6 ^{*1,2,3}	39,9 \pm 1,75 ^{*1,2,3}
37	23,3 \pm 1,1 ^{*1,3}	38,8 \pm 1,91 ^{*1,3}	37,9 \pm 1,50 ^{*1,3}
44	23,7 \pm 1,2 ^{*1,3}	49,2 \pm 2,1 ^{*2}	27,1 \pm 0,57 ^{*1,2,3}

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних щурів, у яких моделювали хронічний пародонтит (табл. 3.7);
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами у яких не відтворювали пародонтит (отримані від γ - опромінених щурів).

В результаті проведених досліджень встановлено, що кількість клітин з високою функціональною активністю статистично вірогідно зменшувалася порівняно з показниками тварин, у яких не відтворювали пародонтит, на 21-шу добу експерименту на 19,9 %. На 30-ту добу експерименту відмінності становили 24,8 %. Відновлення кількості клітин з високою функціональною

активністю не відбувалося ні на 7-му, ні на 14-ту добу по завершенні моделювання хронічного пародонтиту. Так само на 21-шу добу експерименту зменшувалась кількість клітин з проміжною функціональною активністю ядер на 15 %, порівняно з тваринами, у яких не моделювали захворювання. Максимальні відмінності в 28,1 % спостерігали на 30-ту добу експерименту. Надалі кількість клітин з проміжною функціональною активністю поступово відновлювалась і не відрізнялась від показників щурів без пародонтиту на 14-ту добу по завершенню моделювання захворювання.

Максимально вираженими були зрушення кількості клітин з низькою функціональною активністю. Так, вже на 14-ту добу відтворення хронічного пародонтиту їх кількість зростала порівняно з показниками за фізіологічних умов на 11,8 %, на 21-шу добу різниця між тваринами зазначених груп становила 77,5 %. Нарешті на 30-ту добу експерименту кількість клітин з низькою функціональною активністю ядер перевищувала показники тварин за фізіологічних умов в 2,2 рази. Відновлення кількості клітин з ядрами з низькою функціональною активністю до фізіологічних показників не відбувалось на 14-ту добу по завершенні відтворення хронічного пародонтиту.

Отже виявлено відмінності кінетики клітинних популяцій сполучної тканини пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів. У нащадків γ -опромінених тварин порушення кінетики клітинних популяцій в сполучній тканині спостерігаються на більш ранніх строках відтворення хронічного пародонтиту, не відбувається відновлення балансу між клітинами з різною функціональною активністю ядер на 14-ту добу по завершенні відтворення захворювання. Пригнічення функціональної активності ядер статистично вірогідно вище у нащадків γ -опромінених тварин порівняно з нащадками інтактних щурів. Виявлені відмінності можуть бути причиною більшої динамічної і патологічної рухливості зубів у нащадків γ -опромінених тварин (розділ 3.1).

Більша рухливість зубів пов'язана з порушенням структури періодонту може спричиняти і перебудови кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи в наслідок перерозподілу навантажень на різних його ділянках. За таких умов важливим є підтримання на належному рівні функціональної активності клітин кісткової тканини. Тому в подальших дослідженнях з'ясували особливості морфофункціональних властивостей клітин кісткової тканини у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів при моделюванні хронічного пародонтиту (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Зміни функціональної активності ядер клітин кісткової тканини щелепи при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних щурів

($M \pm m$, $n=20$, %)

Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
	висока	проміжна	низька
Інтактні	51 \pm 1,8	38,6 \pm 1,5	10,3 \pm 0,35
7	51,2 \pm 1,7	38 \pm 1,5	10,8 \pm 0,38
14	50,1 \pm 1,8	38,7 \pm 1,8	11,2 \pm 0,4
21	47,3 \pm 1,7	40,2 \pm 1,7	12,5 \pm 0,51* ^{1,2}
30	41,7 \pm 1,5* ^{1,2}	38,5 \pm 1,4	19,8 \pm 0,63* ^{1,2}
37	46,3 \pm 1,4* ^{1,2}	38,4 \pm 1,3	15,3 \pm 0,59* ^{1,2}
44	50,4 \pm 1,6	38,9 \pm 1,4	10,7 \pm 0,47

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний пародонтит;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження.

В результаті проведених досліджень встановлено, що в кістковій тканині альвеолярного відростку щелепи у нащадків інтактних тварин при відтворенні хронічного пародонтиту не відбуваються статистично вірогідні зміни кількості клітин з проміжною функціональною активністю.

Натомість, на 30-ту добу експерименту порівняно з інтактними тваринами зменшується кількість клітин з високою функціональною активністю на 18,2 %. Після завершення відтворення хронічного пародонтиту кількість клітин з високою функціональною активністю відновлюється. На 7-му добу по завершенню відтворення хронічного пародонтиту кількість клітин з високою функціональною активністю ядер становила 90 % від показників інтактних тварин (рис. 3.12), а на 30-ту – не відрізнялась від них.

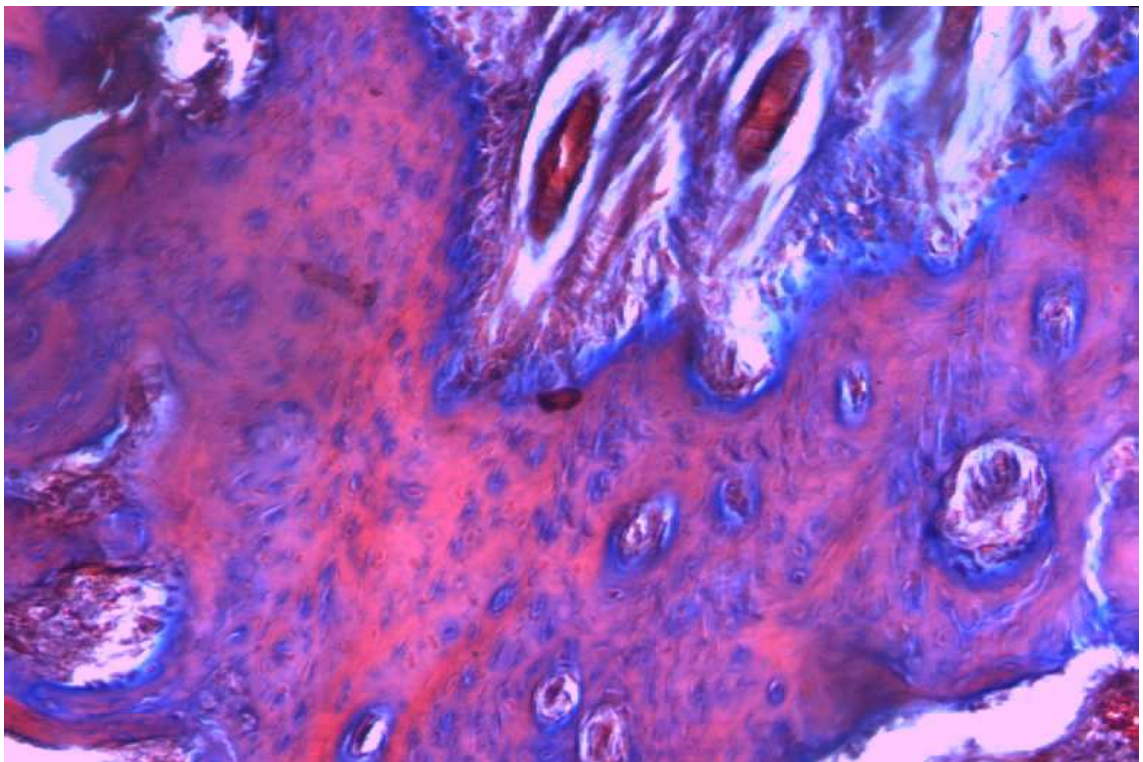


Рис. 3.12. Кісткова тканина альвеолярного відростку щелепи нащадків інтактних щурів. 7-а доба після завершення моделювання хронічного пародонтиту. Дискомплексация кісткової тканини. Зростання функціональної активності ядер кісткової тканини. Зabarвлення за Яцковським. $\times 200$.

Кількість клітин з низькою функціональною активністю зростала, порівняно з інтактними тваринами, на 15,7 % на 21-шу і на 92,3 % на 30-ту добу експерименту. Але кількість клітин з ядрами з низькою функціональною активністю відновлювалась до 14-ї доби після завершення моделювання хронічного пародонтиту. Таким чином, в кістковій тканині альвеолярного відростку щелепи нащадків інтактних щурів спостерігали мінімальні зрушення кінетики клітинних популяцій порівняно з епітелієм та сполучною тканиною пародонту.

У нащадків γ -опромінених щурів спостерігали більш виразні зміни функціональної активності ядер кісткової тканини при відтворенні хронічного пародонтиту (табл. 3.14). В результаті проведених досліджень встановлено, що кількість клітин з високою функціональною активністю статистично вірогідно зменшувалася порівняно з показниками тварин, у яких не відтворювали пародонтит, на 14-ту добу експерименту на 20,6 %. На 30-ту добу експерименту відмінності становили вже 29,9 %. Відновлення кількості клітин з високою функціональною активністю не відбувалося ні на 7-му, ні на 14-ту добу по завершенні моделювання хронічного пародонтиту і були меншими за показники тварин за фізіологічних умов відповідно на 29,5 і 21,9 %.

Порівняно з нащадками інтактних щурів, у нащадків γ -опромінених тварин на 21-шу і 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту кількість клітин з високою функціональною активністю була меншою відповідно на 15,9 і 15,8 %. Також відмінності між нащадками інтактних і γ -опромінених щурів полягали в менш інтенсивному у останніх відновленні кількості клітин з високою функціональною активністю після завершення моделювання хронічного пародонтиту.

Кількість клітин з проміжною функціональною активністю ядер не зазнавала істотних зрушень при відтворенні хронічного пародонтиту порівняно з тваринами, у яких не моделювали захворювання, а також тваринами отриманими від інтактних щурів.

**Зміни функціональної активності ядер клітин кісткової тканини щелепи
при хронічному пародонтиті у нащадків γ -опромінених щурів**

(M \pm m, n=20, %)

Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
	висока	проміжна	низька
Інтактні	50,1 \pm 1,7	38,9 \pm 1,4	11,0 \pm 0,33
7	49,3 \pm 1,5	38,8 \pm 1,4	11,9 \pm 0,34
14	46,1 \pm 1,5	38,6 \pm 1,5	15,3 \pm 0,54* ^{1,2,3}
21	39,8 \pm 1,2* ^{1,2,3}	39,1 \pm 1,6	21,1 \pm 0,61* ^{1,2,3}
30	35,1 \pm 1,2* ^{1,2,3}	37,5 \pm 1,4	27,6 \pm 0,73* ^{1,2,3}
37	35,3 \pm 1,4* ^{1,3}	40,4 \pm 1,3	24,3 \pm 0,69* ^{1,2,3}
44	39,1 \pm 1,4* ^{1,3}	41,6 \pm 1,4	19,3 \pm 0,54* ^{1,2,3}

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних щурів, у яких моделювали хронічний пародонтит (табл. 3.13);
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами у яких не відтворювали пародонтит (отримані від γ - опромінених щурів).

Максимально вираженими були зрушення кількості клітин з низькою функціональною активністю. Так, вже на 14-ту добу відтворення хронічного пародонтиту їх кількість зростала порівняно з показниками за фізіологічних умов на 39,1 %, на 21-шу добу різниця між тваринами зазначених груп становила 91,8 %. Нарешті на 30-ту добу експерименту кількість клітин з низькою функціональною активністю ядер перевищувала показники тварин за фізіологічних умов в 2,5 рази. Відновлення кількості клітин з ядрами з

низькою функціональною активністю до фізіологічних показників не відбувалось на 14-ту добу по завершенні відтворення хронічного пародонтиту і перевищувала показник тварин за фізіологічних умов на 75,5 %. Порівняно з нащадками інтактних щурів, у нащадків γ -опромінених тварин кількість клітин з низькою функціональною активністю була більшою з 14-ї по 30-ту добу відтворення захворювання, а також на 7-му і 14-ту добу по завершенні моделювання хронічного пародонтиту.

Отже виявлено відмінності кінетики клітинних популяцій кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів. У нащадків γ -опромінених тварин порушення кінетики клітинних популяцій в кістковій тканині спостерігалися на більш ранніх строках відтворення хронічного пародонтиту, не відбувалося відновлення балансу між клітинами з різною функціональною активністю ядер на 14-ту добу по завершенні відтворення захворювання. Отже при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів зазнають зрушень не лише перебудова архітектоники колагенових волокон періодонту а і кісткова тканина альвеолярного відростку щелепи. В комплексі це спричиняє більш виразні порушення опорної функції пародонту і більш швидке прогресування хронічного пародонтиту.

Порушення кінетики клітинних популяцій супроводжувались гістологічно ознаками резорбції кісткової тканини, про що свідчили збільшення кількості лакун резорбції кісткової тканини, дисконкомплексція кісткової тканини особливо в ділянках відриву колагенових волокон періодонту від альвеолярного відростку щелепи. Для надання додаткової об'єктивної характеристики процесам резорбції і утворення кісткової тканини і для визначення патогенетичного зв'язку між порушеннями кінетики клітинних популяцій кісткової тканини і порушенням структури альвеолярного відростку щелепи дослідили гістоморфометричні параметри

утворення кістки: об'єм остеοїду та поверхня остеοбластів; а також резорбції кістки: поверхня кістки з ерозіями (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Гістоморфометричні параметри кістки при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних щурів

($M \pm m$, $n=7$, %)

Доба спостереження	Об'єм остеοїду	Поверхня остеοбластів	Поверхня кістки з ерозіями
Інтактні	15,6±0,65	47,1±1,78	15,5±0,55
7	16,1±0,71	47,7±1,87	16,1±0,67
14	19,7±0,73* ^{1,2}	48,0±2,13	22,3±0,88* ^{1,2}
21	22,3±0,94* ^{1,2}	53,4±2,43* ¹	24,8±0,87* ^{1,2}
30	21,2±0,97* ¹	52,1±2,11	30,8±1,12* ^{1,2}
37	25,3±1,1* ^{1,2}	51,6±2,19	30,2±0,99* ¹
44	22,2±0,89* ^{1,2}	48,3±1,93	25,8±0,79* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний пародонтит;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

В результаті проведених досліджень встановлено, що при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних тварин на 14-ту добу експерименту збільшується об'єм остеοїду на 26,3 %, паралельно з цим зростала доля поверхні кісткової тканини вкритої лакунами резорбції на 43,9 %. Зазначені зрушення свідчили про зростання інтенсивності процесів перебудови кісткової тканини викликані зменшенням жувального навантаження. На 30-ту добу експерименту об'єм остеοїду був більшим, ніж у інтактних щурів на 35,9 %, а доля поверхні кісткової тканини

альвеолярного відростку щелепи, вкритої лакунами резорбції, перевищувала показники інтактних вдвічі.

Після завершення моделювання хронічного пародонтиту, об'єм остеїду зростав за сім діб на 19,3 %. Надалі, на 14-ту добу після завершення моделювання хронічного пародонтиту об'єм остеїду зменшувався порівняно з 7-ю добою після завершення відтворення захворювання на 12,3 %, але все ще перевищував показники інтактних тварин на 42,3 %. Виявлені зрушення свідчать про активацію остеопластичних процесів спрямованих на відновлення кісткової тканини альвеолярного відростка щелепи після моделювання хронічного пародонтиту.

Слід зазначити, що поверхня остеобластів не зазнавала істотних зрушень при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних щурів. Лише на 21-шу добу експерименту показник збільшувався на 13,4 % порівняно з інтактними тваринами. Але на 30-ту добу статистично вірогідних відмінностей між дослідними і інтактними тваринами не виявлено. Виявлені зрушення вказують на те, що активація утворення остеїду відбувається не за рахунок проліферації остеобластів, а за рахунок збільшення їх функціональної активності. Останнє підтверджується змінами функціональної активності ядер клітин кісткової тканини наведеними вище (табл. 3.13), при моделюванні хронічного пародонтиту.

В свою чергу у нащадків γ -опромінених тварин спостерігали пригнічення функціональної активності ядер клітин кісткової тканини (табл. 3.16), що спричиняло відмінну від нащадків інтактних тварин динаміку змін показників перебудови кісткової тканини. У нащадків γ -опромінених щурів об'єм остеїду перевищував показники щурів, у яких не відтворювали пародонтит, лише на 21-шу добу експерименту. Зазначене зростання об'єму остеїду відбувалося на один термін спостереження пізніше, ніж у нащадків інтактних щурів. Вже на 30-ту добу експерименту синтез остеїду пригнічувався і його об'єм був менший, ніж у тварин без пародонтиту на 16,3 %. Під час відновлення тканин пародонту, на 7-му і 14-ту добу після

завершення моделювання хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів об'єм остеїду зростав і досягав значень щурів за фізіологічних умов. На відміну від нащадків інтактних тварин, під час відновлення тканин пародонту, не спостерігали перевищення об'єму остеїду над показниками тварин у яких не моделювали захворювання.

Таблиця 3.16

Гістоморфометричні параметри кістки при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів

(M \pm m, n=7, %)

Доба спостереження	Об'єм остеїду	Поверхня остеобластів	Поверхня кістки з ерозіями
Інтактні	14,7 \pm 0,61	48,1 \pm 1,53	15,1 \pm 0,65
7	15,21 \pm 0,64	48,5 \pm 1,51	15,2 \pm 0,63
14	15,4 \pm 0,62* ¹	49,3 \pm 1,55	21,0 \pm 0,98* ^{2,3}
21	17,8 \pm 0,64* ^{1,2,3}	41,2 \pm 1,50* ^{1,2,3}	21,3 \pm 0,76* ^{1,3}
30	12,3 \pm 0,58* ^{1,2,3}	40,9 \pm 1,48* ^{1,3}	35,0 \pm 1,12* ^{1,2,3}
37	13,1 \pm 0,59* ¹	42,2 \pm 1,44* ^{1,3}	38,1 \pm 1,21* ^{1,3}
44	15,9 \pm 0,59* ^{1,2}	43,0 \pm 1,57* ^{1,3}	35,7 \pm 1,14* ^{1,3}

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних щурів, у яких моделювали хронічний пародонтит (табл. 3.15);
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами у яких не відтворювали пародонтит (отримані від γ - опромінених щурів).

У нащадків γ -опромінених щурів зменшувалась поверхня остеобластів на 21-шу та 30-ту добу експерименту відповідно на 14,3 і 15 %, порівняно з тваринами, у яких не моделювали хронічний пародонтит. Після завершення моделювання хронічного пародонтиту спостерігали тенденцію до збільшення

поверхні остеобластів, але показник все одно не досягав рівня притаманного тваринам за фізіологічних умов.

Натомість виявлено зростання резорбції кісткової тканини, про що свідчило збільшення поверхні кістки з ерозіями на 14-, 21- і 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту порівняно з тваринами за фізіологічних умов відповідно на 39,1 %, 41,1 % та в 2,3 рази. Не зменшувалась інтенсивність резорбції кістки і на 7-му і 14-ту добу після завершення моделювання хронічного пародонтиту.

Отже, у нащадків γ -опромінених щурів остеопластичні процеси при відтворенні хронічного пародонтиту пригнічуються, а резорбція кісткової тканини посилюється. Отримані дані узгоджуються з виявленим пригніченням функціональної активності ядер клітин кісткової тканини при моделюванні хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених тварин.

Отже отримані дані свідчать про патоморфоз хронічного пародонтиту в щурів, отриманих від γ -опромінених попередників. На нашу думку зміни перебігу пародонтиту пов'язані з нестабільністю геному. Як видно з таблиць 3.7, 3.8, 3.9 функціональна активність ядер не відрізняється за фізіологічних умов у потомства інтактних та γ - опромінених щурів, а також на 7-му добу відтворення пародонтиту, але при більш тривалій дії агресивного фактору з'являються зміни перебігу захворювання. Нестабільність геному пов'язують зі зниженням резистентності до дії несприятливих факторів у потомства γ -опромінених ссавців, підвищеним ризиком захворюваності. При цьому за фізіологічних умов прояви нестабільності можуть бути відсутні. Одним з механізмів реалізації нестабільності геному є порушення клітинного поділу, оновлення клітинних популяцій. Зазначене вкрай важливе для стану тканин пародонту. Адже підтримання функцій епітелію слизової оболонки ясен, як фізіологічного захисного бар'єру, резистентність до пошкоджуючих впливів механічних, фізичних, біологічних, хімічних агентів забезпечується оновленням клітин завдяки частим мітозам у базальному шарі. Отже

резистентність епітелію забезпечується активним функціонуванням геному клітин базального шару епітелію. В свою чергу в наших дослідженнях показано, що при відтворенні пародонтиту пригнічується функціональна активність ядер епітеліоцитів, що може бути причиною зменшення резистентності епітеліального бар'єру, ушкодження зубоясеневого з'єднання, проникнення бактерій, інших агресивних чинників до пародонту, що прискорить його руйнування та спричинить більш швидке прогресування пародонтиту.

У тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному порушується функціональний стан ядер клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен, сполучної та кісткової тканин пародонту при відтворенні пародонтиту, що виявляється більш значним зростанням кількості клітин з низькою функціональною активністю ядер і зменшенням кількості клітин з ядрами з високою функціональною активністю, ніж у тварин без нестабільності геному.

3.4. Особливості перебігу запалення при моделюванні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів

В результаті проведених досліджень з'ясовані особливості змін вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів в тканинах пародонту при відтворенні пародонтиту у нащадків інтактних (контрольна група) і γ -опромінених щурів (дослідна група). При гістологічних дослідженнях встановлено, що запалення виникає в тканинах пародонту у нащадків γ -опромінених щурів на один строк спостереження раніше, ніж у нащадків інтактних тварин. Ознаки запалення спостерігали довше після завершення моделювання пародонтиту. Для з'ясування механізмів патоморфозу хронічного пародонтиту дослідили особливості вмісту цитокінів а також

біоаміного забезпечення запалення при моделюванні захворювання у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів.

В результаті проведених досліджень з'ясовані особливості змін вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів в тканинах пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту у інтактних щурів (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів в тканинах пародонту при хронічному пародонтиті у нащадків інтактних тварин

($M \pm m$, $n=7$, пикограм / г тканин)

Доба спостереження	Інтерлейкін 1	Інтерлейкін 6	ФНП- α
Інтактні *	45,1 \pm 2,11	53,4 \pm 2,56	25,1 \pm 1,23
7	46,1 \pm 2,21	54,2 \pm 2,49	25,6 \pm 1,26
14	46,3 \pm 1,99	54,1 \pm 2,33	25,2 \pm 1,34
21	89,9 \pm 4,12 ^{1,2}	56,3 \pm 2,38	57,8 \pm 2,43 ^{1,2}
30	55,8 \pm 2,22 ^{1,2}	67,4 \pm 2,61 ^{1,2}	51,3 \pm 1,49 ^{1,2}
37	46,8 \pm 1,95 ²	54,1 \pm 2,34 ²	41,8 \pm 1,56 ^{1,2}
44	46,5 \pm 2,01	54,4 \pm 2,61	25,3 \pm 1,13 ²

Примітки:

- * - щурі, у яких не відтворювали хронічний пародонтит (в даній таблиці і наступних таблицях);
- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження.

При відтворенні пародонтиту у інтактних тварин статистично вірогідні зміни вмісту цитокінів спостерігали з 21-ої доби експерименту, коли вміст ІЛ-1 перевищував показники інтактних тварин на 99,3 %. В цей же термін спостереження зростав вміст в тканинах пародонту ФНП- α в 2,3 рази. Тобто

в період з 14-ї по 21-шу добу експерименту відбувалося ушкодження тканин пародонту і виникнення запалення. В тіж самі строки у нащадків інтактних тварин з'являються перші ознаки поліморфноядерної інфільтрації тканин пародонту виявлені при проведенні гістологічних досліджень.

На 30-ту добу експерименту вміст ІЛ-1 зменшувався на 37,9 % порівняно з 21-ою добою, але залишався більшим за показники інтактних тварин на 23,7 %. Через сім діб після завершення моделювання хронічного пародонтиту вміст в тканинах пародонту ІЛ-1 відновлювався до показників інтактних тварин. В свою чергу вміст ФНП- α також поступово зменшувався після 21-ї доби експерименту і на 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту вдвічі перевищував фізіологічні показники. На відміну від ІЛ-1, вміст ФНП- α не відновлювався до показників інтактних тварин на 7-му добу по завершенні моделювання захворювання і був більшим за них на 66,5 %. Відновлення вмісту ФНП- α до фізіологічних показників відбувалося до 14-ої доби після завершення моделювання захворювання.

На відміну від ІЛ-1 і ФНП- α вміст в тканинах пародонту ІЛ-6 збільшувався не на 21-шу, а на 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту і перевищував показники інтактних тварин на 26,2 %. Відновлення вмісту ІЛ-6 до рівня фізіологічних показників відбувалося вже на 7-му добу по завершенні моделювання захворювання.

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів в тканинах пародонту при хронічному пародонтиті у нащадків γ -опромінених щурів відрізнялась від такої у нащадків інтактних щурів (табл. 3.18). Так, зростання вмісту прозапальних цитокінів у тварин дослідної групи спостерігали на 14-ту добу експерименту, але зростання було меш виразне, ніж у тварин контрольної групи. На 14-ту добу експерименту у тварин дослідної групи в тканинах слизової оболонки ясен містилося на 33,5 % більше ІЛ-1, але на 21- та 30-ту добу менше на 36,3 і 17,4 % відповідно.

У тварин контрольної групи вміст ІЛ-1 відновлювався до рівня інтактних тварин на 37-у добу експерименту, у тварин дослідної групи на

тридцять добу. Отримані дані корелюють з виявленим раніш клінічними особливостями перебігу експериментального пародонтиту. У нащадків γ -опромінених тварин раніше, ніж у нащадків інтактних тварин виникають порушення гістотопографії пародонту при моделюванні захворювання.

Таблиця 3.18

**Динаміка вмісту прозапальних цитокінів в тканинах пародонту при
хронічному пародонтиті у нащадків γ -опромінених щурів**

(M \pm m, n=7, пикограм / г тканин)

Доба спостереження	ІЛ-1	ІЛ-6	ФНП- α
Інтактні *	44,9 \pm 2,15	53,8 \pm 2,41	25,6 \pm 1,21
7	45,3 \pm 2,14	54,2 \pm 2,37	25,1 \pm 1,24
14	61,8 \pm 2,51 * ^{1,2,3}	62,1 \pm 3,12 * ^{1,2,3}	48,3 \pm 1,41 * ^{1,2,3}
21	57,3 \pm 2,15 * ^{1,3}	64,3 \pm 3,11 * ^{1,3}	46,2 \pm 1,21 * ^{1,3}
30	46,1 \pm 2,07 * ^{2,3}	67,2 \pm 3,09 * ¹	32,4 \pm 1,17 * ^{1,2,3}
37	46,9 \pm 2,01	69,4 \pm 3,18 * ^{1,3}	26,1 \pm 1,09 * ^{2,3}
44	46,4 \pm 2,03	70,3 \pm 3,12 * ^{1,3}	25,9 \pm 1,07

Примітки:

- *¹ - p<0,05 порівняно з інтактними тваринами;
- *² - p<0,05 порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ - p<0,05 порівняно з нащадками інтактних щурів.

Аналогічні кількісно та за напрямком відмінності між тваринами контрольної і дослідної групи спостерігали і при визначенні вмісту ФНП- α . На 14-ту добу експерименту вміст ФНП- α в тканинах слизової оболонки ясен тварин дослідної групи перевищував показники контрольної групи на 91,7 %, але вже на 21-шу був меншим на 20,1 %, на 30-ту – на 36,8 %. Відновлення

вмісту ФНП- α до рівня інтактних тварин відбувалося у тварин дослідної групи на 37-у добу експерименту.

У тварин контрольної групи вміст ІЛ-6 зростав на 21-шу добу експерименту і відновлювався до показників інтактних тварин на 37-у добу спостереження. На відміну від тварин контрольної групи, у шурів дослідної групи зростання вмісту ІЛ-6 спостерігали вже на 14-ту добу експерименту. Відновлення його вмісту до показників інтактних тварин не відбувалося і на 44 добу спостереження, тобто через 14 діб після припинення відтворення пародонтиту.

Менший вміст прозапальних цитокінів в тканинах слизової оболонки ясен при відтворенні пародонтиту може свідчити про гіпоергічну запальну реакцію. В сукупності з відсутністю відновлення вмісту ІЛ-6 до показників інтактних тварин протягом 14 діб після завершення моделювання пародонтиту це свідчить про тривалий перебіг запалення, можливість розвитку його хронічної форми. Останнє може пояснювати зменшення тривалості ремісії між загостреннями пародонтиту.

При відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних тварин вміст протизапального цитокіну ІЛ-10 в тканинах пародонту статистично вірогідно збільшувався на 21-шу і 30-ту добу експерименту і перевищував показники інтактних тварин відповідно на 56 % і в 2,1 рази (табл. 3.19).

Вміст ІЛ-10 відновлювався в тканинах пародонту до фізіологічного рівня до 14-ї доби по завершенню моделювання захворювання. Аналогічна динаміка змін вмісту ТФР- β в тканинах пародонту спостерігалась під час моделювання хронічного пародонтиту та під час відновлення після завершення експерименту. На 21-шу добу моделювання хронічного пародонтиту вміст ТФР- β перевищував показники інтактних тварин на 14,6 %, на 30-ту добу експерименту – на 84,1 %. Під час відновлення тканин пародонту на 7-му добу після завершення відтворення хронічного пародонтиту вміст ТФР- β не зазнавав істотних зрушень порівняно з

попереднім терміном спостереження. На 14-ту добу після завершення відтворення хронічного пародонтиту вміст ТФР- β відновлювався до показників інтактних щурів.

Таблиця 3.19

Динаміка вмісту протизапальних цитокінів в тканинах пародонту при хронічному пародонтиті у нащадків інтактних тварин

($M \pm m$, $n=7$, пикограм / г тканин)

Доба спостереження	ІЛ-10	ТФР- β
Інтактні	43,2 \pm 1,94	53,6 \pm 2,14
7	43,2 \pm 1,87	54,5 \pm 2,24
14	42,8 \pm 1,95	51,4 \pm 2,16
21	67,4 \pm 2,77 ^{1,2}	61,4 \pm 2,87 ^{1,2}
30	91,3 \pm 3,82 ^{1,2}	98,7 \pm 4,23 ^{1,2}
37	78,5 \pm 3,11 ^{1,2}	99,7 \pm 4,15 ¹
44	44,1 \pm 2,21 ²	54,2 \pm 2,34 ²

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження.

У тварин дослідної групи відрізнялась і динаміка змін вмісту протизапальних цитокінів (табл. 3.20). Так вміст ІЛ-10 був меншим, ніж у тварин контрольної групи на 21,1, 25,5, 14 % відповідно на 21, 30 та 37-у добу експерименту. У тварин контрольної групи вміст ІЛ-10 відновлювався до показників інтактних тварин на 44-ту добу експерименту, у щурів дослідної групи перевищував показники інтактних тварин на 54,4 %. Слід також зазначити, що кількісно зростання вмісту ІЛ-10 у тварин дослідної групи було меншим, ніж у тварин контрольної групи. Так, максимальне

переважання вмісту ІЛ-10 в тканинах слизової оболонки ясен щурів контрольної групи над показниками інтактних тварин спостерігали на 30-у добу – в 2,1 рази, у тварин дослідної групи: на 30-ту добу – на 59,3 %.

Таблиця 3.20

Динаміка вмісту протизапальних цитокінів в тканинах пародонту при хронічному пародонтиті у нащадків γ -опромінених щурів

($M \pm m$, $n=7$, пикограм / г тканин)

Доба спостереження	ІЛ-10	ТФР- β
Інтактні	42,8 \pm 1,82	53,8 \pm 2,24
7	42,9 \pm 1,93	53,6 \pm 2,13
14	49,8 \pm 1,87 * ^{1,2,3}	53,8 \pm 2,14
21	53,2 \pm 1,75 * ^{1,3}	62,9 \pm 2,17 * ^{1,2}
30	68,2 \pm 2,61 * ^{1,2}	69,4 \pm 2,41 * ^{1,2,3}
37	67,5 \pm 2,43 * ^{1,3}	72,3 \pm 2,87 * ^{1,3}
44	68,1 \pm 2,73 * ^{1,3}	75,8 \pm 2,93 * ^{1,3}

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних щурів.

Аналогічні зрушення вмісту ТФР- β відбувалися у тварин контрольної і дослідної групи. У тварин дослідної групи не відбувалося відновлення вмісту ТФР- β до рівня інтактних тварин на 44-ту добу експерименту. Максимальне переважання показників інтактних тварин – на 40,9 % спостерігали на 44-ту добу спостереження; у тварин контрольної групи – на 86 % – на 37-у добу спостереження. Таким чином менший вміст протизапальних цитокінів може спричиняти затримку відновлення тканин після завершення моделювання

пародонтиту внаслідок чого створюються умови для подальшого прогресування захворювання.

Паралельно з дослідженням вмісту цитокінів в тканинах пародонту, визначали вміст біоамінів та підраховували індекс біоаміного забезпечення запалення. Проводили тест відновлення нітросинього тетразоліа.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у нащадків інтактних тварин зростання вмісту гістаміну, серотоніну, катехоламінів в тканинах пародонту відбувалося на 21-шу добу моделювання хронічного пародонтиту. Відновлення ж зазначених показників до рівня інтактних тварин відбувалося на 14-ту добу моделювання захворювання (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Нейрогуморальна регуляція метаболізму тканин пародонту за умов хронічного пародонтиту у нащадків інтактних щурів

($M \pm m$; $n=7$; у.од.)

Доба експерименту	Гістамін	Серотонін	Катехоламіни	Гепарин	ІБЗЗ	НСТ-тест
Інтактні	17,1±0,54	6,1±0,15	12,5±0,33	31,4±1,23	1,85±0,08	8,7±0,32
7	16,9±0,43	5,8±0,17	12,7±0,29	30,5±1,19	1,79±0,08	8,8±0,30
14	17,3±0,58 *	6,7±0,11	13,7±0,31	29,3±1,05	1,75±0,07	9,1±0,32
21	34,8±1,23 *	10,3±0,28 *	17,3±0,65 *	21,6±0,98 *	2,61±0,12 *	17,1±0,47 *
30	49,7±1,54 *	14,7±0,27 *	21,5±1,27 *	20,4±1,03 *	3,0±0,17 *	23,2±0,54 *
37	29,6±1,14 *	11,1±0,24 *	17,6±0,61 *	24,7±1,19 *	2,31±0,11 *	23,1±0,51 *
44	17,5±0,43	6,4±0,14	12,9±0,29	33,4±1,12	1,85±0,09	9,3±0,33

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами.

Отримані дані узгоджуються зі змінами цитокінового профілю у нащадків інтактних тварин при моделюванні хронічного пародонтиту, а

також даними гістологічних досліджень, а саме появою поліморфноядерних інфільтратів, набряку тканин пародонту.

На 21-шу і 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту зростали показники НСТ-тесту відповідно 2 і 2,7 рази порівняно з інтактними тваринами. Відновлення показників НСТ-тесту спостерігали на 14-ту добу моделювання захворювання.

У нащадків γ -опромінених щурів зростання індексу біоаміного забезпечення запалення спостерігали на один термін спостереження раніше, ніж у нащадків інтактних тварин (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

Нейрогуморальна регуляція метаболізму тканин пародонту за умов хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів

(M \pm m; n=7; у.од.)

Доба експерименту	Гістамін	Серотонін	Катехоламіни	Гепарин	ІБЗЗ	НСТ-тест
Інтактні	18,3 \pm 0,49	6,7 \pm 0,13	13,5 \pm 0,31	32,3 \pm 1,21	1,85 \pm 0,09	9,0 \pm 0,33
7	18,1 \pm 0,41	6,8 \pm 0,14	13,1 \pm 0,27	31,9 \pm 1,14	1,90 \pm 0,08	9,1 \pm 0,31
14	26,2 \pm 1,11 * ^{1,2}	11,3 \pm 0,21 * ^{1,2}	15,3 \pm 0,44 * ^{1,2}	31,1 \pm 1,12	2,45 \pm 0,13 * ^{1,2}	9,1 \pm 0,32
21	31,3 \pm 1,17 * ^{1,2}	12,4 \pm 0,32 * ^{1,2}	17,3 \pm 0,51 * ¹	20,6 \pm 0,95 * ¹	2,53 \pm 0,17 * ¹	15,1 \pm 0,45 * ¹
30	32,7 \pm 1,38 * ^{1,2}	13,8 \pm 0,28 * ¹	18,4 \pm 0,71 * ^{1,2}	21,1 \pm 1,12 * ¹	2,53 \pm 0,15 * ^{1,2}	16,2 \pm 0,43 * ¹
37	31,8 \pm 1,23 * ¹	13,9 \pm 0,24 * ^{1,2}	18,1 \pm 0,58 * ¹	22,4 \pm 1,1 * ¹	2,52 \pm 0,11 * ¹	15,4 \pm 0,41 * ¹
44	30,5 \pm 1,23 * ^{1,2}	12,9 \pm 0,18 * ^{1,2}	16,4 \pm 0,31 * ^{1,2}	30,3 \pm 1,05 * ²	2,65 \pm 0,15 * ^{1,2}	13,3 \pm 0,28 * ¹

Примітки:

- *¹ - p<0,05 порівняно з інтактними тваринами;
- *² - p<0,05 порівняно з нащадками інтактних щурів.

Привертають увагу, по-перше, менш виражені зміни вмісту гістаміну, серотоніну в тканинах пародонту, менший індекс біоаміного забезпечення запалення порівняно з нащадками γ -опромінених тварин. По-друге, зазначений індекс не відновлювався на 14-ту добу після завершення моделювання хронічного пародонтиту, до рівня показників щурів, у яких не відтворювали хронічний пародонтит.

Отримані дані свідчать на користь того, що у нащадків γ -опромінених тварин на один термін раніше відбувається ушкодження зубоясеневого з'єднання, надходження ротової рідини, зубних нашарувань з пародонтального карману до періодонтальної щілини. Але статистично вірогідне зростання НСТ-тесту спостерігали на 21-шу добу моделювання хронічного пародонтиту. Причому зростання відсотка нейтрофілів з гранулами формазану було менш вираженим, ніж у нащадків інтактних тварин. Нарешті показник не відновлювався до рівня інтактних на 14-ту добу після завершення моделювання захворювання. На підставі отриманих даних можна припустити менш ефективний фагоцитоз у нащадків γ -опромінених тварин, що створює основу для тривалого перебігу хронічного пародонтиту.

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що у тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному порушується баланс між прозапальними та протизапальними цитокінами в тканинах слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту, що спричиняє більш тривалий перебіг запалення в тканинах пародонту і створює передумови для прогресування захворювання.

3.5. Порушення обміну біополімерів сполучної тканини при відтворенні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів

Порушення кінетики клітинних популяцій сполучної тканини спричиняло змінами обміну її біополімерів при відтворенні хронічного

пародонтиту у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів. У нащадків інтактних тварин пошкодження колагенових волокон супроводжується підвищенням їх катаболізму і одночасно зростанням біосинтезу колагену. Так, на 21-шу добу моделювання хронічного пародонтиту зростав вміст вільного оксипроліну, який є маркером руйнування колагену, на 25,2 % порівняно з інтактними тваринами. Але при цьому зростав вміст білковозв'язаного оксипроліну, який є маркером біосинтезу колагену, на 11,6 %. При цьому зберігався баланс між розпадом і утворенням колагену, про що свідчила відсутність статистично вірогідних відмінностей співвідношення БЗО/ВО у щурів на 21-шу добу моделювання хронічного пародонтиту і інтактних тварин (табл. 3.23).

Таблиця 3.23

Порушення обміну біополімерів сполучної тканини слизової оболонки ясен при хронічному пародонтиті у нащадків інтактних тварин

($M \pm m$; $n=7$; мкмоль/г тканин)

Доба експерименту	Оксипролін			Гексуроно ві кислоти
	Вільний	Білковозв'язаний	БЗО/ВО	
Інтактні	15,1±0,57	47,3±1,45	3,1±0,14	37,1±1,9
7	15,9±0,49	47,8±1,31	3,01±0,12	37,8±1,8
14	17,4±0,54* ^{1,2}	51,4±1,43	2,95±0,08	38,3±1,9
21	18,9±0,58* ¹	55,1±1,44* ^{1,2}	2,92±0,09	40,1±1,7
30	20,9±0,61* ¹	59,3±1,47* ¹	2,84±0,1	42,9±1,6* ¹
37	21,3±0,61* ¹	60,9±1,49* ¹	2,85±0,12	41,3±1,9
44	17,5±0,57* ^{1,2}	63,2±1,43* ¹	3,61±0,15* ^{1,2}	38,7±1,8

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження.

Подальше прогресування хронічного пародонтиту супроводжувалося зростанням розпаду колагену. На 30-ту добу експерименту вміст вільного оксипроліну в сполучній тканині слизової оболонки ясен і періодонту був більшим за показники інтактних тварин на 38,4 %. В свою чергу вміст білковозв'язаного оксипроліну теж зростав і перевищував показники інтактних тварин на 25,4 %. Підвищення темпів метаболізму колагену не супроводжувалось порушенням балансу між його розпадом і біосинтезом, адже співвідношення БЗО/ВО статистично вірогідно не відрізнялось від показників інтактних тварин.

Якщо описані зрушення на 21-шу і 30-ту добу пояснюються пошкодженням сполучної тканини пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту, то підвищений метаболізм колагену на 7-му добу по завершенні моделювання хронічного пародонтиту може бути пов'язаний з відновленням в першу чергу періодонту після усунення дії патологічного фактору. Процеси регенерації в сполучній тканині потребують руйнування ушкоджених колагенових волокон і заміну їх новими. Показовим є зменшення вмісту вільного оксипроліну на 17,8 % в сполучній тканині пародонту на 14-ту добу після завершення моделювання хронічного пародонтиту порівняно з попереднім строком спостереження і зростання вмісту білковозв'язаного оксипроліну на 33,6 % порівняно з показниками інтактних тварин. Внаслідок цих зрушень співвідношення БЗО/ВО перевищувало показники інтактних тварин на 16,5 %. Виявлені зрушення можна трактувати, як спрямовані на остаточне відновлення сполучної тканини пародонту після завершення моделювання хронічного пародонтиту. Слід зазначити, що коливання вмісту гексуранових кислот були порівняно незначними, що свідчило про мінімальні ушкодження компонентів основної речовини сполучної тканини при відтворенні хронічного пародонтиту.

У нащадків γ -опромінених щурів спостерігалась інша динаміка змін вмісту вільного і білковозв'язаного колагену в сполучній тканині слизової оболонки ясен та періодонту при відтворенні хронічного пародонтиту. На 14-

ту добу експерименту збільшення вмісту вільного оксипроліну на 27,8 %, поруч з відсутністю зростання вмісту білковозв'язаного оксипроліну спричиняло зменшення співвідношення БЗО/ВО на 16,5 % порівняно з інтактними тваринами (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

Порушення обміну біополімерів сполучної тканини пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів

($M \pm m$; $n=7$; мкмоль/г тканин)

Доба експерименту	Оксипролін			Гексуроно ві кислоти
	Вільний	Білковозв'язаний	БЗО/ВО	
Інтактні	15,2±0,55	47,1±1,44	3,1±0,13	37,2±1,8
7	17,1±0,61	47,4±1,34	2,78±0,11	38,1±1,8
14	19,3±0,58* ^{1,2,3}	50,1±1,38	2,59±0,13* ^{1,3}	37,9±1,7
21	22,3±0,71* ^{1,2,3}	51,1±1,43* ^{1,3}	2,29±0,11* ^{1,3}	36,3±1,7
30	24,7±0,69* ^{1,2,3}	47,0±1,39* ^{2,3}	1,91±0,09* ^{1,2,3}	34,1±1,8* ³
37	25,3±0,71* ^{1,3}	46,3±1,24* ³	1,83±0,09* ^{1,3}	34,8±1,9* ³
44	25,1±0,68* ^{1,3}	47,7±1,41* ³	1,91±0,1* ^{1,3}	36,9±1,7

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних щурів.

Виялені зрушення свідчать про переважання катаболізму колагену над його біосинтезом. На 21-шу добу експерименту співвідношення БЗО/ВО зменшувалося на 11,6 % порівняно з попереднім строком спостереження, переважно за рахунок зростання катаболізму колагену. На 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту унащадків γ -опромінених щурів вміст

вільного оксипроліну був більшим на 63,6 %, кількість білковозв'язаного оксипроліну не зазнавала істотних зрушень порівняно з інтактними тваринами. Як наслідок співвідношення БЗО/ВО було меншим за показники інтактних щурів на 38,4 %.

Привертає увагу відсутність статистично вірогідного зростання вмісту білковозв'язаного оксипроліну на 7-му і 14-ту добу після завершення моделювання хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів. Зазначені зрушення корелюють зі змінами функціональної активності ядер клітин сполучної тканини і гістологічними змінами в тканинах пародонту.

У нащадків γ -опромінених щурів вміст в сполучній тканині слизової оболонки ясен і періодонті вільного оксипроліну був більшим ніж у нащадків інтактних щурів на більшості строків спостереження при відтворенні хронічного пародонтиту. На 30-ту добу експерименту у нащадків γ -опромінених щурів виявлено в сполучній тканині більше вільного оксипроліну на 18,2 %, менше білковозв'язаного оксипроліну на 20,7 %; співвідношення БЗО/ВО було меншим на 32,7 %. Тобто наприкінці моделювання хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів значно переважають процеси катаболізму колагену над анаболізмом.

Привертає увагу те, що максимальні відмінності між нащадками інтактних і γ -опромінених тварин спостерігали на 14-ту добу після завершення моделювання хронічного пародонтиту. В цей строк спостереження у нащадків γ -опромінених щурів в сполучній тканині пародонту містилося більше вільного оксипроліну на 43,4 %, білковозв'язаного оксипроліну містилося менше на 24,5 % і, як наслідок, співвідношення БЗО/ВО було меншим на 47,1 %. Тобто інтенсивність процесів спрямованих на відновлення тканин пародонту після змодельованого хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів значно повільніша, що може створювати передумови для подальшого прогресування захворювання.

Аналогічними за напрямом були зрушення в кістковій тканині альвеолярного відростку щелепи, які свідчили про переважання катаболічних процесів у нащадків γ -опромінених щурів (рис. 3.13).

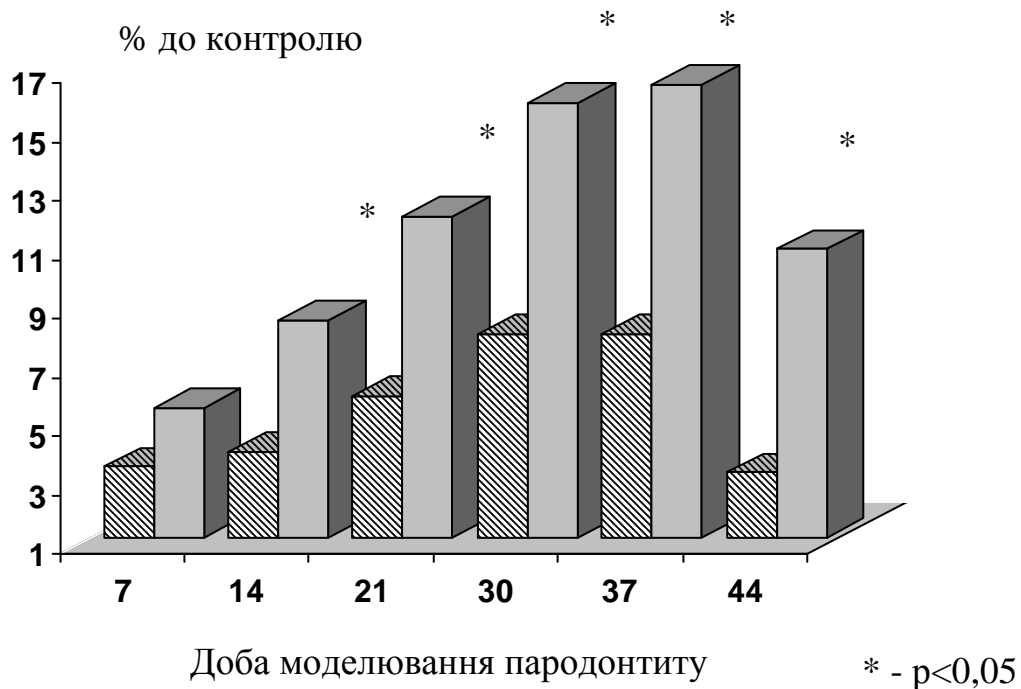




Рис. 3.13. Вміст оксипроліну в кістковій тканині альвеолярного відростку щелепи при відтворенні хронічного пародонтиту

- 1 – нащадки інтактних тварин -  ;
 2 – нащадки γ -опромінених тварин -  ;

Виявлені зміни вмісту оксипроліну в кістковій тканині узгоджувались зі змінами оптичної щільності кісткової тканини при відтворенні хронічного пародонтиту (розділ 3.1) та виявленими при гістологічних дослідженнях ознаками резорбції кістки (розділ 3.2).

Отже за напрямком змін метаболізму сполучної тканини перебіг хронічного пародонтиту відрізняється у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів, тобто спостерігається радіаційно-індукований патоморфоз захворювання. У щурів з РІНСГ збільшення інтенсивності розпаду колангену належним чином не компенсується його біосинтезом.

3.6. Стан тіол-дисульфідної системи при відтворенні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів

В результаті проведених досліджень з'ясовані особливості змін неспецифічної резистентності організму та стану тіол-дисульфідної системи тканин пародонту при моделюванні хронічного пародонтиту у інтактних тварин (контрольна група) та у тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному (дослідна група), отриманих від γ -опромінених щурів. У тварин контрольної групи ТДС в періодонті статистично вірогідно зменшувалося лише на 30-ту добу експерименту і становило 87,9 % від показників щурів, у яких не відтворювали хронічний пародонтит (3.25).

Таблиця 3.25

Тіол-дисульфідне співвідношення при хронічному пародонтиті у нащадків інтактних тварин

(M \pm m, n=7, ум.од.)

