

**М. М. Корда, І. Я. Криницька, В. В. Щерба**

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ  
ПЕРЕБІГУ ПАРОДОНТИТУ,  
АСОЦІЙОВАНОГО З КОМОРБІДНОЮ  
ПАТОЛОГІЄЮ**

Монографія

Тернопіль  
ТНМУ  
«Укрмедкнига»  
2021

УДК 616.314.17-002-092  
К66

### Рецензенти:

завідувач кафедри патологічної фізіології Полтавського державного медичного університету д-р мед. наук, проф. **В. О. Костенко**;

професор кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України д-р мед. наук, проф. **Р. З. Огоновський**;

завідувач кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України д-р мед. наук, проф. **Н. А. Рикало**.

*Друкуються за рішенням вченої ради Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 6 від 25.05.2021 року).*

**Корда М. М.**

К66 **Патогенетичні особливості перебігу пародонтиту, асоційованого з коморбідною патологією** : монографія / М. М. Корда, І. Я. Криницька, В. В. Щерба. – Тернопіль : ТНМУ, 2021. – 292 с.

ISBN 978-966-673-427-6

У монографії подано сучасні уявлення про закономірності розвитку й перебігу ліпополісахарид-індукованого пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції, цукрового діабету, хронічного атрофічного гастриту та хронічного гепатиту токсичного генезу в щурів на підставі дослідження порушень системного і місцевого гомеостазу за мікробіологічними, патобіохімічними та морфологічними критеріями. На підставі досліджень й оцінки порушень мікробіоценозу порожнини рота, метаболізму кісткової та сполучної тканин, цитокіногенезу, вираженості запалення, імунної відповіді, функціональної і метаболічної активності нейтрофілів, показників протейнового, вуглеводного та ліпідного метаболізму, вільнорадикального окиснення, антиоксидантного захисту, систем нітроген (II) оксиду й гідроген сульфїду, вираженості ендогенної інтоксикації, енергозабезпечувального окиснення, генерації активних форм кисню та реалізації програмованої загибелі нейтрофілів крові проведено порівняльне вивчення закономірностей розвитку і перебігу ліпополісахаридного пародонтиту в щурів без супутньої патології та на тлі коморбідної патології. З'ясовано структурні й ультраструктурні особливості змін пародонтального комплексу за умови експериментального ліпополісахаридного пародонтиту без супутньої патології та на тлі коморбідності. Встановлено, що наявність супутньої тиреоїдної дисфункції, цукрового діабету, хронічного атрофічного гастриту і хронічного гепатиту токсичного генезу погіршує перебіг експериментального ліпополісахаридного пародонтиту, вірогідно збільшуючи інтенсивність запалення та деструктивних змін у пародонтальному комплексі.

Монографія призначена для патофізіологів, лікарів-стоматологів та всіх, хто цікавиться цією проблемою.

УДК 616.314.17-002-092

ISBN 978-966-673-427-6

© М. М. Корда, І. Я. Криницька, В. В. Щерба, 2021  
© ТНМУ, «Укрмедкнига», 2021

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ .....	7
ПЕРЕДМОВА .....	9
<b>РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ І ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ .....</b>	<b>11</b>
1.1. Роль мікробного фактора в патогенезі пародонтиту .....	11
1.2. Роль медіаторів запалення в патогенезі пародонтиту .....	15
1.3. Роль генетичних факторів у патогенезі пародонтиту .....	21
1.4. Роль оксидативного стресу в патогенезі пародонтиту .....	23
1.5. Патогенетичні взаємозв'язки між пародонтитом і дисфункцією щитоподібної залози .....	29
1.6. Патогенетичні взаємозв'язки між пародонтитом і системними захворюваннями шлунково-кишкового тракту .....	36
1.7. Патогенетичні взаємозв'язки між пародонтитом і захворюваннями печінки ..	41
1.8. Патогенетичні взаємозв'язки між пародонтитом і цукровим діабетом .....	45
<b>РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ, БІОХІМІЧНИХ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ, АСОЦІЙОВАНОМУ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ .....</b>	<b>53</b>
2.1. Характеристика експериментального дослідження .....	53
2.2. Дослідження якісної і кількісної структури мікробіоценозу порожнини рота .....	55
2.3. Визначення біохімічних маркерів дисбіозу .....	56
2.4. Оцінка тяжкості запального процесу .....	56
2.5. Дослідження показників протеїнового, вуглеводного та ліпідного метаболізму .....	56
2.6. Дослідження показників вільнорадикального окиснення .....	56
2.7. Дослідження функціонування антиоксидантної системи .....	57
2.8. Оцінка функціонального стану системи синтезу нітроген (II) оксиду .....	58
2.9. Оцінка функціонального стану системи синтезу гідроген сульфідіду .....	58
2.10. Оцінка рівня ендогенної інтоксикації .....	58
2.11. Дослідження показників кісткового метаболізму .....	59
2.12. Дослідження показників метаболізму сполучної тканини .....	59
2.13. Дослідження функціональної та метаболічної активності нейтрофілів крові .....	60
2.14. Оцінка продукції активних форм кисню нейтрофілами крові .....	61
2.15. Оцінка зміни мітохондріального трансмембранного потенціалу нейтрофілів крові .....	61
2.16. Оцінка апоптозу/некрозу нейтрофілів крові .....	62
2.17. Дослідження показників енергозабезпечувального окиснення у мітохондріях нейтрофілів крові .....	62
2.18. Дослідження імунореактивності організму .....	63

2.19. Морфологічне дослідження тканин пародонта.....	63
2.20. Статистичні методи дослідження .....	64

### **РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ДИСБІОЗУ, ЯКІСНОЇ Й КІЛЬКІСНОЇ СТРУКТУРИ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА, ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ЩУРІВ З ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ .....**

3.1. Якісна й кількісна структура мікробіоценозу порожнини рота за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу .....	65
3.2. Якісна й кількісна структура мікробіоценозу порожнини рота за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі атрофічного гастриту .....	76
3.3. Особливості дисбіозу за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу.....	84
3.4. Особливості продукції реактантів гострої фази запалення та цитокінів за умови ліпополісахаридної моделі пародонтиту без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу .....	86
3.5. Імунна реактивність організму при генералізованому пародонтиті на тлі хронічного атрофічного гастриту .....	100
3.6. Гуморальний імунітет і цитокіновий профіль експериментальних тварин при пародонтиті на тлі хронічного гепатиту .....	103
3.7. Стан імунної системи при пародонтиті на тлі цукрового діабету .....	106

### **РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПРОТЕЇНОВОГО, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ .....**

4.1. Особливості змін протеїнового, вуглеводного та ліпідного метаболізму за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу.....	110
4.2. Встановлення кореляційних зв'язків між основними показниками протеїнового, вуглеводного та ліпідного метаболізму за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта на тлі гіпер- та гіпотиреозу з тиреоїдним статусом та тяжкістю запального процесу і дисбіозом.....	113

### **РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ, ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМ НІТРОГЕН ОКСИДУ ТА ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ, А ТАКОЖ СТУПЕНЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ КОМОРБІДНОСТІ .....**

5.1. Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу.....	118
5.2. Зміни показників окиснювальної модифікації протеїнів за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу.....	121

5.3. Особливості функціонування антиоксидантної системи за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу .....	123
5.4. Роль оксидативного стресу у патогенезі генералізованого пародонтиту, асоційованого з атрофічним гастритом.....	125
5.5. Роль активації окиснювальних процесів у патогенезі розвитку пародонтиту на фоні гепатиту.....	128
5.6. Роль оксидативного стресу в патогенезі розвитку пародонтиту на фоні цукрового діабету.....	132
5.7. Особливості функціонування системи нітроген (II) оксиду за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу .....	136
5.8. Функціонування системи синтезу нітроген (II) оксиду при генералізованому пародонтиті на фоні хронічного атрофічного гастриту .....	139
5.9. Роль нітроген (II) оксиду у патогенезі ліпополісахаридного пародонтиту, асоційованого з хронічним гепатитом токсичного генезу.....	140
5.10. Стан системи нітроген (II) оксиду при пародонтиті на фоні цукрового діабету .....	142
5.11. Особливості функціонування системи гідроген сульфід у за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу .....	143
5.12. Особливості ендогенної інтоксикації за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу .....	145

## **РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ФОРМУВАННЯ Й ДЕСТРУКЦІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ КОМОРБІДНОСТІ .....**

6.1. Особливості показників метаболізму сполучної тканини за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу .....	147
6.2. Встановлення кореляційних зв'язків між показниками метаболізму сполучної тканини за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта на тлі гіпер- та гіпотиреозу та тиреоїдними гормонами .....	150
6.3. Зміни показників кісткового метаболізму за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу.....	153
6.4. Кореляційні взаємодії між тиреоїдними гормонами та показниками кісткового метаболізму за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу .....	158
6.5. Біохімічна характеристика стану сполучної тканини при ліпополісахаридному пародонтиті на фоні хронічного гастриту .....	163
6.6. Особливості метаболізму сполучної тканини при пародонтиті на фоні гепатиту .....	167

---

6.7. Метаболізм сполучної тканини при пародонтиті на фоні цукрового діабету .....	172
<b>РОЗДІЛ 7. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ І МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ, ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОГРАМОВАНОЇ ЗАГИБЕЛІ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР-ТА ГІПОТИРЕОЗУ .....</b>	<b>178</b>
7.1. Зміни функціональної і метаболічної активності нейтрофілів крові за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу .....	178
7.2. Зміни енергозабезпечення та реалізації програмованої клітинної загибелі нейтрофілів крові за умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу .....	181
<b>РОЗДІЛ 8. ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСКОПІЧНИХ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН КОМПОНЕНТІВ ПАРОДОНТА ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ КОМОРБІДНОСТІ .....</b>	<b>188</b>
8.1. Мікроскопічна та субмікроскопічна організація структурних компонентів пародонта інтактних щурів.....	188
8.2. Мікроскопічні та субмікроскопічні зміни структурних компонентів пародонта за умови ліпополісахаридного запалення у щурів.....	196
8.3. Мікроскопічні та субмікроскопічні зміни структурних компонентів пародонта за умови ліпополісахаридного запалення на тлі гіпертиреозу в щурів .....	202
8.4. Мікроскопічні та субмікроскопічні зміни структурних компонентів пародонта за умови ліпополісахаридного запалення на тлі гіпотиреозу в щурів .....	208
8.5. Морфологічні зміни тканин пародонта щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні хронічного атрофічного гастриту .....	215
8.6. Морфологічні зміни тканин пародонта щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні гепатиту.....	219
<b>РОЗДІЛ 9. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ .....</b>	<b>221</b>
КОРОТКИЙ ПІДСУМОК.....	249
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	253

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ**

АОС	– антиоксидантна система
АС	– аліловий спирт
АФН	– активні форми нітрогену
АФО	– активні форми кисигену
ВРО	– вільнорадикальне окиснення
вТ <sub>3</sub>	– вільний трийодтиронін
вТ <sub>4</sub>	– вільний тироксин
ГАГ	– глікозаміноглікани
ГП	– генералізований пародонтит
ГПЛ	– гідропероксида ліпідів
ЕІ	– ендогенна інтоксикація
КУО	– колонієутворююча одиниця
КФ	– кисла фосфатаза
ЛПС	– ліпополісахарид
ЛФ	– лужна фосфатаза
МСМ	– молекули середньої маси
НАДФ	– нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
НСТ-тест	– тест з нітросинім тетразолієм
ОМП	– окиснювальна модифікація протеїнів
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів
СДГ	– сукцинатдегідрогеназа
СОД	– супероксиддисмутаза
СРП	– С-реактивний протеїн
СТ	– сполучна тканина
ТБК-АП	– активні продукти тіобарбітурової кислоти
ТГ	– тиреоїдні гормони
ТТГ	– тиреотропний гормон
ФІ	– фагоцитарний індекс
ФЧ	– фагоцитарне число
ХГП	– хронічний генералізований пародонтит
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
ЦХО	– цитохромоксидаза
ЩЗ	– щитоподібна залоза
ANV <sup>+</sup>	– анексин V позитивні клітини
Са	– загальний кальцій
Са <sup>2+</sup>	– іонізований кальцій
CD	– кластер диференціації
eNOS	– ендотеліальна форма синтази нітроген (II) оксиду

H <sub>2</sub> S	– гідроген сульфід
Ig	– імуноглобулін
IL	– інтерлейкін
IL-1RN	– ген-антагоніст рецептора інтерлейкіну-1
iNOS	– індукцйбельна форма синтази нітроген (II) оксиду
MMP	– матриксні металопротеїнази
NF-κB	– ядерний фактор транскрипції
NO	– нітроген (II) оксид
NOS	– сумарна активність NO-синтаз
O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	– супероксид-аніон-радикал
P	– неорганічний фосфор
PGE2	– простагландин E2
PI <sup>+</sup>	– пропідій йодид позитивні клітини
RANKL	– ліганд рецептора активатора NF-κB
SNP	– одноклеотидний поліморфізм
Th	– Т-хелпери
TLRs	– Toll-подібні рецептори
TNF-α	– фактор некрозу пухлин-α
Tr1	– регуляторні Т-клітини 1 типу
Treg	– регуляторні Т-клітини
UCP	– роз'єднувальні протеїни
ΔΨ <sub>m</sub>	– мітохондріальний трансмембранний потенціал



## ПЕРЕДМОВА

Захворювання пародонта є однією з найбільш складних та розповсюджених патологій щелепно-лицевої ділянки. За даними ВООЗ, поширеність захворювань пародонта у віковій групі 35–44 років у світі становить 94,3 %, а втрата зубів внаслідок даної патології розвивається у 5 разів частіше, ніж при ускладненнях карієсу [1–5]. В Україні розповсюдженість захворювань пародонта серед населення становить від 92 до 98 %, а найбільш поширеними є хронічний катаральний гінгівіт і генералізований пародонтит (ГП) [6, 7]. Є дані, що навіть 15–18-річні підлітки у 55–89 % випадків страждають на гінгівіти або початкову стадію ГП [8]. Загалом, висока розповсюдженість запальних захворювань пародонта, їх мультифакторність, схильність до прогресування, значні труднощі у досягненні стійкої ремісії, виражене збільшення кількості молодих людей з важкими деструктивними й атрофічними змінами пародонта, вплив на загальний стан організму та зниження якості життя дозволяють розглядати захворювання пародонта не лише як медичну, але й соціальну проблему [9].

Вивченню етіопатогенезу ГП присвячена велика кількість наукових праць [10–17]. Серед провідних чинників розвитку запальних і дистрофічних процесів у тканинах пародонта виділяють мікробний фактор – бактеріальну колонізацію пришийкової поверхні зубів у вигляді «бактеріальних бляшок» та інвазію мікроорганізмів у тканини пародонта з виділенням різноманітних медіаторів запалення і факторів протеолізу [18]. Мікробні ензими (гіалуронідаза, хондроїтинсульфатаза, протеаза, глюкуронідаза, колагеназа) викликають деполімеризацію протеогліканів та глікозаміногліканів основної речовини пародонта і порушення їх ресинтезу, внаслідок чого стає можливою інвазія ендотоксинів у тканини [9, 19]. Крім того, мікробна агресія та запалення сприяють скупченню і активації остеокластів, що також веде до деградації органічного матриксу та деструкції кісткової тканини [20].

Важливу роль у патогенезі ГП відіграє взаємодія патогенних мікроорганізмів з клітинами першої лінії захисту організму людини – нейтрофілами, що зумовлює порушення процесів фагоцитозу, надмірну секреторну дегрануляцію цих клітин та неконтрольований викид лейкоцитарних протеїназ [21].

В останні роки поряд з відомими концепціями патогенезу запальних захворювань пародонта значна увага приділяється активації пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), що спричиняє деструкцію клітинних мембран і загибель клітин пародонта [22, 23]. Крім того, неконтрольовані реакції ПОЛ пригнічують захисні механізми організму, що, в свою чергу, сприяє активації мікроорганізмів, які колонізують ясна і пародонтальні кишені [24]. Є дані [25, 26], що активація процесів ПОЛ є важливим механізмом розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

Проте, незважаючи на численні дослідження етіопатогенезу ГП, до сьогодні недостатньо встановлена роль деяких різновидів мікроорганізмів у розвитку

генералізованого процесу запалення та деструкції в пародонті. Недостатньо вивченими є взаємодії між пероксидним окисненням ліпідів та протейнів і антиоксидантною системою за умови пародонтиту. Практично відсутні дані про вклад зміни функціональної, метаболічної активності та особливостей реалізації програмованої загибелі клітин-ефекторів запалення, зокрема нейтрофілів крові, у патогенез пародонтиту. Суперечливою є інформація про те, як впливає дисфункція систем нітроген (II) оксиду та гідроген сульфїду на перебіг пародонтиту. Не повністю вирішеною залишається і проблема морфогенезу ГП, адже темпи руйнування тканин пародонта при захворюванні залежать і від його анатомо-фізіологічних особливостей, а в клінічних умовах неможливо отримати фрагменти усіх тканин пародонта для дослідження на різних стадіях захворювання [27].

Доведено, що ГП патогенетично тісно пов'язаний із соматичною патологією [28–31]. Особливо актуальними є проблеми гормональної регуляції запальних реакцій в пародонті на тлі різноманітних ендокринних захворювань, зокрема цукрового діабету та патології щитоподібної залози, частка якої у структурі ендокринопатій складає близько 47,0 % [32–34]. Незважаючи на велику кількість досліджень впливу тиреоїдної дисфункції на перебіг ГП [35–45], вони часто є суперечливими, а молекулярні механізми впливу тиреоїдних гормонів на захворювання пародонта вивчено не повністю.

Крім того, епідеміологічні дані свідчать про високу частоту запальних захворювань ротової порожнини в осіб з хворобами шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та печінки. Особливості молекулярних механізмів, які лежать в основі впливу хвороб шлунка та печінки на патогенез пародонтиту, на даний час є недостатньо висвітленими і потребують детальнішого вивчення.

Таким чином, дослідження, спрямовані на вивчення патогенезу ГП на тлі соматичної патології та встановлення взаємозв'язків між особливостями його перебігу і метаболічним статусом організму, є актуальними та перспективними щодо успішної терапевтичної стратегії у пацієнтів з коморбідною патологією.

Метою написання монографії було з'ясувати ланки патогенезу експериментального ліпополісахарид-індукованого пародонтиту на підставі дослідження порушень системного і місцевого гомеостазу за мікробіологічними, патобіохімічними та морфологічними критеріями і встановити взаємозв'язок між патогенетичними особливостями його перебігу і коморбідними патологіями (гіпотиреоз, гіпертиреоз, цукровий діабет, хронічний гепатит, хронічний атрофічний гастрит).

Сподіваємося, що монографія буде корисною для фахівців, зацікавлених у даній проблемі.

# РОЗДІЛ 1

---

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ І ПАТОГЕНЕЗ ХРОНІЧНОГО ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

### 1.1. РОЛЬ МІКРОБНОГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕЗІ ПАРОДОНТИТУ

Патогенез запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонта є настільки системним і складним процесом, що, незважаючи на велику кількість фундаментальних праць вітчизняних та іноземних науковців, залишається на сьогодні до кінця не вивченим. Відомо, що пародонтит належить до групи багатофакторних захворювань. У його розвитку важливу роль відіграють генетичні, ендокринні, гематологічні, імунні, обмінні, судинні, нервово-трофічні порушення та зниження реактивності організму [46–48].

Найбільш пріоритетна концепція патогенезу запально-дистрофічних захворювань пародонта базується на ролі мікробного фактора і пов'язаного з ним запального процесу. Ротова порожнина є екологічною системою, яку заселяють більше 700 видів мікроорганізмів. У 1 мл слини міститься понад  $10^8$  мікроорганізмів різних видів; у зскрібках з ясен – до  $10^{12}$  клітин на 1 г досліджуваного матеріалу [49, 50].

Мікроорганізми секретують біологічно активні речовини, зокрема токсини й ензими, які мають сильні токсичні, алергенні та некротичні властивості, що призводить до виникнення запальних і деструктивних процесів. У зубоясенних кишнях локалізована значна кількість лейкоцитів, що зростає на різних стадіях пародонтопатії. Вважають, що облигатні анаероби ясенної щілини та пародонтальних кишень безпосередньо впливають на тканини пародонта з подальшим прогресуванням патологічного процесу [51, 52].

Поглиблення тяжкості перебігу хронічного генералізованого пародонтиту, залучення кісткової тканини альвеолярного відростка пов'язані з поширенням запального інфільтрату на підлеглі тканини пародонта. Запальний ексудат, внутрішньоклітинна рідина викликають дегенерацію тканин ясенної борозни, ясенних фібрил. У місцях ушкодження слизової оболонки ясен формуються пародонтальні кишеньні й ретенційні ніші, в яких створюються сприятливі умови для розмноження мікроорганізмів, що вивільняють ендотоксини і протеази. Запальні процеси та мі-

кробна агресія спричиняють стоншення і розволокнення кортикальної пластинки. Резорбція компактної пластинки міжзубної перегородки, проникнення запалення в губчасту речовину і подальше її руйнування призводять до утворення глибоких кісткових кишень та вертикальної деструкції альвеолярного гребеня. Прискорені темпи ремоделювання в кістковій тканині, скупчення та активізація остеокластів, ініційовані запальним процесом, зумовлюють стоншення кісткових перекладин, деградацію органічного матриксу та деструкцію кісткової тканини [20].

Фізіологічна мікробна система існує у двох варіантах, таких, як: пристінкова, яка є ключовим компонентом так званої «біоплівки», та порожнинна, що вільно переміщується в рідкому середовищі. Біоплівка – це структурований консорціум мікроорганізмів, інкапсульованих у самопродуковану біополімерну матрицю, головним компонентом якої є екзополісахариди [53]. Організація патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів у біоплівки є важливою тому, що у плівковій формі мікроорганізми набувають ознак посиленої стійкості до дії факторів довкілля. Крім того, плівкотвірні штами мають підвищений колонізаційний потенціал, що дозволяє їм швидко адаптуватися до практично будь-якого біотопу, витримавши конкурентний вплив автохтонних мікроорганізмів [54–57]. Під час первинного прикріплення до поверхні відбувається активація специфічних груп генів, що забезпечують посилений синтез екзополімеру та молекул, які здійснюють міжклітинні контакти, зокрема, триває синтез міжклітинного полісахаридного адгезину. Ці групи генів активуються лише у прикріплених форм, і їх нокаут унеможлиблює утворення біоплівки [58].

Процес руйнування зубоясенного сполучення з утворенням пародонтальної кишені супроводжується якісними та кількісними зсувами у складі біоплівки і вираженим розмноженням патогенних бактерій, у результаті чого об'єм бактеріальної маси в окремі пародонтальній кишені може досягати  $10^9$ – $10^{10}$  КУО/мл [59].

Залежно від патогенної значущості пародонтопатогенну мікрофлору поділяють на дві групи. До першої групи належить мікрофлора, що відіграє першорядну роль при запальних захворюваннях пародонта і, як правило, пов'язана з агресивним характером та неухильним прогресуванням запально-деструктивного процесу в пародонті. Мікроорганізми другої групи відіграють другорядну роль, характеризуються меншою вірулентністю, але мають виражену здатність утворювати мікробні асоціації з представниками першої групи. Мікробні ендотоксини легко проникають через тонкий епітелій зубоясенного прикріплення і при порушенні динамічної рівноваги «мікроби – система місцевого захисту» викликають каскад імунопатологічних реакцій, результатом чого є розвиток запальної деструкції у тканинах пародонта [60].

Пародонтальні мікробні комплекси зазвичай входять до складу стабільних біоплівок, прикріплених до поверхні зуба або до стінок пародонтальної кишені. Полісахаридна матриця, що утворюється навколо мікробного комплексу, захищає бактерії від руйнування і впливу захисних факторів макроорганізму. Перебування

у складі біоплівки є одним із факторів резистентності мікрофлори до антибактеріальних препаратів [61].

Досить несподіваним стало відкриття здатності бактерій біоплівки до обміну інформацією за допомогою хімічного коду. Механізм «дистанційного спілкування» між бактеріями отримав назву «Quorum Sensing» (QS). Quorum Sensing – особливий тип регуляції експресії генів бактерій, що залежить від щільності їх популяції. QS-системи містять два обов'язкові компоненти: низькомолекулярний регулятор (автоіндуктор), що легко дифундує через клітинну мембрану, та рецепторний регуляторний протеїн, з яким автоіндуктор зв'язується. У міру того як популяція бактерій зростає і досягає критичного рівня, автоіндуктор накопичується до необхідного порогового значення та взаємодіє з відповідними регуляторними протеїнами, що викликає різку активацію (індукцію) експресії певних генів бактерій. За допомогою автоіндуктора здійснюється «комунікація» бактерій – передача інформації між окремими клітинами бактерій, що належать до одного й того ж або до різних видів, родів і навіть родин; тому сигнальні молекули вважають «словами» в цій своєрідній «мові» бактерій [62].

Найвищою патогенністю для тканин пародонта характеризуються мікроорганізми, що входять до так званого «червоного комплексу», – *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* або *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* і *Treponema denticola* [63]. Представники цієї групи мають виражену вірулентність, зумовлену наявністю в них механізмів, що забезпечують адгезію до структур пародонта, пригнічення місцевих захисних реакцій, деструктивний вплив на тканини пародонта. До таких механізмів належать фімбрії, гінгіпаїн та ліпополісахарид у *Porphyromonas gingivalis*, лейкотоксин у *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, гліко- і протеолітичні ензими, а також здатність індукувати апоптоз клітинних структур пародонта в *Tannerella forsythia* [60]. З особливо агресивним перебігом пародонтиту пов'язують і так званий «помаранчевий комплекс» бактерій, який включає *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella nigrescens*, *Parvimonas micra* [64].

За допомогою статистичного аналізу виявлено позитивну кореляцію кровотоковості ясен і втрати зубів з гіперколонізацією пародонта *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, а також патологічної рухомості зубів з гіперколонізацією пародонта *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* [65].

В огляді V. Dosseva-Ranova та співавторів [66] наведено дані про вплив бактеріального обмінення пародонта на динаміку розвитку хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП), а також на рівень накопичення в пародонті факторів запалення. Хоча пародонтит розглядають як типове багатофакторне захворювання, автори констатують високий ступінь кореляції між ступенем ураження пародонта і його обміненням грамнегативними бактеріями *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*.

Проте, за даними G. Hajishengallis, загалом індукція пародонтиту є складним процесом, в якому бере участь уся мікробна популяція ротової порожнини [67].

Використовуючи методи молекулярної біології, С. Slocum та співавтори показали, що під'ясенне середовище можуть колонізувати понад 300 бактеріальних видів. Чимало з цих видів розглядають як можливі пародонтальні патогени [63]. Існує ймовірність того, що запалення пародонта значною мірою опосередковане «патобіонтами» – організмами-коменсалами, що за умов порушеного гомеостазу мають здатність викликати дерегуляцію запальних реакцій та спричиняти виникнення патології [67, 68], і «трансбіонтами», тобто бактеріями, які є типовими для інших біотопів [69].

В останні роки з'явилися роботи, що підтверджують участь у розвитку хронічного генералізованого пародонтиту дріжджоподібних грибів, хламідій, вірусів та інших мікроорганізмів [70–77]. Існують дані про виявлення в пародонтальних кишнях, ясенних біоптатах і корневих каналах при маргінальних та апікальних захворюваннях пародонта вірусу простого герпесу, вірусу Епштейна – Барр і цитомегаловірусу. Паралельно з герпесвірусами в пародонтальних кишнях є представники пародонтопатогенної мікрофлори. Тому дослідники роблять припущення, що віруси відіграють певну роль у розмноженні агресивної мікрофлори [69].

Частота зустрічальності *Candida albicans* у під'ясенній бляшці становить, за даними літератури, від 10 до 90,5 % [59]. Ці гриби мають цілу низку факторів вірулентності, таких, як адгезини, протеїнази, фосфоліпази. Агрегуючи з іншими мікроорганізмами в під'ясенній біоплівці, *Candida albicans* беруть участь у процесах запалення і деструкції тканин пародонта. При наявності в пародонтальних кишнях грибкової флори хронічний генералізований пародонтит характеризується більш тяжким перебігом, резистентністю до традиційної терапії антибактеріальними препаратами, схильністю до частих рецидивів [70].

Потрібно також враховувати наявність міжбактеріальних взаємодій у мікробіоценозі ротової порожнини. Такі взаємодії зазвичай поділяють на ті, що сприяють бактеріальній колонізації, і ті, що перешкоджають їй. Прикладом першого типу є взаємодія штамів роду *Streptococcus* з іншими парадонтопатогенними штамми, зокрема з *Porphyromonas gingivalis* та *Prevotella intermedia*. Стрептококи активно зв'язуються з клітинами епітелію, сприяючи адгезії парадонтопатогенної флори й утворенню бляшки. Прикладом міжбактеріальної взаємодії, що перешкоджає бактеріальній колонізації, є взаємозв'язки між *Campilobacter rectus* і штамми роду *Actinomyces*. Розмноження *Campilobacter rectus* залежить від наявності донорів електронів водню, які продукують стрептококи й актиноміцети. Водночас й інші мікроорганізми бляшки (наприклад, *Porphyromonas gingivalis*) конкурують щодо стрептококів внаслідок споживання ними одних і тих самих факторів росту, наприклад вітаміну К та молочної кислоти. Стрептококи також виділяють водень пероксид, який пригнічує розмноження *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [78].

Крім того, варто вказати, що між бактеріями і власними клітинами сполучної тканини ясен на основі їх ушкоджувальної дії на тканинні структури спостеріга-

ють подібні кооперації. Так, протеїн, який виділяється *Treponema denticola*, підвищує колагенолітичну активність гінгівальних фібробластів, а вірулентні штами *Actinomyces viscosus* провокують вихід лізосомальних протеаз поліморфноядерних лейкоцитів [79].

Отже, роль мікрофлори в ініціації захворювань пародонта очевидна [80], проте вираження запальної реакції значною мірою визначається можливостями макроорганізму протистояти його мікрофлорі. Провідну роль у патогенезі запальних захворювань пародонта відводять стану місцевих і загальних факторів, специфічної та неспецифічної резистентності [81, 82].

## 1.2. РОЛЬ МЕДІАТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ПАРОДОНТИТУ

Запальний процес та деструкція тканин при захворюваннях пародонта зумовлені порушенням рівноваги у взаємодії клітин пародонта і бактеріальних клітин, що присутні в ротовій порожнині, зокрема в зубному нальоті. Патогенні процеси, характерні для гінгівіту і пародонтиту, є результатом імунопатологічної реакції, яку запускають бактерії, наявні в зубному нальоті. Ця реакція призводить до прогресуючого хвилеподібного хронічного запалення з розвитком деструктивних процесів [83]. Є. В. Дзюба також зазначає, що імунна реакція організму на вплив пародонтопатогенних мікроорганізмів є провідною в розвитку запальних захворювань пародонта [14]. З одного боку, клітини імунної системи здатні підтримувати запалення, в тому числі й при відсутності мікроорганізмів, за рахунок перехресної сенсibiliзації, яка, ймовірно, і розвивається при ХГП, з іншого – без них не можливі міграція в патологічний осередок фібробластів і епітелізація ушкодженої тканини [84].

Характеристика захисної відповіді організму на мікробну інвазію в тканинах пародонта, що, у свою чергу, може зумовлюватися цілим рядом індивідуальних особливостей, також значною мірою визначає перебіг запального процесу [66, 85].

На сьогодні накопичено дані про наявність у ротовій рідині маркерів запального процесу – кальпротектину, С-реактивного протеїну (СРП), макрофагального протеїну запалення та інших [86]. При запаленні тканин пародонта в ротовій рідині підвищується рівень факторів імунного захисту, наприклад, лактоферину, секреторного імуноглобуліну А.

Продукти життєдіяльності мікроорганізмів не тільки мають пряму шкідливу дію на тканини, а й опосередковано ініціюють ендogenous механізми в розвитку запалення. Результати експериментальних і клінічних досліджень показали, що патогенна мікрофлора, взаємодіючи з тканинами пародонта, викликає збільшення проникності судин, почервоніння, порушення енергетичного обміну, виснаження антиоксидантного захисту, інші зміни метаболізму, характерні для запальної реакції, а також інверсію імунної відповіді на мікробні антигени [87, 88].

Пародонт є унікальним середовищем, в якому мікроорганізми ротової порожнини контактують з імунною системою організму. В нормі Toll-подібні рецептори (TLRs), що розміщені в мембранах макрофагів, дендритних, ендотеліальних, епітеліальних та інших клітин, розпізнають молекулярні патерни мікробів, патологічні протеїни і ліпополісахариди, ініціюючи захисну відповідь організму через цитоплазматичні медіатори транскрипційного контролю. Ці рецептори індуюють продукування цитокінів, протимікробних пептидів та хемокінів, що сприяють міграції клітин імунної системи в осередок інфекційного ураження і беруть участь у забезпеченні протимікробних ефектів. Недостатнє вироблення протимікробних пептидів може бути найважливішим фактором, що визначає хронічне персистування інфекції на слизових оболонках [89]. З одного боку, вони є природними ендогенними антибіотиками, а з іншого – сигнальними молекулами, що беруть участь у процесах активації клітин імунної системи і репарації тканин [90].

Є дані, що TLRs є відправною точкою запуску запалення при гінгівіті й пародонтиті. Пародонтопатогени здатні змінювати систему TLRs, роблячи їх несприйнятливими до мікробних антигенів [91].

Під час вивчення TLRs Н. Н. Савельєва встановила, що у хворих на ХГП I ступеня тяжкості в комбінації з паразитозами та більшою мірою у хворих на ХГП II ступеня тяжкості в комбінації з паразитозами знижені кількість моноцитів периферичної крові, що експресують TLR-2 і TLR-4, та щільність їх експресії порівняно з контрольною групою і хворими на ХГП I–II ступенів тяжкості без паразитозів. При цьому кількість Т-лімфоцитів периферичної крові, що експресують TLR-2 і TLR-1, залишається на нормальному рівні [92].

У реакції запалення послідовно бере участь безліч факторів імунної відповіді, які насамперед захищають тканини пародонта від бактеріальної агресії. Однак ці ж чинники можуть бути медіаторами прогресуючої деструкції пародонта.

Необхідно враховувати, що, хоча макрофаги пародонта є резидентами пародонтальної тканини і не здатні циркулювати, механізм поповнення їх пулу у тканинах різниться, в результаті чого співвідношення цих клітин змінюється в широких межах [93]. По-перше, сама по собі Th1-відповідь стимулює притік в осередок моноцитів із циркуляторного русла, що може на порядок і більше підвищувати співвідношення як макрофагів, так і фібробластів порівняно з нормою [94]. Ключова роль у процесі демобілізації моноцитів з кровотоку зумовлена тим, що чисельність фібробластів у тканинах пародонта не може істотно змінюватись за рахунок фізіологічних функцій. Потрібно брати до уваги те, що остеокласти, відповідальні за резорбцію альвеолярної кістки, є похідними моноцитів, які належать до клітин макрофагального ряду [95, 96].

Важливу роль у патогенезі пародонтиту відіграє взаємодія патогенних мікроорганізмів з клітинами першої лінії захисту організму людини – нейтрофілами, що є найчисленнішою популяцією клітинних елементів крові. Це призводить до інверсії основних функцій лейкоцитів: порушення процесу фагоцитозу, надмірної секреторної дегрануляції даних клітин з неконтрольованим викидом лейкоци-



тарних протеїназ, а також масової загибелі нейтрофілів за типом індукованого апоптозу [21, 97].

Встановлено, що лейкоцитарні протеїнази (еластаза, катепсин G, протеаза-3), що вивільняються з гранул активованих і ушкоджених поліморфноядерних лейкоцитів, а не лише бактеріальні протеолітичні ензими, як вважали раніше, мають руйнівний вплив на колагенові й еластичні волокна періодонтальної зв'язки, ендотелій капілярів, базальну мембрану і міжклітинну речовину сполучної тканини [98, 99].

Крім того, активовані лейкоцити виробляють велику кількість активних форм кисню (АФО). Ці фактори ефективно знищують бактерії, але надлишок протеолітичних ензимів сприяє деструкції періодонтальної зв'язки й альвеолярної кістки, а підвищення рівнів вільних радикалів призводить до розвитку локального оксидативного стресу [100].

Відповідно до сучасних уявлень, у патогенезі пародонтиту важливу роль відіграє патологічна реакція захисної системи організму, опосередкована гіперпродукуванням прозапальних цитокінів, що сприяє активації і хронізації запального процесу [47, 101, 102]. Патогенні мікроорганізми сприяють гіперпродукуванню клітинами неспецифічної системи захисту організму прозапальних цитокінів – інтерлейкінів (IL) 1, 6, 8, 18, фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), простагландинів, лейкотрієнів та інших факторів [103, 104]. Прозапальні медіатори беруть участь у процесах запалення і деструкції тканин пародонта, а також регулюють секреторну функцію і хемотаксис в осередок запалення фагоцитів [105, 106].

Під дією прозапальних цитокінів відбувається інфільтрація тканин пародонта нейтрофілами і макрофагами, запускається процес секреторної дегрануляції цих клітин з вивільненням матриксних металопротеїназ (ММР) [107–109], які відіграють особливу роль у розвитку й підтриманні хронічного запалення. ММР – це  $Zn^{2+}$ - і  $Ca^{2+}$ -залежні ендопептидази (ензими катаболізму більшості протеїнів позаклітинного матриксу) [110].

Матриксна металопротеїназа-1 (колагеназа-1) свою назву отримала через здатність розщеплювати колаген I типу. В основному її продукують фібробласти, але можуть експресувати макрофаги, кератиноцити, остеобласти, хондробласти, ендотеліальні клітини, моноцити, деякі пухлинні клітини [110]. Є клінічні дані, що підтверджують участь ММР-1 у розвитку захворювань пародонта [111].

Матриксні металопротеїнази 8 і 9 беруть участь у фінальній стадії руйнування колагену та ремоделюванні тканин пародонта [112, 113]. Матриксну металопротеїназу-8 (колагеназу-2) секретують нейтрофіли та їх попередники. Крім нейтрофілів, є й інші джерела ММР-8: диференційовані гранулоцити, епітеліоцити, фібробласти ясен, моноцити, макрофаги, плазмочити [110]. В ясенній рідині пацієнтів з тяжкою формою пародонтиту високий рівень ММР-8 (65 нг/мл) на відміну від здорових осіб (7 нг/мл) [114]. Водночас збільшений вміст ММР-8 було відзначено в слині пацієнтів з нелікованим пародонтитом хронічного й агресивного типів [115].

Матриксну металопротеїназу-9 (колагеназу-4) виявлено в нейтрофілах, хондроцитах, макрофагах, фібробластах, одонтобластих [110]. За даними ряду авторів [116, 117], прозапальні цитокіни, такі, як IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , стимулюють надлишкове продукування MMP-9, що сприяє збільшенню проникності, порушенню структури зуба і виникненню карієсу. На основі експериментальних даних [115] було запропоновано вважати MMP-9 маркером клінічної тяжкості пародонтиту.

За допомогою імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції вдалося виявити збільшення рівнів MMP-8 і MMP-9 в тканинах пародонта [118]. Передбачається, що лімфоцити генерують прозапальні лімфокіни у відповідь на проникнення мікробів, що сприяє деструкції сполучної тканини пародонта [10]. Ензими бактеріальних клітин, що розщеплюють протеїн, також відіграють істотну роль у деструктивних процесах, оскільки безпосередньо руйнують колаген [106]. Водночас відомо, що термінальні матриксини не впливають на колаген [99].

Дослідники показали, що при запаленні в пародонті існує кореляція продукування MMP-8 і MMP-9 зі збільшенням концентрації характерних для гострої відповіді лімфокінів, до яких належать IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-18, а також TNF- $\alpha$ , RANKL і остеопротегерин [119].

Пародонтогенна мікрофлора зубної бляшки є тригерним механізмом в активації макрофагів пародонта й індукції ними каскаду прозапальних цитокінів, що, у свою чергу, викликає ушкодження тканин пародонта і резорбцію кістки. Ліпосахариди клітинної стінки мікроорганізмів навіть у низькій концентрації здатні індукувати такі клітини, як моноцити і макрофаги, до продукування цитокінів [20]. Вони взаємодіють з макрофагами через спеціальний мембранний рецептор – кластер диференціації (CD) 14. Ліпосахариди стимулюють макрофаги до продукування IL-1, який є автостимулятором та постійно збільшує власну продукцію. Цитокіни володіють потужною прозапальною активністю, особливо при надмірному надходженні мікробних агентів, що призводить до стимуляції остеобластів та процесів резорбції кістки [47]. Несприятливою прогностичною ознакою є відсутність у локальній імунній відповіді IL-4. Як відомо, цей цитокін, що секретується Th2, конкурує з ліпосахаридами за молекулу CD14 на мембрані макрофагів, зменшує генерацію ними прозапальних цитокінів та індукує вихід макрофагів в апоптоз [20].

Праця Л. Г. Полушіної та співавторів базується на дослідженні 101 особи, яких на підставі ретроспективного аналізу було поділено на дві групи: до основної групи входили 69 хворих на пародонтит середнього і важкого ступенів, до контрольної – 32 практично здорових добровольці. У контрольній групі рівні цитокінів відповідали значенням норми. У пацієнтів з пародонтитом вміст IL-2, IL-4 підвищувався. Це дає підставу припустити, що цитокіновий баланс при даному захворюванні характеризується переважанням Th2-продукованих факторів, тобто активацією «протизапальних» імуноопосередкованих механізмів [120].

Для пародонтиту характерна підвищена секреція прозапальних і катаболічних цитокінів, насамперед активаторів IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$  [84]. Вони активують виділення

інших цитокінів, зокрема IL-6, медіаторів запалення – простагландину E2 (PGE-2) і ензимів, що володіють деструктивним потенціалом (MMP).

Фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – медіатор запалення, що бере участь у патогенезі інфекційних та імунопатологічних хвороб, реалізуючи багатогранну дію на клітини-мішені, регулює апоптоз і взаємодію з імунокомпетентними клітинами. За фізіологічних умов його виробляє багато типів клітин: активовані макрофаги, В- і Т-лімфоцити, поліморфноядерні лейкоцити, клітини-кілери, опасисті клітини і базофіли, фібробласти, клітини ендотелію судин та ін. [121, 122].

У результаті зв'язування TNF- $\alpha$  зі специфічними мембранними рецепторами масою 55 кДа (типу I, або CD120a, TNFRSF1A, TNFR1) і 75 кДа (типу II, або CD120b, TNFRSF1B, TNFR2) на молекулярному рівні запускаються сигнальні каскади з участю внутрішньоклітинних комплексів I, IIa, IIb, IIc [123]. Це призводить до активації факторів транскрипції, які, у свою чергу, регулюють активність декількох генів, що кодують синтез прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення, а також викликають програмовану загибель клітин [121].

Інтерлейкін-1 (IL-1) – прозапальний цитокін, який виділяють моноцити, макрофаги і дендритні клітини. Його роль у розвитку захворювань пародонта полягає в індукції медіаторів запалення. Показано, що в лініях іморталізованих гінгівальних фібробластів людини за наявності IL-1 підвищується рівень транскрипції генів запальних цитокінів, хемокінів, металопротеаз, молекул клітинної адгезії та ядерного фактора транскрипції (NF- $\kappa$ B), який контролює експресію генів імунної, антиапоптотичної відповіді й клітинного циклу. Активація NF- $\kappa$ B блокує апоптоз, тим самим спричиняючи стабілізацію гінгівальних фібробластів *in vitro* [83].

Інтерлейкін-6 (IL-6) – це ранній індукцибельний цитокін. Експресія його гена, як правило, відбувається внаслідок проникнення в організм вірусів, бактерій і продуктів їх життєдіяльності. Основна функція IL-6 – активація проліферації специфічних до антигену В-лімфоцитів і посилення вироблення антитіл. Інтерлейкін-6 не лише підсилює функціональну активність остеокластів та фібробластів, але і є цитокіном, що виконує як прозапальну, так і протизапальну функції. Цим можна пояснити його здатність, залучаючи мононуклеари, переводити гостре запалення в хронічне. Одна з біологічних функцій IL-6 полягає в пригніченні синтезу IL-1, TNF- $\alpha$  і хемокінів, що залучають нейтрофільні гранулоцити, посиленні міграції моноцитів та лімфоцитів [124].

У реакціях захисту на проникнення пародонтопатогенів важливу роль відіграє інтерлейкін-8 (IL-8), який стимулює міграцію нейтрофілів, що беруть участь у первинному клітинному імунітеті [125]. Є дані, що він виділяється разом із секретом ряду екзокринних залоз, включаючи слинні. Експресія IL-8 у цьому секреті досягає 5 нг/мл, а крім того, клітини залоз містять преформований IL-8, готовий до швидкої секреції [124]. Інтерлейкін-8 стимулює продукування клітинами TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, сприяє елімінації патогенних факторів, підвищує активність нейтрофілів після міграції лейкоцитів у зону запалення. Він є хемоатрактантом щодо як

нейтрофілів, так і кератиноцитів, еозинофілів та базофілів, а за деякими даними, і Т-лімфоцитів [126].

Ключовим регулятором імунної відповіді є інтерлейкін-10 (IL-10). Він пригнічує синтез макрофагами прозапальних цитокінів [127, 128]. Крім цього, пригнічує синтез макрофагами і моноцитами активних форм нітрогену й кисню. Інтерлейкін-10 сповільнює перетворення моноцитів крові в тканинні макрофаги і дендритні клітини, а це, у свою чергу, перешкоджає презентації Т-клітинам антигенів. Його, як правило, не виявляють ні в крові, ні в ясенній рідині здорових людей. Інтерлейкін-10 синтезують клітини CD4+, CD8+, Th0, Th1, Th2, активовані ліпосахаридом макрофаги, В-клітини та опасисті клітини [129]. Активовані Т-лімфоцити і Т-клітини пам'яті не чутливі до нього. Тривала активація CD4+ Т-лімфоцитів у культурі за наявності IL-10 закінчується тим, що вони диференціюються в Tr1, для яких характерний високий рівень експресії IL-10 і TNF- $\beta$ , при одночасно низькому продукуванні IL-2 й IL-4. Інтерлейкін-10 інгібує продукування моноцитами і макрофагами медіаторів запалення, індукованих ліпосахаридом та  $\gamma$ -інтерфероном: IL-1, IL-6, IL-8 і TNF. Водночас він посилює вироблення протизапальних цитокінів та розчинної форми рецептора TNF- $\alpha$  [338]. Таким чином, IL-10 впливає на напрямок імунної відповіді тканин пародонта, пригнічуючи Th1 і, водночас, посилюючи Th2.

Встановлено, що пародонтит перебігає на тлі істотних змін популяційного та субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові ясен і зростання вмісту цитокінів у слині (IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$ ). Однак при його тяжкому перебігу не лише уражається місцевий імунітет, але і порушується системна імунореактивність організму [130]. Питання про роль імунокомпетентних клітин, що відповідають за розвиток імунологічних реакцій при пародонтиті, залишається нез'ясованим. Проведення кольорового цитофлуориметричного аналізу дозволило виявити і проаналізувати малі субпопуляції лімфоцитів. У результаті було показано, що основними лімфоїдними клітинами, які беруть участь у патогенезі пародонтиту, є клітини, що належать до Т-лімфоцитарної популяції. Насамперед це Т-хелпери і клітини, що володіють цитотоксичністю (Т-цитотоксичні лімфоцити). В останні роки великий інтерес у дослідників викликають регуляторні Т-клітини (Treg), які, завдяки своїй здатності пригнічувати різні імунні реакції, регулюють Т-клітинний гомеостаз, запобігають аутоімунним захворюванням, алергії, гіперчутливості, відторгненню трансплантата, але при цьому знижують протиінфекційний імунітет. Клітини цієї субпопуляції характеризуються високою експресією CD25 ( $\alpha$ -ланцюг рецептора IL-2) – CD25<sup>high</sup> і відсутністю експресії CD127 [131]. З іншого боку, серед популяції Т-лімфоцитів виявляють клітини з низьким рівнем експресії CD25 – CD25<sup>low</sup> і фенотипом CD3+CD4+CD25<sup>low</sup>, які розглядають переважно як активовані Т-лімфоцити. Підвищення рівня клітин з фенотипом CD4+CD25<sup>bright</sup>CD127<sup>neg</sup> у периферичній крові хворих на пародонтит, можливо, пов'язане не стільки з агресивною інфекцією, скільки з посиленням вираження аутоімунного компонента, що, як правило, наявний при пародонтиті [130].

### 1.3. РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ПАРОДОНТИТУ

Незважаючи на те, що пародонтит є мультифакторним захворюванням, ключовим фактором його патогенезу вважають порушення балансу між патогенною інвазією мікроорганізмів і тканинною резистентністю ротової порожнини [81, 89]. Під факторами тканинної резистентності розуміють сукупність генетично детермінованих захисних механізмів, що зумовлюють несприйнятливість до інфекції та є першими захисними «бар'єрами», при патогенному впливі мікроорганізмів. Рівні тканинної реактивності закріплені генетично, отже, велике значення має поліморфізм генів, що кодують експресію факторів неспецифічної резистентності (рецепторів, що сорбують бактерії, системи макрофагальних клітин, цитокінів і рецепторів до цитокінів) [82].

Вивчення змін транскриптому в гінгівальних біоптатах при розвитку і лікуванні експериментального гінгівіту показало, що за умов розвитку захворювання змінюється рівень експресії десятків генів імунної відповіді. При цьому рівень транскрипції одних генів підвищується, а інших – знижується. Після лікування захворювання експресія генів повертається до вихідного рівня [83].

Високим ступенем поліморфізму володіють гени цитокінів. Кожен ген відповідальний за певний протеїн або його частину. Генетичний поліморфізм – це відмінність у послідовності нуклеотидів молекули ДНК, яку спостерігають між індивідами. Певний поліморфізм може призвести до порушення будови протеїну або до його синтезу [132]. У більшості досліджень використовують маркери, основані на полімеразній ланцюговій реакції, а останнім часом увагу дослідників привертає такий вид поліморфізму, як SNP (single nucleotide polymorphisms), або одонуклеотидний поліморфізм, найбільш розповсюджена форма генетичних варіацій (90 %). За даними досліджень функціональної геноміки, одонуклеотидні заміни в смислових ділянках гена в більшості випадків впливають на експресію, тим самим змінюючи характеристики протеїну, зокрема третинну структуру, стабільність зв'язування із субстратом і проміжними метаболітами [133]. При цьому функціональні характеристики протеїнів можуть значною мірою змінюватися – від практично нейтрального ефекту генетичного поліморфізму до повного порушення функції відповідного протеїнового продукту.

У роботі О. А. Зоріної визначено взаємозв'язок алелей генів деяких цитокінів зі швидкістю прогресії і тяжкістю пародонтиту [134]. Особливу увагу приділяють дослідженням поліморфізму генів інтерлейкінів. Ген IL-1 став одним з перших генів, для яких встановлено асоціацію одонуклеотидних поліморфізмів із запальними захворюваннями пародонта [83].

У популяції людей спостерігають поліморфізм гена IL-1 $\beta$ . Вивчено два поліморфізми одонуклеотидних замін – C-511T і C-3953T, які пов'язані з підвищенням синтезу IL-1 $\beta$  у 2–4 рази. Ген-антагоніст рецептора інтерлейкіну-1 (IL-1RN) є природним інгібітором IL-1 $\beta$ , не викликає жодних біологічних ефектів, завдяки

гомології з IL-1 $\alpha$  і IL-1 $\beta$  здатний конкурентно зв'язуватися з рецепторами до них. У гені IL-1RN є поліморфізм, що передбачає існування п'яти алелей, кожному з яких відповідає певна кількість тандемних повторень (2R, 3R, 4R, 5R, 6R). Найчастіше трапляються алелі 2R і 4R, інші алелі становлять менше 5 % від загальної кількості. Вважають, що збільшення кількості повторів (4R, 5R, 6R) призводить до зниження кількості рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1Ra), а носійство алеля 2R пов'язане з підвищеним рівнем циркулюючого IL-1Ra в перебігу запалення [135].

Під час дослідження K. S. Kornman та F. S. di Giovine оцінили два з поліморфізмів кластеру IL-1, спільне носійство яких пов'язане зі значним збільшенням ризику розвитку тяжкого генералізованого пародонтиту [136]. Генетичний зв'язок з пародонтитом встановлено у групі хворих, з якої виключили курців. Поліморфізм кластеру IL-1 представлений як самостійний модифікуючий фактор, оскільки цей інтерлейкін активує деградацію позаклітинного матриксу кістки і періодонтальних тканин, крім того, сприяє підвищенню рівня PGE-2 і потенціює утворення TNF- $\alpha$ . У даному дослідженні наявність поліморфних алелей корелювала з дво- і чотири-кратним підвищенням продукування IL-1 $\beta$ .

Досліджено й інші гени, зокрема ген IL-8, TNF- $\alpha$ , алельний стан яких може впливати на ймовірність розвитку пародонтиту, а також на швидкість прогресії і тяжкість захворювання [65]. У праці іранських науковців [137] на вибірці з 40 осіб, які не мали захворювань пародонта, і 227 хворих на хронічний пародонтит (не-курців) досліджено вплив SNP 251 A/T у гені IL-8 на такі клінічні параметри, як глибина пародонтальної кишені, ступінь зубоясенного прикріплення і втрата кістки. За результатами дослідження, для жодного з параметрів не було знайдено достовірної кореляції. L. S. Finoti та співавтори за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі оцінили обсіменіння тканин пародонта трьома пародонтопатогенами: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* [138]. Усі обстежені були з різними позиціями ATC/TTC і AGT/TTC в гені IL-8. Негативний вплив генотипу AGT/TTC було визначено тільки при вивченні зразків із запалених ділянок пародонта. Ці ділянки містили більшу кількість перерахованих мікроорганізмів із «червоного комплексу».

Аналіз результатів двох досліджень щодо TNF- $\alpha$  -308 A/G поліморфізму і трьох досліджень стосовно TNF- $\alpha$  -238 A/G поліморфізму з урахуванням етнічних ознак показав, що TNF- $\alpha$ -308 A алель був пов'язаний із розвитком хронічного генералізованого пародонтиту в бразильській, азіатській, турецькій популяціях. Під час метааналізу було встановлено відсутність зв'язку між TNF- $\alpha$  -238 A/G поліморфізмом і розвитком хронічного генералізованого пародонтиту в бразильській, азіатській, турецькій популяціях [139].

M. de Freitas та співавтори не виявили достовірної різниці в розподілі алелей гена TNF- $\alpha$  (-308) при скринінгу здорових і хворих з агресивними формами пародонтиту в Бразилії [140]. Однак в інших публікаціях наведено дані про виявлений взаємозв'язок запальних захворювань пародонта з поліморфізмом гена TNF- $\alpha$ .

Так, у ряді робіт ідеться про більшу частоту гомозиготних генотипів у промоторній зоні гена TNF- $\alpha$  (-308 G/A) у хворих на хронічний пародонтит відносно здорових осіб, що може бути доказом у них вищого ризику сприйнятливості до запальних захворювань пародонта [141]. Однонуклеотидний поліморфізм гена TNF- $\alpha$  в локусі -308 пов'язують ще і з розвитком агресивного пародонтиту [142].

Важливою генетичною детермінантою, відповідальною за підвищений ризик виникнення ХГП, вважають поліморфізм гена MMP-9 в промоторній ділянці, який зумовлює аномальне гіперпродукування MMP-9, що спричиняє пришвидшену деградацію колагену пародонтальної зв'язки [143]. В. В. Волкова та співавтори дослідили вплив молекулярно-генетичних факторів на регенерацію після операції з ліквідації рецесії ясен різних класів за Міллером. У пацієнтів з рецесією I–II класів за Міллером на регенерацію впливало носійство мінорного алеля (-1562) T гена MMP-9, пов'язане зі збільшенням експресії гена MMP-9, що супроводжувалось зростанням висоти рецесії ясен через 1 місяць після операції. У хворих з рецесією III класу за Міллером на регенерацію впливало носійство мінорного алеля (-511) T гена IL-1 $\beta$ , пов'язане зі збільшенням експресії гена IL-1 $\beta$ , що супроводжувалось зростанням висоти рецесії ясен через 3 місяці після операції [144].

І. Л. Горбунова та співавтори в когорті обстежених 205 осіб віком 25–45 років оцінювали алельний поліморфізм гена TNF- $\alpha$  в позиції 308. При генотипуванні в позиції -308 було виявлено всі можливі варіації (A/A, G/A, G/G) гена TNF- $\alpha$ . При цьому у хворих на пародонтит відмічали статистично значуще ( $p < 0,001$ ) збільшення генотипу G/G відносно частоти G/G у групі порівняння. Гомозиготний поліморфізм по мутантному алелю G/G гена TNF- $\alpha$  при G(-308)→A в осіб групи порівняння спостерігали в 1,8 % випадків, а в групі хворих на пародонтит – у 9,7 %. Крім того, майже в 3 рази більше серед хворих на пародонтит осіб з гетерозиготним поєднанням цього гена. Відсутність генотипу G/G (гомозигота по мутантному алелю) гена TNF- $\alpha$  у групі порівняння, імовірно, зумовлює резистентність тканин пародонта до розвитку запалення при впливі рівних екзо- й ендогенних факторів [82].

Окрім поліморфізму генів цитокінів, у патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту з агресивним перебігом встановлено роль поліморфізмів гена рецептора кальцитоніну й  $\alpha_1$ -ланцюга колагену 1 типу [145, 146].

#### **1.4. РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПАТОГЕНЕЗІ ПАРОДОНТИТУ**

В останні роки, поряд з відомими концепціями патогенезу запальних і запально-дистрофічних захворювань пародонта, значну увагу приділяють активації вільнорадикального окиснення [23]. При надмірній інтенсифікації процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) тканини пародонта втрачають здатність підтримувати гомеостаз на фізіологічному рівні, посилюється патологічний вплив модифікованих форм кисню, що супроводжується збільшенням запально-деструктивного ураження тканин [147, 148].

Неконтрольовані реакції ПОЛ не лише зумовлюють порушення обмінних процесів, а й викликають структурні зміни в тканинах та пригнічують захисні механізми організму, що, у свою чергу, сприяє активації мікроорганізмів, які колонізують ясна і пародонтальні кишень [23]. Крім того, доведеним є вплив пероксидного окиснення на розвиток пародонтиту через вільнорадикальну деполімеризацію мукополісахаридів і пероксидну деструкцію еластичних волокон, що призводить до атеросклерозу судин пародонта [133, 149]. За даними О. В. Гуленка та співавторів, у результаті пероксидного окиснення спостерігають загибель клітин проміжного епітелію і прилеглої сполучної тканини, руйнування зв'язкового апарату зубів та їх патологічну рухомість, порушення процесів регенерації, формування пародонтальних кишень і руйнування кісткової тканини [150].

Процеси ПОЛ потрібні для нормального функціонування біохімічних та фізіологічних систем, і вільнорадикальне окиснення низької інтенсивності є одним із типів нормальних метаболічних процесів, таких, як синтез деяких гормонів, медіаторів, ейкозаноїдів, нуклеїнових кислот, окиснювальне фосфорилування, іонний транспорт, ліполітична активність, клітинний поділ, активність низки ензимів [151].

Крім того, вільні радикали – це необхідна ланка будь-якого запалення, пов'язана з продукуванням фагоцитами (макрофагами, нейтрофілами, моноцитами й еозинофілами) активних форм кисню. Дана еволюційно напрацьована секреторна функція фагоцитів необхідна для знешкодження бактерій [152].

У ході розвитку деяких патологічних процесів різко підвищується інтенсивність ліпопероксидації, що робить її універсальним механізмом ушкодження клітинних мембран. Продукти ПОЛ деформують мембрани клітин, порушують їх осмотичну резистентність і електричний потенціал, окиснюють тіолові сполуки та SH-групи протеїнів мембран, розривають нуклеїнові кислоти, денатурують протеїни, ушкоджують амінокислоти. Накопичення продуктів ПОЛ призводить до ушкодження генетичного апарату клітини та гальмує клітинний поділ, пригнічує окиснювальне фосфорилування і гліколіз, стимулюючи розпад лізосом, погіршує перебіг гострого запального процесу, збільшує проникність капілярів, спричиняючи набряк тканин, а також знижує активність  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -залежної АТФази, цитохрому С та інших ензимів, змінюючи їх субстратну специфічність [151]. Інтенсифікація ПОЛ також стимулює вивільнення прозапальних цитокінів з макрофагів шляхом активації NF- $\kappa$ B [153]. Глибокі порушення мембранної, а в подальшому всієї, архітектоніки клітини зумовлює її загибель [152].

Гіпоксія, поряд із ПОЛ, є важливою ланкою патогенезу пародонтиту. За умов гіпоксії в тканинах пародонта порушується перш за все доставка кисню, потім розвивається каскад біохімічних змін, що включають порушення енергетичного обміну. В результаті відбуваються зменшення швидкості тканинного дихання, роз'єднання окиснювального фосфорилування, накопичення недоокиснених метаболітів, зміна редокс-систем клітини й інгібування антиоксидантної системи захисту біологічних тканин і середовищ [154–156].



При пародонтиті підвищується споживання тканинами кисню, тоді як утилізація його знижена. Унаслідок цього зростає вміст АФО, активізуються процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, що входять до складу мембран клітин, у результаті чого утворюються ендоперокси. Надлишок вільних радикалів у тканинах пародонта і ясенній рідині сприяє uszkodженню тканин пародонта [157, 158].

Паралельно з окиснювальним uszkodженням мембранних ліпідів можуть відбуватися процеси uszkodження протеїнів та нуклеїнових кислот. У протеїнових молекулах також легко окиснюються лізин, тирозин і карбоксильні групи дикарбонових амінокислот. У результаті даних реакцій накопичуються орто- і метатирозин, метіонінсульфоксид та різноманітні карбонільні похідні протеїнів. У результаті окиснювальної модифікації порушуються всі рівні структурної організації різноманітних протеїнів, включаючи гліко-, металопротеїни й ензими. Вільні радикали атакують протеїни по всій довжині поліпептидного ланцюга, порушуючи не лише первинну, але й вторинну і третинну структуру протеїнів, що зумовлює агрегацію або фрагментацію протеїнової молекули [159, 160].

Більшість внутрішньоклітинних активних форм кисню включає радикальні й нерадикальні форми [161]. Основними активними формами кисню є супероксид-аніон-радикал, гідроксильний радикал, гідроген пероксид, синглетний кисень, молекулярний кисень, пероксильний радикал, алкоксильний радикал, гіпохлорит [161, 162].

Головним джерелом АФО в клітинах є мітохондрії. За нормальних умов більшість кисню споживається мітохондріальним ферментом цитохромом оксидазою, яка, приєднуючи до молекулярного кисню чотири електрони, каталізує утворення двох молекул води. Але молекула кисню здатна приєднувати й один електрон, що призводить до утворення активної частинки, яка містить один неспарений електрон, – супероксид-аніон-радикала. Такий радикал може утворюватися при взаємодії кисню з проміжними компонентами дихального ланцюга мітохондрій, зокрема убіхінонами [163]. Важливу роль у генерації АФО відіграє і система цитохрому P-450, локалізована в ендоплазматичному ретикулумі. Беруть участь у цих процесах також ядерна мембрана та інші частини клітини [162].

Основним джерелом утворення активних форм кисню є НАДФН-оксидаза. Механізми рецепторасоційованої активації НАДФН-оксидази найбільш вивчено у фагоцитуючих клітин (моноцити, гранулоцити, макрофаги), в яких під час фагоцитозу посилено продукуються активні форми кисню, що називають «дихальним або респіраторним вибухом» [164]. Основними стимулювальними факторами механізмів активації НАДФН-оксидази є цитокіни – трансформуючий фактор росту, TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$ ; пептидні фактори росту; агоністи G-протеїнозв'язувальних рецепторів – ангіотензин II, тромбін, ендотелін-1, серотонін, лізофосфотидинова кислота, сфінгозин-1-фосфат, гістамін, брадикінін.

Крім активних форм кисню, в останні роки дослідники все більше уваги приділяють і активним формам нітрогену (АФН). Наявність одного неспареного

електрона на зовнішній  $p$ -орбіталі надає нітроген (II) оксиду (NO) високої реакційної здатності. До активних форм нітрогену належать нітроген (II) оксид, нітросильний аніон, катіон нітрозонію, пероксинітрит, діоксид нітрогену, нітрит-аніон, а також інші фізіологічно значущі похідні NO [165].

Оксидативний стрес і запалення тісно взаємопов'язані, оскільки оксидативний стрес може викликати запалення, яке, у свою чергу, може спричиняти оксидативний стрес. Крім того, як оксидативний стрес, так і запалення зумовлюють ушкодження клітин. Запальні стани внаслідок виділення прозапальних цитокінів збільшують експресію індукованої синтази нітроген (II) оксиду (iNOS) у макрофагах та гладком'язових клітинах. Спочатку iNOS використовується для компенсації зниженої активності ендотеліальної синтази нітроген (II) оксиду (eNOS) за рахунок оксидативного стресу, однак водночас прозапальні цитокіни, головним чином, TNF- $\alpha$  та СРП, активізують НАДФН-оксидазу поліморфноядерних лейкоцитів, яка, у свою чергу, генерує супероксид-аніон-радикал.

Надлишкова кількість нітроген (II) оксиду, що генерується iNOS, взаємодіятиме із супероксид-аніон-радикалом з утворенням пероксинітриту, який при високій концентрації піддається гомо- або гетеролітичному розпаду, що супроводжується генерацією каскаду аденозиновисокотоксичних окиснювальних середників. Ці реактивні сполуки можуть окиснювати ліпіди, тіолові групи протеїнів, ушкоджувати клітинні мембрани, що призводить до руйнування клітин і протеїнів та маніфестації запального процесу [166, 167].

Крім того, патологічна активність iNOS може підвищувати активність аргінази. Аргіназа зменшує утворення NO, конкуруючи з eNOS за L-аргінін. Показано, що підвищена активність аргінази збільшує і сприяє утворенню супероксид-аніон-радикала шляхом роз'єднання NOS у плаценті жінок із прееклампсією [168], що формує «хибне коло» [169].

За даними М. М. Корди та О. С. Беденюк, при запальному ураженні пародонта має місце гіперекспресія iNOS, що призводить до продукування надмірної кількості NO, який може відігравати роль важливого ефектора в механізмах розвитку запалення, генерованого бактеріальним ендотоксином [170].

Проте необхідно вказати, що NO також може виконувати корисну функцію при пародонтиті як неспецифічний фактор захисту від бактерій. Генерація макрофагами NO при запаленні пародонта стимулює разом з іншими радикалами реакції фагоцитозу. Водночас дефіцит NO сприяє розмноженню збудників у тканинах пародонта, що призводить до хронізації патологічного процесу [169].

Редокс-регуляція – це одна з важливих регуляторних систем, що забезпечують життєдіяльність клітини та зумовлені збалансованим функціонуванням про- й антиоксидантних систем. Наявність та адекватне функціонування систем антиоксидантного захисту дозволяють клітинам підтримувати внутрішньоклітинну концентрацію оксидантів на безпечному рівні, запобігаючи ушкодженню впливу високореакційноздатних активних радикалів на будь-які макромолекули (нуклеїнові кислоти, ліпіди, протеїни) [133, 171].

Відомо, що порушення гомеостазу в ротовій порожнині, яке призводить до розвитку патологічних змін, у тому числі й до запальних процесів у тканинах пародонта, проявляється зниженням функціональної активності системи антиоксидантного захисту [172–174]. При виснаженні цієї системи порушується баланс між швидкістю процесів утворення АФО та їх інактивацією, що сприяє процесу ПОЛ.

У ряді досліджень було встановлено статистично достовірний кореляційний зв'язок між вмістом продуктів вільнорадикального окиснення в ясенній рідині та глибиною пародонтальних кишень. При пародонтиті знижується активність ензимів – супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази, цитохромоксидази (ЦХО), тоді як підвищується рівень сульфгідрильних груп, що вказує на розпад протеїнів. Вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) в ясенній рідині, які є основними продуктами пероксидного окиснення поліненасичених жирних кислот, збільшується при наростанні тяжкості захворювання, що також свідчить про активацію процесів вільнорадикального окиснення при пародонтиті [12, 175].

Н. А. Юлдашева вивчала процеси оксидативного стресу в ротовій рідині 30 вагітних жінок із запальними захворюваннями пародонта і 20 здорових невагітних жінок. Зареєстровано підвищення показників інтенсивності ПОЛ і зниження активності антиоксидантних систем [176].

А. М. Єлінська та співавтори на 24 щурах лінії Вістар моделювали хронічну системну запальну відповідь шляхом введення бактеріального ліпополісахариду *Salmonella typhi* (0,4 мг/кг, внутрішньочеревно) та в гомогенаті м'яких тканин пародонта визначали зміни функціонування циклу нітроген (II) оксиду, продукцію супероксид-аніон-радикала й активність антиоксидантних ензимів [177]. Установлено, що в разі моделювання хронічної системної запальної відповіді у м'яких тканинах пародонта знижується активність антиоксидантних ензимів з одночасним збільшенням продукції  $O_2^-$ . Системна запальна відповідь підвищує продукцію NO за рахунок активації iNOS і нітрит-редуктаз.

В іншому експерименті А. М. Єлінська та співавтори на 40 білих щурах дослідили показники окиснювально-нітрозативного стресу в тканинах пародонта за умов дії на ясна місцевого патогенного фактора (5 % розчину гідроксиду натрію) при моделюванні системної запальної відповіді. Вони показали, що відтворення системної запальної відповіді супроводжується збільшенням у тканинах пародонта продукції супероксид-аніон-радикала, дисрегуляцією циклу нітроген (II) оксиду з одночасною активацією його NO-синтазної та нітрат- і нітритредуктазної складових, зростанням вмісту пероксинітрит-іонів [178].

Важливу роль у підтриманні редокс-потенціалу відіграють сірковмісні амінокислоти, які беруть участь у знешкодженні токсичних агентів і вільних радикалів. Особливу увагу приділяють обміну гомоцистеїну і цистеїну. З десульфуразним шляхом обміну цистеїну асоціюється продукування важливої регуляторної газової молекули гідроген сульфїду ( $H_2S$ ) [179, 180].

Гідроген сульфід утворюється в усіх тканинах, особливо в ендотелії судин [181]. Синтез його з гомоцистеїну забезпечується виключно цистатіонін- $\beta$ -синтазою, тоді як синтез із цистеїну каталізується кількома ензимами – цистеїнамінотрансферазою, цистатіонін- $\gamma$ -ліазою і цистатіонін- $\beta$ -синтазою. Також  $H_2S$  може синтезуватись шляхом відновлення тіосульфату з участю тіосульфатдитіолсульфідтрансферази. Він зазнає численних перетворень, зокрема зв'язується із SH-групами протеїнів та низькомолекулярних тіолів, модифікуючи їх активність, взаємодіє із сульфід-аніоном, утворюючи тіосульфат, або піддається метилуванню до метантіолу під дією тіолметилтрансферази. Також  $H_2S$  може утворювати нітрозотіоли і неензиматично окиснюватись до сульфідів та сульфатів [182, 183].

Є дані про зв'язок між  $H_2S$  і патологією ротової порожнини, зокрема він в основному спричиняє галітоз (поганий запах з рота) [184]. Високу його концентрацію було виявлено в пародонтальних кишнях осіб з пародонтитом, і при цьому вона позитивно корелювала з індексом кровоточивості ясен, глибиною пародонтальних кишень та рентгенографічними даними щодо втрати кісткової тканини [185]. Інші дослідники встановили, що  $H_2S$  може збільшувати проникність епітелію ясен та індукувати апоптоз клітин у пародонті, включаючи епітеліальні клітини і фіброласти ясен, клітини пародонтальної зв'язки й остеобласти [186–189]. Водночас є дані, що ендогенний  $H_2S$ , навпаки, має пародонтопротекторну дію [190].

Гідроген сульфід є побічним продуктом діяльності бактерій ротової порожнини, що виділяється в під'ясенну кишеню [191] і, завдяки своїм прозапальним властивостям, може відігравати важливу роль у прогресуванні запальної реакції при захворюваннях пародонта [192, 193]. Це дуже реактивна молекула і може легко вступити в реакцію з іншими сполуками, особливо з активними формами кисню та нітрогену. Значимість реакції  $H_2S$  з киснем не однозначна, оскільки продукт реакції сульфід може володіти як токсичними, так і антиоксидантними властивостями, що, мабуть, залежить від його концентрації [193]. M. Greabu та співавтори зазначають, що  $H_2S$ , з одного боку, в низькій концентрації проявляє антиоксидантну та цитопротекторну дію, а з іншого – у вищій концентрації є цитотоксичним і стимулює оксидативний стрес [191].

Цитопротекторні властивості  $H_2S$  можуть полягати в його здатності нейтралізувати різні активні форми молекул (пероксинітриди, гіпохлоритну кислоту і гомоцистеїн). Його дія пов'язана з модуляцією функціонування внутрішньоклітинних каспаз або кіназ, активацією NF- $\kappa$ B і  $\kappa$ B-залежних протеїнів (індуцибельна NOS, циклооксигеназа-2, міжклітинна адгезивна молекула-1), а також зі зниженням антиапоптотичного фактора Bcl-2. В організмі  $H_2S$  стимулює антиоксидантну систему, в тому числі N-ацетилцистеїн, глутатіон і супероксиддисмутазу [194, 195].

Водночас  $H_2S$  у високій мілімолярній концентрації цитотоксично діє на клітини, зумовлюючи активацію вільнорадикальних процесів, мобілізацію кальцію, виснаження системи глутатіону, внутрішньоклітинне вивільнення заліза, а також індукцію шляхів мітохондріальної клітинної загибелі [194].

Одним з патогенетичних факторів у розвитку пародонтиту є порушення процесів мікроциркуляції в тканинах пародонта. Гемомікроциркуляторні порушення зумовлюють розвиток у пародонті метаболічних порушень, дистрофічних і дегенеративних змін, ініціюють запальні реакції [196].

Мікроциркуляторне русло відіграє ключову роль у трофічному забезпеченні тканин і компенсаторних процесах при розвитку як запальних, так і ішемічних уражень тканин пародонта. Мікроциркуляція пародонта порушується з участю мікробних та імунних механізмів, розвитком системної запальної відповіді, посиленням синтезу цитокінів. Ці фактори призводять до ушкодження судинної стінки, збільшення кількості капілярів, що спалися, пристінкового випадання тромботичних мас, порушення транспортних систем у стінках судин та ін. Важливе місце в патогенезі порушень мікроциркуляції займає ПОЛ, що призводить до дезінтеграції і дестабілізації біліпідного шару мембран ендотеліоцитів, порушуючи їх функціональну активність, викликаючи електричний дисбаланс [197]. Оксидативний стрес спричиняє ушкодження судинної стінки й ендотеліальну дисфункцію [198]. Навіть у стадії ремісії ХГП зберігаються структурно-функціональні зміни судин мікроциркуляторного русла, характерні для хронічного запалення [199].

До мікроциркуляторних порушень у пародонті причетний і мікробний фактор. Патогенний вплив мікроорганізмів зумовлений, головним чином, їх ензиматичною активністю. Ензими бактерій здатні збільшувати проникність стінок капілярів, викликати порушення проникності епітеліальної мембрани і проникати в під-епітеліальну сполучнотканинну основу слизової оболонки ясен. Колагеназа, гідролізуючи колаген, руйнує колаген періодонтальної зв'язки і кісткової тканини альвеолярного відростка. Бактеріальна гіалуронідаза в результаті розщеплення гіалуронової кислоти сприяє руйнуванню епітелію сполучної тканини, фіброblastів, розширенню капілярів, збільшенню проникності їх стінок і посиленню міграції лейкоцитів. Наявність колагенази каталізує місцеву дію гіалуронідази. Поряд із цим протеолітичні ензими зубної бляшки каталізують утворення високоактивних поліпептидів – кінінів, що викликають основні клінічні симптоми гінгівіту: збільшення проникності капілярів, розвиток набряку, почервоніння і кровоточивість ясен [197].

### **1.5. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРОДОНТИТОМ І ДИСФУНКЦІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) на сьогодні міцно закріпилися на одному з провідних місць серед ендокринної патології за загальною захворюваністю і поширеністю у світі [200–204]. За офіційними даними ВООЗ, близько 1,5 млрд людей страждає від захворювань щитоподібної залози. Незважаючи на успіхи медицини в лікуванні ендокринних захворювань, кількість хворих із кожним роком лише збільшується [205, 206]. Дисфункцію ЩЗ спостерігають у 30–40 %

пацієнтів з ендокринологічною патологією. Американська асоціація клінічних ендокринологів заявила, що в США приблизно 13 млн людей, або 4,78 % популяції, мають не діагностовану патологію ЩЗ [207].

Захворюваність на патологію ЩЗ в Європі становить 259,12 на 100 000 населення на рік. При цьому явно переважають жінки: 419,72 на 100 000 на рік відносно 85,36 на 100 000 на рік для жінок і чоловіків відповідно. Середня поширеність дисфункції ЩЗ в Європі становить 3,8 %. Поширеність попередньо діагностованого та не діагностованого гіпотиреозу і гіпертиреозу становить 3,05 та 0,75 % відповідно. При цьому 85,2 % випадків дисфункції ЩЗ є субклінічними [208].

У структурі загальної захворюваності населення України ендокринна патологія становить 4,5 %, серед неї провідне місце належить патології ЩЗ – 46,4 % [32]. В Україні за останні 5 років кількість хворих із дисфункцією ЩЗ збільшилась у 5 разів. На диспансерному обліку перебувають 3,5 млн осіб, 70 % населення страждають від дефіциту йоду. Найчастіше діагностують зоб I–III ступенів – у 66,2 % хворих, вузлові форми зоба – в 12,7 %, тиреоїдити (автоімунний, гострий, підгострий) – у 8,4 %, гіпотиреоз – у 7,9 %, дифузний токсичний зоб – у 2,9 %, рак – в 1,7 % [209–211].

Зміни діяльності ЩЗ неминуче позначаються на різних системах організму, в тому числі й на функції і морфології органів та тканин ротової порожнини. Щитоподібна залоза регулює всі види метаболізму, особливо енергетичні процеси, що, в свою чергу, впливає на тканини пародонта [35, 36, 212].

За даними Т. Р. Сутаєвої та співавторів, порушення функції ЩЗ ускладнює перебіг хронічного генералізованого пародонтиту, причому більш тяжкий перебіг характерний для хворих з гіпотиреозом. Так, при ендемічному зобі у фазі гіпотиреозу пародонтит середнього ступеня тяжкості виявили в 40,0 % випадків, а тяжкого – в 60,0 % [36].

Провівши аналіз стоматологічного статусу пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози, Т. В. Павлова та співавтори встановили, що у 18 хворих із 40 був наявний пародонтит: в 11 – легкої форми, в 5 – середньої, у 2 – тяжкої. У контрольній групі лише в 10 пацієнтів діагностували пародонтит. При дослідженні рентгенограм хворих у 45 % випадків виявлено резорбцію кортикальних пластинок і зменшення висоти міжзубних перегородок, що підтверджує наявність пародонтиту, в контрольній групі – у 25 %. Причому у хворих на гіпертиреоз пародонтит діагностували в 50 % випадків (10 осіб), у пацієнтів з гіпотиреозом – у 40 % (8 осіб) [37].

Т. С. Гусейнов та співавтори комплексно обстежили 90 осіб із хронічним генералізованим пародонтитом та коморбідною патологією щитоподібної залози [213]. При ендемічному зобі у фазі еутиреозу пародонтит легкого ступеня спостерігали в 16,7 % випадків, середнього – в 53,3 %, тяжкого – в 30 %, а при ендемічному зобі у фазі гіпотиреозу проявів пародонтиту легкого ступеня майже не було, середнього – в 40 %, тяжкого – в 60 %. При дифузному тиреотоксичному зобі пародонтит легкого ступеня діагностували у 23,3 % випадків, середнього – в 36,7 %, тяжкого

– в 40 %. Крім того, встановлено залежність перебігу ХГП від тривалості періоду захворювання ЩЗ. Пародонтит тяжкого ступеня частіше спостерігали при наявності зоба тривалістю понад 5 років. При тривалості ендемічного зоба до року хронічний генералізований пародонтит тяжкого ступеня діагностували у 20 % клінічних випадків, при тривалості від року до 5 років – у 30 %, при тривалості понад 5 років – у 60 %.

За даними О. В. Деньги, найчутливішою до зміни рівня гормонів ЩЗ є нижня щелепа [38]. Результати досліджень Н. С. Мельник [214] свідчать про зниження мінеральної щільності передпліччя та альвеолярного відростка (з прямим кореляційним зв'язком середньої сили між показниками) в пацієнтів з гіпотиреозом. Автор розглядає цей факт як один з патогенетичних механізмів розвитку ХГП у цього контингенту осіб. М. В. Козлова [215] вивчала причини атрофії альвеолярної частини і відростка щелеп при остеопенічному синдромі у хворих з патологією ЩЗ. Було продемонстровано, що низька активність тиреоїдних гормонів у пацієнтів гальмувала кісткоутворення опосередковано, викликаючи тенденцію до зниження рівня кальцитоніну та помірно підвищуючи виділення паратгормону, що сприяло посиленому продукуванню TNF- $\alpha$ , прозапальних цитокінів – IL-1, IL-6, які активують остеокластогенез і знижують функцію остеобластів.

Зміни в тканинах пародонта при експериментальному гіпотиреозі мають стереотипний характер: дистрофічні, атрофічні й деструктивні зміни паренхіматозних структур, муцинозний набряк строми, слабовиражені репаративні процеси. Ці зміни при дефіциті гормонів щитоподібної залози зумовлені зниженням рівня основного обміну, вповільненням окиснювально-відновних процесів, «метаболічною депресією» та, як наслідок, гіпоксією тканин. У результаті порушення росту і диференціювання клітин та тканин уповільнюється фізіологічна регенерація. Надлишок глікозаміногліканів (ГАГ) змінює колоїдну структуру тканин, підсилює їх гідрофільність, що призводить до набухання і розпушування колагенових волокон. При цьому хромotropні речовини вивільняються із зв'язків з протеїнами і накопичуються переважно в міжклітинній речовині з подальшим заміщенням колагенових волокон слизоподібними масами. Через муцинозний набряк проміжної речовини спостерігають стиснення клітин, дистрофію, некробіоз, некроз і атрофію. Ці зміни відбуваються в епітелії і власній пластинці слизової оболонки, шарі одонтобластів, пульпі зуба, тканинах періодонта [216]. Цікавими є дослідження Н. А. Кореневської та І. В. Городоцької [217], в яких показано, що експериментальний стрес на тлі пригнічення функції щитоподібної залози мерказолілом спричинив виражені порушення стану тканин пародонта: підвищення ступеня рецесії ясен, атрофію альвеолярного відростка, рухомість зубів. Було виявлено захисну дію малих доз тироксину ( $T_4$ ) відносно ясен при хронічному стресі. В основі цього, на думку авторів, лежить стимуляція йодтиронінами синтезу високоспецифічних клітинних протеїнів, у тому числі тих, що входять до складу локальних стрес-лімітуючих систем, насамперед протеїнів теплового шоку. Крім

того, мають значення антиоксидантна дія йодтиронінів, зниження йодтиронінами інтенсивності стрес-синдрому, нормалізація балансу протеїнази/інгібітори протеїназ, стимулювальний вплив тиреоїдних гормонів на гемоциркуляцію, імунну систему організму.

Дослідження О. Л. Шнейдер [218] показали, що ХГП у пацієнтів з первинним гіпотиреозом характеризується пролонгованим латентним перебігом із клінічними проявами у вигляді поєднання генералізованої рецесії ясен та вираженої втрати клінічного прикріплення.

Кісткова тканина є динамічною структурою, що постійно оновлюється та перебуває під контролем великої кількості системних і місцевих факторів, серед яких важливу роль відіграють саме гормони ЩЗ. Сучасні дослідження довели дуалізм ефектів тиреоїдних гормонів на кістковий метаболізм. З одного боку, трийодтиронін ( $T_3$ ) шляхом прямого впливу на остеобласти і хондроцити стимулює остеогенез, з іншого – через опосередковані механізми впливу на остеокласти ініціює резорбцію кісткової тканини [38]. Дія тиреоїдних гормонів опосередковується рецепторами гормонів щитоподібної залози (TR), що кодуються генами THRA і THRB [219]. Розрізняють декілька видів TR: TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 1 та TR $\beta$ 2 [220]. Вони локалізуються не лише на тиреоцитах, але й на більшості клітин. Лише TR $\beta$ 2 пов'язаний з гіпоталамусом і гіпофізом, де гальмує секрецію тиреотропін-рилізинг гормону (ТРГ) і тиреотропного гормону (ТТГ). Експресія рецепторів у кістці безпосередньо свідчить про те, що ця тканина перебуває під впливом тиреоїдних гормонів. Остеобласти та хондроцити мають на своїй поверхні обидва види рецепторів – TR $\alpha$  і TR $\beta$ , але чисельність рецепторів TR $\alpha$ 1 у 10 разів перевищує кількість рецепторів TR $\beta$ 1. TR $\alpha$ 1 розглядають як основний функціональний медіатор впливу  $T_3$  на скелет [221]. Біологічна роль TR $\alpha$ 2 залишається невідомою.

Є дані, що  $T_3$  бере участь у регуляції хондрогенезу та кісткової мінералізації. Він стимулює продукування IL-6, IL-8, посилює ефекти IL-1, IL-6, збільшує проліферацію, диференціювання та апоптоз остеобластів [222]. Під час формування кістки  $T_3$  стимулює експресію остеокальцину, лужної фосфатази, металопротеїнів, інсуліноподібного фактора росту (IGF-1) та його рецептора (IGF-1R). Згодом, під час резорбції кістки, він збільшує експресію важливих факторів диференціювання остеокластів, таких, як IL-6 та PGE-2. Простагландини, особливо PGE-2, є потужними мультифункціональними регуляторами кісткового метаболізму. Простагландин E2 зумовлює морфологічні зміни в остеобластах через збільшення внутрішньоклітинного рівня циклічного аденозинмонофосфату [223]. Крім того,  $T_3$  діє синергічно з остеокластогенними гормонами, такими, як паратиреоїдний гормон і вітамін D. Також було продемонстровано, що він збільшує експресію мРНК-ліганда рецепторного активатора NF- $\kappa$ B – RANKL в остеобластах, що активує RANK, присутній у попередниках остеокластів [224]. Отже, NF- $\kappa$ B-залежні процеси, пов'язані з активатором рецептора NF- $\kappa$ B (RANK), його лігандом (RANKL) і хибним рецептором остеопротегерином, є важливими регуляторами резорбтивної активності остеокластів [225], на які впливає тиреоїдна дисфункція.



І. М. Піксін та співавтори стверджують, що  $T_4$  має набагато менші спорідненість до рецепторів тиреоїдних гормонів і вплив на клітини кісткового метаболізму [226]. За іншими даними, він проявляє виражену резорбтивну дію. Тироксин прямо може впливати на кісткове ремоделювання, підвищує остеокластичну активність, стимулюючи виділення простагландинів [227].

Оскільки експресію ТТГ-рецепторів було продемонстровано в остеобластах та остеокластах, це свідчить про те, що він може мати прямий вплив на ці клітини [220]. Деякі автори стверджують, що ТТГ відіграє важливу роль у метаболізмі кісткової тканини, яка не залежить від впливу тиреоїдних гормонів [224]. За іншими науковими даними, він є негативним регулятором «кісткового обороту». Пряма дія ТТГ на клітини кісткової тканини призводить до підвищення ремоделювання кісток та остеопорузу [228].

Остеокальцин – це кальцієзв'язувальний протеїн кісткової тканини з невеликою молекулярною масою (5,4 kDa), вміст якого становить 10–20 % від усіх неколагенових протеїнів кісткового матриксу [229]. Його синтезують зрілі остеобласти, остеоцити й одонтобласти. Остеокальцин вважають найпоширенішим неколагеновим протеїном кісткового матриксу, який є специфічним для кісткової тканини та дентину. Його розглядають як один з найінформативніших біохімічних маркерів формування кісткової тканини та швидкості «кісткового обороту» [230]. Остеокальцин, що циркулює в крові, – результат синтезу *de novo*, а не вивільнення при резорбції кісткової тканини, тому за його рівнем можна оцінити метаболічну активність остеобластів [231].

Н. С. Мельник обстежила 192 хворих на хронічний генералізований пародонтит з дисфункцією щитоподібної залози, яких поділила на три групи: перша – 68 осіб із супутнім гіпертиреозом; друга – 64 пацієнти із супутнім гіпотиреозом, які приймали L-тироксин у дозі 50–75 мкг/добу; третя – 60 осіб із супутнім гіпотиреозом, які тривало приймали L-тироксин у дозі понад 100 мкг/добу. Рівень остеокальцину в сироватці крові в контрольній групі (генералізований пародонтит) був у межах норми, в першій групі (супутній гіпертиреоз) – незначно підвищувався, в другій групі (супутній гіпотиреоз) – знижувався. У хворих першої групи зміни в пародонті мали виражений запальний характер – спостерігали особливо високі показники папілярно-маргінально-альвеолярного індексу та кровоточивості й більшу кількість людей, уражених генералізованим пародонтитом II і III ступенів розвитку. В другій групі генералізований пародонтит проявлявся суттєвими дистрофічно-запальними змінами, а також зміною рентгенологічного індексу рецесії. У третій групі виявлено ще більш виражені дистрофічно-запальні зміни – вищі, ніж при менш інтенсивному лікуванні гіпотиреозу [232].

Є дані, що в пацієнтів із запальними і запально-дистрофічними захворюваннями пародонта на тлі захворювань ЩЗ превалюють метаболічні порушення в тканинах пародонта [28, 233, 234]. В осіб із захворюваннями пародонта і гіпофункцією ЩЗ спостерігають патологічну зміну обмінних процесів, підвищення протеолітичної активності крові, посилення екскреції мінеральних компонентів,

особливо кальцію і фосфору [233]. Порушення обміну мінеральних речовин призводить до того, що в усіх пацієнтів з дифузним токсичним зобом навіть на ранній стадії захворювання наявні запально-дистрофічні зміни в пародонті [234].

Т. С. Москвіна та співавтори при експериментальному гіпо- та гіпертиреозі встановили залежність тяжкості ураження пародонта від стану неспецифічної резистентності, яка більш суттєво знижується при гіпотиреозі. Дослідження пародонта у тварин показало більш ранні й виражені патологічні запально-деструктивні зміни при гіпотиреозі [235]. Захворювання пародонта на тлі гіпотиреозу характеризуються розвитком хронічного запального процесу разом із вираженим зниженням обміну кальцію в кістковій тканині альвеолярного відростка щелеп. У хворих з післяопераційним гіпотиреозом визначались виражені запальні зміни в тканинах пародонта з утворенням глибоких кісткових кишень, кровоточивістю ясен, серозно-гнійним ексудатом, рецидивним перебігом. Патологічний процес у тканинах пародонта від початку розвитку захворювання мав схильність до хронічного, в'ялого перебігу на тлі сухості ротової порожнини, підвищеної в'язкості слини, а також супроводжувався інтенсивним відкладанням зубного каменя, збільшенням показників порівняно з тиреотоксикозом [236].

Відомо, що важливими показниками ураження кісткової тканини при генералізованому пародонтиті є порушення обміну кальцію і фосфору. Депо кальцію і фосфору представлене кістковою тканиною, що відіграє важливу роль у підтриманні постійної концентрації цих елементів у крові. Біологічно активною вважають фракцію іонізованого кальцію, а протеїнозв'язаний кальцій і його комплексні фракції метаболічно інертні та є «запасними» для швидкої, при необхідності, трансформації в іонізований кальцій. 90–99 % внутрішньоклітинного кальцію припадає на кальцій, локалізований у мітохондріях і мікросомах, де він перебуває у зв'язаній формі з органічними та неорганічними фосфатами. У цитоплазмі кальцій зв'язаний з кальмодуліном. Концентрація фосфору контролюється менш жорстко, ніж концентрація кальцію. Внутрішньоклітинна концентрація фосфору становить близько половини позаклітинної. Рух фосфору через клітинну мембрану пасивний і визначається в основному потоком кальцію [237].

Кальцій – це іон, який найінтенсивніше вивчали як потенційний маркер захворювань пародонта у слині [238]. L. Sewón та M. Mäkelä у своїх дослідженнях показали, що концентрація кальцію у слині та співвідношення кальцію до фосфору були вищими в осіб, які страждають від захворювань пародонта. Таким чином, зроблено висновок, що збільшення концентрації кальцію в слині характерне для пацієнтів з пародонтитом [239].

М. С. Зяблицька та В. Г. Атрушкевич стверджують, що кальцієвий гомеостаз у пацієнтів із ХГП характеризується підвищеним рівнем іонізованого кальцію порівняно з контрольними значеннями. Рівень загального кальцію в сироватці крові при цьому не змінюється [240].

О. А. Успенська та Є. С. Качесова вивчали особливості обміну кальцію і фосфору при лікуванні пародонтиту, який швидко прогресував. Результати дослідження

показали, що рівень загального кальцію в крові до його лікування перебував у межах норми. Вміст іонізованого кальцію в крові був більше схильним до змін. Рівень фосфору в крові пацієнтів з пародонтитом, який швидко прогресував, достовірно підвищувався ( $p < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою [241].

При порушенні кальцій-фосфорного обміну втрачаються мінеральні компоненти, в результаті чого зменшується кісткова маса скелета, що сприяє зниженню висоти міжзубної перегородки і порушенню прикріплення ясен та, як наслідок, прогресуванню пародонтиту [37].

За даними І. М. Піксіна, в разі підвищення концентрації тиреоїдних гормонів при захворюваннях ЩЗ спостерігають прискорення процесів кісткового моделювання – кісткоутворення і резорбції кісткової тканини з переважанням останньої. Це зумовлює розвиток остеопенії та остеопорозу й дисбаланс кальцій-фосфорного гомеостазу у вигляді гіпокальціємії, гіперфосфатемії, гіперкальціурії. У пацієнтів з гіпотиреозом, навпаки, уповільнюються кістковий метаболізм, процеси резорбції і кісткоутворення, рівні кальцію та фосфору в крові й сечі залишаються незмінними [226].

У хворих на пародонтит з гіпофункцією ЩЗ спостерігають патологічну зміну обмінних процесів, посилення екскреції мінеральних компонентів, особливо кальцію і фосфору [28].

Н. М. Dolidze та співавтори показали, що субклінічна форма гіпотиреозу не була пов'язана зі значними змінами вмісту іонізованого кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в остеобластах та плазмі крові. Прогресування гіпотиреозу та розвиток клінічних ознак захворювання супроводжувалися зменшенням вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  в остеобластах і плазмі крові на 45 та 12 % відповідно. Гіпертиреоз характеризувався помірним зниженням вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  у плазмі крові на 15 % [227].

Є. Є. Конопля встановила, що навіть за умови медикаментозної компенсації гіпотиреозу зменшується співвідношення кальцію до фосфору в слині та сечі, переважає патологія пародонта з надмірним утворенням зубних відкладень. У пацієнтів з гіпотиреозом найчастіше спостерігають кровоточивість ясен, зміни складу слини і зубного нальоту, патологічну рухомість зубів, розвиток пародонтиту і патології твердих тканин зуба [242].

М. В. Вербова та співавтори з боку фосфорно-кальцієвого обміну в молодих жінок з тиреотоксикозом виявили гіпокальціємію, гіперфосфатемію, збільшення екскреції кальцію із сечею, підвищення рівня паратгормону [243].

О. А. Павленко та співавтори досліджували остеопенічний синдром у пацієнтів з патологією щитоподібної залози. Було виявлено спряженість гіперпродукування тиреоїдних гормонів з тенденцією до негативного кальцієвого балансу. Рівень кальцію в крові хворих на тиреотоксикоз збільшився порівняно з показниками контрольної групи, але без статистично значущої різниці. Екскреція кальцію із сечею підвищилася в 14 випадках (34,14 %). Рівень фосфору в крові пацієнтів з тиреотоксикозом не змінився відносно показників контрольної групи. Рівень кальцію і фосфору в крові хворих з маніфестним і субклінічним гіпотиреозом не

відрізнявся від контрольних значень. Зниження рівня тиреоїдних гормонів не призвело до зміни екскреції кальцію із сечею в осіб з маніфестним і субклінічним гіпотиреозом [244].

За умови гіпертиреозу відбувається пряма стимуляція кісткових клітин за рахунок високої концентрації тиреоїдних гормонів. Гіперкальціємія виникає приблизно у 23 % випадків гіпертиреозу. Гіперкальціємія при гіпертиреозі збільшується до 50 % при визначанні концентрації іонізованого кальцію замість загального вмісту кальцію в сироватці крові [245]. При гіпотиреозі через порушену мобілізацію кальцію в кісткову тканину може знижуватися його вміст у крові.

Проте D. Mendez та співавтори встановили, що в гіпотиреоїдних осіб показники загального кальцію та іонізованого кальцію достовірно не відрізнялися відносно контрольної еутиреоїдної групи [245]. На противагу цьому, E. E. Hassan та співавтори показали виражене зниження рівня загального кальцію в гіпотиреоїдних пацієнтів [246]. Виражене зменшення концентрації іонізованого кальцію та нормальний рівень загального кальцію за умови гіпотиреозу виявив під час дослідження H. K. Al-Hakeim [247].

### **1.6. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРОДОНТИТОМ І СИСТЕМНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

Із гінгівітом, пародонтитом, афтозними ураженнями слизової оболонки щік, губ, язика часто асоціюються хронічний гастрит, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічні панкреатити, хронічні коліти і гепатити [248–259]. Стійкий зв'язок відзначається між патологією пародонта і запальними захворюваннями кишечника, а при хворобі Крона в пародонті виявляють патогномонічні для колоректальної патології морфологічні зміни – лімфоїдні гранульоми [260]. На тлі захворювань органів травлення порушується функціональна активність слинних залоз, динамічна рівновага процесів де- і ремінералізації емалі, що сприяє виникненню і активному перебігу каріозного процесу [261].

Шлунково-кишковий тракт і тканини пародонта мають тісний анатомічний, нервовий і гуморальний взаємозв'язок. Вони є різними відділами єдиної морфофункціональної системи, тому порожнина рота тонко реагує на зміни, які відбуваються в шлунково-кишковому тракті. Захворювання пародонта при патології шлунково-кишкового тракту зустрічаються у 68–90 % обстежених пацієнтів.

Перебіг та тяжкість патологічного процесу в пародонті особливо змінюються у випадку асоціації з хронічним гастритом. На тлі гастриту запально-деструктивні зміни в пародонті мають генералізований характер і перебігають значно активніше. Хронічний гастрит суттєво змінює клінічну картину та тяжкість патологічного процесу в пародонті. Тривалість перебігу цього захворювання і визначає частоту виникнення патологій пародонта [262, 263].

Існує припущення, що складний складчастий рельєф слизової оболонки шлунка може бути місцем накопичення мікрофлори, в тому числі *Helicobacter pylori* [264]. Інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) є найпоширенішою у світі і пов'язана з різними патологіями шлунково-кишкового тракту, включаючи хронічний гастрит, виразкову хворобу та рак шлунка. Можливо також, що мікроорганізми, які колонізують порожнину рота і викликають захворювання пародонта, потрапляючи в шлунок, персистують в його приепітеліальному слизовому шарі та, відповідно, поглиблюють клініку гастриту [265].

W. Luo et al., 2019 [266] досліджували механізми потенційного впливу хронічного атрофічного гастриту на перебіг хронічного пародонтиту. Аналіз показав, що клінічні симптоми пародонтиту у пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом були значно тяжчими, ніж у групі пацієнтів, що не хворіли на гастрит. Було помічено, що частота зараження *H. pylori* у групі з атрофічним гастритом була вищою, ніж у групі пацієнтів без гастриту. Подальший аналіз на цитокіни показав, що асоційовані з Th17 цитокіни IL-17, IL-21 та IL-23 були підвищені при пародонтальних ураженнях хворих на гастрит у порівнянні з пацієнтами, які не мали гастриту. Однак цитокіни, специфічні для клітин Th1, Th2, Th9 та Treg, не були значно підвищені у групі пацієнтів з гастритом порівняно з групою пацієнтів без гастриту. Автори зробили висновок, що супутній хронічний атрофічний гастрит суттєво посилює клінічні прояви пародонтиту і в імунопатогенезі обох захворювань відіграє роль підвищення концентрації цитокінів IL-17, IL-21 та IL-23, які пов'язані з Th17.

В роботі [267] було показано негативний вплив гіперпептичного гастриту на пародонтит у тварин. Виявлено, що при експериментальному пародонтиті на тлі гіперпептичного гастриту розвиваються значні зміни тканин пародонта, характерні для запального процесу. У дослідженні [268] виявлено, що наявність шлункової та пероральної *H. pylori* у пацієнтів з гастритом суттєво впливає на тяжкість пародонтиту і асоціюється з більшою кількістю хворих та відсутніх зубів.

У дослідженнях на 250 пацієнтах із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, гастрит) оральні прояви спостерігалися у 88 % пацієнтів. Зміни м'якої тканини і твердих тканин у таких пацієнтів були очевидними [269]. Спостерігалася висока кореляція між захворюваннями шлунково-кишкового тракту та ерозією зубів, еритемою у різних ділянках ротової порожнини, виразками ротової порожнини, гінгівітом, пародонтитом та глоситом.

У роботі [270] протестовано 54 пацієнти з хронічним пародонтитом різної тяжкості за допомогою ПЛР у реальному часі. У групу входило 38 хворих на хронічний гастрит. Вперше було продемонстровано більшу поширеність *Treponema denticola* в пародонті хворих на хронічний гастрит. Непараметричний статистичний аналіз показав високу асоціацію колонізації пародонта *T. forsythensis* та *T. denticola* (але не *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* та *Prevotella intermedia*) з тяжкістю хронічного пародонтиту. Подібні результати отримали О. О. Yanushevich et al., 2015 [271], які проаналізували біологічний матеріал 92 пацієнтів з хронічним пародонтитом різного ступеня тяжкості (з них 70 осіб з

хронічним гастритом, 2 пацієнти з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки та 20 осіб без патології шлунка) на колонізацію бактеріальними збудниками. Як і в попередній роботі, була виявлена тісна асоціація між вираженістю хронічного пародонтиту на фоні гастриту і переважанням комплексу *T. forsythensis/T. denticola*. Висунуто гіпотезу про ключовий внесок цих мікроорганізмів у прогресування пародонтиту у пацієнтів з гастритом.

У більшості робіт зроблено висновок про можливу схожість патофізіологічних процесів у слизовій оболонці шлунка і пародонті [272, 273], що передбачає той факт, що при хронічному гастриті створюються умови для виникнення запалення в пародонті, зокрема, виникає імунний та ендокринний дисбаланс, порушується мікроциркуляція і нейрогуморальна регуляція, відбуваються зміни метаболізму сполучної тканини, мінерального обміну, виникає дефіцит певних вітамінів [262, 274]. Всі ці фактори викликають зниження опірності організму і в сукупності із мікробною колонізацією ротової порожнини і зубної бляшки – до розвитку пародонтиту.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки – одна з найважливіших проблем сучасної гастроентерології. Її значимість визначається високою поширеністю захворювання, що досягає серед дорослого населення 6–10 %, зростанням захворюваності в більшості регіонів, збільшенням кількості ускладнених форм [275]. Незважаючи на доведену роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в розвитку виразкової хвороби, клініцисти вважають її захворюванням цілісного організму, що передбачає залучення в патологічний процес на функціональному або органічному рівні інших відділів травної системи [276]. Серед пацієнтів з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки патологічні зміни тканин пародонта виявляються в 88–100 % випадків. За даними [277], у 92 % хворих з виразковою хворобою шлунка зустрічаються захворювання пародонта, з них у 15,4 % випадків це катаральний гінгівіт, а у 76 % – генералізований пародонтит.

На тлі захворювань шлунково-кишкового тракту запально-деструктивні зміни в пародонті мають генералізований характер і перебігають значно активніше. Аналізуючи причинно-наслідкові взаємовідношення захворювань пародонта і шлунково-кишкового тракту, більшість авторів встановила, що патологія органів травлення часто передує появі захворювань пародонта [273, 278, 279]. Виразність клініко-патоморфологічних змін в пародонті корелює з тяжкістю і тривалістю захворювання травного тракту. Більшість дослідників висловлює припущення про можливу схожість патофізіологічних і патоморфологічних процесів у слизовій оболонці шлунка і пародонті [272, 280, 281]. Уявлення про природу синтропії захворювань пародонта і шлунка змінювалися паралельно з еволюцією поглядів на етіологію і патогенез виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. В цілому слід зазначити, що при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки створюються умови для виникнення запалення в пародонті, оскільки має місце порушення низки регуляторних механізмів: виникнення імунного та ендокринного дисбалансу, порушення мікроциркуляції, нейрогуморальної регуляції,

психосоматичних взаємовідношень, зміни метаболізму сполучної тканини, мінерального обміну, дефіцит вітамінів [262, 274]. Все це призводить до ослаблення резистентності організму і в сукупності із зовнішніми факторами (мікробна колонізація зубної бляшки) – до розвитку гінгівіту і пародонтиту. Важливою причиною стає недотримання правил гігієни порожнини рота пацієнтами, що мають фонову виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки. Однією з причин швидкого прогресування запальних захворювань пародонта може бути збільшення в крові пацієнтів з виразковою хворобою кальцій-регулюючих гормонів – паратиреоїдного і кальцитоніну. Припускають, що пусковим механізмом цього процесу є підвищене вироблення при виразковій хворобі гормонів шлунково-кишкового тракту (гастрину, холецистокініну та ін.). Зазначені гормони, діючи прямо або опосередковано на С-клітини щитоподібної залози, збільшують продукцію кальцитоніну, приводячи до порушення рівноваги між гормонами гіпо- і гіперкальціємічної дії та посилення резорбтивних процесів в пародонті [282–285]. У сучасних концепціях патогенезу поєданого перебігу запальних захворювань пародонта і виразкової хвороби велике значення надається порушенням в системі захисних механізмів і, перш за все, в імунній системі, що визначає протимікробну резистентність організму і перебіг репаративних процесів. Ці дослідження засновані на уявленні про існування «загальних антигенів» у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту в цілому. Висловлюється припущення, що патологічний процес у слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки супроводжується автоімунними реакціями, що приводять до пошкодження тканин ясен. При поєднанні виразкової хвороби і пародонтиту спостерігаються зміни клітинного імунітету: недостатня кількість активних форм нейтрофільних гранулоцитів, зниження вмісту Т-лімфоцитів та їх функціональної активності за даними реакції бласттрансформації [286–289].

Відкриття *H. pylori* і її визначальної ролі в патогенезі хронічного гастриту, виразкової хвороби та раку шлунка стало воістину революційним. Сьогодні активно вивчається роль *H. pylori* в патогенезі деяких захворювань, не пов'язаних безпосередньо з гастродуоденальною ділянкою, в тому числі і пародонтиту [272, 273, 290–295]. Інфекція *H. pylori* – одна з найбільш широко поширених у всьому світі. За даними епідеміологічних досліджень, понад 50 % дорослого населення колонізовані *H. pylori*, причому частота виявлення цього мікроорганізму в шлунку збільшується з віком і корелює з соціально-економічним статусом населення [296]. Частота виявлення *H. pylori* в порожнині рота, за даними різних авторів, коливається від 0 до 100 %, проте всі вони відзначають залежність між присутністю *H. pylori* в ротовій порожнині та її поганим гігієнічним станом [297]. Бактерії *H. pylori* виявлені в зубних бляшках, слині, вмісті ясенних кишень і пошкодженій слизовій оболонці ротової порожнини [272, 292, 298, 299]. Найчастіше *H. pylori* виявляються в зубному нальоті молярів (в 82 % випадків), рідше – різців (59 %), що, очевидно пов'язано з мікроаерофільними характеристиками мікроорганізму [300]. Пародонтальні кишень, очевидно, є оптимальним резервуаром для *H. pylori*, оскільки в них забезпечуються мікроаеробні умови [300, 301]. На сьогодні роль *H. pylori* в

перебігу захворювань ротової порожнини залишається не до кінця зрозумілою. Ще в роботі [302] була висловлена думка про можливу залежність негативної динаміки запальних захворювань пародонта від *H. pylori*. Автори виявили високі концентрації мікроорганізму в м'якому зубному нальоті та вмісті пародонтальних кишень. Було також показано, що генералізований гінгівіт, пародонтит, глосит, хейліт у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованою патологією шлунково-кишкового тракту зустрічаються частіше і перебігають тяжче [303]. Персистування *H. pylori* в пародонтальних кишнях призводить до рецидивуючого перебігу виразкової хвороби, оскільки може служити джерелом реінфекції слизової оболонки шлунка. Про це свідчить той факт, що ерадикаційна терапія у пацієнтів з гастритом, викликаним *H. pylori*, що мають позитивний результат полімеразної ланцюгової реакції на наявність ДНК *H. pylori* в порожнині рота, ефективна тільки в 52 % випадків. В той же час у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованим хронічним гастритом при відсутності *H. pylori* в порожнині рота ерадикація *H. pylori* в шлунку досягається в 92 % випадків і протягом двох років після проведеної терапії рецидивів захворювання не спостерігається [304].

Дослідження [305] мало на меті дослідити наявність *H. pylori* та його вірулентні генотипи у зубних бляшках пацієнтів із хронічним пародонтитом. Результати показали, що частота *H. pylori* в зубних бляшках досліджуваних пацієнтів із хронічним пародонтитом була дуже низькою, проте більшість штамів *H. pylori* з ротової порожнини були високовірулентними. В загальному ДНК *H. pylori* було виявлено тільки в 5 із 100 (5 %) зубних бляшок. З 5 зубних бляшок, позитивних на *H. pylori*, ген *cadA* був виявлений у 4-х зразках. Генотип *H. pylori* *vacA s1m1* був виявлений у 2/5 зразків. Ген *babA2* був виявлений у всіх (5/5) *H. pylori*-позитивних зубних бляшках. Зроблено висновок, що немає суттєвої кореляції між наявністю певних генотипів *H. pylori* в зубних бляшках та хронічним пародонтитом ( $p > 0,05$ ). Для з'ясування кореляції між оральним *H. pylori* та хронічним пародонтитом був проведений метааналіз опублікованих робіт [306]. Автори проаналізували 918 робіт і виявили, що у пацієнтів, у яких знайшли *H. pylori*, ризик хронічного пародонтиту зростає в 3,42 рази.