Доба спостереження	Тіол-дисульфідне співвідношення		
	Періодонт	Епітелій	Сироватка крові
Інтактні	3,3 \pm 0,12	3,1 \pm 0,09	4,1 \pm 0,14
7	3,25 \pm 0,13	3,12 \pm 0,11	4,05 \pm 0,15
14	3,21 \pm 0,13	2,99 \pm 0,09	4,01 \pm 0,14
21	3,1 \pm 0,12	2,65 \pm 0,08 * ^{1,2}	3,8 \pm 0,13
30	2,9 \pm 0,11 * ²	2,33 \pm 0,07 * ^{1,2}	3,5 \pm 0,12 * ²
37	3,0 \pm 0,11	2,67 \pm 0,12* ^{1,2}	4,23 \pm 0,11* ¹
44	3,28 \pm 0,12	3,15 \pm 0,11* ¹	4,1 \pm 0,14

Примітки:

- *¹ - p<0,05 порівняно з попереднім строком спостереження;
- *² - p<0,05 порівняно з інтактними тваринами.

В епітелії слизової оболонки ясен визначали стан тіол-дисульфідної системи в клітинах базального шару. В результаті проведених досліджень встановлено, що тіол-дисульфідне співвідношення статистично вірогідно зменшується на 21-шу добу відтворення хронічного пародонтиту. На 21-шу добу експерименту, порівняно з інтактними щурами, в епітелії тіол-дисульфідне співвідношення зменшується на 14,5 %, а на 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту – на 24,8 %.

В сироватці крові тіол-дисульфідне співвідношення статистично вірогідно зменшувалося на 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту і становили 85,4 % від показників інтактних щурів. Зрушення тіол-дисульфідної системи сироватки крові свідчить про зменшення функціональних резервів неспецифічної резистентності організму. Тобто прояви загальних ефектів хронічного пародонтиту виникають у нащадків інтактних тварин на 30-ту добу відтворення захворювання.

Відновлення стану тіол-дисульфідної системи періодонту і сироватки крові спостерігали на 7-му добу по завершенні відтворення хронічного пародонтиту. Тіол-дисульфідне співвідношення епітелію на 7-му добу по завершенні відтворення хронічного пародонтиту було меншим за показники інтактних тварин на 13,8 % і відновлювалося до рівня інтактних щурів на 14-ту добу.

Надалі дослідили динаміку зрушень тіол-дисульфідного співвідношення у нащадків γ -опромінених щурів при моделюванні хронічного пародонтиту (табл. 3.26). В результаті проведених досліджень встановлено, що тіол-дисульфідне співвідношення в періодонті зменшувалося порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний пародонтит вже на 21-шу добу експерименту на 24,6 %, а на 30-ту добу зазначений показник був меншим на 36,1 %. Тіол-дисульфідне співвідношення в періодонті не відновлювалося до показників інтактних тварин і через 14 діб після завершення моделювання хронічного пародонтиту. Так, на 14-ту добу після завершення моделювання хронічного

пародонтиту тіол-дисульфідне співвідношення було меншим, ніж у тварин, у яких не відтворювали хронічний пародонтит на 24,7 %.

Таблиця 3.26

**Тіол-дисульфідне співвідношення при хронічному пародонтиті у
нащадків γ -опромінених щурів**
($M \pm m$, $n=7$, ум.од.)

Доба спостереження	Тіол-дисульфідне співвідношення		
	Періодонт	Епітелій	Сироватка крові
Інтактні	3,21 \pm 0,13	3,15 \pm 0,1	4,03 \pm 0,15
7	3,2 \pm 0,12	2,68 \pm 0,11* ^{1,2,3}	4,02 \pm 0,13
14	3,02 \pm 0,15	2,51 \pm 0,12* ^{1,2,3}	3,81 \pm 0,15
21	2,42 \pm 0,11* ^{1,2,3}	2,14 \pm 0,10* ^{1,2,3}	3,41 \pm 0,12* ^{1,2,3}
30	2,05 \pm 0,09* ^{1,2,3}	2,03 \pm 0,09* ^{1,3}	3,11 \pm 0,12* ^{1,3}
37	2,15 \pm 0,08* ^{1,3}	2,15 \pm 0,09* ^{1,3}	3,31 \pm 0,13* ^{1,3}
44	2,47 \pm 0,10* ^{1,2,3}	2,58 \pm 0,11* ^{1,2,3}	3,80 \pm 0,15* ²

Примітки:

1. *¹ - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних щурів (табл. 3.25);
2. *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
3. *³ - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами.

Слід зазначити, що у нащадків інтактних щурів, на відміну від нащадків γ -опромінених тварин, тіол-дисульфідне співвідношення в періодонті статистично вірогідно зменшувалося порівняно з показниками тварин за фізіологічних умов лише на 30-ту добу відтворення захворювання, і відновлювалося вже на 7-му добу після завершення моделювання хронічного пародонтиту.

У тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному (дослідна група) зменшення тіол-дисульфідного співвідношення періодонту і епітелію слизової оболонки ясен, а також сироватки крові при відтворенні хронічного пародонтиту відбувалося раніше, ніж у нащадків інтактних тварин. Так, у тварин дослідної групи в періодонті на 21-шу добу експерименту тіол-дисульфідне співвідношення було меншим, ніж у нащадків інтактних тварин на 21, 9 %, на 30-ту добу – на 29,3 %. В епітелії слизової оболонки ясен тварин дослідної групи співвідношення сульфгідрильних груп до дисульфідних було меншим, ніж у інтактних тварин вже на сьому добу експерименту. Порівняно з тваринами першої групи, на сьому добу в епітелії зменшувалося тіол-дисульфідне співвідношення на 14,1%, максимальна різниця спостерігалася на 21-шу добу і складала 19,2 %.

В сироватці крові тварин дослідної групи тіол-дисульфідне співвідношення було статистично вірогідно меншим, ніж у інтактних тварин на 21-шу добу відтворення пародонтиту, у тварин контрольної групи – на 30-ту. У тварин дослідної групи на 21-шу добу тіол-дисульфідне співвідношення було менше, ніж у щурів контрольної групи на 10,3 %, на 30-ту добу експерименту – на 11,1 %.

Важливим також є те, що у тварин контрольної групи тіол-дисульфідне співвідношення у слизовій оболонці ясен та сироватці крові відновлювалося до показників інтактних тварин на сьому добу по завершенні моделювання пародонтиту. У тварин дослідної групи на 14-ту добу по завершенні відтворення пародонтиту тіол-дисульфідне співвідношення сироватки крові відновлювалося до показників інтактних тварин, в сполучній тканині і епітелії слизової оболонки ясен не відбувалося його відновлення. Так тіол-дисульфідне співвідношення сполучної тканини слизової оболонки ясен складало 75,3 %, епітелію слизової оболонки ясен – 81,9 % від показників інтактних тварин.

Виразність пошкодження структур пародонту оцінена при гістологічних дослідженнях корелює зі змінами тіол-дисульфідної системи. У

тварин дослідної групи в більш ранні строки виявлено дезорганізацію колагенових волокон пародонту, порушення цілісності епітеліального зубоясеневого з'єднання.

Отримані данні свідчать про те, що за умов підтримання стану неспецифічної резистентності організму на належному рівні, в тканинах пародонту не відбувається зменшення тіол-дисульфідного співвідношення, що забезпечує більшу резистентність тканин пародонту до дії агресивних чинників і зменшує темпи прогресування експериментального пародонтиту. Підтримання неспецифічної резистентності організму на належному рівні також може протидіяти виникненню системних ефектів тривалого перебігу пародонтиту.

У щурів з радіаційно-індукованою нестабільністю геному при відтворенні хронічного пародонтиту відбувається більш інтенсивне і в більш ранні терміни виснаження функціональних резервів тіол-дисульфідної системи тканин пародонту і організму в цілому, що спричиняє більш швидке прогресування пародонтиту.

3.7. Особливості активності ферментів слини при моделюванні хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів

Надалі дослідили активність ферментів слинних залоз нащадків інтактних і γ -опромінених щурів. В результаті проведених досліджень встановлено, що у нащадків інтактних тварин при відтворенні хронічного пародонтиту зростає активність ферментів слини (табл. 3.27). В перші 14 діб відтворення хронічного пародонтиту не спостерігали зростання активності РНКаз. На 21-шу добу відтворення хронічного пародонтиту зростала активність кислої РНКаз на 59,5 %, лужної – на 20,2 %. Терміни зростання активності ферментів збігалися з виявленим гістологічно ушкодженням епітеліального зубоясеневого з'єднання і потраплянням зубних нашарувань,

ротової рідини до періодонтальної щілини. Тому, підвищення активності ферменту можна вважати захисною реакцією.

На 30-ту добу експерименту спостерігали подальше зростання активності кислої РНКазы на 30,0 % порівняно з попереднім терміном спостереження, і тенденцію до зростання лужної РНКазы. Після завершення моделювання хронічного пародонтиту активність ферментів швидко відновлювалась до показників інтактних тварин.

Таблиця 3.27

Активність ферментів ротової рідини у нащадків інтактних щурів при моделюванні хронічного пародонтиту

($M \pm m$, $n=7$, $\times 16,67$ нкат/г тканин)

Доба експерименту	РНКазы		Фосфатаза	
	pH 6,0	pH 7,8	pH 4,8	pH 10,5
Інтактні	28,4 \pm 1,3	66,7 \pm 3,3	21,0 \pm 1,6	38,1 \pm 2,1
7	29,1 \pm 1,4	67,3 \pm 2,8	27,4 \pm 1,6 ^{*1,2}	43,2 \pm 2,4
14	31,2 \pm 1,8	68,1 \pm 3,1	30,3 \pm 1,8 ^{*1}	51,8 \pm 2,7 ^{*1,2}
21	45,3 \pm 1,8 ^{*1,2}	80,2 \pm 3,2 ^{*1,2}	34,9 \pm 1,7 ^{*1}	62,3 \pm 2,8 ^{*1,2}
30	58,9 \pm 2,2 ^{*1,2}	85,3 \pm 3,3 ^{*1}	45,5 \pm 2,1 ^{*1,2}	60,2 \pm 2,8 ^{*1}
37	35,3 \pm 1,6 ^{*1,2}	74,1 \pm 2,9 ^{*2}	43,2 \pm 2,1 ^{*1}	55,4 \pm 2,1 ^{*1}
44	29,1 \pm 1,1 ^{*2}	70,1 \pm 3,1	38,7 \pm 2,0 ^{*1}	45,2 \pm 2,3 ^{*1,2}

Примітки:

1. ^{*1} - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
2. ^{*2} - $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

Деякі іншими були зрушення активності кислої і лужної фосфатаз. Так, активність кислої фосфатази статистично вірогідно зростала вже на 7-му добу відтворення хронічного пародонтиту. Порівняно з інтактними тваринами активність ферменту була вищою на 30,5 %, а максимальні

відмінності: в 2,2 рази – спостерігали на 30-ту добу експерименту. Слід зазначити, що активність кислої фосфатази не відновлювалась на 14-ту добу після завершення відтворення хронічного пародонтиту і перевищувала показники інтактних тварин в цей термін спостереження на 84,3 %.

Статистично вірогідні відмінності активності лужної фосфатази спостерігали з 14-ї доби відтворення хронічного пародонтиту. Максимальне перевищення активності ферменту, порівняно з інтактними щурами, спостерігали на 30-ту добу експерименту. Відновлення активності ферменту до показників інтактних тварин не відбувалося на 14-ту добу після завершення моделювання хронічного пародонтиту.

При зменшенні жувального навантаження, змінюється архітектоніка пародонту, що потребує адаптивних його перебудов. Певну роль в цьому відіграють ферменти слини, зростання ж активності фосфатази може бути пояснене її участю в мінеральному обміні. На користь даного припущення свідчить збереження підвищеної активності ферменту на 14-ту добу після завершення моделювання хронічного пародонтиту, коли відбувається відновлення уражених тканин пародонту.

У нащадків γ -опромінених щурів активність ферментів слини відрізнялась від показників нащадків інтактних тварин, як за фізіологічних умов, так і при відтворенні хронічного пародонтиту (табл. 3.28).

В результаті проведених досліджень встановлено, що у нащадків інтактних тварин казеїнолітична активність зростала починаючи з 21-ї доби відтворення хронічного пародонтиту. Максимальних значень досягала на 30-ту добу експерименту, коли перевищувала показники інтактних щурів на 64,2 %. Але після завершення моделювання хронічного пародонтиту казеїнолітична активність відновлювалась до показників інтактних тварин через 14 діб (табл. 3.29).

У нащадків γ -опромінених щурів при відтворенні хронічного пародонтиту також спостерігали зростання казеїнолітичної активності, але виявлене зростання кількісно було меншим, і відновлення зазначеного

показника до рівня тварин без пародонтиту не спостерігали і на 14 добу після завершення відтворення захворювання.

Таблиця 3.28

Активність ферментів слини у нащадків γ -опромінених щурів при моделюванні хронічного пародонтиту
($M \pm m$, $n=7$, $\times 16,67$ нкат/г тканин)

Доа експерименту	РНКаза		Фосфатаза	
	pH 6,0	pH 7,8	pH 4,8	pH 10,5
Інтактні	17,1 \pm 1,0* ¹	43,8 \pm 2,9* ¹	16,4 \pm 0,8* ¹	34,7 \pm 2,5
7	17,2 \pm 1,1* ¹	44,5 \pm 1,8* ¹	17,3 \pm 0,9* ¹	33,8 \pm 1,8* ¹
14	26,3 \pm 1,2* ^{1,2,3}	49,7 \pm 1,9* ¹	19,6 \pm 0,8* ^{1,2,3}	35,9 \pm 1,6* ¹
21	27,2 \pm 1,4* ^{1,2,3}	55,1 \pm 2,1* ^{1,2,3}	22,1 \pm 1,1* ^{1,2,3}	37,8 \pm 1,7* ¹
30	29,5 \pm 1,3* ^{1,2,3}	57,3 \pm 1,5* ^{1,2,3}	23,4 \pm 1,2* ^{1,2,3}	39,0 \pm 1,3* ¹
37	30,1 \pm 1,7* ^{1,2,3}	55,6 \pm 2,1* ^{1,2,3}	25,8 \pm 1,3* ^{1,2,3}	41,2 \pm 1,5* ^{1,2,3}
44	30,2 \pm 1,5* ^{2,3}	58,1 \pm 2,3* ^{1,2,3}	27,1 \pm 1,2* ^{1,2,3}	40,3 \pm 1,6

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних тварин;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з тваринами без пародонтиту;
- *³ - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження.

Таким чином, у щурів з радіаційно-індукованою нестабільністю геному порушується активність ферментів слини при відтворенні хронічного пародонтиту, що може створювати передумови для його прогресування. В свою чергу відмінності в активності ферментів слини у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів за фізіологічних умов, порушують гомеостаз ротової рідини, що може створювати передумови для ініціації захворювання.

**Казеїнолітична активність великих під'язикових слинних залоз
нащадків інтактних і γ -опромінених щурів при хронічному пародонтиті
($M \pm m$; $n=7$; $\times 16,67$ нкат/г тканин)**

Доба експерименту	Казеїнолітична активність	
	Нащадки інтактних щурів	Нащадки γ -опромінених щурів
Інтактні	1,9 \pm 0,2	0,91 \pm 0,01* ¹
7	1,93 \pm 0,24	0,93 \pm 0,04* ¹
14	1,97 \pm 0,21	1,1 \pm 0,11* ¹
21	2,48 \pm 0,19* ²	1,5 \pm 0,16* ¹⁻³
30	3,12 \pm 0,21* ^{2,3}	1,8 \pm 0,15* ^{1,2}
37	2,88 \pm 0,21* ²	1,6 \pm 0,18* ^{1,2}
44	2,1 \pm 0,19* ³	1,2 \pm 0,11* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних тварин;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з тваринами без пародонтиту;
- *³ - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження.

Підсумовуючи викладені в розділі дані проведених досліджень можна дійти висновків про наявність радіаційно-індукованого патоморфозу хронічного пародонтиту, який виникає у нащадків γ -опромінених тварин і виявляється більш швидким прогресуванням захворювання, вираженим ушкодженням тканин пародонта. В основі патоморфозу хронічного пародонтиту лежить радіаційно-індукована нестабільність геному, яка фенотипічно реалізується через порушення кінетики клітинних популяцій епітеліальної, сполучної та кісткової тканин пародонту.

Результати розділу опубліковані в наступних статтях, надрукованих в фахових виданнях.

3. Шнайдер С.А. Особенности течения хронического генерализованного пародонтиту у потомства γ -облученных животных / С.А. Шнайдер, В.А. Ульянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2010. – № 1. – С. 175–179.

4. Шнайдер С.А. Порівняльна характеристика різних моделей хронічного генералізованого пародонтиту / С.А. Шнайдер, В.А. Ульянов // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – № 2. – С. 127–130.

5. Шнайдер С.А. Роль радіаційно-індукованої нестабільності геному в патоморфозі хронічного пародонтиту / С.А. Шнайдер, В.О. Ульянов // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2010. – № 4. – С. 89–93.

6. Шнайдер С.А. Морфогенез експериментального хронічного пародонтиту [Електронний ресурс] / С.А. Шнайдер // Морфологія. — 2011. — № 1. — С. 38-41. — Режим доступу до журналу: http://www.morphology.dp.ua/_pub/MORPHO-2011-05-01/11ssaehp.pdf.

7. Шнайдер С.А. Вплив хронічного стресу на перебіг запалення при експериментальному пародонтиті / С.А. Шнайдер // Вісник морської медицини. – 2011. – № 2. – С. 33–36.

8. Шнайдер С.А. Радіаційно-індуковані зміни перебігу запалення при експериментальному пародонтиті / С.А. Шнайдер // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2011. – № 2. – С. 97–100.

9. Шнайдер С.А. Стан неспецифічної резистентності організму при експериментальному пародонтиті / С.А. Шнайдер // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – № 3. – С. 89–91.

Отримано патенти України на корисну модель.

1. Пат. 54215 Україна, МПК (2009): А61В10/00. Спосіб моделювання хронічного пародонтиту / Шнайдер С.А., Ульянов В.О.; заявник та

патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № u201007716; заявл. 21.06.10. ; опубл. 25.10.10., Бюл. № 20. – 2 с.

Результати, які містяться в розділі доповідались на наукових форумах.

1. Шнайдер С.А. Особливості перебігу експериментального пародонтиту у нащадків γ -опромінених щурів / С.А. Шнайдер // "Прикладні аспекти морфології" Матеріали науково практичних конференцій з міжнародною участю, присвячені 30-річчю науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку ВНМУ ім. М.І. Пирогова та пам'яті професорів-морфологів Терентьєва Г.В., Роменського О.Ю., Когана Б.Й.; Вінниця 20-21 травня 2009 року / За редакцією член-кор. АМН України, професора В.М. Мороза, професора І.В. Гунаса. – Вінниця: друкарня ВНМУ, 2009. – С. 319–320.

2. Шнайдер С.А. Функціональна активність генетичного апарату епітеліоцитів слизової оболонки ясен при експериментальному пародонтиті / С.А. Шнайдер, В.О. Ульянов // "Актуальні проблеми функціональної морфології та інтегративної антропології" Матеріали науково практичних конференцій з міжнародною участю, присвячені 30-річчю науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку ВНМУ ім. М.І. Пирогова та пам'яті професорів-морфологів Терентьєва Г.В., Роменського О.Ю., Когана Б.Й.; Вінниця 20-21 травня 2009 року / За редакцією член-кор. АМН України, професора В.М. Мороза, професора І.В. Гунаса. – Вінниця: друкарня ВНМУ, 2009. – С. 320–321.

3. Шнайдер С.А. Морфогенез тканин пародонту при експериментальному хронічному пародонтиті / С.А. Шнайдер // *Nastoleni moderni vedy - 2011 : VII mezinarodni vedecko-prakticka konference, Praha, 27.09.-5.10.2010 r. : materialy.* – Praha : Education and Science, 2011. – Dil 9. *Lekarstvi. Biologicke vedy. Telovychova a sport.* – S. 60–61.

4. Shnyder S.A. Periodontium tissue regeneration after the modelling of periodontitis / S.A. Shnyder // *Nauka i inowacja-2011 : VII miedzynarodowej*

naukowi-praktycznej konferencji, 7-15. 10. 2011 roku : materiały. – Przemysł: Nauka i studia, 2011. Vol. 12. Medycyna. Nauk biologicznych. Fizyczna kultura i sport. – S. 32–33.

5. Шнайдер С.А. Особливості структурно-функціональних зрушень в епітелії слизової оболонки ясен при експериментальному пародонтиті / Шнайдер С.А., Ульянов В.О. // Матеріали науково-практичної конференції "Актуальні проблеми функціональної морфології", присвяченої 105 річниці з дня народження Е.Д. Бромберг, 10-12 вересня 2009 року. – Полтава: ВДНЗУ Українська медична стоматологічна академія, 2009. – С. 48.

6. Шнайдер С.А. Механізми радіаційно-індукованого патоморфозу хронічного генералізованого пародонтиту / С.А. Шнайдер // ІХ читання ім. В.В. Підвисоцького: бюлетень, 27-28 травня 2010 року. – Одеса, 2010. – С. 94–95.

РОЗДІЛ 4

МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ МОРФОГЕНЕЗУ ТКАНИН ПАРОДОНТУ
У НАЩАДКІВ γ -ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ

Зміни перебігу хронічного пародонтиту у потомства γ -опромінених щурів, представлені в розділі 3, можуть бути пов'язані з порушенням морфогенезу тканин пародонту в постнатальному онтогенезі таких тварин. Тому подальшими дослідженнями порівняли особливості вікових інволюційно-дистрофічних зрушень в тканинах пародонту щурів, отриманих від інтактних та γ - опромінених попередників.

4.1. Вікові особливості гістотопографії тканин пародонту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів

Для формування групи порівняння дослідили вікову динаміку морфогенезу епітеліальної, сполучної та кісткової тканин пародонту у потомства інтактних щурів за фізіологічних умов. В результаті проведених досліджень виявлені вікові особливості гістотопографії тканин пародонту самців отриманих від інтактних тварин.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у нащадків інтактних тварин ширина епітеліального зубоясеневого прикріплення не зазнає статистично вірогідних зрушень, спостерігали лише тенденцію до зменшення показника у віці 18 і 24-и місяці порівняно з тримісячними тваринами. Також спостерігали тенденцію до збільшення глибини зубоясеневого карману. В свою чергу у нащадків інтактних тварин на 12-му місяці життя спостерігали тенденцію до збільшення показника відносного оголення коренів молярів порівняно з тримісячними тваринами. На 18- і 24-му місцях життя показник відносного оголення коренів молярів

перевищував його значення у інтактних тварин відповідно на 23,4 і 45,1 % (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Вікові особливості гістотопографії пародонту у щурів, отриманих від інтактних та γ -опромінених тварин
($M \pm m$, $n=5$)

Група	Вік тварин (міс)	Відносне оголення молярів (%)	Глибина зубоясеневого карману (мкм)	Ширина епітеліального прикріплення (мкм)
Нащадки інтактних тварин	3	27,3 \pm 1,2	810 \pm 22,1	72,5 \pm 4,1
	6	27,8 \pm 1,1	817 \pm 23,6	73,4 \pm 4,2
	9	29,1 \pm 1,2	817 \pm 23,1	72,4 \pm 4,1
	12	29,9 \pm 1,2	815 \pm 21	71,4 \pm 3,9
	18	33,7 \pm 1,5* ²	821 \pm 23	68,3 \pm 3,3
	24	39,6 \pm 1,2* ²	845 \pm 23,8	65,3 \pm 3,2
Нащадки γ -опромінені тварин	3	27,7 \pm 1,5	818 \pm 21,9	71,1 \pm 3,8
	6	28,3 \pm 1,3	829 \pm 25,6	70,1 \pm 3,7
	9	34,1 \pm 1,2* ^{1,2}	835 \pm 26,9	68,3 \pm 3,0
	12	37,2 \pm 1,2* ²	860 \pm 21,1	65,7 \pm 3,1
	18	39,7 \pm 1,3* ^{1,2}	939 \pm 21,4 * ^{1,2}	59,4 \pm 2,5* ^{1,2}
	24	51,5 \pm 1,8* ^{1,2}	980 \pm 22,6* ^{1,2}	49,3 \pm 1,9* ^{1,2}

Примітки:

3. *¹ - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних щурів;
4. *² - $p < 0,05$ порівняно з тримісячними тваринами.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у потомства γ -опромінені тварин вікові інволюційні процеси в пародонті розвиваються швидше, ніж у потомства інтактних тварин. У тварин з РІНСГ показник

відносного оголення коренів молярів перевищував показники тримісячних тварин на 23,1 % вже на 9-му місяці постнатального онтогенезу. Максимальні відмінності спостерігали на 24-му місяці життя, коли зазначений показник перевищував значення тримісячних тварин на 85,6 %. Глибина зубоясеневого карману статистично вірогідно перевищувала показники тримісячних тварин з РІНСГ на 18- і 24-му місяці життя відповідно на 14,4 і 16,0 %. Нарешті, на 18- і 24-му місяці життя зменшувалася ширина епітеліального зубоясеневого прикріплення порівняно з тримісячними щурами відповідно на 16,5 і 30,7 %.

Відмінності вікової динаміки показників гістотопографії пародонту у тварин з РІНСГ від такої у нащадків інтактних тварин підтверджувались статистично вірогідними кількісними відмінностями. Так, у тварин з РІНСГ на 18-му місяці життя відносне оголення коренів молярів і глибина зубоясеневого карману були більшими відповідно на 17,8 і 14,4 %, ширина епітеліального зубоясеневого прикріплення меншою на 13 %. На 24-му місяці постнатального онтогенезу відмінності зазначених показників між нащадками інтактних і γ -опромінених щурів збільшувались. Так, у тварин з РІНСГ на 24-му місяці життя відносне оголення коренів молярів і глибина зубоясеневого карману були більшими відповідно на 30,1 і 16,0 %, ширина епітеліального зубоясеневого прикріплення меншою на 24,5 % порівняно з нащадками інтактних щурів відповідного віку.

Слід зазначити у нащадків γ -опромінених щурів, у разі, якщо в них не була виявлена РІНСГ, морфогенез пародонту за дослідженими показниками не відрізнявся від такого у нащадків інтактних тварин (табл. 4.2). Останнє підтверджує роль РІНСГ у порушеннях морфогенезу тканин пародонту у нащадків γ -опромінених щурів в постнатальному онтогенезі і прискоренні вікових інволюційних процесів в пародонті. Прискорення перебігу інволюційно-дистрофічних зрушень пародонті може створювати передумови для виникнення хронічного пародонтиту в більш молодому віці.

Вікові особливості гістотопографії пародонту у щурів-нащадків γ -опромінених тварин, у яких не виявлено РІНСГ

(M \pm m, n=5)

Вік тварин (міс)	Відносне оголення молярів (%)	Глибина зубоясеневі кишені (мкм)	Ширина епітеліального прикріплення (мкм)
3	28,3 \pm 1,2	805 \pm 22,1	73,5 \pm 4,1
6	28,1 \pm 1,0	806 \pm 20,7	73,4 \pm 4,2
9	30,6 \pm 1,1	817 \pm 22,8	72,8 \pm 3,8
12	34,1 \pm 1,2	819 \pm 21,1	71,6 \pm 3,3
18	34,7 \pm 1,4	824 \pm 23,8	69,8 \pm 3,0
24	39,8 \pm 1,5	847 \pm 23,1	65,7 \pm 3,4

Примітка. Відсутні статистично вірогідні відмінності, порівняно з нащадками інтактних тварин.

Надалі дослідили особливості вікових зрушень показників, які більшою мірою характеризують інволюційно-дистрофічні зміни в кістковій тканині пародонту: відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перегородки та щільність кісткової тканини, а також інтегрального показника, що характеризує стан підтримуючого апарату зуба – динамічну рухливість зубів. В результаті проведених досліджень встановлено, що у нащадків інтактних тварин відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перегородки зменшується порівняно з тримісячними тваринами лише на 24-му місяці постнатального онтогенезу на 13,1 %. Щільність кісткової тканини зменшується порівняно з тримісячними тваринами на 24-му місяці життя на 10,0 % (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Вікові особливості морфофункціональних властивостей пародонту
у щурів, отриманих від інтактних та γ -опромінених тварин**

(M \pm m, n=5)

Група	Вік тварин (міс)	Відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перегородки (мкм)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)
Нащадки інтактних тварин	3	611 \pm 22,8	3,0 \pm 0,07	1,81 \pm 0,04
	6	613 \pm 24,7	3,1 \pm 0,06	1,8 \pm 0,04
	9	618 \pm 21,6	3,2 \pm 0,09	1,81 \pm 0,04
	12	625 \pm 22,1	3,5 \pm 0,11* ²	1,79 \pm 0,05
	18	670 \pm 21,7	4,8 \pm 0,12* ²	1,71 \pm 0,04
	24	691 \pm 20,4* ²	5,0 \pm 0,12* ²	1,68 \pm 0,03* ²
Нащадки γ -опромінених тварин	3	603 \pm 25,4	3,1 \pm 0,04	1,79 \pm 0,02
	6	620 \pm 27,7	3,4 \pm 0,05 * ^{1,2}	1,78 \pm 0,02
	9	648 \pm 29,2	3,6 \pm 0,04 * ^{1,2}	1,78 \pm 0,03
	12	695 \pm 28,8* ^{1,2}	4,3 \pm 0,08 * ^{1,2}	1,71 \pm 0,04
	18	745 \pm 28,1* ^{1,2}	5,8 \pm 0,1 * ^{1,2}	1,61 \pm 0,02* ^{1,2}
	24	805 \pm 29,3* ^{1,2}	7,3 \pm 0,12 * ^{1,2}	1,42 \pm 0,02* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ - p<0,05 порівняно з нащадками інтактних щурів;
- *² - p<0,05 порівняно з тримісячними тваринами.

Таким чином, процеси демінералізації кісткової тканини альвеолярного відростка щелепи стають значимими на 24-му місяці життя у тварин народжених інтактними щурами. Зменшення відстань від цементно-емалевої

межі до міжальвеолярної перегородки свідчить про резорбцію перегородки у літніх щурів. Отже, зміни двох наведених показників узгоджуються між собою в часі і свідчать про перебіг інволюційно-дистрофічних зрушень в кістковій тканині альвеолярного відростку щелепи.

Динамічна рухливість зубів, як інтегральний показник функціонального стану підтримуючого апарату зуба збільшується у нащадків інтактних щурів починаючи з 12-го місяця життя. В цей термін спостереження динамічна рухливість зубів перевищує показники тримісячних тварин на 50 %. Надалі динамічна рухливість збільшується і максимальне переважання показників тримісячних тварин спостерігали на 24-му місяці постнатального онтогенезу на 66,7 %.

У тварин з РІНСГ статистично вірогідні зміни досліджуваних показників відносно тримісячних тварин спостерігали з 6-го місяця життя. В цей термін на 10 % зростала динамічна рухливість зубів. Надалі динамічна рухливість зубів продовжувала збільшуватись. На 24-му місяці життя значення показника перевищувало рівень тримісячних тварин в 2,4 рази. На більш ранніх етапах постнатального онтогенезу спостерігали інволюційно-дистрофічні зрушення і в кістковій тканині. Так, на 18-му місяці життя щільність кісткової тканини альвеолярного відростка щелепи була меншою на 10,1 %, на 24-му місяці – на 20,7 %. При цьому відстань від цементно-емалевої межі до альвеолярної перегородки збільшувалась порівняно з тримісячними щурами на 15,3 % на 12-му місяці життя. По досягненні 24-го місяця життя різниця становила вже 33,5 %.

Отже інволюційно-дистрофічні зрушення в пародонті у тварин з РІНСГ спостерігали на більш ранніх етапах постнатального онтогенезу, ніж у нащадків інтактних щурів. У тварин з РІНСГ вікові зрушення досліджуваних показників були більш вираженні кількісно. Так, у тварин з РІНСГ на 24-му місяці життя відстань від цементно-емалевої межі до альвеолярної перегородки була більшою на 16,5 %, щільності кісткової тканини меншою на 15,5 %, а динамічна рухливість зубів була більшою в 1,5 рази.

Більш виражені інволюційно-дистрофічні зміни кісткової тканини у тварин з РІНСГ, порівняно з нащадками інтактних тварин підтверджувались результатами гістологічних методів дослідження. По 9-й місяць постнатального онтогенезу не спостерігали достовірних відмінностей морфологічної картини кісткової тканини у тварин з РІНСГ і нащадків інтактних щурів. Перші відмінності спостерігали на 12-му місяці життя, коли у тварин з РІНСГ були виявлені ознаки дисконкомплексації кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи в ділянках приєднання періодонту до кістки. Співставні зрушення в кістковій тканині у нащадків інтактних тварин спостерігали на 18-му місяці постнатального онтогенезу.

Надалі відмінності прогресували, у тварин з РІНСГ на 18-му місяці життя дисконкомплексація кісткової тканини спостерігалась не лише в ділянках приєднання періодонту, а в товщі альвеолярного відростку щелепи (рис. 4.1).

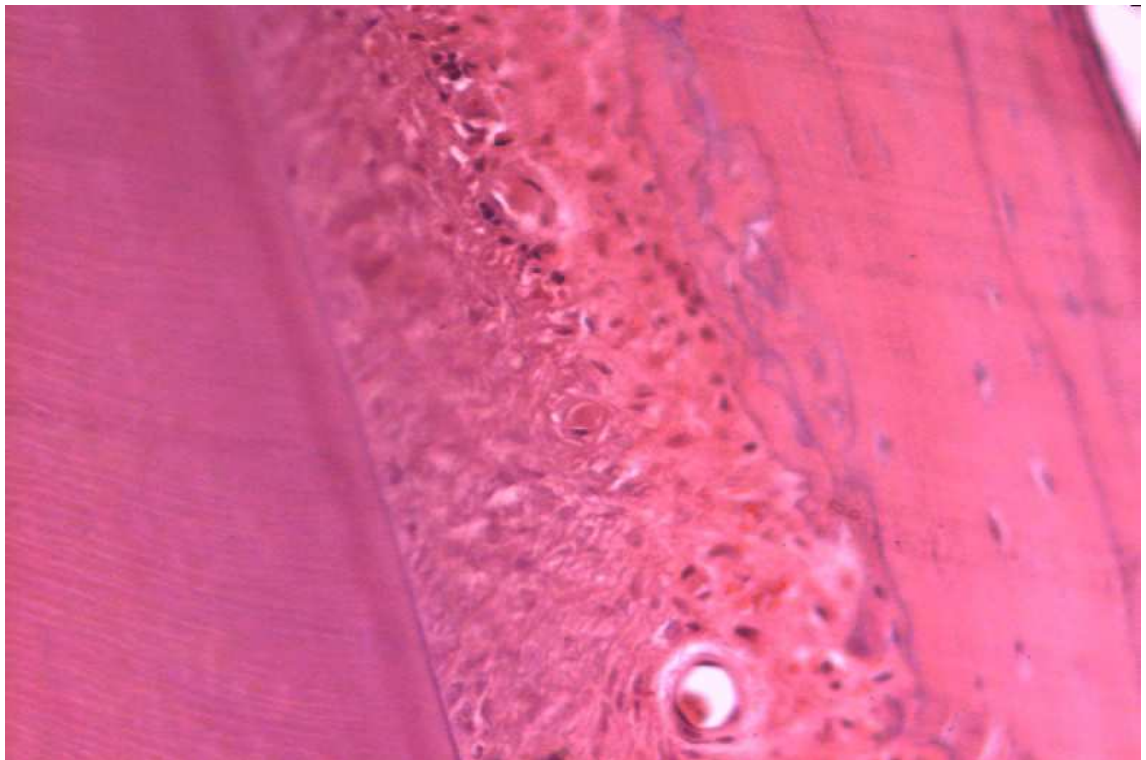


Рис. 4.1. Кісткова тканина альвеолярного відростку щелепи щура, отриманого від γ -опромінених тварин. Вік 18 міс. Дисконкомплексація кісткової тканини. Зabarвлення гематоксилином, еозином. $\times 100$.

Зменшувалась кількість остеобластів, збільшувалась поверхня кістки вкрита лакунами резорбції, особливо в ділянках відриву колагенових волокон періодонту. Поверхня альвеолярного відростку щелепи з боку періодонтальної щілини вкрита карманами резорбції кісткової тканини в ділянках відриву колагенових волокон періодонту від кісткової тканини. Спостерігали гіаліноз судин кісткової тканини. Навколо таких судин спостерігали осередки кісткової тканини в яких були відсутні остецити.

Слід зазначити, що у нащадків γ -опромінених щурів у яких не виявлено РІНСГ, статистично вірогідних відмінностей відстані від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перегородки, щільності кісткової тканини і динамічної рухливості зубів від показників інтактних тварин не виявлено (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Вікові особливості гістотопографії пародонту у щурів-нащадків γ -опромінених тварин, у яких не виявлено РІНСГ

($M \pm m$, $n=5$)

Вік тварин (міс)	Відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перегородки (мкм)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)
3	611 \pm 22,8	3,0 \pm 0,06	1,79 \pm 0,03
6	613 \pm 24,7	3,4 \pm 0,05	1,77 \pm 0,03
9	619 \pm 21,3	3,5 \pm 0,05	1,76 \pm 0,03
12	625 \pm 22,1	4,2 \pm 0,08	1,75 \pm 0,03
18	670 \pm 21,7	4,9 \pm 0,10	1,72 \pm 0,02
24	689 \pm 23,8	5,1 \pm 0,11	1,7 \pm 0,02

Примітка. Відсутні статистично вірогідні відмінності, порівняно з нащадками інтактних тварин.

При гітологічних дослідженнях у нащадків γ -опромінених щурів (рис. 4.2) також не виявили вікових зрушень в кістковій тканині притаманих нащадкам γ -опромінених щурів, але з діагностованою РІНСГ (рис. 4.1).

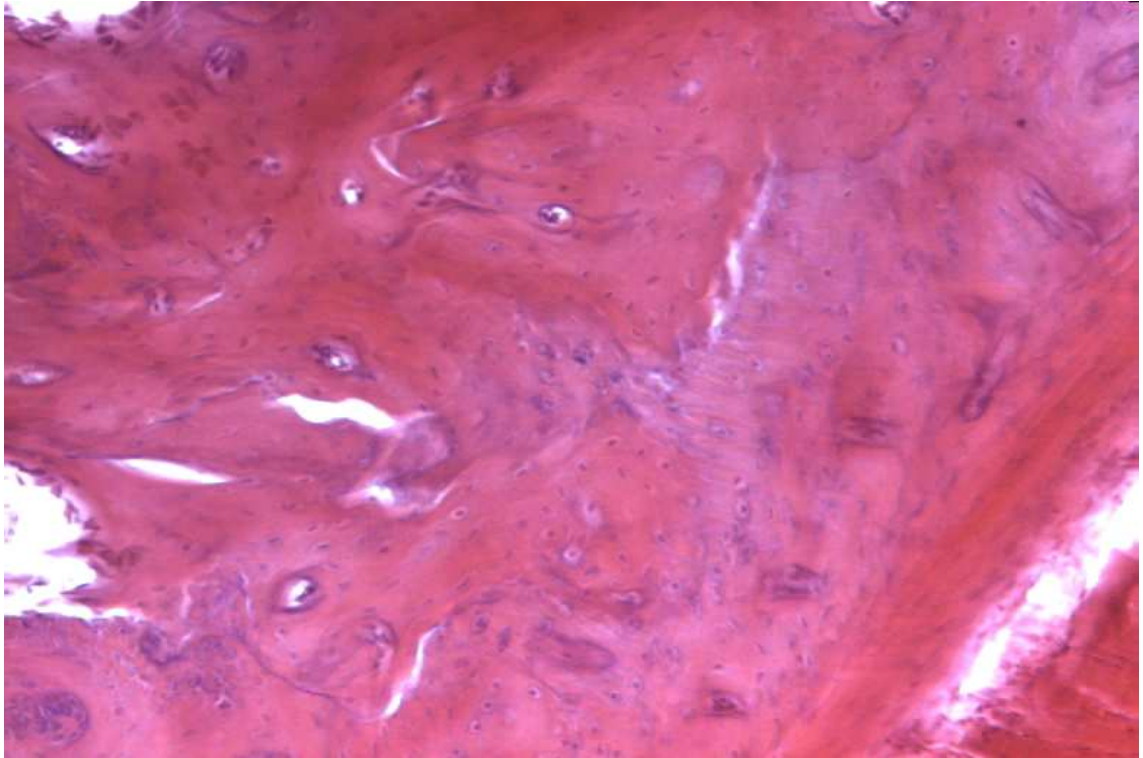


Рис. 4.2. Кісткова тканина альвеолярного відростку щелепи щура, отриманого від γ -опромінених щурів. РІНСГ відсутня. Вік 18 міс. Забарвлення гематоксиліном, еозином. $\times 200$.

Таким чином, у потомства γ - опромінених тварин вікові інволюційні процеси в пародонті розвиваються швидше, ніж у потомства інтактних тварин. Більшою мірою до інволюційних процесів схильні епітелій слизової оболонки ясен, про що свідчить зменшення ширини епітеліального прикріплення і сполучна тканина періодонта.

Зменшення ширини епітеліального прикріплення призводить до зниження ефективності бар'єрної функції, що поряд із збільшенням глибини зубоясеневого карману, може створювати умови для ініціації пародонтиту. Збільшення відстань від цементно-емалевою кордону до міжальвеолярної

перегородки свідчить про дистрофічні зміни періодонта, що призводить до підвищення рухливості зубів і подальшого пошкодження кісткової тканини. У сукупності порушення бар'єрних властивостей епітелію та зміни періодонту можуть стати причиною швидкого прогресування пародонтиту. Причиною виявлених змін може бути прискорення загальнобіологічних процесів старіння, які спостерігаються в покоління опромінених людей і тварин і пов'язані з РІНСГ.

4.2. Вікові особливості кінетики клітинних популяцій тканин пародонту потомства інтактних і γ -опромінених щурів

В результаті проведених досліджень виявлені відмінності кінетики клітинних популяцій епітеліоцитів базального шару слизової оболонки ясен потомства інтактних (група 1) і γ -опромінених (група 2) щурів.

У потомства інтактних щурів кількість епітеліоцитів з високою і проміжною функціональною активністю залишалася на незмінному рівні протягом майже всіх досліджуваних етапів постнатального онтогенезу. На 18-у місяці життя спостерігали тенденцію до зменшення кількості епітеліоцитів з високою функціональною активністю, але зміни порівняно з тваринами віком 12 місяців були недостовірними. Але поступове зменшення кількості клітин з високою функціональною активністю ядер спричиняло у підсумку статистично вірогідне їх зменшення порівняно з тримісячними тваринами на 10,1 %. На 24-му місяці постнатального онтогенезу кількість епітеліоцитів з високою функціональною активністю зменшувалась, і складала 79,1 % від показників тримісячних тварин.

Кількість епітеліоцитів з низькою функціональною активністю ядер порівняно з тримісячними тваринами збільшувалась на 12-, 18- та 24-му місяці постнатального онтогенезу відповідно на 71,4 %, в 6,9 та 13,8 рази (табл. 4.5)

**Вікові особливості функціональної активності ядер епітеліоцитів
слизової оболонки ясен нащадків інтактних і γ -опромінених щурів**

($M \pm m$, $n=7$, %)

Група	Вік щурів (міс)	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Нащадки інтактних щурів	3	76 \pm 2,5	24,3 \pm 1,2 * ²	0,7 \pm 0,01
	6	75,3 \pm 2,9	24,1 \pm 1,2	0,6 \pm 0,01
	9	76,1 \pm 2,4	23,2 \pm 1,3	0,7 \pm 0,02
	12	72,4 \pm 2,7	26,4 \pm 1,5	1,2 \pm 0,05 * ^{2,3}
	18	68,3 \pm 2,1 * ³	26,9 \pm 1,3	4,8 \pm 0,21 * ^{2,3}
	24	60,1 \pm 2,1 * ^{2,3}	30,2 \pm 1,6 * ³	9,7 \pm 0,43 * ^{2,3}
Нащадки γ -опро мінених щурів	3	75,3 \pm 2,3	23,9 \pm 1,1 * ²	0,8 \pm 0,03 * ^{1,2}
	6	74,2 \pm 2,6	24,9 \pm 1,2	0,9 \pm 0,04 * ¹
	9	68,1 \pm 2,1 * ¹	31 \pm 1,1 * ^{1,2}	0,9 \pm 0,03 * ¹
	12	65,4 \pm 2 * ^{1,3}	33,2 \pm 1,3 * ^{1,3}	1,4 \pm 0,06 * ¹⁻³
	18	59,2 \pm 2,2 * ¹⁻³	30,7 \pm 1,3 * ^{1,3}	9,1 \pm 0,39 * ¹⁻³
	24	50,8 \pm 1,9 * ¹⁻³	31,4 \pm 1,5 * ³	17,8 \pm 0,89 * ¹⁻³

Примітки:

4. *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами відповідного віку;
5. *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
6. *³ – $p < 0,05$ порівняно з тримісячними тваринами.

Кількість клітин з проміжною функціональною активністю ядер епітеліоцитів з 6-го по 18-й місяць постнатального онтогенезу включно не відрізнялась від показників тримісячних тварин. На 24-му місяці життя їх кількість зростала на 24,3 % порівняно з тримісячними щурами, що може бути розцінене як адаптивну реакцію спрямовану на підтримання

функціональної активності епітеліоцитів базального шару епітелію слизової оболонки ясен його регенераторних властивостей.

У щурів з РІНСГ зміни кінетики клітинних популяцій епітелію слизової оболонки ясен відрізнялись в часі і кількісно від показників нащадків інтактних тварин (табл. 4.5). У щурів з РІНСГ групи зменшення кількості епітеліоцитів з високою функціональною активністю спостерігали вже на 12-му місяці життя, а не на 18-му, як у нащадків інтактних тварин. На 12, 18 і 24-му місяці життя їх кількість була меншою, ніж у тримісячних тварин з РІНСГ відповідно на 10,0, 13,3 та 15,5 %. Паралельно з цим збільшувалась кількість клітин з низькою функціональною активністю ядер порівняно з тримісячними щурами на 12, 18 і 24-му місяці життя відповідно на 75 % в 11,4 та 22,3 рази.

На всіх досліджуваних етапах онтогенезу у потомства γ -опромінених щурів з РІНСГ кількість епітеліоцитів з низькою функціональною активністю ядер була більшою, ніж у інтактних тварин. Максимальні відмінності спостерігали на 18-му місяці життя, коли кількість клітин з функціонально неактивними ядрами перевищувала показники нащадків інтактних тварин 1,9 рази. Порівняно з нащадками інтактних щурів, у тварин з РІНСГ кількість клітин з високою функціональною активністю була меншою починаючи з дев'ятого місяця постнатального онтогенезу, а на 24-му місяці їх кількість була меншою на 15,5 %.

Отже отримані дані свідчать про порушення морфогенезу епітелію слизової оболонки ясен у нащадків γ -опромінених тварин, що може бути пов'язане з радіаційно-індукованою нестабільністю геному. Одним з механізмів реалізації нестабільності геному є порушення клітинного поділу і оновлення клітинних популяцій. Що є важливим, адже резистентність епітелію забезпечується оновленням клітин завдяки частим мітозам у базальному шарі епітелію.

Зменшення кількості епітеліоцитів з високою функціональною активністю ядер в базальному шарі може обмежувати регенеративні можливості епітелію. Порушення ж фізіологічної регенерації епітелію слизової оболонки ясен, зменшує резистентність тканин пародонту до пошкоджуючих впливів механічних, фізичних, біологічних, хімічних агентів. Зазначене може сприяти ушкодженню зубоясеневого з'єднання, проникненню бактерій, інших агресивних чинників до пародонту, що може прискорювати його руйнування та спричиняти виникнення пародонтиту, його більш швидке прогресування.

Слід зазначити, що не у всіх щурів народжених γ -опроміненими попередниками формується РІНСГ. У разі її відсутності вікова динаміка змін кількості клітин епітелію слизової оболонки ясен статистично вірогідно не відрізнялась від показників нащадків інтактних щурів (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Вікові особливості функціональної активності ядер клітин епітелію ясен нащадків γ -опромінених щурів за умов відсутності РІНСГ

($M \pm m$, $n=7$, %)

Клітини	Вік щурів (міс)	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Епітеліоцити	3	75,8 \pm 2,1	24,8 \pm 1,1	0,6 \pm 0,01
	6	75,1 \pm 2,5	24,0 \pm 1,3	0,7 \pm 0,01
	9	76,6 \pm 2,4	22,9 \pm 1,5	0,7 \pm 0,02
	12	72,8 \pm 2,1	26,1 \pm 1,3	1,1 \pm 0,05
	18	67,9 \pm 2,2	27,3 \pm 1,5	4,7 \pm 0,21
	24	59,4 \pm 1,9	29,2 \pm 1,7	10,4 \pm 0,39

Примітка. Статистично вірогідні відмінності між наведеними в таблиці даними і показниками нащадків інтактних тварин відсутні.

Даний факт підтверджує роль РІНСГ в порушеннях морфогенезу тканин пародонту в постнатальному онтогенезі нащадків γ -опромінених щурів.

Дослідили також кінетику клітинних популяцій сполучної тканини пародонту у тварин з РІНСГ (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Вікові особливості функціональної активності ядер клітин сполучної тканини пародонту нащадків інтактних і γ -опромінених щурів з РІНСГ
($M \pm m$, $n=7$, %)

Група	Вік щурів (міс)	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Нащадки інтактних щурів	3	51,8 \pm 1,8	38,6 \pm 1,5	10,3 \pm 0,35
	6	52,1 \pm 1,9	37,5 \pm 1,4	10,4 \pm 0,36
	9	52,4 \pm 1,9	37,1 \pm 1,3	10,5 \pm 0,4
	12	53,8 \pm 1,9	35,4 \pm 1,2	10,8 \pm 0,39
	18	49 \pm 1,7	39,4 \pm 1,3* ²	11,6 \pm 0,41* ³
	24	43 \pm 1,5* ^{2,3}	43,1 \pm 1,4* ³	13,9 \pm 0,43* ^{2,3}
Нащадки γ -опромінених щурів	3	50,1 \pm 1,7	38,9 \pm 1,4	11,0 \pm 0,33
	6	50,4 \pm 1,8	38,3 \pm 1,4	11,3 \pm 0,3
	9	51,2 \pm 1,9	36,4 \pm 1,3	12,4 \pm 0,6* ^{1,3}
	12	53,1 \pm 1,7	31,5 \pm 1,2* ^{2,3}	15,4 \pm 0,71* ^{1,2,3}
	18	42,6 \pm 1,4* ^{1,2,3}	39,1 \pm 1,4* ²	18,3 \pm 0,94* ^{1,2,3}
	24	35,1 \pm 1,3* ^{1,2,3}	40 \pm 1,4	24,9 \pm 1,2* ^{1,2,3}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами відповідного віку;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з тримісячними тваринами.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у нащадків інтактних щурів кількість клітин сполучної тканини слизової оболонки ясен та пародонту з високою функціональною активністю зменшується порівняно з тримісячними щурами на 24-му місяці життя на 17,0 %. В цей же термін спостереження збільшується кількість клітин з ядрами з проміжною функціональною активністю на 11,7 %. Кількість клітин з низькою функціональною активністю ядер зростає порівняно з тримісячними тваринами на 12,6 % на 18-му місяці життя, і на 35,0 % - на 24-му місяці життя. Тобто пригнічення функціональної активності клітин сполучної тканини пародонту у нащадків інтактних щурів відбувається на останніх досліджуваних етапах постнатального онтогенезу. По термінам виникнення зрушень сполучна і епітеліальна тканини пародонту співставні.