Практично завжди патологія стравоходу позначається на стані тканин пародонта [307, 308]. Це зумовлено тим фактом, що анатомічно і функціонально ротова порожнина найбільш тісно пов'язана зі стравоходом. Актуальною проблемою клінічної медицини є гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), що є полісимптомним захворюванням з розвитком характерних симптомів, які є наслідком ураження дистальної частини стравоходу і суміжних органів внаслідок повторюваного закиду в стравохід шлункового і (або) дуоденального вмісту [309–312]. В результаті тривалого закиду шлункового та дуоденального вмісту в стравохід виникають виражені зміни тканин пародонта і зубної емалі. У відповідь на дію рефлюктату змінюються склад і властивості слини, відзначається значне уповільнення секреції муцину і епідермального фактора росту. Серед змін у ротовій порожнині при ГЕРХ умовно виділяють ураження м'яких тканин (слизової



оболонки, язика, тканин пародонта) і твердих тканин зуба, а також зміни складу ротової рідини. У хворих з ерозивною формою ГЕРХ діагностуються найтяжчі зміни в порожнині рота (ураження слизової оболонки порожнини рота і язика, порушення смакової чутливості) [313, 314]. Патогномонічними для ГЕРХ є ерозії емалі зубів, вони виявлені у 20–48 % пацієнтів з патологічним гастроєзофагеальним рефлюксом. Тяжкість ураження твердих тканин зуба наростає відповідно до вираженості симптомів ГЕРХ, тяжкості езофагіту і асоціюється із зсувом рН ротової порожнини в кислу сторону [315].

Ішим захворюванням, яке тісно асоціюється із запаленням тканин пародонта, є панкреатит [316]. Встановлено, що у пацієнтів з хронічним панкреатитом патологія тканин пародонта відмічається приблизно у 90 % випадків. При цьому частота виникнення та тяжкість перебігу пародонтиту асоціюються з порушенням утворення активної протромбінази, антиагрегаційної, антикоагуляційної та фібринолітичної активності судинної стінки, зниженням загальної коагуляційної здатності венозної крові, що мають місце при хронічному панкреатиті.

### **1.7. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРОДОНТИТОМ І ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ**

В останні десятиліття відзначається чітка тенденція до збільшення числа хворих на хронічні захворювання печінки (жировий гепатоз, хронічний гепатит, цироз печінки). Найчастіше гепатити і цироз печінки розвиваються під впливом інфекційних (вірусних) факторів [317–321]. В даний час в світі 370–400 млн чоловік є хронічними носіями HBV і більше 180 млн – носіями HCV. На другому місці за поширенням стоять алкогольні ураження органа [321]. Токсичний гепатит спостерігається в 10–20 % осіб, які зловживають алкоголем. Гепатити алкогольної та алкогольно-вірусної етіології характеризуються швидким прогресуванням з переходом в цироз печінки [322]. Одним з найпоширеніших хронічних дифузних захворювань печінки є також і неалкогольний стеатогепатит, що становить до 10 % від загального числа щорічно виявлених хронічних гепатитів.

Хронічні гепатити за своєю соціально-економічною та медичною значущістю займають одне з провідних місць в патології людини, характеризуючись глобальним розповсюдженням, неухильною тенденцією до зростання захворюваності, труднощами, що виникають при лікуванні, і серйозним прогнозом. Досить часто хронічні гепатити перебігають латентно, без будь-яких видимих клінічних проявів з нормальними чи субнормальними показниками активності амінотрансфераз або «маскуються» під інші хвороби [323, 324].

Хронічні гепатити є системною патологією, при якій з високою частотою уражується ротова порожнина [325]. При цьому характерними ознаками супутнього захворювання печінки є жовтушність слизової оболонки ротової порожнини, в тому числі альвеолярних ясен, множинні телеангіектазії, кровоточивість ясен. Найчастіше хронічні гепатити асоціюються з гінгівітом, пародонтитом, хейлітом,

лейкоплакією, кандидозом, герпетичними і афтозними ураженнями слизової оболонки щік, язика [326, 327]. Порівняльне вивчення стану пародонта у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки вірусної та алкогольної етіології показало, що при алкогольних ураженнях найбільш часто зустрічаються дистрофічні і атрофічні процеси (пародонтоз), а при вірусних – запальні (хронічний катаральний гінгівіт і пародонтит) [328].

К. V. Raghava і ін., 2013 [329] показали, що у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки відмічається виражена деструкція пародонтальної тканини і суттєве зменшення маси альвеолярної кістки. Автори припускають, що така дезінтеграція сполучної тканини пародонта у пацієнтів з алкогольним цирозом є наслідком підвищеного вмісту цитокінів в крові таких пацієнтів, що виникає внаслідок дисфункції печінки. Прозапальні цитокіни беруть участь у деструктивних процесах в пародонті, очевидно, через посилення активності колагенази і металопротеїнази.

В роботі [330] було продемонстровано, що у пацієнтів з печінковою недостатністю, зумовленою цирозом, викликаним алкоголем або вірусом гепатиту С, спостерігаються періапікальні пошкодження пародонта, ураження коренів зубів і втрата зубів. Жирова дистрофія печінки також є фактором ризику розвитку пародонтиту. В осіб з жировою дистрофією печінки відмічено тісну кореляцію між активністю АлАТ і інтенсивністю запалення тканин пародонта. Автори зробили висновок, що підвищення активності АлАТ може бути індикатором потенційного ризику виникнення пародонтиту.

Є також дані, що пухлини печінки негативно впливають на морфофункціональний стан тканин пародонта [327]. L. Lins і ін., 2011 [331] оцінили статус ротової порожнини у пацієнтів з хронічними хворобами печінки, які очікували на трансплантацію органа. Автори оглянули 130 таких хворих і виявили, що 95 % з них мали пародонтит, 48 % – періапікальні пошкодження, 49 % – абсцеси і 45 % – ураження коренів зубів. Автори зробили висновок, що, з одного боку, хронічні захворювання печінки різко негативно впливають на стан пародонта, а, з іншого – поганий стан ротової порожнини у пацієнтів, які потребують трансплантації печінки, є джерелом системної інфекції і вагомим фактором ризику виникнення післяопераційних ускладнень.

Хвороба Вільсона – спадкова патологія, при якій страждає печінка. S. Tovar і ін., 2010 [332] показали, що при даному захворюванні спостерігаються збільшення об'єму тканин ясен, виражений пародонтит і персистуючий кандидоз ротової порожнини. Біопсія слизової ясен і щік виявила гранульоматозне запалення і товсті нерегулярні скупчення звивистих патологічних еластичних волокон. Отже, хвороба Вільсона також є вагомим фактором ризику розвитку запалення пародонта.

А. Ю. Васильев і ін., 2004 [325] провели системне дослідження поширеності та інтенсивності каріозного процесу, ступеня тяжкості захворювань пародонта, рівня базового слиновиділення і стану мікроциркуляції слизової оболонки порожнини рота з урахуванням форми, тяжкості і тривалості загального захворювання печінки. Автори встановили, що у всіх пацієнтів з хронічними дифузними

захворюваннями печінки був каріозний процес і мали місце захворювання пародонта. Обсяг базового слиновиділення, інтенсивність каріозного процесу, тяжкість гінгівіту і пародонтиту залежали від ступеня тяжкості гепатиту. У всіх груп хворих на хронічний гепатит і цироз печінки відзначали зменшення базового слиновиділення. Найвищий ступінь тяжкості стоматологічних захворювань відзначали при цирозі печінки.

Як відомо, в результаті підвищення концентрації глюкози в слині збільшується карієсогенність зубного нальоту, а підвищена розчинність емалі збігається з високою активністю слинної лужної фосфатази [333, 334]. Збільшення ступеня тяжкості пародонтиту супроводжувалося зміною біохімічних показників в сироватці крові: підвищенням рівня АСТ і зниженням концентрації альбуміну і сечовини. В нестимульованій змішаній слині відзначали підвищення рівня ЛДГ і загального білка, в ясенній рідині – збільшення показників АСТ, ЛДГ, тригліцеридів, креатиніну, загального білка і зменшення вмісту сечовини. Дані біохімічні зміни сприяли утворенню органічної фази над'ясенного зубного каменя (збільшення концентрації протеїнів слини), формуванню центрів кальцифікації та відкладенню мінеральних солей.

Наслідком печінкової дисфункції у пацієнтів з цирозом є підвищення активності сироваткової лужної фосфатази. G. Jaiswal і ін., 2011 [335] дослідили залежність ступеня тяжкості пародонтиту від активності лужної фосфатази у хворих на цироз печінки. Було встановлено наявність сильної кореляційної залежності між активністю ферменту і вираженістю деструкції пародонта, яку оцінювали за модифікованим індексом ОНІ-S, гінгівальним індексом і клінічним індексом прикріплення.

Патологічні зміни в тканинах пародонта при хворобах печінки можуть бути пов'язані зі змінами мікроциркуляції. Зокрема, в роботі [336] було показано, що при цирозі печінки в пародонті на всьому протязі судинного русла еластичність судинних стінок була знижена порівняно з такою в контролі.

Іншою важливою причиною патологічних змін в ротовій порожнині на тлі хвороб печінки можуть бути функціональні та органічні порушення в слинних залозах [337, 338]. Клінічні дослідження показали, що при цілеспрямованому обстеженні синдром Шегрена виявляється в середньому у 50 % хворих на хронічні гепатити, серед яких ураження печінки вірусної етіології становлять в середньому 68 % [339]. Роль HBV і HCV інфекцій у виникненні синдрому Шегрена підтверджена ідентифікацією HbsAg в ацинарних клітинах малих слинних залоз і виділенням негативних ланцюгів HCV РНК (методом *in situ hybridization*) в 25–48,8 % епітеліальних клітин слинних залоз [340]. Ксеростомія призводить до зниження захисної і трофічної функції слини, супроводжується дисбіозом, що призводить до розвитку і прогресування захворювань органів ротової порожнини. При хронічному HCV-гепатиті синдром Шегрена зустрічається у 36–77 % пацієнтів. При цьому відбувається склероз ацинусів слинних залоз, їх лімфогістіоцитарна інфільтрація, закупорка проток слинних залоз. При хронічній сухості слизової оболонки порожнини рота підвищується утворення нальоту на зубах, формується зубна

бляшка. Остання призводить до демінералізації емалі і розвитку карієсу, а також сприяє появі запальних захворювань пародонта. В особливо важких випадках відмічаються явища запалення і виразкування слизової оболонки порожнини рота, приєднання вторинної інфекції, у тому числі грибкової і вірусної. При прогресуванні пародонтиту спостерігається часткова або повна втрата зубів. Ступінь клінічних проявів ксеростомії не завжди відповідає ступеню гістологічних змін слинних залоз.

У патогенезі запальних захворювань пародонта на тлі хронічного вірусного гепатиту і цирозу печінки має значення дисбіоз ротової порожнини, зниження колонізаційної резистентності її слизової оболонки, пригнічення активності секреторних опсонінів, антиадгезивної активності слини на фоні функціональної недостатності CD<sub>4</sub>-лімфоцитів. Рецидивуючий перебіг запалення в тканинах пародонта у хворих з хронічними дифузними захворюваннями печінки асоціюється з порушеннями гомеостатичної функції сполучної тканини, низькою функціональною активністю тканинних нейтрофілів і макрофітів і порушенням регенераторних процесів. Найбільша глибина імунних порушень виявлена у хворих на хронічний HBV-гепатит при високому вірусному навантаженні [341].

Переконливо показано тісний зв'язок між порушенням функцій печінки і резорбцією кісткової тканини альвеолярного відростка. При хронічному гепатиті, що перебігає з синдромом холестазу, виникає системний остеопороз, в розвитку якого має значення дефіцит вітаміну D, а також порушення обміну білків і вуглеводів [341–345].

Було встановлено, що віруси гепатиту В і С можуть реплікуватися поза печінкою, зокрема, в клітинах шкіри і слизових оболонок, інтимі судин, тканинах кісткового мозку, крові, лімфатичних вузлах і селезінці. Можливість позапечінкової реплікації HBV-і HCV-гепатитів не виключає ймовірності ураження шкіри і слизових оболонок, у тому числі слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонта, про що свідчить виявлення HCV РНК в слинних залозах і власне в слині [347, 348].

Отже, при хворобах печінки, зокрема при хронічних гепатитах і цирозах печінки, створюються умови для виникнення запалення в пародонті, тому що є порушення низки регулюючих механізмів: зниження антитоксичної функції печінки, імунний та ендокринний дисбаланс, порушення мікроциркуляції, зміни метаболізму сполучної тканини, мінерального обміну, дефіцит вітамінів і мікроелементів. Проте не тільки патологія печінки сприяє розвитку загострень пародонтиту, але і захворювання пародонта нерідко провокують захворювання печінки. Мікроорганізми пародонтальних кишень здатні викликати стан сенсibiliзації організму і порушення в імунологічному статусі, тому хвороби пародонта, будучи осередком хронічної інфекції, можуть сприяти розвитку або загостренню хронічних захворювань печінки [349, 350]. А. L. Dumitrescu, 2006 [351] провів ретроспективне дослідження більше 1000 історій хвороб пацієнтів з пародонтитом. Виявилось, що запалення тканин пародонта асоціюється з рядом системних захворювань, при цьому у 9,3 % пацієнтів був діагностований гепатит і в 7,3 % – інші хвороби печінки.

В роботі [352] було показано, що у відповідь на запалення пародонта генерується велика кількість перекисів ліпідів, які надходять в кров і можуть індукувати пошкодження інших органів, зокрема печінки. Автори викликали пародонтит у щурів за допомогою ліпополісахариду і протеаз і через деякий час визначали в печінці концентрацію індикатора окисного пошкодження ДНК – 8-гідроксиде-оксигуанозину. Виявилось, що рівень даної сполуки зростає в 2,2 раза в печінці щурів з пародонтитом. Ці результати свідчать, що внутрішні органи і, зокрема, печінка можуть зазнавати ураження при запаленні пародонта внаслідок посиленої продукції ліпідних пероксидів, що викликають окисне пошкодження ДНК. При моделюванні пародонтиту у щурів шляхом накладання лігатури в сироватці крові підвищувався рівень гексанойллізину, в печінці зростала інтенсивність реакцій ліпопероксидації і знижувалося співвідношення GSH/GSSG [353]. В літературі є дані, що пародонтальні мікроорганізми, які є поширеними серед орофарингальної флори, зокрема, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* і *Fusobacterium necrophorum*, можуть викликати абсцес печінки [354, 355]. В роботі [356] було показано, що системне запалення при експериментальному пародонтиті асоціюється з підвищенням в експресії генів TNF- $\alpha$ , IL-6 і C-реактивного протеїну в гепатоцитах. Посилена продукція прозапальних цитокінів в печінці може викликати запуск каскаду реакцій, що в результаті призведе до запального ураження органа. Про розвиток запального процесу в печінці і стеатозу при моделюванні ліпополісахаридного пародонтиту у щурів свідчать також результати, отримані в роботі [357]. Т. Saito і ін., 2006 [358] дослідили функціональний стан печінки у 172 жінок з пародонтитом. Автори виявили, що тяжкість пародонтиту позитивно корелювала з підвищенням активності АсАТ, АлАТ і холінестерази. Було зроблено висновок про існування взаємозв'язку між печінковим стеатозом і пародонтитом.

### **1.8. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ПАРОДОНТИТОМ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**

На даний час вплив діабету на стан тканин ротової порожнини інтенсивно досліджують. Всебічний аналіз доступних даних дозволяє стверджувати, що діабет є фактором ризику розвитку гінгівіту і пародонтиту. Результати перспективних когортних досліджень є однозначними – в пацієнтів різного віку з цукровим діабетом 1 типу і дорослих з цукровим діабетом 2 типу пародонтит зустрічається частіше і перебігає тяжче, ніж в осіб без цього захворювання [359, 360]. Пацієнти з компенсованим (контрольованим) діабетом не мають підвищеного ризику виникнення захворювання пародонта, тоді як для хворих із декомпенсованим діабетом (з ретинопатією, нефропатією, нейропатією і макросудинними захворюваннями) характерний підвищений ризик розвитку пародонтиту і прогресування втрати кісткової тканини [359, 361, 362]. Той факт, що в пацієнтів з діабетом запалення тканин ясен перебігає швидше і тяжче, ніж у контрольній групі без діабету, не-

зважаючи на подібні якісні та кількісні характеристики бактеріального нальоту, дозволяє припустити наявність гіперзапальної відповіді з боку тканин ясен у людей з діабетом [363]. Цукровий діабет 1 типу в дітей асоціюється з підвищеною кровоточивістю ясен, тоді як поліпшення контролю за рівнем цукру в крові після початку терапії інсуліном приводить до зниження явищ гінгівіту [364].

Епідеміологічні дослідження показали збільшення ступеня тяжкості пародонтиту в дорослих діабетиків порівняно з нормоглікемічними особами. Цікаві дослідження захворювань пародонта в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу було проведено на індіанцях Піма з Аризони. У цій популяції частота цукрового діабету 2 типу є найвищою у світі. Показано, що в даній популяції населення захворюваність на пародонтит була у 2,6 раза вищою в пацієнтів із діабетом, ніж в осіб без ендокринної патології [365, 366]. У роботі [367] було проведено метааналіз понад 3500 дорослих із цукровим діабетом і встановлено істотний зв'язок між тяжкістю діабету та розвитком пародонтиту. Ризик розвитку пародонтиту вищий у пацієнтів з діабетом, які не контролюють рівень глюкози в крові, порівняно з хворими, які підтримують вміст цукру на стабільному рівні [367, 368]. У великому епідеміологічному дослідженні, проведеному в Сполучених Штатах Америки, було показано, що в дорослих з погано контрольованим діабетом пародонтит розвивався у 2,9 раза частіше, ніж у контрольній групі. З іншого боку, в пацієнтів з добре контрольованим діабетом не спостерігали істотного збільшення ризику розвитку пародонтиту [368]. В індіанців Піма поганий глікемічний контроль цукрового діабету 2 типу був пов'язаний з 11-кратним збільшенням ризику втрати кісткової тканини порівняно з контрольною групою без діабету [369]. Проте інші дослідження показали лише незначний взаємозв'язок між контролем глікемії і пародонтальним статусом [370–372].

Існує чимало даних, які описують потенційні механізми впливу діабету на розвиток пародонтиту. Багато з цих механізмів схожі на ті, які пов'язані з «класичними» діабетичними ускладненнями, зокрема ретинопатіями, нефропатіями, невропатіями, макросудинними захворюваннями і погіршенням загоєння ран. На основі таких доказів можна стверджувати, що пародонтит повинен належати до «класичних» ускладнень діабету [373].

*Роль бактеріальної інфекції в діабетичних пацієнтів з пародонтитом.* Бактерії є основним етіологічним фактором пародонтиту. Не було встановлено істотних відмінностей мікробної флори в пацієнтів з діабетом і у хворих на пародонтит без діабету, хоча деякі дослідження показують вищі рівні видів *Capnocytophaga* в діабетичних пацієнтів [374]. Результати більшості культуральних досліджень свідчать про те, що бактеріальна мікрофлора пародонтальних сайтів у пацієнтів з діабетом схожа на мікрофлору аналогічних сайтів у недіабетичних суб'єктів [372, 375]. Така явна відсутність істотних відмінностей потенційних патогенів передбачає, що характер змін імунзапальної відповіді у хворих на діабет є визначальним фактором, який має основний вплив на поширеність і тяжкість деструктивних процесів у пародонті при діабеті.

*Системні запальні зміни при діабеті.* Функції клітин запалення, таких, як нейтрофіли, моноцити і макрофаги, змінюються при діабеті [374]. Порушення функції нейтрофілів може викликати пригнічення імунного захисту, що призводить до деструкції пародонта. Хемотаксис і здатність до фагоцитозу нейтрофілів погіршуються, в результаті інгібується знешкодження бактерій у пародонтальних кишнях та істотно посилюються дезінтегративні процеси в пародонті [376, 377].

Пентозофосфатний шлях відіграє важливу роль в утворенні НАДФН та рибозо-5-фосфату для синтезу жирних кислот і нуклеотидів [378]. НАДФН є також необхідним для діяльності НАДФН-оксидази і для ресинтезу глутатіону в нейтрофілах [379]. Активація НАДФН-оксидази спричиняє респіраторний вибух у нейтрофілах у процесі фагоцитозу [380]. У хворих на діабет продукування НАДФН зменшується, що призводить, в кінцевому підсумку, до скомпрометованості функції нейтрофілів.

Результати декількох досліджень показали, що циркулюючі моноцити пацієнтів з діабетом проявляють посилену запальну відповідь на грамнегативні бактеріальні ліпополісахариди, вивільняючи велику кількість прозапальних посередників, таких, як цитокіни IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  [381]. Такий гіперреактивний моноцитарний фенотип не пов'язаний з гіперглікемією, проявляється незалежно від пародонтиту і може бути пов'язаний з гіперліпідемією [382–384]. Дослідження, що стосуються взаємозв'язку між діабетом і продукуванням цитокінів однадерними клітинами, показали, що мононуклеари хворих на діабет посилено виробляють IL-1 $\beta$ . Таким чином, вплив діабету на мононуклеари та моноцити крові детермінує гіперзапальну відповідь і потенційну схильність тканин до руйнування [385]. Оскільки рідина ясенних борозен є трансудатом сироватки, то підвищений рівень прозапальних медіаторів у сироватці прямо впливає на вміст цих медіаторів у рідині ясенних борозен [386]. Рівень прозапальних медіаторів у пародонті також залежить від глікемічного контролю діабету. При дослідженні пацієнтів з діабетом і пародонтитом виявлено, що у тих хворих, в яких рівень HbA1c перевищував 8 %, вміст IL-1 $\beta$  в рідині ясенних борозен був майже у 2 рази більшим, ніж у пацієнтів з рівнем HbA1c, меншим 8 %. Сумарним ефектом таких змін при цукровому діабеті є запалення пародонта, деструкція сполучної тканини і втрата кісткової маси.

Порушення загоєння ран – одне з найбільш поширених ускладнень цукрового діабету. Високий рівень глюкози в ясенних борознах може безпосередньо пригнічувати відновлювальну функцію фібробластів у пародонті шляхом інгібування прикріплення і розповсюдження цих клітин, що є критичним у загоєнні ран і нормальному відновленні тканин [387]. Крім того, утворення основних факторів росту, таких, як тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту- $\beta$ , фактор росту фібробластів, значно пригнічується при діабеті [388, 389]. Таке сповільнення продукування факторів росту в тканинах може призвести до пригнічення репарації тканин і їх здатності протистояти розпаду, опосередкованому прозапальними цитокінами [390].

Посилення катаболічних процесів у сполучній тканині пародонта і втрата кісткової маси при діабеті можуть бути пов'язані з порушеннями метаболізму

сполучної тканини, що викликають дискоординацію резорбтивних і синтетичних процесів. Порушення репаративних процесів у кістках, що асоціюються з гіперглікемією, продемонстровано в ряді досліджень. Діабет може призвести до втрати кісткової маси, тому що пригнічення утворення кісткової тканини є більш вираженим, ніж пригнічення резорбції кістки. Роз'єднання формування і резорбції кістки може бути почасти внаслідок посиленого апоптозу клітин кістки. Показано, що у тварин з діабетом має місце не тільки інгібування остеокластогенезу і резорбції, а й, більшою мірою, зниження інтенсивності формування нової кістки [391].

Важливим фактором, що детермінує розвиток пародонтиту при діабеті, є ураження судин [392]. Зміни, які спостерігають у мікросудинах сітківки, клубочків, інших органах людей з діабетичними ускладненнями, також відбуваються і в пародонті [393, 394]. В яснах хворих на хронічний генералізований пародонтит на фоні цукрового діабету виявляють морфологічні зміни мікросудин, які вказують на розвиток діабетичної мікроангіопатії. Установлено, що при цьому відбуваються підвищення проникності судинної стінки, потовщення та розпушення базальних мембран мікросудин, реологічні порушення, які проявляються у вигляді сладж-синдрому [395–398].

В осіб із стійкою гіперглікемією білки зазнають незворотного глікозилювання з утворенням кінцевих глікозилюваних продуктів [399]. Таким стабільним глікозилюваним білком притаманні декілька механізмів впливу на взаємодію між клітинами та взаємодію між клітинами і матриксом, що вважають найважливішою ланкою механізмів різних діабетичних ускладнень. Формування глікозилюваних білків також відбувається в пародонті. У тканинах пародонта тварин з діабетом було виявлено значно вищий рівень глікозилюваних білків, ніж у тварин з пародонтитом без діабету [400]. Глікозилювання колагену призводить до перехресного зшивання його молекул і утворення високостабільних колагенових макромолекул. Ці молекули накопичуються у тканинах внаслідок їх стійкості до нормальної ферментативної деградації і тканинного оновлення [399].

Базальні мембрани ендотеліальних клітин також накопичують модифіковані глікозилювані колагенові макромолекули, що може призвести до збільшення товщини мембран у мікросудинах, в результаті чого змінюється нормальний гомеостатичний транспорт через мембрану [401]. Таким чином, гіперглікемія погіршує дифузю кисню, елімінацію метаболітів, міграцію мононуклеарів і поширення антитіл. Збільшення товщини базальних мембран спостерігають у кровоносних судинах пародонта пацієнтів з діабетом [393]. Глікозилювані молекули активують спеціальні рецептори на поверхні клітин гладеньких м'язів, ендотеліальних клітин, нейронів і моноцитів/макрофагів [402]. Ці рецептори також містяться в пародонті. У пародонті пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу було виявлено збільшення вмісту мРНК даних рецепторів на 50 % порівняно із суб'єктами, які не страждають від діабету [400, 403]. Взаємодія глікозилюваних молекул з рецепторами моноцитів посилює клітинний оксидативний стрес і активує NF-κB, який змінює фенотип моноцитів/макрофагів і призводить до збільшення продукції прозапальних



цитокінів, таких, як IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  [402]. Таке підвищення продукції прозапальних цитокінів має вирішальне значення для атеросклеротичного ураження великих кровоносних судин [404]. Було показано взаємозв'язок активації оксидативного стресу з накопиченням глікозильованих продуктів в яснах пацієнтів з діабетом. Саме взаємодією між глікозильованими молекулами та їх рецепторами можна пояснити високі рівні IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  і простагландину E<sub>2</sub> в рідині ясенних борозен хворих на діабет порівняно з пацієнтами без цього захворювання [405].

Колаген є основним структурним білком тканин пародонта. Фібробласти ясен людини виробляють меншу кількість колагену і глікозаміногліканів за умов гіперглікемії [406]. На додаток до зниженого синтезу, новостворений колаген схильний до деградації матриксними металопротеїназами, зокрема колагеназою, активність яких у тканинах, в тому числі у пародонті, підвищується при діабеті [407, 408]. Крім того, дослідження показали, що TGF- $\beta$ 1 активує металопротеїназу-2 (желатиназу А) матриксу. Желатиназа А відіграє ключову роль у пригніченні запалення і тканинної деструкції, оскільки здатна розщеплювати й інактивувати білок-3 моноцитів, що має властивості хемоатрактанту [409].

*Вплив захворювань пародонта на діабет.* Існує ряд доказів, які вказують на те, що діабет є фактором ризику розвитку та збільшення ступеня тяжкості гінгівіту і пародонтиту. Проте і пародонтит може бути чинником ризику погіршення глікемічного стану пацієнтів з діабетом і підвищення ризику розвитку ускладнень при діабеті. Тривале дослідження, яке проводили протягом 2 років, продемонструвало шестиразове збільшення ризику погіршення глікемічного стану пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і тяжким пародонтитом порівняно з таким у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які не хворіли на пародонтит [410].

Серцево-судинні захворювання значно поширені в людей з діабетом. Під час епідеміологічних досліджень вивчали вплив захворювань пародонта на загальну смертність і смертність від серцево-судинних хвороб у більше ніж 600 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. У хворих на тяжкий пародонтит смертність від ішемічної хвороби серця була у 2,3 раза вищою, ніж в осіб без пародонтиту, а рівень смертності від діабетичної нефропатії був у 8,5 раза більшим у групі пацієнтів з тяжким пародонтитом. Загальна смертність від серцевих і ниркових захворювань була в 3,5 раза вищою в осіб з тяжким пародонтитом [411].

Інтервенційні дослідження, які проводили протягом останніх 15 років, показали можливість різних метаболічних реакцій у пацієнтів із цукровим діабетом. Під час цих досліджень вивчали ефекти очищення коренів зубів від нальоту, або самостійно, або в поєднанні з додатковою системною антибіотикотерапією, на рівень глікемії. Було продемонстровано, що хворі на цукровий діабет 1 типу з пародонтитом після очищення коренів зубів від нальоту, локальної гінгівектомії та екстракції зуба приймали значно знижену дозу інсуліну, необхідну для підтримки нормоглікемічного стану. Показано також, що поєднання очищення коренів зубів від нальоту із системним лікуванням доксацикліном приводило до поліпшення стану пародонта, яке супроводжувалося істотним покращенням глікемічного

стану, що було продемонстровано вимірюванням вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) [412]. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу після проведення очищення коренів зубів від нальоту і додаткової терапії доксацикліном суттєво поліпшувався стан пародонта, але не спостерігалось достовірного зниження вмісту HbA1c у крові [413]. Коли корені зубів очищали від нальоту без додаткової антибактеріальної терапії, результати досліджень були неоднозначними. Деякі автори звітують про значне поліпшення глікемічного стану після лікування [414, 415], тоді як інші не показують такого ефекту, незважаючи на покращення стану пародонта [416, 417].

*Можливі патологічні механізми, які пов'язують пародонтит і діабет.* Концепція, що стан ротової порожнини може впливати на функціонування інших органів, не нова. Пародонтит ініціюється бактеріями, й у разі тяжкої форми захворювання дані бактерії можуть потрапляти в кровотік і призводити до так званої «безсимптомної бактеріємії». Це нещодавно було продемонстровано у дослідженні, в ході якого пародонтогенні патогени виявили в гладеньких м'язах коронарних артерій у результаті транзиторної бактеріємії [418, 419].

Ряд досліджень показує, що у хворих на пародонтит, особливо тих, що колонізовані грамнегативними організмами, такими, як *P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis* і *Prevotella intermedia*, спостерігають значно вищий рівень сироваткових маркерів запалення, зокрема С-реактивного білка, IL-6 і фібриногену, ніж у суб'єктів без пародонтиту [419]. Лікування пародонтиту не тільки знижує клінічні симптоми запалення, але і призводить до зменшення в сироватці рівнів IL-6 та С-реактивного білка [420]. Ці факти підтверджують, що захворювання пародонта мають системні ефекти, що виходять за межі ротової порожнини. У зв'язку з переважанням грамнегативних анаеробних бактерій серед етіологічних факторів пародонтиту, ульцерований епітелій кишень пародонта вважають хронічним джерелом системного надходження бактерій, бактеріальних продуктів і запальних медіаторів в організм [421]. Медіатори, такі, як TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-1 $\beta$ , відіграють важливу роль у запаленні пародонта, і їх збільшення при пародонтиті може бути опосередковане як «системним виходом» локально вироблених цитокінів [422, 423], так і «безсимптомною бактеріємією/ендотоксемією» [418, 424]. Підвищення рівня сироваткових прозапальних цитокінів при пародонтиті продемонстровано також у роботі [425]. Внаслідок сильної васкуляризації тканин пародонта при його запаленні вони можуть слугувати ендокринним джерелом TNF- $\alpha$  та інших прозапальних медіаторів. Було показано, що ці медіатори мають вплив на вуглеводний та ліпідний метаболізм, особливо після гострої інфекції або травми. Продемонстровано, що TNF- $\alpha$  порушує метаболізм ліпідів і є антагоністом інсуліну [426]. Антагоністами інсуліну є також IL-6 і IL-1 $\beta$  [427]. Потенційний вплив підвищених концентрацій системних прозапальних медіаторів у пацієнтів із цукровим діабетом є величезним. Ба більше, ожиріння асоціюється з високим рівнем TNF- $\alpha$  і його розчинних рецепторів у плазмі крові, що може призвести до гіперзапального стану, збільшуючи ризик розвитку захворювань пародонта, а також викликаючи резистентність до інсулі-

ну. Хоча точні біохімічні шляхи не було повністю ідентифіковано, вважають, що підвищена резистентність до інсуліну викликається посиленням продукуванням TNF- $\alpha$  та IL-6 і зниженням утворення адипонектину [428].

*Інфекція і резистентність до інсуліну.* Хоча патогенез вивчено недостатньо, вважають, що інфекція викликає стан резистентності до інсуліну і що бактеріальний ліпополісахарид може суттєво впливати на чутливість тканин до даного гормону [429]. Було показано, що IL-1 $\beta$  полегшує активацію протеїнкінази C, призводячи до деструкції панкреатичних  $\beta$ -клітин через механізм апоптозу [430]. Фактор некрозу пухлин- $\alpha$  вважають причинним фактором інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу [431]. Підвищений рівень TNF- $\alpha$  змінює внутрішньоклітинну передачу сигналу інсуліну (інгібує активність тирозинкінази інсулінового рецептора) і пригнічує синтез інсуліночутливого транспортера глюкози, викликаючи синдром резистентності до інсуліну, аналогічного до синдрому резистентності до інсуліну, що характерний для цукрового діабету 2 типу [432]. Крім того, TNF- $\alpha$  бере участь у розвитку макрофагозалежної цитотоксичності панкреатичних островців при діабеті [431].

*Пародонтит і резистентність до інсуліну.* Дослідження показали, що пародонтит може ініціювати або посилювати інсулінорезистентність шляхом активації загальної системної імунної відповіді, викликаній цитокінами [433, 434]. Враховуючи такий механізм, можна припустити, що в осіб із цукровим діабетом 2 типу і пародонтитом стан хронічного системного запалення, індукованого захворюванням пародонта, може призвести до інсулінорезистентності [434]. Це могло б пояснити, чому пародонтит збільшує ризик поганого контролю глікемії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Пародонтит може також сприяти підвищенню концентрації сироваткових запальних медіаторів шляхом посилення продукування TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  і простагландину E<sub>2</sub> моноцитами, як було показано в пацієнтів з діабетом і пародонтитом. Крім того, існує дозозалежний взаємозв'язок між тяжкістю пародонтиту і вмістом сироваткового TNF- $\alpha$ , це знову ж таки передбачає той факт, що пародонтит може відігравати важливу роль у розвитку інсулінорезистентності [435].

*Вплив діабету на ефективність терапії пародонтиту.* Дані щодо порівняльного ефекту терапії пародонтиту в пацієнтів із цукровим діабетом і осіб з пародонтитом, які не хворіють на діабет, обмежені й розрізнені. Було показано, що в пацієнтів з добре контрольованим діабетом клінічна та мікробіологічна відповідь на очищення коренів зубів від нальоту така ж, як і у хворих без діабету [417, 436]. В одному з тривалих досліджень 20 діабетиків і 20 осіб без діабету отримували лікування шляхом очищення коренів зубів від нальоту, застосування необхідних хірургічних процедур і регулярної підтримувальної терапії. Через п'ять років після початку лікування пацієнти з діабетом і нормоглікемічні пацієнти мали приблизно однакові клінічні симптоми [437].

Таким чином, існуючі дані дозволяють стверджувати, що, з одного боку, діабет є вагомим фактором у патогенезі захворювань пародонта, а з іншого – пародонтит пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку діабетичних ускладнень. Оскільки

пародонтит є «тихою» патологією, більшість пацієнтів не розуміє, що вони мають таку хворобу, аж поки не відбудеться руйнування тканин. Тому лікарі обов'язково повинні попередити своїх пацієнтів, хворих на цукровий діабет, про можливий ризик розвитку пародонтальних захворювань. Лікування пародонтиту в людей з діабетом має важливе значення у підтриманні нормоглікемічного стану і попередженні розвитку або затримці прогресування діабетичних ускладнень.

## РОЗДІЛ 2

---

# МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНИХ, БІОХІМІЧНИХ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЛІПОПОЛІСАХАРИД- ІНДУКОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ, АСОЦІЙОВАНОМУ З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

### 2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведені на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях із масою 180–200 г. Тварин утримували в умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Усі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили із дотриманням правил, передбачених Європейською комісією із нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів за участю експериментальних тварин різних видів [438], згідно з «Науково-практичними рекомендаціями із утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [439].

Піддослідні тварини були поділені на такі групи:

I – контрольні щури (інтактні).

II – тварини з моделлю ліпополісахарид-індукованого пародонтиту. Щурам цієї групи протягом 2 тижнів через день вводили в тканини ясен по 40 мікролітрів (1 мг/мл) ліпополісахариду (ЛПС) *E. coli* («Sigma-Aldrich», США) [440].

III – щури з пародонтитом на тлі гіпертиреозу. Для моделювання експериментальної гіперфункції щитоподібної залози тваринам щоденно внутрішньошлунково вводили L-тироксин на 1 % розчині крохмалю із розрахунку 10 мкг/добу на 100 г маси протягом 21 доби [441]. Починаючи з восьмої доби експерименту, щурам вводили в тканини ясен ЛПС протягом 2 тижнів.

IV – щури з пародонтитом на тлі гіпотиреозу. З метою моделювання експериментальної гіпофункції щитоподібної залози [441] тваринам щоденно

внутрішньошлунково вводили мерказоліл на 1 % розчині крохмалю із розрахунку 1 мг/добу на 100 г маси протягом 21 доби. Починаючи з восьмої доби експерименту, щурам вводили в тканини ясен ЛПС протягом 2 тижнів. Евтаназію тварин здійснювали шляхом пункції серця за умов тіопентал-натрієвого наркозу на 22-гу добу від початку досліджу. Для підтвердження станів гіпер- та гіпотиреозу в сироватці крові тварин визначали вміст вільного тироксину ( $vT_4$ ), вільного трийодтироніну ( $vT_3$ ) та тиреотропного гормону (ТТГ) імуноферментним методом з використанням наборів фірми «Вектор-Бест» (Росія).

V – щури з пародонтитом на тлі цукрового діабету. У тварин цієї групи викликали цукровий діабет шляхом одноразового внутрішньочеревного введення стрептозотоцину в дозі 45 мг/кг. Починаючи з 30-ї доби після введення стрептозотоцину, тваринам протягом 2 тижнів через день вводили в тканини ясен по 40 мікролітрів (1 мг/мл) ЛПС. Розвиток діабету контролювали за вмістом глюкози, яку визначали за допомогою портативного глюкометра. В експерименті використовували тварин із рівнем глюкози 12–18 ммоль/л [442]. Евтаназію тварин здійснювали шляхом пункції серця за умов тіопентал-натрієвого наркозу наступного дня після останнього введення ЛПС.

VI – щури з пародонтитом на тлі хронічного гепатиту. У тварин цієї групи гепатит викликали шляхом внутрішньочеревного введення алілового спирту в дозі 10 мг/кг протягом 2 тижнів через день. Розвиток гепатиту контролювали за активністю амінотрансфераз у сироватці крові, а також підтверджували морфологічними методами дослідження тканини печінки. Починаючи з 15-ї доби експерименту, щурам вводили в тканини ясен ЛПС протягом 2 тижнів. Евтаназію тварин здійснювали шляхом пункції серця за умов тіопентал-натрієвого наркозу наступного дня після останнього введення ЛПС.

VII – щури з пародонтитом на тлі хронічного атрофічного гастриту. У тварин цієї групи викликали атрофічний гастрит шляхом інтрагастрального введення протягом 6 тижнів 2 % саліцилату натрію. Питну воду цій групі тварин заміняли на 20 мМ деоксихолат натрію [443]. Починаючи з 43-ї доби після введення саліцилату натрію, тваринам протягом 2 тижнів вводили в тканини ясен ЛПС за вищепи-саною методикою. Евтаназію тварин здійснювали шляхом пункції серця за умов тіопентал-натрієвого наркозу наступного дня після останнього введення ЛПС.

Об'єктом дослідження були сироватка крові, гемолізат еритроцитів, популяція нейтрофілів крові, мітохондріальна фракція нейтрофілів крові, 10 % гомогенат пародонта, тканини пародонта.

Для приготування 10 % гомогенату зразки пародонта, відібрані зразу ж після евтаназії, охолоджували до температури 1–3 °C у фізіологічному розчині, підсушували фільтрувальним папером та гомогенізували у 0,05 М трис-НCl буфері (pH 7,4) за допомогою магнітного гомогенізатора «SilentCrusher S» (Heidolph, Germany). Співвідношення маси тканини до об'єму буфера становило 1:9. Отриманий гомогенат центрифугували при 1500 г впродовж 30 хв на центрифугу з охолодженням Hermle Z 32 НК, використовуючи для досліджень надосадову рідину [444].

Для проведення дослідження в еритроцитах, цільну кров центрифугували при 3000 об/хв 15 хв, сироватку відбирали, а еритроцити промивали 2 рази ізотонічним розчином NaCl. Гемолізат еритроцитів готували за методом N. Nishikimi та співавторів [445]: до 0,1 мл відмитих еритроцитів додавали 0,9 мл трис-HCl буфера 0,05 М (рН 7,4), 0,25 мл етилового спирту, 0,15 мл хлороформу. Після помішування скляною паличкою центрифугували на центрифuzі з охолодженням Hermle Z 32 НК 15 хв при 1500 г. Для досліджень використовували надосадову рідину.

Популяцію нейтрофілів крові отримували за допомогою центрифугування на подвійному градієнті щільності 1,077 і 1,093 фіколу-верографіну [446].

Для виділення мітохондріальної фракції суспензію нейтрофілів ресуспендували з 5 об'ємами буфера, що містив 0,25 М сахарозу, 10 мМ фосфат калію, 1 мМ EDTA (рН 7,2). Суспензію клітин гомогенізували. Гомогенат центрифугували при 800 г протягом 10 хв. Осад центрифугували при 8000 г 10 хв на центрифuzі з охолодженням HERMLE Z 32 НК і ресуспендували з буфером без EDTA [447]. Отриману суспензію зберігали на льоду.

## 2.2. ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКІСНОЇ І КІЛЬКІСНОЇ СТРУКТУРИ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА

Збір матеріалу (з поверхні зубів на межі твердої тканини та ясен у міжзубних проміжках) проводили за допомогою стандартного стерильного тампона транспортної системи «Sarstedt» (Німеччина). Для виділення стафілококів змиви засівали на середовище – *BD Baird-Parker Agar*. Виділення ентерококів проводили на середовищі – *Bile Esculin Azide Agar* (HiMedia), стрептококів – на *Streptococcus Selective Agar* (HiMedia). Ентеробактерії (ешерихії, протейі, клебсієли та інші) вирощували на середовищах Ендо, Левіна та Плоскірева (Фармактив). Виділення *Pseudomonas aeruginosa* проводили на середовищі *Pseudomonas Isolation Agar* (HiMedia), бактерії роду *Lactobacillus* – на середовищі Лактобакагар (Фармактив). Посіви інкубували в термостаті за температури (37±1) °С впродовж 24–48 год. Біфідобактерії на середовищі Біфідум, а бактероїди – на Шедлер агар +5 % еритроцитів барана в анаеробних умовах у мікроанаеростаті фірми «Bio Merieux» за (37±1) °С впродовж 24–48 год. Дріжджоподібні гриби виділяли на агарі Сабуро з вмістом 400 мг/дм<sup>3</sup> хлорамфеніколу за (28±1) °С впродовж 3–5 діб.

Ідентифікацію виділених чистих культур проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями та ознаками патогенності [448]. При цьому використовували діагностичні тест-системи «STAPHY-test 16», «STREPTO-test 16», EN-COCCUS-test «ENTERO-test 24» (LACHEMA, Чехія) і «API20CAUX» API Candida (bioMerieux, Франція). Лактобактерії на ПБДЛ-планшеті (Нижній Новгород, Росія).

За результатами кількісних досліджень, мікрофлору виражали у колонієутворюючих одиницях (КУО) в перерахунку на 1 мл змиву.

### 2.3. ВИЗНАЧЕННЯ БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ ДИСБІОЗУ

У гомогенаті пародонта визначали активність уреазу як маркера мікробного обміненія та активність лізоциму як маркера неспецифічного імунітету. Визначення активності уреазу ґрунтується на її здатності розщеплювати сечовину з утворенням аміаку, який при взаємодії з реактивом Неслера утворює жовте забарвлення. Вимірювання оптичної густини проводили на спектрофотометрі СФ-46. Активність уреазу виражали у мккат/кг [449].

Визначення активності лізоциму в гомогенаті пародонта проводили бактеріолітичним методом у модифікації А. П. Левицького [449]. В основу методу покладена здатність лізоциму спричиняти лізис низки бактерій, зокрема *Micrococcus lysodeikticus*. Активність лізоциму виражали у Од/кг.

### 2.4. ОЦІНКА ТЯЖКОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

Стан системного та місцевого запального процесу оцінювали за параметрами TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4 та IL-10. Вміст цитокінів вивчали методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів «RayBio» виробництва «RayBiotech» (США) відповідно до протоколу виробника на аналізаторі «Multiscan FC» (Thermo Scietific, Фінляндія) та виражали у пг/мл (сироватка крові) або пг/мг (гомогенат пародонта).

Визначення вмісту С-реактивного протеїну, як маркера гострої фази запалення, у сироватці крові (гомогенаті пародонта) проводили методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів «RayBio» виробництва «RayBiotech» (США) відповідно до протоколу виробника на аналізаторі «Multiscan FC» (Thermo Scietific, Фінляндія) та виражали у мг/л або мг/кг.

### 2.5. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ПРОТЕЇНОВОГО, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ

Дослідження вмісту основних показників протеїнового, вуглеводного та ліпідного метаболізму (загальний протеїн, альбумін, сечовина, креатинін, глюкоза, загальний холестерол,  $\alpha$ -холестерол,  $\beta$ -холестерол) у сироватці крові визначали на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «Humalyzer 2000» (Human, Німеччина) за допомогою стандартних наборів реактивів.

### 2.6. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ

*Визначення вмісту ТБК-активних продуктів (ТБК-АП)*

Принцип методу ґрунтується на тому, що при високій температурі в кислому середовищі малоновий діальдегід реагує з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи триметинний комплекс (одна молекула МДА і 2 молекули ТБК) червоного



кольору з максимумом поглинання при 535 нм [450]. Розрахунок проводили з використанням коефіцієнта молярної екстинкції  $1,88 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  і виражали у мкмоль/л сироватки крові або мкмоль/кг тканини пародонта.

#### *Визначення вмісту гідропероксидів ліпідів (ГПЛ)*

Вміст гідропероксидів ліпідів у сироватці крові та гомогенаті пародонта визначали загальноприйнятим методом [451]. Вимірювання величини абсорбції проводили після додавання тіоціанату амонію при  $\lambda=480$  нм. Кількість протеїну у кожному зразку визначали за методом О. Н. Lowry та співавторів [452]. Вміст гідропероксидів ліпідів у сироватці крові та гомогенаті пародонта виражали у величинах абсорбції при 480 нм на 1 мг протеїну.

#### *Визначення окиснювальної модифікації протеїнів (ОМП) у сироватці крові та гомогенаті пародонта*

У процесі окиснювальної модифікації протеїнів утворюються альдегідні й кетонні групи, які взаємодіють з 2,4-динітрофенілгідрaziном з утворенням 2,4-динітрофенілгідразонів, що мають характерний спектр поглинання. Альдегідо- і кетонпохідні нейтрального характеру реєструють при 370 нм (ОМП<sub>370</sub>), а основного – 430 нм (ОМП<sub>430</sub>) [453]. Кількість протеїну в кожному зразку визначали за методом О. Н. Lowry та співавторів [452]. Вміст фенілгідразонів виражали у ммоль/г протеїну.

## **2.7. ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ**

#### *Визначення супероксиддисмутазної активності*

Визначення супероксиддисмутазної активності проводили у гемолізатах еритроцитів та гомогенаті пародонта за методикою С. Чеварі та співавторів [454]. Принцип методу ґрунтується на здатності ензиму інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Виразали активність даного ензиму в умовних одиницях на 1 мг протеїну.

#### *Визначення каталазної активності*

Каталазну активність у супернатанті гемолізату еритроцитів та гомогенаті пародонта визначали спектрофотометричним методом [455]. Принцип методу базується на здатності ензиму високоефективно каталізувати реакцію розкладання гідроген пероксиду на воду і кисень. Результати виражали у ммоль  $\text{H}_2\text{O}_2$  за 1 хв на 1 мг протеїну.

#### *Визначення вмісту церулоплазміну в сироватці крові за Равіном*

Визначення церулоплазміну базується на тому, що він є єдиним компонентом сироватки крові, який, володіючи оксидазними властивостями, каталізує окиснення деяких поліамінів, у тому числі п-фенілендіаміндігідрохлориду [456]. У результаті окиснення утворюються речовини фіолетово-синього кольору, ступінь окиснення яких прямо пропорційний концентрації церулоплазміну. Вміст церулоплазміну в сироватці крові виражали у г/л.

### *Визначення вмісту відновленого глутатіону*

Принцип методу: при взаємодії 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з вільними SH-групами відновленого глутатіону відбувається утворення тіонітрофенильного аніона, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH-груп [457].

## **2.8. ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СИСТЕМИ СИНТЕЗУ НІТРОГЕН (II) ОКСИДУ**

### *Визначення загального вмісту нітратів і нітритів ( $NO_x$ )*

Сумарний вміст нітратів і нітритів ( $NO_x$ ) визначали за методом Гріса після відновлення нітратів до нітритів за допомогою кадмію [458]. Сумарний вміст  $NO_x$  виражали у мікромолях на літр (сироватка крові) або мікромолях на кілограм (гомогенат пародонта).

### *Визначення сумарної активності синтаз нітроген (II) оксиду*

Сумарну активність NO-синтаз (NOS) у гомогенаті пародонта визначали, використовуючи поєднання класичного методу [459] і його модифікації [460], пристосованої до спектрофотометричного вимірювання одного з продуктів реакції – L-цитруліну. Сумарну активність NOS виражали у нмоль L-цитруліну за 1 хв у розрахунку на 1 мг загального протеїну в пробі.

## **2.9. ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СИСТЕМИ СИНТЕЗУ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ**

### *Визначення вмісту гідроген сульфід*

У сироватці крові визначали вміст гідроген сульфід за реакцією утворення тіоніну з використанням N,N-диметил-п-фенілендіаміну [461]. Вміст гідроген сульфід виражали у мкмоль/л.

### *Визначення активності $H_2S$ -утворюючих ензимів*

У гомогенаті пародонта визначали активність  $H_2S$ -утворюючих ензимів: цистатіонін- $\beta$ -синтази (ЦБС), цистатіонін- $\gamma$ -ліази (ЦГЛ) і цистеїнамінотрансферази (ЦАТ) [462]. Активність  $H_2S$ -утворюючих ензимів виражали у нмоль/(хв  $\times$  мг протеїну).

## **2.10. ОЦІНКА РІВНЯ ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ**

### *Визначення вмісту молекул середньої маси*

Визначення вмісту молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові та гомогенаті пародонта проводили відповідно до методики Р. І. Ліфшиц [463], у модифікації С. Креєва [464]. Результати виражали в умовних одиницях, чисельно рівних показникам екстинкції.

## 2.11. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ

Стан кісткового метаболізму визначали за активністю фосфатаз: лужної (ЛФ) як маркера функціонування остеобластів та кислоти (КФ) як маркера інтенсифікації діяльності остеокластів. Активність ЛФ визначали при рН=10,5, кислоти – при рН=4,8. Субстратом для дії ензимів слугував п-нітрофенілфосфат натрію, який під дією фосфатаз гідролізується до п-нітрофенолу, що має жовте забарвлення [464]. Інтенсивність забарвлення пропорційна активності ензимів. Вимірювання оптичної густини проводили спектрофотометрично. Активність ензимів виражали у мккат/л або мккат/кг. За співвідношенням показників ЛФ та КФ розраховували індекс мінералізації (ІМ) [465].

Вміст остеокальцину як біохімічного маркера формування кісткової тканини та швидкості «кісткового обороту» в сироватці крові та гомогенаті пародонта визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням набору фірми «DRG» (США) відповідно до протоколу виробника на аналізаторі «Multiscan FC» (Thermo Scietific, Фінляндія). Результати виражали у нг/мл або нг/мг.

Визначення вмісту загального кальцію і неорганічного фосфору в сироватці крові та гомогенаті пародонта проводили на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «Humalyzer 2000» (Human, Німеччина) за допомогою стандартних наборів реактивів. Результати виражали у ммоль/л. Розраховували індекс їх співвідношення у досліджуваних середовищах.

Вміст іонізованого кальцію у сироватці крові визначали іоноселективним методом на аналізаторі електродів «АЭК-01» (Квертімед, Україна). Результати виражали у ммоль/л.

## 2.12. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ СПЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Колагенолітичну активність сироватки крові визначали за методом П. Н. Шарая та співавторів [466]. Відомо, що колагеназа відіграє пускову роль у розщепленні колагену. Визначення колагенолітичної активності здійснювали за сумарною кількістю вільного і протеїн-зв'язаного оксипроліну. Для цього знаходили по калібрувальній кривій відповідне оптичній щільності значення кількості оксипроліну за довжини хвилі  $\lambda=560$  нм. Величину колагенолітичної активності виражали у мікромольх оксипроліну на 1 л сироватки за 1 год.

Вміст глікозаміногліканів у сироватці крові визначали у сироватці крові з використанням трихлороцтової кислоти і карбозольної реакції, яка забезпечує фіолетово-рожеве забарвлення [467]. Фотометрування дослідних проб здійснювали за довжини хвилі  $\lambda=530$  нм. Вміст глікозаміногліканів виражали через гексуронові кислоти у мікромольх на 1 л сироватки крові.

Вміст фукози, не зв'язаної з протеїнами, визначали за методом П. Н. Шараєва та співавторів [468]. Принцип методу оснований на фотометричному визначенні хромогену, що утворюється в умовах послідовної дії на фукозу сірчаною кислотою та солянокислим цистеїном. Фотометрування дослідних проб здійснювали за довжини хвилі  $\lambda=396$  нм та  $\lambda=430$  нм. За калібрувальним графіком, побудованим з використанням різниці величин екстинкцій стандартних розчинів, знаходили вміст фукози і її вміст виражали у мкмоль/л.

Вміст вільного оксипроліну в сироватці крові визначали за методом С. С. Тянець [469]. Принцип методу полягає у тому, що хлорамін окиснює диметил-амінобензальдегід під час нагрівання з утворенням червоного забарвлення. Наявність оксипроліну кількісно змінює це забарвлення через конкурентність його окиснення хлораміном. Фотометрування дослідних проб здійснювали за довжини хвилі  $\lambda=560$  нм. Вміст вільного оксипроліну розраховували за калібрувальною кривою і виражали у мкмоль/л.

Вміст сіалових кислот у сироватці крові визначали за методом Гесса [470]. Принцип методу полягає у тому, що у результаті гідролізу безбілкового фільтрату сироватки крові зі складу сіалоглікопротеїнів виділяються сіалові кислоти, які з розчином сульфатної кислоти в льодяній оцтовій кислоті у киплячій водянній бані дають кольорову реакцію. Фотометрування дослідних проб здійснювали за довжини хвилі  $\lambda=540$  нм. Вміст сіалових кислот виражали у ммоль/л.

### **2.13. ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ТА МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ**

#### *Визначення фагоцитарної активності*

Принцип методу ґрунтується на тому, що у гранулах фагоцитів міститься набір неферментних катіонних білків, лізоцим, мієлопероксидаза, за рахунок яких відбувається пригнічення активності фагоцитованих бактерій та їх перетравлення [471]. В якості тест-системи використовували стандартні частинки латексу для фагоцитозу (10 % полістирольна суспензія) діаметром 1,5 мкм («Диаэм», Росія).