У щурів з РІНСГ збільшення кількості клітин сполучної тканини з низькою функціональною активністю відбувається починаючи з 9-го місяця постнатального онтогенезу. В цей термін дослідження кількість таких клітин була на 12,7 % більшою, ніж у інтактних щурів. надалі пригнічення функціональної активності ядер у тварин з РІНСГ відбувалося більш інтенсивно, ніж у нащадків інтактних тварин. Так, у тварин з РІНСГ на 24-му місяці життя кількість клітин сполучної тканини пародонту була більше, ніж у тримісячних тварин в 2,3 рази, а порівняно з одновіковими нащадками інтактних тварин більшою на 79,1 %.

Привертають увагу зміни кількості клітин з проміжною функціональною активністю ядер у тварин з РІНСГ. Так, на 9-му і 12-му місяці життя збільшення кількості клітин з низькою функціональною активністю супроводжувалося тенденцією до зменшення кількості ядер з проміжною функціональною активністю в період з 6-го по 9-й місяці ат зменшенням їх кількості на 15,6 % в період з 9-го по 12-й місяці життя. При цьому кількість клітин з високою функціональною активністю ядер не зазнавала істотних зрушень. Виявлений зрушення кількості клітин з проміжною функціональною активністю можна розцінити як адаптивні,

спрямовані на підтримання кількості клітин із функціонально активними ядрами на необхідному рівні. Але на 18-му місяці постнатального онтогенезу відбувається, ймовірно, декомпенсація адаптаційних механізмів на клітинному рівні, про що свідчило зменшення кількості клітин з високою функціональною активністю ядер на 19,8 %, збільшення клітин з проміжною активністю ядер на 24,1 %, і збільшення клітин з низькою функціональною активністю на 18,8 %. Надалі зрушення зростали і у підсумку на 24-му місяці життя порівняно з тримісячними тваринами кількість клітин з високою функціональною активністю ядер була меншою на 29,9 %, клітин з низькою функціональною активністю більшою в 2,3 рази. В наслідок зазначених зрушень відбувалися перебудови структур пародонту на тканинному рівні, що було підтверджено гістологічними методами досліджень (рис. 4.3).

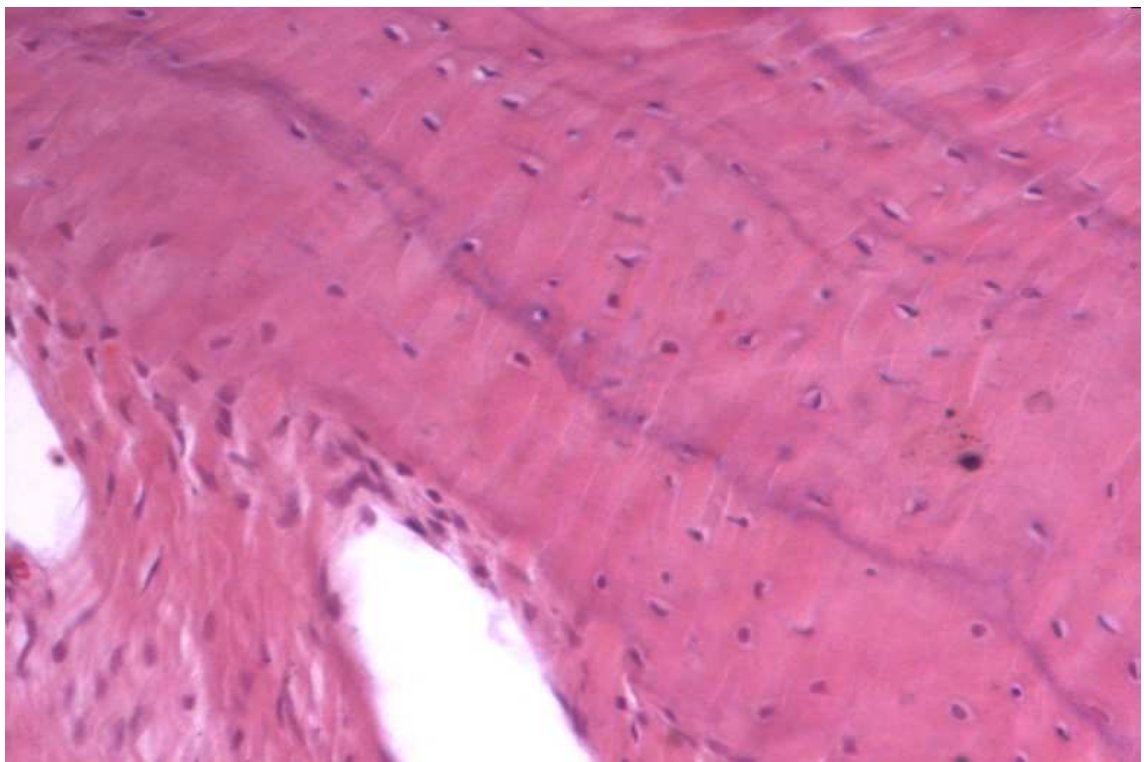


Рис. 4.3. Тканини пародонту щура з РІНСГ, отриманого від γ -опромінених тварин. Вік 18 міс. Порушення архітектоніки волокон періодонту, резорбція кісткової тканини. Забарвлення гематоксилином, еозином. $\times 200$.

Як видно з рисунку 4.3 у тварин з РІНСГ відбувається порушення архітекtonіки колагенових волокон періодонту, набряк періодонту, резорбція кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи. в препараті також представлені судини з ознаками гіалінозу.

Слід зазначити також, що у нащадків інтактних тварин підтримання належного клітинного та тканинного гомеостазу не потребувало подібних перерозподілів клітин з різною функціональною активністю і вираженість порушень структури пародонту визначена при застосуванні гістологічних методів дослідження була меншою у нащадків інтактних тварин і тварин з РІНСГ.

У разі відсутності РІНСГ вікова динаміка змін кількості клітин сполучної тканини пародонту статистично вірогідно не відрізнялась від показників нащадків інтактних щурів (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Вікові особливості функціональної активності ядер сполучної тканини пародонту нащадків γ -опромінених щурів за умов відсутності РІНСГ

($M \pm m$, $n=7$, %)

Клітини	Вік щурів (міс)	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Клітини сполучної тканини	3	50,8 \pm 1,7	38,9 \pm 1,5	10,3 \pm 0,34
	6	53,1 \pm 1,8	36,5 \pm 1,4	10,4 \pm 0,36
	9	53,4 \pm 1,8	36,1 \pm 1,3	10,5 \pm 0,44
	12	54,8 \pm 1,7	34,7 \pm 1,4	10,5 \pm 0,41
	18	49 \pm 1,7	39,2 \pm 1,3	11,8 \pm 0,39
	24	42,1 \pm 1,5	43,7 \pm 1,3	14,2 \pm 0,41

Примітка. Статистично вірогідні відмінності між наведеними в таблиці даними і показниками нащадків інтактних тварин відсутні.

Нарешті, дослідили кінетику клітинних популяцій кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи у тварин з РІНСГ (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Вікові особливості функціональної активності ядер клітин кісткової тканини пародонту нащадків інтактних і γ -опромінених щурів
($M \pm m$, $n=7$, %)

Група	Вік щурів (міс)	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Нащадки інтактних щурів	3	30 \pm 1,2	52,6 \pm 2,5	17,4 \pm 0,55
	6	31 \pm 1,0	51,2 \pm 2,3	17,8 \pm 0,61
	9	31,4 \pm 1,2	50,1 \pm 2,1	18,5 \pm 0,72
	12	26,8 \pm 0,99	54,8 \pm 2,3	18,4 \pm 0,69
	18	18,2 \pm 0,78* ³	60,2 \pm 1,9* ³	21,6 \pm 0,84* ³
	24	16,1 \pm 0,69* ³	53,7 \pm 2,1	30,2 \pm 1,1* ³
Нащадки γ -опромінених щурів	3	30,2 \pm 1,1	52,0 \pm 2,5	17,8 \pm 0,53
	6	28,3 \pm 1,1	53,8 \pm 2,6	17,9 \pm 0,52
	9	28,0 \pm 1,2	53,7 \pm 2,5	18,3 \pm 0,52
	12	18,0 \pm 0,83* ^{1,2,3}	54,7 \pm 2,6	27,3 \pm 1,2* ^{1,2,3}
	18	16,1 \pm 0,81* ^{2,3}	47,9 \pm 2,1* ^{1,2}	36,0 \pm 1,48* ^{1,2,3}
	24	11,0 \pm 0,44* ^{1,2,3}	44,1 \pm 2,1* ^{1,3}	45,9 \pm 1,49* ^{1,2,3}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами відповідного віку;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з тримісячними тваринами.

У нащадків інтактних щурів, на відміну від епітеліальної і сполучної тканин, в кістковій кількості клітин з високою функціональною активністю ядер зменшувалась на 18-му місяці життя. На 24-му місяці життя кількість

клітин з високою функціональною активністю ядер була меншою за показники тримісячних тварин на 46,3 %, а з низькою активністю більшою на 73,6 %.

У щурів з РІНСГ кількість клітин кісткової тканини з високою функціональною активністю ядер зменшувалась, а з низькою зростала порівняно з тримісячними тваринами, починаючи з 12-го місяця постнатального онтогенезу. У підсумку на 24-му місяці життя кількість таких клітин відповідно зменшувалась втричі або зростала в 2,6 рази.

У разі відсутності РІНСГ вікова динаміка змін кількості клітин кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи статистично вірогідно не відрізнялась від показників нащадків інтактних щурів (табл. 4.8).

Таблиця 4.10

Вікові особливості функціональної активності ядер кісткової тканини альвеолярного відростка щелепи γ -опромінених щурів за умов відсутності РІНСГ

($M \pm m$, $n=7$, %)

Клітини	Вік щурів (міс)	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Клітини кісткової тканини	3	31 \pm 1,1	52,1 \pm 2,1	16,9 \pm 0,57
	6	32 \pm 1,1	50,5 \pm 2,3	17,5 \pm 0,61
	9	32,4 \pm 1,1	49,5 \pm 2,1	18,1 \pm 0,72
	12	26,1 \pm 1,0	55,2 \pm 2,3	18,7 \pm 0,88
	18	18,2 \pm 0,95	59,2 \pm 2,2	22,6 \pm 0,87
	24	15,8 \pm 0,73	51,8 \pm 2,0	32,4 \pm 1,11

Примітка. Статистично вірогідні відмінності між наведеними в таблиці даними і показниками нащадків інтактних тварин відсутні.

У потомства γ -опромінених тварин порушується функціональний стан ядер клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен, сполучної тканини ясен і періодонту, кісткової тканини в постнатальному онтогенезі, що виявляється більш значним зростанням кількості клітин з низькою функціональною активністю ядер і зменшенням кількості клітин з ядрами з високою і проміжною функціональною активністю, ніж у інтактних тварин. Виявлені зрушення можуть бути складовою частиною прискорення загальнобіологічного процесу старіння у щурів з РІНСГ. Прискорення інволюційних змін в пародонті може створювати передумови, для виникнення хронічного пародонтиту в більш молодому віці, що нині і спостерігається у світі.

4.3. Вікові особливості обміну біополімерів сполучної тканини пародонту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів

В результаті проведених досліджень виявлено вікові особливості обміну біополімерів сполучної тканини нащадків інтактних щурів. У тварин віком 6 та 12 місяців не виявлено відмінностей вмісту вільного та білковозв'язаного оксипроліну в сполучній тканині слизової оболонки ясен та періодонту (табл. 4.11). У тварин віком 18 місяців спостерігали збільшення вмісту в сполучній тканині вільного оксипроліну на 12,5%, що поруч з тенденцією до зменшення кількості білковозв'язаного оксипроліну призводило до зменшення співвідношення БЗО/ВО на 16,8 % порівняно з щурами віком 3 місяця. Виявлені зрушення відображають переважання катаболічних процесів над анаболічними в сполучній тканині 18-ти місячних щурів і пов'язані з перебігом загальнобіологічних процесів старіння. На 24-му місяці життя вміст вільного оксипроліну в сполучній тканині був більшим за показники інтактних щурів на 19,7 %. При цьому вміст білковозв'язаного оксипроліну зменшувався на 12,3 %, внаслідок зазначених зрушень

співвідношення БЗО/ВО було меншим за показники тримісячних щурів на 16,8 %. В свою чергу у тварин з РІНСГ переважання катаболічних процесів над анаболічними спостерігали на більш ранніх етапах постнатального онтогенезу.

Таблиця 4.11

Вікові особливості обміну біополімерів сполучної тканини слизової оболонки ясен і періодонту нащадків інтактних і γ -опромінених щурів

($M \pm m$; $n=7$; мкмоль/г тканин)

Група	Вік тварин (міс)	Оксипролін			Гексуронові кислоти
		вільний	білковозв'язаний	БЗО/ВО	
Нащадки інтактних щурів	3	15,2±0,51	47,1±1,35	3,1±0,12	37,3±1,7
	6	15,1±0,57	47,3±1,45	3,1±0,14	37,1±1,9
	9	15,3±0,51	47,1±1,42	3,08±0,11	36,9±1,6
	12	15,6±0,48	46,9±1,38	3,01±0,17	37,3±1,5
	18	17,1±0,58* ^{2,3}	44,2±1,51	2,58±0,14* ^{2,3}	41,1±1,8
	24	18,2±0,55* ^{2,3}	41,3±1,39* ³	2,27±0,11* ³	42,6±1,9* ³
Нащадки γ -опромінених щурів	3	15,2±0,55	47,1±1,44	3,1±0,13	37,2±1,8
	6	15,3±0,49	47,4±1,39	3,1±0,12	37,6±1,7
	9	15,7±0,41	44,3±1,28	2,82±0,11	37,9±1,8
	12	16,1±0,38	34,5±1,28* ^{1,2,3}	2,14±0,13* ^{1,2,3}	38,3±1,6
	18	17,1±0,44	31,1±1,03* ^{1,3}	1,82±0,08* ^{1,2,3}	42,3±1,8
	24	24,3±0,57* ^{1,2,3}	29,6±1,11* ^{1,3}	1,22±0,07* ^{1,2,3}	44,8±1,8* ³

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами відповідного віку;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження;
- *³ - $p < 0,05$ порівняно з тримісячними тваринами.

У тварин з РІНСГ вміст вільного оксипроліну збільшувався лише на 24-му місяці життя, як і у нащадків інтактних щурів. При цьому вміст вільного оксипроліну був більшим за показники тримісячних тварин з РІНСГ на 59,8 %, і більше ніж у нащадків інтактних тварин віком 24 місяці на 33,5 %.

Привертають увагу зрушення вмісту білковозв'язаного оксипроліну в сполучній тканині слизової оболонки ясен і пародонту. У тварин з РІНСГ на 12-му місяці життя зазначений показник був меншим, ніж у тримісячних тварин на 26,8 %. Надалі відмінності збільшувались і становили 34 і 37,2 % відповідно на 18- і 24-му місяці життя. Зменшення вмісту білковозв'язаного оксипроліну свідчить про пригнічення біосинтетичних процесів в сполучній тканині структур пародонту. Отримані дані узгоджуються зі змінами функціональної активності клітин сполучної тканини у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів з РІНСГ.

Внаслідок виявлених зрушень співвідношення БЗО/ВО було меншим у тварин з РІНСГ порівняно з нащадками інтактних щурів на 12, 18 і 24-му місяцях життя відповідно на 31,0, 41,3 і 60,6 %.

Таким чином, у тварин з РІНСГ з віком порушується обмін біополімерів сполучної тканини структур пародонту більшою мірою, ніж у нащадків інтактних тварин. Особливістю зазначених порушень є пригнічення біосинтетичних процесів, що узгоджувалось з пригніченням функціональної активності ядер клітин сполучної тканини структур пародонту у тварин з РІНСГ.

4.4. Вікові особливості стану тіол-дисульфідної системи тканин пародонту і сироватки крові у потомства інтактних і γ -опромінених щурів

В результаті проведених досліджень виявлено вікові особливості стану тіол-дисульфідної системи сироватки крові, епітеліальної та сполучної тканин слизової оболонки ясен нащадків інтактних та γ -опромінених щурів. У тварин віком від 3 до 12 місяців не виявлено статистично вірогідних

відмінностей тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові та тканин слизової оболонки ясен. (табл. 4.12). У тварин віком 18 місяців спостерігали зменшення ТДС в епітелії на 24,5 %, в сполучній тканині на 20,0 %, в сироватці крові на 12,0 % порівняно з показниками тварин віком 3 місяці.

Таблиця 4.12

Вікові особливості тіол-дисульфідного співвідношення у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів

($M \pm m$; $n=7$; мкмоль/г тканин)

Група	Вік тварин (міс)	Тіол-дисульфідне співвідношення		
		Епітелій	Сполучна тканина	Сироватка крові
Нащадки інтактних щурів	3	3,3 \pm 0,12	3,1 \pm 0,09	4,1 \pm 0,14
	6	3,4 \pm 0,13	3,0 \pm 0,1	4,25 \pm 0,15
	9	3,2 \pm 0,12	3,12 \pm 0,08	4,20 \pm 0,13
	12	3,1 \pm 0,11	3,04 \pm 0,15	4,05 \pm 0,14
	18	2,49 \pm 0,11* ²	2,48 \pm 0,14* ²	3,61 \pm 0,13* ²
	24	2,39 \pm 0,11* ²	2,42 \pm 0,13* ²	3,51 \pm 0,11* ²
Нащадки γ -опромінені щурів	3	3,21 \pm 0,13	3,15 \pm 0,1	4,03 \pm 0,15
	6	3,24 \pm 0,12	3,18 \pm 0,12	4,1 \pm 0,17
	9	3,22 \pm 0,15	2,93 \pm 0,10	4,2 \pm 0,18
	12	2,73 \pm 0,11* ^{1,2}	2,71 \pm 0,12* ^{1,2}	3,56 \pm 0,15* ^{1,2}
	18	2,15 \pm 0,11* ^{1,2}	2,61 \pm 0,14* ^{1,2}	3,12 \pm 0,14* ^{1,2}
	24	1,93 \pm 0,09* ^{1,2}	2,14 \pm 0,11* ^{1,2}	2,79 \pm 0,12* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами відповідного віку;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з тримісячними тваринами.

Тобто з віком відбувається поступове зменшення резервів систем, які забезпечують неспецифічну резистентність організму в цілому. На місцевому рівні також відбувається зменшення резервів відновлених сіркомістких сполук.

У щурів з РІНСГ зменшення ТДС спостерігали вже на 12-му місяці постнатального онтогенезу. У підсумку у тварин віком 24 місяці спостерігали зменшення ТДС в епітелії на 39,9 %, в сполучній тканині на 41,6 %, в сироватці крові на 40,7 % порівняно з показниками тварин віком 3 місяці. В свою чергу ТДС зменшувалося в епітелії на 19,2 %, в сполучній тканині на 24,0 %, в сироватці крові на 31,9 % порівняно з показниками одновікових тварин, отриманих від інтактних щурів.

Таким чином, у щурів з РІНСГ в більш ранні терміни постнатального онтогенезу баланс в тіол-дисульфідній системі зміщується в бік окислених форм. Враховуючи роль тіолів в перебігу метаболічних процесів, зниження ТДС може сприяти порушенням морфогенезу тканин пародонту в постнатальному онтогенезі тварин з РІНСГ, що в свою чергу створюватиме передумови для виникнення хронічного пародонтиту

4.5. Вікові зміни активності ферментів слини в постнатальному онтогенезі потомства інтактних і γ -опромінених щурів

Вірогідність виникнення хронічного пародонтиту залежить не лише від стану тканин пародонту а і складу ротової рідини, тому дослідили вікові особливості активності ферментів слини в постнатальному онтогенезі потомства інтактних і γ -опромінених щурів з радіаційно-індукованою нестабільністю геному.

В результаті проведених досліджень встановлено, що в інтактних тварин в залежності від віку відзначались різні показники активності як кислої, так і лужної рибонуклеаз у слинних залозах. Спостерігали коливання активності кислої РНКазы в період з 3-го по 24-й місяці життя (табл. 4.13).

**Активність ферментів ротової рідини у нащадків інтактних і γ -
опромінених щурів різного віку**

(M \pm m, n=7, $\times 16,67$ нкат/г тканин)

Група	Вік тварин (міс)	РНКаза		Фосфатаза	
		pH 6,0	pH 7,8	pH 4,8	pH 10,5
Нащадки інтактних щурів	3	28,4 \pm 1,3	66,7 \pm 3,3	21,0 \pm 1,6	38,1 \pm 2,1
	6	39,4 \pm 2,0* ^{2,3}	30,1 \pm 1,8* ^{2,3}	31,3 \pm 1,9* ^{2,3}	53,1 \pm 2,3* ^{2,3}
	9	28,5 \pm 1,5* ²	29,1 \pm 1,7* ³	28,4 \pm 1,7* ³	50,6 \pm 2,1* ³
	12	10,4 \pm 0,9* ^{2,3}	25,1 \pm 1,4* ³	27,1 \pm 1,5* ³	46,1 \pm 2,0* ³
	18	15,9 \pm 1,2* ^{2,3}	24,5 \pm 1,5* ³	20,4 \pm 1,4* ²	37,2 \pm 1,8* ²
	24	26,3 \pm 1,5* ²	23,3 \pm 1,1* ³	14,1 \pm 0,8* ^{2,3}	28,7 \pm 1,1* ^{2,3}
Нащадки γ -опромінених щурів	3	17,1 \pm 1,0* ¹	43,8 \pm 2,9* ¹	16,4 \pm 0,8* ¹	34,7 \pm 2,5
	6	19,7 \pm 1,1* ¹	16,0 \pm 0,9* ¹⁻³	22,3 \pm 1,9* ¹⁻³	47,1 \pm 2,8* ²
	9	11,3 \pm 0,9* ¹⁻³	12,1 \pm 0,7* ¹⁻³	21,2 \pm 1,7* ^{1,3}	38,7 \pm 2,6* ^{1,2}
	12	4,2 \pm 0,3* ¹⁻³	10,6 \pm 0,7* ^{1,3}	17,5 \pm 1,3* ¹	35,4 \pm 2,1* ¹
	18	6,5 \pm 0,6* ¹⁻³	9,4 \pm 0,5* ^{1,3}	10,2 \pm 0,7* ¹⁻³	23,8 \pm 2,2* ^{1,2}
	24	8,9 \pm 0,5* ¹⁻³	7,5 \pm 0,6* ¹⁻³	7,5 \pm 0,6* ¹⁻³	18,9 \pm 1,5* ¹

Примітки:

3. *¹ - p<0,05 порівняно з інтактними тваринами відповідного віку;
4. *² - p<0,05 порівняно з попереднім строком спостереження;
5. *³ - p<0,05 порівняно з тримісячними тваринами.

Так, на 6-му місяці постнатального онтогенезу активність кислій РНКази перевищувала показники тримісячних тварин на 38,7 %. Але, надалі активність ферменту поступово знижувалась і досягала мінімальних значень на 12-му місяці, коли становила 36,6 % від показників тримісячних щурів. На

18-му місяці життя у інтактних тварин активність ферменту зростала, і перевищувала показники тварин віком 12 місяців на 52,8 %, хоча при цьому активність ферменту була меншою ніж у тримісячних тварин на 44,0 %. Нарешті на 24-му місяці життя активність кислої РНКазиди досягала показників інтактних тварин і перевищувала показники визначені у тварин віком 18 місяців на 65,4 %. Зменшення активності ферменту до 12-го місяця постнатального онтогенезу можна вважати як ознаку інволюційних змін. Подальше зростання можливо пояснюється віковими дистрофічними змінами пародонту, ушкодженням його тканин, надходженням мікроорганізмів порожнини рота до періодонтальної щілини і створення тим самим умов для реалізації протимікробних властивостей РНКазиди, що і спричиняє підвищення активності ферменту.

Що стосується активності лужної РНКазиди слинних залоз, то на відміну від кислої РНКазиди її активність в період з 3-го по 6-й місяці життя зменшувалась майже вдвічі. Надалі активність ферменту не зазнавала статистично вірогідних зрушень на всіх термінах спостереження.

Дослідження активності РНКазиди у підщелепних слинних залозах щурів, попередники яких перед спарюванням зазнали тривалого γ -опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр дозволили встановити ряд відхилень від показників одновікового контролю. У тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному відбувалося прогресивне зменшення активності кислої і лужної РНКазиди починаючи з 3-го місяця життя по 24-ї. у підсумку на 24-му місяці постнатального онтогенезу активність кислої і лужної РНКазиди була меншою за показники інтактних одновікових тварин відповідно в 2,9 і 3,1 рази. Виявлені зрушення можуть бути ознакою прискорення загальнобіологічних процесів старіння у нащадків γ -опромінених тварин. Отримані дані узгоджуються з більш виразним пригніченням функціональної активності ядер клітин епітеліальної, сполучної та кісткової тканин пародонту у тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному в постнатальному онтогенезі.

В результаті проведених досліджень встановлено (табл. 4.13), що в підщелепних слинних залозах інтактних тварин виявлялись різні значення активності як лужної так і кислої фосфатаз в залежності від їх віку.

Починаючи з 3-місячного і по 6-місячний вік активність обох фосфатаз у підщелепних слинних залозах збільшувалась, а з 9-місячного по 24-місячний вік – знижувалась. Вочевидь такі коливання активності фосфатаз у підщелепних слинних залозах на різних етапах онтогенезу інтактних тварин є віддзеркаленням їх функціонального стану направлено на забезпечення процесів мінералізації твердих тканин зубів.

Дослідження активності фосфатаз у підщелепних слинних залозах щурів, отриманих від γ -опромінених перед спарюванням самців і самок дозволили виявити досить істотні відхилення активності фосфатаз від одновікового контролю на усіх етапах постнатального онтогенезу. Як і у інтактних тварин активність фосфатаз зростала в період з 3-го по 6-й місяці життя, хоча і в меншій мірі. Але надалі відбувалось більш виражене падіння активності ферментів. У підсумку, на 24-му місяці життя, у нащадків γ -опромінених щурів активність кислої і лужної фосфатаз були меншими за показники інтактних одновікових щурів відповідно в 1,88 рази і 1,5 рази.

Таким чином наведені факти свідчать, у щурів, попередники яких були опромінені у підщелепних слинних залозах відбувалось зниження активності фосфатаз і особливо це стосується кислої фосфатази. Аналіз отриманих результатів і співставлення з існуючими фактами можна висловити припущення, що такі зміни активності ферментів у слинних залозах можуть призвести до зниження її вмісту в слині і відповідно до зниження вивільнення з органічних сполук фосфорної кислоти неорганічного фосфату та катаболізму кальцію. Безумовно, що такі зміни активності ферментів негативним чином будуть впливати на процеси мінералізації твердих тканин зубів.

Таким чином, активність фосфатаз у підщелепних залозах щурів за умов фізіологічного онтогенезу носить хвилеподібний характер, який

віддзеркалює інволюційні зміни утворення фосфорнокислого кальцію та його катаболізму. В онтогенезі щурів, отриманих від γ -опромінених попередників, активність кислої лужної фосфатази у підщелепних слинних залозах неухильно гальмувалось відносно контролю, що свідчило про зниження утворення і катаболізму фосфорнокислого кальцію.

Нарешті дослідили казеїнолітичну активність великих під'язикових залоз потомства інтактних і γ -опромінених щурів. У результаті проведених досліджень встановлено, що за умов фізіологічного онтогенезу казеїнолітична активність великих під'язикових залоз не зазнавала істотних зрушень. Лише у тварин віком шість місяців спостерігали статистично вірогідне зменшення казеїнолітичної активності, але надалі показник відновлювався до рівня інтактних тварин. Зниження казеїнолітичної активності спостерігали на 24-му місяці життя до 68,4 % від показників тримісячних інтактних тварин (табл. 4.14).

Встановлено, що казеїнолітична активність великих під'язикових слинних залоз у щурів, попередники яких зазнали тривалого впливу γ -опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр досить суттєво відрізнялась від попередників інтактних тварин на усіх етапах онтогенезу. У 3-місячних тварин, попередники яких були опромінені, казеїнолітична активність великих під'язикових слинних залоз у 2,1 рази була нижчою від показників одновікових нащадків інтактних щурів. Але вже на 6-му місяці постнатального онтогенезу перевищувала показники інтактних тварин на 18,8 %. Максимального значення казеїнолітична активність великих під'язикових слинних залоз нащадків γ -опромінених щурів досягала у 12- і 18-місячному віці і при цьому перевищувала показники одновікового контролю відповідно на 49,5 і 52,2 %. У 24-місячних щурів, отриманих від γ -опромінених попередників казеїнолітична активність великих під'язикових слинних залоз у 2,2 рази знижувалась відносно її значень у тварин попереднього віку, але водночас залишалась вищою за контроль на 23,1 %.

**Вікові особливості казеїнолітичної активності великих під'язикових
слинних залоз нащадків інтактних і γ -опромінених щурів**

(M \pm m; n=7; $\times 16,67$ нкат/г тканин)

Вік тварин (міс)	Казеїнолітична активність	
	Нащадки інтактних щурів	Нащадки γ -опромінених щурів
3	1,9 \pm 0,2	0,91 \pm 0,01* ¹
6	1,6 \pm 0,09* ^{2,3}	1,9 \pm 0,07* ^{1,2,3}
9	1,8 \pm 0,1	2,42 \pm 0,11* ^{1,2,3}
12	2,1 \pm 0,15	3,14 \pm 0,12* ^{1,2,3}
18	2,3 \pm 0,15	3,5 \pm 0,21* ^{1,3}
24	1,3 \pm 0,06* ^{2,3}	1,6 \pm 0,05* ^{1,2,3}

Примітки:

1. *¹ - p<0,05 порівняно з інтактними тваринами відповідного віку;
2. *² -p<0,05 порівняно з попереднім строком спостереження;
3. *³ - p<0,05 порівняно з тримісячними тваринами.

Очевидно, що описані порушення казеїнолітичної активності великих під'язикових слинних залоз у щурів, попередники яких були опромінені призводять до суттєвих змін властивостей рідини, що обмиває структури ротової порожнини. Можна припустити, що посилення казеїнолітична активність великих під'язикових слинних залоз з віком різко підвищує вірогідність реалізації її специфічної деполімерізуючої дії. На наш погляд причиною цього явища може бути негативний вплив тривалого γ -опромінення на генетичний апарат самців і самок щодо біосинтезу ферментів слинними залозами і відповідно – виникнення зрушень в поколінні F1, отриманого від цих тварин.

Результати розділу опубліковані в наступних статтях, надрукованих в фахових виданнях.

10. Шнайдер С.А. Вміст оксипроліну в альвеолярному відростку щурів різного віку, попередники яких були опромінені / С.А. Шнайдер // Інтегративна антропологія. – 2006. – № 1. – С. 11 - 13.

11. Шнайдер С.А. Активність РНКаз підщелепних слинних залоз на різних етапах онтогенезу щурів, отриманих від опромінених попередників / С.А. Шнайдер // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 31 - 33.

12. Шнайдер С.А. Особливості активності фосфатаз підщелепних слинних залоз щурів різного віку, отриманих від радіаційно уражених самців і самок / С.А. Шнайдер // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т. 6, № 3. – с. 23-25.

13. Шнайдер С.А. Казеїнолітична активність великих під'язикових слинних залоз щурів, отриманих від опромінених самців і самок / С.А. Шнайдер // Вісник морської медицини. – 2008. – № 3-4. – С 98-101.

14. Шнайдер С.А. Особенности течения хронического генерализованного пародонтита у потомства γ -облученных животных / С.А. Шнайдер, В.А. Ульянов // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2010. – № 1. – С. 175-179.

15. Шнайдер С.А. Вплив хронічного стресу на стан сполучної тканини слизової оболонки ясен / С.А. Шнайдер // Світ медицини і біології. – 2008. – № 4. – С. 88-90.

16. Шнайдер С.А. Стресіндуковані зрушення тіол-дисульфідної системи слизової оболонки ясен / С.А. Шнайдер, В.О. Ульянов // Вісник проблем біології та медицини. – 2008. – № 4. – С. 135-138.

17. Шнайдер С.А. Радіаційноіндуковані порушення кінетики клітинних популяцій епітелію ясен / С.А. Шнайдер // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – № 2. – С. 310-312.

Результати, які містяться в розділі доповідались на наукових форумах.

1. С.А. Шнайдер Вікові зміни активності фосфатаз підщелепних слинних залоз у нащадків опромінених щурів / Шнайдер С.А. // Матеріали міжнародної дистанційної науково-практичної конференції "Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині", листопад 2007 року. Одеса: Астропринт, 2007. – С. 85.

2. Shnayder S.A. The casein-lythic activity of large sublingual salivary glands of rats received from irradiated male and female / S.A. Shnayder // Wyksztalcenie I nauka bez granic - 2008 : IV miedzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji, 7-15 grudnia : materialy. – Przemysl: Nauka i studia, 2008. Vol. 15. Nauk biologicznych. Chemia I chemiczne technologie. Medycyna. Weteynaria. — S. 79-80.

3. Шнайдер С.А. Вміст оксипроліну в альвеолярному відростку щурів, отриманих від γ -опромінених попередників / С.А. Шнайдер // VIII читання ім. В.В. Підвисоцького: бюлетень, 28-29 травня 2009 року. – Одеса: Одес. держ. мед. університет, 2009. – С. 212-213.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН
ТКАНИН ПАРОДОНТУ І ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТА У
ПОТОМСТВА ІНТАКТНИХ І γ -ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ

Виснаження функціональних резервів системи, що забезпечують неспецифічну резистентність організму, за умов хронічного стресу може створювати передумови для виникнення соматичних захворювань, загострення хронічних хвороб, змін перебігу захворювань. Відомо, також, що хронічний стрес може сприяти фенотипічній реалізації радіаційно-індукованої нестабільності геному. Тому в даному розділі роботи дослідили вплив хронічного стресу на перебіг хронічного пародонтиту у нащадків інтактних та γ -опромінених щурів. Дослідили особливості метаболізму тканин пародонту за умов моделювання хронічного пародонтиту і хронічного стресу у нащадків інтактних щурів та щурів з РІНСГ, отриманих від γ -опромінених попередників.

5.1. Радіаційно- та стрес-індуковані зміни перебігу хронічного пародонтиту

Для формування групи порівняння дослідили перебіг хронічного пародонтиту на фоні хронічного стресу у нащадків інтактних щурів. В результаті проведених досліджень з'ясовано, що хронічний емоційно-больовий стрес змінює перебіг хронічного пародонтиту, а саме збільшуються темпи відносного оголення коренів молярів, динамічної і патологічної рухливості зубів (табл. 5.1). На 21-шу добу відтворення хронічного пародонтиту на фоні хронічного стресу відносне оголення кореня молярів було більшим на 10,2 %, на 30-ту добу експерименту – на 11 %.

**Вплив хронічного стресу на перебіг хронічного пародонту у нащадків
інтактних щурів**

(M±m, n=7)

Група	Доба спостереження	Відносне оголення молярів (%)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)	Ширина епітеліального прикріплення (мкм)
Хронічний пародонтит	Інтактні	28,7±1,3	3±0,07	1,81±0,04	72,5±4,1
	7	29±1,4	3,4±0,05	1,82±0,02	71,3±3,3
	14	35,7±1,3	3,9±0,05	1,8±0,03	70,7±2,9
	21	39,1±1,3	5,8±0,06	1,79±0,03	68,6±2,9
	30	46,9±1,4	7,9±0,06	1,69±0,04	60,1±2,7
Хронічний пародонтит + стрес	Інтактні	28,7±1,3	3±0,07	1,81±0,04	72,5±4,1
	7	30,2±1,2	3,7±0,03	1,8±0,03	70,1±3,1
	14	36,2±1,3	4,1±0,05	1,69±0,03*	69,4±2,6
	21	43,1±1,2*	7,1±0,08*	1,61±0,02*	53,2±2,5*
	30	51,9±1,2*	9,8±0,08*	1,54±0,02*	51,2±2,9*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з тваринами, у яких відтворювали хронічний пародонтит без відтворення хронічного стресу.

Ширина епітеліального прикріплення у стресованих щурів була меншою на 22,4 і 14,8 % відповідно на 21-шу і 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту, ніж у нестресованих щурів.

При відтворенні хронічного пародонтиту без моделювання стресу щільність кісткової тканини зазнавала мінімальних зрушень, порівняно з іншими показниками, лише на 30-ту добу експерименту вона зменшувалась відносно показників інтактних тварин. У випадку додаткового відтворення

хронічного стресу щільність кісткової тканини альвеолярного відростка щелепи була меншою з 14-ої доби експерименту порівняно з щурами, у яких відтворювали пародонтит без стресу.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що при відтворенні пародонтиту за класичною методикою уражується в першу чергу сполучна тканина періодонту, слизової оболонки ясен, порушується цілісність епітеліального прикріплення. Внаслідок цих зрушень збільшується рухливість зубів. Хронічний стрес спричиняє додатково більш виражені зміни і в кістковій тканині. Отже ушкодження ще одного компоненту пародонту спричиняє зростання темпів збільшення динамічної рухливості зубів. Так, у стресованих щурів динамічна рухливість зубів була більшою на 22,4 і 24,1 % відповідно на 21-шу і 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту, ніж у нестресованих тварин.

Надалі порівняли перебіг хронічного пародонтиту, відтвореного на фоні моделювання хронічного стресу у нащадків інтактних та γ -опромінених щурів. В результаті проведених досліджень з'ясовано, що у нащадків γ -опромінених щурів вже на 14-ту добу відтворення хронічного пародонтиту відносно оголення коренів молярів виявилось більшим на 10 %. Надалі відмінності зростали і становили 21,3 % на 21-шу добу експерименту, і 13,8 % - на 30-ту (табл. 5.2).

У нащадків γ -опромінених щурів відбувалася більш інтенсивно демінералізація кісткової тканини, про що свідчила менша щільність кістки альвеолярного відростку щелепи з 14-ї по 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту на фоні стресу. Максимальні відмінності спостерігали на 21-шу добу експерименту, коли щільність кісткової тканини у нащадків γ -опромінених щурів була меншою на 13,1 %.

Спостерігали також зменшення ширини епітеліального прикріплення у нащадків γ -опромінених щурів, порівняно з нащадками інтактних тварин. Так, порівняно з останніми, ширина епітеліального прикріплення була меншою на 20,6, 25,8 і 22,4 % відповідно на 14-, 21- і 30-ту добу

моделювання хронічного пародонтиту на фоні стресу. Зменшення ширини епітеліального зубоясеневого прикріплення створює передумови для його пошкодження і надходження до періодонтальної щілини ротової рідини, частинок їжі, що може прискорювати виникнення хронічного пародонтиту, уповільнювати ремісію захворювання.

Таблиця 5.2

Вплив хронічного стресу на гістотопографію пародонту при хронічному пародонтиті у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів

($M \pm m$, $n=7$)

Група	Доба спостереження	Відносне оголення молярів (%)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)	Ширина епітеліального прикріплення (мкм)
Нащадки інтактних щурів	Інтактні	28,7 \pm 1,3	3 \pm 0,07	1,81 \pm 0,04	72,5 \pm 4,1
	7	30,2 \pm 1,2	3,7 \pm 0,03	1,8 \pm 0,03	70,1 \pm 3,1
	14	36,2 \pm 1,3	4,1 \pm 0,05	1,69 \pm 0,03	69,4 \pm 2,6
	21	43,1 \pm 1,2	7,1 \pm 0,08	1,61 \pm 0,02	53,2 \pm 2,5
	30	51,9 \pm 1,2	9,8 \pm 0,08	1,54 \pm 0,02	51,2 \pm 2,9
Нащадки γ -опромінених щурів	Інтактні	28,9 \pm 1,1	3,1 \pm 0,04	1,79 \pm 0,02	71,1 \pm 3,8
	7	31,4 \pm 1,2	3,8 \pm 0,04	1,72 \pm 0,03	69,3 \pm 2,1
	14	43,2 \pm 1,4 *	5,1 \pm 0,05 *	1,61 \pm 0,02 *	51,8 \pm 2,2 *
	21	54 \pm 1,6 *	8,3 \pm 0,08 *	1,53 \pm 0,03 *	45,1 \pm 1,8 *
	30	67,5 \pm 1,8 *	12,6 \pm 0,1 *	1,41 \pm 0,01 *	41,2 \pm 1,9 *

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних щурів; у тварин відтворювали хронічний пародонтит на фоні хронічного стресу.

Таким чином, у нащадків γ -опромінених щурів зазнавали більшого пошкодження всі компоненти пародонту при відтворенні хронічного

пародонтиту. Як наслідок, у таких тварин більшою була динамічна рухливість зубів на 14-, 21- і 30-ту добу експерименту. Максимальні відмінності спостерігали на 21-шу добу моделювання хронічного пародонтиту, коли динамічна рухливість була більшою, ніж у нащадків інтактних тварин на 25,8 %.

В групі нащадків γ -опромінених щурів більш вираженою була патологічна рухливість зубів. На 30-ту добу експерименту у щурів спостерігали II ступінь патологічної рухливості зубів, тобто зуб зміщувався в вестибуло-оральному напрямку більш ніж на 1 мм по відношенню до коронки сусіднього зуба або з'являлась рухливість в медіально-дистальному напрямку. Спостерігали також тварини з III ступенем рухливості зубів – рухливість у всіх напрямках, в тому числі вертикальному. У нащадків інтактних тварин на 30-ту добу експерименту спостерігали переважно II ступінь патологічної рухливості зубів, і в окремих випадках I-й ступінь.

Не виключено, що описані зміни є ознакою існування в клітинах тканин пародонту нестабільності генетичного апарату. Даний стан може передаватися в поколіннях опромінених людей і тварин, фенотипічно або не виявлятися, або викликати порушення структури і функціонування клітин, аж до злоякісної трансформації. Не виключено, що радіаційно-індукована нестабільність генетичного апарату соматичних клітин лежить в основі порушень реактивності і резистентності організму в цілому і порушень регенерації тканин пародонту зокрема, що, в сукупності, і призводить до прискорення прогресування експериментального хронічного генералізованого пародонтиту у потомства γ -опромінених тварин.

Таким чином, відтворення хронічного емоційно-больового стресу сприяє прискоренню прогресування пародонтиту в більшій мірі у потомства γ - опромінених тварин з РІНСГ.

5.2. Стрес-індуковані порушення кінетики клітинних популяцій тканин пародонту при відтворенні хронічного стресу у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів

В результаті проведених досліджень з'ясовано, що хронічний стрес викликає різні зрушення співвідношення епітеліоцитів з різною функціональною активністю ядер у потомства інтактних і γ -опромінених щурів. У тварин першої групи на стадії тривоги хронічного стресу зменшувалася кількість ядер з проміжною активністю на 13,2 %. При цьому зростала доля ядер з низькою функціональною активністю на 57,1 %. Кількість ядер з високою активністю не зазнавала істотних зрушень порівняно з інтактними тваринами. Виявлені зрушення відображають процеси адаптації епітеліоцитів слизової оболонки ясен до тривалої дії стрес-індукуючого фактору (табл. 5.3).

На стадії резистентності хронічного стресу зменшувалася кількість епітеліоцитів з неактивними ядрами, порівняно зі стадією тривоги майже вдвічі і складала 70 % від показників інтактних тварин. Паралельно з цим зростала кількість епітеліоцитів з активними ядрами порівняно зі стадією тривоги на 10,7 %, що перевищувало показники інтактних тварин на 13,3 %. Щодо кількості клітин з ядрами з проміжною активністю, то їх кількість зменшувалася порівняно зі стадією тривоги майже в 1,5 рази. Наведені зрушення характеризують стадію резистентності до тривалої дії стрес-індукуючого фактору.

На стадії виснаження хронічного стресу зменшувалася кількість епітеліоцитів з високою функціональною активністю ядер порівняно зі стадією резистентності на 10 %, але їх кількість при цьому зберігалася на рівні показників інтактних тварин. При цьому зростала кількість епітеліоцитів з проміжною активністю ядер порівняно зі стадією резистентності і перевищувала показники інтактних тварин на 17,7 %. Кількість епітеліоцитів з неактивними ядрами майже в 4,5 рази перевищувала

показники тварин зі стадією резистентності і була більшою, ніж у інтактних тварин в 3,1 рази. Тобто на стадії виснаження спостерігався процес інактивації ядер епітеліоцитів. Збільшення кількості ядер з проміжною активністю відображало процес переходу ядер від високої функціональної активності до низької.

Таблиця 5.3

Стрес-індуковані порушення функціональної активності ядер епітеліоцитів слизової оболонки ясен

(M±m, n=7, %)

Група	Стадія стресу	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Нащадки інтактних щурів	Інтактні	76±2,5	24,3±1,2	0,7±0,01
	Тривоги	77,8±3,3	21,1±1,0 * ¹	1,1±0,04 * ¹
	Резистентності	86,1±3,8 * ¹	13,4±0,9 * ¹	0,49±0,05 * ¹
	Виснаження	77,8±2,9	20,0±0,91 * ¹	2,2±0,09 * ¹
Нащадки γ-опромінених щурів	Інтактні	75,3±2,3	23,9±1,1	0,8±0,03
	Тривоги	77,4±2,9	21,4±1,1	1,2±0,03 * ¹
	Резистентності	78,6±2,2	20,6±1,2 * ^{1,2}	0,8±0,04 * ²
	Виснаження	67,7±2,4 * ^{1,2}	28,7±1,2 * ^{1,2}	3,6±0,09 * ^{1,2}

Примітки:

7. *¹ - p<0,05 порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес;
8. *² - p<0,05 порівняно з нащадками інтактних тварин на відповідній стадії хронічного стресу.

В результаті проведених досліджень встановлено, що при відтворенні хронічного стресу у потомства γ-опромінених щурів зміни співвідношення

епітеліоцитів з різною функціональною активністю ядер інші, ніж при відтворенні стресу у потомства інтактних щурів. Так, якщо на стадії тривоги хронічного стресу за напрямом та кількісно зрушення функціональної активності ядер не відрізнялись від показників стрес-уражених щурів, отриманих від інтактних попередників. То на стадії резистентності хронічного стресу не відбувається зростання кількості епітеліоцитів з високою функціональною активністю ядер. Разом з тим зменшення кількості клітин з неактивними ядрами майже вдвічі менше, ніж потомства інтактних щурів у порівнянні зі стадією тривоги.

Нарешті на стадії виснаження хронічного стресу зменшувалася кількість епітеліоцитів з високою функціональною активністю ядер порівняно зі стадією резистентності на 13,9 %. При цьому зростала кількість епітеліоцитів з проміжною активністю ядер порівняно зі стадією резистентності на 39,3%. Кількість епітеліоцитів з неактивними ядрами в 4,5 рази перевищувала показники тварин, отриманих від інтактних щурів. Тобто на стадії виснаження спостерігався процес інактивації ядер епітеліоцитів. Збільшення кількості ядер з проміжною активністю відображало процес переходу ядер від високої функціональної активності до низької.

Таким чином, у щурів з РІНСГ порушується перебіг загального адаптаційного синдрому, що супроводжується порушеннями кінетики клітинних популяцій епітелію слизової оболонки ясен. Виявлені зрушення можуть спричинити зменшення регенераторних властивостей епітелію, що послабить можливості відновлення епітелію при його ушкодженні отже цілісність епітеліального прикріплення, що в свою чергу сприятиме створенню передумов для виникнення і швидкого прогресування пародонтиту.

Надалі дослідили кінетику клітинних популяцій сполучної тканини пародонту при відтворенні хронічного стресу у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів. В результаті проведених досліджень з'ясовано, що

хронічний стрес більшою мірою викликає пригнічення функціональної активності ядер клітин сполучної тканини у тварин з РІНСГ (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Стрес-індуковані порушення функціональної активності ядер клітин
сполучної тканини пародонту**

($M \pm m$, $n=7$, %)

Група	Стадія стресу	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Нащадки інтактних щурів	Інтактні	30 \pm 1,2	52,6 \pm 2,5	17,4 \pm 0,55
	Тривоги	30,4 \pm 1,2	52,2 \pm 2,5	17,4 \pm 0,55
	Резистентності	39,8 \pm 1,1* ¹	43,0 \pm 2,4* ¹	17,2 \pm 0,54
	Виснаження	34,1 \pm 1,2* ¹	45,6 \pm 2,3* ¹	20,3 \pm 0,56* ¹
Нащадки γ -опроміненних щурів	Інтактні	30,2 \pm 1,1	52,0 \pm 2,5	17,8 \pm 0,53
	Тривоги	30 \pm 1,2	45,7 \pm 2,2	24,3 \pm 0,93* ^{1,2}
	Резистентності	33,4 \pm 1,2* ²	45,5 \pm 2,3* ²	21,1 \pm 0,87* ^{1,2}
	Виснаження	23,2 \pm 1,1* ^{1,2}	47,1 \pm 2,3	29,7 \pm 0,69* ^{1,2}

Примітки:

1. *¹ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес;

2. *² - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних тварин на відповідній стадії хронічного стресу.

У нащадків інтактних тварин на стадії тривоги не спостерігали суттєвих коливань кількості клітин з різною функціональною активністю ядер в сполучній тканині. Останнє свідчить про належне функціонування стреслімітуючих систем організму. На стадії резистентності адаптація до умов впливу хронічного стресу супроводжувалась збільшенням кількості

клітин з високою функціональною активністю ядер на 32,7 % порівняно з інтактними тваринами, що відбувається за рахунок зменшення кількості клітин з проміжною функціональною активністю. Слід зазначити, що на стадії резистентності хронічного стресу в сполучній тканині не спостерігали збільшення кількості клітин з функціонально неактивними ядрами. Лише на стадії виснаження хронічного стресу кількість таких клітин в сполучній тканині зростала на 16,7 %, порівняно з інтактними щурами. Але при цьому, незважаючи на тенденцію до зменшення, кількість клітин з функціонально активними ядрами була більшою ніж у інтактних тварин на 13,7 %.