В якості показників фагоцитозу визначали: фагоцитарну активність (ФА) за кількістю фагоцитуючих клітин зі 100 підрахованих (%); фагоцитарний індекс (ФІ) за кількістю фагоцитованих частинок латексу, які захоплені однією клітиною, даний показник характеризує поглинаючу здатність фагоцитів; фагоцитарне число (ФЧ) (кількість фагоцитованих частинок латексу на 100 підрахованих клітин).

#### *Тест з нітросинім тетразолієм*

Тест з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) базується на здатності відновлення поглиненого фагоцитом розчинного барвника нітросинього тетразолію в нерозчинний диформазан, який розподіляється в цитоплазмі або на поверхні фагоцитів у вигляді гранул, зафарбованих у темно-синій колір, під впливом супероксиданіону, що утворюється в НАДФ-Н-оксидазній реакції. Цей тест відображає ступінь

активації кисень-залежного механізму бактеріцидної активності фагоцитуючих клітин [471, 472].

Розрізняють два варіанти НСТ-тесту: спонтанний та активований. При постановці спонтанного НСТ-тесту фагоцити культивуються в присутності нітросинього тетразолію без попередньої активації клітин, при проведенні індукованого НСТ-тесту до середовища культивування додають активатор фагоцитарної реакції.

Для характеристики резервних можливостей кисень-залежного метаболізму визначали показник резерву (ПР) і коефіцієнт метаболічної активації (К).

## **2.14. ОЦІНКА ПРОДУКЦІЇ АКТИВНИХ ФОРМ КИСЕНЮ НЕЙТРОФІЛАМИ КРОВІ**

Генерацію активних форм кисеню в популяції нейтрофілів крові визначали за допомогою барвника із заблокованою флюоресценцією – дигідродихлорфлюоресцеїну діацетату (ДХФ-ДА) («Sigma Aldrich», США) методом проточної лазерної цитофлюориметрії [473]. ДХФ-ДА – це неполярна сполука, яка пасивно проникаючи в клітину, гідролізується естеразами (відщеплюються ацетатні групи) – і перетворюється в полярну сполуку, нездатну дифундувати назад з клітини – 2,7-дигідродихлорфлюоресцеїн. В присутності внутрішньоклітинних активних форм кисеню, головним чином після реакції з гідроген пероксидом, який утворюється під час респіраторного «вибуху», 2,7-дигідродихлорфлюоресцеїн окиснюється до 2,7-дихлорфлюоресцеїну, який є флюоресціюючою сполукою в ділянці зеленого спектра.

Аналіз зразків клітин проводили на проточному цитометрі «Epics XL» («Beckman Coulter», США) за допомогою гістограм та відповідних їм вікон статистики, що містили показники середньої геометричної інтенсивності світіння мічених клітин.

Значення досліджуваного параметра виражали у відсотках (співвідношення числа нейтрофілів із підвищеним внутрішньоклітинним вмістом АФО (АФО<sup>+</sup>-клітини) до загальної кількості клітин).

## **2.15. ОЦІНКА ЗМІНИ МІТОХОНДРІАЛЬНОГО ТРАНСМЕМБРАННОГО ПОТЕНЦІАЛУ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ**

Рівень мембранного потенціалу мітохондрій нейтрофілів визначали методом проточної цитофлюориметрії [474] за допомогою набору реактивів «MitoScreen» («BD Pharmingen», США), ключовим реагентом якого є флюорохром 5,5',6,6'-тетрахлоро-1,1',3,3' тетраетилбензимидазоліл карбоціаніну йодид (JC-1).

Відомо, що флюорохром JC-1 існує в двох різних станах – агрегатах і мономерах. JC-1 – мономер швидко проникає через мітохондріальну мембрану живої клітини, в результаті чого всередині мітохондрії формуються JC-1 – агрегати, що характеризуються червоним спектром світіння ( $\lambda=590$  нм), що може бути вимі-

ряно на FL-2 каналі проточного цитометра. При деполяризації мітохондріальної мембрани JC-1 не накопичується всередині мітохондрії і міститься в цитоплазмі у вигляді мономерної форми, яка характеризується зеленим спектром світіння ( $\lambda=525$  нм), що вимірюється на FL-1 каналі.

Результати виражали у відсотках (співвідношення числа нейтрофілів зі зниженим мітохондріальним трансмембранним потенціалом до загальної кількості клітин).

## 2.16. ОЦІНКА АПОПТОЗУ/НЕКРОЗУ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ

Оцінку апоптозу/некрозу в популяції нейтрофілів крові проводили з використанням FITC-міченого анексину V з набору реагентів «ANNEXIN V FITC» («Beckman Coulter», США) [475]. Аналіз проб проводили на проточному цитометрі «Epics XL» («Beckman Coulter», США) з аргонним лазером, визначаючи декілька параметрів: мале кутове світлорозсіювання (FSC), що характеризує розмір клітини, бічне світлорозсіювання (SSC), що характеризує цитоплазматичні, а також мембранні особливості клітини, і показник зеленої флуоресценції (флуоресцеїн ізотіоціанат – FITC – 530 нм). Досліджувану популяцію клітин гейтували в координатах FSC (вісь абсцис) і SSC (вісь ординат), потім аналізували на наявність флуоресценції в координатах на основі Dot Plot. Використовували автоматичне програмне забезпечення і методи збору та аналізу даних з високою роздільною здатністю (1024 канали).

Дискримінаційний аналіз типу клітинної смерті включав: 1-й квадрант – клітини, негативні за анексином V і позитивні за PI – некроз; 2-й квадрант – нейтрофіли, позитивні за PI і анексином V-FITC – пізня стадія апоптозу або некрозу; 3-й квадрант – нейтрофіли, негативні за PI і анексином V-FITC – життєздатні клітини; 4-й квадрант – нейтрофіли, позитивні за анексином V-FITC і негативні за PI – рання стадія апоптозу.

Отримані результати виражали у відсотках (співвідношення числа анексин-позитивних клітин до загальної кількості нейтрофілів чи співвідношення числа пропідій йодид-позитивних клітин до загальної кількості нейтрофілів).

## 2.17. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧУВАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ У МІТОХОНДРІЯХ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ

### *Визначення сукцинатдегідрогеназної активності*

Визначення сукцинатдегідрогеназної активності проводили згідно з методом [476], принцип якого полягає у відновленні фериціаніду калію ( $K_3[Fe(CN)_6]$ ) до фероціаніду калію ( $K_4[Fe(CN)_6]$ ) сукцинатом з участю ензиму. Активність визначали за кількістю відновленого фериціаніду. Сукцинатдегідрогеназну активність виражали у нмоль  $[Fe(CN)_6]/\text{мг} \times \text{хв}$ .

### *Визначення цитохромоксидазної активності*

Цитохромоксидаза є термінальним ензимом дихального ланцюга, який безпосередньо взаємодіє з киснем. Окиснена форма цитохромоксидази ( $\text{Fe}^{2+}$ ) приймає електрони від відновленого цитохрому с, переходячи у відновлену форму ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Метод визначення активності ЦХО [477] базується на здатності ЦХО окиснювати не лише цитохроми, але й деякі органічні сполуки, зокрема диметил-п-фенілендіамін. При окисненні останнього утворюється забарвлений пігмент із максимумом поглинання при 510 нм у кількості прямо пропорційній цитохромоксидазній активності мітохондрій.

Цитохромоксидазну активність виражали у наномолях окисненого диметил-п-фенілендіаміну на 1 мг протеїну за 1 хв.

## **2.18. ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ ОРГАНІЗМУ**

Принцип методу визначення кількості імуноглобулінів класів А, М і G в сироватці крові полягає у фракціонуванні білків сироватки крові органічними розчинниками і буферними розчинами. Білково-буферні комплекси, які утворюються, змінюють оптичну щільність середовища [478]. Розрахунок кількості імуноглобулінів проводили за калібрувальною таблицею і виражали в г/л.

Кількість циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю-6000 [478].

## **2.19. МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА**

Збір матеріалу для мікроскопічних та субмікроскопічних досліджень проводили відповідно до загальноприйнятої методики [479]. Видаляли органокомплекси (фронтальна група зубів обох щелеп: альвеолярні відростки зі слизовою оболонкою), фіксували в 10 % розчині формаліну, готували гістологічні зрізи після попередньо проведеної декальцинації, забарвлювали гематоксилином та еозином.

Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлооптичного мікроскопа MIKROmed SEO SCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення з гістологічних препаратів.

Для електронно-мікроскопічних досліджень шматочки слизової оболонки ясен та періодонта фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,2–7,4, приготованому на фосфатному буфері Міллоніга. Фіксований матеріал через 50–60 хв переносили у буферний розчин і промивали протягом 20–30 хв. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хв, після чого проводили його дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол та аралдиту.

Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3, забарвлювали 1 % водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю відповідно до методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125 К.

## 2.20. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення «Excel» («Microsoft», США) і «STATISTICA» 6.0 («Statsoft», США) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих даних. У випадку параметричного розподілу для показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки ( $M$ ), її дисперсії і помилки середньої ( $m$ ). Вірогідність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за  $t$ -критерієм Стьюдента (вірогідними вважали відмінності при  $p < 0,05$ ).

Взаємозв'язок між досліджуваними показниками встановлювали за результатами проведеного кореляційного аналізу з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Вираховували коефіцієнт лінійної кореляції ( $r$ ) та його вірогідність ( $p$ ), що відповідним чином позначалося у таблицях (кореляційних матрицях). Зв'язок вважали слабким при коефіцієнті кореляції  $r$  0,1–0,3, помірної сили –  $r$  0,3–0,5, вираженим – при  $r$  0,5–0,7, високої сили – при  $r$  0,7–0,9, дуже високим –  $r$  0,9–0,99. При цьому також оцінювали направленість взаємозв'язку – пряму чи зворотню. Коефіцієнт кореляції оцінювали як вірогідний при  $p < 0,05$ .

У випадку непараметричного розподілу кількісні характеристики ознак представляли у вигляді медіани та кватилів (нижнього та верхнього) –  $Me$  ( $Lq$ ;  $Uq$ ). Для відсоткових характеристик ознак здійснено розрахунок 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ). Зважаючи на неправильний розподіл величин, порівняльний аналіз чотирьох груп здійснювали з використанням непараметричного критерію Краскела – Уолліса. При отриманні його вірогідних значень ( $p < 0,05$ ) подальше попарне порівняння груп проводили з використанням критерію Манна – Уїтні з урахуванням поправки Бонферроні при оцінці значень  $p$ .



## РОЗДІЛ 3

---

# ОСОБЛИВОСТІ ДИСБІОЗУ, ЯКІСНОЇ Й КІЛЬКІСНОЇ СТРУКТУРИ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА, ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ЩУРІВ З ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ

### 3.1. ЯКІСНА Й КІЛЬКІСНА СТРУКТУРА МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ

Ми здійснили порівняльний аналіз частоти колонізації мікроорганізмами порожнини рота у щурів контрольної групи та у тварин із пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу.

Видовий склад і відсоток виділення окремих видів у тварин контрольної та дослідних груп представлений у таблиці 3.1. У 100 % (95 % ДІ) щурів контрольної групи виділялися *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, дріжджоподібні гриби, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, бактероїди. У трьох тварин (25 % (95 % ДІ)) висівалися штами *E. faecalis*. Щодо *S. aureus*, *E. coli*, *Candida albicans* та *P. aeruginosa*, то у щурів контрольної групи їх не виділено.

Серед щурів із змодельованим пародонтитом у 66,7 % (95 % ДІ) особин висівалися штами *S. aureus*, у 58,3 % (95 % ДІ) особин – *E. faecalis*, у 33,3 % (95 % ДІ) особин – *E. coli*, *Candida albicans* та *P. aeruginosa* (рис. 3.1). При цьому вірогідні зміни частоти колонізації відносно контрольної групи не спостерігались для *E. faecalis*. Щодо видів *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, дріжджоподібні гриби, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та бактероїди, то вони виділялися у 100 % щурів (95 % ДІ) зі змодельованим пародонтитом.

ТАБЛИЦЯ 3.1. Частота колонізації ротової порожнини у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу

Вид мікроорганізмів	Група тварин							
	контроль		пародонтит		пародонтит на тлі гіпертиреозу		пародонтит на тлі гіпотиреозу	
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)
<i>Staphylococcus spp.</i>	12	100	12	100	12	100	12	100
<i>S. aureus</i>	0	0	8	66,67* (40,00; 93,34)	12	100*#	11	91,67* (76,04; 100,00)
<i>Streptococcus spp.</i>	12	100	12	100	12	100	12	100
<i>Enterobacteriaceae</i>	12	100	12	100	12	100	12	100
<i>E. coli</i>	0	0	4	33,33* (6,66; 60,00)	8	66,67* (40,00; 93,34)	6	50* (21,71; 78,29)
<i>Enterococcus spp.</i>	12	100	12	100	12	100	12	100
<i>E. faecalis</i>	3	25 (0,50; 49,50)	7	58,33 (30,44; 86,22)	10	83,33* (62,24; 100,00)	8	66,67 (40,00; 93,34)
Дріжджоподібні гриби	12	100	12	100	12	100	12	100
<i>Candida albicans</i>	0	0	4	33,33* (6,66; 60,00)	12	100*#	12	100*#
<i>Lactobacillus spp.</i>	12	100	12	100	12	100	12	100
<i>Bifidobacterium spp.</i>	12	100	12	100	12	100	12	100
Бактероїди	12	100	12	100	12	100	12	100
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	4	33,33* (6,66; 60,00)	9	75* (50,50; 99,50)	7	58,33* (30,44; 86,22)

Примітка. \* – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою контролю; # – вірогідність відмінностей при порівнянні з групою із пародонтитом без супутньої патології.

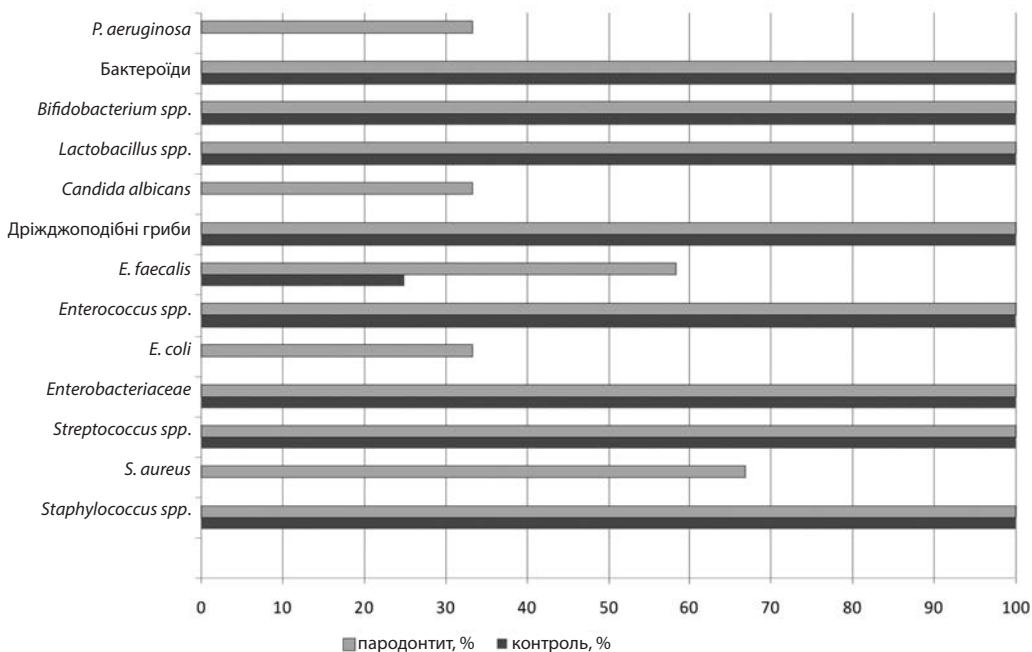


РИСУНОК 3.1. Порівняльна характеристика частоти колонізації мікроорганізмами ротової порожнини у щурів контрольної групи та тварин з пародонтитом без супутньої патології, %.

У групі щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу відносно групи із пародонтитом без супутньої патології вірогідно збільшилася частота колонізації лише для *S. aureus* (у 100 % (95 % ДІ) особин) та *Candida albicans* (у 100 % (95 % ДІ) особин) (рис. 3.2). Щодо вірогідних змін частоти колонізації мікроорганізмів відносно контрольної групи, то у 83,3 % (95 % ДІ) особин виділено *E. faecalis*, у 66,7 % (95 % ДІ) особин – *E. coli*, у 75,0 % (95 % ДІ) особин – *P. aeruginosa*. Щодо видів *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, дріжджоподібні гриби, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та бактероїди, то вони виділялися у 100 % щурів (95 % ДІ) зі змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу.

У групі щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу відносно групи з пародонтитом без супутньої патології вірогідно збільшилася частота колонізації лише для *Candida albicans* (у 100 % (95 % ДІ) особин). Щодо вірогідних змін частоти колонізації мікроорганізмів відносно контрольної групи, то у 91,7 % (95 % ДІ) особин виділено *S. aureus*, у 50,0 % (95 % ДІ) особин – *E. coli*, у 58,3 % (95 % ДІ) особин – *P. aeruginosa*. При цьому вірогідні зміни частоти колонізації відносно контрольної групи не спостерігались для *E. faecalis*. Щодо видів *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, дріжджоподібні гриби,

*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та бактероїди, то вони виділялися у 100 % щурів (95 % ДІ) із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

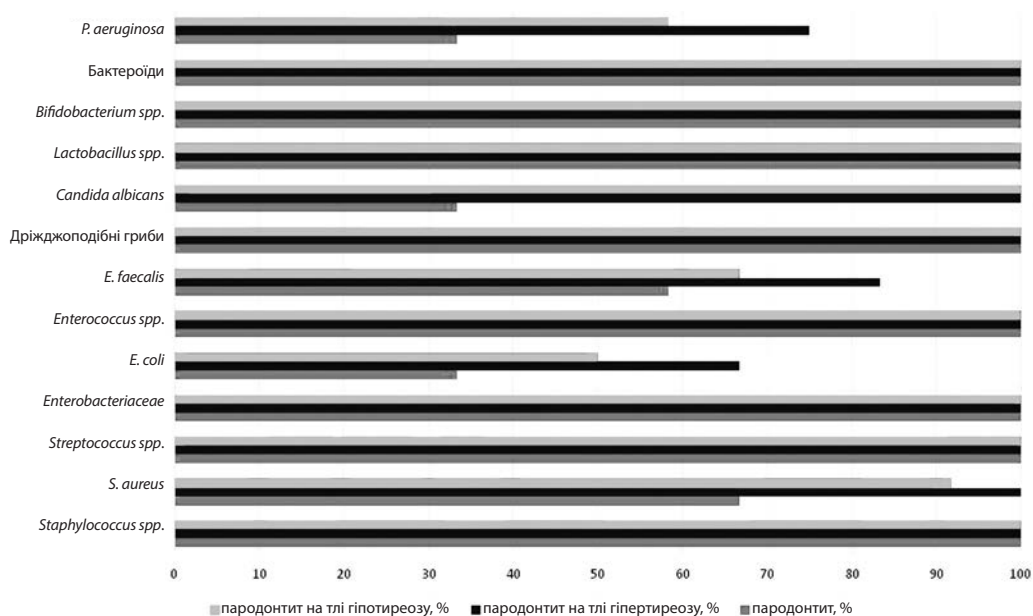


РИСУНОК 3.2. Порівняльна характеристика частоти колонізації мікроорганізмами ротової порожнини у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі тиреоїдної дисфункції, %.

Результати порівняльного аналізу кількісної структури мікробіоценозу порожнини рота щурів із змодельованим пародонтитом без супутньої патології і з пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції представлені у таблиці 3.2. У щурів із змодельованим пародонтитом кількість штамів *Staphylococcus spp.* зросла у 19,9 раза ( $p < 0,001$ ) відносно групи контролю. За умови пародонтиту на тлі гіпертиреозу інтенсивність колонізації *Staphylococcus spp.* відносно групи контролю зросла у 26,4 раза ( $p < 0,001$ ), а у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 27,5 раза ( $p < 0,001$ ).

Зіставляючи кількість *Staphylococcus spp.* у щурів із пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології, встановлено вірогідне переважання як у гіпертиреоїдних щурів – на 32,9 %, так і у гіпотиреоїдних щурів – на 38,1 % (рис. 3.3). При цьому вірогідних відмінностей між тваринами із пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу не виявлено.

ТАБЛИЦЯ 3.2. Інтенсивність колонізації ротової порожнини у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу (Me (Lq; Uq))

Вид мікроорганізмів	Група тварин			
	контроль (група 1)	пародонтит (група 2)	пародонтит на тлі гіпертиреозу (група 3)	пародонтит на тлі гіпотиреозу (група 4)
	<b>Кількість мікроорганізмів у змивах, КУО/см<sup>3</sup></b>			
<i>Staphylococcus spp.</i>	3,35×10 <sup>1</sup> (2,85×10 <sup>1</sup> ; 3,50×10 <sup>1</sup> )	6,66×10 <sup>2</sup> (5,95×10 <sup>2</sup> ; 6,98×10 <sup>2</sup> )	8,85×10 <sup>2</sup> (8,10×10 <sup>2</sup> ; 9,60×10 <sup>2</sup> )	9,20×10 <sup>2</sup> (8,70×10 <sup>2</sup> ; 9,70×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=40,05, р<0,001			
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001*	p <sub>3-4</sub> =0,273	–
<i>S. aureus</i>	0 (0; 0)	2,42×10 <sup>2</sup> (0; 2,55×10 <sup>2</sup> )	8,45×10 <sup>2</sup> (7,70×10 <sup>2</sup> ; 9,30×10 <sup>2</sup> )	5,20×10 <sup>2</sup> (4,80×10 <sup>2</sup> ; 5,50×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=40,86, р<0,001			
	p <sub>1-2</sub> =0,006* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001*	p <sub>3-4</sub> <0,001*	–
<i>Streptococcus spp.</i>	1,91×10 <sup>4</sup> (1,85×10 <sup>4</sup> ; 1,94×10 <sup>4</sup> )	3,80×10 <sup>4</sup> (3,35×10 <sup>4</sup> ; 4,45×10 <sup>4</sup> )	7,40×10 <sup>4</sup> (6,75×10 <sup>4</sup> ; 8,00×10 <sup>4</sup> )	4,38×10 <sup>4</sup> (3,93×10 <sup>4</sup> ; 4,86×10 <sup>4</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=40,56, р<0,001			
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> =0,069	p <sub>3-4</sub> <0,001*	–
<i>Enterobacteriaceae</i>	1,11×10 <sup>2</sup> (0,90×10 <sup>2</sup> ; 3,50×10 <sup>2</sup> )	3,55×10 <sup>2</sup> (3,10×10 <sup>2</sup> ; 3,80×10 <sup>2</sup> )	5,35×10 <sup>2</sup> (5,00×10 <sup>2</sup> ; 5,55×10 <sup>2</sup> )	4,95×10 <sup>2</sup> (4,65×10 <sup>2</sup> ; 5,25×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=40,91, р<0,001			
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001*	p <sub>3-4</sub> =0,033	–
<i>E. coli</i>	0	0 (0; 0,7×10 <sup>2</sup> )	3,52×10 <sup>2</sup> (0; 3,65×10 <sup>2</sup> )	1,4×10 <sup>2</sup> (0; 3,15×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=16,05, р=0,001			
	p <sub>1-2</sub> =0,033 p <sub>1-3</sub> =0,006* p <sub>1-4</sub> =0,038	p <sub>2-3</sub> =0,021 p <sub>2-4</sub> =0,167	p <sub>3-4</sub> =0,061	–

Продовження табл. 3.2

Вид мікроорганізмів	Група тварин			
	контроль (група 1)	пародонтит (група 2)	пародонтит на тлі гіпертиреозу (група 3)	пародонтит на тлі гіпотиреозу (група 4)
	<b>Кількість мікроорганізмів у змивах, КУО/см<sup>3</sup></b>			
<i>Enterococcus spp.</i>	4,15×10 <sup>2</sup> (3,80×10 <sup>2</sup> ; 4,78×10 <sup>2</sup> )	5,65×10 <sup>2</sup> (5,20×10 <sup>2</sup> ; 5,85×10 <sup>2</sup> )	8,15×10 <sup>2</sup> (7,70×10 <sup>2</sup> ; 8,60×10 <sup>2</sup> )	7,95×10 <sup>2</sup> (7,40×10 <sup>2</sup> ; 8,35×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=38,06, р<0,001			
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001*	p <sub>3-4</sub> =0,436	–
<i>E. faecalis</i>	0	0,85×10 <sup>2</sup> (0; 1,05×10 <sup>2</sup> )	7,23×10 <sup>2</sup> (6,45×10 <sup>2</sup> ; 7,95×10 <sup>2</sup> )	6,55×10 <sup>2</sup> (0; 7,00×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=19,06, р<0,001			
	p <sub>1-2</sub> =0,046 p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>1-4</sub> =0,015	p <sub>2-3</sub> =0,002* p <sub>2-4</sub> =0,050	p <sub>3-4</sub> =0,133	–
Дріжджоподібні гриби	0,26×10 <sup>3</sup> (0,21×10 <sup>3</sup> ; 0,29×10 <sup>3</sup> )	4,65×10 <sup>3</sup> (4,20×10 <sup>3</sup> ; 4,90×10 <sup>3</sup> )	7,45×10 <sup>3</sup> (6,90×10 <sup>3</sup> ; 7,85×10 <sup>3</sup> )	6,15×10 <sup>3</sup> (5,70×10 <sup>3</sup> ; 6,60×10 <sup>3</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=41,87, р<0,001			
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001*	p <sub>3-4</sub> <0,001*	–
<i>Candida Albicans</i>	0	0 (0; 0,61×10 <sup>3</sup> )	2,90×10 <sup>3</sup> (2,70×10 <sup>3</sup> ; 3,05×10 <sup>3</sup> )	0,80×10 <sup>3</sup> (0,74×10 <sup>3</sup> ; 0,84×10 <sup>3</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=42,28, р<0,001			
	p <sub>1-2</sub> =0,167 p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001*	p <sub>3-4</sub> <0,001*	–
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,35×10 <sup>4</sup> (6,98×10 <sup>4</sup> ; 7,65×10 <sup>4</sup> )	0,83×10 <sup>4</sup> (0,76×10 <sup>4</sup> ; 0,85×10 <sup>4</sup> )	0,24×10 <sup>4</sup> (0,22×10 <sup>4</sup> ; 0,27×10 <sup>4</sup> )	0,21×10 <sup>4</sup> (0,19×10 <sup>4</sup> ; 0,24×10 <sup>4</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=40,58, р<0,001			
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001*	p <sub>3-4</sub> =0,065	–

Продовження табл. 3.2

Вид мікроорганізмів	Група тварин			
	контроль (група 1)	пародонтит (група 2)	пародонтит на тлі гіпертиреозу (група 3)	пародонтит на тлі гіпотиреозу (група 4)
	<b>Кількість мікроорганізмів у змивах, КУО/см<sup>3</sup></b>			
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,55×10 <sup>4</sup> (8,30×10 <sup>4</sup> ; 9,55×10 <sup>4</sup> )	0,54×10 <sup>4</sup> (0,50×10 <sup>4</sup> ; 0,58×10 <sup>4</sup> )	0,27×10 <sup>4</sup> (0,25×10 <sup>4</sup> ; 0,31×10 <sup>4</sup> )	0,24×10 <sup>4</sup> (0,24×10 <sup>4</sup> ; 0,27×10 <sup>4</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=40,31, р<0,001			
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001*	p <sub>3-4</sub> =0,133	–
Бактероїди	9,55×10 <sup>4</sup> (9,30×10 <sup>4</sup> ; 10,55×10 <sup>4</sup> )	0,50×10 <sup>4</sup> (0,45×10 <sup>4</sup> ; 0,54×10 <sup>4</sup> )	0,17×10 <sup>4</sup> (0,12×10 <sup>4</sup> ; 0,20×10 <sup>4</sup> )	0,13×10 <sup>4</sup> (0,10×10 <sup>4</sup> ; 0,17×10 <sup>4</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=21,03, р<0,001			
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001*	p <sub>3-4</sub> =0,112	–
<i>P. aeruginosa</i>	0	0 (0; 0,39×10 <sup>2</sup> )	2,00×10 <sup>2</sup> (0,9×10 <sup>2</sup> ; 2,45×10 <sup>2</sup> )	0,74×10 <sup>2</sup> (0; 1,11×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=16,05, р=0,001			
	p <sub>1-2</sub> =0,166 p <sub>1-3</sub> =0,002* p <sub>1-4</sub> =0,015	p <sub>2-3</sub> =0,006* p <sub>2-4</sub> =0,079	p <sub>3-4</sub> =0,012*	–
Кількість МАФАНМ, КУО/мл змиву	0,99×10 <sup>5</sup> (0,93×10 <sup>5</sup> ; 1,01×10 <sup>5</sup> )	1,74×10 <sup>5</sup> (1,48×10 <sup>5</sup> ; 1,97×10 <sup>5</sup> )	3,50×10 <sup>5</sup> (3,14×10 <sup>5</sup> ; 3,95×10 <sup>5</sup> )	3,25×10 <sup>5</sup> (3,01×10 <sup>5</sup> ; 3,54×10 <sup>5</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=40,21, р<0,001			
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>1-4</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001* p <sub>2-4</sub> <0,001*	p <sub>3-4</sub> =0,157	–

Примітки:

1. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні р<0,008.

2. p<sub>1-2</sub> – вірогідність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 1 та 2 груп; p<sub>1-3</sub> – вірогідність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 1 та 3 груп; p<sub>1-4</sub> – вірогідність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 1 та 4 груп; p<sub>2-3</sub> – вірогідність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 2 та 3 груп; p<sub>2-4</sub> – вірогідність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 2 та 4 груп; p<sub>3-4</sub> – вірогідність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 3 та 4 груп.

3. \* – статистично значущі результати.

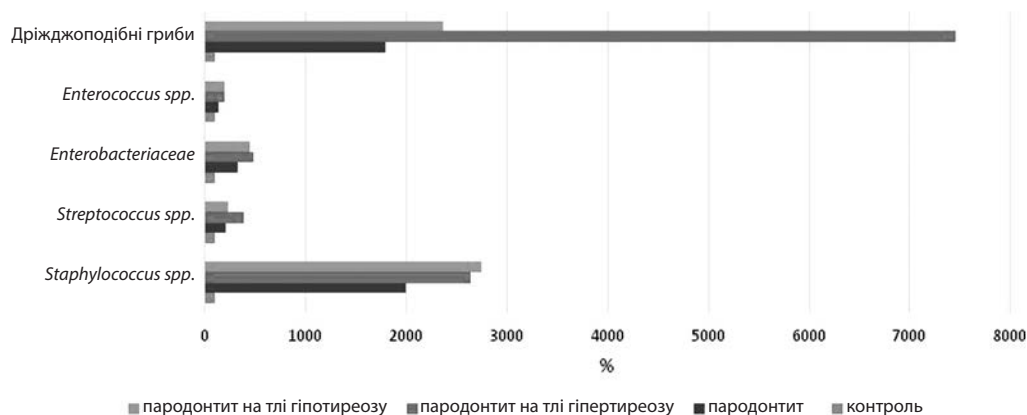


РИСУНОК 3.3. Порівняльна характеристика інтенсивності колонізації дріжджоподібними грибами, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* ротової порожнини у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі тиреоїдної дисфункції, %.

Серед коагулазо-позитивних найбільш відомим є *S. aureus*, який у нашому дослідженні не висівався у контрольних тварин, проте виявлений у 8 щурів із змодельованим пародонтитом –  $2,42 \times 10^2$  КУО/см<sup>3</sup>. Зіставляючи кількість *S. aureus* у щурів із пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології, встановлено вірогідне переважання як у гіпертиреоїдних щурів, так і у гіпотиреоїдних щурів. При цьому інтенсивність колонізації *S. aureus* у гіпертиреоїдних щурів у 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) перевищувала дані гіпотиреоїдних тварин (рис. 3.4).

Кількість штамів *Streptococcus spp.* у щурів із змодельованим пародонтитом зросла в 2,0 рази ( $p < 0,001$ ) відносно групи контролю. За умови пародонтиту на тлі гіпертиреозу інтенсивність колонізації *Streptococcus spp.* відносно групи контролю зросла у 3,9 рази ( $p < 0,001$ ), а у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу – в 2,3 рази ( $p < 0,001$ ).

Зіставляючи кількість *Streptococcus spp.* у щурів із пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології, встановлено вірогідне переважання лише у гіпертиреоїдних щурів – в 1,9 рази. При цьому інтенсивність колонізації *Streptococcus spp.* у гіпертиреоїдних щурів у 1,7 рази ( $p < 0,001$ ) перевищувала дані гіпотиреоїдних тварин.

Кількість *Enterobacteriaceae* у щурів із змодельованим пародонтитом зросла в 3,2 рази ( $p < 0,001$ ) відносно групи контролю. За умови пародонтиту на тлі гіпертиреозу інтенсивність колонізації *Enterobacteriaceae* відносно групи контролю зросла у 4,8 рази ( $p < 0,001$ ), а у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу – в 4,5 рази ( $p < 0,001$ ). Зіставляючи кількість *Enterobacteriaceae* у щурів із пародонтитом на тлі



тиреоїдної дисфункції відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології, встановлено вірогідне переважання як у гіпертиреоїдних щурів, так і у гіпотиреоїдних щурів. При цьому вірогідних відмінностей між тваринами із пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу не виявлено.

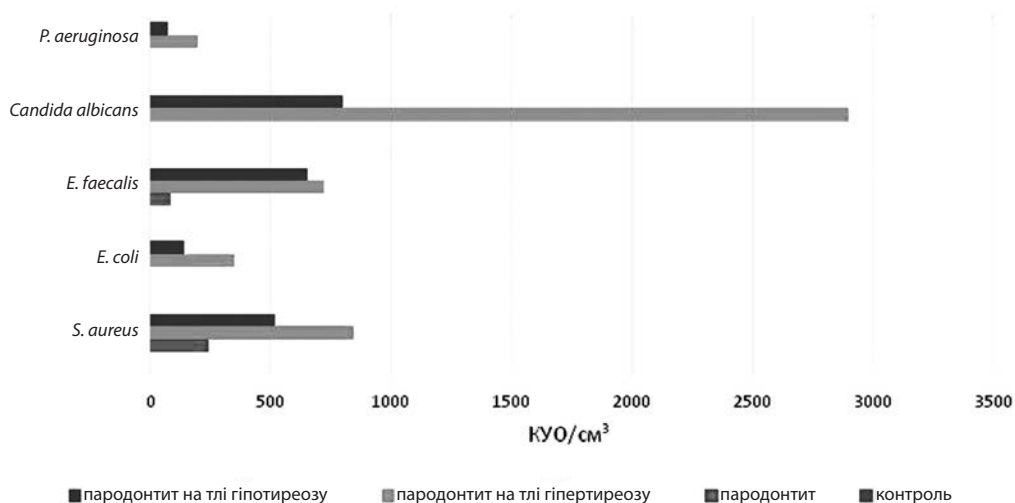


РИСУНОК 3.4. Порівняльна характеристика інтенсивності колонізації *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, *Candida albicans*, *P. aeruginosa* ротової порожнини у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі тиреоїдної дисфункції, КУО/см<sup>3</sup>.

*E. coli* у нашому дослідженні не висівалася у контрольних тварин, проте виявлена у 4 щурів із змодельованим пародонтитом – 0 (0; 0,7×10<sup>2</sup>) КУО/см<sup>3</sup>. За умови тиреоїдної дисфункції частота та інтенсивність колонізації штамами *E. coli* зросли як у гіпертиреоїдних, так і у гіпотиреоїдних щурів. При цьому вірогідних відмінностей між тваринами із пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу не виявлено.

Ентерококи є одними з найбільш поширених учасників розвитку анаеробних-аеробних мікст-інфекцій. У щурів із змодельованим пародонтитом інтенсивність колонізації штамами *Enterococcus spp.* зросла на 36,1 % (p<0,001) відносно групи контролю. За умови пародонтиту на тлі гіпертиреозу даний показник відносно групи контролю зріс у 2,0 рази (p<0,001), а у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу – в 1,9 рази (p<0,001). Зіставляючи кількість *Enterococcus spp.* у щурів із пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології, встановлено вірогідне переважання як у гіпертиреоїдних щурів – на 44,2 %, так і у гіпотиреоїдних щурів – на 40,7 %. При цьому вірогідних відмінностей між тваринами із пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу не виявлено.

*E. faecalis* у нашому дослідженні виявлений у 7 щурів із змодельованим пародонтитом –  $0,85 \times 10^2$  КУО/см<sup>3</sup>. Зіставляючи кількість штамів *E. faecalis* у щурів із пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології, встановлено вірогідне переважання у гіпертиреоїдних щурів – у 8,5 раза ( $p=0,002$ ). У гіпотиреоїдних щурів при цьому зміни виявилися невірогідними.

Привертає увагу велика кількість дріжджоподібних грибів у щурів із змодельованим пародонтитом, яка зросла у 17,9 раза ( $p<0,001$ ) відносно групи контролю. За умови пародонтиту на тлі гіпертиреозу інтенсивність колонізації дріжджоподібними грибами відносно групи контролю зросла у 28,6 раза ( $p<0,001$ ), а у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу – в 23,6 раза ( $p<0,001$ ). Зіставляючи кількість штамів *Candida* у щурів із пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології, встановлено вірогідне переважання як у гіпертиреоїдних щурів – у 1,6 раза, так і у гіпотиреоїдних – в 1,3 раза. При цьому інтенсивність колонізації штамів *Candida* у гіпертиреоїдних щурів на 21,1 % ( $p<0,001$ ) перевищувала дані гіпотиреоїдних тварин.

*Candida albicans* у нашому дослідженні не висівалася у контрольних тварин, проте виявлена у 4 щурів із змодельованим пародонтитом –  $0 (0; 0,61 \times 10^3)$  КУО/см<sup>3</sup>. При цьому інтенсивність колонізації штамів *Candida albicans* у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу в 3,6 раза ( $p<0,001$ ) перевищувала дані гіпотиреоїдних тварин.

*P. aeruginosa* у нашому дослідженні не висівалася у контрольних тварин, проте виявлена у 4 щурів із змодельованим пародонтитом –  $0 (0; 0,39 \times 10^2)$  КУО/см<sup>3</sup>. При цьому інтенсивність колонізації штамів *P. aeruginosa* у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу в 2,7 раза вірогідно перевищувала дані гіпотиреоїдних тварин.

Кількість *Lactobacillus spp.* у щурів із змодельованим пародонтитом зменшилась у 8,9 раза ( $p<0,001$ ), а *Bifidobacterium spp.* – у 15,8 раза відносно групи контролю. Кількість бактероїдів при цьому вірогідно зменшилася в 19,1 раза (рис. 3.5). За умови пародонтиту на тлі гіпертиреозу інтенсивність колонізації *Lactobacillus spp.* відносно групи контролю зменшилась у 30,6 раза ( $p<0,001$ ), а у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу – в 35,0 разів ( $p<0,001$ ).

Зіставляючи кількість штамів *Lactobacillus spp.* у щурів із пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології, встановлено вірогідне зниження як у гіпертиреоїдних щурів – у 3,5 раза, так і у гіпотиреоїдних – у 4,0 рази (рис. 3.5). При цьому вірогідних відмінностей між тваринами із пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу не виявлено.

Щодо *Bifidobacterium spp.*, то за умови пародонтиту на тлі гіпертиреозу інтенсивність колонізації їх штамів відносно групи контролю зменшилась у 31,7 раза ( $p<0,001$ ), а у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу – в 35,6 раза ( $p<0,001$ ). Зіставляючи кількість штамів *Bifidobacterium spp.* у щурів із пародонтитом на тлі

тиреοїдної дисфункції відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології, встановлено вірогідне зниження як у гіпертиреοїдних щурів – у 2,0 рази, так і у гіпотиреοїдних – у 2,3 рази. При цьому вірогідних відмінностей між тваринами з пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу не виявлено.

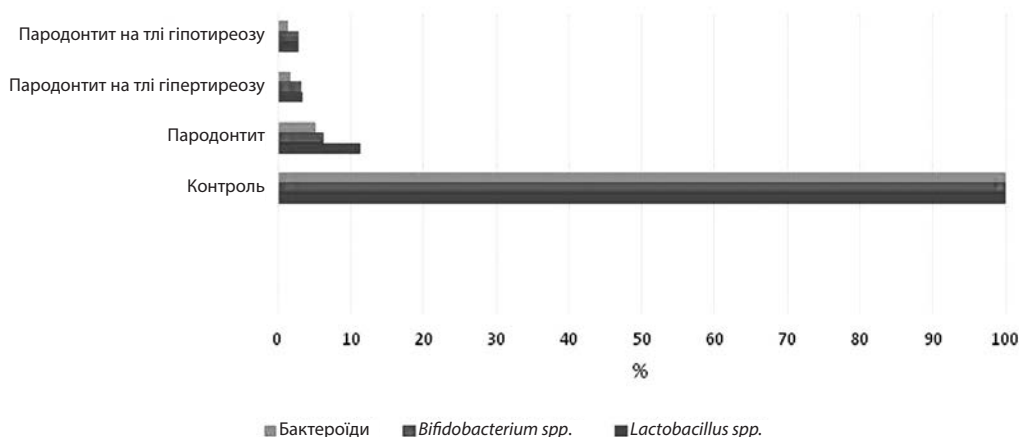


РИСУНОК 3.5. Порівняльна характеристика інтенсивності колонізації бактероїдами, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* ротової порожнини у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі тиреοїдної дисфункції, %.

Аналогічна тенденція спостерігалась і щодо бактероїдів. За умови пародонтиту на тлі гіпертиреозу інтенсивність колонізації бактероїдами відносно групи контролю зменшилась у 56,2 рази ( $p < 0,001$ ), а у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу – в 73,5 рази ( $p < 0,001$ ). Зіставляючи кількість штамів бактероїдів у щурів із пародонтитом на тлі тиреοїдної дисфункції відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології, встановлено вірогідне зниження як у гіпертиреοїдних щурів, так і у гіпотиреοїдних. При цьому вірогідних відмінностей між тваринами із пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу не виявлено.

Загальне мікробне число у щурів із змодельованим пародонтитом зросло в 1,8 рази ( $p < 0,001$ ) відносно групи контролю. За умови пародонтиту на тлі гіпертиреозу даний показник відносно групи контролю збільшився у 3,5 рази ( $p < 0,001$ ), а у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу – в 3,3 рази ( $p < 0,001$ ). Зіставляючи загальне мікробне число у щурів із пародонтитом на тлі тиреοїдної дисфункції відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології, встановлено вірогідне переважання як у гіпертиреοїдних щурів – у 2,0 рази, так і у гіпотиреοїдних – у 1,9 рази. При цьому вірогідних відмінностей між тваринами із пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу не виявлено.

### 3.2. ЯКІСНА Й КІЛЬКІСНА СТРУКТУРА МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ АТРОФІЧНОГО ГАСТРИТУ

Незважаючи на той факт, що на сьогодні нагромаджено велику кількість інформації про роль якісних і кількісних змін мікрофлори у патогенезі пародонтиту, даних про стан мікробіоценозу в пацієнтів з пародонтитом на тлі хронічного атрофічного гастриту в літературі не виявлено. Тому ми в експерименті здійснили визначення якісного складу мікробіому ротової порожнини, а також інтенсивності колонізації за відсутності стоматологічної і гастроентерологічної патології (контрольна група), а також за наявності генералізованого пародонтиту та його перебігу на тлі атрофічного гастриту.

За результатами дослідження з'ясовано, що частота колонізації стафілококами та стрептококами ротової порожнини у групах щурів із змодельованим ліпополісахаридним пародонтитом (без супутньої патології та на тлі гастриту), а також у групі контролю не має достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ). Однак аналіз видового представництва стафілококів засвідчив, що *S. aureus* практично у 3 рази частіше виявляється за наявності генералізованого пародонтиту ( $p < 0,05$ ), при цьому супутній хронічний гастрит не впливав на частоту колонізації ротової порожнини цим мікроорганізмом (табл. 3.3).

Такі ж зміни притаманні й для родини ентеробактерій та грибів: за відсутності відмінностей при їх загальній калькуляції ( $p > 0,05$ ), статистично значуще відрізняється частота колонізації у групі інтактних тварин і групі щурів з пародонтитом лише окремими видами мікроорганізмів, зокрема *E. coli* та *Candida albicans*. Як і у випадку з коковими формами, наявність атрофічного хронічного гастриту не мала достовірного ефекту на частоту колонізації ротової порожнини щурів з пародонтитом мікроорганізмами родини ентеробактерій та грибів.

*P. aeruginosa* в 2 рази частіше виявляється при пародонтиті порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). При порівнянні групи тварин із запальним ураженням пародонта на тлі хронічного гастриту із щурами з пародонтитом без супутньої патології виявлено, що в обох випадках частота колонізації *P. aeruginosa* становить 100 %.

Показники частоти виявлення колоній *E. faecalis*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* і бактероїдів у групах тварин з генералізованим пародонтитом без супутньої соматичної патології і з пародонтитом на тлі атрофічного гастриту статистично значуще не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.3). Не встановлено достовірних відмінностей також при порівнянні частоти виявлення *E. faecalis*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* і бактероїдів у ротовій порожнині щурів при поєднаній патології та при ізольованому ураженні лише тканин пародонта (табл. 3.3) ( $p > 0,05$ ).

Незважаючи на відсутність відмінностей у частоті колонізації ротової порожнини певними видами мікроорганізмів, здійснено кількісний аналіз змивів.

Результати роботи засвідчують наявність достовірних відмінностей в інтенсивності колонізації ротової порожнини мікроорганізмами, які включені у дослідження, у трьох групах – групі контролю, у групі щурів із змодельованим пародонтитом та при поєднаному ураженні пародонта та шлунка (достовірність критерію Краскела – Уолліса при міжгруповому порівнянні для всіх мікроорганізмів склала  $p < 0,001$ ).

ТАБЛИЦЯ 3.3. Частота колонізації ротової порожнини у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі атрофічного гастриту

Вид мікроорганізмів	Група тварин					
	контроль (група 1)		пародонтит (група 2)		пародонтит на тлі гастриту (група 3)	
	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)	n	% (95 % ДІ)
<i>Staphylococcus spp.</i>	12	100,00	12	100,00	12	100,00
<i>S. aureus</i>	4	33,33 (6,66; 60,00)	12	100,00*	12	100,00*
<i>Streptococcus spp.</i>	12	100,00	12	100,00	12	100,00
<i>Enterobacteriaceae</i>	12	100,00	12	100,00	12	100,00
<i>E. coli</i>	5	41,67 (13,78; 69,56)	11	91,67* (76,04; 100,00)	12	100,00*
<i>Enterococcus spp.</i>	12	100,00	12	100,00	12	100,00
<i>E. faecalis</i>	12	100,00	12	100,00	12	100,00
Гриби	12	100,00	12	100,00	12	100,00
<i>Candida albicans</i>	6	50,00 (21,71; 78,29)	12	100,00*	12	100,00*
<i>Lactobacillus spp.</i>	12	100,00	12	100,00	12	100,00
<i>Bifidobacterium spp.</i>	12	100,00	12	100,00	12	100,00
Бактероїди	12	100,00	12	100,00	12	100,00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	50,00 (21,71; 78,29)	12	100,00*	12	100,00*

Примітки:

1. \* – достовірність відмінностей при порівнянні з групою контролю.

2. Достовірних відмінностей при порівнянні груп із пародонтитом без супутньої патології та на тлі гастриту не виявлено.

З'ясовано, що наявність пародонтиту зумовлює зростання у ротовій порожнині кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) *Staphylococcus spp.* порівняно з групою контролю у 17,5 раза, тоді як при поєднаній патології інтенсивність колонізації зростає у 25 разів відносно контролю ( $p < 0,001$ ) і в 1,5 раза порівняно з тваринами з пародонтитом без гастриту (табл. 3.4).

Статистично значущі відмінності встановлено для рівня контамінації *Staphylococcus aureus* у досліджуваних групах щурів: у контрольній групі –  $0 (0; 0,20 \times 10^2)$  КУО/см<sup>3</sup>, при пародонтиті –  $2,5 \times 10^2 (2,30 \times 10^2; 3,00 \times 10^2)$  КУО/см<sup>3</sup>, при комбінованій патології –  $10,45 \times 10^2 (2,30 \times 10^2; 3,00 \times 10^2)$  КУО/см<sup>3</sup>. Отже, наявність супутнього гастриту в 4,2 раза підвищує інтенсивність колонізації золотистим стафілококом ротової порожнини щурів з генералізованим пародонтитом.

*Staphylococcus spp.* та *Staphylococcus aureus* вважаються компонентами мінливої оральної мікрофлори і їх роль у виникненні хронічних пародонтитів до кінця не з'ясовано. Результати нашого дослідження засвідчують наявність достовірних відмінностей ступенів контамінації зазначеними мікроорганізмами в групах інтактних тварин, тварин з генералізованим пародонтитом і з поєднаною патологією.

Встановлено також, що запальне захворювання пародонта зумовлює збільшення кількості *Streptococcus spp.* більше, ніж удвічі, порівняно з групою контролю, а при поєднаній патології цей показник зростає в 4,4 раза ( $p < 0,001$ ). Якщо порівняти 2 і 3 групи тварин, то можна дійти висновку, що супутній атрофічний гастрит підвищує ступінь контамінації *Streptococcus spp.* в 1,9 раза порівняно з тваринами, у яких атрофічний гастрит не моделювали.

Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей у частоті виявлення бактерій родини *Enterobacteriaceae* у трьох досліджуваних групах, слід підкреслити той факт, що за відсутності ураження пародонта кількість КУО/см<sup>3</sup> *Enterobacteriaceae* у змивах є статистично значуще нижчою порівняно з групами із запальними ураженнями пародонта та шлунка ( $p < 0,001$ ). Зокрема, інтенсивність колонізації даними мікроорганізмами у 2-й групі тварин була в 4,9 раза вищою, ніж в контролі, а в 3-й групі – в 6,6 раза вищою. Слід зазначити, що супутній гастрит достовірно (в 1,3 раза) підвищував показники інтенсивності колонізації ротової порожнини щурів з генералізованим пародонтитом (табл. 3.5).

Низький рівень контамінації *E. coli* підтверджує дані частотного аналізу виявлення колоній, адже у групі контролю виявлено  $0 (0; 0,18 \times 10^2)$  КУО/см<sup>3</sup>, тоді як при пародонтиті її рівень зріс до  $0,48 \times 10^2 (0,15 \times 10^2; 0,88 \times 10^2)$  КУО/см<sup>3</sup>, а у третій групі спостереження склав  $3,35 \times 10^2 (2,45 \times 10^2; 4,00 \times 10^2)$  КУО/см<sup>3</sup> (табл. 3.5). Отже, розвиток пародонтиту на тлі хронічного гастриту призводить до зростання інтенсивності колонізації ротової порожнини кишковою паличкою в 6,9 раза.

ТАБЛИЦЯ 3.4. Інтенсивність колонізації стафілококами та стрептококами ротової порожнини у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі атрофічного гастриту (Me (Lq; Uq))

Вид мікроорганізмів	Група тварин		
	контроль (група 1)	пародонтит (група 2)	пародонтит на тлі гастриту (група 3)
	Кількість мікроорганізмів у змивах, КУО/см <sup>3</sup>		
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,37×10 <sup>2</sup> (0,31×10 <sup>2</sup> ; 0,41×10 <sup>2</sup> )	6,50×10 <sup>2</sup> (5,45×10 <sup>2</sup> ; 7,15×10 <sup>2</sup> )	9,50×10 <sup>2</sup> (8,75×10 <sup>2</sup> ; 11,00×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=30,86, p<0,001*		
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001*	–
<i>S. aureus</i>	0 (0; 0,20×10 <sup>2</sup> )	2,50×10 <sup>2</sup> (2,30×10 <sup>2</sup> ; 3,00×10 <sup>2</sup> )	10,45×10 <sup>2</sup> (9,80×10 <sup>2</sup> ; 11,60×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=31,51, p<0,001*		
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001*	–
<i>Streptococcus spp.</i>	1,94×10 <sup>4</sup> (1,86×10 <sup>4</sup> ; 2,01×10 <sup>4</sup> )	4,53×10 <sup>4</sup> (3,89×10 <sup>4</sup> ; 5,31×10 <sup>4</sup> )	8,58×10 <sup>4</sup> (7,47×10 <sup>4</sup> ; 9,48×10 <sup>4</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=31,15, p<0,001*		
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001*	–

Примітки:

1. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні p<0,017.
2. p<sub>1-2</sub> – достовірність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 1 та 2 груп; p<sub>1-3</sub> – достовірність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 1 та 3 груп; p<sub>2-3</sub> – достовірність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 2 та 3 груп.
3. \* – статистично значущі результати.

Незважаючи на відсутність частотних відмінностей у виявленні ентерококів (*Enterococcus spp.* та *E. faecalis* зокрема), дослідженням встановлено, що рівень колонізації обома мікроорганізмами зростає за наявності як ізольованого пародонтиту, так і при поєднаній патології. Остання зумовлює підвищення рівня КУО/см<sup>3</sup> *Enterococcus spp.* удвічі при порівнянні з групою контролю, а також в 1,7 раза порівняно з аналогічним показником за ізольованого ураження пародонта (p<0,001).

Інтенсивність колонізації ротової порожнини *E. faecalis* зростає у 2,9 раза при порівнянні змивів в інтактній ротовій порожнині та за наявності пародонтиту (p<0,001), водночас розвиток пародонтиту на тлі супутнього гастриту призводить до більш суттєвих змін у кількісному складі ротової мікрофлори, зумовлюючи зрос-

тання колоній *E. faecalis* у 19 разів порівняно з контролем та у 6,7 раза порівняно з аналогічним показником за ізольованого ураження тканин пародонта ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.5). Отже, інтенсивний ріст *E. faecalis* може бути важливим фактором прогресування захворювань пародонта.

ТАБЛИЦЯ 3.5. Інтенсивність колонізації ентеробактеріями та ентерококами ротової порожнини у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гастриту (Me (Lq; Uq))

Вид мікроорганізмів	Група тварин		
	контроль (група 1)	пародонтит (група 2)	пародонтит на тлі гастриту (група 3)
	Кількість мікроорганізмів у змивах, КУО/см <sup>3</sup>		
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,90×10 <sup>2</sup> (0,85×10 <sup>2</sup> ; 1,00×10 <sup>2</sup> )	4,45×10 <sup>2</sup> (3,88×10 <sup>2</sup> ; 4,70×10 <sup>2</sup> )	5,93×10 <sup>2</sup> (5,30×10 <sup>2</sup> ; 6,80×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса H=30,04, p<0,001*		
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001*	–
<i>E. coli</i>	0 (0; 0,18×10 <sup>2</sup> )	0,48×10 <sup>2</sup> (0,15×10 <sup>2</sup> ; 0,88×10 <sup>2</sup> )	3,35×10 <sup>2</sup> (2,45×10 <sup>2</sup> ; 4,00×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса H=27,53, p<0,001*		
	p <sub>1-2</sub> =0,004* p <sub>1-3</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001*	–
<i>Enterococcus spp.</i>	4,13×10 <sup>2</sup> (3,68×10 <sup>2</sup> ; 4,65×10 <sup>2</sup> )	4,98×10 <sup>2</sup> (4,73×10 <sup>2</sup> ; 5,23×10 <sup>2</sup> )	8,60×10 <sup>2</sup> (7,05×10 <sup>2</sup> ; 9,28×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса H=27,44, p<0,001*		
	p <sub>1-2</sub> =0,003* p <sub>1-3</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001*	–
<i>E. faecalis</i>	0,35×10 <sup>2</sup> (0,15×10 <sup>2</sup> ; 0,58×10 <sup>2</sup> )	1,00×10 <sup>2</sup> (0,68×10 <sup>2</sup> ; 1,28×10 <sup>2</sup> )	6,68×10 <sup>2</sup> (5,75×10 <sup>2</sup> ; 8,13×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса H=29,63, p<0,001*		
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001*	–

Примітки:

1. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні  $p < 0,017$ .
2. p<sub>1-2</sub> – достовірність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 1 та 2 груп; p<sub>1-3</sub> – достовірність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 1 та 3 груп; p<sub>2-3</sub> – достовірність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 2 та 3 груп.
3. \* – статистично значущі результати.



Результати дослідження засвідчили інтенсивний ріст грибкової флори в ротовій порожнині при наявності пародонтної інфекції (ізольованої ( $4,34 \times 10^3$ ) чи на тлі гастриту ( $7,06 \times 10^3$  КУО/см<sup>3</sup>)) порівняно з групою контролю ( $0,27 \times 10^3$  КУО/см<sup>3</sup>) ( $p < 0,001$  для критерію Краскела – Уолліса). Отже, наявність супутнього хронічного гастриту зумовлює посилення контамінації грибами ротової порожнини тварин з генералізованим пародонтитом в 1,6 раза.

У 208 разів збільшується кількість КУО *Candida albicans* у групі з пародонтитом порівняно з групою з інтактним пародонтом, вказані зміни наростають при розвитку пародонтиту на тлі гастриту (більш ніж у 800 разів порівняно з контролем) (табл. 3.6). Аналізуючи ці дані, можна зробити висновок, що хронічний гастрит достовірно (в 4,1 раза) посилює інтенсивність колонізації *Candida albicans* ротової порожнини тварин з генералізованим пародонтитом.

Відомо, що *Candida albicans* є патогеном, який зазвичай не здатний викликати захворювання за умови здорового імунітету, проте при ослабленій імунній системі, що може бути, наприклад, при хронічному атрофічному гастриті, він здатен виступати вірулентним фактором шляхом коагрегації з деякими бактеріями.

Лакто- і біфідобактерії виявлялись з однаковою частотою в трьох обстежених групах, однак інтенсивність колонізації достовірно знижується при пародонтиті порівняно з контрольною групою для *Lactobacillus spp.* (у 9 разів) та для *Bifidobacterium spp.* (у 13,8 раза). При приєднанні супутньої патології (гастриту) зміни стають більш вираженими: кількість лактобактерій зменшується у 37 разів, біфідобактерій – у 26 разів ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем (табл. 3.6). Варто зазначити, що зниження кількості лакто- і біфідобактерій у тварин з пародонтитом і супутнім атрофічним гастритом була нижчою достовірно порівняно з аналогічними показниками у щурів з пародонтитом без супутньої соматичної патології.

Зменшення кількості лакто- та біфідобактерій зумовлене інтенсивним ростом інших патогенів і може слугувати обґрунтуванням необхідності включення пробіотиків у схеми лікування пародонтиту та гастриту.

При відсутності відмінностей у частоті виділення бактероїдів ( $p > 0,05$ ) у трьох досліджуваних групах за результатами кількісного аналізу встановлено достовірне зменшення їх кількості в ротовій порожнині за наявності пародонтиту ( $8,51 \times 10^4$  КУО/см<sup>3</sup> – у контрольній групі та  $0,45 \times 10^4$  КУО/см<sup>3</sup> – при пародонтиті) ( $p < 0,001$ ). Попарне порівняння груп із пародонтитом засвідчило достовірне ( $p < 0,001$ ) зменшення бактерій цього роду (утричі) при супутньому ураженні шлунка (табл. 3.7). Зниження при пародонтиті та, особливо, при пародонтиті на тлі хронічного гастриту інтенсивності колонізації бактероїдами, які є представниками нормальної мікрофлори шлунково-кишкового тракту, безумовно, робить свій внесок у патогенез як пародонтиту, так і гастриту.

Достовірні відмінності у частоті виділення культури *P. aeruginosa* між контрольною та дослідними групами корелюють з даними кількісного аналізу. З'ясовано, що інтенсивність колонізації *P. aeruginosa* у групі з ізольованим пародонтитом є у 18 разів вищою порівняно з контролем, водночас наявність поєднаної

дентальної та гастропатології зумовлює вираженіші зміни – кількість КУО зростає у 112 разів порівняно з контролем.

ТАБЛИЦЯ 3.6. Інтенсивність колонізації грибами, лакто- та біфідобактеріями ротової порожнини у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гастриту (Me (Lq; Uq))

Вид мікроорганізмів	Група тварин		
	контроль (група 1)	пародонтит (група 2)	пародонтит на тлі гастриту (група 3)
	Кількість мікроорганізмів у змивах, КУО/см <sup>3</sup>		
Гриби	0,27×10 <sup>3</sup> (0,25×10 <sup>3</sup> ; 0,39×10 <sup>3</sup> )	4,34×10 <sup>3</sup> (3,86×10 <sup>3</sup> ; 4,54×10 <sup>3</sup> )	7,06×10 <sup>3</sup> (6,44×10 <sup>3</sup> ; 7,55×10 <sup>3</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса H=31,16, p<0,001*		
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001*	–
<i>Candida albicans</i>	0,03×10 <sup>2</sup> (0; 0,1×10 <sup>2</sup> )	6,25×10 <sup>2</sup> (4,45×10 <sup>2</sup> ; 7,10×10 <sup>2</sup> )	25,45×10 <sup>2</sup> (24,55×10 <sup>2</sup> ; 28,15×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса H=31,29, p<0,001*		
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001*	–
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,82×10 <sup>4</sup> (7,01×10 <sup>4</sup> ; 8,58×10 <sup>4</sup> )	0,87×10 <sup>4</sup> (0,75×10 <sup>4</sup> ; 0,94×10 <sup>4</sup> )	0,21×10 <sup>4</sup> (0,19×10 <sup>4</sup> ; 0,24×10 <sup>4</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса H=31,14, p<0,001*		
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001*	–
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,54×10 <sup>4</sup> (7,96×10 <sup>4</sup> ; 9,51×10 <sup>4</sup> )	0,62×10 <sup>4</sup> (0,54×10 <sup>4</sup> ; 0,73×10 <sup>4</sup> )	0,33×10 <sup>4</sup> (0,24×10 <sup>4</sup> ; 0,43×10 <sup>4</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса H=30,30, p<0,001*		
	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001*	p <sub>2-3</sub> <0,001*	–

Примітки:

1. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні p<0,017.

2. p<sub>1-2</sub> – достовірність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 1 та 2 груп; p<sub>1-3</sub> – достовірність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 1 та 3 груп; p<sub>2-3</sub> – достовірність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 2 та 3 груп.

3. \* – статистично значущі результати.

За результатами порівняльного аналізу інтенсивності колонізації *P. aeruginosa* у 2-й та 3-й дослідних групах також встановлено достовірні ( $p < 0,001$ ) відмінності. У групі щурів з поєднаною патологією цей показник був в 6,1 раза вищим, ніж у тварин з пародонтитом без гастриту (табл. 3.7). Підвищений рівень *P. aeruginosa* при пародонтиті можна пов'язати із здатністю цього мікроорганізму до інвазії в епітеліальні клітини, а також системною дисемінацією.

ТАБЛИЦЯ 3.7. Інтенсивність колонізації бактероїдами, *P. aeruginosa* ротової порожнини у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гастриту (Me (Lq; Uq)) та аналіз кількості МАФАНМ у відповідних групах

Вид мікроорганізмів	Група тварин		
	контроль (група 1)	пародонтит (група 2)	пародонтит на тлі гастриту (група 3)
	Кількість мікроорганізмів у змивах, КУО/см <sup>3</sup>		
Бактероїди	8,51×10 <sup>4</sup> (7,62×10 <sup>4</sup> ; 9,56×10 <sup>4</sup> )	0,45×10 <sup>4</sup> (0,42×10 <sup>4</sup> ; 0,57×10 <sup>4</sup> )	0,15×10 <sup>4</sup> (0,14×10 <sup>4</sup> ; 0,20×10 <sup>4</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=31,14, $p < 0,001^*$		
	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$	$p_{2-3} < 0,001^*$	–
<i>P. aeruginosa</i>	0,03×10 <sup>2</sup> (0; 0,13×10 <sup>2</sup> )	0,55×10 <sup>2</sup> (0,30×10 <sup>2</sup> ; 1,00×10 <sup>2</sup> )	3,35×10 <sup>2</sup> (2,63×10 <sup>2</sup> ; 4,05×10 <sup>2</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=29,21, $p < 0,001^*$		
	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$	$p_{2-3} < 0,001^*$	–
Кількість МАФАНМ, КУО/мл змиви	1,10×10 <sup>5</sup> (0,96×10 <sup>5</sup> ; 1,35×10 <sup>5</sup> )	1,75×10 <sup>5</sup> (1,50×10 <sup>5</sup> ; 1,96×10 <sup>5</sup> )	3,90×10 <sup>5</sup> (3,20×10 <sup>5</sup> ; 4,30×10 <sup>5</sup> )
	Критерій Краскела – Уолліса Н=28,94, $p < 0,001^*$		
	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} < 0,001^*$	$p_{2-3} < 0,001^*$	–

Примітки:

1. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні  $p < 0,017$ .
2.  $p_{1-2}$  – достовірність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 1 та 2 груп;  $p_{1-3}$  – достовірність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 1 та 3 груп;  $p_{2-3}$  – достовірність критерію Манна – Уїтні при порівнянні 2 та 3 груп.
3. \* – статистично значущі результати.

Кількість мезофільних аеробних та факультативно анаеробних мікроорганізмів (МАФАНМ) відповідно до результатів нашого дослідження статистично суттєво залежить від стану здоров'я ротової порожнини, а також шлунка. Це підтверджується наявністю статистично значущих відмінностей у рівні МАФАНМ у групах контролю,

при пародонтиті та при пародонтиті на тлі супутнього гастриту –  $1,10 \times 10^5$  КУО/мл змиву,  $1,75 \times 10^5$  КУО/мл змиву та  $3,90 \times 10^5$  КУО/мл змиву відповідно (коефіцієнт достовірності критерію Краскела – Уолліса  $p < 0,001$ ) (табл. 3.7).

Отже, при генералізованому ліпополісахаридному пародонтиті відбувається достовірне зростання кількості колонієутворюючих одиниць певних досліджуваних мікроорганізмів (*Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *E. faecalis*, грибів, *Candida albicans*, *P. aeruginosa*) та кількості мезофільних аеробних та анаеробних мікроорганізмів, з одночасним зниженням рівня *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та бактероїдів. Наявність супутньої гастроентерологічної патології (хронічного атрофічного гастриту) призводить до статистично достовірного посилення всіх вищезазначених показників у тварин з пародонтитом.

Однонаправленість змін засвідчує наявність взаємозв'язку між якісним і кількісним складом орального мікробіому та розвитком ураження як тканин пародонта, так і слизової оболонки шлунка. Зазначений взаємозв'язок може бути зумовлений як порушенням орального та гастроінтестинального мікробіому, так і впливом системних прозапальних факторів.

Результати проведеного дослідження дозволили виокремити ряд мікроорганізмів, зміна інтенсивності колонізації яких створює підґрунтя для розвитку пародонтиту та гастриту. Зважаючи на наростання вказаних змін при супутньому гастриті, слід враховувати фактор коморбідності на етапі не лише діагностики пародонтиту, але і його лікування.

### **3.3. ОСОБЛИВОСТІ ДИСБІОЗУ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕРТА ГІПОТИРЕОЗУ**

Для оцінки ступеня пародонтопатогенності мікрофлори ротової порожнини ми визначали активність ензиму уреазу, яка не продукується соматичними клітинами, проте синтезується патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами.

Встановлено, що активність уреазу у гомогенаті пародонта щурів із змодельованим пародонтитом збільшилася у 3,1 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – в 5,1 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 3,8 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи (табл. 3.8).

Варто вказати, що активність уреазу у гомогенаті пародонта гіпертиреоїдних щурів на 65,4 % вірогідно перевищувала даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології та на 36,5 % ( $p < 0,01$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу.

У тварин із пародонтитом на тлі гіпотиреозу даний показник на 21,2 % ( $p < 0,05$ ) перевищував аналогічні дані за умови пародонтиту без супутньої патології.

Проведений нами кореляційний аналіз (табл. 3.9) виявив зворотний зв'язок середньої сили між активністю уреазу у гомогенаті пародонта і концентрацією ТТГ

у сироватці крові ( $r=-0,70$ ;  $p<0,05$ ) та прямий зв'язок середньої сили із концентрацією в  $T_3$  і в  $T_4$  у гіпертиреοїдних тварин ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$  і  $r=0,58$ ;  $p<0,05$  відповідно).

Активність лізоциму в гомогенаті пародонта щурів із змодельованим пародонтитом зменшилася у 2,0 рази ( $p<0,001$ ). У тварин з пародонтитом на тлі дисфункції щитоподібної залози зміни активності лізоциму були різноспрямованими. Так, у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник вірогідно збільшився на 13,9 %, у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – зменшився у 1,9 рази ( $p<0,001$ ) відносно контрольної групи.

ТАБЛИЦЯ 3.8. Показники дисбіозу в щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M\pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Гомогенат пародонта				
Уреаза, мккат/кг	0,70±0,05	2,17±0,12 $p_1<0,001$	3,59±0,24 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	2,63±0,17 $p_1<0,001$ $p_3<0,05$ $p_4<0,01$
Лізоцим, Од/кг	219,06±8,82	108,87±6,44 $p_1<0,001$	249,46±9,94 $p_1<0,05$ $p_2<0,001$	113,0±5,85 $p_1<0,001$ $p_3>0,05$ $p_1<0,001$

Примітки:

1.  $p_1$  – вірогідність відмінностей між контрольною і дослідними групами.
2.  $p_2$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.
3.  $p_3$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.
4.  $p_4$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Порівнюючи між собою активність лізоциму в тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу і у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу, встановлено переважання даного показника у 2,2 рази ( $p<0,001$ ) у тварин з гіпертиреозом. Варто вказати, що активність лізоциму в гомогенаті пародонта гіпертиреοїдних щурів у 2,3 рази вірогідно перевищувала даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології. При цьому активність лізоциму в гомогенаті пародонта гіпотиреοїдних щурів вірогідно не відрізнялася від показника тварин із змодельованим пародонтитом.

Проведений нами кореляційний аналіз виявив зворотний зв'язок середньої сили між активністю лізоциму в гомогенаті пародонта та концентрацією ТТГ у сироватці крові ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ) і прямий сильний зв'язок із концентрацією в  $T_3$  ( $r=0,78$ ;  $p<0,01$ ) у гіпертиреοїдних тварин (табл. 3.9).

У гіпотиреоїдних щурів не виявлено вірогідних кореляційних взаємодій між активністю уреази і лізоциму в гомогенаті пародонта та концентрацією вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону в сироватці крові.

ТАБЛИЦЯ 3.9. Кореляційні зв'язки між активністю уреази і лізоциму в гомогенаті пародонта та концентрацією вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону в сироватці крові

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
ТТГ, мМО/л	Уреаза, мккат/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,70	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,40	>0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Уреаза, мккат/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,59	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,39	>0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Уреаза, мккат/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,58	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,53	>0,05
ТТГ, мМО/л	Лізоцим, Од/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,62	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,03	>0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Лізоцим, Од/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,78	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,37	>0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Лізоцим, Од/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,48	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,26	>0,05

### 3.4. ОСОБЛИВОСТІ ПРОДУКЦІЇ РЕАКТАНТІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЦИТОКІНІВ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОЇ МОДЕЛІ ПАРОДОНТИТУ БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ

Пародонтопатогенна мікрофлора є джерелом ендотоксинів, які, крім безпосередньої шкідливої дії на тканини пародонта, потрапляючи в кров, стимулюють підвищену продукцію реактантів гострої фази запалення, у тому числі й С-реактивного протеїну (СРП).

Результати наших досліджень показали, що вміст СРП у сироватці крові щурів із ліпополісахаридним пародонтитом збільшився на 25,8 % ( $p < 0,02$ ) відносно контрольної групи (табл. 3.10). У щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник зріс на 54,8 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

ТАБЛИЦЯ 3.10. Зміни вмісту С-реактивного протеїну в сироватці крові та гомогенаті пародонта щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу (M±m, n=12)

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Сироватка крові				
С-реактивний протеїн, мг/л	0,31±0,02	0,39±0,02 p <sub>1</sub> <0,02	0,48±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	0,36±0,03 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>4</sub> <0,01
Гомогенат пародонта				
С-реактивний протеїн, мг/кг	0,26±0,02	0,41±0,03 p <sub>1</sub> <0,002	0,72±0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,58±0,04 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,01 p <sub>4</sub> <0,05

Примітки:

1. p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей між контрольною і дослідними групами.
2. p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.
3. p<sub>3</sub> – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.
4. p<sub>4</sub> – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Варто вказати, що вміст СРП у сироватці крові гіпертиреоїдних щурів на 23,1 % вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології та на 33,3 % (p<0,01) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу (рис. 3.6). При цьому у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст СРП у сироватці крові вірогідно не змінився як відносно контрольної групи, так і відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

У гомогенаті пародонта вміст СРП у тварин із змодельованим пародонтитом збільшився на 57,7 % (p<0,002), а у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – в 2,2 раза (p<0,001) відносно контрольної групи. Найбільш виражене зростання даного показника встановлено у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.

Порівнюючи між собою отримані показники у тварин різних дослідних груп, ми виявили виражені відмінності у вмісті СРП у гомогенаті пародонта: у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпертиреозу – перевищення на 75,6 % у гіпертиреоїдних щурів (p<0,001); у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпотиреозу – перевищення на 41,5 % у гіпотиреоїдних щурів (p<0,01); у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу та у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу встановлено вищі значення концентрації СРП у гіпертиреоїдних щурів (на 24,1 % (p<0,05)).

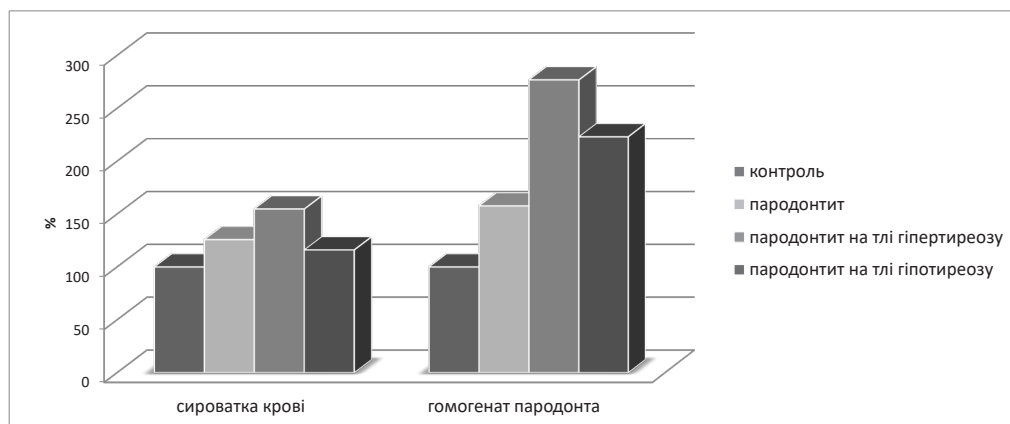


РИСУНОК 3.6. Зміни вмісту СРП у сироватці крові та гомогенаті пародонта щурів за умови пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції.

Проведений кореляційний аналіз (табл. 3.11) виявив сильний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом СРП і концентрацією ТТГ ( $r=-0,72$ ;  $p<0,01$ ), прямий зв'язок середньої сили між вмістом СРП і концентрацією  $вТ_4$  ( $r=0,70$ ;  $p<0,05$ ) та сильний прямий кореляційний зв'язок між вмістом СРП і концентрацією  $вТ_3$  ( $r=0,86$ ;  $p<0,01$ ) у сироватці крові гіпертиреоїдних тварин. У гомогенаті пародонта гіпертиреоїдних тварин встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом СРП і концентрацією ТТГ ( $r=-0,83$ ;  $p<0,01$ ) та прямі зв'язки середньої сили між вмістом СРП і концентрацією  $вТ_4$  і  $вТ_3$  ( $r=0,70$ ;  $p<0,05$  та  $r=0,64$ ;  $p<0,05$  відповідно).

У гіпотиреоїдних тварин не виявлено вірогідних кореляційних зв'язків між вмістом СРП і тиреоїдними гормонами ні у сироватці крові, ні у гомогенаті пародонта.

Запальні захворювання пародонта розглядають не лише як локальне запалення тканин, що оточують зуб, викликане мікрофлорою зубної бляшки, але і як реакцію організму на бактеріальну інфекцію. Цитокіни є універсальними медіаторами запалення, а фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) є одним із основних медіаторів, що визначає розвиток і прогресування запалення у тканинах пародонта.

Результати наших досліджень показали, що вміст TNF- $\alpha$  у сироватці крові щурів із ліпополісахаридним пародонтитом збільшився у 1,9 раза ( $p<0,001$ ) відносно контрольної групи (табл. 3.12). У щурів із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник зріс у 2,6 раза ( $p<0,001$ ) відносно контрольної групи.

Варто вказати, що вміст TNF- $\alpha$  у сироватці крові гіпертиреоїдних щурів на 41,1 % вірогідно перевищував величину даного показника за умови пародонтиту без супутньої патології та на 18,6 % ( $p<0,02$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. При цьому у тварин із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпотиреозу



вміст TNF-α у сироватці крові також вірогідно зріс у 2,2 раза відносно контрольної групи, перевищуючи при цьому величину даного показника на 18,9 % ( $p < 0,05$ ) відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

ТАБЛИЦЯ 3.11. Кореляційні зв'язки між вмістом СРП та рівнем вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
Сироватка крові				
ТТГ, мМО/л	СРП, мг/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,72	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,08	>0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	СРП, мг/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,86	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,37	>0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	СРП, мг/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,70	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,19	>0,05
Гомогенат пародонта				
ТТГ, мМО/л	СРП, мг/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,83	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,27	>0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	СРП, мг/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,64	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,26	>0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	СРП, мг/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,70	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,38	>0,05

ТАБЛИЦЯ 3.12. Зміни цитокинового профілю у сироватці крові щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
TNF-α, пг/мл	5,25±0,66	9,79±0,49 $p_1 < 0,001$	13,81±0,32 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	11,64±0,67 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,02$
IL-1β, пг/мл	8,31±0,62	13,57±0,78 $p_1 < 0,001$	20,56±1,06 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	14,93±0,32 $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,001$

Продовження табл. 3.12

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
IL-4, пг/мл	26,43±1,90	15,74±0,68 $p_1 < 0,001$	13,74±0,52 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	22,93±0,90 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
IL-10, пг/мл	16,53±0,71	8,05±0,65 $p_1 < 0,001$	4,98±0,20 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	6,15±0,44 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
IL-1 $\beta$ /IL-10	0,52±0,06	1,90±0,27 $p_1 < 0,001$	4,24±0,34 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,67±0,33 $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,01$

Примітки. Тут і в наступних таблицях розділу:

1.  $p_1$  – вірогідність відмінностей між контрольною і дослідними групами.
2.  $p_2$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.
3.  $p_3$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.
4.  $p_4$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

У супернатанті гомогенату пародонта вміст TNF- $\alpha$  у тварин із ліпополісахаридним пародонтитом збільшився у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи (табл. 3.13).

ТАБЛИЦЯ 3.13. Зміни цитокінового профілю у гомогенаті пародонта щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
TNF- $\alpha$ , пг/мг	1,70±0,20	4,05±0,37 $p_1 < 0,001$	5,61±0,32 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	4,67±0,24 $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$
IL-1 $\beta$ , пг/мг	4,55±0,36	9,07±0,65 $p_1 < 0,001$	13,41±0,60 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	10,84±0,29 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,01$

Продовження табл. 3.13

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
IL-4, пг/мг	11,80±0,76	5,91±0,17 $p_1 < 0,001$	4,78±0,20 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,002$	6,81±0,26 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,02$ $p_4 < 0,001$
IL-10, пг/мг	7,21±0,30	3,11±0,15 $p_1 < 0,001$	1,89±0,15 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,26±0,13 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,002$ $p_4 > 0,05$
IL-1 $\beta$ /IL-10	0,63±0,04	3,01±0,28 $p_1 < 0,001$	7,99±1,08 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	5,10±0,54 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,002$ $p_4 < 0,01$

Найбільш виражено зміст TNF- $\alpha$  змінився у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу (рис. 3.7). Порівнюючи між собою отримані показники у тварин різних дослідних груп, ми виявили вірогідні відмінності у концентраціях TNF- $\alpha$ : у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпертиреозу – перевищення на 38,5 % у гіпертиреоїдних щурів ( $p < 0,01$ ); у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу та у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу встановлено вищі значення вмісту TNF- $\alpha$  у гіпертиреоїдних щурів (на 20,1 % ( $p < 0,05$ )).

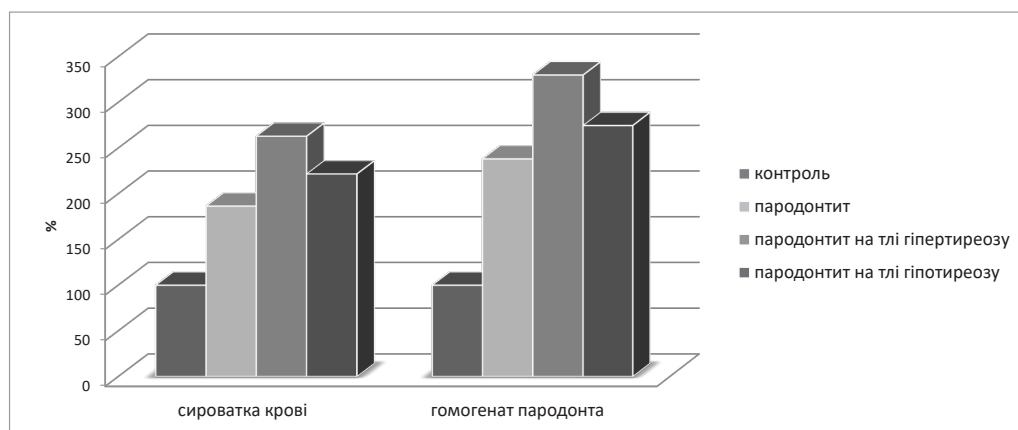


РИСУНОК 3.7. Зміни вмісту TNF- $\alpha$  за умови пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції.

Зіставляючи отримані результати у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпотиреозу, вірогідних змін не встановлено.

IL-1 є системою із трьох цитокінів: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra та двох рецепторів R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub>. Домінуючою формою IL-1 є багатофункціональний IL-1 $\beta$ , основними продуцентами якого є макрофаги і моноцити, а також лімфоцити, фібробласти, ендотеліоцити.

У своїх дослідженнях ми відмітили менш значне зростання вмісту IL-1 $\beta$  за умови пародонтиту без супутньої патології, ніж TNF- $\alpha$ . Так, у сироватці крові щурів із ліпополісахаридним пародонтитом даний показник зріс в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи (рис. 3.8).

У щурів із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпертиреозу вміст IL-1 $\beta$  зріс в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Варто вказати, що вміст IL-1 $\beta$  у сироватці крові гіпертиреоїдних щурів вірогідно перевищував величину даного показника як за умови пародонтиту без супутньої патології, так і за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу (рис. 3.8).

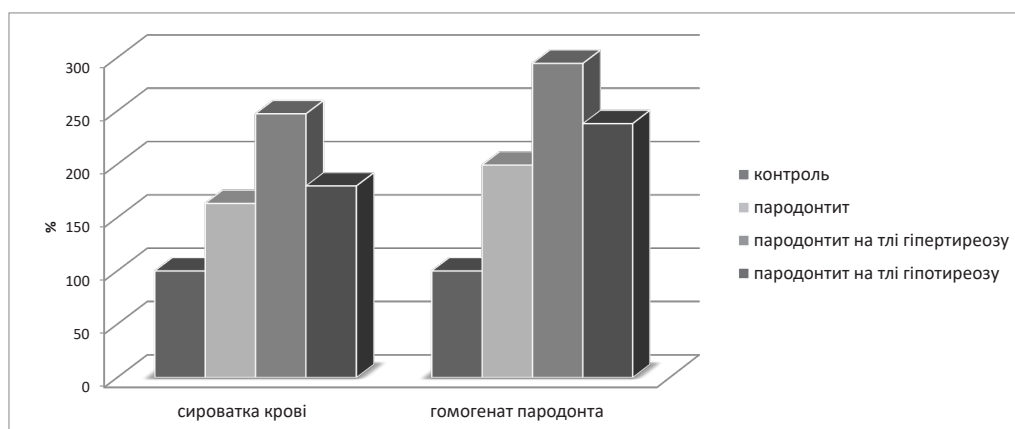


РИСУНОК 3.8. Зміни вмісту IL-1 $\beta$  за умови пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції.

При цьому у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст IL-1 $\beta$  у сироватці крові також вірогідно зріс відносно контрольної групи, проте вірогідно не відрізнявся відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

У супернатанті гомогенату пародонта вміст IL-1 $\beta$  у тварин із ліпополісахаридним пародонтитом збільшився у 2,0 рази ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – в 2,4 рази ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Найбільш виражено даний показник змінився у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу. Порівнюючи між собою отримані показники у тварин різних дослідних груп, ми виявили вірогідні відмінності у вмісті IL-1 $\beta$ : у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на фоні гіпертиреозу – перевищення на 47,9% у гіпертиреоїдних щурів ( $p < 0,001$ ); у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на фоні гіпотиреозу –

перевищення на 19,5 % у гіпотиреоїдних щурів ( $p < 0,05$ ); у тварин з пародонтитом на фоні гіпертиреозу та у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу встановлено вищі значення концентрації IL-1 $\beta$  у гіпертиреоїдних щурів (на 23,7 % ( $p < 0,01$ )).

Серед великої групи цитокінів інтерлейкін-4 (IL-4) посідає особливе місце, позаяк проявляє як про-, так і протизапальну дію. Результати наших досліджень показали, що вміст IL-4 у сироватці крові щурів із ліпополісахаридним пародонтитом зменшився на 40,4 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. У щурів із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник зменшився на 48,0 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

Варто вказати, що вміст IL-4 у сироватці крові гіпертиреоїдних щурів на 12,7 % був вірогідно нижчим даного показника за умови пародонтиту без супутньої патології та на 40,1 % ( $p < 0,001$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу (рис. 3.9). При цьому у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст IL-4 у сироватці крові вірогідно не відрізнявся відносно контрольної групи, перевищуючи при цьому величину даного показника на 45,7 % ( $p < 0,05$ ) відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

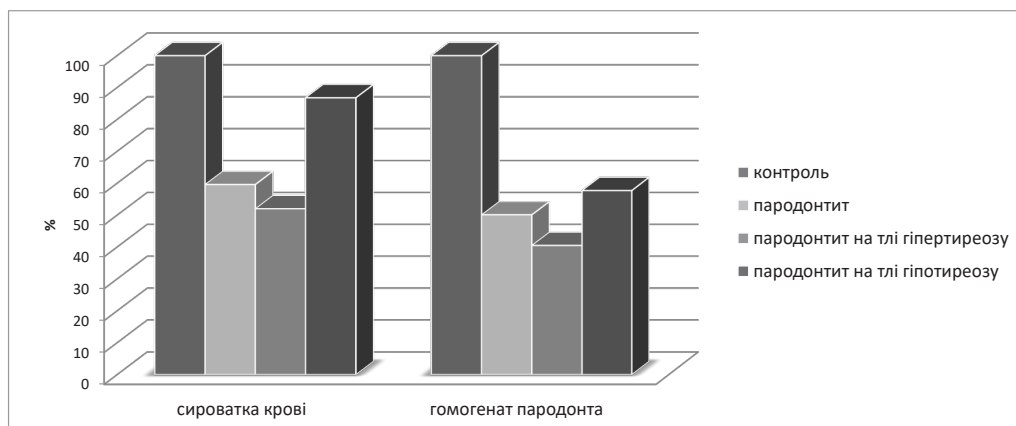


РИСУНОК 3.9. Зміни вмісту IL-4 за умови пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції.

У супернатанті гомогенату пародонта вміст IL-4 у тварин із ліпополісахаридним пародонтитом зменшився на 49,9 % ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – на 42,3 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Найбільш виражено даний показник змінився у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – зменшився на 59,5 % ( $p < 0,001$ ). Порівнюючи між собою отримані показники у тварин різних дослідних груп, ми виявили вірогідні відмінності у вмісті IL-4: у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на фоні гіпертиреозу – перевищення на 23,6 % у тварин з пародонтитом без супутньої патології ( $p < 0,001$ ); у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпотиреозу – перевищення на 15,2 %

у гіпотиреоїдних щурів ( $p < 0,02$ ); у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу та у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу встановлено вищі значення концентрації IL-4 у гіпотиреоїдних щурів (на 42,5 % ( $p < 0,001$ )).

Інтерлейкін 10 (IL-10) відноситься до антизапальних цитокінів. У сироватці крові щурів із ліпополісахаридним пародонтитом даний показник зменшився на 51,3 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. У щурів із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпертиреозу концентрація IL-10 зменшилася на 69,9 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Варто вказати, що вміст IL-10 у сироватці крові гіпертиреїдних щурів на 38,1 % був вірогідно нижчим даного показника за умови пародонтиту без супутньої патології та на 19,0 % ( $p < 0,05$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. При цьому у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст IL-10 у сироватці крові також вірогідно зменшився на 62,8 % відносно контрольної групи та був на 23,6 % ( $p < 0,05$ ) нижчим відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

У супернатанті гомогенату пародонта вміст IL-10 у тварин із ліпополісахаридним пародонтитом зменшився на 56,9 % ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – на 68,7 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи (рис. 3.10).

Найбільш виражено вміст IL-10 змінився у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – зменшився на 73,8 % ( $p < 0,001$ ). Порівнюючи між собою отримані показники у тварин різних дослідних груп, ми виявили вірогідні відмінності у вмісті IL-10: у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпертиреозу – перевищення на 64,6 % у тварин з пародонтитом без супутньої патології ( $p < 0,001$ ); у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпотиреозу – перевищення на 37,6 % у щурів з пародонтитом без супутньої патології ( $p < 0,002$ ). Зіставляючи отримані результати у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу і пародонтитом на тлі гіпотиреозу, вірогідних змін не встановлено.

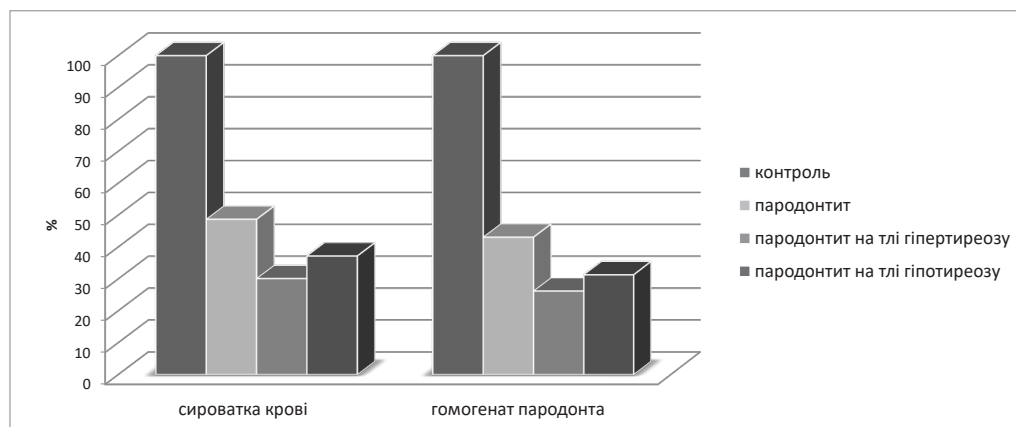


РИСУНОК 3.10. Зміни вмісту IL-10 за умови пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції.

Величина співвідношення у сироватці крові цитокінів з прозапальною та протизапальною активністю (IL-1 $\beta$ /IL-10) у щурів із ліпополісахаридним пародонтитом вірогідно збільшилася в 3,7 раза відносно контрольної групи. У щурів із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник вірогідно зріс у 8,2 раза відносно контрольної групи (рис. 3.11).

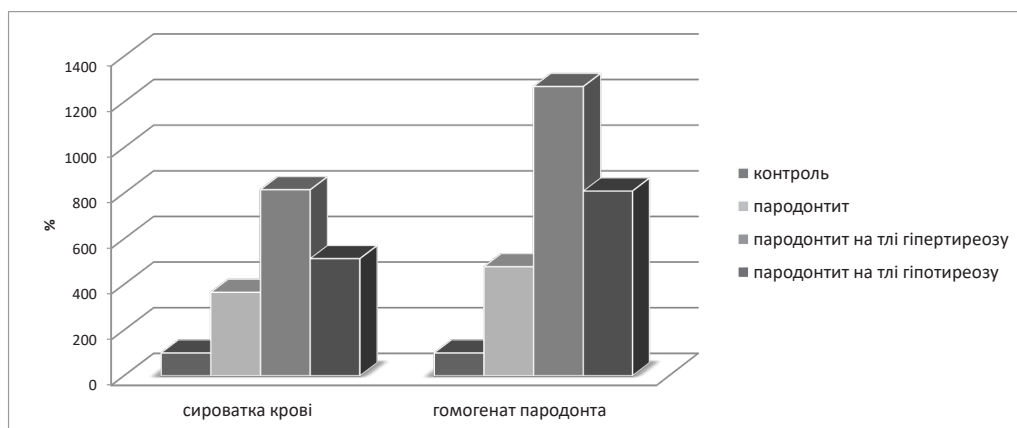


РИСУНОК 3.11. Зміни співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-10 за умови пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції.

Варто вказати, що співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-10 у гіпертиреоїдних щурів у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) перевищувало дані за умови пародонтиту без супутньої патології та в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. При цьому у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-10 у сироватці крові також підвищувалося у 5,1 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи, але вірогідно не відрізнялося відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

Щодо зміни величини співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-10 у супернатанті гомогенату пародонта, то наші результати свідчать про те, що у щурів із змодельованим пародонтитом зафіксовано його вірогідне збільшення у 4,8 раза відносно контрольної групи. У щурів із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник вірогідно зріс у 12,7 раза відносно контрольної групи. Варто вказати, що співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-10 у гіпертиреоїдних щурів у 2,7 раза ( $p < 0,001$ ) перевищувало дані за умови пародонтиту без супутньої патології та у 1,6 раза ( $p < 0,01$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. При цьому у тварин із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпотиреозу співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-10 у супернатанті гомогенату пародонта також підвищувалося у 8,1 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи, вірогідно перевищуючи в 1,7 раза дані групи з пародонтитом без супутньої патології.

Проведений кореляційний аналіз між вмістом TNF- $\alpha$  у сироватці крові та рівнем тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу (табл. 3.14) виявив зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,69$ ;  $p<0,05$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з  $вТ_4$  ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$ ).

Щодо взаємозв'язку вмісту TNF- $\alpha$  сироватки крові та рівнем тиреоїдних гормонів у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу, то встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з  $вТ_4$  ( $r=-0,60$ ;  $p<0,05$ ).

ТАБЛИЦЯ 3.14. Кореляційні зв'язки між вмістом TNF- $\alpha$  та рівнем вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
Сироватка крові				
ТТГ, мМО/л	TNF- $\alpha$ , пг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,69	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,18	>0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	TNF- $\alpha$ , пг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,51	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,52	>0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	TNF- $\alpha$ , пг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,61	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,60	<0,05
Гомогенат пародонта				
ТТГ, мМО/л	TNF- $\alpha$ , пг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,62	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,37	>0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	TNF- $\alpha$ , пг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,39	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,59	<0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	TNF- $\alpha$ , пг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,34	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,61	<0,05

Аналізуючи взаємодії між вмістом TNF- $\alpha$  у гомогенаті пародонта та рівнем тиреоїдних гормонів гіпертиреоїдних щурів, встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ). У гіпотиреоїдних щурів виявлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили як з  $вТ_3$  ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ), так і з  $вТ_4$  ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ).

Проведений кореляційний аналіз між вмістом IL-1 $\beta$  у сироватці крові та рівнем тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу (табл. 3.15) виявив зворотний сильний кореляційний зв'язок з ТТГ ( $r=-0,79$ ;  $p<0,01$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили з  $вТ_3$  ( $r=0,66$ ;  $p<0,05$ ) та прямий сильний кореляційний зв'язок з  $вТ_4$  ( $r=0,73$ ;  $p<0,01$ ).



ТАБЛИЦЯ 3.15. Кореляційні зв'язки між вмістом IL-1 $\beta$  та рівнем вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
Сироватка крові				
ТТГ, мМО/л	IL-1 $\beta$ , пг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,79	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,40	>0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	IL-1 $\beta$ , пг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,66	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,44	>0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	IL-1 $\beta$ , пг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,73	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,59	>0,05
Гомогенат пародонта				
ТТГ, мМО/л	IL-1 $\beta$ , пг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,62	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,46	>0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	IL-1 $\beta$ , пг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,60	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,51	>0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	IL-1 $\beta$ , пг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,43	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,68	<0,05

Щодо взаємозв'язку вмісту IL-1 $\beta$  сироватки крові та рівнем тиреоїдних гормонів у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу, то встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з вТ<sub>4</sub> ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ).

Аналіз взаємодії між вмістом IL-1 $\beta$  у гомогенаті пародонта та рівнем тиреоїдних гормонів гіпертиреїдних щурів засвідчив наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили з ТТГ ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ) та прямого кореляційного зв'язку середньої сили з вТ<sub>3</sub> ( $r=0,60$ ;  $p<0,05$ ). У гіпотиреоїдних щурів виявлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з вТ<sub>4</sub> ( $r=-0,68$ ;  $p<0,05$ ).

Проведений кореляційний аналіз між вмістом IL-4 у сироватці крові та рівнем тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу (табл. 3.16) виявив зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,79$ ;  $p<0,01$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили з вТ<sub>3</sub> ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ) та прямий сильний кореляційний зв'язок з вТ<sub>4</sub> ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ).

Щодо взаємозв'язку вмісту IL-4 сироватки крові та рівнем тиреоїдних гормонів у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу, то встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з вТ<sub>3</sub> ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ).

Аналізуючи взаємодії між вмістом IL-4 у гомогенаті пародонта та рівнем тиреоїдних гормонів гіпертиреїдних щурів, встановлено зворотний сильний кореляційний зв'язок з ТТГ ( $r=-0,81$ ;  $p<0,01$ ) та прямий кореляційний зв'язок

середньої сили з  $вТ_4$  ( $r=0,66$ ;  $p<0,05$ ). У гіпотиреоїдних щурів вірогідних кореляційних взаємодій між вмістом IL-4 у гомогенаті пародонта та рівнем тиреоїдних гормонів не виявлено.

ТАБЛИЦЯ 3.16. Кореляційні зв'язки між вмістом IL-4 та рівнем вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
Сироватка крові				
ТТГ, мМО/л	IL-4, пг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,70	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,27	>0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	IL-4, пг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,68	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,59	<0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	IL-4, пг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,68	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,37	>0,05
Гомогенат пародонта				
ТТГ, мМО/л	IL-4, пг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,81	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,49	>0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	IL-4, пг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,40	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,18	>0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	IL-4, пг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,66	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,30	>0,05

При проведенні кореляційного аналізу між вмістом IL-10 у сироватці крові та рівнем тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу (табл. 3.17) встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=0,67$ ;  $p<0,01$ ). Щодо взаємозв'язку вмісту IL-10 сироватки крові та рівнем тиреоїдних гормонів у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу, то виявлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,58$ ;  $p<0,05$ ) та прямий сильний кореляційний зв'язок з  $вТ_4$  ( $r=0,74$ ;  $p<0,01$ ).

Аналізуючи взаємодії між вмістом IL-10 у гомогенаті пародонта та рівнем тиреоїдних гормонів гіпертиреїдних щурів, встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок з ТТГ ( $r=0,71$ ;  $p<0,01$ ), зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з  $вТ_3$  ( $r=-0,65$ ;  $p<0,05$ ) та зворотний сильний кореляційний зв'язок з  $вТ_4$  ( $r=-0,76$ ;  $p<0,01$ ). У гіпотиреоїдних щурів виявлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,60$ ;  $p<0,05$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили з  $вТ_3$  ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ) та прямий сильний кореляційний зв'язок з  $вТ_4$  ( $r=0,71$ ;  $p<0,01$ ).

ТАБЛИЦЯ 3.17. Кореляційні зв'язки між вмістом IL-10 та рівнем вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону

Кореляційні зв'язки	Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$	
Сироватка крові				
ТТГ, мМО/л	IL-10, пг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,67	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,58	<0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	IL-10, пг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,33	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,56	>0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	IL-10, пг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,36	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,74	<0,01
Гомогенат пародонта				
ТТГ, мМО/л	IL-10, пг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,71	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,60	<0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	IL-10, пг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,65	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,58	<0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	IL-10, пг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,76	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,71	<0,01

Отже, ліпополісахарид-індуковане запалення пародонта у щурів супроводжується вірогідним підвищенням уреазної активності та зниженням активності лізоциму в гомогенаті пародонта, що свідчить про виражений ступінь дисбіозу і зниження рівня неспецифічного захисту. Дисбаланс тиреоїдних гормонів погіршує явища дисбіозу за умови ліпополісахаридного пародонтиту, особливо виражено при гіпертиреозі, що підтверджується переважанням уреазної активності на 65,4 % ( $p < 0,001$ ) відносно еутиреоїдних та на 36,5 % ( $p < 0,01$ ) відносно гіпотиреоїдних щурів. Структура мікробіоценозу порожнини рота, за умови ліпополісахаридного запалення пародонта у щурів, характеризується вірогідним зростанням кількості кокових форм та кандидозного обсіменіння.

За умови ліпополісахарид-індукованого пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції збільшується як видовий, так і кількісний склад мікрофлори ротової порожнини. Зіставляючи інтенсивність колонізації ротової порожнини мікроорганізмами у гіпер- та гіпотиреоїдних тварин, максимальні зміни встановлені для штамів *S. aureus*, *C. albicans* та *P. aeruginosa*, кількість яких переважає у гіпертиреоїдних щурів у 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), у 3,6 раза ( $p < 0,001$ ) та у 2,7 раза ( $p = 0,012$ ) відповідно.

Ліпополісахаридне запалення пародонта у щурів супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів на тлі зниження вмісту протизапальних та

вірогідним зростанням вмісту С-реактивного протеїну як у гомогенаті пародонта, так і у сироватці крові, що свідчить про розвиток не лише локальних запальних реакцій, але й системних. Тиреоїдна дисфункція посилює цитокиновий дисбаланс та вираження запалення при ліпополісахаридному пародонтиті, особливо виражено при гіпертиреозі, що підтверджується переважанням вмісту фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну- $1\beta$  та С-реактивного протеїну в гомогенаті пародонта на 38,5 % ( $p < 0,01$ ), 47,9 % ( $p < 0,001$ ) і 75,6 % ( $p < 0,001$ ) відносно еутиреоїдних щурів та на 20,1 % ( $p < 0,05$ ), 23,7 % ( $p < 0,01$ ) і 24,1 % ( $p < 0,05$ ), відповідно, відносно гіпотиреоїдних.

### **3.5. ІМУННА РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО АТРОФІЧНОГО ГАСТРИТУ**

Вагомим чинником, що визначає патогенез пародонтиту, є стан імунної системи. При пародонтитах порушується локальний і системний метаболізм, мають місце імунологічні та нейрорегуляторні розлади, що є наслідком індукції прозапальної експресії тканинних цитокинів, активації хемоатрактантів і втягнення в патологічний процес прозапальних клітин. Враховуючи роль імунної системи у розвитку запальних процесів, той факт, що при запаленні імунні та метаболічні процеси перебігають паралельно і в їх основі лежать загальні механізми, зв'язані з дисбалансом між продукцією про- і антизапальних цитокинів, можна передбачити, що фактори як місцевого, так і загального характеру, які викликають зниження імунної реактивності організму, сприятимуть прогресуванню запальних захворювань пародонта. Одним з таких факторів може бути захворювання шлунка. Водночас відомості про роль системи імунного захисту в механізмах формування запальних захворювань пародонта при хронічних гастритах суперечливі та потребують детальнішого вивчення.

Ми дослідили в експерименті зміни гуморальної ланки імунної системи (за кількістю імуноглобулінів класів А, М і G і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові) та цитокинового профілю (визначали рівень TNF- $\alpha$ , IL- $1\beta$ , IL-4, IL-10) при ліпополісахаридному запаленні тканин пародонта на фоні хронічного атрофічного гастриту.

У таблиці 3.18 наведено результати досліджень рівня імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у крові тварин з пародонтитом і хронічним атрофічним гастритом. Як можна побачити з наведених даних, під впливом ендотоксину грамнегативної мікрофлори ліпополісахариду гуморальна ланка імунної системи зазнавала суттєвих змін. На 14-ту добу після введення щурам ліпополісахариду в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) підвищувалася концентрація в сироватці крові імуноглобулінів класу А, М і G порівняно з інтактними тваринами. Відомо, що імуноглобуліни класу G є основними представниками антитіл. Тому, очевидно, що підвищення їх вмісту при пародонтиті є наслідком активації ефекторної ланки імунної системи у

відповідь на введення антигену ендотоксину мікрофлори. Спостерігалось також суттєве (в 1,7 раза,  $p < 0,05$ ) підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові тварин з генералізованим пародонтитом.

ТАБЛИЦЯ 3.18. Показники гуморального імунітету в щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на тлі хронічного атрофічного гастриту ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	гастрит	пародонтит + гастрит
IgA, г/л	0,22±0,02	0,34±0,02*	0,25±0,03	0,44±0,02*# <sup>o</sup>
IgM, г/л	0,84±0,04	1,28±0,15*	0,98±0,08	1,54±0,12*# <sup>o</sup>
IgG, г/л	14,20±1,22	21,15±1,80*	19,50±1,24*	28,24±1,45*# <sup>o</sup>
ЦІК, ум. од.	75,88±5,15	128,4±7,22*	115,4±7,45*	195,4±15,3*# <sup>o</sup>

Примітки:

1. \* – зміни достовірні порівняно з показниками інтактних тварин.
2. # – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з пародонтитом.
3. <sup>o</sup> – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з гастритом.

У щурів з гастритом достовірно (в 1,4 раза) підвищувався тільки рівень IgG. При атрофічному гастриті відбувається руйнування макромолекул слизової оболонки шлунка, посилення протеолітичних процесів у клітинах стінки шлунка, що може бути причиною виникнення автоімунних реакцій і появи протиорганних антитіл, тобто до підвищення у сироватці щурів з гастритом вмісту імуноглобулінів класу G. Саме цей клас імуноглобулінів найбільшою мірою бере участь в утворенні циркулюючих імунних комплексів. Перед тим як елімінувати з організму, ЦІК мають певний патогенний вплив на тканини. Як видно з таблиці 3.18, у щурів з гастритом вміст ЦІК у крові зростає в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ).

При найбільшому ступені концентрації всіх класів імуноглобулінів, а також ЦІК, підвищувалися у сироватці крові тварин з генералізованим пародонтитом, що розвивався на фоні хронічного гастриту. У цьому випадку вміст в сироватці імуноглобуліну G підвищувався майже вдвічі порівняно з контролем і в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою тварин з пародонтитом без гастриту. Рівень імуноглобулінів класу M зростав у тварин IV групи в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними щурами і в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з тваринами II групи. Концентрація імуноглобулінів класу A у сироватці крові тварин з комбінованою патологією була в 2,0 рази вищою, ніж така у контрольній групі щурів, і в 1,3 раза вищою порівняно з тваринами з пародонтитом.

При порівнянні рівня ЦІК виявилось, що супутня шлункова патологія у щурів з пародонтитом зумовила підвищення даного показника в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), при цьому при порівнянні зі здоровими тваринами виявилось, що рівень ЦІК при поєднаній патології зростає в 2,6 раза. Ці дані свідчать про те, що

хронічний атрофічний гастрит ускладнює перебіг пародонтиту, викликаного ліпополісахаридом.

У таблиці 3.19 наведені результати впливу пародонтиту і гастриту на продукцію клітинами про- і антизапальних цитокінів.

При введенні ліпополісахариду в тканини ясен концентрація цитокіну реакції гострої фази, який бере участь в системному запаленні – TNF- $\alpha$  – підвищувалася в сироватці крові тварин у 8,3 раза. Рівень ще одного потужного прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  у сироватці щурів з пародонтитом також суттєво зростав порівняно з контролем (в 4,9 раза,  $p < 0,05$ ).

Концентрація антизапальних цитокінів при ліпополісахаридному пародонтиті достовірно знижувалася. Так, рівень IL-4 на 14-ту добу після початку введення ендотоксину знижувався в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), а IL-10 – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ).

У сироватці крові тварин з хронічним гастритом вміст TNF- $\alpha$  підвищувався в 4,2 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем, а рівень IL-1 $\beta$  – в 3,4 раза ( $p < 0,05$ ). Концентрація антизапальних цитокінів у тварин цієї групи достовірно не змінювалася (табл. 3.19).

ТАБЛИЦЯ 3.19. Рівень цитокінів у сироватці крові щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на тлі хронічного атрофічного гастриту ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	гастрит	пародонтит + гастрит
TNF- $\alpha$ , пг/мл	35,90 $\pm$ 5,15	300,6 $\pm$ 29,1 <sup>*</sup>	154,5 $\pm$ 20,5 <sup>*</sup>	425,8 $\pm$ 38,4 <sup>*#<math>\diamond</math></sup>
IL-1 $\beta$ , пг/мл	18,42 $\pm$ 2,15	90,50 $\pm$ 10,4 <sup>*</sup>	62,30 $\pm$ 8,10 <sup>*</sup>	184,8 $\pm$ 18,2 <sup>*#<math>\diamond</math></sup>
IL-4, пг/мл	22,15 $\pm$ 3,16	12,14 $\pm$ 1,45 <sup>*</sup>	19,28 $\pm$ 2,20	7,04 $\pm$ 0,45 <sup>*#<math>\diamond</math></sup>
IL-10, пг/мл	18,35 $\pm$ 1,82	12,15 $\pm$ 1,30 <sup>*</sup>	16,90 $\pm$ 2,14	7,05 $\pm$ 0,62 <sup>*#<math>\diamond</math></sup>

Примітки.

1. <sup>\*</sup> – зміни достовірні порівняно з показниками інтактних тварин.
2. <sup>#</sup> – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з пародонтитом.
3.  <sup>$\diamond$</sup>  – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з гастритом.

У щурів з пародонтитом, який розвивався на фоні хронічного гастриту, рівень прозапальних цитокінів зростав більшою мірою, а рівень антизапальних IL-4 і IL-10 знижувався більшою мірою, ніж у тварин тільки з пародонтитом і у тварин тільки з гастритом (табл. 3.19). Зокрема, концентрація в сироватці крові тварин IV групи TNF- $\alpha$  була в 11,9 раза вищою, ніж у групі контролю. При цьому, якщо порівняти з II групою тварин, то виявилось, що супутній атрофічний гастрит у 1,4 раза сприяв підвищенню рівня TNF- $\alpha$ , зумовленого пародонтитом.

Рівень іншого прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  у сироватці крові тварин з комбінованою патологією зростав порівняно з контролем у 10,0 разів, а порівняно з тваринами з пародонтитом без соматичної патології – в 2,0 рази.