У тварин з РІНСГ статистично вірогідне збільшення клітин з низькою функціональною активністю ядер спостерігали вже на стадії тривоги хронічного стресу. Порівняно з тваринами, у яких не моделювали хронічний стрес, кількість клітин з функціонально неактивними ядрами була більшою на 36,5 % на стадії тривоги. Отримані результати узгоджуються з даними про можливі прояви РІНСГ. Додаткове вільнорадикальне ушкодження клітин в умовах хронічного стресу призводить до порушень функціонування генетичного апарату і, як наслідок, зменшення функціональної активності.

На стадії резистентності хронічного стресу, вочевидь в результаті перебігу адаптаційних процесів на молекулярному рівні, кількість клітин з низькою функціональною активністю ядер зменшується, хоча і залишається більшою ніж у нестресованих тварин на 18,5 %.

Слід зазначити, у тварин з РІНСГ не спостерігали адаптивних змін функціональної активності ядер клітин сполучної тканини, яке спостерігали у нащадків інтактних тварин. Так, у тварин з РІНСГ відбувалося поступове зменшення кількості клітин з високою функціональною активністю ядер порівняно з нестресованими щурами. На стадії виснаження хронічного стресу їх кількість була меншою на 23,2 % ніж у нестресованих тварин. При цьому не спостерігали статистично вірогідних відмінностей кількості клітин з проміжною функціональною активністю ядер при відтворенні хронічного стресу у щурів з РІНСГ. Відсутність адаптивного перерозподілу клітин з

високою і проміжною функціональною активністю в сполучній тканині пародонту призводило до різкого зростання кількості клітин з низькою функціональною активністю ядер на стадії виснаження, порівняно зі стадією резистентності, на 40,8 %.

Ідентичні за напрямком і кількісно зміни кінетики клітинних популяцій спостерігали в кістковій тканині альвеолярного відростку щелепи у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Стрес-індуковані порушення функціональної активності ядер клітин кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи

($M \pm m$, $n=7$, %)

Група	Стадія стресу	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Нащадки інтактних щурів	Інтактні	51 \pm 1,8	38,6 \pm 1,5	10,3 \pm 0,35
	Тривоги	50,6 \pm 1,5	38,7 \pm 1,6	10,7 \pm 0,31
	Резистентності	59,4 \pm 1,6* ¹	29,5 \pm 1,1* ¹	11,1 \pm 0,41
	Виснаження	58,3 \pm 1,6* ¹	24,6 \pm 1,2* ¹	17,1 \pm 0,56* ¹
Нащадки γ -опромінених щурів	Інтактні	50,1 \pm 1,7	38,9 \pm 1,4	11,0 \pm 0,33
	Тривоги	49,3 \pm 1,6	32,4 \pm 1,3* ^{1,2}	18,3 \pm 0,47* ^{1,2}
	Резистентності	55,4 \pm 1,8* ¹	28,5 \pm 1,1* ¹	16,1 \pm 0,41* ^{1,2}
	Виснаження	41,3 \pm 1,3* ^{1,2}	37,4 \pm 1,5* ²	21,3 \pm 0,64* ^{1,2}

Примітки:

1. *¹ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес;

2. *² - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних тварин на відповідній стадії хронічного стресу.

Отже у тварин з РІНСГ хронічний стрес викликає більш виразні порушення кінетики клітинних популяцій епітелію ясен, періодонту та кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи, ніж у потомства інтактних тварин, що виявляється зменшенням кількості клітин з високою та проміжною функціональною активністю ядер і зростанням кількості клітин з низькою функціональною активністю ядер. Виявлені зрушення можуть створювати умови для природного патоморфозу хронічного пародонтиту при його виникненні.

5.3. Стрес-індуковані зрушення стану тіол-дисульфідної системи та обміну біополімерів сполучної тканини у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів

В розділі наведені дані про особливості стрес-індукованих метаболічних зрушень в тканинах пародонту нащадків інтактних і γ -опромінених щурів. В результаті проведених досліджень з'ясовано, що у нащадків інтактних щурів на стадії тривоги та резистентності хронічного стресу не спостерігали статистично вірогідних відмінностей обміну біополімерів сполучної тканини від інтактних тварин. На стадії виснаження виявлено збільшення розпаду колагенових волокон і достовірне зменшення їх біосинтезу, на що вказували відповідно збільшення вмісту вільного оксипроліну на 10,6 %, зменшення вмісту в тканинах білковозв'язаного оксипроліну на 10,8 % і зменшення співвідношення БЗО/ВО на 18,5% порівняно з інтактними тваринами (табл. 5.6).

В свою чергу у нащадків γ -опромінених щурів вже на стадії тривоги хронічного стресу на 22,7 % збільшувався вміст вільного оксипроліну, що при відсутності статистично вірогідних змін вмісту білковозв'язаного оксипроліну спричиняє зменшення співвідношення БЗО/ВО на 24 %.

На стадії резистентності співвідношення БЗО/ВО зростало але залишалось меншим за показники тварин, у яких не відтворювали хронічний

стрес на 20,6 % і за показники нащадків інтактних тварин на відповідній стадії стресу – на 17,2 %. Слід звернути увагу на те, що відновлення співвідношення відбувалося за рахунок зменшення розпаду колагену. При цьому вміст білковозв'язаного оксипроліну не зазнавав істотних зрушень. Останнє може свідчити про менш ефективну репарацію колагенових волокон сполучної тканини у нащадків γ -опромінених щурів при впливові стресогенних факторів.

Таблиця 5.6

**Стрес-індуковані зрушення обміну біополімерів сполучної тканини
слизової оболонки ясен і періодонту**

(M \pm m; n=7; мкмоль/г тканин)

Група тварин	Стадія стресу	Оксипролін			Гексуроно ві кислоти
		вільний	білковозв'язаний	БЗО/ВО	
Нащадки інтактних щурів	Інтактні	15,1 \pm 0,57	47,3 \pm 1,45	3,1 \pm 0,14	37,1 \pm 1,9
	Тривоги	15,4 \pm 0,49	46,8 \pm 1,34	3,04 \pm 0,13	37,8 \pm 1,5
	Резистентності	15,8 \pm 0,51	47 \pm 1,61	2,97 \pm 0,11	37,5 \pm 1,4
	Виснаження	16,7 \pm 0,51 * ¹	42,2 \pm 1,55* ¹	2,53 \pm 0,12* ¹	42,1 \pm 1,4* ¹
Нащадки γ -опромінених щурів	Інтактні	15,2 \pm 0,55	47,1 \pm 1,44	3,1 \pm 0,13	37,2 \pm 1,8
	Тривоги	18,9 \pm 0,57 * ^{1,2}	43,5 \pm 1,53	2,31 \pm 0,15 * ^{1,2}	45,3 \pm 2,1* ^{1,2}
	Резистентності	17,7 \pm 0,6 * ^{1,2}	43,6 \pm 1,56	2,46 \pm 0,12 * ^{1,2}	46,1 \pm 2,2* ^{1,2}
	Виснаження	19,5 \pm 0,64 * ^{1,2}	38,1 \pm 1,29 * ^{1,2}	2,06 \pm 0,13 * ^{1,2}	49,1 \pm 1,9* ^{1,2}

Примітки:

1. *¹ - p<0,05 порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес;

2. *² - p<0,05 порівняно з нащадками інтактних тварин на відповідній стадії хронічного стресу.

Нарешті на стадії виснаження хронічного стресу у нащадків γ -опромінених щурів спостерігали максимально виразні зрушення обміну біополімерів сполучної тканини. Вміст вільного оксипроліну зростав на 28,2 і 16,8 % порівняно з тваринами у яких не моделювали стрес і нащадками інтактних тварин на відповідній стадії стресу.

Максимально пригнічувався біосинтез колагену на стадії виснаження хронічного стресу, про що свідчило зменшення вмісту білковозв'язаного оксипроліну порівняно з тваринами, у яких не відтворювали стрес на 19,1 % і співвідношення БЗО/ВО – на 33,5 %. Порівняно з нащадками інтактних тварин на стадії виснаження хронічного стресу у тварин з РІНСГ вміст в сполучній тканині пародонту білковозв'язаного оксипроліну був меншим на 10,0 %, а співвідношення БЗО/ВО було меншим на 18,6 %.

Максимальне пошкодження основної речовини сполучної тканини також виявлено у нащадків γ -опромінених тварин. На користь останнього свідчило порівняно максимальне стрес-індуковане зростання вмісту гексуранових кислот в сполучній тканині пародонту.

Таким чином хронічний емоційно-больовий стрес викликає розлади обміну біополімерів волокон і основної речовини сполучної тканини слизової оболонки ясен. Викликані стресом зміни, особливо основної речовини, можуть сприяти погіршенню трофіки епітелію, пригнічення його фізіологічної репарації, що у свою чергу може сприяти пошкодженню підлеглих тканин і розвитку захворювань пародонту.

Паралельно з дослідженням стрес-індукованих порушень метаболізму колагену в пародонті з'ясували стрес-індуковані зрушення тіол-дисульфідної системи сироватки крові і тканин пародонту у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів. В результаті проведених досліджень встановили, що у нащадків інтактних щурів на стадіях тривоги і резистентності хронічного емоційно-больового стресу не відбувалося статистично достовірних зрушень стану тіол-дисульфідної системи епітелію та сполучної тканини, порівняно з інтактними тваринами. В сироватці крові на стадії резистентності хронічного

стресу ТДС перевищувало показники інтактних тварин на 17,1 %, що свідчить про зростання неспецифічної резистентності організму у відповідь на дію стресогених факторів (табл. 5.7). Враховуючи взаємну залежність стану тіол-дисульфідної системи окремих тканин та органів і сироватки крові, зростання ТДС сироватки крові забезпечує підтримання функціональних резервів тіол-дисульфідної системи в тканинах пародонту.

Таблиця 5.7

Стрес-індуковані зрушення тіол-дисульфідної системи тканин пародонту і сироватки крові

($M \pm m$; $n=7$; мкмоль/г тканин)

Група	Стадія стресу	Тіол-дисульфідне співвідношення		
		Епітелій	Сполучна тканина	Сироватка крові
Нащадки інтактних тварин	Інтактні	3,3±0,12	3,1±0,09	4,1 ± 0,14
	Тривоги	3,29±0,1	3,12±0,11	4,11±0,14
	Резистентності	3,38±0,1	3,12±0,08	4,8±0,16* ¹
	Виснаження	2,94±0,12* ¹	2,75±0,13* ¹	3,5±0,12* ¹
Нащадки γ-опромієних щурів	Інтактні	3,21±0,13	3,15±0,1	4,03±0,15
	Тривоги	2,32±0,12* ^{1,2}	2,5±0,13* ^{1,2}	2,9±0,11* ^{1,2}
	Резистент	2,41±0,15* ^{1,2}	2,48±0,13* ^{1,2}	3,1±0,11* ^{1,2}
	Виснаження	2,11±0,13* ^{1,2}	2,03±0,1* ^{1,2}	2,32±0,12* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами, у яких не відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних тварин на відповідній стадії хронічного стресу.

На стадії виснаження хронічного стресу спостерігали зменшення ТДС в епітелії на 10,9 %, в сполучній тканині на 11,3 % і сироватці крові на 14,6 %, що є відображенням перебігу загального адаптаційного синдрому. Таким чином отримані дані свідчать про те, нащадків інтактних тварин адаптаційні системи адекватно відповідають на дію стресогенного чинника. На стадії виснаження найбільш зменшується ТДС сироватки крові, що свідчить на користь спрямування відновлених тіолових сполук в тканини для підтримання гомеостазу на належному рівні.

У тварин з РІНСГ вже на стадії тривоги відбувалося зменшення ТДС сироватки крові на 28,0 % порівняно з нестресованими тваринами. При цьому ТДС епітелію та сполучної тканини слизової оболонки ясен зменшувалося відповідно на 27,7 і 20,6 %. Отримані дані свідчать про зміни перебігу загального адаптаційного синдрому у нащадків γ -опромінених щурів. На стадії резистентності стресу ТДС сироватки крові дещо збільшувалось, порівняно зі стадією тривоги, але залишалось меншим за показники нестресованих тварин на 23,1 %.

На решті на стадії виснаження хронічного стресу зменшення ТДС в епітелії відбувалося на 34,3 %, в сполучній тканині на 35,6 %, сироватці крові на 42,4 % порівняно з нестресованими тваринами. Отримані дані свідчать про нездатність тіол-дисульфідної системи підтримувати баланс між відновленими і окисленими функціональними сіркомісткими групами при тривалій дії стресогенного фактору. Хронічний емоційно-больовий стрес призводить до порушення рівноваги в тіол-дисульфідній системі організму в цілому і тканин слизової оболонки ясен місцево. Функціональні резерви тіол-дисульфідної системи сироватки крові і тканин слизової оболонки ясен зменшуються, що погіршує ефективність адаптації до дії стресогенного фактору.

Отже, підсумовуючи дані, викладені в розділі, можна дійти висновків про те що у тварин з РІНСГ відбувається зменшення ТДС сироватки крові на всіх стадіях хронічного стресу, що може вказувати на перенапруження

тіолзалежних адаптаційних систем при пристосуванні до хронічної дії стресогенного чинника. Максимальні зрушення на стадії виснаження хронічного стресу вказують на нездатність адаптаційних систем підтримувати гомеостаз.

Хронічний емоційно-больовий стрес призводить до порушення обміну біополімерів сполучної тканини слизової оболонки ясен і пародонту, максимальні зрушення відбуваються на стадії виснаження. Виявлені зрушення можуть бути наслідком стрес-індукованого пригнічення функціональної активності ядер клітин сполучної тканини слизової оболонки ясен і пародонту. Не виключено, вільнорадикальне ушкодження білків основної речовини сполучної тканини, колагенових волокон також сприяють порушенню метаболізму сполучної тканини. Адже ушкодженні компоненти потребують заміни, що ускладнюється пригніченням функціональної активності клітин сполучної тканини. Що набуває особливого значення в умовах виснаження резервів тіол-дисульфідної системи тканин пародонту і організму в цілому у тварин з РІНСГ. Таким чином створюються умови для замкнення патологічного кола, вірогідність чого зростає за умов моделювання хронічного пародонтиту.

5.4. Вплив хронічного стресу на перебіг запалення при моделюванні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів

В результаті проведених досліджень з'ясовані особливості змін вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів в тканинах пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту на фоні хронічного стресу у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів. При відтворенні пародонтиту у інтактних тварин зміни вмісту цитокінів спостерігали з 21-ої доби експерименту. На 14-ту добу по завершенні відтворення пародонтиту вміст прозапальних та протизапальних цитокінів не відрізнявся від показників інтактних тварин (табл. 5.8).

**Динаміка вмісту прозапальних цитокінів в тканинах пародонту при
хронічному пародонтиті у нащадків інтактних щурів**

(M±m, n=7, пикограм / г тканин)

Група тварин	Доба спостереження	ІЛ-1	ІЛ-6	ФНП-α
Хронічний пародонтит	інтактні	45,1±2,11	53,4±2,56	25,1 ±1,23
	7	46,1± 2,21	54,2±2,49	25,6±1,26
	14	46,3±1,99	54,1±2,33	25,2±1,34
	21	89,9±4,12 * ¹	56,3±2,38	57,8±2,43 * ¹
	30	55,8±2,22 * ¹	67,4±2,61 * ¹	51,3±1,49 * ¹
	37	46,8±1,95	54,1±2,34	41,8±1,56 * ¹
	44	46,5±2,01	54,4±2,61	25,3±1,13
Хронічний пародонтит+с трес	7	46,8± 2,12	53,7±2,35	25,8±1,21
	14	47,1±1,91	54,4±2,28	26,2±1,38
	21	65,3±2,53 * ^{1,2}	56,8±2,28	39,5±1,43 * ^{1,2}
	30	58,2±1,94 * ¹	65,3±2,51 * ¹	37,8±1,29 * ^{1,2}
	37	47,8±1,89	53,7±2,15	29,8±1,15* ^{1,2}
	44	46,1±2,31	54,2±2,34	25,7±1,12

Примітки:

- *¹ - p<0,05 порівняно з інтактними тваринами;
- *² - p<0,05 порівняно з щурами, у яких не відтворювали стрес під час моделювання пародонтиту.

При моделюванні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних тварин на фоні хронічного стресу спостерігали схожі за напрямком зрушення цитокінового профілю в тканинах пародонту, але менш виражені кількісно порівняно з нестресованими щурами. Так, на 21-шу добу відтворення пародонтиту тканини пародонту містили на 27,4 % менше ІЛ-1, ніж у відповідний термін спостереження у нестресованих щурів. Вміст ФНП-α був

меншим на 31,7, 26,3 та 28,7 % меншим відповідно на 21-, 30- та 44-ту добу експерименту порівняно з нестресованими щурами на таких само термінах спостереження. Відновлення вмісту прозапальних цитокінів відбувалося у стресованих щурів в ті самі терміни після завершення моделювання хронічного пародонтиту, як і у нестресованих. Лише кількісно відрізнялись і зрушення вмісту протизапальних цитокінів при відтворенні хронічного пародонтиту у стресованих і нестресованих щурів (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Динаміка вмісту протизапальних цитокінів в тканинах пародонту при хронічному пародонтиті у нащадків інтактних щурів

($M \pm m$, n=7, пикограм / г тканин)

Група	Доба спостереження	ІЛ-10	ТФР- β
Хронічний пародонтит	інтактні	43,2 \pm 1,94	53,6 \pm 2,14
	7	43,2 \pm 1,87	54,5 \pm 2,24
	14	42,8 \pm 1,95	51,4 \pm 2,16
	21	67,4 \pm 2,77 * ¹	61,4 \pm 2,87 * ¹
	30	91,3 \pm 3,82 * ¹	98,7 \pm 4,23 * ¹
	37	78,5 \pm 3,11 * ¹	99,7 \pm 4,15 * ¹
	44	44,1 \pm 2,21	54,2 \pm 2,34
Хронічний пародонтит + стрес	7	44,2 \pm 1,99	52,1 \pm 2,23
	14	45,7 \pm 2,12	53,4 \pm 2,31
	21	51,2 \pm 2,13 * ^{1,2}	55,8 \pm 2,57
	30	57,2 \pm 2,78 * ^{1,2}	80,2 \pm 3,17 * ^{1,2}
	37	53,1 \pm 2,39 * ^{1,2}	72,7 \pm 3,77 * ^{1,2}
	44	46,1 \pm 2,44	54,9 \pm 2,24

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з нестресованими щурами.

У стресованих щурів вміст в тканинах пародонту ІЛ-10 був меншим за його вміст у нестресованих щурів на 21- і 3-ту добу експерименту відповідно на 24,0 і 37,3 %. На 7-му добу після завершення відтворення хронічного пародонтиту вміст ІЛ-10 був меншим на 32,4 % і відновлювався до показників інтактних тварин на 14-ту добу після завершення відтворення хронічного пародонтиту. Вміст ТФР- β у стресованих щурів був меншим на 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту і на 7-му по його завершенні відповідно на 18,7 і 27,1 %. Відновлення вмісту ТФР- β у стресованих і нестресованих щурів спостерігали на 14-ту добу по завершенні відтворення хронічного пародонтиту.

Таким чином відтворення хронічного пародонтиту на фоні хронічного стресу спричиняє зменшення вмісту, як прозапальних, так і протизапальних цитокінів в тканинах пародонту, але не впливає на напрямок їх змін. Слід зазначити, що хронічний пародонтит розпочинали моделювати на стадії виснаження хронічного стресу, що може пояснювати менше утворення цитокінів. За умов виявлених змін цитокінового профілю не виключене створення передумов для повільного, тривалого перебігу хронічного пародонтиту. Однак слід зазначити і те, що відновлення вмісту цитокінів до рівня інтактних тварин відбувалося в однаковий термін у стресованих і нестресованих щурів. Можливо це пояснюється швидким відновленням неспецифічної резистентності стресованих тварин, адже за умов експерименту відтворення хронічного емоційно-больового стресу припиняли при досягненні стадії виснаження, коли розпочинали відтворення хронічного пародонтиту.

Враховуючи виявлені порушення перебігу загального адаптаційного синдрому у нащадків γ -опромінених щурів з РІНСГ, припустили можливі зміни в перебігу запалення у таких щурів при відтворенні хронічного пародонтиту в комплексі з моделюванням хронічного емоційно-больового стресу. В результаті проведених досліджень встановлено, що у щурів з

РІНСГ при моделюванні хронічного стресу і пародонтиту вміст в тканинах пародонту прозапальних та протизапальних цитокінів зазнає зрушень, яке кількісно, так і за напрямком.

У тварин з РІНСГ при відтворенні хронічного стресу і пародонтиту зростання вмісту прозапальних цитокінів спостерігали вже на 14-ту добу експерименту (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів в тканинах пародонту при хронічному пародонтиті у нащадків γ -опромінених щурів

($M \pm m$, $n=7$, пикограм / г тканин)

Група	Доба	ІЛ-1	ІЛ-6	ФНП- α
Хронічний пародонтит	інтактні	44,9 \pm 2,15	53,8 \pm 2,41	25,6 \pm 1,21
	7	45,3 \pm 2,14	54,2 \pm 2,37	25,1 \pm 1,24
	14	61,8 \pm 2,51 * ¹	62,1 \pm 3,12 * ¹	48,3 \pm 1,41 * ¹
	21	57,3 \pm 2,15 * ¹	64,3 \pm 3,11 * ¹	46,2 \pm 1,21 * ¹
	30	46,1 \pm 2,07	67,2 \pm 3,09 * ¹	32,4 \pm 1,17 * ¹
	37	46,9 \pm 2,01	69,4 \pm 3,18 * ¹	26,1 \pm 1,09
	44	46,4 \pm 2,03	70,3 \pm 3,12 * ¹	25,9 \pm 1,07
Хронічний пародонтит + стрес	7	45,4 \pm 2,07	53,8 \pm 2,35	25,4 \pm 1,17
	14	63,8 \pm 2,42 * ^{1,2}	53,7 \pm 2,58* ³	55,1 \pm 2,29 * ^{1,2,3}
	21	59,3 \pm 2,11* ^{1,2}	57,7 \pm 2,51	58,3 \pm 2,57 * ^{1,3}
	30	46,3 \pm 1,78* ²	74,5 \pm 3,44 * ¹	58,6 \pm 2,33 * ^{1,2,3}
	37	45,8 \pm ,84	75,8 \pm 3,47 * ^{1,2}	53,2 \pm 2,33 * ^{1,2,3}
	44	45,8 \pm 1,88	73,2 \pm 3,22 * ^{1,2}	26,1 \pm 2,38

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з щурами (нащадки інтактних тварин), у яких не відтворювали стрес під час моделювання пародонтиту (табл. 5.8);
- *³ - $p < 0,05$ порівняно з щурами з РІНСГ.

Порівняно з нащадками інтактних тварин, кількість ІЛ-1 була більшою на 37,8%, ФНП- α – в 2,2 рази. Отримані дані свідчили про ушкодження тканин пародонту на більш ранніх етапах відтворення захворювання. Останнє може бути пов'язане зі стрес-індукованим зменшенням резистентності епітелію ясен. Завдяки цьому відбувається порушення цілісності епітеліального зубоясеневого прикріплення, потрапляння ротової рідини в сполучну тканину слизової оболонки та пародонту і виникнення запалення.

Слід зазначити, що на 21-шу добу експерименту вміст ІЛ-1 та ІЛ-10 був меншим у тварин з РІНСГ порівняно з нащадками інтактних щурів, відповідно на 34 і 18,7 %. На тридцять добу експерименту тканини слизової оболонки ясен містили менше ІЛ-1 та ІЛ-10, відповідно на 17 і 26,4 %, та ТФР- β – на 25,8 %. У сукупності отримані дані можуть свідчити про гіпоергічну запальну реакцію у стресованих тварин, а також про сповільнене відновлення ушкоджених тканин, що може сприяти тривалому перебігу запалення. Останнє припущення підтверджується тим, що у стрес-уражених тварин не відбувається нормалізація цитокінового профілю на 14-ту добу по завершенні відтворення пародонтиту. На 44-ту добу спостереження в тканинах слизової оболонки ясен містилося більше ІЛ-1 та ІЛ-6, відповідно на 34,6 і 39,2 %, ТФР- β – на 27,1 %. Таким чином, створюються передумови для тривалого перебігу запального процесу в тканинах пародонту і прогресування пародонтиту (табл. 5.11).

Показники тварин з РІНСГ, у яких відтворювали хронічні пародонтит і стрес, порівнювали з показниками нащадків інтактних тварин, у яких відтворювали хронічний пародонтит з метою оцінки патоморфозу хронічного пародонтиту викликаного декількома факторами: іонізуючою радіацією та хронічним емоційно-больовим стресом. Порівняли також зміни цитокінового профілю у тварин з РІНСГ, у яких хронічний пародонтит моделювали на фоні хронічного стресу та без стресу.

Таблиця 5.11

**Динаміка вмісту протизапальних цитокінів в тканинах пародонту при
хронічному пародонтиті у нащадків γ -опромінених щурів**

(M \pm m, n=7, пикограм / г тканин)

Група	Доба спостереження	ІЛ-10	ТФР- β
Хронічний пародонтит	інтактні	43,2 \pm 1,94	53,6 \pm 2,14
	7	43,2 \pm 1,87	54,5 \pm 2,24
	14	42,8 \pm 1,95	51,4 \pm 2,16
	21	67,4 \pm 2,77 ¹	61,4 \pm 2,87 ¹
	30	91,3 \pm 3,82 ¹	98,7 \pm 4,23 ¹
	37	78,5 \pm 3,11 ¹	99,7 \pm 4,15 ¹
	44	44,1 \pm 2,21	54,2 \pm 2,34
Хронічний пародонтит + стрес	7	43,2 \pm 2,11	53,1 \pm 2,23
	14	44,7 \pm 2,11	55,4 \pm 2,41
	21	54,8 \pm 2,31 ^{1,2,3}	67,8 \pm 3,17 ¹
	30	67,2 \pm 2,86 ^{1,2,3}	73,2 \pm 3,87 ^{1,2,3}
	37	66,8 \pm 2,69 ^{1,2,3}	72,7 \pm 3,77 ^{1,2,3}
	44	61,4 \pm 2,66 ^{1,2,3}	68,9 \pm 2,54 ^{1,2,3}

Примітки:

- *¹ - p<0,05 порівняно з інтактними тваринами;
- *² - p<0,05 порівняно з щурами (нащадки інтактних тварин), у яких не відтворювали стрес під час моделювання пародонтиту (табл. 5.9);
- *³ - p<0,05 порівняно з щурами з РІНСГ.

Виявилося, що зрушення вмісту ІЛ-1 статистично вірогідно не відрізняються на всіх етапах експерименту, ІЛ-6 – були статистично вірогідні лише в один термін спостереження (табл. 5.10). В свою чергу вміст ФНП- α у стресованих тварин з РІНСГ було вищим за показники нестресованих тварин з РІНСГ з 14-ї по 37-му добу спостереження. Максимальні відмінності

спостерігали на 7-му добу після завершення відтворення хронічного пародонтиту, коли вміст ФНП- α був вдвічі більшим у стресованих щурів, порівняно з нестресованими.

Превертають увагу відмінності вмісту в тканинах пародонту протизапальних цитокінів у стресованих і нестресованих щурів з РІНСГ. Так вміст ІЛ-10 в тканинах пародонту на 21-, 30- і 37-му добу експерименту був меншим, ніж у нестресованих тварин, відповідно на 18,7, 26,4 і 14,9 %. На 14-ту добу після завершення моделювання хронічного пародонтиту вміст ІЛ-10 в тканинах пародонту стресованих щурів був більшим на 39,2 %. Аналогічні відмінності спостерігали і в коливаннях вмісту ТФР- β в тканинах пародонту. На 30- і 37-му добу спостереження вміст ТФР- β у стресованих щурів був меншим відповідно на 25,8 і 27,1 %, а вже на 14-ту добу після завершення моделювання хронічного пародонтиту – більшим на 27,1 %. Отже у тварин з РІНСГ спостерігали порушення перебігу загального адаптаційного синдрому. Виявлені порушення вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів може сприяти патомофрону хронічного пародонтиту.

5.5. Стрес-індуковані порушення кінетики клітинних популяцій тканин пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту

В результаті проведених досліджень встановили, що хронічний стрес змінює баланс клітин з різною функціональною активністю ядер в тканинах пародонту (розділ 5.2), що може створювати передумови для ініціації хронічного пародонтиту. Критично важливим за таких умов є підтримання бар'єрної функції епітелію слизової оболонки ясен на належному рівні. Тому в подальших дослідженнях дослідили зміни функціональної активності ядер клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту на фоні хронічного стресу. Слід зауважити, що хронічний пародонтит розпочинали відтворювати на стадії виснаження

хронічного стресу. Тому на початок моделювання захворювання кількість клітин з високою, проміжною та низькою функціональною активністю ядер відрізнялась від показників тварин за фізіологічних умов (див. 5.3).

Основною метою досліджень було з'ясувати особливості змін функціональної активності ядер епітеліоцитів у щурів з РІНСГ та у нащадків інтактних тварин, що дозволить уточнити механізми радіаційно-індукованого патоморфозу хронічного пародонтиту. В результаті проведених досліджень встановлено, що на 7-му добу моделювання хронічного пародонтиту функціональна активність ядер епітелію не відрізнялась від показників стресованих щурів на стадії виснаження хронічного стресу (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

**Стрес-індуковані зміни функціональної активності ядер епітеліоцитів
слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту у
нащадків інтактних тварин**

(M±m, n=20, %)

Група	Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	Низька
Хронічний пародонтит	7	75±3,1	24±1,1	1±0,04
	14	81±4,4	16,9±1	2,1±0,07
	21	72±3,5	24,9±1,2	3,1±0,09
	30	68±2,9	28,5±1,1	3,5±0,08
Хронічний пародонтит + стрес	Стрес	77,8±2,9	20,0±0,91	2,2±0,09
	7	76,7±2,7	21,2±1,1	2,1±0,1*
	14	79,4±3,9	17,9±0,87	2,7±0,11*
	21	71,3±3,7	25,4±1,2	3,3±0,09
	30	65,2±2,7	31,2±1,2	3,6±0,1

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з нестресованими тваринами.

Кількість клітин з високою і проміжною активністю статистично вірогідно не відрізнялись від показників нестресованих щурів на 7-му і 14-ту добу відтворення хронічного пародонтиту. В ці терміни лише кількість ядер з низькою функціональною активністю відповідно в 2,1 і 2,7 рази була вище у стресованих щурів. надалі на 21-шу і 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту кількість клітин з різною функціональною активністю ядер не відрізнялись у стресованих і нестресованих щурів. тобто у нащадків інтактних щурів після завершення відтворення хронічного стресу доволі швидко відбувається відновлення.

В свою чергу у тварин з РІНСГ спостерігали принципово іншу реакцію клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен на відтворення хронічного пародонтиту на фоні хронічного стресу (табл. 5.13). У таких тварин була більшою кількістю клітин з низькою функціональною активністю ядер починаючи з 7-ї доби відтворення хронічного пародонтиту. На 30-ту добу моделювання захворювання у стресованих щурів виявлено на 39,4 % більше клітин з низькою функціональною активністю ядер.

Паралельно з цим спостерігали зменшення кількості клітин з високою функціональною активністю ядер у стресованих щурів порівняно з нестресованими. На 7-му добу відтворення хронічного пародонтиту кількість клітин з високою функціональною активністю ядер була меншою на 17,3 %. Наприкінці експерименту на 30-ту добу спостереження у стресованих тварин з РІНСГ було менше клітин з високою функціональною активністю в базальному шарі епітелію слизової оболонки ясен на 28,4 % порівняно з нестресованими щурами.

Отже у тварин з РІНСГ відтворення хронічного стресу поглиблює зміни кінетики клітинних популяцій епітелію при відтворенні хронічного пародонтиту. Слід зазначити, що аналогічні за напрямком зрушення спостерігались і в сполучній та кістковій тканині пародонту у стресованих щурів з РІНСГ.

**Стрес-індуковані зміни функціональної активності ядер епітеліоцитів
слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту у
нащадків γ -опромінених щурів**

(M \pm m, n=20, %)

Група	Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	Низька
Хронічний пародонтит	7	75,3 \pm 3,4	23,8 \pm 1,1	0,9 \pm 0,04
	14	75,9 \pm 2,9	21,7 \pm 1,2	2,4 \pm 0,06
	21	62,8 \pm 2,9	20,5 \pm 0,9	16,7 \pm 0,9
	30	60,3 \pm 2,5	18,4 \pm 0,7	21,3 \pm 1,1
Хронічний пародонтит + стрес	Стрес	67,7 \pm 2,4	28,7 \pm 1,2	3,6 \pm 0,09
	7	62,3 \pm 2,1*	31 \pm 1,4*	6,7 \pm 0,34*
	14	61,3 \pm 2,1*	30,2 \pm ,3*	8,5 \pm 0,88*
	21	51,4 \pm 1,9*	26,2 \pm 1,1*	22,4 \pm 1,2*
	30	43,2 \pm 1,7*	27,1 \pm 1,1	29,7 \pm 1,3*

Примітки:

- * - $p < 0,05$ порівняно з нестресованими тваринами;
- *¹ – показники щурів, які знаходились на стадії виснаження стресу.

Отже, хронічний емоційно-больовий стрес змінює перебіг запалення в тканинах пародонту при експериментальному хронічному пародонтиті, що виявляється порушенням балансу між прозапальними та протизапальними цитокінами, більш тривалим перебігом запалення в тканинах пародонту, що створює передумови для прогресування захворювання. Хронічний емоційно-больовий стрес сприяє фенотипічній реалізації РІНСГ.

Результати розділу опубліковані в наступних статтях, надрукованих в фахових виданнях.

18. Шнайдер С.А. Порівняльна характеристика різних моделей хронічного генералізованого пародонтиту / С.А. Шнайдер, В.А. Ульянов // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – № 2. – С. 127–130.

19. Шнайдер С.А. Вплив хронічного стресу на стан сполучної тканини слизової оболонки ясен / С.А. Шнайдер // Світ медицини і біології. – 2008. – № 4. – С. 88–90.

20. Шнайдер С.А. Стресіндуковані зрушення тіол-дисульфідної системи слизової оболонки ясен / С.А. Шнайдер, В.О. Ульянов // Вісник проблем біології та медицини. – 2008. – № 4. – С. 135–138.

21. Шнайдер С.А. Вплив хронічного стресу на перебіг запалення при експериментальному пародонтиті / С.А. Шнайдер // Вісник морської медицини. – 2011. – № 2. – С. 33–36.

22. Шнайдер С.А. Радіаційно- та стрес-індуковані порушення кінетики клітинних популяцій тканин пародонту/ С.А. Шнайдер // Вісник морської медицини. – 2011. – № 4. – С. 48–51.

Результати, які містяться в розділі доповідались на наукових форумах.

4. Shnyder S.A. The influence of chronic stress on connective tissue of the gingival mucosa / S.A. Shnyder // Vedecky prumysl evropskeho kontinentu – 2008 : IV mezinarodni vedecko-prakticka konference, 27 listopadu-5 prosincu 2008 r. : materialy. – Praha : Education and Science, 2008. – Dil 12. Lekarstvi. Biologicke vedy. – S. 27–28.

5. Shnyder S.A. The effect of chronic stress on the thiol-disulfide system of the gingival mucosa / S.A. Shnyder // Kluczowe aspekty naukowej dzialnosci - 2009 : V miedzynarodowej naukow-praktycznej konferencji, 7-15 stycznia 2009 roku : materialy. – Przemysl: Nauka i studia, 2009. Vol. 8. Medycyna. Weteynaria. Nauk biologicznych. Ekologia. Geografia I geologia. — S. 24–25.

6. Шнайдер С.А. Стресіндукований патоморфоз хронічного генералізованого пародонтиту / С.А. Шнайдер, Ульянов В.О. // Матеріали V з'їзду анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України, 2-5 червня 2010 року. – Вінниця: Нілан ЛТД, 2010. – С. 137–138.

7. Шнайдер С.А. Стресіндуковані порушення функціональної активності ядер епітеліоцитів слизової оболонки ясен при експериментальному пародонтиті / С.А. Шнайдер, Ульянов В.О. // Матеріали науково-практичної конференції "Актуальні проблеми морфології", присвяченої 70-річчю заслуженого діяча науки і техніки України, професора Федонюка Я.І., 16-17 квітня 2010 року. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – С. 172–173.

8. Шнайдер С.А. Патоморфоз експериментального хронічного генералізованого пародонтиту / С.А. Шнайдер // Збірник тез науково-практичної конференції "Прикладні аспекти морфології", присвяченої пам'яті професора Б.В. Шутки, 20-21 травня 2010 року. – Івано-Франківськ: Симфонія форте, 2010. – С. 170–171.

РОЗДІЛ 6

ЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ
МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ВИНИКНЕННІ ТА ПЕРЕБІГУ
ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ

Хронічний генералізований пародонтит відноситься до мультифакторіальних захворювань, тому в подальших дослідженнях з'ясували значення генетично детермінованих особливостей метаболізму сполучної тканини, пов'язаних з швидкістю ацетилювання. Дослідили особливості перебігу хронічного пародонтита у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази; вплив хронічного стресу на перебіг хронічного пародонтита у тварин з високою та низькою активністю зазначеного ферменту. Таким чином, в роботі будуть досліджено механізми патоморфозу хронічного пародонтита, пов'язані з впливом несприятливих факторів довкілля, набутими радіаційно-індукованими змінами геному, генетично детермінованими особливостями метаболізму.

6.1. Перебіг хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів з різним типом ацетилювання

В результаті проведених досліджень виявлені відмінності перебігу хронічного пародонтиту у щурів з високою та низькою активністю N-ацетилтрансферази. Слід зазначити, що динаміка появи статистично вірогідних відмінностей між показниками інтактних тварин та тварин, у яких моделювали хронічний пародонтит, з різною активністю N-ацетилтрансферази не відрізнялась, але виявлені суттєві кількісні відмінності досліджуваних показників. У щурів з високою активністю N-ацетилтрансферази на 14-ту добу експерименту відносно оголення коренів

молярів було більшим, ніж у щурів-повільних ацетиляторів на 13,2 %, на 30-ту - на 27,7 %. При цьому динамічна рухливість перевищувала показники інтактних тварин на 13,3 % вже на 7-му добу відтворення хронічного пародонтиту. Максимальні відмінності спостерігали на 30-ту добу експерименту, коли динамічна рухливість зубів була майже вдвічі більшою, ніж у інтактних щурів (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Перебіг хронічного пародонтиту у щурів з різним типом ацетилювання,
отриманих від інтактних попередників**

($M \pm m$, $n=7$)

Тип ацетилювання	Доба спостереження	Відносне оголення молярів (%)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)	Ширина епітеліального прикріплення
Повільний	інтактні	28,7±1,3	3±0,07	1,81±0,04	72,5±4,1
	7	29±1,4	3,4±0,05* ¹	1,82±0,02	71,3±3,3
	14	35,7±1,3* ¹	3,9±0,05* ¹	1,8±0,03	70,7±2,9
	21	39,1±1,3* ¹	5,8±0,06* ¹	1,79±0,03	68,6±2,9
	30	46,9±1,4* ¹	7,9±0,06* ¹	1,69±0,04* ¹	60,1±2,7* ^{2,3}
Швидкий	Інтактні	28,8±1,1	3,8±0,3	1,8±0,03	72,1±4,2
	7	29,7±1,1	5,4±0,07* ^{1,2}	1,79±0,05	71,5±3,5
	14	40,4±1,3* ^{1,2}	8,4±0,09* ^{1,2}	1,77±0,06	70,1±3,1
	21	45,7±1,4* ^{1,2}	11,9±1,1* ^{1,2}	1,71±0,04	65,3±2,8
	30	59,9±1,5* ^{1,2}	15,8±1,3* ^{1,2}	1,64±0,03* ¹	48,1±2,2* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з щурами з повільним типом ацетилювання.

Зміни щільності кісткової тканини статистично вірогідно не відрізнялись у щурів з високою та низькою активністю ферменту. Ширина епітеліального прикріплення на 30-ту добу експерименту була меншою у щурів з низькою активністю ферменту на 20 %, ніж у тварин з повільним типом ацетилювання. Зміни ширини епітеліального прикріплення можуть бути пов'язані з порушенням трофіки епітелію, яка в свою чергу виникає внаслідок особливостей метаболізму сполучної тканини у щурів з високою активністю N-ацетилтрансфери.

Макроскопічно у щурів з різною активністю N-ацетилтрансфери не виявлено значних відмінностей запальних змін слизової оболонки ясен, хоча кровоточивість була вищою у тварин з високою активністю N-ацетилтрансфери. У останніх виявлена більша патологічна рухливість зубів.

У нащадків γ -опромінених щурів також спостерігали відмінності в перебігу хронічного пародонтиту у щурів з різним типом ацетилювання. У тварин з повільним типом ацетилювання зміни досліджуваних показників майже не відрізнялися за напрямком від показників нащадків інтактних щурів. Так як і у останніх, відносне оголення коренів молярів статистично вірогідно відрізнялось від показників тварин без пародонтиту починаючи з 14-ї доби відтворення захворювання, а динамічна рухливість зубів починаючи з 7-ї доби. Щільність кісткової тканини зменшувалась на 30-ту добу експерименту. У тварин з РІНСГ на відміну від нащадків інтактних тварин раніше зафіксовано статистично вірогідне зменшення ширини епітеліального прикріплення, а саме починаючи з 14-ї доби експерименту. Але зазначені відмінності, на нашу думку, не мають жодного відношення до різної активності N-ацетилтрансфери і пояснюються пригніченням функціональної активності ядер епітелію слизової оболонки ясен (табл. 6.2).

В результаті проведених досліджень встановлено, що як і у нащадків інтактних тварин, так і у нащадків γ -опромінених щурів перебіг хронічного

пародонтиту відрізняється у тварин з високою і низькою активністю N-ацетилтрансферази (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Перебіг пародонтита у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази і радіаційно-індукованою нестабільністю геному
(M±m, n=7)

Тип ацетилювання	Доба спостереження	Відносне оголення молярів (%)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)	Ширина епітеліального прикріплення
Повільний	інтактні	28,3±1,2	3,05±0,05	1,8±0,03	71,4±3,8
	7	29,1±1,3	3,6±0,05* ¹	1,83±0,04	70,2±3,1
	14	38,1±1,4* ¹	3,9±0,05* ¹	1,84±0,04	62,8±2,0* ¹
	21	45,1±1,5* ¹	7,4±0,07* ¹	1,75±0,03	60,3±2,1* ¹
	30	52,6±1,7* ¹	10,2±0,18* ¹	1,63±0,03* ¹	50,2±2,0* ¹
Швидкий	Інтактні	28,1±1,1	3,3±0,04	1,84±0,04	71,8±3,2
	7	38,2±1,3* ^{1,2,3}	6,7±0,05* ^{1,2,3}	1,83±0,05	70,6±3,1
	14	49,3±1,4* ^{1,2,3}	14,3±0,12* ^{1,2,3}	1,71±0,04* ^{1,2}	61,5±2,8* ^{1,3}
	21	51,6±1,6* ^{1,2,3}	17,4±0,38* ^{1,2,3}	1,53±0,02* ^{1,2,3}	50,1±2,6* ^{1,2,3}
	30	60,7±1,5* ^{1,2}	21,3±1,2* ^{1,2,3}	1,21±0,02* ^{1,2,3}	41,5±1,8* ^{1,2,3}

Примітки:

- *¹ - p<0,05 порівняно з інтактними тваринами;
- *² - p<0,05 порівняно з щурами з повільним типом ацетилювання;
- *³ - p<0,05 порівняно з нащадками інтактних тварин.

У тварин з швидким типом ацетилювання показник відносного оголення молярів був статистично вірогідно більшим починаючи з 7-ї доби

моделювання хронічного пародонтиту, в цей же термін максимальними: 31,3 % - були відмінності між тваринами з різним типом ацетилювання.

Привертає увагу швидке зростання динамічної рухливості зубів у тварин з високою активністю N-ацетилтрансферази. Так, на 7-му добу відтворення хронічного пародонтиту динамічна рухливість зубів була в 2,1 рази вищою ніж у щурів з повільним типом ацетилювання. Надалі розбіжності зростали і на 14-ту добу зазначений показник був більшим в 3,7 рази. На 21-шу і 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту у щурів з високою активністю ферменту динамічна рухливість зубів була більшою, ніж у тварин з повільним типом ацетилювання відповідно в 2,35 і 2,1 рази.

Показник динамічної рухливості зубів надає функціональну характеристику підтримуючому апарату зуба. Відмінності метаболізму сполучної тканини, які забезпечує висока активність ферменту, полягають в більш швидкому біосинтезі колагену, але і більш швидкому його катаболізмі. За таких умов в сполучній тканині можливе накопичення фрагментованих колагенових волокон, волокон зі зміненими властивостями. Але найважливішим щодо пародонту може бути порушення архітектоніки колагенових волокон періодонту. За таких умов зміни жувального навантаження, спричиняють перерозподіл навантажень на опорний апарат зуба і можуть спричинити його ушкодження, що і спостерігали в даній роботі.

В свою чергу підвищена рухливість зубів може спричинити ушкодження кісткової тканини альвеолярного відростка щелепи, або бути сигналом для перебудови кісткової тканини, з метою зміцнення підтримуючого апарату зуба. Вважаючи на це, привертає увагу більш інтенсивне зменшення щільності кісткової тканини у тварин з високою активністю ферменту.

Надалі порівняли перебіг хронічного пародонтиту у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів з високою активністю N-ацетилтрансферази. В результаті проведених досліджень встановлено, що у

тварин з РІНСГ і високою активністю досліджуваного ферменту порівняно з нащадками інтактних тварин відбувається більш виражене пошкодження тканин пародонту. У тварин з РІНСГ починаючи з 7-ї доби експерименту статистично вірогідно більшим був показники відносного оголення молярів і динамічної рухливості зубів. Починаючи з 14-ї доби експерименту зменшувалася ширина епітеліального прикріплення, а з 21-ї зменшувалась щільність кісткової тканини.

Таким чином, у щурів з швидким типом ацетилювання перебіг пародонтита супроводжується більш виразними дистрофічно-запальними порушеннями тканин пародонту, що виявляється більшими ступенем відносного оголення молярів та темпами зростання динамічної і патологічної рухливості зубів. За наявності у щурів високої активності N-ацетилтрансферази і РІНСГ ушкодження тканин пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту максимальне серед інших груп спостереження. Отже, в даному випадку патоморфоз хронічного пародонтиту викликають набуті особливості організму дослідних щурів (РІНСГ) і генетично детерміновані особливості метаболізму сполучної тканини. Отримані дані узгоджуються з тим, що хронічний пародонтит вважається мультифакторіальним захворюванням.

6.2. Особливості обміну біополімерів сполучної тканини пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази

Враховуючи те, що активність N-ацетилтрансферази визначає особливості метаболізму колагену, з метою з'ясування механізмів залежності перебігу хронічного пародонтиту від активності ферменту дослідили обмін біополімерів сполучної тканини пародонту у щурів з високою та низькою активністю ферменту в різні терміни відтворення пародонтиту.

В результаті проведених досліджень з'ясовано, що у інтактних щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази показники обміну біополімерів сполучної тканини статистично вірогідно не відрізнялись (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

**Обмін біополімерів сполучної тканини слизової оболонки ясен у
нащадків інтактних щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази
при пародонтиті**

(M±m; n=7; мкмоль/г тканин)

Тип ацетилювання	Доба спостереження	Оксипролін			Гексуроно ві кислоти
		Вільний	Білковозв'язаний	БЗО/ВО	
Повільний	Інтактні	15,1±0,57	47,3±1,45	3,1±0,14	37,1±1,9
	7	15,8±0,51	48,1±1,38	3,04±0,11	37,2±1,73
	14	16,9±0,53* ¹	49,1±1,29	2,91±0,1	37,6±1,56
	21	17,3±0,55* ¹	49,2±1,31	2,84±0,11	42,1±1,57* ¹
	30	18,1±0,61* ¹	49,8±1,33	2,75±0,09* ¹	43,9±1,79* ¹
Швидкий	Інтактні	15,3±0,48	47,1±1,38	3,08±0,17	37,3±1,5
	7	15,9±0,49	47,8±1,31	3,01±0,12	37,4±1,55
	14	17,4±0,54* ^{1,2}	51,4±1,43* ¹	2,95±0,08	38,1±1,6
	21	18,9±0,58* ^{1,2}	55,1±1,44* ^{1,2}	2,92±0,09	41,9±1,73* ¹
	30	20,9±0,61* ^{1,2}	59,3±1,47* ^{1,2}	2,84±0,1	44,3±1,58* ¹

Примітки:

- *¹ - p<0,05 порівняно з інтактними тваринами;
- *² -p<0,05 порівняно з щурами з повільним типом ацетилювання.

Починаючи з 14-ої доби відтворення хронічного пародонтиту обмін біополімерів сполучної тканини статистично вірогідно відрізнявся у щурів з високою та низькою швидкістю ацетилювання. У щурів з низькою активністю

ферменту з 14-ої доби спостерігали зростання вмісту вільного оксипроліну, з максимумом на 30-ту добу. Паралельно з цим відмічали тенденцію до зростання вмісту білковозв'язаного оксипроліну, внаслідок цього співвідношення БЗО/ВО зменшувалося на 11,3 % порівняно з інтактними щурами.

В свою чергу у щурів з високою активністю ферменту темпи руйнування колагену були значно більшими. Так, на 14-ту добу експерименту тканини слизової оболонки ясен містили на 13,8 % більше вільного оксипроліну, на 30-ту – на 36,6 %. Паралельно з цим статистично вірогідно зростала кількість білковозв'язаного оксипроліну. На 14-ту добу експерименту в тканинах ясен містилося на 17 % більше білковозв'язаного оксипроліну, на 30-ту – на 25,9 %.

Виявлені зрушення свідчать про те, що у щурів з високою активністю ферменту при відтворенні пародонтиту зростає катаболізм колагенових волокон і їх біосинтез. Але за даними гістологічних досліджень виявлено збільшення кількості фрагментованих колагенових волокон, локальне збільшення їх кількості, що порушує архітекtonіку слизової оболонки ясен. Порушується архітекtonіка і колагенових волокон періодонту. Статистично достовірних відмінностей обміну біополімерів основної речовини сполучної тканини у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази при відтворенні пародонтита не виявлено.