Вміст антизапального IL-4 у щурів з пародонтитом на фоні гастриту був у 3,1 раза нижчим, ніж у здорових тварин, і в 1,7 раза нижчим порівняно з щурами з пародонтитом без гастриту. Аналогічна тенденція спостерігалася з боку ще одного антизапального цитокіну – IL-10. У сироватці крові тварин з поєднаною патологією його вміст був у 2,6 раза меншим, ніж в контролі, та в 1,7 раза нижчим, ніж у тварин з генералізованим пародонтитом без патології шлунка.

Отже, можна узагальнити, що і при генералізованому ліпополісахаридному пародонтиті, і при хронічному атрофічному гастриті зазнає суттєвих змін імунна реактивність організму – в сироватці крові збільшується вміст імуноглобулінів класу А, М та G, циркулюючих імунних комплексів і виникає дисбаланс між продукцією прозапальних і антизапальних цитокінів. При цьому зазначені зміни проявлялися у достовірно більшому ступені у тварин з комбінованою патологією, ніж у щурів, у яких моделювали дані патології окремо.

### **3.6. ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ І ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ ПАРОДОНТИТІ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ**

Не викликає сумніву, що при запаленні пародонта імунні та метаболічні процеси перебігають паралельно і в їх основі лежать загальні механізми, зв'язані з дисбалансом між продукцією про- і антизапальних цитокінів, а також з відповідними змінами активності нейтрофілів і макрофагів як клітин-ефекторів. З іншого боку, відома участь імунної системи у розвитку запальних захворювань печінки. Тому цікаво було дослідити зміни з боку деяких показників, що характеризують функціонування системи імунного захисту, зокрема, гуморального імунітету та системи цитокінів, при поєднанні пародонтиту і гепатиту.

У таблиці 3.20 наведені результати досліджень гуморальної ланки імунної системи при індукуванні пародонтиту ендотоксином грамнегативної мікрофлори. Введення тваринам ЛПС протягом 14 діб призвело до достовірного (в 1,4 раза) підвищення концентрації в сироватці крові імуноглобулінів класу А порівняно з контролем. При дослідженні вмісту в сироватці крові IgM виявлено, що після введення тваринам ендотоксину цей показник підвищився порівняно зі здоровими щурами в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Ліпополісахаридний пародонтит також супроводжувався збільшенням концентрації IgG в сироватці крові (на 50 %,  $p < 0,05$ ). Оскільки саме даний клас імуноглобулінів є основним представником антитіл, підвищення їх вмісту при пародонтиті, очевидно, є наслідком активації ефекторної ланки імунної системи у відповідь на введення антигену ендотоксину мікрофлори. На користь такого припущення свідчить і зафіксоване нами різке збільшення концентрації циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові уражених ліпополісахаридом тварин. Так, на 14-ту добу експерименту вміст ЦІК у сироватці щурів з пародонтитом підвищувався в 1,6 раза порівняно з інтактними тваринами.

У щурів з гепатитом в сироватці крові підвищувався тільки рівень IgG і ЦІК (табл. 3.20). Зокрема, на 15-ту добу після введення АС вміст IgG зростав у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Очевидно, що за умов ураження печінкової тканини АС має місце посилене утворення антитіл до фрагментів макромолекул чи біомембран. Цілком логічно, що паралельно з підвищенням рівня IgG у сироватці крові тварин з гепатитом достовірно (в 1,5 раза) зростав і вміст циркулюючих імунних комплексів.

Рівні імуноглобулінів усіх класів найбільшою мірою підвищувалися при розвитку пародонтиту на фоні гепатиту. У цьому випадку вміст IgA в сироватці крові був достовірно більшим порівняно з контролем в 1,9 раза. При цьому збільшення даного показника у тварин з поєднаною патологією було також достовірним порівняно з групою тварин з чистим пародонтитом (в 1,4 раза) і порівняно з групою тварин з чистим гепатитом (в 1,6 раза).

Вміст IgM у тварин з поєднаною патологією підвищувався порівняно з контрольними щурами в 2,0 рази ( $p < 0,05$ ). При порівнянні даного показника з таким у II групі тварин зміни виявилися недостовірними. В той же час, порівняно з тваринами з гепатитом, вміст IgM у щурів IV групи був достовірно (в 1,6 раза) вищим.

Рівень імуноглобулінів класу G при розвитку пародонтиту на фоні гепатиту також підвищувався більшою мірою порівняно з групами щурів, у яких пародонтит і гепатит викликалися окремо. У сироватці крові тварин IV групи вміст IgG був вищим від такого у контролі в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ). Порівняно з тваринами II і III груп підвищення також виявилось достовірним (відповідно, в 1,4 і 1,5 раза).

Рівень циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові тварин з пародонтитом і гепатитом був також найвищим порівняно з II і III групами тварин (табл. 3.20). Зокрема, порівняно з контролем, концентрація ЦІК підвищувалася в 2,4 раза. Проте, що гепатит негативно впливає на перебіг пародонтиту свідчить той факт, що концентрація ЦІК при поєднаній патології була в 1,4 раза вищою ( $p < 0,05$ ), ніж при пародонтиті без гепатиту. Ще у більшому ступені (в 1,6 раза) даний показник у щурів IV групи перевищував аналогічний у тварин з гепатитом без пародонтиту.

ТАБЛИЦЯ 3.20. Показники гуморального імунітету в щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта на фоні гепатиту ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	ЛПС	АС	ЛПС + АС
IgA, г/л	0,26±0,02	0,37±0,03*	0,31±0,02	0,50±0,03*#†
IgM, г/л	0,75±0,05	1,12±0,10*	0,88±0,06	1,40±0,10*†
IgG, г/л	12,70±1,10	19,50±1,40*	17,90±1,30*	26,50±1,70*#†
ЦІК, ум. од.	70,25±4,90	115,5±8,60*	104,5±6,30*	170,6±14,25*#†

Ліпополісахарид є потужним стимулятором продукції цитокінів різними типами клітин. При дослідженні вмісту про- і антизапальних цитокінів у сиро-



ватці крові щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта виявлено, що при введенні бактеріального ендотоксину в тканини ясен концентрація TNF- $\alpha$  – цитокіну, що бере участь в системному запаленні та є членом групи цитокінів, які стимулюють реакцію гострої фази – підвищувалася в 5,2 раза (табл. 3.21). Рівень іншого прозапального цитокіну – IL-1 $\beta$  – в сироватці щурів з пародонтитом також суттєво зростав порівняно з контролем (в 3,2 раза,  $p < 0,05$ ). Концентрація антизапальних інтерлейкінів при пародонтиті, індукованому ЛПС, навпаки, знижувалася. Так, рівень IL-4 на 14-ту добу після початку введення ендотоксину знижувався в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ). Концентрація ще одного антизапального цитокіну – IL-10 – достовірно не змінювалася під впливом ЛПС, хоча і мала виразну тенденцію до зниження.

Відома роль цитокінів у патогенезі гепатитів різної етіології. З даних, наведених у таблиці 3.21, видно, що вміст прозапального TNF- $\alpha$  на 15-ту добу після введення щурам АС підвищувався в 4,0 раза ( $p < 0,05$ ). Рівень IL-1 $\beta$  в сироватці тварин з гепатитом також достовірно зростав (в 2,5 раза) порівняно з контролем.

Концентрація антизапальних інтерлейкінів (IL-4 і IL-10) при індукованому АС гепатиті, як і при введенні ЛПС, достовірно знижувалася порівняно зі здоровими тваринами. Зокрема, рівень IL-4 у сироватці тварин III групи зменшився порівняно з інтактними щурами в 1,7 раза, а IL-10 – в 2,5 раза.

У тварин з комбінованою патологією вміст TNF- $\alpha$  зростав значно більшою мірою, ніж у щурів з пародонтитом, у яких гепатит не моделювали, і у тварин з гепатитом, яким не вводили ЛПС. Зокрема, порівняно з контролем, даний показник у тварин IV групи підвищувався у 8,0 разів. На сумачію прозапальних ефектів ЛПС і АС вказує той факт, що у тварин з пародонтитом на фоні гепатиту вміст TNF- $\alpha$  був у 1,5 раза більшим ( $p < 0,05$ ), ніж у щурів з пародонтитом, і вдвічі більшим, ніж у тварин з гепатитом.

Подібно до TNF- $\alpha$ , рівень IL-1 $\beta$  у щурів з комбінованим ураженням пародонта і печінки також зростав значно більшою мірою, ніж у групах тварин з тільки пародонтитом або тільки з гепатитом. Порівняно з інтактними щурами, даний показник у тварин IV групи підвищувався в 6,2 раза. Як і у випадку з TNF- $\alpha$ , гепатит суттєво впливав на рівень IL-1 $\beta$  у тварин з пародонтитом (різниця між показниками вмісту даного цитокіну між тваринами IV і II груп становила 86 % і була статистично значущою). Статистично достовірними (в 2,5 раза) були також зміни вмісту IL-1 $\beta$  у щурів з поєднаною патологією порівняно з тваринами з чистим гепатитом.

Рівні антизапальних цитокінів у тварин, яким вводили ЛПС на фоні гепатиту, знижувалися більшою мірою, ніж при кожній з патологій окремо. Зокрема, концентрація IL-4 у щурів з пародонтитом на фоні гепатиту зменшувалася в 3,7 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. Достовірне зниження (в 2,2 раза) даного показника зафіксовано також порівняно з групою тварин з гепатитом. Водночас зниження вмісту IL-4 при поєднаній патології порівняно з тваринами з пародонтитом без гепатиту хоча і було досить суттєвим, проте недостовірним при статистичних розрахунках.

ТАБЛИЦЯ 3.21. Рівень цитокінів у сироватці крові щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта на тлі хронічного гепатиту ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	ЛПС	АС	ЛПС + АС
TNF- $\alpha$ , пг/мл	47,40 $\pm$ 6,02	248,5 $\pm$ 30,26*	190,5 $\pm$ 22,4*	375,6 $\pm$ 30,20* <sup>†</sup>
IL-1 $\beta$ , пг/мл	22,70 $\pm$ 3,45	75,46 $\pm$ 9,05*	55,68 $\pm$ 7,80*	140,5 $\pm$ 14,10* <sup>†</sup>
IL-4, пг/мл	19,25 $\pm$ 2,40	8,85 $\pm$ 1,25*	11,25 $\pm$ 1,10*	5,20 $\pm$ 1,04* <sup>†</sup>
IL-10, пг/мл	14,20 $\pm$ 2,94	10,60 $\pm$ 1,50	5,65 $\pm$ 0,09*	4,24 $\pm$ 0,80* <sup>†</sup>

На відміну від IL-4, зменшення концентрації IL-10 у сироватці щурів IV групи було достовірно вираженим порівняно з відповідним показником тварин III групи. Відносно контролю вміст IL-10 у тварин з пародонтитом на фоні гепатиту падав в 3,3 раза, а порівняно з тваринами, яким вводили ліпополісахарид – в 2,5 раза.

Отже, враховуючи зміни показників вмісту імуноглобулінів і цитокінового профілю щурів, яким вводили АС і ЛПС, можемо констатувати, що розлади функціонування імунної системи відіграють важливу роль в патогенезі пародонтиту, який розвивається на фоні гепатиту.

### 3.7. СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПАРОДОНТИТІ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

У патогенезі запальних процесів ротової порожнини велику роль відіграють імунні реакції місцевого та системного характеру. З іншого боку, відома участь імунної системи в розвитку цукрового діабету. Тому цікаво було дослідити зміни деяких показників, що характеризують функціонування системи імунного захисту, зокрема гуморального імунітету та системи цитокінів, при поєднанні пародонтиту і цукрового діабету.

Як свідчать результати досліджень, наведені в таблиці 3.22, гуморальна ланка імунної системи зазнавала суттєвих змін при індукуванні пародонтиту ендотоксином грамнегативної мікрофлори. Зокрема, введення щурам ліпополісахариду протягом 14 діб призвело до достовірного (в 1,6 раза) зростання концентрації в сироватці крові імуноглобулінів класу А порівняно з інтактними тваринами. При дослідженні вмісту в сироватці крові IgM було виявлено, що після введення тваринам токсину цей показник підвищився, порівняно зі здоровими щурами, в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). Ліпополісахаридний пародонтит також супроводжувався збільшенням концентрації IgG у сироватці крові (на 40 %,  $p < 0,05$ ). Оскільки саме даний клас імуноглобулінів є основним представником антитіл, їх вміст підвищується при пародонтиті, очевидно, внаслідок активації ефекторної ланки імунної системи у відповідь на введення антигену ендотоксину мікрофлори. На користь такого припущення свідчить і зафіксоване нами різке збільшення концентрації циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові уражених ліпополісахаридом щурів. Так,

на 14-ту добу експерименту вміст ЦІК у сироватці крові щурів з пародонтитом становив 225 % від рівня інтактних тварин.

У щурів із цукровим діабетом рівень імуноглобулінів у сироватці крові також підвищувався порівняно з контролем (табл. 3.22). Зокрема, на 30-ту добу після введення стрептозотоцину вміст IgA зростав на 35 % ( $p < 0,05$ ). Ще більшою мірою (майже вдвічі) підвищувався рівень IgM.

ТАБЛИЦЯ 3.22. Показники гуморального імунітету в щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта на фоні цукрового діабету ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	ЛПС	стрептозоточин	ЛПС + стрептозоточин
IgA, г/л	0,28±0,02	0,45±0,03*	0,38±0,02*	0,58±0,03* <sup>†</sup>
IgM, г/л	0,68±0,06	1,20±0,12*	1,35±0,12*	1,46±0,10*
IgG, г/л	10,80±1,05	15,45±1,04*	17,05±1,24*	21,40±1,50 <sup>#</sup>
ЦІК, ум. од.	55,20±3,95	124,2±9,30*	98,06±7,82*	185,5±12,40* <sup>††</sup>

Також, порівняно зі здоровими тваринами, в сироватці крові щурів з діабетом на 78 % ( $p < 0,05$ ) зріс рівень IgG. Очевидно, за умов хронічної гіперглікемії розвиваються запальні реакції в організмі, що, можливо, стало стимулом для посиленого продукування імуноглобулінів. Цілком логічно, що паралельно з підвищенням рівня імуноглобулінів у сироватці крові тварин з діабетом достовірно (на 78 %) зростав і вміст циркулюючих імунних комплексів.

Цікаво, що при розвитку пародонтиту на фоні цукрового діабету рівень IgA в сироватці крові достовірно зростав як порівняно з групою щурів із «чистим» пародонтитом, так і порівняно з групою тварин із «чистим» діабетом. Так, даний показник у щурів IV групи становив (0,58±0,03) г/л, що було вдвічі більше, ніж у здорових тварин, в 1,3 раза більше, ніж у щурів з пародонтитом, і в 1,5 раза вище, ніж у тварин з діабетом ( $p < 0,05$  у всіх випадках).

Вміст IgM у тварин з поєднаною патологією підвищувався суттєво порівняно зі щурами контрольної групи (в 2,1 раза). Проте при порівнянні даного показника з таким у тварин II і III груп зміни були недостовірними.

Рівень імуноглобулінів класу G при розвитку пародонтиту на фоні цукрового діабету також підвищувався більшою мірою порівняно з групами щурів, у яких пародонтит і діабет викликали окремо. У сироватці крові тварин IV групи вміст IgG був вищим від такого у контрольній групі в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ). Порівняно зі щурами з пародонтитом підвищення також було достовірним (в 1,4 раза). Водночас не зареєстровано достовірної різниці між показниками вмісту IgG у тварин IV і III груп.

Вміст у сироватці крові тварин з пародонтитом і діабетом циркулюючих імунних комплексів вірогідно відрізнявся від відповідних показників усіх груп тварин (табл. 3.22). Зокрема, порівняно зі здоровими щурами рівень ЦІК зростав

у 3,4 раза. Про те, що діабет ускладнює перебіг пародонтиту, свідчить той факт, що концентрація імунних комплексів при комбінованій патології була в 1,5 раза вищою ( $p < 0,05$ ), ніж при «чистому» пародонтиті. Ще більшою мірою (в 1,9 раза) даний показник у щурів IV групи перевищував аналогічний у тварин з діабетом без пародонтиту.

Пародонтит є постійним джерелом медіаторів запалення в кров'яне русло, серед яких основними є інтерлейкіни. Ми дослідили вміст про- і антизапальних цитокінів у сироватці крові щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта. Як видно з результатів, наведених у таблиці 3.23, при введенні ЛПС в тканини пародонта концентрація TNF- $\alpha$  – цитокіну, що бере участь в системному запаленні та є членом групи цитокінів, які стимулюють реакцію гострої фази – різко підвищувалася (в 5,8 раза) в сироватці крові тварин. Вміст іншого потужного прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  в сироватці щурів з пародонтитом також суттєво зростає порівняно з контролем (в 3,8 раза,  $p < 0,05$ ), хоча і не так різко як TNF- $\alpha$ . Концентрація антизапальних цитокінів при ліпополісахаридному пародонті, навпаки, знижувалася. Так, рівень IL-4 на 14-ту добу після початку введення ендотоксину знижувався в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). Мала також місце тенденція до зменшення рівня іншого антизапального цитокіну – IL-10 – проте при статистичному аналізі зміни виявилися недостовірними.

Відомо, що прозапальні цитокіни можуть сприяти розвитку діабету, індукуючи деструкцію  $\beta$ -клітин при діабеті 1 типу. Вміст прозапального TNF- $\alpha$  на 30-ту добу після введення щурам стрептозотоцину підвищувався в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ). Концентрація IL-1 $\beta$  у сироватці крові тварин III групи також достовірно зростала (в 2,8 раза) порівняно з контролем.

ТАБЛИЦЯ 3.23. Рівень цитокінів у сироватці крові щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта на тлі цукрового діабету ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	ЛПС	стрептозотцин	ЛПС + стрептозотцин
TNF- $\alpha$ , пг/мл	35,20 $\pm$ 5,52	205,4 $\pm$ 35,20*	110,4 $\pm$ 20,5*	290,5 $\pm$ 40,22**†
IL-1 $\beta$ , пг/мл	15,90 $\pm$ 3,18	60,40 $\pm$ 8,15*	44,20 $\pm$ 8,10*	103,4 $\pm$ 13,16**†
IL-4, пг/мл	16,50 $\pm$ 2,25	9,20 $\pm$ 1,12*	14,25 $\pm$ 2,54	6,40 $\pm$ 1,02*†
IL-10, пг/мл	11,60 $\pm$ 3,80	9,26 $\pm$ 1,35	10,90 $\pm$ 2,05	4,40 $\pm$ 0,90**†

Необхідно відмітити, що рівень антизапальних інтерлейкінів (IL-4 і IL-10) при стрептозотоциновому діабеті в наших експериментах практично не змінювався порівняно зі здоровими тваринами. У щурів з пародонтитом, який розвивався на фоні цукрового діабету, рівень прозапального цитокіну TNF- $\alpha$  зростає більшою мірою, ніж у тварин лише з пародонтитом і у тварин тільки з діабетом. Зокрема, порівняно з контролем даний показник підвищувався у 8,2 раза. Вміст TNF- $\alpha$  у

тварин з поєднаною патологією був на 41 % більшим, ніж у щурів з пародонтитом, проте така різниця виявилася недостовірною при статистичному аналізі. Водночас при порівнянні досліджуваного показника у тварин IV групи з таким у щурів III групи було зареєстровано статистично значущі відмінності (вміст TNF- $\alpha$  зростав у 2,6 раза).

Як і TNF- $\alpha$ , рівень IL-1 $\beta$  у щурів з комбінованим ураженням пародонта і  $\beta$ -клітин підшлункової залози зростав більшою мірою, ніж у групах тварин з пародонтитом або діабетом. Порівняно з інтактними щурами даний показник у тварин IV групи підвищувався в 6,5 раза. На відміну від TNF- $\alpha$ , діабет суттєво впливав на рівень IL-1 $\beta$  у тварин з пародонтитом (різниця між показниками вмісту цього цитокіну у тварин IV та II груп становила 72 % і була статистично значущою). Статистично достовірними були також зміни вмісту IL-1 $\beta$  у щурів з поєднаною патологією порівняно з тваринами з «чистим» діабетом.

Цікаво відзначити, що, незважаючи на той факт, що рівні антизапальних цитокінів при окремо пародонтиті чи діабеті змінювалися несуттєво порівняно з контролем, при поєднанні цих двох патологічних процесів спостерігали досить різке пригнічення як IL-4, так і IL-10. Зокрема, вміст IL-4 у щурів з пародонтитом на фоні діабету зменшувався в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. Достовірне зниження (в 2,2 раза) даного показника зафіксовано також порівняно з групою тварин із цукровим діабетом. Водночас зменшення вмісту IL-4 при поєднаній патології, порівняно з тваринами з пародонтитом без діабету, хоча і було досить суттєвим, проте недостовірним при статистичних розрахунках.

На відміну від IL-4, зменшення концентрації IL-10 у сироватці крові щурів IV групи було достовірно вираженішим порівняно з відповідним показником тварин як II, так і III груп. Відносно контролю вміст IL-10 у тварин з пародонтитом на фоні діабету знижувався у 2,6 раза, порівняно з тваринами, яким вводили ліпополісахарид, – у 2,1 раза, стосовно щурів, яким вводили стрептозотцин, – у 2,5 раза.

Таким чином, порушення з боку імунної системи відіграють важливу роль у патогенезі пародонтиту, який розвивається на тлі цукрового діабету.

## РОЗДІЛ 4

---

# ОСОБЛИВОСТІ ПРОТЕЇНОВОГО, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ

### 4.1. ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПРОТЕЇНОВОГО, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ

Зважаючи на багатогранну дію гормонів ЩЗ – тироксину і трийодтироніну на фізіологічні функції, швидкість метаболічних процесів, активність різних ензимних систем як в цілому організмі, так і в окремих тканинах, ми провели дослідження основних біохімічних показників сироватки крові за умови ліпополісахаридного пародонтиту та встановили вірогідні зміни відносно даних контролю у всіх основних спектрах метаболізму: вуглеводному, протеїновому та ліпідному (табл. 4.1).

У щурів із змодельованим пародонтитом вміст глюкози у сироватці крові зменшився на 9,6 % ( $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи. У тварин із пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник вірогідно зріс на 20,8 % відносно контрольної групи. Варто вказати, що вміст глюкози у сироватці крові гіпертиреїдних щурів на 33,6 % вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології та на 48,2 % ( $p < 0,001$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. При цьому у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст глюкози у сироватці крові вірогідно зменшився на 18,5 % відносно контрольної групи і на 9,9 % ( $p < 0,05$ ) був нижчим відносно показника щурів із пародонтитом без супутньої патології.

ТАБЛИЦЯ 4.1. Показники метаболізму у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Глюкоза, ммоль/л	5,83±0,14	5,27±0,16 $p_1 < 0,05$	7,04±0,24 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,75±0,12 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,001$
Загальний протеїн, г/л	62,22±2,10	59,27±1,55 $p_1 > 0,05$	68,61±1,92 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$	72,48±2,08 $p_1 < 0,01$ $p_3 < 0,001$ $p_4 > 0,05$
Альбумін, г/л	35,04±1,64	29,60±1,57 $p_1 < 0,05$	21,91±1,24 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	23,48±1,14 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 > 0,05$
Сечовина, ммоль/л	3,11±0,14	5,83±0,24 $p_1 < 0,001$	6,02±0,24 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	7,10±0,15 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,01$
Креатинін, мкмоль/л	51,42±2,89	50,60±3,31 $p_1 > 0,05$	56,14±2,07 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	54,40±2,44 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Загальний холестерол, ммоль/л	2,01±0,12	2,63±0,17 $p_1 < 0,02$	1,82±0,09 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,002$	3,48±0,16 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,001$
α-холестерол, ммоль/л	0,76±0,06	0,54±0,04 $p_1 < 0,01$	0,40±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	0,45±0,04 $p_1 < 0,002$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$
β-холестерол, ммоль/л	1,52±0,07	2,02±0,09 $p_1 < 0,05$	1,37±0,08 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	2,82±0,07 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$

Примітки:

1.  $p_1$  – вірогідність відмінностей між контрольною і дослідними групами.
2.  $p_2$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.
3.  $p_3$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.
4.  $p_4$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Щодо вмісту загального протеїну та альбуміну у сироватці крові щурів із змодельованим пародонтитом, то встановлено вірогідне зменшення вмісту альбуміну на 15,5 % відносно контрольної групи. Вміст загального протеїну при цьому вірогідно не змінився. У тварин із пародонтитом на тлі гіпертиреозу вміст загального протеїну зріс на 10,3 % ( $p < 0,05$ ), а вміст альбуміну зменшився на 37,5 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Варто вказати, що вміст загального протеїну у сироватці крові гіпертиреоїдних щурів на 15,8 % вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології, а вміст альбуміну був на 26 % ( $p < 0,01$ ) нижчим відносно аналогічних даних.

У тварин із пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст загального протеїну зріс на 16,5 % ( $p < 0,01$ ), а вміст альбуміну зменшився на 33,0 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Порівнюючи ці дані із даними щурів із пародонтитом без супутньої патології, встановлено переважання вмісту загального протеїну на 22,3 % ( $p < 0,001$ ) у гіпотиреоїдних тварин та переважання вмісту альбуміну на 26,1 % ( $p < 0,01$ ) у еутиреоїдних.

Аналізуючи зміни вмісту кінцевих продуктів протеїнового метаболізму – сечовини та креатиніну, встановлено, що вміст креатиніну у сироватці крові вірогідно не змінився у тварин усіх дослідних груп відносно контролю. Щодо сечовини, то даний показник зріс на 87,4 % ( $p < 0,001$ ) у щурів із змодельованим пародонтитом. У щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу вміст сечовини зріс у 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), а у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Варто вказати, що вміст сечовини у сироватці крові гіпертиреоїдних щурів вірогідно не відрізнявся від показника еутиреоїдних тварин. Вміст сечовини у сироватці крові гіпотиреоїдних щурів вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології на 21,8 % та даний показник у гіпертиреоїдних щурів – на 17,9 % ( $p < 0,01$ ).

При дослідженні вмісту показників ліпідного метаболізму – загального холестеролу,  $\alpha$ -холестеролу та  $\beta$ -холестеролу встановлено, що вміст загального холестеролу у сироватці крові щурів із пародонтитом без супутньої патології збільшився на 30,8 % ( $p < 0,02$ ), у гіпотиреоїдних щурів – у 1,7 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. У тварин із пародонтитом на тлі гіпертиреозу вірогідних змін вмісту загального холестеролу відносно контролю не встановлено.

Вміст  $\alpha$ -холестеролу при цьому вірогідно зменшився у сироватці крові щурів усіх дослідних груп: на 28,9 % у тварин з пародонтитом, на 47,4 % у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу, на 40,8 % у тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу відносно контролю. Варто вказати, що даний показник у гіпотиреоїдних щурів вірогідно не відрізнявся, ані від показника тварин із пародонтитом без супутньої патології, ані від показника гіпертиреодних тварин. При цьому у гіпертиреоїдних щурів вміст  $\alpha$ -холестеролу на 25,9 % вірогідно був нижчим відносно показника тварин із пародонтитом без супутньої патології.

Щодо  $\beta$ -холестеролу, то його вміст вірогідно збільшився у сироватці крові щурів з пародонтитом на 32,9 %, у тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 1,9 раза



відносно контролю. У тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник вірогідно не змінився відносно контролю. При цьому у гіпотиреоїдних щурів вміст  $\beta$ -холестеролу на 39,6 % ( $p < 0,001$ ) перевищував дані тварин із пародонтитом без супутньої патології та у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) – дані гіпертиреоїдних тварин.

#### 4.2. ВСТАНОВЛЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ОСНОВНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ПРОТЕЇНОВОГО, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ З ТИРЕОЇДНИМ СТАТУСОМ ТА ТЯЖКІСТЮ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ І ДИСБІОЗОМ

Проведений кореляційний аналіз між вмістом основних показників вуглеводного метаболізму у сироватці крові та рівнем тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу виявив сильний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом глюкози і ТТГ ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,01$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з  $вТ_4$  ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 4.2).

ТАБЛИЦЯ 4.2. Кореляційні зв'язки між вмістом глюкози та рівнем вільного тироксину, трийодтироніну і тиреотропного гормону у сироватці крові

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
ТТГ, ммО/л	Глюкоза, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,74	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,65	<0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,45	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,45	>0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,64	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,53	>0,05

Щодо показників протеїнового метаболізму, то встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом альбуміну і  $вТ_3$  ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,01$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом загального протеїну і  $вТ_3$  ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом креатиніну і  $вТ_3$  ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ).

Аналізуючи взаємодії між вмістом показників ліпідного обміну та концентрацією тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу, встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом  $\alpha$ -холестеролу і ТТГ ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ).

Проведений кореляційний аналіз між вмістом основних показників вуглеводного метаболізму у сироватці крові та концентрацією тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу виявив зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом глюкози і ТТГ ( $r=-0,65$ ;  $p<0,05$ ).

Щодо показників протеїнового метаболізму, то встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом загального протеїну і ТТГ ( $r=-0,65$ ;  $p<0,05$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом загального протеїну і  $вТ_3$  ( $r=-0,70$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 4.3). В той же час вміст альбуміну у сироватці крові гіпотиреїдних тварин вірогідно корелював із усіма тиреоїдними гормонами. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,60$ ;  $p<0,05$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили з  $вТ_3$  ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ) і прямий кореляційний зв'язок середньої сили з  $вТ_4$  ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ). Крім того, встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом сечовини та  $вТ_4$  ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ).

Аналізуючи взаємодії між вмістом показників ліпідного обміну та концентрацією тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу, встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом загального холестеролу і  $вТ_4$  ( $r=-0,71$ ;  $p<0,01$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом загального холестеролу і ТТГ ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 4.4).

ТАБЛИЦЯ 4.3. Кореляційні зв'язки між вмістом основних показників протеїнового метаболізму та рівнем вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону у сироватці крові

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
ТТГ, мМО/л	Загальний протеїн, г/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,51	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,65	<0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	Загальний протеїн, г/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,70	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,70	<0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	Загальний протеїн, г/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,51	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,54	>0,05
ТТГ, мМО/л	Альбумін, г/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,22	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,60	<0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	Альбумін, г/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,71	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,68	<0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	Альбумін, г/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,44	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,62	<0,05

Продовження табл. 4.3

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
ТТГ, мМО/л	Сечовина, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,27	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,43	>0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Сечовина, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,29	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,004	>0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Сечовина, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,23	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,59	<0,05
ТТГ, мМО/л	Креатинін, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,36	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,07	>0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,62	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,01	>0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,30	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,18	>0,05

Щодо вмісту  $\alpha$ -холестеролу, то виявлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з вТ<sub>4</sub> ( $r=0,63$ ;  $p<0,05$ ). Щодо вмісту  $\beta$ -холестеролу, то виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок з ТТГ ( $r=0,77$ ;  $p<0,01$ ) та зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з вТ<sub>4</sub> ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 4.4).

Аналізуючи кореляційні взаємозв'язки між зумовленими гормональним статусом порушеннями метаболізму та тяжкістю запального процесу при розвитку ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта на тлі гіпер- та гіпотиреозу, нами встановлено відсутність вірогідних кореляційних зв'язків між вмістом протеїну гострої фази запалення – СРП у сироватці крові та основними показниками протеїнового, вуглеводного та ліпідного метаболізму у гіпотиреоїдних щурів.

Водночас у гіпертиреоїдних тварин встановлено ряд вірогідних взаємодій: прямий кореляційний зв'язок середньої сили з вмістом глюкози ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ), загального протеїну ( $r=0,67$ ;  $p<0,05$ ), загального холестеролу ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$ ) та зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з вмістом альбуміну ( $r=-0,66$ ;  $p<0,05$ ), креатиніну ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ) та  $\alpha$ -холестеролу ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ).

Аналізуючи кореляційні взаємозв'язки між зумовленими гормональним статусом порушеннями метаболізму і вираженістю дисбіозу при розвитку ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта на тлі гіпотиреозу, нами встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між вмістом альбуміну і уреазі ( $r=0,85$ ;  $p<0,01$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом  $\alpha$ -холестеролу

і уреазі ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$ ) та зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом загального протеїну і уреазі ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ). У гіпертиреодних тварин активність уреазі корелює із вмістом глюкози ( $r=0,78$ ;  $p<0,01$ ) та вмістом сечовини ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ).

ТАБЛИЦЯ 4.4. Кореляційні зв'язки між вмістом основних показників ліпідного метаболізму та рівнем вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону у сироватці крові

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
ТТГ, мМО/л	Загальний холестерол, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,39	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,64	<0,05
вТ <sub>3т</sub> , пмоль/л	Загальний холестерол, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,50	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,31	>0,05
вТ <sub>4т</sub> , пмоль/л	Загальний холестерол, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,39	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,71	<0,01
ТТГ, мМО/л	α-холестерол, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,64	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,62	<0,05
вТ <sub>3т</sub> , пмоль/л	α-холестерол, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,33	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,27	>0,05
вТ <sub>4т</sub> , пмоль/л	α-холестерол, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,25	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,63	<0,05
ТТГ, мМО/л	β-холестерол, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,41	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,77	<0,01
вТ <sub>3т</sub> , пмоль/л	β-холестерол, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,26	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,44	>0,05
вТ <sub>4т</sub> , пмоль/л	β-холестерол, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,06	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,59	<0,05

Щодо активності лізоциму, то встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили із вмістом альбуміну ( $r=-0,60$ ;  $p<0,05$ ) у гіпотиреодних щурів та прямий кореляційний зв'язок середньої сили із вмістом загального протеїну ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ) і зворотний кореляційний зв'язок середньої сили із вмістом альбуміну ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ) у гіпертиреодних щурів.

Отже, за умови ліпополісахарид-індукованого запалення пародонта встановлено вірогідні зміни у всіх основних спектрах метаболізму – вуглеводному, протеїновому та ліпідному. Дисбаланс тиреоїдних гормонів виражено впливає на обмін речовин за умови ліпополісахаридного пародонтиту, особливо на проатерогенні зміни у сироватці крові, які більш виражені у гіпотиреоїдних щурів, що підтверджується встановленням у даної групи тварин ряду вірогідних кореляційних взаємодій: між вмістом загального холестеролу і вТ<sub>4</sub> ( $r=-0,71$ ;  $p<0,01$ ) та ТТГ ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ); між вмістом  $\alpha$ -холестеролу і вТ<sub>4</sub> ( $r=0,63$ ;  $p<0,05$ ) та ТТГ ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ); між вмістом  $\beta$ -холестеролу і вТ<sub>4</sub> ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ) та ТТГ ( $r=0,77$ ;  $p<0,01$ ).

Кореляційний аналіз взаємодій між зумовленими гормональним статусом порушеннями метаболізму та тяжкістю запального процесу у сироватці крові гіпотиреоїдних щурів не виявив вірогідних кореляційних взаємодій. У гіпертиреоїдних тварин встановлено ряд вірогідних взаємозв'язків між вмістом С-реактивного протеїну та основними показниками метаболізму: прямий кореляційний зв'язок середньої сили з вмістом глюкози ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ), загального протеїну ( $r=0,67$ ;  $p<0,05$ ), загального холестеролу ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$ ) та зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з вмістом альбуміну ( $r=-0,66$ ;  $p<0,05$ ), креатиніну ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ) та  $\alpha$ -холестеролу ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ).

Кореляційний аналіз взаємодій між зумовленими гормональним статусом порушеннями метаболізму і вираженістю дисбіозу у гіпотиреоїдних тварин встановив ряд вірогідних взаємодій між активністю уреазу та окремими показниками метаболізму: прямий сильний кореляційний зв'язок з вмістом альбуміну ( $r=0,85$ ;  $p<0,01$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили з вмістом  $\alpha$ -холестеролу ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$ ) та зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з вмістом загального протеїну ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ). У гіпертиреоїдних тварин активність уреазу вірогідно корелює із вмістом глюкози ( $r=0,78$ ;  $p<0,01$ ) та вмістом сечовини ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ).

## РОЗДІЛ 5

---

# **ОСОБЛИВОСТІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ, ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМ НІТРОГЕН ОКСИДУ ТА ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ, А ТАКОЖ СТУПЕНЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ КОМОРБІДНОСТІ**

### **5.1. ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ**

Відомо, що неконтрольовані реакції ПОЛ зумовлюють не лише порушення обмінних процесів, а й викликають структурні зміни у тканинах, пригнічують захисні механізми організму, що, в свою чергу, сприяє активації мікроорганізмів, які колонізують ясна і пародонтальні кишені.

Результати наших досліджень показали, що інтенсивність процесів ПОЛ у гемолізаті еритроцитів, що визначалася за вмістом первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації, вірогідно збільшилася у тварин усіх дослідних груп (табл. 5.1).

Так, вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) у супернатанті гемолізату еритроцитів щурів із ліпополісахаридним пародонтитом збільшився у 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпертиреозу – у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 2,0 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

Варто вказати, що вміст ГПЛ у супернатанті гемолізату еритроцитів гіпертиреїдних щурів на 23,5 % вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології та на 11,9 % ( $p < 0,05$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. При цьому у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст ГПЛ також вірогідно перевищував даний показник (на 10,4 %) за умови пародонтиту без супутньої патології.

ТАБЛИЦЯ 5.1. Показники пероксидного окиснення ліпідів у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Супернатант гемолізату еритроцитів				
ТБК-АП, мкмоль/л	5,80±0,09	12,06±0,16 $p_1 < 0,001$	14,47±0,18 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	12,97±0,17 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,001$
ГПЛ, ум. од. /мг протеїну	1,89±0,07	3,36±0,10 $p_1 < 0,001$	4,15±0,16 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,002$	3,71±0,11 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
Супернатант гомогенату пародонта				
ТБК-АП, мкмоль/кг	0,87±0,05	2,31±0,04 $p_1 < 0,001$	2,66±0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	2,12±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,02$ $p_4 < 0,001$
ГПЛ, ум. од. /мг протеїну	0,55±0,07	1,31±0,04 $p_1 < 0,001$	1,43±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	1,37±0,06 $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$

Примітки. Тут і в наступних таблицях розділу:

1.  $p_1$  – вірогідність відмінностей між контрольною і дослідними групами.
2.  $p_2$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.
3.  $p_3$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.
4.  $p_4$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

У гомогенаті пародонта вміст ГПЛ у тварин із змодельованим пародонтитом збільшився у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

При цьому у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник у гомогенаті пародонта вірогідно не відрізнявся відносно гіпотиреоїдних щурів, і відносно групи з пародонтитом без супутньої патології. Варто вказати, що у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст ГПЛ також вірогідно не перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології.

Щодо ТБК-АП, то інтенсивність змін даного показника у супернатанті гемолізату еритроцитів була вищою відносно ГПЛ. Так у щурів із ліпополісахаридним пародонтитом вміст ТБК-АП зріс у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. При цьому вміст ТБК-АП у супернатанті гемолізату еритроцитів щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу на 20,0 % ( $p < 0,001$ ) перевищував показник тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та на 11,6 % ( $p < 0,001$ ) – показник тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу. Варто вказати, що у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст ТБК-АП вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології на 7,5 %.

У гомогенаті пародонта даний показник збільшувався ще інтенсивніше: у щурів із змодельованим пародонтитом – у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – у 3,0 рази ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

При цьому вміст ТБК-АП у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу на 15,1 % ( $p < 0,01$ ) перевищував показник тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та на 25,5 % ( $p < 0,001$ ) – показник тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Проведений кореляційний аналіз між вмістом ТБК-АП у гемолізаті еритроцитів та рівнем тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу виявив сильний зворотний кореляційний зв'язок з ТТГ ( $r = -0,73$ ;  $p < 0,01$ ), прямий зв'язок середньої сили з  $vT_3$  ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ) та сильний прямий кореляційний зв'язок з  $vT_4$  ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 5.2).

Кореляційний аналіз між вмістом ТБК-АП у гемолізаті еритроцитів та рівнем тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу засвідчив наявність прямого зв'язку середньої сили з ТТГ ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотного зв'язку середньої сили з  $vT_4$  ( $r = -0,70$ ;  $p < 0,05$ ). Аналізуючи взаємодії між вмістом ТБК-АП у гомогенаті пародонта та рівнем тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу, встановлено прямий зв'язок середньої сили з  $vT_4$  ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ). Щодо гіпотиреоїдних щурів, то у них встановлено зворотний зв'язок середньої сили між вмістом ТБК-АП та  $vT_3$  та  $vT_4$  ( $r = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ).



ТАБЛИЦЯ 5.2. Кореляційні зв'язки між вмістом ТБК-АП та рівнем вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону у сироватці крові

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
Гемолізат еритроцитів				
ТТГ, мМО/л	ТБК-АП, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,73	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,58	<0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	ТБК-АП, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,61	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,48	>0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	ТБК-АП, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,78	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,70	<0,05
Гомогенат пародонта				
ТТГ, мМО/л	ТБК-АП, мкмоль/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,56	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,55	>0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	ТБК-АП, мкмоль/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,44	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,60	<0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	ТБК-АП, мкмоль/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,66	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,60	<0,05

## 5.2. ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ ПРОТЕЇНІВ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕРТА ГІПОТИРЕОЗУ

Вільні радикали зумовлюють не лише пероксидацію ліпідів, але й окиснювальну модифікацію протеїнів (ОМП). Ступінь ОМП ми оцінювали за вмістом альдегідо- та кетонпохідних протеїнів нейтрального (ОМП<sub>370</sub>) та основного характеру (ОМП<sub>430</sub>). Результати наших досліджень показали, що показники ОМП у сироватці крові вірогідно збільшувалися у тварин усіх дослідних груп (табл. 5.3).

Так, вміст альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру у щурів із ліпополісахаридним пародонтитом вірогідно збільшився на 62,8 %, у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – у 2,0 рази, у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – на 80,8 % відносно контрольної групи. Варто вказати, що даний показник у сироватці крові гіпертиреоїдних тварин на 22,8 % ( $p < 0,001$ ) перевищував аналогічні дані щурів із змодельованим пародонтитом без супутньої патології і на 10,6 % ( $p < 0,05$ ) перевищував дані щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

ТАБЛИЦЯ 5.3. Показники окиснювальної модифікації протеїнів у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Сироватка крові				
ОМП <sub>370'</sub> ммоль/г протеїну	0,78±0,05	1,27±0,03 $p_1 < 0,001$	1,56±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,41±0,03 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,05$
ОМП <sub>430'</sub> ммоль/г протеїну	0,54±0,02	0,94±0,05 $p_1 < 0,001$	1,32±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,19±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,05$
Супернатант гомогенату пародонта				
ОМП <sub>370'</sub> ммоль/г протеїну	0,51±0,03	1,01±0,04 $p_1 < 0,001$	1,35±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,25±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 > 0,05$
ОМП <sub>430'</sub> ммоль/г протеїну	0,27±0,02	0,59±0,05 $p_1 < 0,001$	0,89±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,75±0,03 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,05$

У тварин із пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру на 11,0 % ( $p < 0,01$ ) перевищував аналогічні дані за умови пародонтиту без супутньої патології.

Вміст альдегідо- і кетонпохідних основного характеру у сироватці крові щурів із пародонтитом вірогідно збільшився на 74,1 %, у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – у 2,4 раза, у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 2,2 раза відносно контрольної групи. Варто вказати, що даний показник у сироватці крові гіпертиреодних тварин на 40,4 % ( $p < 0,001$ ) перевищував аналогічні дані щурів із змодельованим пародонтитом без супутньої патології і на 10,9 % ( $p < 0,01$ ) перевищував дані щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу. У тварин із пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст альдегідо- і кетонпохідних основного характеру на 26,6 % ( $p < 0,01$ ) перевищував аналогічні дані за умови пародонтиту без супутньої патології.

У гомогенаті пародонта вміст альдегідо- та кетонпохідних нейтрального характеру збільшувався інтенсивніше: у щурів із змодельованим пародонтитом – у 2,0 рази ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – у 2,6 рази ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 2,5 рази ( $p < 0,001$ ) віднос-

но контрольної групи. Варто вказати, що даний показник у гомогенаті пародонта гіпертиреоїдних тварин на 33,7 % ( $p < 0,001$ ) перевищував аналогічні дані щурів із змодельованим пародонтитом без супутньої патології і вірогідно не відрізнявся від даних щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу. У тварин із пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру на 23,8 % ( $p < 0,01$ ) перевищував аналогічні дані за умови пародонтиту без супутньої патології.

Вміст альдегідо- та кетонпохідних основного характеру у гомогенаті пародонта збільшувався інтенсивніше: у щурів із змодельованим пародонтитом – у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – у 3,3 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 2,8 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

Варто вказати, що вміст альдегідо- та кетонпохідних основного характеру у гомогенаті пародонта гіпертиреоїдних тварин на 50,8 % ( $p < 0,001$ ) перевищував аналогічні дані щурів із ліпополісахаридним пародонтитом без супутньої патології і на 18,7 % ( $p < 0,05$ ) перевищував дані щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

### **5.3. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕРТА ГІПОТИРЕОЗУ**

Результати наших досліджень показали, що супероксиддисмутазна активність у супернатанті гемолізатів еритроцитів щурів із ліпополісахаридним пародонтитом зменшилася на 16,2 % ( $p < 0,05$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – на 38,3 % ( $p < 0,001$ ), у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник не зазнав вірогідних змін відносно контрольної групи (табл. 5.4). При цьому даний показник у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу на 20,4 % ( $p < 0,02$ ) перевищував аналогічні дані тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та на 38,9 % ( $p < 0,001$ ) – показник тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу. Варто вказати, що у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу супероксиддисмутазна активність на 26,4 % ( $p < 0,001$ ) була нижчою, ніж даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології.

Каталазна активність у супернатанті гемолізатів еритроцитів у щурів із змодельованим пародонтитом та у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу вірогідно не змінилася порівняно з контролем. У щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу активність каталази зменшилася на 12,4 % ( $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи. Активність каталази у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу на 9,3 % ( $p < 0,05$ ) перевищувала показник тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та на 18,9 % ( $p < 0,001$ ) – показник тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

ТАБЛИЦЯ 5.4. Показники функціонального стану системи антиоксидантного захисту у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Супернатант гемолізатів еритроцитів				
СОД, ум. од./мг протеїну	32,49±2,07	27,23±1,08 $p_1 < 0,05$	32,80±1,62 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,02$	20,03±1,11 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Каталаза, ммоль/(хв × мг протеїну)	17,27±0,67	17,05±0,41 $p_1 > 0,05$	18,64±0,54 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,002$	15,12±0,58 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$
Супернатант гомогенату пародонта				
СОД, ум. од./мг протеїну	0,83±0,06	0,62±0,05 $p_1 < 0,02$	1,01±0,04 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,46±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,001$
Каталаза, ммоль/(хв × мг протеїну)	0,60±0,05	0,53±0,04 $p_1 > 0,05$	0,65±0,05 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,37±0,03 $p_1 < 0,002$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,001$
Сироватка крові				
Церулоплазмін, г/л	0,35±0,03	0,55±0,03 $p_1 < 0,001$	0,17±0,02 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,43±0,02 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,001$

У гомогенаті пародонта зміни ензимної ланки системи антиоксидантного захисту виявилися більш інтенсивними відносно змін у гемолізатах еритроцитів, особливо для СОД. Так, у щурів із змодельованим пародонтитом супероксиддисмутазна активність зменшилась на 25,3 % ( $p < 0,02$ ). Активність каталази при цьому проявила лише тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ).

У щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу супероксиддисмутазна активність вірогідно зросла на 21,7 % відносно контрольної групи, активність каталази при цьому також вірогідно не змінилася.

У тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу супероксиддисмутазна активність зазнала протилежних змін – знизилась на 44,6 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. При цьому даний показник виявився на 25,8 % ( $p < 0,05$ ) нижчим

відносно показника щурів з модельованим пародонтитом без супутньої патології та у 2,2 рази ( $p < 0,001$ ) нижчим відносно показника щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.

Щодо активності каталази у гомогенаті пародонта тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу, то даний показник вірогідно знизився на 38,3 % порівняно з контролем. При цьому активність каталази виявилася на 30,2 % ( $p < 0,01$ ) нижчою відносно показника щурів з модельованим пародонтитом без супутньої патології та на 43,1 % ( $p < 0,001$ ) нижчою відносно показника щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.

При моделюванні пародонтиту ліпополісахаридом вміст церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові збільшився на 57,1 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи тварин. При визначенні даного показника за умови пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції ми отримали протилежно направлені результати. У щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник вірогідно зменшився у 2,0 рази, а у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – збільшився на 22,8 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем.

Порівнюючи між собою отримані показники у тварин різних дослідних груп, нами виявлено виражені відмінності у вмісті ЦП у сироватці крові: у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпертиреозу – зниження у 3,2 рази ( $p < 0,001$ ) у гіпертиреоїдних щурів; у тварин з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпотиреозу – зниження на 21,8 % у гіпотиреоїдних щурів ( $p < 0,01$ ); у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу та у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу встановлено переважання вмісту ЦП гіпотиреоїдних щурів (у 2,5 рази ( $p < 0,001$ )).

#### **5.4. РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ПАТОГЕНЕЗІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З АТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ**

Розвиток запальних захворювань завжди тісно пов'язаний з активізацією вільнорадикальних реакцій у тканинах та порушенням функціонування системи антиоксидного захисту, тобто з так званим окиснювальним стресом. Оцінка інтенсивності оксидативного стресу, який певною мірою детермінує вираженість резорбтивних процесів в сполучній тканині, набуває важливого значення як у вивченні механізмів формування, так і в розробці методів лікування пародонтиту, асоційованого з хронічним гастритом.

Для оцінки впливу ліпополісахариду на активність окиснювальних процесів у тканинах пародонта та крові тварин із запальним ураженням слизової оболонки шлунка проведено дослідження на чотирьох групах білих щурів, у яких викликали генералізоване запалення пародонта, хронічний атрофічний гастрит, а також поєднану патологію. В тканинах пародонта і крові визначали рівень ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), окиснено-модифікованих білків (ОМБ), активність супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) та вміст відновленого глутатіону (GSH).

В плазмі крові також визначали вміст церулоплазміну (ЦП) і загальну антиоксидну активність (ЗАА).

Як видно з даних, наведених в таблицях 5.5 і 5.6, бактеріальний ендотоксин ліпополісахарид викликав достовірне зростання вмісту ТБК-активних продуктів як в сироватці крові (в 1,2 раза), так і в пародонті (в 1,4 раза). У тварин з гастритом також спостерігалось підвищення рівня ТБК-активних продуктів, але тільки в сироватці крові (в 1,6 раза).

Моделювання генералізованого пародонтиту викликало окисну модифікацію нейтральних і лужних амінокислот. Рівень альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру, які визначаються за вмістом 2,4-динітрофенілгідрозонів при довжині хвилі 310 нм, в тканинах пародонта підвищувався в 1,6 раза порівняно зі здоровими тваринами, а альдегідо- і кетонпохідних основного характеру (визначаються за вмістом 2,4-динітрофенілгідрозонів при довжині хвилі при 430 нм) зріс в 2,1 раза. У сироватці ці показники зростали, відповідно, в 1,3 і 1,5 раза (табл. 5.5 і 5.6).

У тварин з хронічним атрофічним гастритом інтенсивність окисної модифікації білків не змінювалася достовірно в тканинах пародонта, проте зростала в 2,2 і 2,5 раза в сироватці крові.

В найбільшому ступені інтенсивність окисативного стресу зростала у тварин з хронічним гастритом, яким моделювали ліпополісахаридне запалення пародонта. У цієї групи щурів активність реакцій вільнорадикального окиснення жирних кислот підвищувалася в 2,2 раза в крові і в 1,8 раза в пародонті, а вільнорадикального окиснення білків – відповідно, в 3,1–3,6 і 2,5–2,7 раза (табл. 5.5 і 5.6).

ТАБЛИЦЯ 5.5. Показники інтенсивності окиснення ліпідів і білків в сироватці крові щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні хронічного гастриту ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	гастрит	пародонтит + гастрит
ТБК-АП, мкмоль/л	40,70±2,65	55,08±3,05*	69,70±4,38*	97,25±5,20*#
ОМБ <sub>310'</sub> мкмоль/мг білка	0,85±0,06	1,18±0,07*	1,90±0,15*	2,68±0,19*#†
ОМБ <sub>430'</sub> мкмоль/мг білка	0,62±0,03	0,96±0,06*	1,60±0,08*	2,25±0,19*#†

Примітки:

- \* – зміни достовірні порівняно з показниками інтактних тварин.
- # – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з пародонтитом.
- † – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з гастритом.

ТАБЛИЦЯ 5.6. Показники інтенсивності окиснення ліпідів і білків у тканинах пародонта щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні хронічного гастриту ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	гастрит	пародонтит + гастрит
ТБК-АП, мкмоль/кг	2,83±0,18	4,18±0,20*	2,65±0,16	5,15±0,21*#†
ОМБ <sub>310'</sub> , мкмоль/мг білка	3,96±0,24	6,68±0,41*	4,13±0,22	9,94±0,54*#†
ОМБ <sub>430'</sub> , мкмоль/мг білка	2,75±0,18	5,80±0,38*	2,90±0,20	7,55±0,40*#†

Швидкість вільнорадикальних реакцій в біологічних тканинах детермінується функціональним станом системи антиоксидного захисту. Результати наших досліджень (табл. 5.7) свідчать, що введення тваринам ліпополісахариду не призводило до змін функціонального стану системи антиоксидного захисту в крові (жоден з досліджуваних параметрів не зазнавав достовірних змін).

У той же час у щурів з хронічним атрофічним гастритом активність каталази і вміст церулоплазміну в сироватці крові достовірно зростали (відповідно, в 1,8 і 1,2 раза) порівняно з інтактною групою тварин, в той час як рівень відновленого глутатіону і загальна антиоксидна активність сироватки, навпаки, достовірно знижувалися (в 1,3 і 1,6 раза).

ТАБЛИЦЯ 5.7. Показники функціонального стану системи антиоксидного захисту в сироватці крові щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні хронічного гастриту ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	гастрит	пародонтит + гастрит
КТ, мкат/л	0,50±0,02	0,64±0,03	0,93±0,05*	1,15±0,07*#
ЦП, г/л	0,33±0,01	0,28±0,02	0,40±0,02*	0,47±0,03*#
ГSH, ммоль/л	2,70±0,16	3,05±0,18	1,96±0,10*	1,78±0,08*#
ЗАА, % гальмування утворення ТБК-АП	60,20±4,12	56,15±3,80	36,05±2,94*	24,85±2,20*#†

Примітки:

- \* – зміни достовірні порівняно з показниками інтактних тварин.
- # – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з пародонтитом.
- † – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з гастритом.

У тканинах пародонта при введенні тваринам ліпополісахариду активність СОД, яка є одним з основних антиоксидних ферментів організму, зменшувалася в 1,6 раза (табл. 5.8). У щурів з генералізованим пародонтитом також достовірно знижувався вміст відновленого глутатіону в тканинах ясен. В той же час моделювання хронічного атрофічного гастриту не викликало значущих змін показників функціонування антиоксидної системи у тканинах пародонта.

Максимальні зміни показників функціонування антиоксидної системи, як і параметрів, що характеризують інтенсивність окиснювальних процесів, зафіксовано у тварин з ліпополісахаридним запаленням на тлі хронічного гастриту. У щурів 4-ї групи загальна антиоксидна активність плазми була достовірно нижчою, ніж така у тварин тільки з пародонтитом або з гастритом. Активності СОД, КТ і вміст GSH в пародонті при поєднаній патології знижувалися, відповідно, в 2,1, 1,7 і 2,2 раза порівняно з контролем і також були достовірно нижчими порівняно з відповідними показниками у тварин 2-ї чи 3-ї груп (табл. 5.8).

ТАБЛИЦЯ 5.8. Показники функціонального стану системи антиоксидного захисту у тканинах пародонта щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні хронічного гастриту ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	гастрит	пародонтит + гастрит
СОД, од.	0,23±0,01	0,14±0,01*	0,19±0,02	0,10±0,008*#†
КТ, мкат/мг білка	1,35±0,10	1,27±0,08	1,21±0,09	0,80±0,05*#†
GSH, ммоль/кг	195,2±9,90	116,4±7,85*	155,2±8,66	82,44±5,50*#†

Отже, всі вищенаведені результати дозволяють дійти висновку, що активація вільнорадикальних реакцій є важливим неспецифічним механізмом розвитку запалення тканин пародонта, викликаного токсином грамнегативної мікрофлори ліпополісахаридом. Особливого значення оксидативний стрес набуває в умовах, коли пародонтит розвивається на фоні хронічного атрофічного гастриту.

### 5.5. РОЛЬ АКТИВАЦІЇ ОКИСНЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ПАРОДОНТИТУ НА ФОНІ ГЕПАТИТУ

Інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення відіграє, з одного боку, важливу роль у патогенезі гепатитів різної етіології, а, з іншого – є тим фундаментальним неспецифічним механізмом, який визначає інтенсивність запального процесу в будь-якій тканині. Тому цікаво було дослідити роль оксидативного стресу у розвитку індукованого токсинами грамнегативної мікрофлори пародонтиту, який моделювали у експериментальних тварин на фоні гепатиту.



Надмірне утворення вільних радикалів у біологічних тканинах призводить до інтенсифікації процесів ліпопероксидації, а також до окиснювальної модифікації білків. Інтенсивність ліпопероксидних реакцій ми вимірювали за вмістом в тканинах речовин радикальної деградації ліпідів – ТБК-активних продуктів. Про інтенсивність окиснювальної модифікації білків судили за вмістом в плазмі крові альдегідо- і кетоніпохідних, що утворюються при дії активних радикалів на амінокислотні залишки в молекулах білків.

Як видно з даних, наведених у таблицях 5.9 і 5.10, моделювання пародонтиту за допомогою ЛПС призводило до достовірного зростання активності процесів ліпопероксидації (вмісту ТБК-активних продуктів) як в сироватці крові (на 28 %), так і в тканинах пародонта (на 31 %).

Активність ліпопероксидних реакцій також різко підвищувалася у крові тварин, у яких моделювали гепатит (у щурів III групи вміст ТБК-активних продуктів зростав вдвічі порівняно з контролем). В той же час при введенні АС інтенсивність процесів ліпопероксидації в тканинах пародонта достовірно не зростала.

Введення тваринам ендотоксину грамнегативної мікрофлори призводило також до пероксидації амінокислот. Через 2 тижні після початку введення ЛПС вміст в сироватці крові 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 310 нм (відображає концентрацію альдегідо- і кетоніпохідних нейтрального характеру), підвищився на 36 % порівняно зі здоровими тваринами, а таких, що визначалися при 430 нм (альдегідо- і кетоніпохідні основного характеру) – на 70 %. У тканинах пародонта дані показники зростали ще в більшому ступені (у тварин II групи рівень 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 310 нм, перевищував такий у контрольній групі на 64 %, а тих, що визначалися при 430 нм, – більше, ніж вдвічі) (табл. 5.9).

На відміну від ураження ЛПС, у щурів з гепатитом окисна модифікація білків була особливо виражена в сироватці крові (вміст  $ОМБ_{310}$  і  $ОМБ_{430}$  зростав, відповідно, в 2,2 і 2,5 рази порівняно з інтактними тваринами). В той же час у тканинах пародонта щурів, у яких моделювали гепатит, спостерігалася лише тенденція до зростання вмісту окиснено модифікованих білків, проте зміни виявилися недостовірними (табл. 5.9).

В найбільшому ступені явища оксидативного стресу проявилися у тварин, у яких моделювали ліпополісахаридний пародонтит на фоні гепатиту. У цієї групи тварин, порівняно з інтактними щурами, активність процесів ліпопероксидації зростала в 2,3 рази в крові і в 1,8 рази в пародонті. При цьому в крові показник вмісту ТБК-активних продуктів був також достовірно вищим (в 1,7 рази) від такого у групі тварин тільки з пародонтитом. У тканинах ясен тварин з поєднаною патологією рівень ТБК-активних продуктів достовірно зростав як порівняно з групою тварин з пародонтитом (на 22 %), так і з групою щурів з гепатитом (на 64 %).

Інтенсивність процесів окисної модифікації білків як в сироватці, так і в тканинах ясен також підвищувалася значно сильніше у тварин з поєднаною патологією, ніж під впливом окремо ЛПС чи АС. Зокрема, в сироватці крові щурів, яким

вводили ЛПС на фоні гепатиту, рівень альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру був вищим від такого у контролі майже в 2,8 раза, а альдегідо- і кетонпохідних основного характеру – в 3,4 раза. Варто відмітити, що рівень альдегідо- і кетонпохідних амінокислот нейтрального характеру у щурів з комбінованою патологією достовірно відрізнявся (був підвищеним в 2,0 рази) від такого у тварин, яким вводили тільки ЛПС. В той же час вміст альдегідо- і кетонпохідних амінокислот основного характеру у щурів з пародонтитом на фоні гепатиту був достовірно вищим як порівняно з відповідним показником у тварин II (в 1,9 раза), так і у тварин III (в 1,3 раза) груп.

ТАБЛИЦЯ 5.9. Показники інтенсивності оксидативного стресу в сироватці крові щурів з ліпосахаридним пародонтитом на фоні гепатиту ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	ЛПС	АС	ЛПС + АС
ТБК-АП, мкмоль/л	42,60±3,04	58,60±3,40*	84,70±6,32*	98,30±5,45*#
ОМБ <sub>310'</sub> мкмоль/мг білка	0,94±0,07	1,28±0,08*	2,05±0,20*	2,60±0,22*#
ОМБ <sub>430'</sub> мкмоль/мг білка	0,50±0,02	0,85±0,06*	1,25±0,08*	1,68±0,14*#†
КТ, мкат/л	0,44±0,03	0,55±0,04	0,68±0,03*	0,65±0,06*
ЦП, г/л	0,26±0,01	0,22±0,02	0,36±0,03*	0,38±0,03*#
ГSH, ммоль/л	3,20±0,18	2,70±0,20	1,15±0,13*	0,70±0,07*#†
ЗАА, % гальмування утворення ТБК-АП	58,30±4,10	47,34±3,12	37,30±2,15*	25,30±2,50*#†

Концентрація альдегідо- і кетонпохідних нейтрального і основного характеру у тканинах пародонта щурів, у яких моделювали пародонтит на фоні гепатиту, підвищувалася, відповідно, в 2,7 і 2,8 раза (табл. 5.10). При цьому обидва показники у тварин з поєднаною патологією зростали достовірно як порівняно з такими у щурів II групи, так і у щурів III групи. Зокрема, у пародонті тварин IV групи вміст альдегідо- і кетонпохідних, що визначалися при 310 нм, був в 1,7 вищим, ніж у тварин з пародонтитом без гепатиту. Порівняно з тваринами з гепатитом без пародонтиту даний показник у щурів з поєднаною патологією зростав ще у більшому ступені – в 2,5 раза. Вміст альдегідо- і кетонпохідних, що визначалися при 430 нм, у тканинах ясен щурів з пародонтитом на фоні діабету був вищим, порівняно з групою щурів з пародонтитом без патології печінки, в 1,4 раза, а з групою щурів тільки з гепатитом – в 2,6 раза.

Активність процесів ліпопероксидації і окисної модифікації білків залежить, з одного боку, від швидкості утворення вільних радикалів в тканинах, а

з іншого – від функціонального стану системи антиоксидного захисту. Ми дослідили функціонування антиоксидної системи у тварин з ліпополісахаридним пародонтитом, гепатитом, викликаним АС, і при пародонтиті, що розвивається на фоні гепатиту.

Як видно з результатів досліджень, наведених у таблиці 5.10, ураження пародонта токсином грамнегативної мікрофлори супроводжується деякими порушеннями антиоксидної системи. Так, у сироватці крові щурів, яким вводили ЛПС, мали тенденцію до зниження вміст церулоплазміну і відновленого глутатіону, а також показник загальної антиоксидної активності сироватки. В тканинах пародонта різко (в 1,7 раза) знижувалася активність одного з найбільш важливих ферментів-антиоксидантів – супероксиддисмутази, а також вміст відновленого глутатіону (в 1,6 раза) (табл. 5.10).

Аліловий спирт викликав більш виражені порушення з боку системи антиоксидного захисту в сироватці крові, ніж ЛПС. У щурів з гепатитом вміст відновленого глутатіону знижувався в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ), при цьому активність ферменту каталази, яка розщеплює в тканинах токсичний перекис водню, підвищувалася в 1,5 раза порівняно з контролем. Достовірно (в 1,4 раза) підвищувався також показник вмісту церулоплазміну в сироватці крові щурів з ураженням печінки. В той же час необхідно відмітити, що гепатит не супроводжувався достовірними змінами показників антиоксидної системи у тканинах пародонта (табл. 5.10).

ТАБЛИЦЯ 5.10. Показники інтенсивності оксидативного стресу у тканинах пародонта щурів з ліпосахаридним пародонтитом на фоні гепатиту ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	ЛПС	АС	ЛПС + АС
ТБК-АП, мкмоль/кг	2,75±0,20	3,95±0,22*	2,94±0,20	4,85±0,22* <sup>#†</sup>
ОМБ <sub>310'</sub> мкмоль/мг білка	3,62±0,25	5,95±0,40*	3,90±0,25	9,86±0,65* <sup>#†</sup>
ОМБ <sub>430'</sub> мкмоль/мг білка	2,65±0,22	5,36±0,40*	2,88±0,20	7,44±0,52* <sup>#†</sup>
СОД, од.	0,26±0,02	0,15±0,01*	0,19±0,02	0,09±0,01* <sup>#†</sup>
КТ, мкат/мг білка	1,25±0,10	1,05±0,09	1,22±0,10	0,72±0,03* <sup>#†</sup>
ГSH, ммоль/кг	184,4±10,40	118,5±7,20*	168,2±9,60	85,60±5,30* <sup>#†</sup>

Максимальні зміни показників функціонування антиоксидної системи зафіксовано у тварин з ліпополісахаридним запаленням, що розвивається на фоні гепатиту. У цьому випадку рівень відновленого глутатіону у сироватці крові знижувався в 4,5 раза. Достовірно (в 2,2 раза) зменшувався показник загальної антиоксидної активності сироватки крові. При цьому обидва показники у щурів

IV групи достовірно відрізнялися від таких у тварин II і III груп, що свідчить про те, що при поєднаній патології функціональний стан системи антиоксидного захисту пригнічується значно сильніше, ніж при окремо пародонтиті чи гепатиті.

Активність КТ в крові тварин з комбінованою патологією достовірно не відрізнялася від такої у тварин, яким вводили тільки ЛПС, або у тварин, яким вводили тільки аліловий спирт.

У тканинах пародонта щурів з поєднаною патологією, як і в крові, функціональний стан антиоксидної системи також зазнавав найбільш виражених змін (табл. 5.10). Так, активність найбільш важливого антиоксидного ферменту – супероксиддисмутази – падала порівняно з контролем в 2,9 раза, активність каталази – в 1,7 раза, а рівень відновленого глутатіону – в 2,2 раза. При цьому всі вищезазначені три показники у щурів з поєднаною патологією були достовірно меншими як порівняно з групою тварин з пародонтитом без гепатиту, так і порівняно з групою щурів з гепатитом, у яких не моделювали пародонтит. Зокрема, рівень активності СОД у тварин IV групи був нижчим порівняно з таким у щурів II групи в 1,7 раза, а порівняно з III групою – в 2,1 раза. Показник активності каталази при пародонтиті на фоні діабету був нижчим, ніж такий при чистому пародонтиті, в 1,5 раза і нижчим від аналогічного показника у щурів з діабетом без пародонтиту в 1,7 раза. Рівень відновленого глутатіону у тканинах пародонта тварин IV групи зменшувався порівняно з тваринами з пародонтитом в 1,4 раза і порівняно з тваринами, яким вводили тільки аліловий спирт, – в 1,9 раза.

Аналізуючи наведені вище дані, можна зробити висновок, що оксидативний стрес є важливим неспецифічним механізмом розвитку запалення в пародонті, викликаного токсинами грамнегативної мікрофлори. Явища оксидативного стресу особливо загострюються в умовах, коли токсична дія ліпополісахариду відбувається на тлі токсичного ураження печінки. Порушення функціонування системи антиоксидного захисту організму великою мірою визначає інтенсивність процесів ліпопероксидації і окисної модифікації білків в тканинах при ліпополісахаридному пародонтиті, що розвивається на фоні гепатиту.

### **5.6. РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПАТОГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ПАРОДОНТИТУ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

Враховуючи важливу роль активації вільнорадикальних процесів у патогенезі як цукрового діабету, так і запальних захворювань, ми вважали доцільним дослідити вираження оксидативного стресу при індукованому токсинами грамнегативної мікрофлори пародонтиті, який моделювали в експериментальних тварин на фоні цукрового діабету.

Надмірне утворення вільних радикалів у біологічних тканинах призводить до інтенсифікації процесів ліпопероксидації, а також до окисної модифікації білків. Інтенсивність ліпопероксидних реакцій ми вимірювали за вмістом у тканинах

речовин радикальної деградації ліпідів – ТБК-активних продуктів. Про інтенсивність окисної модифікації білків судили за вмістом у плазмі крові альдегідо- і кетонпохідних, що утворюються при дії активних радикалів на амінокислотні залишки в молекулах білків.

Як свідчать дані таблиць 5.11 і 5.12, введення у слизову оболонку ясен ЛПС протягом 14-ти днів призводило до достовірного зростання вмісту ТБК-активних продуктів як у плазмі крові (в 1,2 раза), так і в тканині пародонта (в 1,4 раза). Активність ліпопероксидних реакцій була підвищеною також у крові тварин, в яких моделювали інсулінозалежний діабет (у щурів III групи вміст ТБК-активних продуктів збільшувався в 1,3 раза порівняно з контролем). Водночас при моделюванні діабету інтенсивність процесів ліпопероксидації в тканинах пародонта достовірно не зростала.

ТАБЛИЦЯ 5.11. Показники інтенсивності оксидативного стресу в сироватці крові щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта на фоні цукрового діабету ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	ЛПС	стрептозотоцин	ЛПС + стрептозотоцин
ТБК-АП, мкмоль/л	46,78±2,24	56,90±2,45*	59,70±3,20*	72,39±4,62*#
ОМБ <sub>310'</sub> мкмоль/мг білка	0,80±0,05	0,88±0,06	1,80±0,12*	2,35±0,18*#
ОМБ <sub>430'</sub> мкмоль/мг білка	0,55±0,03	0,80±0,07*	1,30±0,09*	2,08±0,15*#†
КТ, мкат/л	0,47±0,02	0,60±0,03*	0,52±0,03	0,67±0,04*†
ЦП, г/л	0,28±0,01	0,20±0,04	0,24±0,03	0,20±0,02*
ГSH, ммоль/л	2,90±0,10	2,75±0,25	2,02±0,14*	2,12±0,17*
ЗАА, % гальмування утворення ТБК-АП	54,30±3,12	45,30±2,10	47,35±3,18	35,32±2,15*#†

Примітки. Тут і в наступних таблицях цього розділу:

1. \* – зміни достовірні порівняно з показниками інтактних тварин.
2. # – зміни достовірні порівняно з показниками тварин із пародонтитом.
3. † – зміни достовірні порівняно з показниками тварин із діабетом.

Введення тваринам ЛПС викликало окисну модифікацію як нейтральних, так і лужних амінокислот. Через 14 днів після початку введення бактеріального токсину вміст у тканинах пародонта 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 310 нм (відображає концентрацію альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру), збільшився в 1,7 раза порівняно зі здоровими щурами, а тих, що визначалися при 430 нм (альдегідо- і кетонпохідні основного характеру), –

у 2,1 раза (табл. 5.12). У сироватці крові достовірно зростав тільки показник вмісту альдегідо- і кетонпохідних основного характеру (у тварин II групи рівень 2,4-динітрофенілгідразонів, що визначалися при 430 нм, перевищував такий у щурів контрольної групи майже в 1,5 раза).

ТАБЛИЦЯ 5.12. Показники інтенсивності оксидативного стресу в тканинах пародонта щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні цукрового діабету ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	ЛПС	стрептозотоцин	ЛПС + стрептозотоцин
ТБК-АП, мкмоль/кг	2,63±0,16	3,80±0,15*	2,81±0,25	4,54±0,21*#†
ОМБ <sub>310'</sub> мкмоль/мг білка	3,70±0,22	6,35±0,42*	4,10±0,35	9,40±0,50*#†
ОМБ <sub>430'</sub> мкмоль/мг білка	2,85±0,19	5,84±0,45*	2,95±0,18	8,35±0,62*#†
СОД, од.	0,23±0,01	0,15±0,01*	0,20±0,009	0,10±0,008*#†
КТ, мкат/мг білка	1,07±0,08	1,25±0,15	0,95±0,06	0,59±0,02*#†
ГSH, ммоль/кг	175,27±9,58	110,70±8,18*	150,20±8,50	97,73±5,18*†

На відміну від ураження ЛПС, у щурів зі стрептозотоциновим діабетом окисна модифікація білків була особливо виражена в сироватці крові (вміст ОМБ<sub>310</sub> та ОМБ<sub>430</sub> зростав, відповідно, у 2,3 і 2,4 раза порівняно з інтактними тваринами). Водночас у тканинах пародонта щурів, у яких моделювали цукровий діабет, зміни вмісту окисномодифікованих білків виявилися недостовірними.

Найбільшою мірою явища оксидативного стресу проявилися в щурів, у яких моделювали ліпополісахаридне запалення ясен на фоні цукрового діабету. В щурів даної групи, порівняно з інтактними тваринами, активність процесів ліпопероксидації зростала в 1,5 раза у крові та в 1,7 раза у тканинах пародонта. При цьому в крові показник вмісту ТБК-активних продуктів був також достовірно вищим (на 27 %) від такого у групі тварин тільки з пародонтитом. У тканинах ясен щурів з поєднаною патологією рівень ТБК-активних продуктів достовірно збільшувався як порівняно з групою тварин із пародонтитом (на 19 %), так і порівняно з групою щурів із діабетом (на 61 %).

Концентрація модифікованих вільними радикалами білків в обох досліджуваних тканинах також підвищувалася значно різкіше у тварин з поєднаною патологією, ніж під впливом ЛПС чи стрептозотоцину окремо. Зокрема, в сироватці крові щурів IV групи рівень альдегідо- і кетонпохідних нейтрального характеру був більшим від такого у контролі майже в 3 рази, а альдегідо- і кетонпохідних основного характеру – в 3,8 раза. Показник ОМБ<sub>310</sub> в щурів з поєднаною патологією

також достовірно відрізнявся (у 2,8 раза) від такого у тварин тільки з пародонтитом, тоді як показник  $OMB_{430}$  в щурів з пародонтитом на фоні гепатиту був достовірно вищим порівняно з відповідним показником у тварин як II, так і III груп.

Концентрація альдегідо- і кетоніохідних нейтрального й основного характеру в тканинах пародонта щурів, у яких моделювали пародонтит на фоні діабету, зростала, відповідно, в 3,0 і 3,8 раза. При цьому обидва показники у тварин IV групи були достовірно більшими порівняно з такими в щурів як II, так і III груп. Зокрема, тоді, коли пародонтит розвивався на фоні діабету, вміст альдегідо- і кетоніохідних нейтрального характеру в пародонті був в 1,5 раза вищим, ніж при розвитку пародонтиту в нормоглікемічних щурів. Ще більшу (у 2,3 раза) різницю між даними показниками зареєстровано між тваринами з поєднаною патологією і щурами з діабетом без пародонтиту. Вміст альдегідо- і кетоніохідних основного характеру в пародонті тварин з поєднаною патологією був вищим, порівняно з групою щурів із пародонтитом без соматичної патології, в 1,4 раза, а з групою щурів тільки з діабетом – аж у 2,8 раза.

Відомо, що активність процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків залежить не тільки від інтенсивності утворення вільних радикалів у тканинах, а й від функціонального стану системи антиоксидного захисту, тобто від її здатності перехоплювати і знешкоджувати радикальні форми кисню. З метою дослідження впливу ЛПС і стрептозоточину на функціональний стан антиоксидної системи ми визначали активність каталази і супероксиддисмутази, вміст церулоплазміну і відновленого глутатіону та загальну антиоксидну активність плазми крові.

Як показали результати наших досліджень, ураження пародонта токсином грамнегативної мікрофлори супроводжувалося глибокими порушеннями антиоксидної системи. Так, на 14-ту добу після введення токсину активність одного з найпотужніших антиоксидних ферментів організму – СОД, що відповідає за дисмутацію супероксид-аніон-радикала і, тим самим, запобігає виникненню ланцюга ліпопероксидації, знизилася у тканинах ясен більше ніж в 1,5 раза. Активність КТ достовірно не змінювалася у тварин цієї групи, а вміст GSH зменшувався в 1,6 раза,  $p < 0,05$ . Необхідно відзначити, що цукровий діабет не супроводжувався достовірними змінами показників антиоксидної системи у тканинах пародонта.

У сироватці крові щурів з пародонтитом активність КТ неочікувано підвищувалася (в 1,3 раза порівняно з контролем), тоді як вміст ЦП і GSH у крові, а також ЗАА плазми крові мали тенденцію до зменшення. У тварин з діабетом відзначали достовірне зниження (в 1,4 раза порівняно з контролем) тільки концентрації GSH у сироватці крові. При цьому в щурів даної групи активність КТ, вміст ЦП і ЗАА плазми крові практично не змінювалися.

Максимальні зміни показників функціонування антиоксидної системи зафіксовано у тварин з ліпополісахаридним запаленням на фоні цукрового діабету. В цьому випадку вміст ЦП і GSH у сироватці крові зменшувався в 1,4 раза, а ЗАА плазми крові – більше ніж в 1,5 раза. Варто відзначити, що загальна антиоксид-

на активність плазми крові у тварин з поєднаною патологією була достовірно нижчою, ніж у щурів тільки з пародонтитом без гіперглікемії або в щурів, у яких викликали діабет без пародонтиту.

Активність КТ у крові тварин з комбінованою патологією була найвищою порівняно з іншими групами щурів. Так, порівняно з контролем, даний показник зростав в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Також достовірно більшою (на 29 %) була активність КТ у групі щурів з пародонтитом на фоні діабету порівняно з діабетичними тваринами, в яких пародонтит не викликали.

У тканинах пародонта щурів з поєднаною патологією всі три досліджувані показники антиоксидної системи зазнавали різкого пригнічення. Так, активність СОД, порівняно з контролем, зменшувалась у 2,3 раза, а активність КТ і рівень GSH знижувались в 1,8 раза. При цьому активність СОД у тварин IV групи була достовірно нижчою порівняно зі щурами як II (на 50 %), так і III (на 100 %) груп. Аналогічно і показник активності КТ при пародонтиті на фоні діабету був достовірно меншим, ніж при «чистому» пародонтиті (на 53 %) чи при діабеті без пародонтиту (на 38 %). Рівень GSH у тканинах пародонта щурів IV групи достовірно (на 36 %) знижувався тільки порівняно з групою тварин із діабетом.

Аналізуючи наведені вище дані, можна зробити висновок, що окисна модифікація ліпідів і білків, що має місце при пародонтиті й цукровому діабеті, великою мірою детермінується порушеннями функціонування системи антиоксидного захисту організму.

Отже, можемо стверджувати, що оксидативний стрес є одним з тих фундаментальних механізмів, що відіграють важливу роль у патогенезі запалення ясен, викликаного токсинами грамнегативної мікрофлори. Особливо активізуються вільнорадикальні процеси в тканинах пародонта за умов, коли токсична дія ліпополісахариду проявляється на тлі інсулінозалежного цукрового діабету.

### **5.7. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ НІТРОГЕН (II) ОКСИДУ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕРТА ГІПОТИРЕОЗУ**

Нітроген (II) оксид (NO) сьогодні розглядається як універсальний трансмітер у розвитку різних патологічних станів. Результати наших досліджень показали, що інтенсивність нітросидергічних процесів вірогідно збільшувалася у тварин усіх дослідних груп (табл. 5.13).

При моделюванні пародонтиту ліпополісахаридом сумарна активність NO-синтаз у гомогенаті пародонта у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) підвищувалася відносно контрольної групи тварин. Очевидно, активацією NO-синтази можна пояснити отримані нами результати, які свідчать про вірогідне збільшення вмісту метаболітів нітроген (II) оксиду – нітратів і нітритів – у сироватці крові й пародонті щурів, яким



вводили ліпополісахарид. Зокрема, вміст  $\text{NO}_x$  у сироватці тварин з пародонтитом зростав на 46,2 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. Щодо змін даного показника у гомогенаті пародонта, то встановлено його збільшення на 74,7 % ( $p < 0,001$ ).

У щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу сумарна активність NO-синтаз у гомогенаті пародонта у 3,9 раза ( $p < 0,001$ ) переважала дані контрольної групи тварин і на 75,9 % ( $p < 0,001$ ) перевищувала дані щурів із пародонтитом без супутньої патології. У щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу сумарна активність NO-синтази на 29,6 % ( $p < 0,05$ ) перевищувала показник щурів із пародонтитом без супутньої патології та у 2,9 раза ( $p < 0,001$ ) – показник контролю. При порівнянні сумарної активності NO-синтаз у гомогенаті пародонта гіпер- та гіпотиреоїдних тварин встановлено її вірогідне переважання на 35,7 % у гіпертиреоїдних щурів.

ТАБЛИЦЯ 5.13. Активність NO-синтази у гомогенаті пародонта і вміст метаболітів нітроген (II) оксиду ( $\text{NO}_x$ ) у сироватці крові і гомогенаті пародонта у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m, n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Гомогенат пародонта				
NOS, нмоль/ (хв × мг протеїну)	0,24±0,02	0,54±0,05 $p_1 < 0,001$	0,95±0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,70±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,02$
$\text{NO}_x$ , ммоль/кг	0,79±0,03	1,32±0,05 $p_1 < 0,001$	1,95±0,12 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,51±0,07 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,01$
Сироватка крові				
$\text{NO}_x$ , ммоль/л	1,84±0,08	2,69±0,07 $p_1 < 0,001$	3,70±0,08 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,00±0,12 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,001$

Моделювання пародонтиту на тлі гіпертиреозу призвело до вірогідного зростання вмісту  $\text{NO}_x$  у сироватці крові у 2,0 рази порівняно з контролем. Ще більшою мірою (у 2,5 рази) даний показник підвищувався у гомогенаті пародонта. Необхідно відзначити, що як у сироватці крові, так і у гомогенаті пародонта даної групи щурів вміст  $\text{NO}_x$  був вірогідно вищим, ніж у тварин з пародонтитом без тиреоїдної дисфункції. Зокрема, у сироватці крові гіпертиреоїдних тварин вміст нітратів і нітритів перевищував показник тварин, яким вводили лише ліпополісахарид, на 37,5 %

( $p < 0,001$ ). У гомогенаті пародонта вміст  $\text{NO}_x$  збільшувався, порівняно із групою тварин, яким моделювали пародонтит, на 47,7 % ( $p < 0,001$ ).

Аналогічна тенденція спостерігалась у гіпотиреоїдних тварин. Вміст  $\text{NO}_x$  у сироватці крові зростав на 63,0 % ( $p < 0,001$ ), а у гомогенаті пародонта – на 91,1 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем. При цьому даний показник на 11,5 % ( $p < 0,05$ ) перевищував показник тварин з пародонтитом без тиреоїдної дисфункції у сироватці крові та на 14,4 % ( $p < 0,05$ ) у гомогенаті пародонта.

Проведений кореляційний аналіз між вмістом  $\text{NO}_x$  у сироватці крові та концентрацією тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу виявив сильний зворотний кореляційний зв'язок з ТТГ ( $r = -0,74$ ;  $p < 0,01$ ), прямий зв'язок середньої сили з  $\text{вТ}_3$  ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ) та прямий зв'язок середньої сили з  $\text{вТ}_4$  ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ) (табл. 5.14).

ТАБЛИЦЯ 5.14. Кореляційні зв'язки між вмістом метаболітів нітроген (II) оксиду та рівнем вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону у сироватці крові

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
Сироватка крові				
ТТГ, мМО/л	$\text{NO}_x$ , ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,74	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,01	>0,05
$\text{вТ}_3$ , пмоль/л	$\text{NO}_x$ , ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,63	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,01	>0,05
$\text{вТ}_4$ , пмоль/л	$\text{NO}_x$ , ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,63	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,31	>0,05
Гомогенат пародонта				
ТТГ, мМО/л	$\text{NO}_x$ , ммоль/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,61	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,08	>0,05
$\text{вТ}_3$ , пмоль/л	$\text{NO}_x$ , ммоль/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,68	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,16	>0,05
$\text{вТ}_4$ , пмоль/л	$\text{NO}_x$ , ммоль/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,52	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,02	>0,05

Аналізуючи взаємодії між вмістом  $\text{NO}_x$  у гомогенаті пародонта та концентрацією тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу, встановлено прямий зв'язок середньої сили з  $\text{вТ}_3$  ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,05$ ). Проведений кореляційний аналіз між вмістом  $\text{NO}_x$  у

сироватці крові та гомогенаті пародонта та концентрацією тиреоїдних гормонів у сироватці крові тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу не виявив вірогідних кореляційних взаємозв'язків.

### 5.8. ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ СИНТЕЗУ НІТРОГЕН (II) ОКСИДУ ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО АТРОФІЧНОГО ГАСТРИТУ

Як видно з результатів досліджень, наведених у таблиці 5.15, при введенні тваринам ЛПС загальна активність NO-синтази різко (в 2,2 раза) підвищувалася порівняно з контролем. Моделювання у тварин хронічного атрофічного гастриту не справило достовірного ефекту на активність даного ферменту. У тварин IV групи, у яких ЛПС вводили на фоні гастриту, активність ферменту підвищувалася в 3 рази. Необхідно зазначити, що при поєднаній патології загальна активність NO-синтази була достовірно вищою як порівняно з групою тварин тільки з пародонтитом, так і порівняно з групою тварин з гастритом. Ймовірно, що у цьому випадку має місце сумація стимуляційних ефектів ліпополісахариду і прозапальних факторів, що утворюються в стінці шлунка при гастриті, на активність NO-синтази.

Очевидно, що саме активацією NO-синтази пояснюються отримані нами результати, які свідчать про достовірне збільшення рівня метаболітів оксиду азоту – нітратів і нітритів – у сироватці крові і пародонті щурів, яким вводили ліпополісахарид. Так, вміст  $\text{NO}_x$  у сироватці тварин з пародонтитом зростав в 1,3 раза порівняно з контролем, а в тканинах пародонта – в 1,4 раза. Хронічний гастрит, як і у випадку з NO-синтазою, не призводив до достовірних змін рівня нітратів і нітритів в сироватці крові.

ТАБЛИЦЯ 5.15. Активність NO-синтази у тканинах пародонта та вміст нітратів і нітритів ( $\text{NO}_x$ ) в сироватці крові і пародонті щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні хронічного гастриту ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Група тварин	Показник		
	NO-синтаза, нмоль/мг білка $\times$ хв	$\text{NO}_x$	
		сироватка, ммоль/л	пародонт, ммоль/кг
Контроль	0,25 $\pm$ 0,02	2,34 $\pm$ 0,13	0,81 $\pm$ 0,06
Пародонтит	0,56 $\pm$ 0,04*	3,25 $\pm$ 0,15*	1,15 $\pm$ 0,07*
Гастрит	0,32 $\pm$ 0,03	2,60 $\pm$ 0,12	0,90 $\pm$ 0,05
Пародонтит + гастрит	0,78 $\pm$ 0,05**†	4,09 $\pm$ 0,18**†	1,58 $\pm$ 0,08**†

Як і в попередньому випадку, найбільш виражені зміни концентрації нітратів і нітритів було зафіксовано у щурів з поєднаною патологією – в сироватці крові в 1,7 раза, в пародонті в 2 рази. Як у крові, так і в пародонті щурів IV групи показники

вмісту  $\text{NO}_x$  були достовірно вищими за такі у тварин тільки з гастритом і за такі у тварин з пародонтитом без гастриту.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що гіперпродукція  $\text{NO}$  поряд з активацією кисневих вільнорадикальних реакцій є однією з ключових ланок патогенезу пародонтиту, що розвивається на фоні хронічного гастриту. Різде збільшення рівня  $\text{NO}$  відіграє негативну роль, оскільки започатковує ряд вільнорадикальних механізмів, що призводять до деструкції тканин, в тому числі і сполучної тканини пародонта. Отримане нами суттєве зростання рівня  $\text{NO}_x$  в крові і пародонті при дії ЛПС на фоні хронічного гастриту можна пояснити тим фактом, що при запальному ураженні слизової шлунка утворюється велика кількість ендотоксинів, що стимулюють вироблення цитокінів, які здатні стимулювати  $\text{iNOS}$ , в тому числі і в пародонті.

Отже, нітрооксидативний стрес, паралельно з активацією кисневих вільнорадикальних процесів, є важливою ланкою в ланцюгу патобіохімічних механізмів розвитку пародонтиту на фоні хронічного гастриту.

### **5.9. РОЛЬ НІТРОГЕН (II) ОКСИДУ У ПАТОГЕНЕЗІ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ ТОКСИЧНОГО ГЕНЕЗУ**

Як видно з результатів досліджень, наведених у таблиці 5.16, при введенні тваринам в тканини ясен протягом 2-х тижнів ліпополісахариду загальна активність  $\text{NO}$ -синтази різко (в 2,1 раза) підвищувалася порівняно з контролем. Даний показник в тканинах пародонта також достовірно (в 1,4 раза) підвищувався при моделюванні гепатиту за допомогою алілового спирту. У тварин IV групи, у яких ЛПС вводили на фоні гепатиту, активність  $\text{NO}$ -синтази підвищувалася у найбільшому ступені (в 3,3 раза порівняно з контролем). Необхідно зазначити, що при поєднаній патології загальна активність  $\text{NO}$ -синтази була достовірно вищою, порівняно з групою тварин з пародонтитом без гепатиту і порівняно з групою тварин з гепатитом без пародонтиту. Очевидно, що має місце сумація стимуляційних ефектів ЛПС і прозапальних факторів, що секретуються печінкою у відповідь на введення АС, на активність синтази оксиду азоту.

Очевидно, що саме активацією  $\text{NO}$ -синтази пояснюються отримані нами результати, які свідчать про достовірне збільшення рівня метаболітів оксиду азоту – нітратів і нітритів – у сироватці крові і пародонті щурів, яким вводили ЛПС, АС або комбінацію даних токсинів. Зокрема, вміст  $\text{NO}_x$  у сироватці тварин з пародонтитом зростав в 1,4 раза порівняно з контролем, а в тканинах пародонта – в 1,7 раза.

У тварин, у яких моделювали гепатит за допомогою АС, рівень  $\text{NO}_x$  в сироватці крові збільшувався навіть у більшому ступені (в 1,7 раза), ніж при моделюванні пародонтиту ліпополісахаридом. В той же час в тканинах пародонта щурів з гепатитом спостерігалася лише тенденція до підвищення рівня  $\text{NO}_x$ .

Як і у випадку з активністю NO-синтази, найбільш виражені зміни концентрації нітратів і нітритів було зафіксовано у тканинах щурів з поєднаною патологією. Моделювання пародонтиту на фоні гепатиту призвело до зростання рівня  $\text{NO}_x$  в сироватці крові в 2,3 раза порівняно з контролем. Ще у більшому ступені (в 2,6 раза) даний показник підвищувався у тканинах ясен. Як у крові, так і в пародонті щурів IV групи показники вмісту  $\text{NO}_x$  були достовірно вищими за такі у тварин тільки з гепатитом і за такі у тварин з пародонтитом без гепатиту. Зокрема, у сироватці щурів з поєднаною патологією концентрація нітратів і нітритів підвищувалася, порівняно з такою у тварин, яким вводили лише ЛПС, в 1,6 раза. У тканинах ясен щурів IV групи рівень  $\text{NO}_x$  збільшувався, порівняно з II групою тварин, в 1,5 раза.

Наведені дані ще раз свідчать про сумачію ефектів ЛПС і АС на активність синтази оксиду азоту. Очевидно, що, з одного боку, ЛПС безпосередньо є потужним стимулятором синтезу прозапальних цитокінів, які викликають гіперекспресію iNOS, з іншого – АС спричиняє деструкцію гепатоцитів, в результаті чого утворюється велика кількість ендотоксинів, що призводить до вироблення цитокінів, які знову ж таки здатні стимулювати iNOS, в тому числі і в пародонті. Враховуючи вищенаведені результати досліджень, можна припустити, що нітрооксидативний стрес, паралельно з активацією кисневих вільнорадикальних процесів, є важливою ланкою в ланцюгу патобіохімічних механізмів розвитку пародонтиту на фоні гепатиту.

ТАБЛИЦЯ 5.16. Активність NO-синтази у тканинах пародонта та вміст нітратів і нітритів ( $\text{NO}_x$ ) в сироватці крові і пародонті щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні гепатиту ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Група тварин	Показник		
	NO-синтаза, нмоль/мг білка × хв	$\text{NO}_x$	
		сироватка, ммоль/л	пародонт, ммоль/кг
Контроль	0,35±0,03	2,75±0,15	0,96±0,05
ЛПС	0,76±0,05*	3,85±0,18*	1,64±0,12*
АС	0,48±0,03*	4,80±0,25*	1,18±0,10
ЛПС + АС	1,14±0,12*#†	6,30±0,46*#†	2,54±0,20*#†

Примітки. Тут і в наступних таблицях цього розділу:

1. \* – зміни достовірні порівняно з показниками інтактних тварин.
2. # – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з пародонтитом.
3. † – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з гепатитом.

### 5.10. СТАН СИСТЕМИ НІТРОГЕН (II) ОКСИДУ ПРИ ПАРОДОНТИТІ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Як свідчать наведені в таблиці 5.17 результати, при моделюванні пародонтиту ліпополісахаридом загальна активність NO-синтази в тканинах ясен різко (у 2,2 раза) підвищувалася порівняно з інтактною групою тварин. При діабеті даний показник практично не змінювався, мала місце лише тенденція до його зниження. У тварин IV групи, в яких пародонтит викликали на фоні цукрового діабету, активність NO-синтази зростала більшою мірою (в 3,4 раза порівняно з контролем). Можна припустити, що підвищення загальної активності NO-синтази в щурів II і IV груп зумовлене активацією саме індукцибельної форми даного ферменту, оскільки відомо, що iNOS різко експресується під впливом цитокінів, які, у свою чергу, посилено утворюються при дії токсинів грамнегативної мікрофлори.

ТАБЛИЦЯ 5.17. Активність NO-синтази у тканинах пародонта і вміст нітратів та нітритів ( $\text{NO}_x$ ) в сироватці крові й пародонті щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні цукрового діабету ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Група тварин	Показник		
	NO-синтаза, нмоль/мг білка $\times$ хв	$\text{NO}_x$	
		сироватка, ммоль/л	пародонт, ммоль/кг
Контроль	0,28 $\pm$ 0,02	2,64 $\pm$ 0,12	0,92 $\pm$ 0,07
ЛПС	0,62 $\pm$ 0,04*	3,60 $\pm$ 0,15*	1,28 $\pm$ 0,08*
Стрептозотонин	0,20 $\pm$ 0,02	2,45 $\pm$ 0,15	0,98 $\pm$ 0,06
ЛПС + стрептозотонин	0,95 $\pm$ 0,09*#†	4,27 $\pm$ 0,20*#†	1,74 $\pm$ 0,11*#†

Очевидно, активацією NO-синтази можна пояснити отримані нами результати, які свідчать про достовірне збільшення рівня метаболітів оксиду азоту – нітратів і нітритів – у сироватці крові й пародонті щурів, яким вводили ЛПС. Зокрема, вміст  $\text{NO}_x$  у сироватці тварин з пародонтитом зростав в 1,4 раза порівняно з контролем. Так само даний показник підвищувався і в тканинах пародонта.

У тварин з інсулінозалежним цукровим діабетом рівень  $\text{NO}_x$  ані в сироватці крові, ані в пародонті достовірно не змінювався. Спостерігали лише тенденцію до його зниження у крові, проте зміни були статистично незначущими.

Найбільш виражені зміни концентрації нітратів і нітритів зафіксовано у тканинах щурів з поєднаною патологією. Моделювання пародонтиту на фоні діабету призвело до зростання рівня  $\text{NO}_x$  у сироватці крові в 1,6 раза порівняно з контролем. Ще більшою мірою (в 1,9 раза) даний показник підвищувався у тканинах ясен. Необхідно відзначити, що як у крові, так і в пародонті щурів IV групи показники вмісту  $\text{NO}_x$  були достовірно вищими, ніж у тварин з діабетом і здоровим пародонтом та у тварин з пародонтитом без діабету. Зокрема, в сироватці крові

щурів з поєднаною патологією концентрація нітратів і нітритів зростала, порівняно з такою у тварин, яким вводили лише ЛПС, майже на 20 %. У тканинах ясен щурів IV групи рівень  $\text{NO}_x$  збільшувався, порівняно з II групою тварин, на 36 %. Ці дані свідчать про те, що при дії токсинів грамнегативної мікрофлори на пародонт тварин із цукровим діабетом 1 типу індукційна форма синтази оксиду азоту індукується більшою мірою, ніж при дії даних токсинів на пародонт щурів без соматичної патології. У цьому контексті можна припустити, що порушення обміну NO, поряд з оксидативним стресом, є однією з ключових ланок у патогенетичних побудовах у тварин із запальними процесами ясен, що перебігають на фоні цукрового діабету.

### **5.11. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕРТА ГІПОТИРЕОЗУ**

Велику роль у підтриманні редокс-потенціалу відіграють сірковмісні амінокислоти, які беруть участь у знешкодженні токсичних агентів і вільних радикалів. Особливу увагу приділяють важливій регуляторній газовій молекулі гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S). Результати наших досліджень показали, що активність H<sub>2</sub>S-синтезувальних ензимів у супернатанті гомогенату пародонта щурів із змодельованим пародонтитом вірогідно підвищувалась. Так, активність ЦБС зросла на 45,7 % (p<0,001), активність ЦГЛ – на 30,5 % (p<0,001), активність ЦАТ – на 25,0 % (p<0,05) відносно контрольної групи (табл. 5.18).

У щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу підвищення активності H<sub>2</sub>S-синтезувальних ензимів виявилось більш вираженим. Так, активність ЦБС зросла на 93,9 % (p<0,001), активність ЦГЛ – на 76,3 % (p<0,001), активність ЦАТ – на 52,5 % (p<0,002) відносно контрольної групи. При цьому активність ЦБС у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу на 33,1 % (p<0,001) перевищувала аналогічний показник тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та на 21,4 % (p<0,002) – показник тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Активність ЦГЛ у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу на 35,1 % (p<0,001) перевищувала аналогічний показник тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та на 26,8 % (p<0,001) – показник тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу. Активність ЦАТ у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу на 22,0 % (p<0,05) перевищувала аналогічний показник тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та на 29,8 % (p<0,02) – показник тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Слід вказати, що у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу також спостерігалось підвищення активності H<sub>2</sub>S-синтезувальних ензимів відносно контрольної

групи тварин. Так, активність ЦБС зросла на 59,6 % ( $p < 0,001$ ), активність ЦГЛ – на 39,0 % ( $p < 0,001$ ), а активність ЦАТ – вірогідно не змінилася.

ТАБЛИЦЯ 5.18. Зміни функціонального стану системи синтезу гідроген сульфід у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Гомогенат пародонта				
Цистатіонін- $\beta$ -синтаза, нмоль/(хв $\times$ мг протеїну)	1,64 $\pm$ 0,10	2,39 $\pm$ 0,08 $p_1 < 0,001$	3,18 $\pm$ 0,12 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,62 $\pm$ 0,06 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,002$
Цистатіонін- $\gamma$ -ліаза, нмоль/(хв $\times$ мг протеїну)	1,18 $\pm$ 0,05	1,54 $\pm$ 0,03 $p_1 < 0,001$	2,08 $\pm$ 0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,64 $\pm$ 0,06 $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,001$
Цистеїнамiно-трансфераза, нмоль/(хв $\times$ мг протеїну)	0,40 $\pm$ 0,04	0,50 $\pm$ 0,03 $p_1 < 0,05$	0,61 $\pm$ 0,04 $p_1 < 0,002$ $p_2 < 0,05$	0,47 $\pm$ 0,03 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,02$
Сироватка крові				
Гiдроген сульфiд, мкмоль/л	81,73 $\pm$ 2,65	108,55 $\pm$ 3,80 $p_1 < 0,001$	129,34 $\pm$ 4,20 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	118,63 $\pm$ 4,94 $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$

Щодо вмісту гідроген сульфід у сироватці крові щурів, то нами встановлено її вірогідне підвищення у тварин усіх дослідних груп. Так, за умови пародонтиту даний показник зріс на 32,8 % ( $p < 0,001$ ), за умови пародонтиту на тлі гіпертиреозу – на 58,3 % ( $p < 0,001$ ), за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу – на 45,1 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. При цьому вміст  $H_2S$  у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу на 19,2 % ( $p < 0,01$ ) перевищував аналогічний показник тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології. Слід відмітити, що зіставлення вмісту гідроген сульфід у сироватці крові тварин із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу не виявило вірогідних відмінностей.



## 5.12. ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ

При порушенні антиоксидантного захисту ВРО у пародонті розвивається лавиноподібно. Підвищується рівень пероксидного окиснення фосфоліпідів клітинних мембран з деструкцією останніх і загибеллю клітин пародонта з вивільненням ендогенних токсинів. Порушується клітинний поділ і накопичуються інертні продукти пероксидної денатурації ліпідів і протеїнів. Тому активація процесів ВРО є важливим патофізіологічним механізмом розвитку ендогенної інтоксикації.

Результати наших досліджень показали, що вміст МСМ<sub>1</sub> у сироватці крові щурів із ліпополісахаридним пародонтитом збільшився на 16,0 % (p<0,001) відносно контрольної групи (табл. 5.19). У щурів із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник зріс на 29,3 % (p<0,001) відносно контрольної групи.

ТАБЛИЦЯ 5.19. Зміни показників ендогенної інтоксикації у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу (M±m, n=12)

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Сироватка крові				
МСМ <sub>1</sub> , ум. од.	0,331±0,008	0,384±0,005 p <sub>1</sub> <0,001	0,428±0,004 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,399±0,007 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>4</sub> <0,01
МСМ <sub>2</sub> , ум. од.	0,119±0,005	0,153±0,006 p <sub>1</sub> <0,001	0,186±0,003 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,171±0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05
Супернатант гомогенату пародонта				
МСМ <sub>1</sub> , ум. од.	0,118±0,004	0,151±0,005 p <sub>1</sub> <0,001	0,192±0,003 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,169±0,005 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,002
МСМ <sub>2</sub> , ум. од.	0,075±0,004	0,116±0,003 p <sub>1</sub> <0,001	0,163±0,003 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,149±0,005 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,05

Варто вказати, що вміст МСМ<sub>1</sub> у сироватці крові гіпертиреоїдних щурів на 11,5 % вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої

патології та на 7,3 % ( $p < 0,01$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. У тварин із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст МСМ<sub>1</sub> у сироватці крові збільшився на 20,5 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи, але вірогідно не відрізнявся відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

У супернатанті гомогенату пародонта вміст МСМ<sub>1</sub> у щурів із змодельованим пародонтитом збільшився на 28,0 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. У щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник зріс на 62,7 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Варто вказати, що вміст МСМ<sub>1</sub> у гіпертиреоїдних щурів на 27,2 % вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології та на 13,6 % ( $p < 0,001$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. У тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст МСМ<sub>1</sub> у супернатанті гомогенату пародонта збільшився на 43,2 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи, перевищуючи при цьому на 11,9 % ( $p < 0,05$ ) дані відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

Щодо змін вмісту МСМ<sub>2</sub> у сироватці крові, то у щурів із змодельованим пародонтитом він зріс на 28,6 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. У щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник зріс на 56,3 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи, перевищуючи при цьому на 21,6 % ( $p < 0,001$ ) дані за умови пародонтиту без супутньої патології та на 8,8 % ( $p < 0,05$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. У тварин із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст МСМ<sub>2</sub> у сироватці крові збільшився на 43,7 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи, перевищуючи при цьому на 11,8 % ( $p < 0,05$ ) дані відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

У супернатанті гомогенату пародонта вміст МСМ<sub>2</sub> у щурів із змодельованим пародонтитом збільшився на 54,7 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. У щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник зріс у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Варто вказати, що вміст МСМ<sub>2</sub> у гіпертиреоїдних щурів на 40,5 % вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології та на 9,4 % ( $p < 0,05$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. У тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст МСМ<sub>2</sub> у супернатанті гомогенату пародонта збільшився на 98,7 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи, перевищуючи при цьому на 28,4 % ( $p < 0,001$ ) дані відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

Отже, ліпополісахарид-індуковане запалення пародонта у щурів супроводжується вірогідним підвищенням інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів, протеїнів, нітросидергічних процесів та зростанням рівня ендогенної інтоксикації на тлі зниження функціональної активності антиоксидантного захисту. Коморбідна патологія посилює оксидативний, нітрооксидативний стрес та ендогенну інтоксикацію за умови експериментального ліпополісахаридного пародонтиту,

## РОЗДІЛ 6

---

# ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ФОРМУВАННЯ Й ДЕСТРУКЦІЇ СПЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ КОМОРБІДНОСТІ

### 6.1. ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ СПЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ

Результати наших досліджень показали, що активність колагенолізу у сироватці крові щурів із ліпополісахаридним пародонтитом збільшилась на 46,1 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи (табл. 6.1).

У щурів із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпертиреозу колагенолітична активність вірогідно зросла у 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Варто вказати, що цей показник у сироватці крові гіпертиреоїдних щурів на 55,6 % вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології та на 17,2 % ( $p < 0,01$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. У тварин із ліпополісахаридним пародонтитом на тлі гіпотиреозу активність колагенолізу у сироватці крові збільшилась в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи та вірогідно перевищувала показник групи з пародонтитом без супутньої патології на 32,8 % ( $p < 0,001$ ).

ТАБЛИЦЯ 6.1. Показники метаболізму сполучної тканини у сироватці крові щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Колагенолітична активність, мкмоль/л × год	5,40±0,18	7,89±0,45 $p_1 < 0,001$	12,28±0,38 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	10,48±0,33 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,01$
Вільний оксипролін, мкмоль/л	11,95±0,33	20,80±0,76 $p_1 < 0,001$	30,20±0,80 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	25,21±0,55 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Глікозаміноглікани, мкмоль/л	42,38±1,65	77,81±2,29 $p_1 < 0,001$	109,83±4,97 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	97,85±3,45 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 > 0,05$
Фукоза, мкмоль/л	79,93±3,28	227,39±10,70 $p_1 < 0,001$	389,55±15,40 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	304,78±9,63 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Сіалові кислоти, ммоль/л	2,75±0,09	6,52±0,23 $p_1 < 0,001$	8,58±0,55 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	7,21±0,30 $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,05$

Примітки. Тут і в наступних таблицях розділу:

1.  $p_1$  – вірогідність відмінностей між контрольною і дослідними групами.
2.  $p_2$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.
3.  $p_3$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.
4.  $p_4$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Про активацію колагенолізу свідчить і підвищення вмісту вільного оксипроліну. Так, даний показник у сироватці крові щурів із змодельованим пародонтитом збільшився на 74,1 % ( $p < 0,001$ ), у щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу – у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

Варто вказати, що вміст вільного оксипроліну у сироватці крові гіпертиреодних щурів на 45,2 % вірогідно перевищував даний показник за умови пародон-

титу без супутньої патології та на 19,8 % ( $p < 0,001$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. У тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст вільного оксипроліну у сироватці крові на 21,2 % вірогідно перевищував дані за умови пародонтиту без супутньої патології.

Глікопротеїни та протеоглікани є основними протеїнами сполучної тканини пародонта. Маркером розпаду протеогліканів можна вважати вміст ГАГ у сироватці крові. Нами показано, що моделювання пародонтиту призвело до підвищення вмісту ГАГ у сироватці крові щурів у 1,8 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

У щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу вміст ГАГ вірогідно зріс у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Варто вказати, що даний показник у сироватці крові гіпертиреоїдних щурів на 41,2 % вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології. За умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу даний показник вірогідно зріс у 2,3 раза відносно контрольної групи та на 25,8 % ( $p < 0,001$ ) перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології. При цьому нами не виявлено вірогідних відмінностей у вмісті ГАГ у сироватці крові щурів із пародонтитом на тлі гіпертиреозу та пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Про ступінь деструкції глікопротеїнів судили за вмістом у сироватці крові сіалових кислот та фукози, не зв'язаної з протеїнами. Встановлено, що вміст фукози, не зв'язаної з протеїнами, у сироватці крові щурів із змодельованим пародонтитом збільшився у 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу – у 4,9 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 3,8 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

Варто вказати, що вміст фукози у сироватці крові гіпертиреоїдних щурів на 71,3 % вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології та на 27,8 % ( $p < 0,001$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. У тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст фукози, не зв'язаної з протеїнами, у сироватці крові на 34,0 % вірогідно перевищував дані за умови пародонтиту без супутньої патології.

Щодо сіалових кислот, то даний показник у сироватці крові щурів із змодельованим пародонтитом збільшився у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу – у 3,1 раза ( $p < 0,001$ ), у щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу – у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

Слід зазначити, що вміст сіалових кислот у сироватці крові гіпертиреоїдних щурів на 31,6 % вірогідно перевищував даний показник за умови пародонтиту без супутньої патології та на 19,0 % ( $p < 0,05$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу.

У тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст сіалових кислот у сироватці крові вірогідно не відрізнявся від даних за умови пародонтиту без супутньої патології.

## 6.2. ВСТАНОВЛЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ ТА ТИРЕОЇДНИМИ ГОРМОНАМИ

Проведений кореляційний аналіз між колагенолітичною активністю сироватки крові та концентрацією тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу (табл. 6.2) виявив зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ) та середній прямий кореляційний зв'язок з  $вТ_4$  ( $r=0,59$ ;  $p<0,01$ ).

Щодо взаємозв'язку колагенолітичної активності та тиреоїдних гормонів у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу, то нами виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок як з  $вТ_3$  ( $r=-0,72$ ;  $p<0,01$ ), так і з  $вТ_4$  ( $r=-0,71$ ;  $p<0,01$ ).

У тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу не виявлено вірогідних кореляційних зв'язків між вмістом вільного оксипроліну і тиреоїдними гормонами, проте встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між даним показником і ТТГ ( $r=-0,60$ ;  $p<0,05$ ). У щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок з ТТГ ( $r=0,71$ ;  $p<0,01$ ) та зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з  $вТ_3$ .