На наступному етапі роботи дослідили особливості обміну біополімерів сполучної тканини у щурів з РІНСГ і різною функціональною активністю N-ацетилтрансферази. Дослідження дозволять з'ясувати механізми патоморфозу хронічного пародонтиту у щурів з генетично детермінованими особливостями метаболізму сполучної тканини і набутими порушеннями функціонування генетичного апарату клітин. В результаті проведених досліджень з'ясовано, що у щурів з РІНСГ і з повільним типом ацетилювання при відтворенні хронічного пародонтиту переважають процеси катаболізму, про що свідчили зростання вмісту в тканинах

пародонту вільного оксипроліну (табл. 6.4). Порівняно з нащадками інтактних тварин з повільним типом ацетилювання вміст вільного оксипроліну на 14-, 21- і 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту був більшим відповідно на 10,0; 10,4 і 15,5 %. В тіж терміни вміст білковозв'язаного оксипроліну не зазнавав статистично вірогідних зрушень. В результаті зазначених зрушень співвідношення БЗО/ВО було меншим у щурів з РІНСГ на 31,3 %.

Слід зазначити, що в попередніх дослідженнях (розділ 3) при порівнянні метаболізму біополімерів сполучної тканини у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів не диференціювали тварин з високою і низькою активністю N-ацетилтрансферази. Цим можуть пояснюватись менші відмінності по окремим показникам між щурами з повільним типом ацетилювання, отриманим від інтактних і γ -опромінених щурів при відтворенні хронічного пародонтиту (таб. 6.3 і табл. 6.4). Адже, як виявилось при проведенні наступних частин експерименту, у щурів з високою активністю ферменту порушення обміну біополімерів сполучної тканини слизової оболонки ясен і періодонту порівняно більш виражені при відтворенні хронічного пародонтиту, особливо у тварин з РІНСГ.

Порівняли порушення обміну біополімерів сполучної тканини у тварин з РІНСГ і різною активністю N-ацетилтрансферази. Виявилось, що у щурів з високою активністю ферменту на 21-шу і 30-ту добу експерименту збільшувалась інтенсивність процесів катаболізму колагену, про що свідчив більший вміст в сполучній тканині пародонту вільного оксипроліну відповідно на 16,7 і 18,2 % (табл. 6.4). за умов відсутності статистично вірогідних відмінностей вмісту білковозв'язаного оксипроліну, у щурів з високою активністю ферменту було меншим співвідношення БЗО/ВО на 12,3 і 15,1 % відповідно на 21-шу і 30-ту добу експерименту.

Нарешті порівняли порушення обміну біополімерів сполучної тканини у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів з високою активністю N-ацетилтрансферази.

**Обмін біополімерів сполучної тканини слизової оболонки ясен у щурів з
РІНСГ, з різною активністю N-ацетилтрансферази при відтворенні
хронічного пародонтиту**

(M±m; n=7; мкмоль/г тканин)

Тип ацетилювання	Доба спостереження	Оксипролін			Гексуронової кислоти
		Вільний	Білковозв'язаний	БЗО/ВО	
Повільний	Інтактні	15,4±0,45	46,8±1,34	3,04±0,13	37,8±1,7
	7	17,3±0,63	47,6±1,30	2,75±0,11	37,9±1,6
	14	18,5±0,58* ²	50,2±1,38	2,71±0,12	37,9±1,7
	21	19,1±0,61* ²	49,9±1,43	2,61±0,11	35,9±1,5
	30	20,9±0,69* ²	47,1±1,39	2,25±0,09* ²	35,1±1,6* ²
Швидкий	Інтактні	15,3±0,46	47,4±1,34	3,1±0,12	37,4±1,6
	7	17,1±0,61	47,4±1,34	2,78±0,11	38,1±1,4
	14	19,3±0,58* ²	50,1±1,38	2,59±0,13* ²	38,7±1,3
	21	22,3±0,71* ^{1,2}	51,1±1,43* ²	2,29±0,11* ^{1,2}	41,3±1,7* ¹
	30	24,7±0,69* ^{1,2}	47,0±1,39* ²	1,91±0,09* ^{1,2}	44,5±1,7* ¹

Примітки:

- *¹ – p < 0,05 порівняно з щурами з низькою активністю ферменту;
- *² – p < 0,05 порівняно з нащадками інтактних щурів.

В результаті проведених досліджень встановлено, що у потомства γ-опромінених тварин виявлено більш виражені порушення обміну біополімерів сполучної тканини при моделюванні хронічного пародонтиту. Починаючи з 14-ої доби моделювання пародонтиту у таких тварин переважав катаболізм колагену. На 21 - і 30-у добу моделювання пародонтиту

спостерігали пригнічення біосинтезу колагену, про що свідчить зменшення кількості білковозв'язаного оксипроліну в порівнянні з потомством інтактних тварин. Слід зазначити, що у потомства інтактних тварин на всіх термінах моделювання хронічного пародонтиту зберігався баланс між розпадом і біосинтезом колагену. Підтвердженням цього служило відсутність статистично достовірних змін співвідношення БЗО/ВО в сполучній тканині слизової оболонки ясен і періодонту. В свою чергу у потомства γ -опромінених тварин, починаючи з 14-ої доби моделювання пародонтиту прогресивно збільшувалася переважання катаболізму колагену над анаболізмом, про що свідчить зменшення співвідношення БЗО/ВО. В результаті, у потомства γ -опромінених тварин на 30-у добу моделювання пародонтиту співвідношення БЗО/ВО було на 32,7% менше, ніж у потомства інтактних тварин.

Таким чином, у тварин з високою активністю N-ацетилтрансферази при відтворенні пародонтиту посилюється розпад і біосинтез колагену, що спричиняє порушення будови та архітектоніки колагенових волокон сполучної тканини слизової оболонки ясен та періодонту, що є причиною змін клінічного перебігу пародонтиту. У щурів з РІНСГ і високою активністю N-ацетилтрансферази пошкодження тканин пародонту максимальне порівняно з іншими групами спостереження.

6.3. Особливості кінетики клітинних популяцій сполучної тканини при відтворенні хронічного пародонтита у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази

Відмінності метаболізму колагену при відтворенні хронічного пародонтиту у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази потребують досліджень функціональної активності клітин сполучної тканини пародонту. В результаті проведених досліджень встановлено, що баланс між клітинами сполучної тканини з різною функціональною активністю ядер у тварин з

різною функціональною активністю зазначеного ферменту на 7-, 14- і 21-шу добу відтворення хронічного пародонтита не відрізняються від показників інтактних тварин. На 30-ту добу експерименту кількість клітин з високою функціональною активністю ядер зменшувалась на 19,0 %, з проміжної і низькою збільшувалась відповідно на 18,2 і 14,6 % порівняно з інтактними тваринами (табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Зміни функціональної активності ядер клітин сполучної тканини пародонту при хронічному пародонтиті у нащадків інтактних щурів

($M \pm m$, $n=7$, %)

Активність ферменту	Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Низька	Інтактні	29,4±1,1	47,2±2,4	17,8±0,58
	7	30,2±1,1	51,9±2,5	17,9±0,58
	14	29,7±1,2	53,0±2,0	17,3±0,6
	21	30,7±1,4	50,2±2,1	19,1±0,71
	30	23,8±1,3* ¹	55,8±2,4* ¹	20,4±0,73* ¹
Висока	Інтактні	30,1±1,6	52,4±2,6	17,5±0,95
	7	34,8±1,2* ^{1,2}	47,1±1,8	18,1±1,0
	14	42,5±1,9* ^{1,2}	39,3±1,4* ²	18,2±0,78
	21	40,3±1,7* ^{1,2}	39,9±1,5* ²	19,8±0,87
	30	35,6±1,6* ^{1,2}	42,0±2,1* ^{1,2}	22,4±1,1* ¹

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з тваринами з низькою активністю N-ацетилтрансферази.

В свою чергу у нащадків інтактних тварин з високою активністю N-ацетилтрансферази збільшення долі клітин сполучної тканини з високою функціональною активністю ядер на 15,2 %, порівняно з інтактними тваринами, спостерігали вже на 7-му добу експерименту. Кількість клітин з високою функціональною активністю ядер переважала показники інтактних тварин на всіх термінах спостереження при відтворенні хронічного пародонтиту. У тварин з низькою активністю ферменту кількість клітин з високою функціональною активністю ядер була меншою, ніж у тварин з високою активністю, на всіх термінах спостереження при відтворенні хронічного пародонтиту. мінімальні розбіжності величиною в 15,2 % спостерігали на 7-му добу моделювання захворювання, максимальні на 30-ту – в 49,6 %.

Висока активність N-ацетилтрансферази забезпечує більшу швидкість утворення колагену, ніж низька. Але при цьому швидкість утворення колагенових волокон спричиняє більш високі темпи його руйнування. Перебудова сполучної тканини в умовах зниженого жувального навантаження при моделюванні хронічного пародонтиту можливо додатково збільшує темпи утворення колагену. Збільшують темпи утворення колагену і зруйновані в умовах змодельованого патологічного процесу колагенові волокна. Адже пошкоджені колагенові волокна стимулюють функціональну активність фібробластів. З цих позицій пояснюється збільшення кількості клітин з високою функціональною активністю у тварин з швидким типом ацетилювання. Дане припущення узгоджується з особливостями метаболізму біополімерів сполучної тканини у тварин з різною швидкістю ацетилювання. А саме збільшення вмісту в сполучній тканині пародонту білковозв'язаного оксипроліну – маркера біосинтезу колагену, при відтворенні хронічного пародонтиту (табл. 6.3) у щурів з високою активністю N-ацетилтрансферази і відсутність статистично вірогідних коливань вмісту білковозв'язаного оксипроліну у щурів з повільним типом ацетилювання.

Збільшення кількості клітин з високою функціональною активністю ядер забезпечується за рахунок зменшення кількості клітин з проміжною функціональною активністю ядер. Так, у щурів з швидким типом ацетилювання, порівняно з щурами з повільним типом ацетилювання, кількість клітин з проміжною функціональною активністю зменшується на 14-, 21- і 30-ту добу експерименту відповідно на 25,8, 20,5 і 24,7 %.

Отримані дані свідчать про те що у тварин з низькою активністю N-ацетилтрансферази функціональна активність клітин сполучної тканини дозволяє забезпечувати функціонування сполучної тканини пародонту в умовах відтворення хронічного пародонтиту. У щурів з високою активністю ферменту забезпечення перебудов сполучної тканини пародонту за умов зниження жувального навантаження потребує перерозподілу кількості клітин з високою і проміжною функціональною активністю.

Слід зазначити, що у щурів з різним типом ацетилювання кількість клітин з низькою функціональною активністю ядер збільшується лише на 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту. Тобто клітинні механізми підтримання гомеостазу в сполучній тканині пародонту хоча функціонують дещо по різному, але мають однакові функціональні резерви. Більш виражені ушкодження тканин пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту у щурів з високою активністю N-ацетилтрансферази, пов'язані з накопиченням продуктів розпаду колагенових волокон, порушенням архітектоніки волокон періодонту.

У щурів з РІНСГ і низькою активністю ферменту кількість клітин з високою функціональною активністю ядер зменшувалась на 22,7 % вже на 21-шу добу відтворення хронічного пародонтиту. На 30-ту добу експерименту кількість таких клітин становила 70,1 % від показників тварин, у яких не відтворювали хронічний пародонтиту. У тварин з РІНСГ на 21-шу і 30-ту добу експерименту менше було клітин з проміжною функціональною активністю ядер відповідно на 12,5 і 23,5 %. Кількість клітин з низькою активністю перевищувала показники тварин, у яких не моделювали

хронічний пародонтит на 14- ту добу експерименту – на 21,3, на 21- шу добу – на 75,3 % і на 30-ту добу експерименту - в 2,2 рази (табл. 6.6). Отже за напрямком зміни кінетики клітинних популяцій нащадки інтактних тварин і тварини з РІНСГ ідентичні, але у тварин з РІНСГ пригнічення функціональної активності ядер сполучної тканини виникає в більш ранні терміни відтворення хронічного пародонтиту.

Таблиця 6.6

Зміни функціональної активності ядер клітин сполучної тканини пародонту при відтворенні хронічного пародонтита у щурів з РІНСГ

($M \pm m$, $n=7$, %)

Активність ферменту	Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Низька	Інтактні	30,8±1,0	51,4±2,3	17,8±0,52
	7	29,8±0,9	51,9±2,5	18,3±0,54
	14	29,9±1,2	48,5±2,2	21,6±0,62
	21	23,8±1,1	45,0±2,2	31,2±0,90
	30	21,6±1,2	39,3±1,8	39,1±1,81
Висока	Інтактні	30,5±1,1	51,2±2,3	18,3±1,1
	7	29,6±0,9	51,6±2,4	18,8±1,1
	14	41,2±1,9	38,7±1,3	20,1±1,4
	21	40,6±2,1	33,7±1,5	25,7±1,3
	30	33,8±1,4	13,9±0,45	52,3±2,3

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з тваринами з низькою активністю N-ацетилтрансферази;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з нащадками інтактних щурів.

В свою чергу у щурів з високою активністю N-ацетилтрансфери при відтворенні хронічного пародонтиту зміни кількості ядер з різною функціональною активністю подібні за напрямком у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів, але у останніх вони кількісно більш виражені.

Таким чином, у щурів з різним типом ацетилювання змінюється баланс клітин з різною функціональною активністю ядер при моделюванні хронічного пародонтиту. Зміни навантажень на підтримуючий апарат зуба при зменшенні жувального навантаження, спричиняють пошкодження колагенових волокон сполучної тканини в першу чергу періодонту, що доведено гістологічними методами досліджень. У свою чергу це збільшує кількість клітин сполучної тканини з високою функціональною активністю ядер у тварин з швидким типом ацетилювання. Останнє спричиняє підвищення біосинтезу колагену, про що свідчить зростання вмісту в тканинах пародонтиту білковозв'язаного оксипроліну. Швидкий біосинтез колагену у тварин з високою активністю N-ацетилтрансфери, призводить до накопичення надлишкових молекул колагену в сполучній тканині, їх ушкодженню і руйнуванню, порушенню архітекtonіки періодонтиту, що стимулює біосинтез колагенових волокон фібробластами. Таким чином відбувається замкнення патологічного кола.

Отже, генетично детермінована висока активність ферменту N-ацетилтрансфери може бути маркером схильності до хронічного пародонтиту в експериментальних умовах.

6.4. Вплив хронічного стресу на перебіг хронічного пародонтиту у щурів з різною активністю N-ацетилтрансфери

Моделювання хронічного емоційно-больового стресу у потомства інтактних тварин призводить до збільшення вмісту в гомогенатах слизової оболонки ясен вільного оксипроліну на 10,6%, зменшення кількості

білковозв'язаного оксипроліну на 10,8% і зниження їх співвідношення на 18,4% в порівнянні показниками нестресованих тварин (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Стрес-індуковані порушення обміну біополімерів сполучної тканини у тварин з низькою активністю N-ацетилтрансфери

($M \pm m$; $n=7$; мкмоль/г тканин)

Група тварин	Стадія стресу	Вільний оксипролін	Білковозв'язаний оксипролін	БЗО/ВО
Потомство інтактних щурів	Інтактні	15,1±0,57	47,3±1,45	3,1±0,14
	Тривоги	15,4±0,49	46,8±1,34	3,04±0,13
	Резистентності	15,8±0,51	47±1,61	2,97±0,11
	Виснаження	16,7±0,51 * ^{1,3}	42,2±1,55* ^{1,3}	2,53±0,12* ^{1,3}
Потомство γ -опромієних щурів	Інтактні	15,5±0,43	46,9±1,28	3,09±0,12
	Тривоги	15,7±0,39	46,5±1,11	2,99±0,09
	Резистентності	16,1±0,43	47,2±1,58	2,93±0,11
	Виснаження	18,4±0,41 * ¹⁻³	36,1±1,1 * ¹⁻³	1,97±0,08 * ¹⁻³

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними щурами;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з потомством інтактних щурів, на відповідній стадії стресу;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з попередньою стадією стресу.

У потомства γ -опромієних тварин з "повільним" типом ацетилювання виявлено порушення перебігу загального адаптаційного синдрому. У порівнянні з потомством інтактних тварин, в сполучній тканині слизової оболонки ясен на стадії виснаження хронічного стресу посилювався розпад колагенових волокон, про що свідчить збільшення кількості вільного

оксипроліну на 10,2%. Пригнічується біосинтез колагену, про що свідчить зменшення кількості білковозв'язаного оксипроліну на 14,5%. Як результат виявлених змін співвідношення БЗО / ВО знижувався на 22,1%.

У потомства інтактних тварин з "швидким" типом ацетилювання, на відміну від "повільних ацетиляторів", на стадії тривоги збільшувалася кількість вільного оксипроліну, а на стадії резистентності кількість білковозв'язаного оксипроліну. На стадії виснаження кількість вільного оксипроліну збільшувалася на 13,1%, кількість білковозв'язаного оксипроліну зменшувалася на 20,9% в порівнянні з інтактними тваринами. Таким чином, метаболізм сполучної тканини при стресі відрізняється у тварин з різним типом ацетилювання (табл. 6.8).

У потомства γ -опромінених тварин виявлено більш виражені порушення обміну біополімерів сполучної тканини при моделюванні хронічного стресу. Кількість вільного оксипроліну перевищувала показники інтактних тварин на всіх стадіях хронічного стресу. На стадії виснаження зменшувалася кількість білковозв'язаного оксипроліну, співвідношення БЗО/ВО було мінімальним, у порівнянні з усіма групами спостереження.

Відомо, що підвищений розпад і біосинтез колагену при збереженні балансу між цими процесами спостерігається при "швидкому" типі ацетилювання. Мабуть, цим пояснюються відмінності в зміні змісту біополімерів сполучної тканини при моделюванні стресу у тварин з різним типом ацетилювання, отриманих від інтактних щурів (табл. 6.7, 6.8). У потомства γ -опромінених тварин відмінності між тваринами з високою і низькою активністю N-ацетилтрансферази при моделюванні стресу були значніше. Звертає на себе увагу підвищений розпад колагену на всіх стадіях стресу у "швидких" ацетиляторів, а також меншу БЗО/ВО співвідношення.

У всіх тварин, отриманих від γ -опромінених щурів і використаних в експерименті, діагностували наявність нестабільності генома, яка може призводити до порушень функціонування клітин, в даному випадку може викликати порушення білоксинтезуючої функції фібробластів. У свою чергу

при хронічному стресі активується вільнорадикальне окислення, що призводить до пошкодження колагенових волокон і збільшення їх розпаду. При цьому продукти розпаду колагену стимулюють його біосинтез фібробластами. В результаті це призводить до виснаження функціональних резервів фібробластів і пригнічення синтезу колагену.

Таблиця 6.8

Стрес-індуковані порушення обміну біополімерів сполучної тканини у тварин з високою активністю N-ацетилтрансфери

($M \pm m$; $n=7$; мкмоль/г тканин)

Група тварин	Стадія стресу	Вільний оксипролін	Білковозв'язаний оксипролін	БЗО/ВО
Потомство інтактних щурів	Інтактні	15,3±0,48	47,1±1,38	3,08±0,17
	Тривоги	16,7±0,51* ¹	47±1,35	2,84±0,15
	Резистентності	16,3±0,49	51,2±1,27* ^{1,4}	3,14±0,13
	Виснаження	17,3±0,52* ¹	40,5±1,31* ^{1,3}	2,34±0,12* ^{1,3}
Потомство γ -опромієних щурів	Інтактні	15,4±0,45	46,8±1,33	3,06±0,18
	Тривоги	17,8±0,42* ^{1,4}	46,1±1,24	2,94±0,16
	Резистентності	18,3±0,40* ^{1,2,4}	49,3±1,41	3,03±0,13
	Виснаження	21,1±0,55* ^{1,4}	34,1±1,25* ¹⁻³	1,63±0,11* ¹⁻⁴

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними щурами;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з потомством інтактних щурів, на відповідній стадії стресу;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з попередньою стадією стресу;
- *⁴ – $p < 0,05$ порівняно з щурами з низькою активністю ферменту (див. табл. 6.7).

Аналогічні механізми можуть лежати і в основі змін вмісту біополімерів сполучної тканини при моделюванні пародонтиту у потомства γ -опромінених тварин. На користь цього припущення свідчить поступове зменшення вмісту білковозв'язаного оксипроліну у таких тварин з 14-ї по 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту. У той час як у потомства інтактних щурів спостерігали підвищення вмісту білковозв'язаного оксипроліну в слизовій оболонці ясен, що свідчить про активацію біосинтезу колагену. Не виключено, що дані відмінності є однією з причин більш швидкого прогресування пародонтиту у потомства γ -опромінених тварин, виявленого нами раніше.

Таким чином, у тварин з "швидким" типом ацетилювання при моделюванні хронічного стресу метаболізм біополімерів сполучної тканини порушується більшою мірою, ніж у тварин з "повільним" типом ацетилювання. У тварин з нестабільністю геному і генетично детермінованою високою активністю N-ацетилтрансферази моделювання пародонтиту супроводжується посиленням розпаду колагену і пригніченням його біосинтезу. Отже, висока активність N-ацетилтрансферази та наявність радіаційно-індукованої нестабільності геному можуть бути маркерами спадкової та набутої схильності до хронічного пародонтиту.

6.5. Особливості морфологічних зрушень в тканинах пародонту при відтворенні хронічного пародонтита у потомства інтактних і γ -опромінених щурів

При відтворенні хронічного пародонтита у щурів з високою и низькою активністю N-ацетилтрансферази спостерігали відмінності в перебігу захворювання пов'язані в першу чергу з порушеннями в періодонті. Привертають увагу збільшення динамічної і патологічної рухливості зубів. При проведенні гістологічних досліджень встановлено, що у тварин з високою активністю зазначеного ферменту більшою мірою порушується архітектоніка

колагенових волокон періодонту, ніж у тварин з низькою активністю ферменту.

Як видно з рисунку 6.1 У тварин з низькою активністю N-ацетилтрансферази в періодонті зберігається архітектоніка колагенових волокон. Волокна розташовані радіально, від тканин зуба до кісткової тканини альвеолярного відростка щелепи. Хоча в періодонті виявлені ознаки дистрофічних і деструктивних змін, в препаратах можна диференціювати окремі колагенові волокна.

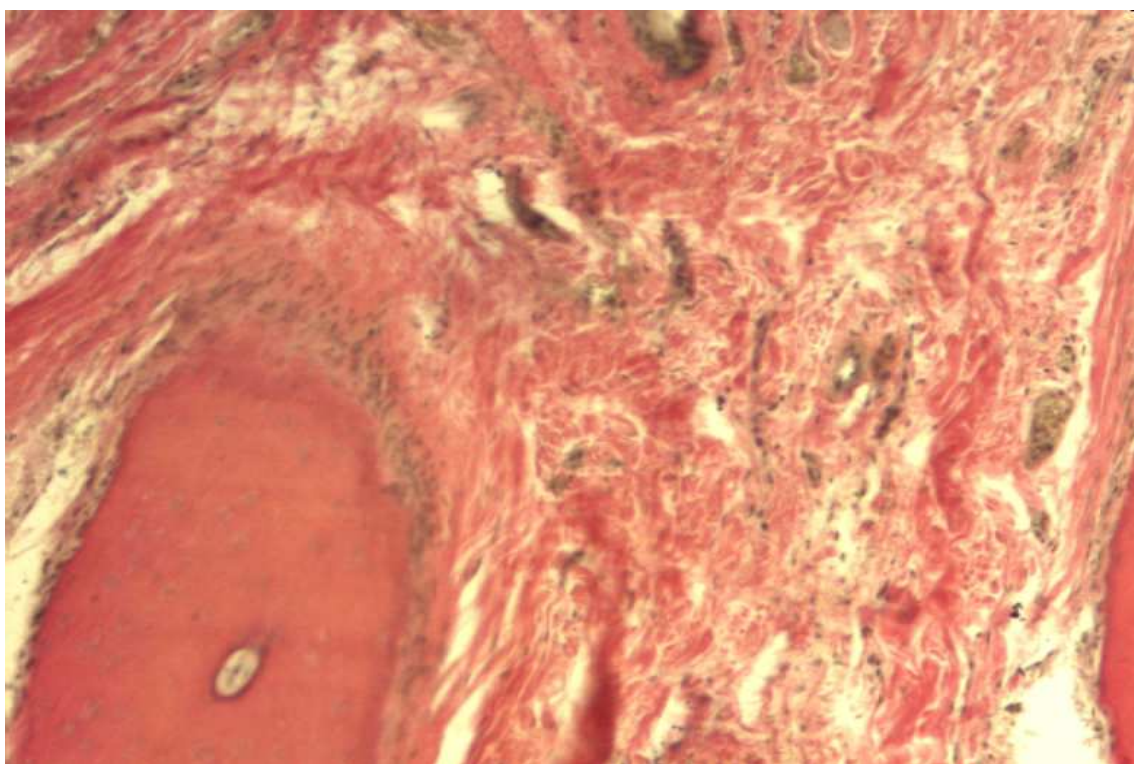


Рис. 6.1. Періодонт щура з низькою активністю N-ацетилтрансферази, отриманого від інтактних попередників. 21-ша доба моделювання хронічного пародонтиту. Забарвлення за ван Гізон. $\times 100$.

В свою сергу у тварин з високою активністю N-ацетилтрансферази спостерігали в ті самі терміни відтворення хронічного пародонтиту дисконкомплексацию колагенових волокон періодонту, накопичення в періодонті фрагментованих колагенових волокон (рис. 6.2). В товщі періодонту

виявлені ділянки фібриноїдного некрозу. Збережені колагенові волокна втрачають радіальний напрямок розташування. Порушення архітекtonіки колагенових волокон може бути однією з причин і більшої динамічної і патологічної рухливості зубів у тварин з швидким типом ацетилювання.

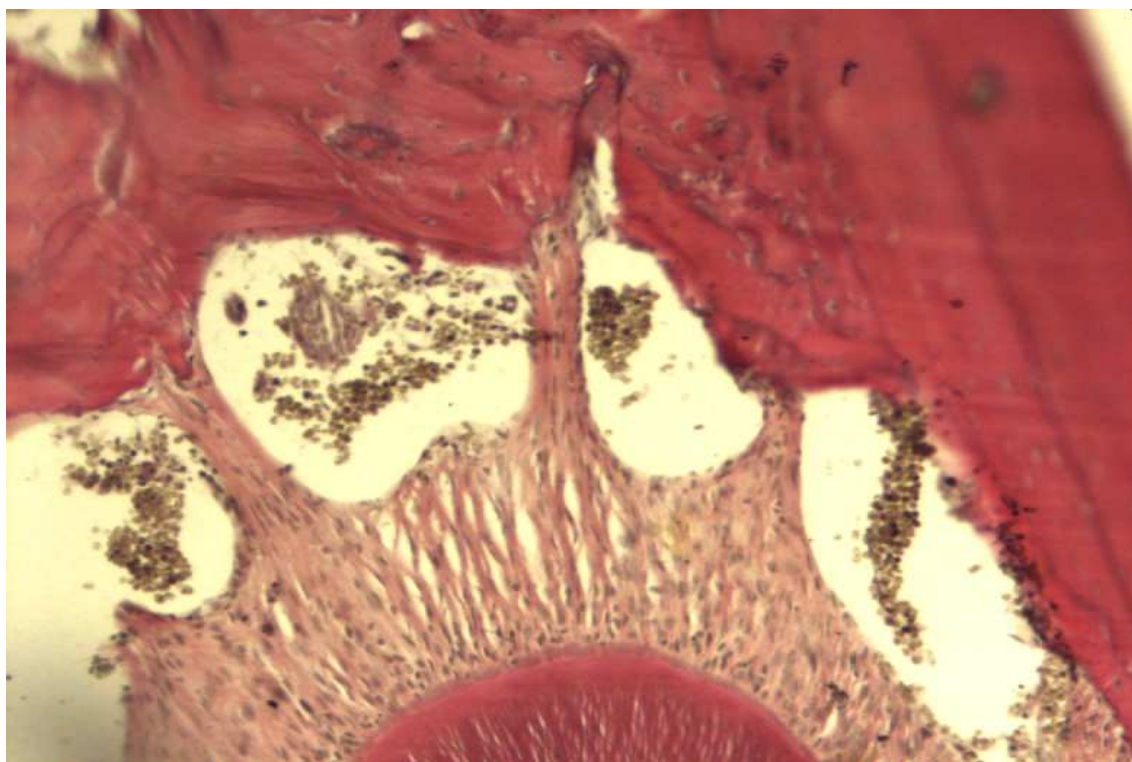


Рис. 6.2. Періодонт щура з високою активністю N-ацетилтрансфери, отриманого від інтактних попередників. 21-ша доба моделювання хронічного пародонтиту. Дисконкомплексція колагенових волокон, порушення архітекtonіки періодонту. Забарвлення за ван Гізон. $\times 200$.

Більш вираженою була дисконкомплексція колагенових волокон і в пухкої волокнистої сполучної тканини слизової оболонки ясен у щурів з високою активністю ферменту (рис. 6.3). Як і в періодонті спостерігали накопичення фрагментованих колагенових волокон. Привертає увагу те, що у тварин з високою активністю ферменту на 21-шу і 30-ту добу відтворення хронічного пародонтита спостерігали більш виражене пригнічення

функціональної активності клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен. Не виключено, що внаслідок накопичення фрагментованих колагенових волокон в сполучній тканині слизової оболонки ясен ускладнюється трофіка епітелію. В свою чергу це зменшує ефективність бар'єрних властивостей епітелію і сприяє прогресуванню експериментального хронічного пародонтита.

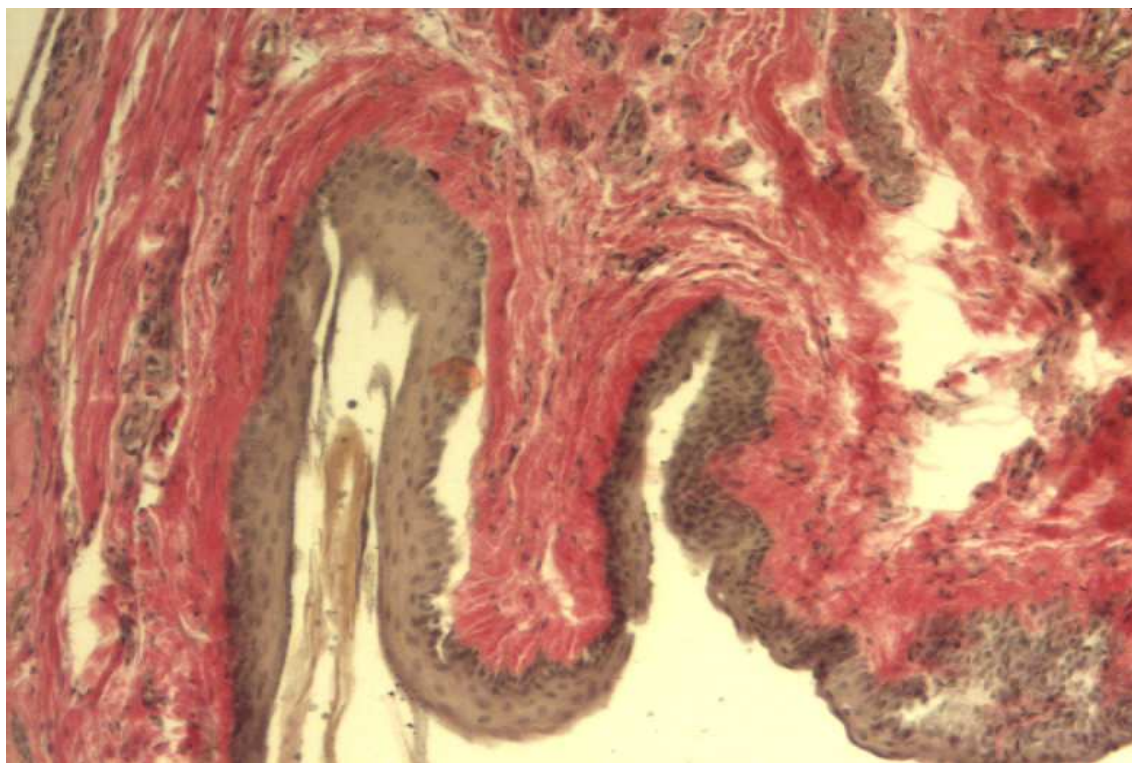


Рис. 6.3. Слизова оболонка ясен щура з високою активністю N-ацетилтрансферази, отриманого від інтактних попередників 14-та доба моделювання хронічного пародонтиту. Дисконкомплексація колагенових волокон. Зabarвлення за ван Гізон. $\times 100$.

Таким чином, морфологічні зрушення в тканинах періодонту при відтворенні хронічного пародонтита залежать, окрім іншого, від активності N-ацетилтрансферази. У щурів з високою активністю ферменту більш виражена дисконкомплексація колагенових волокон періодонту і сполучної тканини слизової оболонки ясен, що сприяє прогресуванню експериментального хронічного пародонтита.

Підсумовуючи дані викладені в розділі можна припустити, що у щурів зниження жувального навантаження спричиняє пошкодження сполучної тканини пародонту, маркером якого є зростання вмісту в гомогенатах слизової оболонки ясен вільного оксипроліну. У випадку високої активності N-ацетилтрансферази значно підвищується швидкість утворення колагену, але при цьому він не встигає пройти всі посттрансляційні перетворення і підлягає розпаду. У свою чергу фрагменти зруйнованих колагенових волокон стимулюють біосинтез колагену фібробластами. Таким чином патологічне коло замикається. На тканинному рівні це призводить до порушення архітекtonіки колагенових волокон, найголовніше в періодонті, і, тим самим, спричиняє більш високі темпи зростання динамічної рухливості зубів і відносного оголення молярів, що є ознакою більш швидкого прогресування експериментального пародонтиту. Таким чином висока активність N-ацетилтрансферази може розглядатись в якості маркера генетично детермінованої схильності до хронічного пародонтиту.

Наявність радіаційно-індукованої нестабільності геному більшою мірою змінює перебіг хронічного пародонтиту у щурів з високою активністю N-ацетилтрансферази.

Результати розділу опубліковані в наступних статтях, надрукованих в фахових виданнях.

1. Шнайдер С.А. Особливості перебігу пародонтиту у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази / С.А. Шнайдер, В.А. Ульянов // Світ медицини і біології. – 2010. – № 3. – С. 101-104.

2. Шнайдер С.А. Радиационно- и стрессиндуцированные нарушения обмена биополимеров соединительной ткани десны / С.А. Шнайдер // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2011. – № 1. – С. 146-150.

Отримано патенти України на корисну модель.

1. Пат. 54214 Україна, МПК (2009): А61В10/00. Спосіб визначення схильності до пародонтиту в експерименті / Шнайдер С.А., Ульянов В.О.;

заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № u201007715 ; заявл. 21.06.10. ; опубл. 25.10.10, Бюл. № 20. – 2 с.

Результати, які містяться в розділі доповідались на наукових форумах.

23. Шнайдер С.А. Зміни тканин пародонту при хронічному пародонтиті у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази / С.А. Шнайдер // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., Тернопіль, 4 червня 2009 р. : матеріали. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – С. 165–166.

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ
ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ ПРЕПАРАТОМ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ
СИРОВАТКИ КОРДОВОЇ КРОВІ ТА ПРЕПАРАТОМ ГРУПИ
ТІОПОЕТИНІВ

Після з'ясування механізмів радіаційно-індукованого патоморфозу хронічного пародонтиту, які полягають в порушенні кінетики клітинних популяцій епітеліальної, сполучної та кісткової тканини пародонту, змінах цитокінового профілю, порушеннях неспецифічної резистентності організму і дисбалансу в тіол-дисульфідній системі пародонту запропонували і перевірили ефективність патогенетично обґрунтованої експериментальної терапії препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові та препаратом групи тіопоетинів.

7.1. Порівняння ефективності експериментальної терапії хронічного пародонтиту α -ліпоєвою кислотою, препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові та препаратом групи тіопоетинів

Для формування групи порівняння обрали референс препарат α -ліпоєвої кислоти, якому притаманні доведені пародонтопротекторні властивості, виражений антиоксидантний ефект. В результаті проведених досліджень з'ясовано, що застосування референс-препарату α -ліпоєвої кислоти для експериментальної терапії зменшувало порушення всіх досліджуваних показників окрім щільності кісткової тканини. Так, при відтворенні хронічного пародонтиту показник відносного оголення коренів молярі статистично вірогідно відрізнявся від показників інтактних тварин лише на 30-ту добу моделювання захворювання.

Експериментальна монотерапія α -ліпоєвою кислотою виявилася менш ефективною у нащадків γ -опромінених щурів з радіаційно-індукованою нестабільністю геному, ніж у нащадків інтактних щурів (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Ефективність застосування α -ліпоєвої кислоти для експериментальної терапії хронічного пародонтиту у потомства інтактних і γ -опромінених щурів

($M \pm m$, $n=7$)

Група	Доба спостереження	Відносне оголення молярів (%)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)	Ширина епітеліального прикріплення (мкм)
Нащадки інтактних щурів	7	29,3 \pm 1,3	3,0 \pm 0,06	1,8 \pm 0,04	72,1 \pm 4,1
	14	29,8 \pm 1,4*	3,0 \pm 0,07	1,81 \pm 0,04	72,1 \pm 4,1
	21	31,2 \pm 1,5*	4,1 \pm 0,09*	1,79 \pm 0,03	70,3 \pm 4,8
	30	44,5 \pm 1,4	6,8 \pm 0,09	1,71 \pm 0,04	61,3 \pm 2,3
Нащадки γ -опромінених щурів	7	27,7 \pm 1,1	3,4 \pm 0,04	1,79 \pm 0,05	71,2 \pm 3,1
	14	37,5 \pm 1,2	3,6 \pm 0,03	1,78 \pm 0,05	70,2 \pm 3,0
	21	40,2 \pm 1,2*	6,3 \pm 0,05	1,76 \pm 0,04	63,4 \pm 2,0
	30	57,3 \pm 1,3	9,2 \pm 0,08	1,66 \pm 0,03	54,1 \pm 1,2

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з нелікованими тваринами, відповідно отриманими від інтактних і γ -опромінених щурів (див. табл. 3.3, 3.5).

У нащадків інтактних щурів застосування препарату α -ліпоєвої кислоти зменшувало вираженість зрушень показника відносного оголення коренів молярів, динамічної рухливості зубів, ширини епітеліального прикріплення при моделюванні хронічного пародонтиту.

На 14-ту добу експерименту у лікованих тварин, порівняно з нелікованими на 16,5 % меншим було відносне оголення коренів молярів, на 23,1 % меншою була динамічна рухливість зубів. На 21-шу добу експерименту відносне оголення коренів молярів було меншим на 20,2 %, динамічна рухливість зубів була меншою на 29,3 %. Надалі відбувалося зменшення ефективності експериментальної терапії α -ліпоєвою кислотою хронічного пародонтиту. На 30-ту добу відтворення захворювання відносне оголення коренів молярів статистично вірогідно не відрізнялось у лікованих і нелікованих тварин. Але динамічна рухливість зубів на 30-ту добу експерименту була меншою у лікованих тварин на 13,9 %. Слід, однак, зазначити, що застосування препарату α -ліпоєвої кислоти не спричиняло суттєвого позитивного впливу на ширину епітеліального прикріплення і щільність кісткової тканини при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних тварин.

Ефективність застосування препарату α -ліпоєвої кислоти у нащадків γ -опромінених щурів при відтворенні хронічного пародонтиту виявилася меншою, ніж у нащадків інтактних тварин. У нащадків γ -опромінених щурів на 14-ту добу відтворення хронічного пародонтиту не спостерігали статистично вірогідних відмінностей відносного оголення коренів молярів та динамічної рухливості зубів у лікованих і нелікованих тварин. На 21-шу добу експерименту у лікованих тварин відносне оголення коренів молярів було на 10 % меншим, ніж у нелікованих тварин. Але при цьому на 21-шу добу експерименту не спостерігали статистично вірогідних відмінностей динамічної рухливості зубів у лікованих і нелікованих тварин. Нарешті на 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту у нащадків γ -опромінених тварин всі досліджувані показники стану пародонту статистично вірогідно не відрізнялись у лікованих і нелікованих тварин.

Таким чином, у щурів з РІНСГ зменшується ефективність експериментальної терапії хронічного пародонтиту препаратом α -ліпоєвої кислоти. Отже наявність РІНСГ у нащадків γ -опромінених щурів спричиняє

не лише клінічні зміни перебігу захворювання, якісні зміни перебудови тканин пародонту при хронічному пародонтиті, а і зменшує ефективність експериментальної терапії. У сукупності отримані дані підтверджують, що одним з основних механізмів радіаційно-індукованого патоморфозу хронічного пародонтиту є РІНСГ та її фенотипічні прояви.

Надалі дослідили ефективність застосування препарату кордової крові для експериментальної терапії хронічного пародонтиту у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів. В результаті проведених досліджень встановлено, що застосування препарату кордової крові, на відміну від препарату α -ліпоєвої кислоти, знижує темпи прогресування хронічного пародонтиту, як у нащадків інтактних, так і у нащадків γ -опромінених тварин (табл. 7.2).

У дослідних тварин (нащадки інтактних тварин) застосування даного препарату попереджало процеси демінералізації кісткової тканини, на всіх строках спостереження. Показники відносного оголення коренів молярів були меншими, ніж у нелікованих тварин, на 14-ту, 21-шу та 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту відповідно на 11,2; 15,3 і 17,7 %. Показники динамічної рухливості зубів були меншими, ніж у нелікованих тварин, на 14-ту, 21-шу та 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту відповідно на 10,2; 29,3 і 27,8 %. Слід зазначити, що застосування експериментальної терапії препаратом кордової крові дозволили забезпечити збереження відносного оголення коренів молярів до 21-ї доби експерименту на рівні показників інтактних тварин.

При гістологічному дослідженні виявлені менші порушення архітекtonіки волокон сполучної тканини слизової оболонки ясен та періодонту, менш виражена дискomплексація епітеліального шару слизової оболонки ясен. На фоні застосування препарату зменшувалася інтенсивність процесів катаболізму колагену, про що свідчило співвідношення БЗО/ВО вище у лікованих тварин. Уповільнювалися темпи зменшення ширини епітеліального прикріплення. У дослідних тварин пізніше з'являлися і мали меншу виразність набряк і гіперемія слизової оболонки ясен, кровоточивість.

Попередження структурно-функціональних зрушень в тканинах пародонту при застосуванні препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові

(M±m, n=7)

Група	Доба спостереження	Відносне оголення молярів (%)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)
Нащадки інтактних щурів	Без пародонтиту	28,7±1,3	3±0,07	1,81±0,04
	7	28,8±1,1	3,3±0,04* ²	1,81±0,02
	14	31,7±1,2* ¹	3,5±0,04* ^{1,2}	1,81±0,03
	21	33,1±1,2* ^{1,2}	4,1±0,03* ^{1,2}	1,79±0,02
	30	38,6±1,3* ^{1,2}	5,7±0,03* ^{1,2}	1,75±0,02
Нащадки γ-опромінених щурів	Без пародонтиту	28,9±1,1	3,1±0,04	1,79±0,02
	7	29,0±1,1	3,1±0,04* ¹	1,8±0,01
	14	29,3±1,2* ¹	3,5±0,05* ^{1,2}	1,8±0,01
	21	42,9±1,8* ²	3,9±0,05* ^{1,2}	1,81±0,02
	30	53,9±1,7* ^{1,2}	8,9±0,06* ^{1,2}	1,7±0,03* ¹

Примітки:

1. - *¹ - $p < 0,05$ порівняно з нелікованими тваринами, відповідно отриманими від інтактних і γ-опромінених щурів (див. табл. 3.3, 3.5);
2. - *² - $p < 0,05$ порівняно з тваринами без хронічного пародонтиту, відповідно отриманими від інтактних і γ-опромінених щурів.

Ефективним виявилось застосування зазначеного препарату у щурів з РІНСГ. Так, у лікованих нащадків γ-опромінених щурів відносне оголення коренів молярів було меншим, ніж у нелікованих на 25,6 % - на 14-ту добу,

на 10,1 % - на 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту. В свою чергу динамічна рухливість зубів у лікованих тварин з РІНСГ була меншою, ніж у нелікованих тварин з РІНСГ на всіх етапах спостереження при відтворенні хронічного пародонтиту. максимальні відмінності спостерігали на 21-шу добу експерименту, коли динамічна рухливість зубів біла меншою у лікованих тварин на 43,5 %.

Застосований для лікування пародонтиту препарат кріоконсервованої сироватки кордової крові людини містить біологічно активні сполуки, а саме гемопоетини, адаптогени, опіодні пептиди, ферменти, комплекс репродуктивних імуномодуляторів. Показаннями для застосування, окрім іншого, є хронічні запальні процеси, порушення процесів репарації для прискорення загоєння ран, астенія, синдром хронічної втоми. Враховуючи роль у виникненні і прогресуванні пародонтиту місцевих факторів в ротовій порожнині і загальних факторів, зокрема змін неспецифічної резистентності організму, припустили і ефективність зазначеного препарату для лікування пародонтиту. Доведена в експерименті пародонтопротекторна ефективність препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові забезпечується, в першу чергу, його антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями, здатністю стимулювати процеси репарації.

На наступному етапі роботи оцінили ефективність застосування препарату з групи тіопоетинів для експериментальної терапії хронічного пародонтиту у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів, у яких діагностовано РІНСГ (табл. 7.3).

У нащадків інтактних тварин застосування даного препарату попереджало процеси демінералізації кісткової тканини, на всіх строках спостереження. Показники відносного оголення коренів молярів були меншими, ніж у нелікованих тварин, на 14-ту, 21-шу та 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту відповідно на 12,6; 14,8 і 17,3 %. Показники динамічної рухливості зубів були меншими, ніж у нелікованих тварин, на 14-ту, 21-шу та 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту

відповідно на 10,3; 27,6 і 29,1 %. Не менш ефективним було застосування препарату з групи тіопоетинів у нащадків γ -опромінених щурів з діагностованою РІНСГ. У таких тварин меншими були темпи збільшення відносного оголення коренів молярів і збільшення динамічної рухливості зубів (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Попередження структурно-функціональних зрушень в тканинах пародонту при застосуванні препарату з групи тіопоетинів
($M \pm m$, $n=7$)

Група	Доба спостереження	Відносне оголення молярів (%)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)
Нащадки інтактних щурів	Без пародонтиту	28,7 \pm 1,3	3 \pm 0,07	1,81 \pm 0,04
	7	28,6 \pm 1,0	3,3 \pm 0,04* ²	1,80 \pm 0,02
	14	31,2 \pm 1,1* ¹	3,5 \pm 0,04* ²	1,81 \pm 0,03
	21	33,3 \pm 1,1* ^{1,2}	4,2 \pm 0,04* ^{1,2}	1,80 \pm 0,02
	30	38,8 \pm 1,2* ^{1,2}	5,6 \pm 0,04* ^{1,2}	1,76 \pm 0,02
Нащадки γ -опромінених щурів	Без пародонтиту	28,9 \pm 1,1	3,1 \pm 0,04	1,79 \pm 0,02
	7	29,1 \pm 1,0	3,1 \pm 0,04	1,8 \pm 0,02
	14	29,2 \pm 1,1* ¹	3,6 \pm 0,06* ^{1,2}	1,81 \pm 0,01
	21	43,1 \pm 1,9* ²	3,8 \pm 0,05* ^{1,2}	1,81 \pm 0,02
	30	52,9 \pm 1,7* ^{1,2}	9,1 \pm 0,06* ^{1,2}	1,71 \pm 0,05

Примітки:

1. - *¹ - $p < 0,05$ порівняно з нелікованими тваринами, відповідно отриманими від інтактних і γ -опромінених щурів (див. табл. 3.3, 3.5);
2. - *² - $p < 0,05$ порівняно з тваринами без хронічного пародонтиту, відповідно отриманими від інтактних і γ -опромінених щурів.

Так, у лікованих препаратом з групи тіопоетинів нащадків γ -опромінених щурів відносно оголення коренів молярів було меншим, ніж у нелікованих на 25,9 % - на 14-ту добу, на 10,8 % - на 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту. В свою чергу динамічна рухливість зубів у лікованих тварин з РІНСГ була меншою, ніж у нелікованих тварин з РІНСГ на всіх етапах спостереження при відтворенні хронічного пародонтиту. Максимальні відмінності спостерігали на 21-шу добу експерименту, коли динамічна рухливість зубів біла меншою у лікованих тварин на 44,9 %.

Отже, в результаті проведених досліджень встановили, що ефективність зазначеного препарату співставна з ефективністю препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові. Препарат з групи тіопоетинів зменшував темпи прогресування хронічного пародонтиту, а саме у нащадків інтактних тварин уповільнювались процеси демінералізації кісткової тканини, уповільнювалось збільшення показника відносного оголення коренів молярів. У підсумку меншою була динамічна рухливість зубів порівняно з нелікованими тваринами. Співставна ефективність препарату з групи тіопоетинів і препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові була і при лікуванні хронічного пародонтиту у щурів з РІНСГ.

Щодо комплексного застосування зазначених препаратів то експериментальна терапія за таких умов була більш ефективною порівняно з монотерапією препаратом з групи тіопоетинів і монотерапією препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові, як при лікуванні нащадків інтактних щурів, так і при лікуванні тварин з РІНСГ (табл. 7.4).

При експериментальній комплексній терапії хронічного пародонтиту у нащадків інтактних тварин показники відносного оголення коренів молярів, динамічної рухливості зубів та щільності кісткової тканини на 14-ту добу моделювання захворювання не відрізнялись від показників тварин, у яких гне моделювали хронічний пародонтит. Ефективність комплексної терапії попереджати зростання відносного оголення коренів молярів не відрізнялась від монотерапії препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові та

препаратом з групи тіопоетинів. Але комплексна терапія була значно ефективніша щодо уповільнення темпів зростання динамічної рухливості зубів при відтворенні хронічного пародонтиту, ніж монотерапія.

Таблиця 7.4

Ефективність комплексної експериментальної терапії хронічного пародонтиту препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові і препаратом з групи тіопоетинів

(M±m, n=7)

Група	Доба спостереження	Відносне оголення молярів (%)	Динамічна рухливість зубів (ум.од.)	Щільність кісткової тканини (ум.од.)
Нащадки інтактних щурів	Без пародонтиту	28,7±1,3	3±0,07	1,81±0,04
	7	28,8±1,1	3,1±0,04	1,81±0,02
	14	31,7±1,2* ¹	3,1±0,04* ¹	1,81±0,03
	21	33,1±1,2* ^{1,2}	3,24±0,03* ^{1,2}	1,79±0,02
	30	38,6±1,3* ^{1,2}	4,0±0,03* ^{1,2}	1,79±0,02* ¹
Нащадки γ-опромінених щурів	Без пародонтиту	28,9±1,1	3,1±0,04	1,79±0,02
	7	28,6±1,2	3,0±0,04* ^{1,2}	1,80±0,01
	14	28,9±1,3* ¹	3,0±0,04* ^{1,2}	1,81±0,03
	21	29,1±1,2* ¹	3,1±0,05* ¹	1,79±0,02
	30	33,4±1,3* ^{1,2}	3,9±0,05* ^{1,2}	1,8±0,01* ¹

Примітки:

1. - *¹ - p<0,05 порівняно з нелікованими тваринами, відповідно отриманими від інтактних і γ-опромінених щурів (див. табл. 3.3, 3.5);

2. - *² - p<0,05 порівняно з тваринами без хронічного пародонтиту, відповідно отриманими від інтактних і γ-опромінених щурів.

Так, на 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту у тварин, які отримували і препарат кріоконсервованої сироватки кордової крові і препарат з групи тіопоетинів динамічна рухливість зубів була меншою на 28,6 %, ніж у тварин, яких лікували лише препаратом з групи тіопоетинів, і на 29,8 %, ніж у тварин, яких лікували препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові.

Привертає увагу той факт, що у нащадків γ -опромінених тварин різниця у ефективності комплексної терапії препаратом з групи тіопоетинів і препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові і монотерапії зазначеними препаратами була значно більшою, ніж у нащадків інтактних тварин. У тварин з РІНСГ, на відміну від нащадків інтактних тварин, комплексна терапія попереджає зростання відносного оголення коренів молярів більш ефективно, ніж монотерапія. Так, при комплексній терапії на 21-шу і 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту показник відносного оголення коренів молярів менший, ніж при монотерапії препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові відповідно на 32,2 і 38,0 %, а також менший, ніж при монотерапії препаратом з групи тіопоетинів відповідно на 32,5 і 36,9 %. В свою чергу при комплексній терапії на 14-ту, 21-шу і 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту показник динамічної рухливості зубів менший, ніж при монотерапії препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові відповідно на 14,3; 20,5 і 56,2 %, а також менший, ніж при монотерапії препаратом з групи тіопоетинів відповідно на 16,7; 18,4 % і в 2,3 рази.

Таким чином, комплексна терапія препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові і препаратом з групи тіопоетинів більш ефективна ніж монотерапія зазначеними препаратами, як у нащадків інтактних, так і нащадків γ -опромінених щурів. Привертає увагу більша ефективність комплексної терапії у відношенні динамічної рухливості зубів і менша, у відношенні оголення коренів молярів. У збільшенні відносного оголення молярів суттєву питому вагу має механічний фактор, а саме зубні

нашарування. Цим, може бути пояснена менша ефективність комплексної терапії у відношенні попередження зростання цього показника. Динамічна рухливість зубів більш інтегральний показник, який залежить від стану всіх компонентів підтримуючого апарату зуба, стану їх метаболізму. Саме, це може мати значення у більшому впливові на цей показник комплексної терапії зазначеними препаратами. Отже подальшими дослідженнями намагалися з'ясувати механізми ефективності експериментальної терапії хронічного пародонтиту препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові і препаратом з групи тіопоетинів.

7.2. Механізми ефективності експериментальної монотерапії хронічного пародонтиту препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові

Для з'ясування механізмів ефективності препарату кордової крові дослідили кінетику клітинних популяцій тканин пародонту при відтворенні хронічного пародонтиту і експериментальній його терапії. В результаті проведених досліджень виявлено, що застосування препарату кордової крові покращує баланс між епітеліоцитами з високою, проміжною та низькою функціональною активністю ядер в базальному шарі епітелію слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту (табл. 7.5).

Так, у лікованих тварин (нащадки інтактних щурів), порівняно з нелікованими на 30-ту добу експерименту кількість епітеліоцитів з високою функціональною активністю була більшою на 12,2 %. У лікованих тварин кількість епітеліоцитів з низькою функціональною активністю була меншою на 42,8; 29,0 і 31,4 %, відповідно на 14-, 21- та 30-ту добу відтворення пародонтиту. Отримані дані корелюють з темпами прогресування пародонтиту за макроскопічними ознаками у лікованих і нелікованих щурів: збільшенням відносного оголення молярів, динамічної рухливості зубів – визначеними в попередніх дослідженнях.

**Корекція порушень функціональної активності ядер епітеліоцитів
слизової оболонки ясен при хронічному пародонтиті**
($M \pm m$, $n=7$, %)

Група	Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Нащадки інтактних щурів	7	75,4±2,9	23,7±1,1	0,9±0,03
	14	80,6±2,4	18,2±1,1*	1,2±0,06 *
	21	77,8±2,9	20,0±0,91 *	2,2±0,09 *
	30	76,3±2,5 *	21,3±0,97 *	2,4±0,08 *
Нащадки γ -опромінених щурів	7	75,8±3,2	23,2±1,0	1,0±0,01
	14	75,9±3,3	22,9±0,9	1,2±0,05 *
	21	75,9±2,8 *	17,9±0,9 *	6,2±0,3 *
	30	69,3±1,4 *	21,4±0,9 *	9,3±0,43 *

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з нелікованими тваринами, відповідно отриманими від інтактних і γ -опромінених щурів (див. табл. 3.7, 3.8).

В свою чергу у нащадків γ -опромінених щурів, при застосуванні експериментальної монотерапії препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові на 21-шу і 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту кількість епітеліоцитів з високою функціональною активністю була більшою на 20,9 і 14,9 % відповідно, ніж у нелікованих тварин. При цьому кількість епітеліоцитів з проміжною функціональною активністю була більшою на 30-ту добу експерименту у лікованих тварин на 16,3 %. У лікованих тварин кількість епітеліоцитів з низькою функціональною активністю була меншою вдвічі, в 2,7 рази та в 2,3 рази, відповідно на 14-, 21- та 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту.

Аналогічні за напрямком ефекти мали місце при дослідженні впливу препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові на функціональну активність ядер клітин сполучної тканини (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Корекція порушень функціональної активності ядер клітин сполучної тканини при хронічному пародонтиті препаратом кордової крові
($M \pm m$, $n=7$, %)

Група	Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Нащадки інтактних щурів	7	30,3±1,1	52,6±2,1	17,1±0,51
	14	30,7±1,2	52,0±2,3	17,3±0,53
	21	31,0±1,2	51,4±2,1	17,6±0,54*
	30	30,3±1,1*	49,9±1,8	19,8±0,54*
Нащадки γ -опромінених щурів	7	30,8±1,2	51,2±1,9	18,0±0,63
	14	29,1±1,1	52,5±1,9	18,4±0,63
	21	27,8±1,1*	47,6±1,9	24,6±0,61*
	30	26,9±0,9*	44,0±1,7*	29,1±0,61*

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з нелікованими тваринами, відповідно отриманими від інтактних і γ -опромінених щурів.

Так, у лікованих тварин (нащадки інтактних щурів), порівняно з нелікованими на 30-ту добу експерименту кількість клітин сполучної тканини з високою функціональною активністю ядер була більшою на 22,7%. У лікованих тварин кількість епітеліоцитів з низькою функціональною активністю була меншою на 21-шу та 30-ту добу відтворення пародонтиту. Кількість клітин з проміжною функціональною активністю статистично вірогідно не відрізнялась у лікованих і нелікованих тварин. Отримані дані

співвідносились зі зменшенням виразності порушень архітекtonіки періодонту за даними гістологічних досліджень.

В свою чергу у нащадків γ -опромінених щурів, при застосуванні експериментальної монотерапії препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові на 21-шу і 30-ту добу моделювання хронічного пародонтиту кількість клітин сполучної тканини з високою функціональною активністю була більшою відповідно на 14,9 і 18,5 %, порівняно з нелікованими тваринами. При цьому кількість клітин сполучної тканини з проміжною функціональною активністю була більшою на 30-ту добу експерименту у лікованих тварин на 17,6 %. У лікованих тварин кількість клітин сполучної тканини з низькою функціональною активністю була меншою на 22,2 і 27,1 % відповідно на 21-шу та 30-ту добу відтворення хронічного пародонтиту.

Надалі дослідили вплив експериментальної терапії на стан тіол-дисульфідної системи тканин пародонту та сироватки крові при хронічному пародонтиті. У лікованих тварин (нащадки інтактних щурів), порівняно з нелікованими, зростають функціональні резерви тіол-дисульфідної системи сполучної тканини та епітелію слизової оболонки ясен, а також крові. У нелікованих тварин на 30-ту добу моделювання пародонтиту тіол-дисульфідне співвідношення зменшувалось порівняно з інтактними тваринами на 12,1 %, у лікованих – дорівнювало показникам інтактних тварин. В епітелії у нелікованих тварин на 21- і 30-ту добу експерименту тіол-дисульфідне співвідношення зменшувалось відповідно на 11,4 і 12,1 % порівняно з інтактними щурами. У лікованих тварин тіол-дисульфідне співвідношення епітелію слизової оболонки ясен статистично вірогідно не відрізнялось від показників інтактних тварин на всіх строках відтворення пародонтиту. При цьому співвідношення було вищим, ніж у нелікованих тварин, на 14, 21 і 30-ту добу відтворення пародонтиту відповідно на 10, 19,6 та 27 %. Важливим є більш високий рівень тіол-дисульфідного співвідношення в епітелії, враховуючи його ключову роль в підтриманні

цілісності зубо-ясеневого з'єднання і попередження надходження ротової рідини до періодонту, що спричиняє його деструкцію (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

**Корекція порушень стану тіол-дисульфідної системи при відтворенні
хронічного пародонтиту**
($M \pm m$, $n=7$, ум.од.)

Група	Доба спостереження	Тіол-дисульфідне співвідношення		
		Сполучна тканина	Епітелій	Сироватка крові
Нашадки інтактних щурів	7	3,26±0,12	3,1±0,09	4,1±0,15
	14	3,35±0,12	3,29±0,11 *	4,4±0,14 *
	21	3,31±0,13	3,17±0,11 *	4,9±0,14 *
	30	3,3±0,14	2,96±0,09 *	4,8±0,15 *
Нашадки γ -опромінені щурів	7	3,21±0,12	3,0±0,09*	4,1±0,13
	14	3,1±0,10	2,61±1,0	4,0±0,13
	21	3,0±0,11*	2,21±0,07	3,61±0,11
	30	2,78±0,09*	2,11±0,07	3,21±0,11

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з нелікованими тваринами, відповідно отриманими від інтактних і γ -опромінених щурів (табл. 3.25, 3.26).

Нарешті, у лікованих тварин виявлені системні зміни тіол-дисульфідного співвідношення. В сироватці крові лікованих тварин порівняно з нелікованими тіол-дисульфідне співвідношення було більшим на 10,0; 28,9 і 37,1 %, відповідно на 14-, 21- та 30-ту добу відтворення пародонтиту. Відомо, що тіол-дисульфідне співвідношення є показником неспецифічної резистентності. Підвищення неспецифічної резистентності організму в цілому, на фоні застосування препарату, забезпечує більш

високий рівень тіол-дисульфідного співвідношення в тканинах пародонту. В свою чергу останнє сприяє підтриманню на належному рівні регенераторного потенціалу епітелію і повільніше прогресування експериментального пародонтиту. Останнє підтверджено гістологічними дослідженнями тканин пародонту.

Застосування препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові для лікування хронічного пародонтиту у тварин з РІНСГ виявилось менш ефективним, ніж у нащадків інтактних щурів. Препарат недостатньо ефективно попереджав зменшення тіол-дисульфідного співвідношення в сироватці крові дослідних тварин.

За даними гістологічних досліджень у лікованих щурів пошкодження зубо-ясеневого прикріплення спостерігали лише на 21-шу добу експерименту, в той час як у нелікованих на 14-ту. Менш виразними були деструктивні зміни періодонту в ділянках прилеглих до верхівки кореня зуба і спостерігалися лише на 30-ту добу моделювання експерименту. При цьому менш виразними були набряк періодонту та дезорганізація колагенових волокон періодонту в ділянках прилеглих до зубо-ясеневого епітеліального прикріплення. Ефективність застосування монотерапії у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів за даними гістологічних методів досліджень були співставні.

Таким чином застосування препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові підвищує функціональну активність ядер епітеліоцитів слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту, зменшує дезорганізацію колагенових волокон періодонту, що уповільнює прогресування експериментального пародонтиту. Застосування препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові протидіє зменшенню тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові та тканин пародонту, що сприяє підтриманню функціональної активності ядер епітеліоцитів слизової оболонки ясен, і протидіє прогресуванню експериментального пародонтиту.

Отже, препаратів кріоконсервованої сироватки кордової крові притаманні пародонтопротекторні властивості, які проявляються зменшеннями темпів наростання клінічних ознак пародонтиту, зменшенням запально-дистрофічних зрушень в тканинах пародонта, темпів декальцинації кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи, зменшення катаболізму колагену сполучної тканини слизової оболонки ясен.

7.3. Механізми ефективності експериментальної монотерапії хронічного пародонтиту препаратом групи тіопоетинів

На наступному етапі роботи дослідили механізми пародонтопротекторних властивостей препарату групи тіопоетинів. Препарату притаманні властивості впливати на стан тіол-дисульфідної системи в клітинах, моделювати цитокіновий профіль. Тому в першу чергу дослідили зміни в тіол-дисульфідній системі сироватки крові і тканинах пародонту, а також зміни цитокінового профілю при експериментальній терапії хронічного пародонтиту у нащадків інтактних і γ -опромінених щурів з діагностованою РІНСГ.

В результаті проведених досліджень встановлено, що при застосуванні зазначеного препарату збільшення тіол-дисульфідного співвідношення відбувається, як у нащадків інтактних щурів, так і у тварин з РІНСГ (табл. 7.8). Слід зазначити, що застосування препарату з групи тіопоетинів і препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові мали співставні ефекти при лікуванні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних щурів. Але при лікуванні хронічного пародонтиту у тварин з РІНСГ препарат з групи тіопоетинів був більш ефективний і здатний підтримувати тіол-дисульфідне співвідношення на оптимальному рівні.

Так, застосування препарату з групи тіопоетинів забезпечувало більший рівень ТДС майже на всіх досліджуваних етапах відтворення хронічного пародонтиту порівняно з нелікованими тваринами. Тіол-

дисульфідне співвідношення сироватки крові було більшим порівняно з нелікованими тваринами починаючи з 14-ї доби експерименту, як у нащадків інтактних, так і у нащадків γ -опромінених тварин. У лікованих щурів з РІНСГ ТДС ставало більшим порівняно з нелікованими тваринами на один строк спостереження раніше, ніж у нащадків інтактних тварин.

Таблиця 7.8

Корекція порушень стану тіол-дисульфідної системи при пародонтиті препаратом з групи тіопетинів

($M \pm m$, $n=7$, ум.од.)

Група	Доба спостереження	Тіол-дисульфідне співвідношення		
		Сполучна тканина	Епітелій	Сироватка крові
Нашадки інтактних щурів	7	3,4 \pm 0,11	3,45 \pm 0,13	4,18 \pm 0,15
	14	3,41 \pm 0,11	3,4 \pm 0,14*	4,85 \pm 0,15*
	21	3,41 \pm 0,12*	3,18 \pm 0,14*	4,95 \pm 0,12*
	30	3,38 \pm 0,14*	3,05 \pm 0,12*	4,9 \pm 0,13*
	37	3,4 \pm 0,12*	3,23 \pm 0,13*	4,9 \pm 0,15*
	44	3,4 \pm 0,12*	3,40 \pm 0,12*	4,8 \pm 0,17*
Нашадки γ -опроміненіх щурів	7	3,41 \pm 0,13	3,5 \pm 0,12*	4,07 \pm 0,12
	14	3,42 \pm 0,12*	3,5 \pm 0,09*	4,7 \pm 0,14*
	21	3,15 \pm 0,12*	3,4 \pm 0,12*	4,5 \pm 0,13*
	30	3,0 \pm 0,11*	3,0 \pm 0,10*	4,5 \pm 0,14*
	37	3,0 \pm 0,13*	3,2 \pm 0,11*	4,6 \pm 0,14*
	44	3,4 \pm 0,11*	3,4 \pm 0,12*	4,4 \pm 0,14*

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з нелікованими тваринами, відповідно отриманими від інтактних і γ -опроміненіх щурів (табл. 3.25, 3.26).

Щодо корекції функціональної активності ядер клітин епітеліальної тканини, то ефективність препарату з групи тіопоетинів була співставною з препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові при лікуванні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних тварин. Але при застосуванні препарату з групи тіопоетинів для лікування хронічного пародонтиту у щурів з РІНСГ він виявився менш ефективним, ніж препарат кріоконсервованої сироватки кордової крові (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Корекція порушень функціональної активності ядер епітеліоцитів слизової оболонки ясен при пародонтиті препаратом з групи тіопоетинів
($M \pm m$, $n=7$, %)

Група	Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Нащадки інтактних щурів	7	75,6±2,9	23,9±1,1	0,5±0,01
	14	79,3±2,2	19,5±1,1*	1,2±0,06 *
	21	77,9±2,7	20,0±0,91 *	2,2±0,09 *
	30	75,0±2,5	21,8±0,97 *	2,9±0,08 *
Нащадки γ -опромінених щурів	7	75,7±3,4	23,3±1,0	1,0±0,05
	14	74,2±3,2	24,2±1,2	1,6±0,05*
	21	65,2±3,1	22,5±1,12	12,3±0,95*
	30	62,1±3,1	19,5±1,1	18,4±0,95*

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з нелікованими тваринами, відповідно отриманими від інтактних і γ -опромінених щурів (див. табл. 3.7, 3.8).

Ідентичні ефекти отримали при дослідженні долі клітин сполучної тканини з різною функціональною активністю ядер при лікуванні хронічного пародонтиту у тварин з РІНСГ. Виявилось, що препарат з групи тіопоетинів

менш ефективно попереджає розлади кінетики клітинних популяцій сполучної тканини, ніж препарат кріоконсервованої сироватки кордової крові (табл. 7.10). Хоча при лікуванні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних тварин вони виявляли майже однакові ефекти: зменшення кількості клітин з низькою функціональною активністю.

Таблиця 7.10

Корекція порушень функціональної активності ядер клітин сполучної тканини при хронічному пародонтиті препаратом з групи тіопоетинів

($M \pm m$, $n=7$, %)

Група	Доба спостереження	Функціональна активність ядер		
		висока	проміжна	низька
Нащадки інтактних щурів	7	30,4±1,1	52,5±2,1	17,1±0,52
	14	31,7±1,2	50,7±2,3	17,6±0,53
	21	31,1±1,2	51,3±2,1	17,6±0,54*
	30	31,0±1,1*	49,0±1,8	20,0±0,54*
Нащадки γ -опромінених щурів	7	31,0±1,2	51,2±1,6	17,8±0,51
	14	30,1±1,1	51,4±1,5	18,5±0,6
	21	25,1±1,1	49,5±1,4	25,4±0,61
	30	23,4±1,2	47±1,2	29,6±0,73*

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з нелікованими тваринами, відповідно отриманими від інтактних і γ -опромінених щурів (див. табл. 3.11, 3.12).

Можливо більша ефективність препарату кордової крові пояснюється широким спектром цитокінів, які входять до його складу, вони забезпечують більш широкий спектр активності, тим самим корегуючи баланс клітин з різною функціональною активністю ядер.

Надалі дослідили вплив препарату з групи тіопоетинів на перебіг запалення в тканинах пародонту нащадків інтактних і γ -опромінених щурів при моделюванні хронічного пародонтиту (табл. 7.11).

Таблиця 7.11

Динаміка вмісту прозапальних цитокінів в тканинах пародонту при експериментальній терапії препаратом з групи тіопоетинів хронічного пародонтиту

($M \pm m$, $n=7$, пикограм / г тканин)

Група	Доба спостереження	ІЛ-1	ІЛ-6	ФНП- α
Нащадки інтактних щурів	7	45,9 \pm 2,12	54,8 \pm 2,33	25,8 \pm 1,25
	14	46,5 \pm 2,05	53,8 \pm 2,33	25,0 \pm 1,21
	21	90,1 \pm 4,15	56,8 \pm 2,38	57,8 \pm 2,43
	30	56,8 \pm 2,24	66,9 \pm 2,59	51,3 \pm 1,49
	37	48,8 \pm 1,83	54,3 \pm 2,31	41,8 \pm 1,56
	44	45,5 \pm 2,11	54,5 \pm 2,59	25,3 \pm 1,13
Нащадки γ -опромінених щурів	7	45,4 \pm 1,33	53,2 \pm 2,13	25,4 \pm 1,11
	14	75,0 \pm 1,77*	55,1 \pm 2,15*	55,1 \pm 1,65
	21	59,3 \pm 1,61	73,5 \pm 2,77*	49,0 \pm 1,34
	30	46,3 \pm 1,58	64,3 \pm 2,61*	37,0 \pm 1,2*
	37	45,8 \pm 1,60	55,1 \pm 2,14*	35,0 \pm 1,21*
	44	45,8 \pm 1,55	52,1 \pm 2,15*	26,1 \pm 1,05

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з нелікованими тваринами, відповідно отриманими від інтактних і γ -опромінених щурів (див. табл. 3.17, 3.18).

В результаті проведених досліджень встановлено, що застосування препарату з групи тіопоетинів при відтворенні хронічного пародонтиту не

спричиняє зміни вмісту прозапальних цитокінів в тканинах пародонту нащадків інтактних щурів. У нащадків γ -опромінених щурів застосування експериментальної терапії спричиняє зменшення вмісту ІЛ-1 на 14-ту добу експерименту на 21,4 %. На інших строках спостереження статистично вірогідних відмінностей між лікованими і нелікованими тваринами не спостерігали. Значно більш виразні зрушення вмісту ІЛ-6 і ФНП- α виявлені при експериментальній терапії хронічного пародонтиту препаратом групи тіопоетинів. Так, у лікованих тварин на 14-ту, 37-му та 44-ту добу експерименту в тканинах пародонту містилося менше ІЛ-6 відповідно на 11,3; 20,6 і 25,9 %. У лікованих тварин на 30-ту і 37-му добу експерименту був більшим вміст ФНП- α відповідно на 14,2 і 34,1 %.

Застосування препарату з групи тіопоетинів при відтворенні хронічного пародонтиту у нащадків інтактних тварин також не призводило до змін вмісту прозапальних цитокінів порівняно з нелікованими щурами (табл. 7.12). Ймовірно це пояснюється тим, що у нащадків інтактних тварин перебіг запалення в тканинах пародонту відбувається ефективно з належним забезпеченням цитокінами, медіаторами запалення і не потребує корекції.

У нащадків γ -опромінених щурів з РІНСГ спостерігали зміни цитокінового профілю при відтворенні хронічного пародонтиту. Причому зменшення вмісту як прозапальних, так і протизапальних цитокінів може сприяти виникненню хронічного перебігу запалення в пародонті. Що і відбувалося у тварин з РІНСГ і підтверджувалося гістологічними методами дослідження.

Застосування препарату з групи тіопоетинів при лікуванні хронічного пародонтиту у тварин з РІНСГ виявило зростання продукції цитокінів, як прозапальних (табл. 7.11), так і протизапальних (табл. 7.12) майже до рівня нащадків інтактних тварин.

У нащадків γ -опромінених тварин при експериментальній терапії хронічного пародонтиту препаратом з групи тіопоетинів тканини пародонту містили більше ІЛ-10 на 21-шу, 30-ту і 37-му добу експерименту відповідно

на 15,2; 19,9 і 11,6 % порівняно з нелікованими тваринами. Також більше виявлено ТФР- β у лікованих тварин на 28,7 і 24,8 % відповідно на 30-ту і 37-му добу відтворення хронічного пародонтиту (табл. 7.12).

Таблиця 7.12

Динаміка вмісту протизапальних цитокінів в тканинах пародонту при експериментальній терапії препаратом з групи тіопоетинів хронічного пародонтиту

($M \pm m$, $n=7$, пікограм / г тканин)

Група	Доба спостереження	ІЛ-10	ТФР- β
Нащадки інтактних щурів	7	42,7 \pm 1,77	53,5 \pm 2,24
	14	42,8 \pm 1,88	52,2 \pm 2,15
	21	67,1 \pm 2,54	62,4 \pm 2,75
	30	89,3 \pm 3,72	99,3 \pm 4,11
	37	77,4 \pm 3,43	98,8 \pm 4,05
	44	45,0 \pm 2,12	52,2 \pm 2,28
Нащадки γ -опромінених щурів	7	42,6 \pm 1,80	52,3 \pm 2,55
	14	44,6 \pm 1,67	58,3 \pm 2,57
	21	61,3 \pm 2,13*	60,2 \pm 2,34
	30	81,8 \pm 3,19*	89,3 \pm 2,13*
	37	75,3 \pm 3,12*	90,2 \pm 2,10*
	44	45,6 \pm 1,8*	55,8 \pm 2,55*

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з нелікованими тваринами, відповідно отриманими від інтактних і γ -опромінених щурів (див. табл. 3.19, 3.20).

Таким чином, застосування препарату з групи тіопоетинів у нащадків γ -опромінених щурів наближає динаміку змін вмісту прозапальних і

протизапальних цитокінів при відтворенні хронічного пародонтиту до показників цитокінового профілю у нащадків інтактних тварин.

На останньому етапі роботи у відповідності до методичних рекомендацій по доклінічному дослідженню парадонтопротекторних засобів застосували кластерний аналіз для оцінки ефективності експериментальної терапії зазначеними препаратами. В результаті проведених досліджень препарати розташували у відповідності до їх парадонтопротекторної активності в наступному порядку: комплексна терапія препаратом з групи тіопоетинів і препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові > монотерапія препаратом з групи тіопоетинів > монотерапія препаратом кріоконсервованої сироватки кордової крові > монотерапія α -ліпоєвою кислотою.

Результати розділу опубліковані в наступних статтях, надрукованих в фахових виданнях.

24. Шнайдер С.А. Оцінка ефективності експериментальної терапії хронічного пародонтиту препаратом "Кріоцелл-кріокорд" / С.А. Шнайдер, В.О. Ульянов // Вісник морської медицини. – 2010. – № 1. – С. 53-56.

25. Шнайдер С.А. Механізми парадонтопротекторної ефективності препаратів кордової крові / С.А. Шнайдер, В.А. Ульянов // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – № 2. – С. 122-125.

Отримано патенти України на корисну модель.

1. Пат. 54211 Україна, МПК (2009): А61К 45/00, А61К 6/00. Спосіб лікування хронічного пародонтиту в експерименті / Шнайдер С.А., Ульянов В.О.; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. - № u201007712; заявл. 21.06.10; опубл. 25.10.10, Бюл. № 20. – 2 с.

Результати, які містяться в розділі доповідались на наукових форумах.

1. Shnyder S.A. Experimental treatment of periodontitis with cryoconserved chordal human blood serum preparation efficacy / S.A. Shnyder // Vedecky pokrok na rozmezi tiscileti - 2010 : VI mezinarodni vedecko-prakticka

konference, Praha, 27 kvetna-5 cervna 2010 r. : materialy. – Praha : Education and Science, 2010. – Dil 21. Psychologie a sociologie. Lekarstvi. – S. 82–83.

2. Шнайдер С.А. Экспериментальная терапия хронического пародонтита препаратом "Криоцелл-криокорд"/ С.А. Шнайдер // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині : наук. конф., Одеса, вересень 2010 р. : матеріали. – Одеса: КП ОМД, 2010. – С. 66–67.

РОЗДІЛ 8

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

В результаті проведених досліджень з'ясовані нові дані про особливості перебігу експериментального хронічного пародонтита у тварин отриманих від γ - опромінених щурів. При цьому спостерігали збільшення темпів прогресування захворювання. В основі виявлених змін: порушення морфогенезу тканин пародонту, зміни перебігу запалення, регенераторного потенціалу клітин тканин пародонту. З'ясовано також, що хронічний стрес призводить до патоморфозу пародонтита, як у потомства інтактних, так і потомства γ - опромінених щурів, хоча перебіг захворювання у них відрізняється. З'ясована також роль генетично детермінованої різної активності N-ацетилтрансферази в формуванні схильності до пародонтита. Тобто хронічний пародонтит розглянуто з позицій мультифакторіальності захворювання [371], що передбачає залежність частоти виникнення і перебігу захворювання від комбінації спадкових та зовнішніх чинників [372]. В якості основного фактору зовнішнього середовища розглянуто іонізуючу радіацію та хронічний стрес; спадкових – активність N-ацетилтрансферази. При цьому радіаційно-індуковану нестабільність геному вважаємо за доцільне розглядати, як спадковий фактор, враховуючи її прояви в поколіннях γ - опромінених щурів. До того ж радіаційно-індукована нестабільність геному є основним фактором, що спричиняє патоморфоз хронічного пародонтита у потомства γ - опромінених щурів, отже потребує детального обговорення.

Як зазначено в розділі 2, для експериментальних досліджень відбирали тварини з ознаками нестабільності геному. Як діагностичний критерій обрали збільшення кількості мікроядер в базальному шарі епітелію слизової оболонки ясен та поліхроматофільних еритроцитах кісткового мозку [339, 344, 345]. Проведеними дослідження виявлено, що не у всіх щурів,

отриманих від γ -опромінених попередників діагностується нестабільність геному, що узгоджується з даними про механізми виникнення і передачі в поколіннях γ -опромінених ссавців РІНСГ [340, 373]. У нащадків γ -опромінених тварин, у яких не діагностовано РІНСГ перебіг хронічного пародонтита не відрізнявся від такого у нащадків інтактних тварин. Відсутніми були статистично вірогідні відмінності клінічної картини захворювання, гістотопографічних характеристик пародонту, кінетики клітинних популяцій, стану тіол-дисульфідної системи, перебігу запалення (розділ 3). Отже, виявлені особливості перебігу хронічного пародонтита нащадків γ -опромінених щурів з РІНСГ та без РІНСГ свідчать на користь того, що РІНСГ є основним патогенетичним фактором радіаційно-індукованого патоморфозу експериментального хронічного пародонтита.

Перед обговоренням механізмів радіаційно-індукованого патоморфозу хронічного пародонтита, вважаємо за доцільне надати характеристику впливу РІНСГ на морфогенез тканин пародонту в постнатальному онтогенезі нащадків γ -опромінених тварин. Адже патоморфоз хронічного пародонтита у нащадків γ -опромінених щурів може бути пов'язаний також з порушенням морфогенезу тканин пародонту в постнатальному онтогенезі таких тварин.

В результаті проведених досліджень з'ясовано, що у тварин з нестабільністю геному вікові інволюційні процеси в пародонті більш виразні, ніж у нащадків інтактних тварин. У останніх не виявлено статистично достовірних змін показників, що характеризують гістотопографію пародонту в період з 3 по 18 місяць постнатального онтогенезу. В свою чергу, у тварин з нестабільністю геному к 18-му місяцю життя на 13,0 % зменшувалась ширина епітеліального прикріплення, на 11,1 % збільшувалась відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перегородки, на 17,8 % збільшувався показник відносного оголення коренів молярів ($p < 0,05$).

Зменшення ширини епітеліального прикріплення спричиняє зменшення ефективності бар'єрної функції епітелію, що поруч зі збільшенням глибини зубоясеневого карману створює передумови для

ініціації пародонтита. Збільшення відстані від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перегородки свідчить про дистрофічні зміни в кістковій тканині альвеолярного відростку щелепи, що спричиняє підвищення рухливості зубів і подальше пошкодження кісткової тканини. Поєднання порушень бар'єрних властивостей епітелію та змін періодонту можуть бути причиною швидкого прогресування пародонтита. Причиною виявлених змін може бути прискорення загальнобіологічних процесів старіння, які спостерігаються в поколіннях γ -опромінених людей та тварин [374, 375].

Причиною прискорення інволюційних змін тканин пародонту в умовах даного експерименту може бути лише РІНСГ, з якою асоціюють прискорення старіння. Одним з можливих механізмів є відстрочена репродуктивна загибель, яка корелює з підвищенням кількості клітин з мікроядрами при РІНСГ [340]. В наших дослідженнях виявили зростання кількості клітин з мікроядрами в базальному шарі епітелію слизової оболонки ясен та поліхроматофільних еритроцитах червоного кісткового мозку.

У щурів-нащадків γ -опромінених тварин, у яких була виявлена нестабільність геному, порушувався функціональний стан ядер клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен, а також клітин сполучної і кісткової тканини в постнатальному онтогенезі, що виявлялося більш значним зростанням кількості клітин з низькою функціональною активністю ядер і зменшенням кількості клітин з ядрами з високою і проміжною функціональною активністю, ніж у інтактних тварин (розділ 4).

У щурів з РІНСГ зменшення кількості епітеліоцитів з високою функціональною активністю спостерігали вже на 9-му міс життя. Паралельно з цим, зменшувалась кількість клітин з проміжною активністю. На всіх досліджуваних етапах онтогенезу у потомства γ -опромінених щурів кількість епітеліоцитів з низькою функціональною активністю ядер була більшою, ніж у інтактних тварин. При цьому зменшувалась мітотична активність клітин базального шару епітелію ясен. Аналогічні зрушення кінетики клітинних

популяції спостерігали в сполучній і кістковій тканині дослідних тварин, що супроводжувалось дискомплексацією колагенових волокон періодонту, прискоренням резорбції кісткової тканини, починаючи з 12-го міс життя. Отже, отримані дані свідчать про порушення морфогенезу епітелію слизової оболонки ясен, періодонту і кістки альвеолярного відростку щелепи у нащадків γ -опромінених тварин, пов'язані з РІНСГ.

Порушення складу клітинних популяцій при РІНСГ може бути пов'язане з активацією апоптозу. Наявність змін в ДНК в кожній наступній генерації клітин з РІНСГ періодично призводить до того, що в частині клітин відбувається запуск програми апоптозу. Але слід зазначити, що прояви апоптозу суттєво залежать від метаболічних факторів і можуть бути зменшені [340]. За умов РІНСГ зазнає порушень система контролю клітинного циклу (основний механізм - мутація гену p53), внаслідок чого втрачається належний контроль за проходженням клітин по циклу, за елімінацією дефектних клітин шляхом апоптозу.

Популяційний процес зміни радіочутливості при впливові малих доз полягає в тому, що має значення не зміна кількості пошкоджених клітин, а зміни складу популяції [376]. Саме порушення кінетики клітинних популяцій, порушення мітотичної активності епітеліоцитів спостерігали в даній роботі у нащадків γ -опромінених щурів, отже виявлені порушення можуть бути великою долею вірогідності бути пов'язані з РІНСГ.

На клітинному рівні відомі три взаємопов'язані системи, які забезпечують підтримання стабільності геному: система окислювально-відновного гомеостазу, система контролю клітинного циклу, механізми репарації ДНК. Важливим в даній ситуації є також і те, що потомство γ -опромінених клітин має знижену здатність до підтримання окислювально-відновлювального гомеостазу внаслідок порушення механізмів адаптивної продукції ендогенних регуляторів синтезу антиоксидантів [377, 378, 379]. Так у потомства опромінених клітин не працює механізм підвищення вмісту

антиапоптоичного білка bcl-2 та білків теплового шоку Hsp 25/27, які збільшують вміст в клітинах глутатіону [380, 381].

Разом з тим відома роль тіолових сполук у забезпеченні клітинного поділу, диференціації клітин [382]. Тому зміни у тіол-дисульфідній системі можуть бути додатковим фактором змін структури клітинних популяцій у постнатальному онтогенезі тварин, отриманих від γ -опромінених щурів. В наших дослідженнях з 12-го місяця постнатального онтогенезу у нащадків γ -опромінених щурів тіол-дисульфідне співвідношення було меншим, ніж у інтактних одновікових тварин в епітеліальній, сполучній та кістковій тканинах, а також сироватці крові. Таким чином, з'ясовано, що віковий морфогенез тканин пародонту відбувається на тлі дефіциту відновлених тіолів, що може спричиняти як структурні, так і функціональні зрушення. Менший вміст тіолів може бути однією з причин зменшення функціональної активності ядер клітин епітеліальної, сполучної та кісткової тканин пародонту.

Таким чином у нащадків γ -опромінених тварин порушується морфогенез тканин пародонту в постнатальному онтогенезі, раніше ініціюються вікові інволюційні процеси в тканинах пародонту, що призводить до змін гістотопографії пародонту і створення передумов для виникнення і подальшого швидкого прогресування хронічного пародонтита, його агресивного перебігу. Тобто створюються передумови до патоморфозу хронічного пародонтита у нащадків γ -опромінених. Доведеним можна вважати те, що причиною прискорення інволюційно-дистрофічних змін в тканинах пародонту γ -опромінених щурів є РІНСГ. Основним механізмом реалізації РІНСГ в даному випадку є порушення кінетики клітинних популяцій епітеліальної, сполучної та кісткової тканин пародонту у нащадків γ -опромінених щурів.

Патогенетичні механізми патоморфозу хронічного пародонтита у потомства γ -опромінених щурів. В результаті проведених досліджень

встановлено, що у потомства γ -опромінених щурів з ідентифікованою нестабільністю геному перебіг експериментального хронічного пародонтита зазнає суттєвих зрушень порівняно з таким у потомства інтактних тварин. У разі, якщо у нащадків γ -опромінених щурів не діагностували нестабільність геному, перебіг хронічного пародонтита не відрізнявся від такого у потомства інтактних щурів. Отже, РІНСГ можна вважати причиною патоморфозу хронічного пародонтита у нащадків γ -опромінених щурів.

У тварин з РІНСГ хронічний пародонтит прогресував швидше, ніж у інтактних тварин. Перші відмінності перебігу хронічного пародонтита з'являлися на 14-у добу експерименту. У тварин з РІНСГ були більшими оголення коренів молярів, відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перегородки, глибина зубоясеневої кишені, динамічна рухливість зубів, меншою була ширина епітеліального прикріплення. Кількість тварин дослідної групи, у яких виявлено спонтанну кровоточивість ясен, була достовірно більшою, ніж в групі нащадків інтактних тварин, до того ж у таких щурів ступінь патологічної рухливості була вищою.

У тварин з РІНСГ в більш ранні строки виявлено дезорганізацію колагенових волокон періодонту, порушення цілісності епітеліального зубоясеневого з'єднання при гістологічних дослідженнях. Перелічені показники за якими перебіг хронічного пародонтита відрізняється у нащадки інтактних і γ -опромінених щурів свідчать про те, що перебіг патологічного процесу зазнає змін і в епітеліальній, і в сполучній і в кістковій тканинах пародонту. Тобто відмінності можна вважати системними і говорити про радіаційно-індукований патоморфоз хронічного пародонтита.

Таким чином, РІНСГ є одним з ключових механізмів патоморфозу хронічного пародонтита у потомства γ -опромінених щурів. На користь останнього свідчать: відсутність відмінностей перебігу хронічного пародонтита у потомства інтактних щурів та нащадків γ -опромінених щурів, у яких не діагностовано нестабільність геному; ідентичні за напрямком

порушення кінетики клітинних популяцій у всіх тканинах пародонту у тварин з нестабільністю геному.

Основними патогенетичними механізмами патоморфозу хронічного пародонтита у нащадків γ -опромінених тварин є пов'язані з РІНСГ порушення кінетики клітинних популяцій тканин пародонту, виснаження функціональних резервів тіол-дисульфідної системи тканин пародонту, зміни цитокінового профілю.

Так, у тварин з РІНСГ порушення кінетики клітинних популяцій полягали в змінах кількості ядер клітин епітеліальної, сполучної та кісткової тканини при відтворенні хронічного пародонтита. Виявлені клінічні зрушення супроводжувалися зміною функціональної активності ядер клітин базального шару епітелію ясен. Динаміка змін відрізнялась кількісно та за напрямком у потомства інтактних та γ -опромінених щурів. У тварин контрольної групи кількість епітеліоцитів з високою функціональною активністю ядер достовірно зменшувалася на 10,5 % порівняно з інтактними тваринами лише на 30-ту добу експерименту ($p < 0,05$). З 14-ої доби збільшувалась кількість епітеліоцитів з неактивними ядрами, і на 30-ту добу перевищувала показники інтактних тварин вп'ятеро. Привертає увагу зміна кількості епітеліоцитів з ядрами з проміжною активністю. На 14-ту добу експерименту їх кількість зменшувалась на 30,5 % порівняно з показниками інтактних тварин, що поруч з тенденцією до збільшення кількості епітеліоцитів з високою функціональною активністю можна вважати як зміни, спрямовані на адаптацію епітелію до зрушень архітекtonіки пародонту при зниженні жувального навантаження. Надалі баланс між клітинами з високою та проміжною активністю відновлювався майже до рівня інтактних тварин – 21-а доба експерименту. На 30-ту добу паралельно зі зменшенням кількості клітин з функціонально активними ядрами на 14,5 % зростає кількість клітин з проміжною активністю ядер порівняно з 21-ю добою експерименту ($p < 0,05$).

У щурів з РІНСГ зменшення кількості епітеліоцитів з високою функціональною активністю спостерігали на 21-шу добу експерименту. Паралельно з цим зменшувалась кількість клітин з проміжною активністю: їх кількість була меншою, ніж у щурів контрольної групи на 17,7 та 35,4 % на 21-шу та 30-ту добу експерименту відповідно. Значно більшою була кількість клітин з низькою функціональною активністю ядер, ніж у тварин контрольної групи: на 14-ту добу – на 14,2 %, на 21-шу та 30-ту добу – в 5,4 та 6 разів відповідно ($p < 0,05$). Відмінності кінетики клітинних популяцій клітин сполучної та кісткової тканин пародонту у тварин дослідної та контрольної груп при відтворенні пародонтита за напрямком ідентичні таким в епітеліальній тканині.

Таким чином, аналіз отриманих даних дозволяє дійти висновків про те, що у тварин з РІНСГ не відбувається адаптивних коливань вмісту клітин з високою і проміжною функціональною активністю ядер, спостерігається більш виразне пригнічення функціональної активності ядер, більш повільно відбувається відновлення балансу між кількістю клітин з різною функціональною активністю ядер після завершення моделювання хронічного пародонтита.

Нестабільність геному пов'язують зі зниженням резистентності до дії несприятливих факторів у потомства γ -опромінених ссавців, підвищеним ризиком захворюваності. При цьому за фізіологічних умов прояви нестабільності можуть бути відсутні. Одним з механізмів реалізації нестабільності геному є порушення клітинного поділу, оновлення клітинних популяцій. Зазначене вкрай важливе для стану тканин пародонту. Адже підтримання функцій епітелію слизової оболонки ясен, як фізіологічного захисного бар'єру, резистентність до пошкоджуючих впливів механічних, фізичних, біологічних, хімічних агентів забезпечується оновленням клітин завдяки частим мітозам у базальному шарі епітелію [383]. Отже, резистентність епітелію забезпечується активним функціонуванням геному

клітин базального шару епітелію. В свою чергу, даними дослідженнями показано, що при відтворенні пародонтита пригнічується функціональна активність ядер епітеліоцитів, що може бути причиною зменшення резистентності епітеліального бар'єру, ушкодження зубоясеневого з'єднання, проникнення бактерій, інших агресивних чинників до періодонту, що прискорить його руйнування та спричинить більш швидке прогресування пародонтита [384].

Більша рухливість зубів пов'язана з порушенням структури періодонту може спричиняти і перебудови кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи в наслідок перерозподілу навантажень на різних його ділянках. За таких умов важливим є підтримання на належному рівні функціональної активності клітин кісткової тканини. Однак у тварин з РІНСГ порушення кінетики клітинних популяції в кістковій тканині спостерігалися на більш ранніх строках відтворення хронічного пародонтита, не відбувалося відновлення балансу між клітинами з різною функціональною активністю ядер на 14-ту добу по завершенні відтворення захворювання. У тварин з РІНСГ контрольної групи з 21-ої доби експерименту спостерігали зростання як резорбції кісткової тканини, про що свідчили збільшення поверхні кістки з ерозіями (лакуни резорбції кісткової тканини), так і показників її утворення: об'єм остеоїду і поверхня остеобластів. У тварин дослідної групи процеси руйнування кісткової тканини перевищували її утворення починаючи з 14-ої доби відтворення пародонтита. Тобто зменшення кількості клітин кісткової тканини з високою функціональною активністю спричиняло недостатнє утворення кісткової тканини при її перебудові при пародонтиті. Отже при відтворенні хронічного пародонтита у нащадків γ -опромінених щурів зазнають зрушень не лише перебудова архітектоніки колагенових волокон періодонту а і кісткова тканина альвеолярного відростку щелепи. В комплексі це спричиняє більш виразні порушення опорної функції пародонту і більш швидке прогресування хронічного пародонтита.

У щурів з РІНСГ порушується баланс між прозапальними та протизапальними цитокінами в тканинах слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтита, що спричиняє більш тривалий перебіг запалення в тканинах пародонту і створює передумови для прогресування захворювання.

У тварин з РІНСГ зростання вмісту в тканинах пародонту прозапальних цитокінів спостерігали на один строк спостереження раніше, ніж у нащадків інтактних тварин, що корелює з виявленим раніш клінічними особливостями перебігу експериментального пародонтита, а саме більш раннім ушкодженням епітеліального зубоясеневого з'єднання. Слід зауважити, що зростання вмісту прозапальних цитокінів у тварин з РІНСГ було менш виразне, ніж у нащадків інтактних щурів. При цьому у нащадків інтактних тварин вміст ІЛ-1 і ФНП- α відновлювався до рівня за фізіологічних умов 7-му добу по завершенні відтворення хронічного пародонтита, у тварин з РІНСГ пізніше.

У нащадків інтактних тварин вміст ІЛ-6 зростав на 21-шу добу експерименту і відновлювався до показників інтактних тварин на 37-у добу спостереження. На відміну від тварин контрольної групи у щурів з РІНСГ зростання вмісту ІЛ-6 спостерігали вже на 14-ту добу експерименту. Відновлення його вмісту до показників інтактних тварин не відбувалося і на 14-ту добу по завершенні моделювання хронічного пародонтита. Менший вміст прозапальних цитокінів в тканинах слизової оболонки ясен при відтворенні пародонтита може свідчити про гіпоергічну запальну реакцію. В сукупності з відсутністю відновлення вмісту ІЛ-6 до показників інтактних тварин протягом 14 діб після завершення моделювання пародонтита це свідчить про тривалий перебіг запалення, можливість розвитку його хронічної форми. На користь останнього свідчить менший вміст протизапальних цитокінів в тканинах пародонту при відтворенні хронічного пародонтита, що може спричиняти затримку відновлення тканин після

завершення моделювання пародонтита у тварин дослідної групи, внаслідок чого створюються умови для подальшого прогресування захворювання.

Нарешті, в результаті проведених досліджень з'ясовані особливості змін неспецифічної резистентності організму та стану тіол-дисульфідної системи тканин пародонту при моделюванні пародонтита у тварин контрольної і дослідної групи. У тварин з РІНСГ зменшення тіол-дисульфідного співвідношення сполучної тканини та епітелію слизової оболонки ясен, а також сироватки крові при відтворенні пародонтита відбувалося раніше, ніж у нащадків інтактних тварин. Важливим також є те, що у тварин контрольної групи тіол-дисульфідне співвідношення у слизовій оболонці ясен та сироватці крові відновлювалося до показників інтактних тварин на 7-му добу по завершенні моделювання пародонтита. У тварин дослідної групи на 14-ту добу по завершенні відтворення пародонтита тіол-дисульфідне співвідношення сироватки крові відновлювалося до показників інтактних тварин, в сполучній тканині і епітелії слизової оболонки ясен не відбувалося його відновлення.

Отже, у щурів з нестабільністю геному при відтворенні пародонтита відбувається більш інтенсивне і в більш ранні строки виснаження функціональних резервів тіол-дисульфідної системи тканин пародонту, що спричиняє більш швидке прогресування пародонтита. Отримані дані свідчать про те, що за умов підтримання стану неспецифічної резистентності на належному рівні в тканинах пародонту не відбувається зменшення тіол-дисульфідного співвідношення, що забезпечує більшу резистентність тканин пародонту і зменшує темпи прогресування експериментального пародонтита. Підтримання неспецифічної резистентності організму на належному рівні також може протидіяти виникненню системних ефектів тривалого перебігу пародонтита.

Отже в результаті аналізу отриманих даних можна запропонувати загальну схему основних патогенетичних механізмів радіаційно-індукованого патоморфозу хронічного пародонтита у нащадків γ -

опромінених щурів з РІНСГ (рис. 8.1). РІНСГ спричиняє порушення кінетики клітинних популяцій епітеліальної, сполучної та кісткової тканин пародонту при відтворенні хронічного пародонтита.

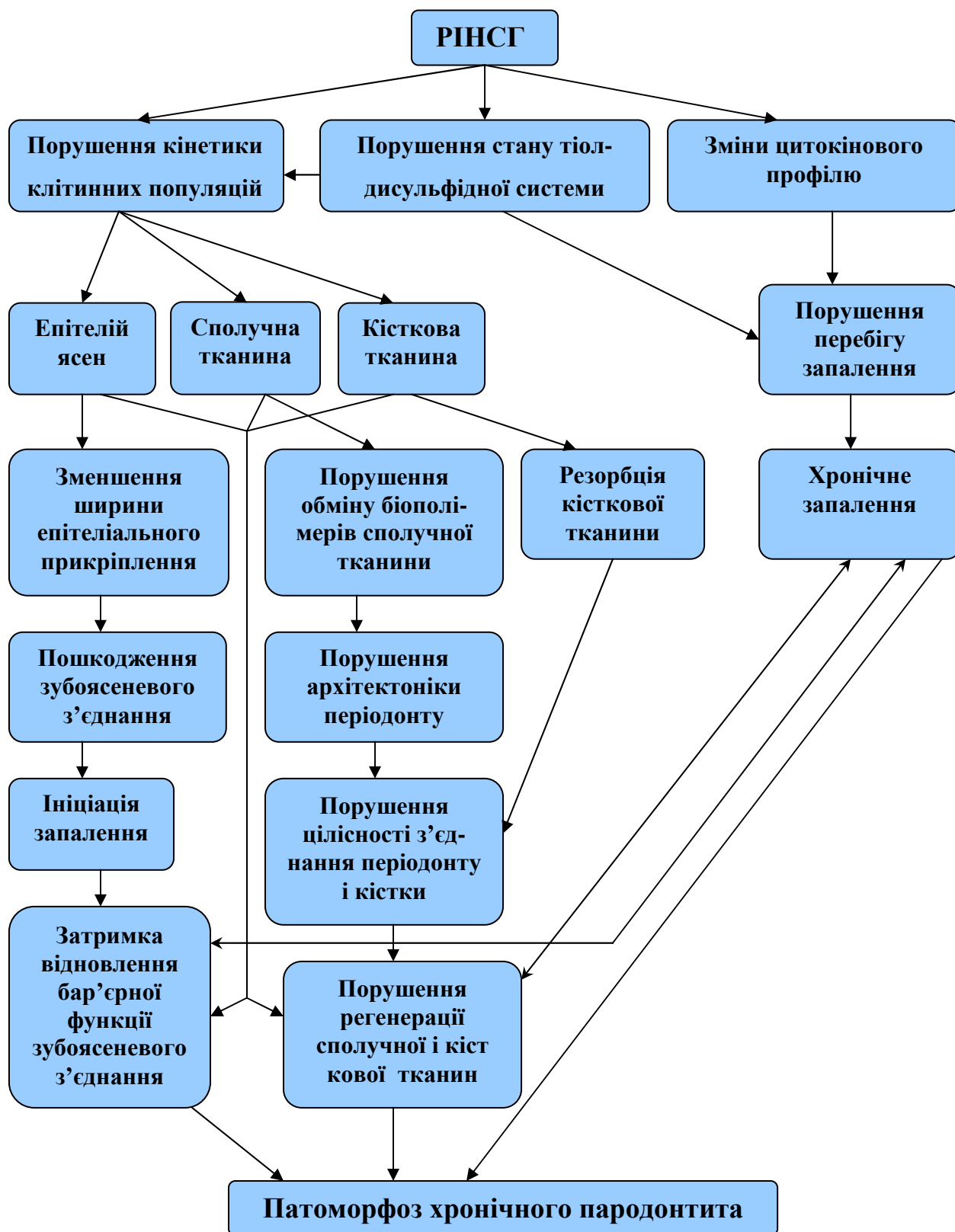


Рис. 8.1 Механізми патоморфозу хронічного пародонтита у щурів з РІНСГ.

Порушення функціональної активності ядер клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен призводить до зменшення міцності епітеліального зубоясеневого прикріплення і створює передумови для його ушкодження в більш ранні строки відтворення хронічного пародонтита. Ушкодження епітеліального бар'єру і надходження до періодонтальної щілини ротової рідини, бактерій, фрагментів зубних нашарувань, спричиняє ушкодження періодонту і ініціює запалення.

В свою чергу у нащадків γ -опромінених тварин з РІНСГ перебіг запалення зазнає зрушень. Порушення динаміки утворення і вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів створює умови для тривалого перебігу запалення, ускладнює відновлення тканин пародонту після завершення моделювання хронічного пародонтита. Тим самим створюються умови для тривалого прогресування захворювання, зменшення тривалості ремісії між загостреннями хронічного пародонтита. Підтримувати альтерацію періодонту і збільшувати тривалість запалення можуть знову ж таки порушення функціональної активності ядер епітеліоцитів, зменшення мітотичної активності клітин базального шару епітелію, що уповільнює відновлення епітеліального бар'єру, який ізолює періодонтальний простір від ротової порожнини.

Порушення кінетики клітинних популяції сполучної тканини періодонту спричиняло порушення архітекtonіки колагенових волокон періодонту. На нашу думку, в сонові зміни архітекtonіки періодонту лежить порушення контролю фіброцитами стану періодонту, порушення фібробластами оновлення колагенових волокон і основної міжклітинної речовини сполучної тканини періодонту. Адже пери відтворенні хронічного пародонтита у тварин з РІНСГ відбувалося пригнічення функціональної активності ядер сполучної тканини періодонту і слизової оболонки ясен. На користь останнього свідчать порушення метаболізму сполучної тканини, про які судили по змінам співвідношення БЗО/ВО.

Що стосується кісткової тканини, то пригнічення функціональної активності її клітин спричиняло менш ефективне ремоделювання кісткової тканини альвеолярного відростку щелепи при відтворенні хронічного пародонтита у тварин з РІНСГ, порівняно з нащадками інтактних щурів. Порушення архітекtonіки періодонту, руйнування прикріплення періодонту до кістки порушувало просторові взаємодії зубів і пародонту, як підтримуючого апарату, що і спричиняло більш виразні зрушення клінічних показників перебігу захворювання. В даному сенсі найбільш показовими на нашу думку були більш високі темпи зростання динамічної і патологічної рухливості зубів у тварин з РІНСГ. Підсумовуючи вище наведене можна з високим ступенем вірогідності вважати доведеним роль РІНСГ у виникненні патоморфозу хронічного пародонтита, а також його патогенетичні механізми.

Більшість досліджень присвячених фенотипічній реалізації РІНСГ отримані при дослідженнях з використанням культур клітин. В умовах *in vivo* прояви феномену РІНСГ обумовлені факторами, численність і ефекти яких важко врахувати. Тому в нашій роботі додатково при відтворенні хронічного пародонтита моделювали хронічний стрес для провокації реалізації РІНСГ у потомства γ - опроміненних щурів.

В результаті проведених досліджень з'ясовано, що хронічний емоційно-больовий стрес змінює перебіг хронічного пародонтита більшою мірою у нащадків γ -опроміненних щурів, ніж у потомства інтактних щурів. У тварин дослідної групи, порівняно з контрольною, на 30-ту добу відтворення пародонтита на фоні хронічного стресу показник відносного оголення молярів був більшим на 32,1 %, динамічна рухливість зубів була більшою на 28,6 %, зменшувалась щільність кісткової тканини на 10,0 % ($p < 0,05$). У тварин дослідної групи при відтворенні пародонтита за умов стресогенного впливу спостерігали більш швидке та інтенсивне виснаження функціональних резервів тіол-дисульфідної системи сироватки крові, епітелію та сполучної тканини пародонту. Паралельно з цим, збільшувалась

кількість клітин з низькою функціональною активністю ядер в епітелії та сполучній тканині. Кількісно показники резорбції кісткової тканини переважали показники її утворення.

Хронічний емоційно-больовий стрес змінював перебіг запалення в тканинах пародонту при експериментальному хронічному пародонтиті, що виявляється порушенням балансу між прозапальними та протизапальними цитокінами, більш тривалим перебігом запалення в тканинах пародонту за даними гістологічних методів дослідження, що створює передумови для прогресування захворювання.

Демонстративними виявилися дослідження метаболізму сполучної тканини пародонту за умов впливу хронічного емоційно-больового стресу у щурів різного віку з радіаційно-індукованою нестабільністю геному. Так, у таких тварин віком 12 місяців на стадії виснаження виявлено збільшення розпаду колагенових волокон і достовірне зменшення їх біосинтезу, на що вказувало зменшення співвідношення БЗО/ВО на 18,5 % порівняно з потомством інтактних щурів на аналогічній стадії стресу. У 18-ти місячних тварин зменшення БЗО/ВО на 24 % порівняно з потомством інтактних тварин спостерігали вже на стадії тривоги хронічного стресу ($p < 0,05$). Також хронічний емоційно-больовий стрес викликав більш виразні зрушення рівноваги в тіол-дисульфідній системі і порушення кінетики клітинних популяцій тканин пародонту у тварин, отриманих від γ -опромінених щурів, ніж у потомства інтактних тварин. Отримані дані свідчать про те, що хронічний стрес спричиняв більш швидке прогресування хронічного пародонтита у потомства γ -опромінених тварин. Одним з механізмів цього ефекту є сприяння фенотипічній реалізації РІНСГ, що узгоджується з даними про збільшення вірогідності ушкодження ДНК за умов хронічного стресу [385, 386].

Перебіг хронічного пародонтита у щурів з різним типом ацетилювання. В результаті проведених досліджень з'ясовано, що у інтактних щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази показники обміну

біополімерів сполучної тканини статистично вірогідно не відрізнялись. Починаючи з 14-ої доби відтворення хронічного пародонтита, обмін біополімерів сполучної тканини відрізнявся у щурів з високою та низькою швидкістю ацетилювання. У щурів з низькою активністю ферменту з 14-ої доби спостерігали зростання вмісту вільного оксипроліну з максимумом на 30-ту добу. Паралельно з цим, відмічали тенденцію до зростання вмісту білковозв'язаного оксипроліну, внаслідок цього співвідношення БЗО/ВО зменшувалося порівняно з інтактними щурами.

В свою чергу, у щурів з високою активністю ферменту темпи руйнування колагену були значно більшими, але при цьому на більш високому рівні був його біосинтез. Але за даними гістологічних досліджень виявлено збільшення кількості фрагментованих колагенових волокон, локальне збільшення їх кількості, що порушує архітекtonіку колагенових волокон періодонту і слизової оболонки ясен.

Виявлені особливості порушень обміну біополімерів сполучної тканини у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази спричиняли відмінності перебігу хронічного пародонтита, а саме відносне оголення коренів молярів, динамічна і патологічна рухливість зубів були більшими, ніж у щурів-повільних ацетиляторів. Макроскопічно у щурів з різною активністю N-ацетилтрансферази не виявлено значних відмінностей запальних змін слизової оболонки ясен, хоча кровоточивість була вищою у тварин з високою активністю N-ацетилтрансферази.

У випадку високої активності N-ацетилтрансферази значно підвищується швидкість утворення колагену, але при цьому він не встигає пройти всі посттрансляційні перетворення і підлягає розпаду. У свою чергу, фрагменти зруйнованих колагенових волокон стимулюють біосинтез колагену фібробластами. Таким чином, патологічне коло замикається. На тканинному рівні це призводить до порушення архітекtonіки колагенових волокон, найголовніше в періодонті, і, тим самим, спричиняє більш високі темпи зростання динамічної рухливості зубів і відносного оголення молярів,

що є ознакою більш швидкого прогресування експериментального пародонтита. Отже генетично детерміновану високу активність ферменту N-ацетилтрансферази можна використовувати як діагностичний критерій схильності до хронічного пародонтита в експериментальних умовах і в подальших дослідженнях за необхідне вважаємо проведення клінічних досліджень.

Оцінка ефективності експериментальної терапії хронічного пародонтита. В результаті проведених досліджень встановлено, що ефективність референс препарату α -ліпоєвої кислоти менша у тварин р радіаційно-індукованою нестабільністю геному. Цей факт може свідчити також на користь того, що РІНСГ викликає патоморфоз хронічного пародонтиту, в даному випадку збільшує резистентність захворювання до лікування.

В результаті проведених досліджень виявлено, що застосування препарату кордової крові покращує баланс між епітеліоцитами з високою, проміжною та низькою функціональною активністю ядер при відтворенні пародонтита в епітеліальній, сполучній та кістковій тканинах пародонту. Як додатковий ефект можна вважати, зростання на фоні експериментальної терапії функціональних резервів тіол-дисульфідної системи сполучної тканини та епітелію слизової оболонки ясен, а організму дослідних тварин з РІНСГ. Саме ці ефекти, на нашу думку, дозволили уповільнити прогресування експериментального хронічного пародонтита. У дослідних тварин застосування даного препарату попереджало процеси демінералізації кісткової тканини на всіх строках спостереження. Показник відносного оголення кореня молярів та динамічної рухливості зубів були меншими на 30-ту добу відтворення пародонтита, порівняно з нелікованими тваринами. При гістологічному дослідженні виявлені менші порушення архітекtonіки волокон сполучної тканини слизової оболонки ясен та періодонту, менш виражена дискomплексація епітеліального шару слизової оболонки ясен. На фоні застосування препарату збільшення клітин з високою функціональною

активністю ядер зменшувало інтенсивність процесів катаболізму колагену, про що свідчило співвідношення БЗО/ВО вище у лікованих тварин. Уповільнювалися темпи зменшення ширини епітеліального прикріплення.

При монотерапії препаратом групи тіопоетинів виявлені не менш істотні ефекти в плані уповільнення прогресування хронічного пародонтита, але механізми його дії відрізнялись від препарату кріоконсервованої сироватки кордової крові. При монотерапії препаратом групи тіопоетинів виявлено два основних ефекти. По-перше, застосування препарату попереджає порушення тіол-дисульфідного співвідношення в сироватці крові при відтворенні хронічного пародонтита. Підвищення неспецифічної резистентності організму в цілому на фоні застосування препарату забезпечує більш високий рівень тіол-дисульфідного співвідношення в тканинах пародонту. В свою чергу, останнє сприяє підтриманню на належному рівні регенераторного потенціалу епітелію і повільніше прогресування експериментального пародонтита. Останнє підтверджено гістологічними дослідженнями тканин пародонту. У лікованих щурів пошкодження зубоясеневого прикріплення спостерігали лише на 21-шу добу експерименту, в той час, як у нелікованих на 14-ту. Менш виразними були деструктивні зміни періодонту в ділянках прилеглих до верхівки кореня зуба і спостерігалися лише на 30-ту добу моделювання експерименту. При цьому менш виразними були набряк періодонту та дезорганізація колагенових волокон періодонту в ділянках прилеглих до зубоясеневого епітеліального прикріплення. По-друге, препарат нормалізує цитокіновий профіль при відтворенні пародонтита. За рахунок наведених ефектів прискорюються процеси відновлення тканин пародонту після завершення моделювання хронічного пародонтита.

Аналіз отриманих в роботі даних дозволив зробити висновки про патогенетичні механізми радіаційно-індукованого патоморфозу хронічного пародонтита, пов'язані з РІНСГ. Оцінити роль хронічного стресу в фенотипічній реалізації РІНСГ. Визначити особливості перебігу хронічного пародонтита в експерименті у тварин з різним типом ацетилювання. Запропонувати і оцінити ефективність патогенетично обґрунтованої експериментальної терапії хронічного пародонтита.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове розв'язання актуальної наукової проблеми патофізіології, що полягає у з'ясуванні механізмів пострадіаційного патоморфозу хронічного пародонтиту, яке виявляється у встановленні нових закономірностей порушень структурно-функціональних властивостей клітинних популяцій і міжтканинних взаємодій у тканинах пародонта потомства γ -опромінених щурів. Отримані результати дослідження дозволять розробити нові методи прогнозування, профілактики та лікування хронічного пародонтиту за умов його патоморфозу, спричиненого впливом несприятливих факторів довкілля.

1. У щурів із радіаційно-індукованою нестабільністю геному виявлено патоморфоз експериментального хронічного пародонтиту, що проявляється більш швидким прогресуванням захворювання, вираженим ушкодженням тканин пародонта, зменшенням ефективності лікування. При відтворенні хронічного пародонтиту у щурів із нестабільністю геному на 21-шу добу експерименту було більше випадків спонтанної кровоточивості ясен ($\chi^2=4,04$; $p=0,044$), на 30-ту добу динамічна рухливість зубів, відносне оголення коренів молярів, відстань від цементно-емалевої межі до міжальвеолярної перегородки, ширина епітеліального прикріплення переважали відповідно на 22,8, 26,4 і 13,7 % показники тварин без нестабільності геному ($p<0,05$).

2. Основним механізмом патоморфозу хронічного пародонтиту у щурів з радіаційно-індукованою нестабільністю геному є дисбаланс функціональної активності ядер клітин епітеліальної, сполучної та кісткової тканин пародонта. У тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному при відтворенні хронічного пародонтиту кількість клітин з низькою функціональною активністю ядер у базальному шарі епітелію ясен майже вп'ятеро більша, ніж у тварин без нестабільності, що спричиняє зменшення

ширини епітеліального прикріплення на 18,3 %, прискорення його руйнування ($p < 0,05$).

3. При відтворенні хронічного пародонтиту у тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному виявлено більше клітин з неактивними ядрами в періодонті та кістковій тканині альвеолярного відростка щелепи. Виявлені зрушення спричинювали демінералізацію кісткової тканини, переважання катаболізму колагену над його утворенням, про що свідчило зменшення співвідношення БЗО/ВО на 21 % ($p < 0,05$), і призводило до дисконкомплексції колагенових волокон періодонта, їх відриву спочатку від кісткової тканини альвеолярного відростка, а надалі від зуба починаючи з 14-ї доби експерименту. У тварин без нестабільності геному такі зрушення спостерігали, починаючи з 21-ої доби експерименту.

4. У тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному порушується баланс між прозапальними та протизапальними цитокінами в тканинах слизової оболонки ясен при відтворенні хронічного пародонтиту, що спричинює триваліший перебіг запалення в тканинах пародонта і створює передумови для прогресування захворювання.

5. У потомства γ -опромінених тварин з нестабільністю геному прискорюються вікові інволюційні процеси в пародонті. Порушується функціональний стан ядер клітин базального шару епітелію слизової оболонки ясен, періодонта, кісткової тканини в постнатальному онтогенезі, що проявляється більш значним зростанням кількості клітин з низькою функціональною активністю ядер з максимумом у 1,9 рази на 24-й місяць постнатального онтогенезу ($p < 0,05$) і зменшенням кількості клітин з ядрами з високою та проміжною функціональною активністю, ніж у інтактних тварин. Статистично достовірні відмінності виявлено, починаючи з 9-го місяця постнатального онтогенезу.

6. У тварин із радіаційно-індукованою нестабільністю геному хронічний стрес викликає більш виражені порушення кінетики клітинних

популяції епітелію ясен, ніж у потомства інтактних тварин, що проявляється зменшенням кількості клітин з високою та проміжною функціональною активністю ядер і зростанням кількості клітин з низькою функціональною активністю ядер. Хронічний емоційно-больовий стрес змінює перебіг запалення в тканинах пародонта при експериментальному хронічному пародонтиті, що проявляється порушенням балансу між прозапальними та протизапальними цитокінами, більш тривалим перебігом запалення в тканинах пародонта, що створює передумови для прогресування захворювання. Таким чином, хронічний стрес сприяє фенотипічній реалізації нестабільності геному у потомства γ -опромінених щурів, що спричинює патоморфоз хронічного пародонтиту.

7. У щурів з високою активністю N-ацетилтрансферази перебіг пародонтиту супроводжується вдвічі більшим зростанням динамічної рухливості зубів ($p < 0,05$), на 36,2 % більшим показником відносного оголення коренів молярів ($p < 0,05$), гістологічно більш вираженою дискомплексацією колагенових волокон періодонта, ніж у тварин з низькою активністю ферменту. На підставі отриманих даних запропонований новий маркер схильності до хронічного пародонтиту – висока активність ферменту N-ацетилтрансферази.

8. Експериментально доведена ефективність монотерапії препаратом кріоконсервованої кордової крові «Кріоцелл-КРІОКОРД», препаратом групи тіопоетинів «Глутоксим», а також їх комплексного застосування для профілактики та лікування хронічного пародонтиту у тварин з радіаційно-індукованою нестабільністю геному. Комплексна терапія зазначеними препаратами більш ефективно запобігала пригніченню функціональної активності ядер тканин пародонта, виснаженню функціональних резервів тіол-дисульфідної системи, змінам цитокінового профілю, що зменшувало клінічні прояви експериментального хронічного пародонтиту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Global oral health inequalities: task group-periodontal disease / L.J. Jin, G.C. Armitage, B. Klinge [et al] // *Adv. Dent. Res.* – 2011. – № 2. – P. 221–226.
2. Williams D.M. Global oral health inequalities: the research agenda / D.M. Williams // *J. Dent. Res.* – 2011. – № 5. – P. 549–551.
3. Антонова И.Н. Изменение жевательных мышц, тканей пародонта и глоточного кольца у крыс линии Вистар в условиях хронического психофизического перенапряжения / И.Н. Антонова // *Морфология.* – 2007. – № 5. – С. 74–79.
4. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship / P.M. Preshav, A.L. Alba, D. Herrera [et al] // *Dibetologia.* – 2012. – № 1. – P. 21–31.
5. Epidemiology of periodontal diseases in the Study of Health in Pomerania / B. Holtfreter, C. Schwahn, R. Biffar, T. Kocher // *J Clin Periodontol.* – 2009. – № 2. – P. 114–123.
6. Periodontal disease and quality of life / W.J. Teeuw, A.V. Abhilakh Missier, M. [et al] // *Hartman Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* – 2011. – № 4. – P. 199–201.
7. Ng S.K. Oral health-related quality of life and periodontal status / S.K. Ng, W.K. Leung // *Community Dent. Oral Epidemiol.* – 2006. – № 2. – P. 114–122.
8. Borrell L.N. Social disparities in periodontitis among US adults: the effect of allostatic load / L.N. Borrell, N.D. Crawford // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2011. – № 65. – P. 144–149.
9. Loos B.G. Systemic effects of periodontitis / Loos B.G. // *Ann. R. Australas. Coll. Dent. Surg.* – 2006. – № 18. – P. 27–29.
10. Periodontitis and cardiovascular disease: floss and reduce a potential risk factor for CVD / K.A. El Fadl [et al] // *Angiology.* – 2011. – № 1. – P. 62–67.

11. Systemic inflammation caused by chronic periodontite in patients victims of acute ischemic heart attack / F.J. Oliveira , R.W. Vieira, O.R. Coelho [et al] // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* – 2010. – № 1. – P. 51–58.
12. Малик Н.Є. Оцінка ефективності застосування антимікробної терапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит / Н.Є. Малик // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2011. – № 4. – С. 266–268.
13. Фотофорез геля метрогил дента при комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом / В.Ф. Прикулс, М.Ю. Герасименко, О.Н. Московец [и др.] // *Стоматология.* – 2008. – № 4. – С. 12–23.
14. Asikainen S.E. Periodontal bacteria and cardiovascular problems / S.E. Asikainen // *Future Microbiol.* – 2009. – № 4. – P. 495–498.
15. Periodontal therapy and biomarkers related to cardiovascular risk / A. Moura Foz, G. Alexandre Romito, C. Manoel Bispo [et al] // *Minerva Stomatol.* – 2010. – Vol. 59, № 5. – P. 271–283.
16. de Oliveira C. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey / C. de Oliveira, R. Watt, M. Hamer // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 2451.
17. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis / L.L. Humphrey, R. Fu, D.I. Buckley [et al] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 23, № 12. – P. 2079–2086.
18. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies / Blaizot A., Vergnes J.N., Nuwwareh S. [et al] // *Int. Dent. J.* – 2009. – № 4. – P. 197-209.
19. Periodontitis: a future risk of acute coronary syndrome? A follow-up study over 3 years / S. Renvert, O. Ohlsson, T. Pettersson [et al] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 7. – P. 992–1000.
20. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study / M. Desvarieux, R.T. Demmer, D.R. Jr. Jacobs [et al] // *J. Hypertens.* – 2010. – № 7. – P. 1413–1421.

21. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis / I.Z. Mustapha, S. Debrey, M. Oladubu, R. Ugarte // *J. Periodontol.* – 2007. – № 12. – P. 2289–2302.

22. Periodontal infection and subclinical atherosclerosis: the role of high-density lipoprotein as a modifying factor / P. Ylöstalo, S. Anttila, U. Rajala [et al] // *J. Clin. Periodontol.* – 2010. – № 7. – P. 617–624.

23. Kerschull M. "Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis / M. Kerschull, R.T. Demmer, P.N. Papapanou // *J. Dent. Res.* – 2010. – № 9. – P. 879–902.

24. Relationship between periodontal infections and systemic disease / G.J. Seymour, P.J. Ford, M.P. Cullinan [et al] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2007. – Vol. 13, Suppl 4. – P. 3–10.

25. Source Lagervall M. Systemic disorders in patients with periodontal disease / M. Lagervall, L. Jansson, J. Bergström // *J. Clin. Periodontol.* – 2003. – Vol. 30, № 4. – P. 293–299.

26. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study / R. Joseph, S. Rajappan, S.G. Nath, B.J. Paul // *Rheumatol. Int.* – 2012 Jan 7. [Epub ahead of print]

27. Association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a Chinese population / Y. Si, H. Fan, Y. Song [et al.] // *J. Periodontol.* – 2012. – Jan 16.

28. Association between periodontal disease and prostate-specific antigen levels in chronic prostatitis patients / N. Joshi, N.F. Bissada, D. Bodner [et al] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 6. – P. 864–869.

29. Acharya A.B. Status of association studies linking diabetes mellitus and periodontal disease in India / A.B. Acharya, A. Satyanarayan, S.L. Thakur // *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 69–74.

30. The influence of diabetes mellitus on periodontal tissues: a pilot study / Y.J. Um, U.W. Jung, C.S. Kim [et al] // J. Periodontal Implant Sci. – 2010. – Vol. 40, № 2. – P. 49–55.
31. Diabetes and oral health: doctors' knowledge, perception and practices / R. Al-Habashneh, N. Barghout, L. Humbert [et al] // J. Eval. Clin. Pract. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 976–980.
32. The relationship between oral health and diabetes mellitus / I.B. Lamster, E. Lalla, W.S. Borgnakke [et al] // J. Am. Dent Assoc. – 2008. – Vol. 139. – P. 19–24.
33. Дмитриева Л.А. Пародонтит / Под.ред. Л.А. Дмитриевой. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 504 с.
34. Nevins M. Classical versus contemporary treatment planning for aggressive periodontal disease / M. Nevins, D.M. Kim // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 81, № 5. – P. 767–775.
35. Hasturk H. Paradigm shift in the pharmacological management of periodontal diseases / H. Hasturk, A. Kantarci, T.E. Van Dyke // Front. Oral. Biol. – 2012. – № 15. – P. 160–176.
36. Ripamonti U. Bone morphogenetic proteins, cementogenesis, myoblastic stem cells and the induction of periodontal tissue regeneration / U. Ripamonti, J.C. Petit // Cytokine Growth Factor Rev. – 2009. – № 5-6. – P. 489-499.
37. Reynolds M.A. Regeneration of periodontal tissue: bone replacement grafts / M.A. Reynolds, M.E. Aichelmann-Reidy, G.L. Branch-Mays // Dent Clin North Am. – 2010. – Vol. 54, № 1. – P. 55–71.
38. Kao D.W. Regenerative periodontal therapy / D.W. Kao, J.P. Fiorellini // Front. Oral. Biol. – 2012. – № 15. – P. 149–159.
39. Чекман И.С. Нанотехнологии и наноматериалы: применение в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / И.С. Чекман, В.А. Маланчук, М.А. Гордейчук // Український медичний часопис. – 2009. – № 6. – С. 95–97.

40. König J. Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services – position paper 1 / J. König, B. Holtfreter, T. Kocher // *Eur J Dent Educ.* – 2010. – Vol. 14, Suppl 1. – P. 4–24.
41. Пузин М.Н. Этиопатогенетические аспекты хронического генерализованного пародонтита / М.Н. Пузин, Е.С. Кипарисова, В.Д. Вагнер, Л.А. [и др.] // *Российский стоматологический журнал.* – 2010. – № 1. С. 28–32.
42. Янушевич О.О. Состояние тканей пародонта у населения в возрасте 35-44 лет в регионах России // Янушевич О.О., Кузьмина И.Н. // *Российский стоматологический журнал.* – 2009. – № 1. – С. 43–45.
43. Demmer R.T. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis / R.T. Demmer, P.N. Papapanou // *Periodontol 2000.* – 2010. – № 53. – P. 28–44.
44. Deas D.E. Response of chronic and aggressive periodontitis to treatment / D.E. Deas, B.L. Mealey // *Periodontol 2000.* – 2010. – Vol. 53. – P. 154–166.
45. Бебешко В.Г. Гострий радіаційний синдром і його наслідки / В.Г. Бебешко, О.М. Коваленко, Д.О. Білий. – Тернопіль: ТДМУ, 2006. – 424 с.
46. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита / И.А. Омаров, С.Б. Болевич, Т.Н. Саватеева-Любимова [и др.] // *Стоматология.* – 2008. – № 1. – С. 10-17.
47. Stress and periodontal health / H. Strooker, E. de Geus, W.A. van der Reijden [et al] // *Ned. Tijdschr. Tandheelkd.* – 2010. – Vol. 117, № 1. – P. 23–27.
48. Socio-behavioral predictors of changes in dentition status: a prospective analysis of the 1942 Swedish birth cohort / A.N. Astrom, G. Ekback, S. Ordell, L. Unell // *Community Dent. Oral Epidemiol.* – 2011. – № 4. – P. 300–310.

49. Brand H.S. Heroin and oral health / H.S. Brand, D. Van Zalingen, E.C. Veerman // Ned. Tijdschr. Tandheelkd. – 2009. – Vol. 116, № 9. – P. 479–482.
50. Palacios C. Nutrition and health: guidelines for dental practitioners / C. Palacios, K. Joshipura, W. Willett // Oral. Dis. – 2009. – Vol. 15, № 6. – P. 369–381.
51. Aypar U. Radiation-induced genomic instability: are epigenetic mechanisms the missing link? / Aypar U., Morgan W.F., Baulch J.E. // Int J Radiat Biol. – 2011. – № 2. – P. 179–191.
52. Jeggo P. The role of the DNA damage response mechanisms after low-dose radiation exposure and a consideration of potentially sensitive individuals / Jeggo P. // Radiat. Res. – 2010. – № 6. – P. 825–832.
53. Kornman K.S. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look / K.S. Kornman // J Periodontol. – 2008. – Vol. 79, Suppl. 8. – P. 1560–1568.
54. The potential impact of periodontal disease on general health: a consensus view / R.C. Williams, A.H. Barnett, N. Claffey [et al.] // Curr Med Res Opin. – 2008. Vol. 24, № 6. – P. 1635–1643.
55. Age-related treatment response following non-surgical periodontal therapy / L. [Trombelli](#), A. [Rizzi](#), A. [Simonelli](#) [et al] // [J. Clin. Periodontol.](#) – 2010. – Vol. 37, № 4. – P. 346–352.
56. [Al-hebshi N.N.](#) A metaproteomic approach to the study of pathogenesis of periodontitis-current opinions in periodontology / N.N. [Al-hebshi](#) // [J. Int. Acad. Periodontol.](#) – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 2–3.
57. Experimental animal models in periodontology: a review / X. Struillou, H. Boutigny, A. Soueidan [et al] // Open Dent. J. – 2010. – № 4. – P. 37–47.
58. Darveau R.P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis / R.P. Darveau // Nat. Rev. Microbiol. – 2010. – Vol. 8, № 7. – P. 481–490.

59. Estrogen receptors gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis / X. Zhang, Y. Long, H.Y. Li [et al] // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. – 2010. – Vol. 28, № 2. – P. 139–144.
60. [Stabholz A.](#) Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis / A. [Stabholz](#), W.A. [Soskolne](#), L. [Shapira](#) // [Periodontol 2000](#) – 2010. – Vol. 53. – P. 138–153.
61. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease / D.C. Peruzzo, B.B. Benatti, G.M. Ambrosano [et al] // *J. Periodontol.* – 2007. – Vol. 78, № 8. – P. 1491–1504.
62. Persson G.R. Perspectives on periodontal risk factors / G.R. Persson // *J. Int. Acad. Periodontol.* – 2008. – Vol. 10, № 3. – P. 71–80.
63. Feres M. Antibiotics in the treatment of periodontal diseases: microbiological basis and clinical applications / M. Feres // *Ann. R. Australas Coll. Dent Surg. Surg.* – 2008. – Vol. 19. – P. 37–44.
64. Van Dyke TE. The management of inflammation in periodontal disease / TE. Van Dyke // *J. Periodontol.* – 2008. – Vol. 79, Suppl. 8. – P. 1601-1608.
65. Darby I. Non-surgical management of periodontal disease / I. Darby // *Aust. Dent. J.* – 2009. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. 86–95.
66. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Т.П. Иванюшко, Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук [и др.] // *Стоматология*. – 2000. – № 4. – С. 13–16.
67. Мащенко И.С. Иммуногенетические аспекты генерализованного пародонтита / И.С. Мащенко, И.И. Соколова // *Современная стоматология*. – 2003. – № 4. – С. 44–46.
68. Цепов Л.М. К пересмотру вопросов патогенеза и принципов лечения хронического генерализованного пародонтита / Л.М. Цепов, А.И. Николаев // *Российский стоматологический журнал*. – 2001. – №3. – С. 43–45.
69. Tatakis D.N. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases / D.N. Tatakis, P.S. Kumar // *Dent. Clin. North Am.* – 2005. – № 3. – P. 491–516.

70. McNicol A. Mechanisms of oral bacteria-induced platelet activation / A. McNicol, S.J. Israels // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 88, № 5. – P. 510–524.
71. Ключевые позиции концепции пародонтита / М.Н. Пузин, Е.С. Кипарисова, М.А. Котова [и др.] // *Российский стоматологический журнал.* – 2003. – № 5. – С. 22–27.
72. Worch K.P. A multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of early-onset periodontitis: a case report / K.P. Worch, M.A. Listgarten, J.M. Korostoff // *J. Periodontol.* – 2001. – Vol. 72, № 1. – P. 96–106.
73. Virulence of major periodontal pathogens and lack of humoral immune protection in a rat model of periodontal disease / R.K. Verma, I. Bhattacharyya, A. Sevilla [et al] // *Oral Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 686–695.
74. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease / R.J. Genco, A.W. Ho, J. Kopman [et al] // *Ann. Periodontol.* – 1998. – Vol. 3, № 1. – P. 288–302..
75. Сукманский О.И. Экспериментальная модель генерализованного пародонтита / О.И. Сукманский, О.А. Макаренко // *Вісник стоматології.* – 2006. – № 2. – С. 2–3.
76. Перекисная кальций-дефицитная модель пародонтита / Е.К. Ткаченко, Е.А. Багирова, О.О. Протункевич [и др.] // *Вісник стоматології.* – 1999. – № 2. – С. 6–8.
77. Сукманский О.И. Неспецифическая резистентность организма / О.И. Сукманский // *Вісник стоматології.* – 2008. – № 4. – С. 35–38.
78. Пузин М.Н. Комплексная оценка неспецифических факторов риска при генерализованном пародонтите / М.Н. Пузин, Е.С. Кипарисова, С.Л. Боднева // *Российский стоматологический журнал.* – 2003. – №2. – С. 29–34.
79. [Kittichotirat W.](#) Markedly different genome arrangements between serotype a strains and serotypes b or c strains of *Aggregatibacter*

actinomycetemcomitans [Электронный ресурс] / W. [Kittichotirat](#), R. [Bumgarner](#), C. [Chen](#) // [BMC Genomics](#). –2010. – Sep. 8; 11:489. – Режим доступа до журнала: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20825670>.

80. Periodontopathic bacteria and herpesviruses in chronic periodontitis / M. Chalabi, F. Rezaie, S. Moghim [et al] // *Mol. Oral Microbiol.* – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 236–240.

81. Salivary microbial levels in relation to periodontal status and caries development / Y. Iwano, N. Sugano, K. Matsumoto [et al] // *J. Periodontal Res.* – 2010. – Vol. 45, № 2. – P. 165–169.

82. Treatment of chronic periodontitis and its impact on mastication / L.J. [Pereira](#), C.M. [Gazolla](#), I.B. [Magalhães](#) [et al] // *J. Periodontol.* – 2011. – Vol. 82, № 2. – P. 243–250.

83. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation / L. Forner, T. Larsen, M. Kilian [et al] // *J. Clin. Periodontol.* – 2006. – Vol. 33, № 6. – P. 401-407.

84. [Abu-Saleh T.](#) Interleukin-1 composite polymorphism as a risk factor for chronic periodontitis: a review / T. [Abu-Saleh](#) // *SADI*. – 2010. – Vol. 65, № 4. – P. 160–166.

85. Investigation of interleukin-13 gene polymorphisms in individuals with chronic and generalized aggressive periodontitis in a Taiwanese (Chinese) population / Y.M. Wu, H.L. Chuang, Y.P. Ho [et al] // *J. Periodontal Res.* – 2010. – Vol. 45, № 5. – P. 695–701.

86. SNPs of Fc-gamma receptor genes and chronic periodontitis / L. Chai, Y.Q. Song, K.Y. Zee [et al] // *J. Dent. Res.* – 2010. – Vol. 89, № 7. – P. 705–710.

87. Laine M.L. Gene polymorphisms in chronic periodontitis [Электронный ресурс] / M.L. Laine, B.G. Loos, W. Crielaard // *Int. J. Dent.* – 2010. –2010:324719. – Режим доступа до журнала: <http://www.hindawi.com/journals/ijd/2010/324719>.

88. Drożdżik A. The effect of environmental and genetic factors in the pathogenesis of periodontitis / A. Drożdżik // *Ann. Acad. Med. Stetin.* – 2008. – Vol. 54, № 1. – P. 118–126.
89. Osteoporosis: "A risk factor for periodontitis" / R.R. [Koduganti](#), C. [Gorthi](#), P.V. [Reddy](#) [et al] // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 90–96.
90. Needleman I.G. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects / I.G. Needleman, H.V. Worthington, E. Giedrys-Leeper [et al] // *Cochrane Database Syst Rev.* –2006. – CD001724.
91. Ripamonti U. Bone morphogenetic proteins, cementogenesis, myoblastic stem cells and the induction of periodontal tissue regeneration / U. Ripamonti, J.C. Petit // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2009. – Vol. 20, № 5-6. – P. 489–499.
92. [Bartold P.M.](#) Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis / P.M. [Bartold](#), M.D. [Cantley](#), D.R. [Haynes](#) // *Periodontol 2000.* – 2010. – Vol. 53. – P. 55–69.
93. Нигматов Р.Н. Состояние костной ткани пародонта у больных с заболеваниями внутренних органов / Р.Н. Нигматов, Н. Юлдашева, Н.Р. Нигматова // *Вісник стоматології.* – 2008. – № 2. – С. 58 –62.
94. [Smith M.](#) Histopathological features of chronic and aggressive periodontitis / M. [Smith](#) , G.J. [Seymour](#), M.P. [Cullinan](#) // *Periodontol 2000.* – 2010. – Vol. 53. – P. 45–54.
95. Макаренко В.Н. Особенности структурной организации зубочелюстной системы у женщин с заболеваниями пародонта в зависимости от структурно-функционального состояния костной ткани скелета / В.Н. Макаренко // *Український морфологічний альманах.* – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 39–43.
96. Immunological and microbiological profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects / B. Rescala, W. Rosalem, R.P. Teles [et al] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 9. – P. 1308–1316.

97. The analysis of oral microbial communities of wild-type and toll-like receptor 2-deficient mice using a 454 GS FLX Titanium pyrosequencer [Электронный ресурс] / J. Chun, K.Y. Kim, J.H. Lee [et al] // BMC Microbiol. 2010 Apr 6; 10:101. – Режим доступа до журналу: <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/10/101>.

98. The del/del genotype of the nuclear factor-kappaB -94ATTG polymorphism and its relation to aggressive periodontitis / S. Schulz, L. Hierse, W. Altermann [et al] // J. Periodontal Res. – 2010. – Vol. 45, № 3. – P. 396–403.

99. FimR and FimS: biofilm formation and gene expression in *Porphyromonas gingivalis* / A. Lo, C. Seers, S. Dashper [et al] // J. Bacteriol. – 2010. – Vol. 192, № 5. – P. 1332–1343.

100. Ardila C.M. Antibiotic resistance of subgingival species in chronic periodontitis patients / C.M. Ardila, M.I. Granada, I. Guzmán // J. Periodontal Res. – 2010. – Vol. 45, № 4. – P. 557–563.

101. Antibacterial and lipopolysaccharide (LPS)-neutralising activity of human cationic antimicrobial peptides against periodontopathogens / S.H. Lee, H.K. Jun, H.R. Lee [et al] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2010. – Vol. 35, № 2. – P. 138–145.

102. Frequency, microbial interactions, and antimicrobial susceptibility of *Fusobacterium nucleatum* and *Fusobacterium necrophorum* isolated from primary endodontic infections / R.C. Jacinto, F. Montagner, F.G. Signoretti [et al] // J. Endod. – 2008. – Vol. 34, № 12. – P. 1451–1456.

103. Effect of *Veillonella parvula* on the antimicrobial resistance and gene expression of *Streptococcus mutans* grown in a dual-species biofilm / S.B. Luppens, D. Kara, L. Bandounas [et al] // Oral Microbiol. Immunol. – 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 183–189.

104. Periodontal disease as reservoir for multi-resistant and hydrolytic enterobacterial species / M.O. Gonçalves, W.P. Coutinho-Filho, F.P. Pimenta [et al] // Lett Appl. Microbiol. – 2007. – Vol. 44, № 5. – P. 488–494.

105. Чумакова Ю.Г. Характер изменений в системе местного гуморального иммунитета полости рта у больных генерализованным пародонтитом различной степени тяжести / Ю.Г. Чумакова // Вісник стоматології. – 2002. – № 4. – С. 31–34.

106. Чумакова Ю.Г. Роль лейкоцитов в патогенезе генерализованного пародонтита: особенности при различных клинических формах заболевания / Ю.Г. Чумакова // Вісник стоматології. – 2007. – № 1. – С. 17–30.

107. Чумакова Ю.Г. // Показатели клеточной и гумморального иммунитета у больных генерализованным пародонтитом в зависимости от степени развития заболевания / Ю.Г. Чумакова // Вісник стоматології. – 2004. – № 1. – С. 43–46.

108. Роль иммунной системы в развитии гипергического воспалительного процесса в челюстно-лицевой области / Т.И. Сашкина, М.П. Порфириадис, В.В. Шулаков [и др.] // Стоматология. – 2008. – № 6. – С. 4–8.

109. Состояние местного иммунитета у больных с хроническим генерализованным пародонтитом / Д.В. Шмидт, К.В. Шмагель, Л.А. Мозговая [и др.] // Стоматология. – 2008. – № 4. – С. 33–38.

110. Утянская Е.В. Влияние местных факторов на развитие воспалительных заболеваний тканей пародонта / Е.В. Утянская, С.Н. Ларионов, Л.Н. Горбатова // Российский стоматологический журнал. – 2004. – № 6. – С. 42–44.

111. Перова М.Д. Новый взгляд на развитие и репарацию поврежденных тканей пародонта с позиций молекулярной медицины (аналитический обзор). Часть I. Механизмы рецепции патогенов и передачи сигналов о функциональном состоянии тканей / М.Д. Перова, М.Г. Шубич, В.А. Козлов // Стоматология. – 2007. – № 3. – С. 76–80.

112. Interleukin-1 as a genetic marker for periodontitis: review of the literature / M.E. Grigoriadou, S.O. Koutayas, P.N. Madianos [et al] // Quintessence Int. – 2010. – Vol. 41, № 6. – P. 517–525.

113. Association of haplotypes in the IL8 gene with susceptibility to chronic periodontitis in a Brazilian population / Y.J. Kim, A.C. Viana, K.M. Curtis [et al] // *Clin. Chim. Acta.* – 2010. – Vol.411 , № 17-18. – P. 1264–1268.

114. Evaluation of C-reactive protein and interleukin-6 in the peripheral blood of patients with chronic periodontitis / D.K. Gani, D. Lakshmi, R. Krishnan [et al] // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 69–74.

115. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis / H.A. Schenkein, T.E. Koertge, C.N. Brooks [et al] // *J. Dent. Res.* – 2010. – Vol. 89, № 9. – P. 943–947.

116. Мудра В.М. Взаємозв'язок процесів метаболізму кісткової тканини і цитокінового профілю у хворих генералізованим пародонтитом, які підлягають дентальній імплантації / В.М. Мудра, І.С. Мащенко // *Український морфологічний альманах.* – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 51–54.

117. Петрова Т.Г. Особенности баланса цитокинов и секреторного IGA в ротовой жидкости при воспалительных заболеваниях пародонта у больных с лимфомами / Т.Г. Петрова, А.В. Ефремов // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2008. – №4. – С. 11–12.

118. Мельничук Г.М. Патогенетическое значение цитокинов крови в развитии генерализованного пародонтита / Г.М. Мельничук // *Современная стоматология.* – 2006. – № 1. – С. 55–57.

119. Самойленко А.В. Дисбаланс в системе цитокинов больных генерализованным пародонтитом и его коррекция цитокинотерапией / А.В. Самойленко, И.С. Мащенко, А.Ю. Макаревич // *Современная стоматология.* – 2001. – № 1. – С. 41–43.

120. Ляшенко А.А. Цитокины и молекулярные основы заболеваний старческого возраста / А.А. Ляшенко // *Клиническая геронтология.* – 2003. – № 3. – С. 45–54.

121. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis / S. Offenbacher // *Ann Periodontol*– 1996. – Vol. 1, № 1 – P. 821–878.
122. Lamster I.B. Current concepts and future trends for periodontal disease and periodontal therapy, part 2: classification, diagnosis, and nonsurgical and surgical therapy / I.B. Lamster // *Dent Today*– 2001. – Vol. 20, № 3. – P. 86–91.
123. Бартольд П.М. Заболевания пародонта и здоровье / П.М. Бартольд, Р.И. Маршал, Т. Георгиу [и др.] // *Пародонтология*. – 2003. – № 3. – С. 3–9.
124. Этиопатогенетические факторы развития воспалительных заболеваний периодонта / В.Н. Царев, Р.В. Ушаков, Е.Я. Ясникова [и др.] // *Стоматология*. – 2005. – № 6. – С. 16–23.
125. Polymorphism of IL-1alpha(-889) gene and its association with aggressive periodontitis / Z. Kiani, J. Tavakkol-Afshari, H. Hojjat [et al] // *Iran J. Allergy Asthma Immunol*. – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 95–98.
126. Loos B.G. Genetics and periodontitis / B.G. Loos, U. van der Velden, M.L. Laine // *Ned. Tijdschr. Tandheelkd*. – 2008. – Vol. 115, № 2. – P. 87–92.
127. Johnson R.B. Periodontitis as a component of hyperinflammation: treating periodontitis in obese diabetic patients / R.B. Johnson // *Compend. Contin. Educ. Dent*. – 2007. – Vol. 28, № 9. – P. 500–504.
128. Kinane D.F. The genetic basis of periodontitis / D.F. Kinane, H. Shiba, T.C. Hart // *Periodontol 2000*– 2005. – Vol. 39. – P. 91–117.
129. Albandar J.M. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases / J.M. Albandar // *Dent. Clin. North. Am*. – 2005. – Vol. 49, № 3. – P. 517–532.
130. Multifactorial assessment of predictors for prevention of periodontal disease progression / B. Ehmke, T. Beikler, I. Haubitz [et al] // *Clin. Oral Investig*. – 2003. – Vol. 7, № 4. – P. 217–221.
131. Морфологическая характеристика воспалительной реакций / И.А. Комаревцева, Э.Н. Попов, Е.В. Комаревцева [и др.] // *Український морфологічний альманах*. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 56–59.

132. Возрастно-половые особенности тканей десны в норме и при хроническом верхушечном периодонтите / И.В. Майбородин, В.В. Гаврилова, И.А. Колмакова [и др.] // *Стоматология*. – 2009. – № 2. – С. 29–33.
133. Гасюк Н.В. Особливості морфогенезу хронічного гіперпластичного гінгівіту / Н.В. Гасюк, О.П. Костиренко // *Світ медицини та біології*. – 2009. – № 4. – С. 11–13.
134. Назарян Р.С. Вікові зміни структури тканин пародонту експериментальних тварин під впливом калорійно-обмеженого раціону / Р.С. Назарян, В.В. Гаргін // *Український морфологічний альманах*. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 108–110.
135. Кабак Ю.С. Гистоморфология хронического апикального периодонтита / Ю.С. Кабак, С.Л. Кабак, С.Л. Анищенко // *Стоматология*. – 2008. – № 3. – С. 13–19.
136. Бондарев Р.В. Морфометрические критерии оценки тяжести течения острого разлитого перитонита / Р.В. Бондарев // *Український медичний альманах*. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 19–22.
137. Антонова И.Н. Изменение жевательных мышц, тканей пародонта и глоточного кольца у крыс линии Вистар в условиях хронического психофизического перенапряжения / И.Н. Антонова // *Морфология*. – 2007. – № 5. – С. 74–79.
138. Деньга О.В. Спектроколориметрические исследования твердых тканей зубов, тканей пародонта и функциональных реакций в микрокапиллярном русле десны при имплантологическом вмешательстве / О.В.Деньга, В.А. Обуховский, Э.М. Деньга // *Вісник стоматології*. – 2008. – № 5-6. – С. 78–83.
139. Дзгоева М.Г. Состояние микрогемодинамики пародонта у пациентов с сосудистыми дистониями / М.Г. Дзгоева // *Стоматология*. – 2007. – № 5. – С. 6–10.
140. Состояние микроциркуляции в тканях пародонта опорных зубов при ортопедическом лечении органического дефекта зубного ряда / Е.К.

Кречина, С.И. Абакаров, Т.К. Прянишникова [и др.] // Стоматология. – 2007. – № 1. – С. 18–22.

141. Морфологические и функциональные характеристики микрогемодиализации у больных депрессивными расстройствами / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас [и др.] // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 30–33.

142. Жабоедов Г.Д. Морфологические нарушения микрососудистого русла у лиц, пострадавших от аварии на ЧАЭС / Г.Д. Жабоедов, В.М. Фролов, А.М. Петруня // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 28–37.

143. Сопоставление обмена микроэлементов и белков в костной ткани пародонта кошек при естественно возникшем пародонтите / С.М. Киченко. Т.Д. Рамазанов, Ю.А. Петрович [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 4–7.

144. Ахмадова М.А. Современные представления о влиянии различных видов имплантации на организм пациента и окружающих тканей / М.А. Ахмадова // Российский стоматологический журнал. – 2004. – №5. – С. 24–27.

145. Мазур И.П. Особенности системного метаболизма костной ткани у больных генерализованным пародонтитом / И.П. Мазур // Вісник стоматології. – 2007. – № 4. – С. 54–61.

146. Соляная М.В. Особенности химического состава нижней челюсти белых крыс в условиях генерализованного пародонтита / М.В. Соляная, В.И. Лузин // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 117.

147. Романюк К.А. Гістоморфометрична характеристика кісткової та хрящової тканини зрілих тварин в умовах впливу техногенних мікроелементозів / К.А. Романюк // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 70–71.

148. Метоболічна характеристика ендокринних залоз та кісткової тканини тварин в умовах комбінованої дії несприятливих екологічних

чинників / В.З. Сікора, В.І. Каваре, Л.І. Кіптенко [та ін] // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 3-4. – С. 201–202.

149. Ширихинова И.Ю. Морфометрический анализ состояния костной ткани у рабочих цементного производства, больных генерализованным пародонтитом / И.Ю. Ширихинова. Н.Н. Бандриевская // Український морфологічний альманах. – 2003. – № 1. – С. 122–124.

150. Костюк І.Р. Зміна активності маркерів кісткової тканини при хронічних верхівкових періодонтитах у дітей під впливом місцевого лікування / І.Р. Костюк. А.О. Клименко // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 49–50.

151. Ткаченко Е.К. Влияние хронической полифенольной недостаточности и индуктора гиперплазии эпителия на состояние тканей полости рта у крыс / Е.К. Ткаченко, С.В. Носийчук // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 18.

152. Ашууров Г.Г. Цитологическое изучение эпителиального покрова десны в зависимости от степени компенсации сахарного диабета / Г.Г. Ашууров, Ш.Ф. Джураева // Стоматология. – 2009. – № 2. – С. 37–38.

153. Григорян А.С. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфологического метода исследований / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 5–8.

154. Барер Г.М. Реакция тканей пародонта на пломбирование в эксперименте дефекта корня зуба различными материалами / Г.М. Барер, А.И. Воложин, М.И. Бойков // Стоматология. – 2007. – № 1. – С. 14–17.

155. Андреева О.В. Особенности роста и формообразования нижней челюсти белых крыс различного возраста под влиянием бисфосфоната «Зомета» / О.В. Андреева // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 125.

156. Влияние разных доз витамина Е на метаболизм и структурно-функциональное состояние костной и хрящевой тканей в условиях экспериментального алиментарного D-гиповитаминоза / Г.В. Гайко, А.В.

Калашников, Л.И. Апуховская [и др.] // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 19–24.

157. Особенности прочности нижней челюсти неполовозрелых белых крыс под влиянием производных барбитуровой кислоты и силибора / В.И. Лузин, А.В. Носкова, Д.А. Астраханцев [и др.] // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 61–63.

158. Гололобов В.Л. Стволовые стромальные клетки и остеоблатический клеточный дифферон / В.Л. Гололобов, Р.В. Деев // Морфология. – 2003. – № 1. – С. 9–19.

159. Проць Г.Б. Використання остеоденситометрії для оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини скелету у хворих на генералізований пародонтит / Г.Б. Проць // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 113–115.

160. Activation of the acquired immune response reduces coupled bone formation in response to a periodontal pathogen / Y. Behl, M. Siqueira, J. Ortiz [et al] // J. Immunol. – 2008. – Vol. 181, № 12. – P. 8711–8718.

161. T cell response mediated by myeloid cell-derived IL-12 is responsible for Porphyromonas gingivalis-induced periodontitis in IL-10-deficient mice / H. Sasaki, N. Suzuki, R. Jr. Kent [et al] // J. Immunol. – 2008. – Vol. 180, № 9. – P. 6193–6198.

162. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals / J.J. Yu, M.J. Ruddy, G.C. Wong [et al] // Blood. – 2007. – Vol. 109, № 9. – P. 3794–3802.

163. Zambon J.J. Periodontal diseases: microbial factors / J.J. Zambon // Ann. Periodontol. – 1996. – Vol. 1, № 1. – P. 879–925.

164. Bacterial diversity in human subgingival plaque / B.J. Paster, S.K. Boches, J.L. Galvin [et al] // J. Bacteriol. – 2001. – Vol. 183, № 12. – P. 3770–3783.

165. Feres M. Current concepts in the microbial etiology and treatment of chronic periodontitis / M. Feres, L.C. Figueiredo // *J. Int. Acad. Periodontol.* – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 234–249.
166. Microbial complexes in subgingival plaque / S.S. Socransky, A.D. Haffajee, M.A. Cugini [et al] // *J. Clin. Periodontol.* – 1998. – Vol. 25, № 2. – P. 134–144.
167. Microbiologic diagnosis and treatment of periodontally involved, “hopeless” teeth / H.P. Muller, E. Streletz, R.F. Muller [et al] // *Int. J. Periodontics Restorative Dent* – 1991. – Vol. 11, № 5. – P. 376–386.
168. Socransky S.S. Dental biofilms: difficult therapeutic targets / S.S. Socransky, A.D. Haffajee // *Periodontol.* 2000. – 2002. – Vol. 28. – P. 12–55.
169. Renvert S. Treatment of periodontal disease based on microbiological diagnosis. Relation between microbiological and clinical parameters during 5 years / S. Renvert, G. Dahlen, M. Wikstrom // *J. Periodontol.* – 1996. – Vol. 67, № 6. – P. 562–571.
170. Isotypic antibody response to plaque anaerobes in periodontal disease / M. Plombas, B. Gobert, A.K. De March [et al] // *J. Periodontol.* – 2002. – Vol. 73, № 12. – P. 1507–1511.
171. Логвинов С.В. Структурные изменения эпителиоцитов гранулярных выводных протоков и концевых отделов поднижнечелюстных желез крыс при воздействии света и радиации / С.В. Логвинов, А.В. Герасимов, В.П. Костюченко // *Морфология.* – 2003. – № 4. – С. 80–83.
172. Gingival crevicular fluid collagenase-2 (MMP-8) test stick for chair-side monitoring of periodontitis / P. Mantyla, M. Stenman, D.F. Kinane [et al] // *J. Periodontal. Res.* – 2003. – Vol. 38, № 4. – P. 436–439.
173. Rasmussen L. Characterization of bone resorbing activity in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis / L. Rasmussen, L. Hanstrom, U.H. Lerner // *J. Clin. Periodontol.* – 2000. – Vol. 27, № 1. – P. 41–52.
174. Qi F. Characterization of anti-competitor activities produced by oral bacteria / F. Qi, J. Kreth // *Methods Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 666. – P. 151–166.

175. Diversity and site-specificity of the oral microflora in the elderly / D. Preza, I. Olsen, T. Willumsen [et al] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 28, № 9. – P.1033–1040.
176. Microbial flora in orodental infections / S. Saini, N. Gupta, A. Mahajan [et al] // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2003. – Vol. 21, № 2. – P. 111–114.
177. Figdor D. A big role for the very small--understanding the endodontic microbial flora / D. Figdor, G. Sundqvist // *August Dent. J.* – 2007. – Vol. 52, Suppl. 1. – P. 38–51.
178. Dahlén G. Microbiological diagnostics in oral diseases / G. Dahlén // *Acta Odontol. Scand.* – 2006. – Vol. 64, № 3. – P. 164–168.
179. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity / J.A. Aas, B.J. Paster, L.N. Stokes [et al] // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43, № 11. – P. 5721–5732.
180. Perea E.J. Oral flora in the age of molecular biology / E.J. Perea // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2004. – Vol. 9, Suppl. 6-10. – P. 1–5.
181. Detection of selected bacterial species in intraoral sites of patients with chronic periodontitis using multiplex polymerase chain reaction / C.R. Estrela, F.C. Pimenta, A.H. Alencar [et al] // *J. Appl. Oral Sci.* – 2010. – Vol. 18, № 4. – P. 426–431.
182. Jakubovics N.S. The road to ruin: the formation of disease-associated oral biofilms / N. Jakubovics, P.E. Kolenbrander // *Oral Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 8. – P. 729–739.
183. Role of *Porphyromonas gingivalis* phosphoserine phosphatase enzyme SerB in inflammation, immune response and induction of alveolar bone resorption in rats / B. Bainbridge, R.K. Verma, C. Eastman [et al] // *Infect. Immun.* – 2010. – Vol. 78, № 11. – P. 4560–4569.
184. Rôças I.N. Distribution of *Porphyromonas gingivalis* fimA genotypes in primary endodontic infections / I.N. Rôças, J.F. Siqueira // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2010. – Vol. 109, № 3. – P. 474–478.

185. Changes in the incidence of periodontal pathogens during long-term monitoring and after application of antibacterial drugs / T. Janatová, L. Najmanová L, L. Neubauerová [et al] // *Folia Microbiol.* – 2009. – Vol. 54, № 5. – P. 429–435.

186. Kachlany S.C. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin: from threat to therapy / Kachlany S.C. // *J. Dent. Res.* – 2010. – Vol. 89, № 6. – P. 561–570.

187. Rabin S.D. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin induces apoptosis in nonproliferating macrophages by a phosphatase-independent mechanism / S.D. Rabin, J.G. Flitton, D.R. Demuth // *Infect. Immun.* – 2009. – Vol. 77, № 8. – P. 3161–3169.

188. *P. gingivalis* regulates the expression of Cathepsin B and Cystatin C / R. Elkaim, S. Werner, L. Kocgozlu [et al] // *J. Dent. Res.* – 2008. – Vol. 87, № 10. – P. 932–936.

189. Tanabe S. *Treponema denticola* lipooligosaccharide activates gingival fibroblasts and upregulates inflammatory mediator production / S. Tanabe, C. Bodet, D. Grenier // *J. Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 216, № 3. – P. 727–731.

190. Butyrate, a bacterial metabolite, induces apoptosis and autophagic cell death in gingival epithelial cells / H. Tsuda, K. Ochiai, N. Suzuki [et al] // *J. Periodontal Res.* – 2010. – Vol. 45, № 5. – P. 626–634.

191. Levels of specific immunoglobulin G to the forsythia detaching factor of *Tannerella forsythia* in gingival crevicular fluid are related to the periodontal status / H. Onishi, S. Arakawa, T. Nakajima [et al] // *J. Periodontal Res.* – 2010. – Vol. 45, № 5. – P. 672–680.

192. Determinants of serum IgG responses to periodontal bacteria in a nationally representative sample of US adults / C.P. Vlachojannis, B.A. Dye, M. Herrera-Abreu [et al] // *J. Clin. Periodontol.* – 2010. – Vol. 37, № 8. – P. 685–696.

193. Levels of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, inflammatory cytokines and species-specific immunoglobulin G in generalized aggressive and chronic periodontitis / R.C. Casarin, P. Edel Ribeiro, F.S. Mariano [et al] // *J. Periodontal Res.* – 2010. – Vol. 45, № 5. – P. 635–642.

194. Association of fibronectin with hypogalactosylated immunoglobulin G in gingival crevicular fluid in periodontitis / G. Brajović, G. Stefanović, V. Ilić [et al] // *J Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 10. – P. 1472–1480.
195. Immunoglobulin A deficiency and oral health status: a case-control study / G.H. Jorgensen, S. Arnlaugsson, A. Theodors [et al] // *J. Clin. Periodontol.* – 2010. – Vol. 37, № 1. – P.1 –8.
196. Anil S. Immunoglobulin concentration in gingival tissue of type 2 diabetic patients with periodontitis / S. Anil // *Indian J. Dent. Res.* – 2006. – Vol. 17, № 4. – P. 151–154.
197. Oral malodorous compound induces osteoclast differentiation without receptor activator of nuclear factor kB ligand / H. Li, T. Imai, K. Yaegaki, [et al] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 11. – P. 1691–1697.
198. Relationship between oral malodor and the menstrual cycle / A. Kawamoto, N. Sugano, M. Motohashi [et al] // *J. Periodontal Res.* – 2010. – Vol. 45, № 5. – P. 681–687.
199. The association of periodontal disease with oral malodour in a Japanese population / H. Takeuchi, M. Machigashira, D. Yamashita [et al] // *Oral Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 702–706.
200. Oral malodorous compound causes oxidative stress and p53 mediated programmed cell death in keratinocyte stem cell / B. Calenic, K. Yaegaki, A. Traykova [et al] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 9. – P. –.1317–1323.
201. Oral malodorous compound inhibits osteoblast proliferation / N. Ishkitiev, K. Yaegaki, B. Calenic [et al] // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80, № 12. – P. –.12028–2034.
202. Mixture of periodontopathogenic bacteria influences interaction with KB cells / M. Kirschbaum, S. Schultze-Mosqau, W. Pfister [et al] // *Anaerobe.* – 2010. – Vol. 16, № 4. – P. 461–468.
203. Rôças I.N. Microorganisms in root canal-treated teeth from a German population / I.N. Rôças, M. Hülsmann, J.F. Siqueira // *J. Endod.* – 2008. – Vol. 34, № 8. – P. 926–931.

204. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Porphyromonas gingivalis* isolated from mixed endodontic infections / R.C. Jacinto, B.P. Gomes, H.N. Shah [et al] // *Int. Endod. J.* – 2006. – Vol. 39, № 1. – P. 62–70.

205. Effects of a mixed infection with *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* on abscess formation and immune responses in mice / B M. Washizu, K. Ishihara, K. Honma [et al] // *Bull. Tokyo Dent. Coll.* – 2003. – Vol. 44, № 3. – P. 141–147.

206. Siqueira J.F. Positive and negative bacterial associations involving *Dialister pneumosintes* in primary endodontic infections / J.F. Siqueira, I.N. Rôças // *J. Endod.* – 2003. – Vol. 29, № 7. – P. 438–441.

207. Siqueira J.F. Patterns of microbial colonization in primary root canal infections / J.F. Siqueira, I.N. Rôças, H.P. Lopes // *Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* – 2002. – Vol. 93, № 2. – P. 174–178.

208. Microflora associated with successful and failed orthodontic mini-implants / S. Apel, C. Apel, C. Morea [et al] // *Clin. Oral Implants Res.* – 2009. – Vol. 20, № 11. – P. 1186–1190.

209. Mouse model of experimental periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis*/*Fusobacterium nucleatum* infection: bone loss and host response / D. Polak, A. Wilensky, L. Shapira [et al] // *J. Clin. Periodontol.* – 2009. – Vol. 36, № 5. – P. 406–410.

210. Pelka M. Localized severe aggressive periodontitis. Disease progression and tooth preservation: a short case report over 14 years // M. Pelka, A. Petschelt // *Quintessence Int.* – 2009. – Vol. 40, № 4. – P. 271–273.

211. Khalili J. Periodontal disease: an overview for medical practitioners / J. Khalili // *Lik. Sprava.* – 2008. – № 3-4. – P. 10–21.

212. Nguyen D.H. Common dental infections in the primary care setting / D.H. Nguyen, J.T. Martin // *Am. Fam. Physician.* – 2008. – Vol. 77, № 6. – P. 797–802.

213. Ковач И.В. Физиологическая резистентность тканей полости рта / И.В. Ковач, О.Н. Воскресенский // Вісник стоматології. – 2007. – № 5. – С. 2–6.
214. Ярова С.П. Реологические свойства ротовой жидкости, ее ферментная активность и цитокиновая система у больных хроническим пародонтитом / С.П. Ярова, А.А. Воропаева // Вісник стоматології. – 2008. – № 2. – С. 47–53.
215. Готь І.М. Діагностичне значення деяких біохімічних показників у хворих на генералізований парадонт / І.М. Готь, Ю.О. Медвідь, Р.З. Огоновський // Український морфологічний альманах. – 2006, Т. 4, № 2. – С. 127 – 129.
216. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with generalized aggressive periodontitis in an Iranian population / H. Baradaran-Rahimi, M. Radvar, H.R. Arab [et al] // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 81, № 9. – P. 1342–1346.
217. Effect of non-surgical treatment on chronic and aggressive periodontitis: clinical, immunologic and microbiologic findings / W. Rosalem, B. Rescala, R.P. Teles [et al] // J. Periodontol. – 2011. – Vol. 82, № 7. – P. 979–989.
218. IL-1 gene cluster is not linked to aggressive periodontitis / C. Scapoli, I. Borzani, M.E. Guarnelli [et al] // J. Dent. Res. – 2010. – Vol. 89, № 5. – P. 457–461.
219. The essential role of toll like receptor-4 in the control of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection in mice / H.R. Lima, V. Gelani, A.P. Fernandes [et al] // J. Clin. Periodontol. – 2010. – Vol. 37, № 3. – P. 248–254.
220. Salivary interleukin-1beta concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis / U.K. Gursoy, E. Könönen, V.J. Uitto [et al] // J. Clin. Periodontol. – 2009. – Vol. 36, № 11. – P. 922–927.
221. Correlation of gingival crevicular fluid interleukin-18 and monocyte chemoattractant protein-1 levels in periodontal health and disease / A.R. Pradeep,

H. Daisy, P. Hadge [et al] // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80, № 9. – P. 1454–1461.

222. Gingival changes during pregnancy: I. Influence of hormonal variations on clinical and immunological parameters / E. Figuero, A. Carrillo-de-Albornoz, D. Herrera [et al] // *J. Clin. Periodontol.* – 2010. – Vol. 37, № 3. – P. 220–229.

223. Gingival inflammation and interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels in gingival crevicular fluid during the menstrual cycle / U. Baser, A. Cekici, S. Tanrikulu-Kucuk [et al] // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80, № 12. – P. 1983–1990.

224. Effects of locally-delivered human macrophage products and estrogen on murine inflammatory bone resorption / T.B. Crump, K.L. Wimmer, A.L. Reinhardt [et al] // *J. Periodontal Res.* – 2002. – Vol. 37, № 2. – P. 101–109.

225. Morishita M. Effects of sex hormones on production of interleukin-1 by human peripheral monocytes / M. Morishita, M. Miyagi, Y. Iwamoto // *J. Periodontol.* – 1999. – Vol. 70, № 7. – P. 757–760.

226. Gingival crevicular fluid IL-8: correlation with local IL-1 beta levels and patient estrogen status / J.B. Payne, R.A. Reinhardt, M.P. Masada [et al] // *J. Periodontal Res* – 1993. – Vol. 28, № 6. – P. 451–453.

227. Garlet G.P. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a reappraisal from host defense and tissue destruction viewpoints / G.P. Garlet // *J. Dent Res.* – 2010. – Vol. 89, № 12. – P. 1349–1363.

228. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in chronic periodontitis / A. Passoja, I. Puijola, M. Knuuttila [et al] // *J. Clin. Periodontol.* – 2010. – Vol. 37, № 10. – P. 881–887.

229. Anticytokine therapy for periodontal diseases: Where are we now? / Y.P. Waykole, S.S. Doiphode, P.S. Rakhewar [et al] // *J. Indian Soc. Periodontol.* – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 64–68.

230. Major surface protein complex of *Treponema denticola* induces the production of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6 and

matrix metalloproteinase 9 by primary human peripheral blood monocytes / P. Gaibani, F. Caroli, C. Nucci [et al] // *J. Periodontal Res.* – 2010. – Vol. 45, № 3. – P. 361–366.

231. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study / P.M. Duarte, M. da Rocha, E. Sampaio [et al] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 7. – P. 1056–1063.

232. IL-1beta, TNF-alpha, total antioxidative status and microbiological findings in chronic periodontitis treated with fluorescence-controlled Er:YAG laser radiation / A. Domínguez, C. Gómez, A.I. García-Kass [et al] // *Surg Med.* – 2010. – Vol. 42, № 1. – P. 24–31.

233. Relationship between gingival angiopoietin-1 concentrations and depth of the adjacent gingival sulcus / S.R. Lester, J.L. Bain, F.G. Serio [et al] // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80, № 9. – P. 1447–1453.

234. A monoclonal antibody against fimA type II *Porphyromonas gingivalis* inhibits IL-8 production in human gingival fibroblasts / T. Hijiya, Y. Shibata, M. Hayakawa [et al]. // *Hybridoma* – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 201–204.

235. DNA methylation status of the IL8 gene promoter in aggressive periodontitis / D.C. Andia, N.F. de Oliveira, R.C. Casarin [et al] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 9. – P. 1336–1341.

236. Proinflammatory cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) and chemokines (IL-8 and MIP-1alpha) as markers of peri-implant tissue condition / A.B. Petković, S.M. Matic, N.V. Stamatović [et al] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2010. – Vol. 39, № 5. – P. 478–485.

237. IL-6 and IL-8 levels in GCF of the teeth supporting fixed partial denture / E.O. Erdemir, I. Baran, R. Nalcaci [et al] // *Oral Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 83–88.

238. Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease / T. Ara, K. Kurata, K. Hirai [et al] // *J. Periodontal Res.* – 2009. – Vol. 44, № 1. – P. 21–27.

239. Induction of IL-8 in periodontal ligament cells by H₂O₂ / Y.S. Lee, E.J. Bak, M. Kim [et al] // *J. Microbiol.* – 2008. – Vol. 46, № 5. – P. 579–584.
240. Hahn C.L. Update on the adaptive immune responses of the dental pulp / C.L. Hahn, F.R. Liewehr // *J. Endod.* – 2007. – Vol. 33, № 7. – P. 773–781.
241. Tissue destruction in periodontitis: bacteria or cytokines fault? / A. Bascones, S. Noronha, M. Gómez [et al] // *Quintessence Int.* – 2005. – Vol. 36, № 4. – P. 299–306.
242. Scannapieco F.A. Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease? / F.A. Scannapieco // *Compend. Contin. Educ Dent.* – 2004. – Vol. 25, № 7. – P. 16–25.
243. New knowledge of the pathogenesis of periodontal disease / A. Bascones, J. Gamonal, M. Gomez [et al] // *Quintessence Int.* – 2004. – Vol. 35, № 9. – P. 706–716.
244. Центило А.В. Морфо-иммунологические параллели состояния буккального эпителия интактного пародонта у больных генерализованным пародонтитом начальной степени / А.В. Центило // *Современная стоматология.* – 2001. – № 4. – С. 49–52.
245. Berglundh T. Aspects of adaptive host response in periodontitis / T. Berglundh, M. Donati // *J. Clin. Periodontol.* – 2005. – Vol. 32, Suppl. 6. – P. 87–107.
246. Berglundh T. Some cytokine profiles of T-helper cells in lesions of advanced periodontitis / T. Berglundh, B. Liljenberg, J. Lindhe // *J. Clin. Periodontol.* – 2002. – Vol. 29, № 8. – P. 705–709.
247. Prabhu A. Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis / A. Prabhu, B.S. Michalowicz, A. Mathur // *J. Periodontol.* – 1996. – Vol. 67, № 5. – P. 515–522.
248. Phenotypical and functional analysis of T cells in periodontitis / M.D. Petit, E. Hovenkamp, D. Hamann [et al] // *J. Periodontal Res.* – 2001. – Vol. 36, № 4. – P. 214–220.

249. Influence of combinations of bacteria on the levels of prostaglandin E2, interleukin-1beta, and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid and on the severity of periodontal disease / S. Airila-Mansson, B. Söder, K. Kari [et al] // *J. Periodontol.* – 2006. – Vol. 77, № 6. – P. 1025–1031.

250. Syntheses of prostaglandin E2 and E-cadherin and gene expression of beta-defensin-2 by human gingival epithelial cells in response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* / T. Noguchi, H. Shiba, H. Komatsuzawa [et al] // *Inflammation.* – 2003. – Vol. 27, № 6. – P. 341–349.

251. Vardar S. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis / S. Vardar, H. Baylas, A. Huseyinov // *J. Periodontol.* – 2003. – Vol. 74, № 1. – P. 57–63.

252. Experimental gingivitis in periodontitis-susceptible subjects / T.C. Johnson, R.A. Reinhardt, J.B. Payne [et al] // *J. Clin. Periodontol.* – 1997. – Vol. 24, № 9. – P. 618–625.

253. Деньга О.В. Биохимические показатели тканей периодонта при экспериментальной терапии периодонтита / О.В. Деньга, Д.Б. Цевух, Левицкий А.П. // *Вісник стоматології.* – 2007. – № 4. – С. 40–44.

254. Production of proinflammatory and immunoregulatory cytokines by inflammatory cells from periapical lesions in culture / D. Gazivoda, T. Dzopalic, B. Bozic [et al] // *J. Oral Pathol. Med.* – 2009. – Vol. 38, № 7. – P. 605–611.

255. Raja S. Growth factors in periodontal regeneration / S. Raja, G. Byakod, P. Pudakalkatti // *Int. J. Dent Hyg.* – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 82–89.

256. Ye P. Regulation of E-cadherin and TGF-beta3 expression by CD24 in cultured oral epithelial cells / P. Ye, M.A. Nadkarni, N. Hunter // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – Vol. 349, № 1. – P. 229–235.

257. Effect of interleukin-1beta on transforming growth factor-beta and bone morphogenetic protein-2 expression in human periodontal ligament and alveolar bone cells in culture: modulation by avocado and soybean unsaponifiables

/ R. Andriamanalijaona, H. Benateau, P.E. Barre [et al] // J. Periodontol. – 2006. – Vol. 77, № 7. – P. 1156–1166.

258. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? A.L. Ejeil, F. Gaultier, S. Igondjo-Tchen [et al] // J. Periodontol. – 2003. – Vol. 74, № 2. – P. 196–201.

259. Buduneli N. Interleukin-17, RANKL, and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment / N. Buduneli, E. Buduneli, N. Kütükçüler // J. Periodontol. – 2009. – Vol. 80, № 8. – P. 1274–1280.

260. Markers of bone destruction and formation and periodontitis in type 1 diabetes mellitus / D.F. Lappin, B. Eapen, D. Robertson [et al] // J. Clin. Periodontol. – 2009. – Vol. 36, № 8. – P. 634–641.

261. Differential cytokine expressions affect the severity of peri-implant disease / P.M. Duarte, A.C. de Mendonça, M.B. Máximo [et al] // Clin. Oral Implants Res. – 2009. – Vol. 20, № 5. – P. 514–520.

262. NF-kappa B modulators in osteolytic bone diseases / J. Xu, H.F. Wu, E.S. Ang [et al] // Cytokine Growth Factor Rev. – 2009. – Vol. 20, № 1. – P. 7–17.

263. Bone remodeling biomarkers of periodontal disease in saliva / B.D. Frodge, J.L. Ebersole, R.J. Kryscio [et al] // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79, № 10. – P. 1913–1919.

264. The roles of prostanoids, leukotrienes, and platelet-activating factor in bone metabolism and disease / H. Hikiji, T. Takato, T. Shimizu [et al] // Prog. Lipid Res. – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 107–126.

265. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio / N. Bostanci, T. Ilgenli, G. Emingil [et al] // J. Clin. Periodontol. – 2007. – Vol. 34, № 5. – P. 370–376.

266. Teeuw W.J. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis // W.J. Teeuw, V.E. Gerdes, B.G. Loos // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, № 2. – P. 421–427.

267. Ritchie C.S. Nutrition, inflammation, and periodontal disease / C.S. Ritchie, D.F. Kinane // *Nutrition*. – 2003. – Vol. 19, № 5. – P. 475–476.
268. Sharpe G. Attitudes regarding specialist referrals in periodontics / G. Sharpe, J.A. Durham, P.M. Preshaw // *Br. Dent J.* – 2007. – Vol. 202, № 4. – P. 11.
269. [Goldie M.P.](#) The relationship of inflammation to systemic diseases and chronic periodontitis / M.P. [Goldie](#) // [Int. J. Dent Hyg.](#) – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 253–255.
270. Markers of systemic inflammation in periodontal patients: chronic versus aggressive periodontitis. An explorative cross-sectional study / F. Cairo, M. Nieri, A.M. Gori [et al] // [Eur. J. Oral Implantol.](#) – 2010. – Vol. 3, № 2. – P. 147–153.
271. [Hildebolt C.F.](#) Effect of vitamin D and calcium on periodontitis / C.F. [Hildebolt](#) // *J. Periodontol.* – 2005. – Vol. 76, № 9. – P. 1576–1587.
272. Kaye E.K. Bone health and oral health / E.K. Kaye // *J. Am. Dent Assoc.* – 2007. – Vol. 138, № 5. – P. 616–619.
273. Гудар'ян О.О. Оцінка імунобіохімічних взаємозв'язків із клінічним проявом генералізованого пародантити у хворих із різною тяжкістю цукрового діабету 2 типу / О.О. Гудар'ян // *Медичні перспективи*. – 2007. – Т. 12, № 1. – С. 64–67.
274. Periodontal treatment needs of diabetic adults / S. Bakhshandeh, H. Murtomaa, R. Mofid [et al] // *J. Clin. Periodontol.* – 2007. – Vol. 34, № 1. – P. 53–57.
275. Изменения нервной системы и их значение в патогенезе генерализованного пародонтита / М.Н. Пузин, Ю.А. Петрович, Т.В. Сухова [и др.] // *Российский стоматологический журнал*. – 2001. – № 1. – С. 38 – 41.
276. Пузин М.Н. Клинико-патогенетические особенности изменений нервной системы при генерализованном пародонтите / М.Н. Пузин, Г.С. Молчанова, М.А. Дымочка // *Российский стоматологический журнал*. – 2002. – № 1. – С. 36 –39.

277. Dumitrescu A.L. Psychological perspectives on the pathogenesis of periodontal disease / A.L. Dumitrescu // *Rom. J. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 44, № 3. – P. 241–260.

278. Susin C. Effect of variable moderate chronic stress on ligature-induced periodontal disease in Wistar rats / C. Susin, C.K. Rösing // *Acta Odontol. Scand.* – 2003. – Vol. 61, № 5. – P. 273–277.

279. Effect of restraint stress on the progression of experimental periodontitis in rats / T. Takada, N. Yoshinari, S. Sugiishi [et al] // *J. Periodontol.* – 2004. – Vol. 75, № 2. – P. 306–315.

280. Shiau H.J. Sex differences in destructive periodontal disease: a systematic review / H.J. Shiau, M.A. Reynolds // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 10. – P. 1379–1389.

281. Hildebrand H.C. The influence of psychological stress on periodontal diseases/ H.C. Hildebrand, J. Epstein, H. Larjava // *J. West Soc. Periodontol. Periodontol. Abstr.* – 2000. – Vol. 48, № 3. – P. 69–77.

282. Возрастные изменения в обмене гексозаминсодержащих биополимеров у крыс при иммобилизационном стрессе / П.Н. Шараев, С.С. Афанасьев, Е.В. Шкляева [и др.] // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2007. – № 1. – С. 11–12.

283. Сазонтова Т.Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2007. – № 3. – С. 2–18.

284. Ярыгин К.Н. Роль резидентных и циркулирующих стволовых клеток в физиологической и репаративной регенерации / К.Н. Ярыгин // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2008. – № 1. – С. 2–8.

285. Ларионова Л.В. Морфолог-микробиологические особенности воспалительной стоматологической патологии (периодонтитов, пародонтитов, альвеолитов, ятрогении) / Л.В. Ларионова, Т.А. Чалая, М.Ю.

Инкелевич // Український морфологічний альманах. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 40–43.

286. Influence of sexual steroids on cell functions of PMNL in the gingival sulcus / G. Klinger, S. Glänzer, B. Sigusch [et al] // Pharmazie. – 2000. – Vol. 55, № 9. – P. 678–680.

287. Shiau H.J. Sex differences in destructive periodontal disease: exploring the biological basis / H.J. Shiau, M.A. Reynolds // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 81, № 11. – P. 1505–1517.

288. Метод прогнозування формування недиференційованої дисплазії сполучної тканини та порушень імунітету у дітей / Т.В. Починок, О.В. Тяжка, А.М. Антошкіна [та ін] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 3. – С. 27–32.

289. Особливості стану колагену і його взаємозв'язків у дітей, народжених після аварії на ЧАЕС / Л.П. Арабська, Ю.Г. Антипкін, Л.П. Михайлець [та ін] // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3, № 5. – С. 10–16.

290. Завербна Л.В. Стан тканин пародонту у реконвалесцентів, що зазнали впливу високих доз радіації / Л.В. Завербна // Вісник стоматології. – 2000. – № 3. – С. 62.

291. Особливості ураження твердих тканин зубів у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС / В.Г. Бебешко, Л.В. Завербна, Л.О. Дарчук [та ін] // Вісник стоматології. – 2003. – № 2. – С. 8–12.

292. Мащенко І.С. До питання порушень адаптивних систем регуляції при пародонтиті у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС / І.С. Мащенко, Л.А. Климович // Вісник стоматології. – 2001. – № 1. – С. 17–20.

293. Завербная Л.В. Состояние процессов перекисного окисления липидов в смешанной слюне и крови у пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС / Л.В. Завербная, В.С. Онищенко, А.Н. Овчаренко // Современная стоматология. – 2001. – № 1. – С. 44–46.

294. Мазур І.П. Структурно-функціональний стан пародонта та кісткової тканини скелету у осіб, що зазнали впливу іонізуючого опромінення внаслідок аварії на ЧАЕСлиц пострадавших от ионизирующего облучения вследствие аварии на ЧАЭС / І.П. Мазур, В.В. Поворознюк // Новини стоматології. – 2001. – № 1. – С. 11–15.

295. Интенсивность кариеса и поражения тканей пародонта у подростков, эвакуированных из г. Припять в связи с аварией на Чернобыльской АЭС / Л.А. Хоменко, О.Я. Боярская, О.В. Копылова [и др.] // Современная стоматология. – 2003. – № 4. – С. 53–55.

296. Севбитов А.В. Отдаленные последствия Чернобыльской катастрофы: оценка состояния зубочелюстной системы детей / А.В. Севбитов // Стоматология. – 2004. – № 1. – С. 53–55.

297. Емельянова Т.В. Стоматологический статус детей ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / Т.В.Емельянова // Вестник РГМУ. – 2006. – № 2. – С. 364–365.

298. Севбитов А.В. Факторы индивидуальной радиочувствительности в заболеваемости кариесом населения радиационно-загрязненных регионов / А.В. Севбитов, Е.А.Скатова // Стоматология. – 2005. – № 2. – С. 15–20.

299. Schonfeld S.E. Strategies for managing periodontal inflammation / S.E. Schonfeld // J. Calif. Dent. Assoc. – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 272–283.

300. Tiwari G. Studies on development of controlled delivery of combination drug(s) to periodontal pocket / G. Tiwari, R. Tiwari, A.K. Rai // Indian. J. Dent Res. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 72–83.

301. Дисбіотичні зміни в порожнині рота у хворих на хронічний генералізований пародонтит і способ їх корекції / Г.М. Мельничук, А.Д. Семенюк, В.Ю. Катеринюк [та ін.] // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 15.

302. Clinical and microbiological effects of adjunctive, locally delivered chlorhexidine on patients with chronic periodontitis / D. Sakellari, I. Ioannidis, M. Antoniadou [et al] // J. Int. Acad. Periodontol. – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 20–26.

303. A systematic review of clinical efficacy of adjunctive antibiotics in the treatment of smokers with periodontitis / M. Angaji, S. Gelskey, G. Nogueira-Filho [et al] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 11. – P. 1518–1528.

304. Krayer J.W. Non-surgical chemotherapeutic treatment strategies for the management of periodontal diseases / J.W. Krayer, R.S. Leite, K.L. Kirkwood // *Dent Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 54, № 1. – P. 13–33.

305. Association of antimicrobial and clinical efficacy: periodontitis therapy with minocycline microspheres / P.S. Bland, J.M. Goodson, J.C. Gunsolley [et al] // *J. Int. Acad. Periodontol.* – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 11–19.

306. Govindaraj J. In vitro studies on inhibitory effect of proanthocyanidins in modulation of neutrophils and macrophages // J. Govindaraj, P. Emmadi, R. Puvanakrishnam // *Indian J. Biochem. Biophys.* – 2010. – Vol. 47, № 3. – P. 141–147.

307. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis / M.J. Mestnik, M. Feres, L.C. Figueiredo [et al] // *J. Clin. Periodontol.* – 2010. – Vol. 37, № 4. – P. 353–365.

308. Effect of metronidazole and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells / A. Rizzo, R. Paolillo, L. Guida [et al] // *Int. Immunopharmacol.* – 2010. – Vol. 10, № 7. – P. 744–750.

309. Фотофорез геля «Метрогил Дента» при комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом / В.Ф. Прикулс, М.Ю. Герасименко, О.Н. Московец // *Стоматология.* – 2008. – № 4. – С. 18–23.

310. Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid / H. Aras, F. Çağlayan, G.N. Güncü [et al] // *J. Periodontol.* – 2007. – Vol. 78, № 5. – P. 868–873.

311. Лозовикова В.А. Оценка эффективности применения циклоферона, полиоксидония в комбинации с различной антибактериальной терапией в комплексном лечении хронического катарального гингивита и генерализованного пародонтита / В.А.Лозовикова // Вісник стоматології. – 2007. – № 4. – С. 49–54.

312. Косенко С.В. Дослідження впливу антимікробних властивостей «Пектоденту» на мікрофлору порожнини рота / С.В. Косенко, Г.М. Гаврилів, О.Б. Сорока // Вісник стоматології. – 2007. – № 4. – С. 137.

313. Микробиологические и нейроэндокринные аспекты патогенетического лечения пародонтита / И.С. Мащенко, К.В. Скидан, А.П. Левицкий [и др.] // Вісник стоматології. – 2007. – № 4. – С. 140–141.

314. Самойленко А.В. Локальна патогенетична терапія генералізованого пародонтиту / А.В. Самойленко, А.Ю. Макаревич // Новини стоматології. – 2002. – № 1. – С. 27–28.

315. Schonfeld S.E. Strategies for managing periodontal inflammation / S.E. Schonfeld // J. Calif. Dent. Assoc. – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 272–283.

316. Funosas E.R. The use of topical subgingival gels of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as an adjunct to non-surgical management of chronic periodontitis / E.R. Funosas, L. Escovich, L. Maestri // Acta Odontol. Latinoam. – 2009. – Vol. 22, № 3. – P. 215–219.

317. The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib) on chronic periodontitis / C.A. Yen, P.D. Damoulis, P.C. Stark [et al] // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79, № 1. – P. 104–113.

318. Effect of systemically administered naproxen sodium on clinical parameters and myeloperoxidase and elastase-like activity levels in gingival crevicular fluid / H. Aras, F. Çağlayan, G.N. Güncü [et al] // J. Periodontol. – 2007. – Vol. 78, № 5. – P. 868–873.

319. Friedlander A.H. The physiology, medical management and oral implications of menopause / A.H. Friedlander // J. Am. Dent. Assoc. – 2002. – Vol. 133, № 1. – P. 73–81.

320. Effect of an estrogen-deficient state and alendronate therapy on bone loss resulting from experimental periapical lesions in rats / H. Xiong, B. Peng, L. Wei [et al] // *J. Endod.* – 2007. – Vol. 33, № 11. – P. 1304–1308.

321. Деньга О.В. Экспериментальное обоснование коррекции прооксидантно-антиоксидантного статуса у крыс при пародонтите / О.В. Деньга, С.В. Степанова, А.П. Левицкий // *Вісник стоматології.* – 2007. – № 2. – С. 10–15.

322. Застосування остеотропного препарату «Остеовіт» у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит / В.Ю. Катеринюк, Г.М. Мельничук, О.Г. Катеринюк [та ін.] // *Вісник стоматології.* – 2007. – № 4. – С. 135–136.

323. Лемецкая Т.И. Мексидол - новый отечественный антиоксидантный и нейротропный препарат в комплексной терапии пародонтита / Т.И. Лемецкая, Т.В. Сухова // *VI съезд стоматологической ассоциации России: тезисы.* – М., 2000. – С. 223–226.

324. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение / Т.А. Воронина. – М.: Изд-во НИИ Фармакологии РАМН, 2003. – 20 с.

325. Безрукова И.В. Озонотерапия воспалительных заболеваний пародонта / И.В.Безрукова // *Пародонтология.* – 2002. – № 1. – С. 3–7.

326. Применение динамической магнитотерапии с помощью аппарата АМО-АТОС-Э в пред- и послеоперационном лечении пародонта / А.В. Лепилин, Ю.М. Райгородский, Н.В. Булкина [и др.] // *Стоматология.* – 2007. – № 4. – С. 25–27.

327. Immediate implant placement in endodontically infected sites: an alternative treatment for compromised teeth / S. Corbella, S. Taschieri, M. Del Fabbro [et al] // *Refuat Napeh Vehashinayim.* – 2011. – Vol. 28, № 4. – P. 25–29.

328. Дунызиин Т.М. Клинический опыт применения ряда остеопластических материалов на современном пародонтологическом приеме / Т.М. Дунызина // *С томатология.* – 2000. – № 2. – С. 26–28.

329. Mucogingival surgery: where we stand today / V.K. Bains, V. Gupta, G.P. Singh, R. Bains // *J. Calif. Dent. Assoc.* – 2011. – Vol. 39, № 8. – P. 573–583.

330. Перова М.Д. Рецессия тканей пародонта. Современное состояние вопроса / М.Д. Перова, Е.А. Фомичева, А.В. Фомичева // *Новое в стоматологии.* – 2007. – № 1. – С. 38–45.

331. Surgical protocols for early implant placement in post-extraction sockets: a systematic review / I. Sanz, M. Garcia-Gargallo, D. Herrera [et al] // *Clin Oral Implants Res.* – 2012. – № 5. – P. 67–79.

332. Сивовол С. И. Клинические аспекты пародонтологии / С. И. Сивовол. – М.: «Триада-Х», 2001. – 168 с.

338. Okada Van M. Fibroblast growth factor-2 / M. Okada Van, J. P. Thiery, J. Jouanneau // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2000. – Vol. 32, № 3. – P. 263–267.

334. Возможности использования стволовых стромальных клеток в регенерации тканей пародонта и их взаимодействие с тканевым микроокружением / М.Д. Перова, М.Г. Шубич, В.Б. Карпюк [и др.] // *Морфология.* – 2007. – № 3. – С. 7–15.

335. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин, та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.

336. Нефёдов И.Ю. Некоторые методологические аспекты экспериментального моделирования и оценки наследственных последствий облучения одного и обоих родителей / И.Ю. Нефёдов, Г.Ф. Палыга, И.Ю. Нефёдова // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 1996. – Т. 36, № 6. – С. 912–920.

337. Воскресенский О.Н. Доклиническое изучение средств профилактики и лечения пародонтита (пародонтопротекторов). Методические рекомендации / О.Н. Воскресенский. – К.: Авиценна, 2002. – 16 с.

338. Desiderato O. Development of gastric ulcers in rats following stress termination / O. Desiderato, H.L. Mackinnon, G. Hissom // *J.Compar. Physiol. Psych.* – 1974. – Vol. 87, № 2. – P. 208.

339. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации) / Под ред. чл.-кор. АМН Украины О.В. Стефанова. – К.: Авицена, 2001. – 528 с.

340. Мазурик В.К. Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение / В.К. Мазурик, В.Ф. Михайлов // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2001. – Т. 41, № 3. – С. 272–289.

341. Dose and time-response relationships for lethal mutation and chromosomal instability induced by ionizing radiation in an immortalized human keratinocyte cell line / C. Mothersill, M.A. Kadhim, O'Reilly [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2000. – № 6. – P. 799–806.

342. Свойства потомков облученных клеток / И.И. Пелевина, В.Я. Готлиб, О.В. Кудряшова [и др.] // *Цитология.* – 1998. – № 5. – С. 467–477.

343. Фролов А.И. Иммуноцитогенетика / А.И. Фролов. – М.: Медицина, 1993. – 267 с.

344. Сычева Л.П. Новый подход к диагностике мутагенных и канцерогенных свойств факторов окружающей среды / Л.П. Сычева, В.С. Журков, Ю.А. Рахманин // *Гигиена и санитария.* – 2003. – № 6. – С. 87–90.

345. Сычева Л.П. Оценка мутагенных эффектов факторов окружающей среды полиорганным микроядерным тестом / Л.П. Сычева // *Вестник Российской АМН.* – 2006. – № 7. – С. 27–32.

346. Определение фенотипа N-ацетилтрансферазной активности / Л.Н. Буловская, Г.Н. Борисенко, О.А. Дробаченко [и др.] // *Лабораторное дело.* – 1990. – № 10. – С. 28–30.

347. Ремиш В.В. Повреждение основных компонентов стромальных биоструктур организма и его фармакологическая коррекция: дис. ... доктора

фарм. наук: 15.00.01 / Владимир Васильевич Ремиш. – Кишинев, 2005. – 225 с.

348. Шпулина О.А. Пародонтопротекторная эффективность липоевой кислоты при экспериментальном хроническом генерализованном пародонтите: дис. ... кандидата мед. наук : 14.03.05/ Шпулина Ольга Александровна. – Луганск, 2007. – 169 с.

349. Деева Т.В. К вопросу моделирования пародонтита различного генеза по данным морфологических исследований / Т.В. Деева, Ю.В. Меркулова // Український морфологічний альманах. – 2005. – № 1. – С. 99–101.

350. Пат. 53729 Україна, МПК (2009): А61В 6/00. Спосіб визначення стану кісткової тканини щелепи в експерименті / Шнайдер С.А., Ульянов В.О. ; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. – № u201007717 ; заявл. 21.06.10. ; опубл. 11.10.10, Бюл. № 19. – 2 с.

351. Яцковский А.Н. Метод оценки функциональной активности клеточных ядер / А.Н. Яцковский // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1987. – № 1. – С. 76–79.

352. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани / П.Н. Шараев, В.Н. Пишков, О.Н. Зубарев [и др.]. – Ижевск: Ижевский государственный медицинский институт, 1990. – 14 с.

353. Зайдес А.Л. Модифицированный метод определения оксипролина / А.Л. Зайдес, А.Н. Михайлова, О.И. Пусленко // Биохимия. – 1964. – Т. 29, № 31. – С. 5 – 7.

354. Z-360, a novel therapeutic agent for pancreatic cancer, prevents up-regulation of ephrin B1 gene expression and phosphorylation of NR2B via suppression of interleukin-1 β production in a cancer-induced pain model in mice / Orikawa Y., Kato H., Seto K. [et al.] // Mol. Pain. – 2010. – Vol. 6 : 72. Published online 2010 October 28. doi: 10.1186/1744-8069-6-72. – Режим доступу до журналу: <http://www.molecularpain.com/content/6/1/72>

355. Арсютов О.В. Роль гепарина и некоторых биоаминов в патофизиологии спаечной болезни брюшины и влияние магнитно-лазерного воздействия на нее: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / О.В. Арсютов. – Чебоксары, 2000. – 150 с.

356. Cross S. Study of the methods available for cytochemical localization of histamine by fluorescence induced with o-phthalaldehyde or acetaldehyde / S. Cross, S. Ewen, F.W. Rost // J. Histochem. Cytochem. – 1971. – V. 3, № 6. – P. 471–476.

357. Fluorescence of catecholamines and related compounds with formaldehyde / B. Falck, N.A. Hillarp, G. Theme [et al.] // J. Histochem. Cytochem. – 1962. – V. 10. – P. 348–354.

358. Enerback L. Berberine sulphate binding to mast cell polyanions: a cytofluorometric method for the quantitation of heparin / L. Enerback // Histochemistry. – 1974. – V. 42. – P. 301–309.

359. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.

360. Barnett R.J. Histochemical demonstration of sulphhydryl and disulfide groups of protein / R.J. Barnett, A.M. Seligman // J. Nat. Cancer Inst. – 1954. – V. 14, № 4. – P. 769–803.

361. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / Соколовский В.В. – С.-Пб.: Медицинская академия последипломного образования, 1996. – 33 с.

362. Левицкий А.П. Половые особенности активности рибонуклеаз и α -амилазы слюны и слюнных желез у крыс линии Вистар / А.П. Левицкий, Р.Д. Барабаш, В.М. Коновец // Журнал общей биологии. – 1974. – Т. 35, № 1. – С. 149 – 153.

363. Левицкий А.П. Сравнительная оценка трех методов определения фосфатаз человека / А.П. Левицкий, А.И. Марченко, Т.Л. Рыбак // Лабораторное дело. – 1973. – № 10. – С. 624–625.

364. Барабаш Р.Д. Казеинолитическая и БАЭЭ-эсмеразная активность слюны и слюнных желез крыс в постнатальном онтогенезе / Р.Д. Барабаш, А.П. Левицкий // Бюл. exper. Биологии. – 1973. – Т. 76, № 8. – С. 65–67.

365. Пикалюк В.С. Модификация методики гистологического исследования костной ткани / В.С. Пикалюк, С.А. Кутя, Д.В. Шадуро // Морфологія. – 2010. – № 3. – С. 72–76. – Режим доступа до журналу: <http://www.morphology.dp.ua/pub/MORPHO-2010-04-03/10pvsikt.pdf>.

366. Bone histomorphometry: standardisation of nomenclature, symbols and units / A.M. Parfitt, M.K. Drezner, F.H. Glorieux [et al.] // J. Bone Min. Res. – 1987. – № 6. – P. 595–610.

367. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.

368. Цыганков В.И. Многослойный плоский эпителий десны как объект морфометрического исследования / В.И. Цыганков // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 24–27.

369. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

370. Герасимов А.Н. Медицинская статистика / А.Н. Герасимов. – М.: МИА, 2007. – 480 с.

371. Мультифакторіальні хвороби: спадкова схильність та вплив чинників оточуючого середовища як основа підвищення рівня ендокринних захворювань та сфера профілактичних заходів / О.І. Тимченко, О.В. Горіна, М.М. Гвоздяк [та ін.] // Хірургія України. – 2004. – № 3. – С. 119–122.

372. Кукурудз Н.І. Вивчення кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану геному епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота і нейтрофільних гранулоцитів крові у хворих на генералізований

пародонтит / Н.І. Кукурудз // Інтегративна антропологія. – 2006. – №. 2 – С. 7–12.

373. Коненков В.И. Генетические различия в реакции иммунной системы человека и экспериментальных животных на радиационные воздействия / В.И. Коненков, В.А. Труфакин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – № 3. – С. 312–316.

374. Предиктори раннього старіння ліквідаторів як ознаки віддалених наслідків аварії на ЧАЕС / Л.І. Симонова, В.З. Гертман, І.А. Кузьміна [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 1995. – № 3. – С. 209–212.

375. Изучение генетической нестабильности у потомков мышей, облученных низкоинтенсивным излучением с высокой линейной потерей энергии / С.И. Заичкина, О.М. Розанова, А.Х. Ахмадиева [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 49, № 1. – С. 55–59.

376. О реакции клеточной популяции на облучение в малых дозах / А.М. Серебряный, А.В. Алещенко, В.Я. Готлиб [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2007. – Т. 47, № 1. – С. 93–99.

377. Нестабильность генома после воздействия радиации в малых дозах (в 10-километровой зоне аварии на ЧАЭС и в лабораторных условиях) / Пелевина И.И., Готлиб В.Я., Кудряшова О.В. и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1996. – Т. 36, № 4. – С. 546–560.

378. Аклеев А.В. Реакции тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения / А.В. Аклеев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 49, № 1. – С. 5–20.

379. Засухина Г.Д. Адаптивний ответ – общебіологічна закономірність: факти, гіпотези, питання / Г.Д. Засухина // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2008. – Т. 48, № 4. – С. 464–473.

380. Expression of delayed toxicity and lethal mutations in the progeny of human cells surviving exposure to radiation and other environmental mutagens / С.

Mothersill, M. Crean, M. Lyons [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1998. – № 6. – P. 673–680.

381. Benjamin I.J. Stress (heat shock) proteins. Molecular shaperones in cardiovascular biology and disease / I.J. Benjamin, D.R. McMillan // *Circulat. Res.* – 1998. – № 2. – P. 117–132.

382. Winterbourn C.C. Thiol chemistry and specificity in redox signaling / C.C. Winterbourn, M.B. Hampton // *Free Radic. Biol. Med.*.. – 2008. – № 5. – P. 549–561.

383. Воскресенский О.Н. Нарушения обновления клеток и защитных белков орального эпителия как начальный фактор воспалительной патологии пародонта / О.Н. Воскресенский, И.Н. Моисеев // *Вісник стоматології.* – 2008. – № 1. – С. 9.

384. Колесова Н.В. Особенности нарушения барьерной функции эпителия десны при генерализованном пародонтите / Н.В. Колесова // *Современная стоматология.* – 2001. – № 3. – С. 42–44.

385. Барабой В.А. Стресс в развитии радиационного поражения. Роль регуляторных механизмов / В.А. Барабой, С.А. Олейник // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 1999. – Т. 39, № 4. – С. 438–443.

386. Барабой В.А. Биоантиоксиданты / Барабой В.А. – К.: Книга плюс, 2006. – 462 с.