ТАБЛИЦЯ 6.2. Кореляційні зв'язки між показниками метаболізму сполучної тканини та рівнем вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
ТТГ, мМО/л	Колагенолітична активність, мкмоль/л × год	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,62	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,53	>0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	Колагенолітична активність, мкмоль/л × год	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,47	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,72	<0,01
$вТ_4$ , пмоль/л	Колагенолітична активність, мкмоль/л × год	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,59	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,71	<0,01
ТТГ, мМО/л	Вільний оксипролін, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,60	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,71	<0,01

Продовження табл. 6.2

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Вільний окси-пролін, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,17	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,61	<0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Вільний окси-пролін, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,48	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,54	>0,05
ТТГ, мМО/л	Глікозаміноглікани, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,66	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,56	>0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Глікозаміноглікани, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,69	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,63	<0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Глікозаміноглікани, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,69	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,61	<0,05
ТТГ, мМО/л	Фукоза, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,76	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,62	<0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Фукоза, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,27	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,62	<0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Фукоза, мкмоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,41	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,73	<0,01
ТТГ, мМО/л	Сіалові кислоти, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,58	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,60	<0,05

Продовження табл. 6.2

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Сіалові кислоти, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,27	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,66	<0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Сіалові кислоти, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,59	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,88	<0,01

Проведений кореляційний аналіз між вмістом ГАГ сироватки крові та рівнем тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу виявив зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,66$ ;  $p<0,05$ ), середній прямий кореляційний зв'язок з вТ<sub>3</sub> ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ) та з вТ<sub>4</sub> ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ). Щодо взаємозв'язку вмісту ГАГ та тиреоїдних гормонів у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу, то нами також виявлено середній зворотний кореляційний зв'язок як з вТ<sub>3</sub> ( $r=-0,63$ ;  $p<0,01$ ), так і з вТ<sub>4</sub> ( $r=-0,61$ ;  $p<0,01$ ).

Кореляційний аналіз між вмістом фукози, не зв'язаної з протеїнами, та рівнем тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу засвідчив наявність зворотного сильного кореляційного зв'язку лише з ТТГ ( $r=-0,76$ ;  $p<0,01$ ). Щодо взаємозв'язку вмісту фукози, не зв'язаної з протеїнами, та тиреоїдних гормонів у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу, то встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з вТ<sub>3</sub> ( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ). Аналізуючи дані кореляційного аналізу між вмістом даного показника і рівнем вТ<sub>4</sub>, встановлено зворотний сильний кореляційний зв'язок ( $r=-0,73$ ;  $p<0,01$ ).

Проведений кореляційний аналіз між вмістом сіалових кислот та рівнем тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу виявив зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,58$ ;  $p<0,05$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з вТ<sub>4</sub> ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ). Щодо взаємозв'язку вмісту сіалових кислот та тиреоїдних гормонів у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу, то нами виявлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з вТ<sub>3</sub> ( $r=-0,66$ ;  $p<0,05$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=0,60$ ;  $p<0,05$ ). Аналізуючи дані кореляційного аналізу між вмістом даного показника і рівнем вТ<sub>4</sub>, встановлено зворотний сильний кореляційний зв'язок ( $r=-0,88$ ;  $p<0,01$ ).



### 6.3. ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ

Кісткова тканина є динамічною структурою, що постійно оновлюється та знаходиться під контролем великої кількості системних і місцевих факторів, серед яких важливу роль відіграють саме гормони щитоподібної залози. Стан кісткового метаболізму ми визначали за активністю фосфатаз: лужної (ЛФ) як маркера функціонування остеобластів та кислої (КФ) як маркера інтенсифікації діяльності остеокластів. Крім того, визначали концентрацію остеокальцину як біохімічного маркера формування кісткової тканини та швидкості «кісткового обороту».

Встановлено, що у тварин із змодельованим пародонтитом активність КФ у сироватці крові зросла на 18,1 % ( $p < 0,01$ ), а у гомогенаті пародонта – на 34,2 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи тварин (табл. 6.3 та 6.4).

ТАБЛИЦЯ 6.3. Показники кісткового метаболізму у сироватці крові щурів з пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Остеокальцин, нг/мл	78,75±2,33	75,49±2,73 $p_1 > 0,05$	96,13±2,80 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	74,98±2,45 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,001$
Лужна фосфатаза, мкат/л	14,92±0,24	11,13±0,25 $p_1 < 0,001$	13,68±0,27 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	11,48±0,33 $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,001$
Кисла фосфатаза, мкат/л	3,82±0,14	4,52±0,16 $p_1 < 0,01$	5,67±0,22 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,002$	3,57±0,19 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,001$
Мінералізуючий індекс (ЛФ/КФ)	3,95±0,12	2,52±0,13 $p_1 < 0,001$	2,45±0,11 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	3,34±0,24 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,02$ $p_4 < 0,01$

Що стосується активності ЛФ, то даний показник у сироватці крові вірогідно зменшився на 25,4 % (див. табл. 6.3). При дослідженні активності ЛФ у супернатанті гомогенату пародонта ми отримали протилежні дані: збільшення у 1,7 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

У тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу активність КФ у сироватці крові вірогідно збільшилася у 1,5 раза, а у гомогенаті пародонта – у 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи (табл. 6.4). При цьому активність ЛФ у сироватці крові зменшилася на 8,3 % ( $p < 0,01$ ). При дослідженні активності ЛФ у супернатанті гомогенату пародонта ми отримали перевищення даних відносно контрольної групи у 8,1 раза ( $p < 0,001$ ).

У щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу активність КФ у сироватці крові вірогідно не змінилася відносно контрольної групи тварин, а у супернатанті гомогенату пародонта – зросла на 14,1 % ( $p < 0,05$ ). Що стосується активності ЛФ, то даний показник вірогідно зменшився на 23 % у сироватці крові та збільшився у 3,4 раза ( $p < 0,001$ ) у супернатанті гомогенату пародонта.

Порівнюючи активність ЛФ у сироватці крові між дослідними групами, встановлено її вірогідне переважання у гіпертиреоїдних тварин на 22,9 % відносно групи із пародонтитом без супутньої патології та на 19,2 % відносно групи із пародонтитом на тлі гіпотиреозу. Варто вказати, що активність ЛФ у гіпотиреоїдних щурів вірогідно не відрізнялася відносно групи із пародонтитом без супутньої патології.

ТАБЛИЦЯ 6.4. Показники кісткового метаболізму у гомогенаті пародонта щурів з пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Остеокальцин, нг/мг	30,97±1,36	38,54±2,01 $p_1 < 0,01$	77,80±2,29 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	46,42±2,85 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,001$
Лужна фосфатаза, мкат/кг	4,65±0,16	8,07±0,20 $p_1 < 0,001$	37,66±0,65 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	15,70±0,35 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Кисла фосфатаза, мкат/кг	2,13±0,07	2,86±0,12 $p_1 < 0,001$	4,88±0,15 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,43±0,11 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,001$
Мінералізуючий індекс (ЛФ/КФ)	2,21±0,11	2,88±0,16 $p_1 < 0,01$	7,77±0,17 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	6,63±0,39 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,05$

Порівнюючи активність ЛФ у гомогенаті пародонта між дослідними групами, встановлено її вірогідне переважання у гіпертиреоїдних тварин у 4,7 раза від-

носно групи із пародонтитом без супутньої патології та у 2,4 раза відносно групи із пародонтитом на тлі гіпотиреозу. При цьому активність ЛФ у гіпотиреодних щурів вірогідно перевищувала показник групи із пародонтитом без супутньої патології у 1,9 раза.

Щодо порівняння активності КФ у сироватці крові між дослідними групами встановлено її вірогідне переважання у гіпертиреодних тварин на 25,4 % відносно групи із пародонтитом без супутньої патології та на 58,8 % відносно групи із пародонтитом на тлі гіпотиреозу. Варто вказати, що активність КФ у гіпотиреодних щурів вірогідно була нижчою на 21,0 % відносно групи із пародонтитом без супутньої патології.

Порівнюючи активність КФ у гомогенаті пародонта між дослідними групами, встановлено її вірогідне переважання у гіпертиреодних тварин на 70,6 % відносно групи із пародонтитом без супутньої патології та у 2,0 раза відносно групи із пародонтитом на тлі гіпотиреозу. При цьому активність КФ у гіпотиреодних щурів вірогідно була нижчою відносно показника групи із пародонтитом без супутньої патології на 15,0 %.

Мінералізуючий індекс у тварин із змодельованим пародонтитом у сироватці крові зменшився на 36,2 % ( $p < 0,001$ ), а у гомогенаті пародонта зріс на 30,3 % ( $p < 0,01$ ) відносно контрольної групи. У сироватці крові щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник вірогідно зменшився на 38,0 %, а у гомогенаті пародонта збільшився у 3,5 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. При цьому у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу мінералізуючий індекс вірогідно зменшився на 15,4 %, а у гомогенаті пародонта збільшився у 3,0 раза ( $p < 0,001$ ).

Порівнюючи співвідношення ЛФ/КФ у сироватці крові між дослідними групами, встановлено його вірогідне переважання у гіпертиреодних тварин на 26,6 % відносно групи із пародонтитом на тлі гіпотиреозу. Варто вказати, що мінералізуючий індекс у гіпертиреодних щурів вірогідно не відрізнявся відносно групи із пародонтитом без супутньої патології. При цьому у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу співвідношення ЛФ/КФ на 32,5 % перевищило аналогічний показник відносно групи із пародонтитом без супутньої патології.

Порівнюючи співвідношення ЛФ/КФ у гомогенаті пародонта між дослідними групами, встановлено його вірогідне переважання у гіпертиреодних тварин у 2,7 раза відносно групи із пародонтитом без супутньої патології та на 17,2 % відносно групи із пародонтитом на тлі гіпотиреозу. При цьому у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу співвідношення ЛФ/КФ у 2,3 раза перевищило аналогічний показник відносно групи із пародонтитом без супутньої патології.

Ми встановили, що у тварин із змодельованим пародонтитом вміст остеокальцину у сироватці крові вірогідно не змінився, а у гомогенаті пародонта зріс на 24,4 % ( $p < 0,01$ ) відносно контрольної групи тварин. У тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу вміст остеокальцину у сироватці крові вірогідно збільшився на 22 %, а у гомогенаті пародонта – у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної

групи. У щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу вміст остеокальцину у сироватці крові вірогідно не змінився, а у супернатанті гомогенату пародонта – збільшився на 49,9 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

Порівнюючи вміст остеокальцину у сироватці крові між дослідними групами, встановлено його вірогідне переважання у гіпертиреоїдних тварин на 27,3 % відносно групи із пародонтитом без супутньої патології та на 28,2 % відносно групи із пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Варто вказати, що вміст остеокальцину у гіпотиреоїдних щурів вірогідно не відрізнявся відносно групи із пародонтитом без супутньої патології.

У гіпертиреоїдних тварин встановлено вірогідне переважання вмісту остеокальцину у гомогенаті пародонта у 2,0 рази відносно групи із пародонтитом без супутньої патології та на 67,6 % відносно групи із пародонтитом на тлі гіпотиреозу. При цьому у щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу даний показник на 20,4 % вірогідно перевищив дані групи із пародонтитом без супутньої патології.

Мінеральний дисбаланс, який проявляється у змінах вмісту важливих макро- і мікроелементів у різних середовищах організму, відіграє значну роль у ремоделюванні тканин пародонта, що особливо актуально для осіб з ендокринними захворюваннями, оскільки розвиток генералізованого запального і запально-дистрофічного процесів у пародонті відбувається на тлі порушення гомеостатичної рівноваги в організмі.

Ми встановили, що у тварин із змодельованим пародонтитом концентрація загального кальцію у сироватці крові збільшилася на 10,9 % ( $p < 0,002$ ), а рівень іонізованого кальцію – на 33,9 % ( $p < 0,002$ ) відносно контрольної групи тварин (табл. 6.5). Що стосується концентрації неорганічного фосфору, то даний показник вірогідно збільшився на 21,6 %. При дослідженні показників кальцію і фосфору в супернатанті гомогенату пародонта ми отримали протилежні дані: концентрація загального кальцію зменшилася у 2,1 рази ( $p < 0,001$ ), а концентрація неорганічного фосфору не зазнала вірогідних змін відносно контрольної групи.

У тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу концентрація загального кальцію у сироватці крові вірогідно збільшилася на 12,1 %, а у гомогенаті пародонта зросла на 43,1 % ( $p < 0,001$ ). При цьому концентрація іонізованого кальцію у сироватці крові збільшилася на 57,6 % ( $p < 0,001$ ). Щодо концентрації неорганічного фосфору, то даний показник вірогідно збільшився на 35,5 %.

У щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу показники кальцію і фосфору в сироватці крові вірогідно не змінилися порівняно з контрольною групою тварин. При дослідженні супернатанту гомогенату пародонта ми встановили лише тенденцію до підвищення концентрації загального кальцію, однак зміни були статистично невірогідними. Що стосується концентрації неорганічного фосфору, то даний показник вірогідно збільшився на 31,8 %.

ТАБЛИЦЯ 6.5. Показники обміну кальцію і фосфору у щурів з пародонтитом на тлі гіперта гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Сироватка крові				
Загальний кальцій, ммоль/л	2,47±0,04	2,74±0,05 $p_1 < 0,002$	2,77±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	2,49±0,04 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,001$
Іонізований кальцій, ммоль/л	0,59±0,04	0,79±0,03 $p_1 < 0,002$	0,93±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	0,68±0,03 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,002$
Неорганічний фосфор, ммоль/л	2,22±0,03	2,70±0,05 $p_1 < 0,001$	2,98±0,09 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$	2,31±0,03 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Співвідношення кальцій/фосфор	1,11±0,02	1,02±0,03 $p_1 < 0,05$	0,93±0,02 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	1,08±0,02 $p_1 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,001$
Супернатант гомогенату пародонта				
Загальний кальцій, ммоль/кг	0,65±0,03	0,31±0,02 $p_1 < 0,001$	0,93±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,74±0,03 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,01$
Неорганічний фосфор, ммоль/кг	1,07±0,04	1,03±0,05 $p_1 > 0,05$	1,45±0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,41±0,03 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 > 0,05$
Співвідношення кальцій/фосфор	0,62±0,04	0,32±0,04 $p_1 < 0,001$	0,65±0,03 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,52±0,02 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,01$

Співвідношення кальцію до фосфору у сироватці крові вірогідно зменшувалося у тварин з пародонтитом без супутньої патології і щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу відносно контролю. Що стосується гіпотиреоїдних щурів, то співвідношення кальцію до фосфору у них вірогідно не змінилося. У гомогенаті пародонта даний показник вірогідно зменшився у 1,9 раза у тварин із змодельо-

ваним пародонтитом. У гіпотиреоїдних тварин даний показник також вірогідно зменшився, але лише на 16,1 %. У гіпертиреоїдних щурів співвідношення кальцію до фосфору вірогідно не змінилося.

Порівнюючи між собою отримані показники кальцію і фосфору у тварин з пародонтитом без супутньої патології та на тлі гіпертиреозу, нами виявлено вірогідні відмінності у концентраціях іонізованого кальцію (перевищення на 17,7 % у гіпертиреоїдних щурів) і неорганічного фосфору (перевищення на 10,4 % у гіпертиреоїдних щурів) у сироватці крові. Рівень загального кальцію при цьому вірогідно не змінився.

При дослідженні супернатанту гомогенату пародонта ми встановили більш виражену різницю у концентраціях загального кальцію (перевищення у 3,0 рази у гіпертиреоїдних щурів) і неорганічного фосфору (перевищення на 40,8 % у гіпертиреоїдних щурів).

Порівнюючи між собою отримані показники кальцію і фосфору у тварин з пародонтитом без супутньої патології та на тлі гіпотиреозу, нами виявлено протилежно спрямовані вірогідні відмінності у концентраціях загального кальцію (зменшення на 9,1 % у гіпотиреоїдних щурів), іонізованого кальцію (зменшення на 13,9 % у гіпотиреоїдних щурів) і неорганічного фосфору (зменшення на 14,4 % у гіпертиреоїдних щурів) в сироватці крові. При дослідженні супернатанту гомогенату пародонта ми також встановили більш виражену різницю у концентраціях загального кальцію (перевищення у 2,4 рази у гіпертиреоїдних щурів) і неорганічного фосфору (перевищення на 36,9 % у гіпертиреоїдних щурів).

При порівнянні між собою отриманих показників кальцію і фосфору у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу і у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу встановлено вірогідно більш високі значення концентрації загального кальцію, іонізованого кальцію і неорганічного фосфору в сироватці крові тварин з експериментальним гіпертиреозом.

У супернатанті гомогенату пародонта щурів, яким вводили L-тироксин, концентрація загального кальцію також була вірогідно вищою, а рівень неорганічного фосфору статистично не відрізнявся від показника гіпотиреоїдних тварин.

#### **6.4. КОРЕЛЯЦІЙНІ ВЗАЄМОДІЇ МІЖ ТИРЕОЇДНИМИ ГОРМОНАМИ ТА ПОКАЗНИКАМИ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ**

Проведений кореляційний аналіз між концентрацією загального кальцію в сироватці крові та тиреоїдними гормонами у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу (табл. 6.6) виявив сильний прямий кореляційний зв'язок як з  $vT_3$  ( $r=0,76$ ;  $p<0,01$ ), так і з  $vT_4$  ( $r=0,73$ ;  $p<0,01$ ). Щодо взаємозв'язку концентрації іонізованого кальцію та тиреоїдних гормонів, то нами виявлені не лише прямі кореляції з  $vT_3$

( $r=0,63$ ;  $p<0,05$ ) та  $вТ_4$  ( $r=0,77$ ;  $p<0,01$ ), але і зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,67$ ;  $p<0,05$ ).

ТАБЛИЦЯ 6.6. Кореляційні зв'язки між показниками кальцій-фосфорного обміну сироватки крові та концентрацією вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
ТТГ, мМО/л	Загальний кальцій, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,52	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,27	>0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	Загальний кальцій, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,76	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,09	>0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	Загальний кальцій, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,73	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,37	>0,05
ТТГ, мМО/л	Іонізований кальцій, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,67	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,38	>0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	Іонізований кальцій, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,63	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,83	<0,01
$вТ_4$ , пмоль/л	Іонізований кальцій, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,77	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,46	>0,05
ТТГ, мМО/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,51	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,61	<0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,78	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,45	>0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,53	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,64	<0,05

У гомогенаті тканин пародонта у тварин з пародонтитом на фоні гіпертиреозу тварин виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між концентрацією загального кальцію та  $вТ_3$  ( $r=0,83$ ;  $p<0,01$ ) (табл. 6.7). Щодо взаємозв'язку концентрації неорганічного фосфору та тиреоїдних гормонів у цій групі тварин встановлено

сильний прямий кореляційний зв'язок з  $vT_3$ , як у сироватці крові ( $r=0,78$ ;  $p<0,01$ ), так і у гомогенаті тканин пародонта ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ).

У тварин з пародонтитом на фоні гіпотиреозу не виявлено достовірних кореляційних зв'язків між концентрацією загального кальцію і тиреоїдними гормонами, проте встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між концентрацією іонізованого кальцію і  $vT_3$  ( $r=0,83$ ;  $p<0,01$ ). Щодо взаємозв'язку концентрації неорганічного фосфору у сироватці крові та тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на фоні гіпотиреозу встановлено зворотний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з  $vT_4$  ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ). У гомогенаті тканин пародонта цієї групи тварин виявлено зворотний зв'язок середньої сили з ТТГ ( $r=-0,70$ ;  $p<0,05$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з  $vT_3$  ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 6.7).

ТАБЛИЦЯ 6.7. Кореляційні зв'язки між показниками кальцій-фосфорного обміну гомогенату тканин пародонта та концентрацією вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
ТТГ, мМО/л	Загальний кальцій, ммоль/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,26	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,67	<0,05
$vT_3$ , пмоль/л	Загальний кальцій, ммоль/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,83	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,44	>0,05
$vT_4$ , пмоль/л	Загальний кальцій, ммоль/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,43	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,44	>0,05
ТТГ, мМО/л	Неорганічний фосфор, ммоль/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,19	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,70	<0,05
$vT_3$ , пмоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,75	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,59	<0,05
$vT_4$ , пмоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,47	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,30	>0,05

Проведений кореляційний аналіз між концентрацією остеокальцину у сироватці крові та тиреоїдними гормонами у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу (табл. 6.8) виявив сильний прямий кореляційний зв'язок з  $vT_3$  ( $r=0,71$ ;  $p<0,01$ ).



У гомогенаті тканин пародонта цієї групи тварин виявлено прямий зв'язок середньої сили між концентрацією остеокальцину та ТТГ ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ), сильний прямий кореляційний зв'язок з  $вТ_3$  ( $r=0,89$ ;  $p<0,01$ ), прямий зв'язок середньої сили з  $вТ_4$  ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 6.9). Щодо взаємозв'язку концентрації остеокальцину та тиреоїдних гормонів у тварин з пародонтитом на фоні гіпотиреозу, то нами не виявлено достовірних кореляційних зв'язків.

ТАБЛИЦЯ 6.8. Кореляційні зв'язки між показниками кісткового обміну сироватки крові та концентрацією вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
ТТГ, мМО/л	Остеокальцин, нг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,52	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,21	>0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	Остеокальцин, нг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,71	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,55	>0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	Остеокальцин, нг/мл	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,32	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,27	>0,05
ТТГ, мМО/л	Лужна фосфатаза, мкат/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,32	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,19	>0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	Лужна фосфатаза, мкат/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,13	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,28	>0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	Лужна фосфатаза, мкат/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,34	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,06	>0,05
ТТГ, мМО/л	Кисла фосфатаза, мкат/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,42	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,37	>0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	Кисла фосфатаза, мкат/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,67	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,29	>0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	Кисла фосфатаза, мкат/л	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,45	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,49	>0,05

Проведений кореляційний аналіз між активністю ЛФ у сироватці крові та тиреоїдними гормонами у тварин з пародонтитом на фоні тиреоїдної дисфункції (табл. 6.8) не виявив вірогідних зв'язків.

У гомогенаті тканин пародонта гіпертиреоїдних тварин встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між активністю ЛФ і  $вТ_3$  ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 6.9).

У тварин з пародонтитом на фоні гіпотиреозу встановлено сильний прямий зв'язок між активністю ЛФ і ТТГ ( $r=0,80$ ;  $p<0,01$ ) та зворотний зв'язок середньої сили з  $вТ_4$  ( $r=-0,70$ ;  $p<0,05$ ).

Щодо взаємозв'язків між активністю кислоти фосфатази у сироватці крові та тиреоїдними гормонами у тварин з пародонтитом на фоні гіпертиреозу тварин встановлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $r=0,67$ ;  $p<0,05$ ).

ТАБЛИЦЯ 6.9. Кореляційні зв'язки між показниками кісткового обміну у гомогенаті тканин пародонта та концентрацією вільного тироксину, трийодтироніну та тиреотропного гормону

Кореляційні зв'язки		Дослідна група	Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
ТТГ, мМО/л	Остеокальцин, нг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,62	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,05	>0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	Остеокальцин, нг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,89	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,03	>0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	Остеокальцин, нг/мг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,59	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,24	>0,05
ТТГ, мМО/л	Лужна фосфатаза, мкат/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,46	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,80	<0,01
$вТ_3$ , пмоль/л	Лужна фосфатаза, мкат/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,58	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,28	>0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	Лужна фосфатаза, мкат/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,28	>0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,70	<0,05
ТТГ, мМО/л	Кисла фосфатаза, мкат/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	-0,87	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	-0,53	<0,05
$вТ_3$ , пмоль/л	Кисла фосфатаза, мкат/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,86	<0,01
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,18	>0,05
$вТ_4$ , пмоль/л	Кисла фосфатаза, мкат/кг	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	0,64	<0,05
		Пародонтит на тлі гіпотиреозу	0,78	<0,01

У гіпотиреоїдних тварин не виявлено вірогідних кореляційних зв'язків. У гомогенаті тканин пародонта гіпертиреоїдних тварин встановлено зворотний сильний кореляційний зв'язок між активністю кислоти фосфатази та ТТГ ( $r=-0,87$ ;  $p<0,01$ ),

сильний прямий кореляційний зв'язок з  $VT_3$  ( $r=0,86$ ;  $p<0,01$ ), прямий зв'язок середньої сили з  $VT_4$  ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ). У гомогенаті тканин пародонта гіпотиреоїдних тварин встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між активністю кислотої фосфатази та ТТГ ( $r=0,78$ ;  $p<0,01$ ).

Отже, ліпополісахарид-індуковане запалення пародонта у щурів супроводжується катаболізмом сполучної тканини, про що свідчать вірогідне підвищення колагенолітичної активності, збільшення вмісту вільного оксипроліну, зростання вмісту маркерів деструкції глікопротеїнів (сіалових кислот та вільної фукози), підвищення вмісту маркерів розпаду протеогліканів – глікозаміногліканів у сироватці крові. Тиреоїдна дисфункція посилює деструкцію сполучної тканини за умови ліпополісахаридного запалення пародонта, що підтверджується вірогідним перевищенням показників катаболізму сполучної тканини відносно еутиреоїдних тварин та рядом вірогідних кореляційних між ТТГ,  $VT_3$ ,  $VT_4$  та показниками метаболізму сполучної тканини як за умови гіпертиреозу, так і гіпотиреозу.

Ліпополісахарид-індуковане запалення пародонта у щурів супроводжується порушеннями метаболізму кісткової тканини за рахунок підвищення як процесів резорбції, так і процесів кісткоутворення. Тиреоїдна дисфункція посилює порушення кісткового метаболізму за умови ліпополісахаридного запалення пародонта: гіпертиреоз характеризується одночасним підвищенням процесів резорбції та кісткоутворення, а гіпотиреоз супроводжується гальмуванням процесів резорбції кісткової тканини та менш вираженим кісткоутворенням. Проведений кореляційний аналіз виявив вірогідні взаємозв'язки між тиреоїдними гормонами та показниками кісткового метаболізму у щурів із пародонтитом як за умови гіпер-, так і гіпотиреозу. При цьому більше вірогідних взаємодій встановлено у гіпертиреоїдних тварин відносно гіпотиреоїдних.

## **6.5. БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОМУ ПАРОДОНТИТІ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ГАСТРИТУ**

При запальних процесах в ротовій порожнині і шлунково-кишковому тракті порушується мікроциркуляція в тканинах пародонта, динамічна рівновага процесів де- і ремінералізації емалі, змінюється метаболізм сполучної тканини, мінеральний обмін, відбувається активація катаболічних процесів в органічному та мінеральному компонентах пародонта, що призводить до деструктивних змін в тканинах ясен і альвеолярній кістці. Тому цікаво було дослідити особливості метаболізму компонентів сполучної тканини у експериментальних тварин з пародонтитом, що розвивається на тлі хронічного атрофічного гастриту. Для цього в крові і в тканинах пародонта визначали активність лужної (ЛФ) і кислотої (КФ) фосфатази, в крові – колагенолітичну активність сироватки крові, вміст глікозаміногліканів, вільного оксипроліну, фукози, не пов'язаної з білками, сіалових кислот, С-реактивного білка, а також рівень кальцію і фосфору. Практично немає

досліджень щодо змін активності ЛФ і КФ при пародонтиті, асоційованому з хронічним гастритом. Тому доцільно було дослідити, як змінюється активність ЛФ і КФ при такій поєднаній патології з метою удосконалення діагностики і прогнозу перебігу патологічного процесу.

З представлених у таблиці 6.10 результатів видно, що при ліпополісахаридному пародонтиті активність ЛФ в сироватці крові практично не змінювалася, а в тканинах пародонта знижувалася в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ). В той же час активність КЛ достовірно підвищувалася в обох тканинах – в 1,6 раза в сироватці крові і в 2,0 рази в пародонті, що, очевидно, є наслідком активації процесів остеорезорбції під впливом ліпополісахариду.

У щурів, у яких моделювали атрофічний гастрит, достовірно змінювалася тільки активність лужної фосфатази. Так, в сироваті крові даний показник підвищився на 26 %, а в тканинах пародонта – на 6,6 %.

У найбільшому ступені досліджувані показники змінювалися у тварин, у яких генералізований пародонтит розвивався на фоні гастриту. У цьому випадку як активність ЛФ, так і КФ у тканинах пародонта була достовірно вищою порівняно з аналогічними показниками у групах тварин, у яких моделювали тільки пародонтит або тільки гастрит (табл. 6.10). У сироватці крові тварин з поєднаною патологією активність ЛФ достовірно підвищувалася порівняно з групою тварин з пародонтитом (на 41 %), а КФ – порівняно з групою тварин з гастритом (на 75 %).

ТАБЛИЦЯ 6.10. Активність фосфатаз в сироватці крові і тканинах пародонта щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні хронічного гастриту ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	гастрит	пародонтит + гастрит
Сироватка крові				
Лужна фосфатаза, мккат/л	7,70±0,45	7,26±0,65	9,75±0,55*	10,24±0,90*#
Кисла фосфатаза, мккат/л	6,75±0,42	10,95±0,50*	7,25±0,60	12,70±1,34*†
Тканини пародонта				
Лужна фосфатаза, мккат/кг	9,30±0,54	5,98±0,30*	9,92±0,54*	3,94±0,28*#
Кисла фосфатаза, мккат/кг	7,04±0,42	14,34±1,24*	7,60±0,72	19,70±1,35*#†

Примітки. Тут і в наступних таблицях розділу:

1. \* – зміни достовірні порівняно з показниками інтактних тварин.
2. # – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з пародонтитом.
3. † – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з гастритом.

Інформативним показником є індекс мінералізації (ІМ). Даний параметр характеризує стан сполучної тканини і вираховується як співвідношення активності ЛФ до активності КФ в тканинах пародонта. Встановлено різке (в 3,25 раза) зниження ІМ при експериментальному пародонтиті. В той же час у щурів з хронічним атрофічним гастритом величина ІМ не змінювалася достовірно порівняно з інтактними тваринами. Однак найбільше (в 6,5 раза в порівнянні з контролем) показник ІМ зменшувався у щурів з поєднаною патологією. У цьому випадку величина ІМ знижувалася достовірно порівняно як з групою тварин з пародонтитом, так і з групою тварин з хронічним гастритом. Отримані дані дозволяють стверджувати, що при генералізованому ліпополісахаридному пародонтиті інтенсивність процесів деструкції сполучної тканини та остеорезорбції в тканинах пародонта суттєво перевищує інтенсивність остеосинтезу і формування сполучної тканини, а супутній хронічний атрофічний гастрит різко погіршує даний дисбаланс, тобто ускладнює перебіг пародонтиту.

Вміст в сироватці крові сіалових кислот і не зв'язаної з білками фукози є маркерами деструкції глікопротеїнів, які, разом з протеогліканами, є основними білками сполучної тканини. У тварин з ліпополісахаридним пародонтитом концентрація сіалових кислот і не зв'язаної з білками фукози підвищувалася порівняно з інтактними тваринами, відповідно, в 1,6 і 3,6 раза відповідно (табл. 6.11).

ТАБЛИЦЯ 6.11. Показники обміну сполучної тканини в сироватці крові щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на тлі хронічного гастриту (M±m; n=8–10)

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	гастрит	пародонтит + гастрит
Колагенолітична активність, мкмоль/л × год	5,30±0,40	9,85±0,82*	6,32±0,54	13,75±0,90*#†
Вільний оксипролін, мкмоль/л	15,34±1,28	25,32±1,92*	17,84±1,55	34,05±2,12*#†
Глікозаміноглікани, мкмоль/л	42,60±3,24	70,96±6,18*	55,12±5,16	98,35±6,35*#†
Фукоза, мкмоль/л	88,30±7,14	320,6±25,80*	95,6±9,15	445,8±32,50*#†
Сіалові кислоти, ммоль/л	2,58±0,18	4,05±0,30*	2,96±0,25	6,02±0,55*#†
С-реактивний білок, мг/л	4,28±0,30	6,85±0,52*	7,24±0,62*	11,15±0,82*#†

Маркером розпаду протеогліканів можна вважати вміст в сироватці глікозаміногліканів. Цей показник великою мірою відображає стан міжклітинної речовини сполучної тканини. Нами показано, що введення в тканини ясен ендотоксину грамнегативної мікрофлори призводить до підвищення рівня глікозаміногліканів в сироватці в 1,7 раза.

Вільний оксипролін вважається маркером розпаду колагену – основного білка сполучної тканини. При моделюванні ліпополісахаридного пародонтиту ми спостерігали достовірне (в 1,7 раза) підвищення в сироватці крові вільного оксипроліну порівняно з інтактними тваринами.

Про активацію катаболізму колагену у щурів з пародонтитом свідчить також факт достовірного (в 1,9 раза) підвищення показника колагенолітичної активності сироватки крові (табл. 6.11).

Рівень ще одного чутливого індикатора ушкодження тканин при некрозі, запаленні, деструктивних процесах – білка гострої фази С-реактивного протеїну – підвищувався порівняно з контролем в 1,4 раза у тварин, у яких розвивався генералізований ліпополісахаридний пародонтит.

Порушення обміну кальцію і фосфору є важливими показниками ураження сполучної тканини і, зокрема, кістки. Моделювання ліпополісахаридного генералізованого пародонтиту призвело до збільшення рівня кальцію в сироватці, порівняно з інтактними тваринами, в 1,25 раза. При цьому рівень фосфору достовірно не змінювався (табл. 6.12).

ТАБЛИЦЯ 6.12. Показники вмісту кальцію і фосфору в сироватці крові щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на тлі хронічного гастриту ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	гастрит	пародонтит + гастрит
Кальцій, ммоль/л	2,88±0,15	3,60±0,18*	2,62±0,16	3,80±0,22**
Фосфор, ммоль/л	1,65±0,15	1,74±0,14	1,42±0,15	1,88±0,18

У тварин з хронічним атрофічним гастритом досліджувані показники сироватки крові, що характеризують інтенсивність метаболічних реакцій в сполучній тканині, достовірно не змінювалися. І тільки рівень С-реактивного білка, який є показником ушкодження тканин при запаленні чи травмі, достовірно (в 1,7 раза) підвищувався порівняно із здоровими тваринами.

Незважаючи на той факт, що хронічний гастрит суттєво не впливав на показники метаболізму у сполучній тканині, у щурів з пародонтитом, який розвивався на фоні гастриту, дані показники були значно гіршими, ніж такі у тварин тільки з ураженням пародонта. Зокрема, концентрація сілових кислот і фукози, не зв'язаної з білками, підвищувалася в сироватці тварин IV групи в 1,4 і 1,5 раза порівняно з аналогічними показниками тварин II групи. Рівень глікозаміногліканів у сироватці

щурів з поєднаною патологією був вищим від такого у тварин з пародонтитом на 38 %, концентрація вільного оксипроліну і колагенолітична активність сироватки підвищувалися, відповідно, на 30 і 40 %. Введення тваринам ліпополісахариду на фоні гастриту призвело до підвищення показника С-реактивного білка в 1,6 раза порівняно з щурами, у яких моделювали тільки пародонтит.

Таким чином, при дії ендотоксину грамнегативної мікрофлори ліпополісахариду на пародонт ясен експериментальних тварин у сполучній тканині розвиваються запальні і дегенеративно-дистрофічні зміни, які різко підсилюються за умови супутнього хронічного атрофічного гастриту. Очевидно, що ініціюючим фактором порушення метаболізму сполучної тканини при пародонтиті на фоні гастриту є посилення катаболізму протеогліканів і глікопротеїнів. Це призводить до дезорганізації структур колагену сполучної тканини, деполімеризації компонентів органічного матриксу, наслідком чого є підвищення деструкції м'яких тканин пародонта і резорбція кістки.

## **6.6. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ ПАРОДОНТИТІ НА ФОНІ ГЕПАТИТУ**

Як видно з результатів експериментів, наведених в таблиці 6.13, при експериментальному пародонтиті активність ЛФ у тканинах пародонта знижувалась в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками тварин контрольної групи. В той же час у сироватці крові спостерігалася лише тенденція до зниження даного показника. Такі дані свідчать, що під впливом ЛПС порушуються синтетичні процеси у сполучній тканині пародонта.

На відміну від ЛФ, активність КФ при ліпополісахаридному пародонтиті збільшувалася порівняно з показниками тварин контрольної групи як у сироватці крові (в 1,7 раза ( $p < 0,05$ )), так і в тканинах пародонта (у 2,4 раза ( $p < 0,05$ )). Отже, ендотоксин грамнегативної мікрофлори ліпополісахарид викликає активацію процесів остеорезорбції.

Суттєвих змін зазнавали активності фосфатаз також у щурів, у яких моделювали гепатит (табл. 6.13). Так, активність ЛФ в сироватці крові достовірно (в 2,5 раза) зростала при введенні АС, що, очевидно, свідчить про розвиток холестатичних процесів у печінці. В тканинах пародонта тварин з гепатитом активність ЛФ, навпаки, знижувалася (в 1,4 раза порівняно з контролем).

Активність КФ в пародонті щурів з гепатитом, на відміну від ЛФ, достовірно не змінювалася. У сироватці крові тварин, яким вводили АС, зміни активності КФ були однонаправленими зі змінами активності ЛФ. На 15-ту добу після початку індукування гепатиту даний показник підвищувався в 1,9 раза порівняно з таким у інтактних щурів.

Найбільше змінювалися активності ЛФ і КФ у експериментальних тварин, у яких моделювали ліпополісахаридний пародонтит на фоні гепатиту (табл. 6.13).

У цьому випадку активність ЛФ у сироватці крові підвищувалася у 2,9 раза порівняно з контролем. При цьому показник активності ферменту у щурів IV групи був також достовірно вищим від такого у тварин з пародонтитом без гепатиту.

У тканинах пародонта активність ЛФ знижувалася порівняно з контрольною групою в 1,8 раза. Цікаво відмітити, що при поєднаній патології даний показник був також достовірно нижчим (на 20 %) від аналогічного у тварин з гепатитом, у яких пародонтит не моделювали. Очевидно, що при гепатиті знижується активність остеобластів, що, разом із пригніченням під впливом ЛПС синтетичних процесів у сполучній тканині, і призвело до такого вираженого падіння активності ЛФ у тканинах пародонта щурів IV групи.

ТАБЛИЦЯ 6.13. Активність фосфатаз в сироватці крові і тканинах пародонта щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні гепатиту ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	ЛПС	АС	ЛПС + АС
Сироватка крові				
Лужна фосфатаза, мккат/л	8,92±0,55	7,96±0,58	22,30±1,95*	25,60±1,30*#
Кисла фосфатаза, мккат/л	7,20±0,45	12,24±0,68*	14,25±0,95*	24,88±1,92*#†
Тканини пародонта				
Лужна фосфатаза, мккат/кг	7,25±0,46	4,68±0,22*	5,02±0,26*	4,05±0,20†
Кисла фосфатаза, мккат/кг	5,05±0,35	11,70±0,94*	5,65±0,42	15,86±1,25*#†

Як і у випадку з ЛФ, активність КФ також зазнавала найбільших змін у щурів з комбінованою патологією. У сироватці цих тварин активність ферменту була в 3,5 раза вищою, ніж така в інтактних щурів. При цьому даний показник вдвічі перевищував аналогічний у тварин з ліпополісахаридним пародонтитом і в 1,7 раза – у тварин з гепатитом.

У тканинах пародонта активність КФ у щурів з поєднаною патологією зростала в 3,1 раза порівняно з контролем. Даний показник також був достовірно (в 1,4 раза) вищим, ніж такий у щурів з пародонтитом без гепатиту, і достовірно вищим (у 2,8 раза), ніж у тварин з гепатитом, яким ЛПС не вводили. Очевидно, що таке різке підвищення активності КФ у щурів IV групи було наслідком одночасної активації остеокластів і процесів остеорезорбції під впливом ліпополісахариду і ендотоксинів, що утворюються при токсичному ураженні печінки.

Важливим показником, що характеризує стан сполучної і кісткової тканини, є індекс мінералізації (ІМ) – відношення активності ЛФ до активності КФ у тканинах



пародонта. ІМ у щурів контрольної групи становив  $1,43 \pm 0,12$ . При ліпополісахаридному пародонтиті відбувалося різке падіння даного показника. У щурів II групи величина ІМ дорівнювала  $0,4 \pm 0,04$ , тобто була у 3,6 раза нижчою від контролю. Виражено зниженим показник ІМ був також у тварин з гепатитом ( $0,89 \pm 0,07$ , що нижче від контролю в 3,6 раза). Проте найбільш вираженого падіння (в 5,5 раза порівняно з контролем) показник ІМ зазнав у щурів з пародонтитом на фоні гепатиту, у яких він становив  $0,26 \pm 0,02$ . Такі дані свідчать, що при ліпополісахаридному пародонтиті, гепатиті і, особливо, при розвитку пародонтиту на фоні гепатиту інтенсивність процесів деструкції сполучної тканини і остеорезорбції у пародонті різко перевищує інтенсивність остеосинтезу і формування сполучної тканини.

Основними білками сполучної тканини пародонта є колаген, глікопротеїни та протеоглікани. Маркером катаболізму колагену є вільний оксипролін. У сироватці крові щурів з ліпополісахаридним пародонтитом спостерігалось збільшення вмісту вільного оксипроліну порівняно з контрольною групою тварин в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), тобто можемо констатувати, що під впливом ендотоксину грамнегативної мікрофлори процеси колагенолізу у тканинах пародонта зазнають суттєвої активації. Про це свідчить достовірне зростання ще одного показника в щурів з пародонтитом – колагенолітичної активності сироватки крові, яка зросла, порівняно з контролем, в 1,6 раза.

Про метаболізм глікопротеїнів судили за вмістом в плазмі крові сіалових кислот та фукози, не зв'язаної з білками. Встановлено, що вміст мономеру – фукози та кінцевих вуглеводів гліканових структур глікопротеїнів – сіалових кислот у сироватці щурів з пародонтитом підвищувався порівняно з контролем у 4,0 та 2,5 раза відповідно ( $p < 0,05$ ).

Метаболізм протеогліканів при ліпополісахаридному пародонтиті оцінювали за змінами вмісту в сироватці крові глікозаміногліканів, які є основними компонентами міжклітинної речовини сполучної тканини пародонта. Встановлено, що під впливом ЛПС вміст глікозаміногліканів у сироватці крові щурів достовірно (в 1,6 раза) збільшувався порівняно з контролем.

Одним із найчутливіших індикаторів некротичного та запального ушкодження тканин є С-реактивний білок (СРБ), який відносять до білків гострої фази. Вважається, що рівень СРБ адекватно відображає інтенсивність запалення в тканинах. Як видно з даних, наведених у таблиці 6.14, у щурів із пародонтитом даний показник зростав в 2,3 раза.

Порушення обміну кальцію і фосфору є показниками, що можуть адекватно відображати інтенсивність патологічного процесу в кістковій тканині. Як можна побачити з результатів наших досліджень, вміст загального кальцію у сироватці крові у тварин з пародонтитом достовірно зростав в 1,4 раза. Щодо рівня фосфору, то даний показник у тварин з пародонтитом змінювався недостовірно.

У таблиці 6.14 наведені також результати досліджень метаболічних процесів у сполучній тканині при гепатиті, індукованому аліловим спиртом. При аналізі

рівня біохімічного маркера кісткової резорбції – загального гідроксипроліну – виявлено достовірне підвищення (в 1,4 раза) даного показника в сироватці тварин з гепатитом, порівняно з контрольними щурами. Це може свідчити про посилення резорбції кісткової тканини, а також про збільшення інтенсивності обміну колагену в сполучній тканині при введенні алілового спирту. На посилену деструкцію колагену при гепатиті вказує також суттєве (в 1,5 раза) підвищення колагенолітичної активності плазми крові.

Нами також зареєстровано достовірне підвищення в сироватці крові щурів з ураженням печінки вмісту сіалових кислот (в 1,9 раза) і вільної фукози (в 2,0 рази) (табл. 6.14). Очевидно, що це є наслідком некротичних змін в печінці, що виникають при застосуванні АС, і призводять до посилення деструкції глікопротеїнів.

Важливим патогенетичним механізмом дегенеративно-дистрофічних змін при гепатиті є порушення метаболізму протеогліканів. У наших експериментах було виявлено, що застосування АС призвело до збільшення глікозаміногліканів у сироватці крові в 1,4 раза порівняно з інтактними тваринами.

Різко зростав при гепатиті, індукованому АС, вміст маркера некротичних змін і запального процесу – С-реактивного білка (в 2,2 раза порівняно з контролем).

Відомо, що при гепатиті має місце порушення метаболізму вітаміну D, з одного боку, внаслідок сповільнення його всмоктування в кишечнику, а з іншого – внаслідок пригнічення утворення його активної форми в печінці. Очевидно, що саме це стало причиною зафіксованої нами гіпокальціємії (на 15 %) у щурів, у яких моделювали гепатит. Щодо вмісту фосфору в сироватці крові, то як і при пародонтиті, при гепатиті даний показник достовірно не змінювався.

Отже, як ліпополісахарид, так і аліловий спирт призводять до стимуляції катаболічних процесів у сполучній тканині. Очевидно, що при дії бактеріального ендотоксину на фоні гепатиту можна очікувати сумачії негативних ефектів. Як видно з результатів, наведених у таблиці 6.14, активність колагенолізу у щурів з пародонтитом на фоні гепатиту зростала у більшому ступені порівняно з контролем, ніж у тварин тільки з пародонтитом або тільки з гепатитом. При цьому інтенсивність катаболізму колагену у тварин IV групи була достовірно вищою як порівняно з тваринами II, так і III груп. Про це свідчить достовірна різниця між показниками вмісту вільного оксипроліну у даних груп щурів. Так, в сироватці крові тварин IV групи, порівняно з II і III групами, рівень вільного оксипроліну був, відповідно, на 27 і 43 % вищим. Колагенолітична активність плазми крові у тварин з поєднаною патологією була підвищеною порівняно з відповідним показником у щурів з чистим пародонтитом на 32 %, а у тварин з гепатитом – на 35 %.

Деструкція глікопротеїнів у щурів IV групи також була більш вираженою, ніж у тварин з пародонтитом без гепатиту і у тварин з гепатитом без пародонтиту, про що свідчить достовірна різниця (відповідно, на 35 і 51 %) між показниками вмісту сіалових кислот у сироватці крові цих тварин. При цьому концентрація вільної фукози у сироватці крові щурів з поєднаною патологією достовірно не

збільшувалася порівняно з відповідним показником у тварин II групи і була в 2,1 раза вищою порівняно з III групою щурів.

Вміст в сироватці щурів з комбінованою патологією глікозаміногліканів, які є компонентами міжклітинної речовини сполучної тканини, підвищувався порівняно зі щурами з чистим пародонтитом на 27 % ( $p < 0,05$ ) і порівняно з тваринами тільки з гепатитом на 37 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 6.14).

Рівень С-реактивного білка у сироватці крові тварин з пародонтитом, який розвивався на фоні гепатиту, також підвищувався відносно контролю в значно більшій мірі, ніж у щурів з тільки з пародонтитом або тільки з гепатитом. Даний показник був вищим, ніж такий у тварин II і III груп, на 38 % ( $p < 0,05$  в обох випадках).

ТАБЛИЦЯ 6.14. Показники обміну сполучної тканини в сироватці крові щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні гепатиту ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	ЛПС	АС	ЛПС + АС
Колагенолітична активність, мкмоль/л × год	7,65±0,50	12,05±1,02*	11,50±0,82*	17,50±1,20*#†
Вільний оксипролін, мкмоль/л	11,95±1,32	21,50±1,80*	16,80±0,90*	29,30±1,72*#†
Глікозаміноглікани, мкмоль/л	55,34±4,04	88,30±7,20*	76,02±5,50*	120,5±7,10*#†
Фукоза, мкмоль/л	105,8±9,54	425,5±31,20*	210,5±13,26*	448,2±34,10*†
Сіалові кислоти, ммоль/л	3,08±0,24	7,58±0,40*	5,76±0,30*	11,54±1,20*#†
С-реактивний білок, мг/л	3,95±0,35	8,94±0,44*	8,85±0,65*	14,25±1,02*#†
Кальцій, ммоль/л	2,46±0,10	3,38±0,14*	2,10±0,06*	3,25±0,15*†
Фосфор, ммоль/л	1,34±0,10	1,42±0,12	1,12±0,10	1,05±0,08

Концентрація кальцію у сироватці крові щурів з пародонтитом на фоні гепатиту була на 25 % ( $p < 0,05$ ) вищою від контролю, проте, порівняно з групою тварин з пародонтитом, ці зміни були недостовірними. В той же час, порівняно з тваринами, яким вводили тільки АС, збільшення вмісту кальцію виявилось статистично значущим (в 1,5 раза).

Концентрація фосфору в сироватці крові тварин з поєднаною патологією достовірно не відрізнялася від відповідного показника у інтактних щурів, щурів з пародонтитом і тварин з гепатитом.

Отже, отримані нами результати дозволяють стверджувати, що при пародонтиті на фоні гепатиту суттєво посилюються катаболічні процеси в сполучній тканині, зокрема прискорюється розпад колагену, деградація глікопротеїнів і протеогліканів. Це призводить до дезорганізації колагенових структур сполучної тканини, деполімеризації компонентів органічного матриксу, наслідком чого є підвищення деструкції м'яких тканин пародонта і резорбція кістки.

### 6.7. МЕТАБОЛІЗМ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ ПАРОДОНТИТІ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Під час проведення досліджень було встановлено, що при експериментальному пародонтиті в білих щурів активність ЛФ у тканинах пародонта знижувалась в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками тварин контрольної групи, тоді як у сироватці крові спостерігали лише тенденцію до її зменшення (табл. 6.15). Отримані результати свідчать про порушення синтетичних процесів у сполучній тканині пародонта при введенні ліпополісахариду.

Значними були коливання активності КФ. Як свідчать результати досліджень, наведені в таблиці 6.15, при ліпополісахаридному пародонтиті активність КФ збільшувалася, порівняно з показниками тварин контрольної групи, як у тканинах пародонта (у 2,4 раза ( $p < 0,05$ )), так і в сироватці крові (в 1,5 раза ( $p < 0,05$ )). Такі результати вказують на те, що під впливом ендотоксину грамнегативної мікрофлори активуються процеси остеорезорбції.

ТАБЛИЦЯ 6.15. Активність фосфатаз у плазмі крові та тканинах пародонта щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні цукрового діабету ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	ЛПС	стрептозотоцин	ЛПС + стрептозотоцин
Плазма крові				
Лужна фосфатаза, мккат/л	9,72±0,65	8,90±0,55	22,50±2,05*	18,62±1,45*#
Кисла фосфатаза, мккат/л	6,80±0,44	10,04±0,70*	15,24±1,20*	25,20±2,14*##
Тканини пародонта				
Лужна фосфатаза, мккат/кг	8,20±0,55	5,95±0,28*	5,60±0,42*	4,20±0,21*##
Кисла фосфатаза, мккат/кг	5,75±0,35	13,74±0,85*	8,95±0,64*	20,06±2,05*##

Активність фосфатаз зазнавала суттєвих змін також у щурів, у яких моделювали інсулінозалежний цукровий діабет (табл. 6.15). Так, активність лужної фосфатази в плазмі крові достовірно зростала у 2,3 раза при стрептозотоциновому діабеті, що, очевидно, свідчить про негативний вплив підвищеного вмісту глюкози в крові на стан внутрішніх органів, насамперед печінки і нирок.

У тканинах пародонта тварин з діабетом активність лужної фосфатази, навпаки, знижувалася. Через 30 діб після введення токсину даний показник, порівняно з контролем, зменшувався в 1,5 раза. Очевидно, діабет індукував остеопенію і зниження кількості функціонально активних остеобластів у тканинах пародонта, що і стало наслідком зменшення активності ЛФ у даному випадку.

Активність КФ у пародонті щурів з діабетом, на відміну від ЛФ, навпаки, підвищувалася і становила 155 % порівняно зі здоровими тваринами. Очевидно, під впливом стрептозотину відбувається активація остеокластів.

На відміну від пародонта, у плазмі крові діабетичних тварин зміни активності КФ були однонаправленими зі змінами активності ЛФ. На 30-ту добу після індукування цукрового діабету даний показник перебував на рівні 224 % порівняно з таким в інтактних щурів.

Найбільших змін досліджувані показники зазнавали в експериментальних тварин, у яких моделювали ліпополісахаридний пародонтит на фоні цукрового діабету (табл. 6.15). У даному випадку активність ЛФ у тканинах пародонта знижувалася, порівняно зі щурами контрольної групи, майже вдвічі. При цьому показники активності ЛФ у щурів даної групи були також достовірно меншими порівняно з такими у тварин тільки з пародонтитом (в 1,4 раза) і у тварин лише з діабетом (в 1,3 раза). Очевидно, дефіцит остеоїду і зниження активності остеобластів, зумовлені гіперглікемією, в поєднанні з порушенням під впливом ЛПС синтетичних процесів у сполучній тканині, призвели до такого вираженого зниження активності ЛФ у тканинах пародонта щурів IV групи.

У плазмі крові тварин з поєднаною патологією активність ЛФ була в 1,9 раза вищою, ніж у здорових щурів. При цьому даний показник залишався достовірно збільшеним (у 2,1 раза) порівняно з тваринами, в яких моделювали пародонтит без діабету, і достовірно не відрізнявся від такого у щурів з діабетом без пародонтиту. Дані результати свідчать про те, що величина активності ЛФ у плазмі крові щурів з поєднаною патологією мало залежить від змін активності даного ферменту в тканинах пародонта і, найімовірніше, визначається ступенем діабетичного ураження печінки та нирок, де ЛФ міститься у великій кількості.

Як і у випадку з ЛФ, активність КФ також зазнавала найбільших змін у щурів IV групи. У плазмі їх крові активність ферменту була в 3,7 раза вищою, ніж в інтактних тварин. При цьому вона у 2,5 раза перевищувала аналогічний показник у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом і в 1,7 раза – у тварин зі стрептозотциновим діабетом.

У тканинах пародонта щурів з поєднаною патологією активність кислої фосфатази зростала в 3,5 раза порівняно з контролем. Даний показник також був

достовірно вищим (в 1,5 раза), ніж у щурів з пародонтитом, і достовірно більшим (у 2,2 раза), ніж у тварин з діабетом, яким ЛПС не вводили. Очевидно, таке різке підвищення активності КФ у щурів IV групи було наслідком одночасної активації остеокластів і процесів остеорезорбції під впливом ендотоксину грамнегативної мікрофлори і гіперглікемії.

Важливим показником, що характеризує стан сполучної і кісткової тканин, є відношення активності ЛФ до активності КФ у тканинах пародонта, яке визначають як індекс мінералізації (ІМ). ІМ у щурів контрольної групи тварин становив  $1,4 \pm 0,13$ . Відбувалося різке зниження даного показника при ліпополісахаридному пародонтиті. Так, у щурів II групи ІМ дорівнював  $0,4 \pm 0,03$ , тобто був у 3,5 раза меншим від контролю. Виразено зниженою величиною ІМ залишалася і у тварин із цукровим діабетом 1 типу (в щурів III групи даний показник був меншим від контролю у 2,3 раза і складав  $0,6 \pm 0,06$ ). Проте найбільш вираженого зниження (в 7 разів порівняно з контролем) показник ІМ зазнав у щурів з поєднаною патологією, в яких він становив  $0,2 \pm 0,018$ . Такі дані свідчать про те, що при ліпополісахаридному пародонтиті, цукровому діабеті 1 типу й, особливо, при розвитку пародонтиту на фоні діабету інтенсивність процесів деструкції сполучної тканини та остеорезорбції в пародонті різко перевищує інтенсивність остеосинтезу і формування сполучної тканини.

Глікопротеїни та протеоглікани є основними білками сполучної тканини пародонта. Про ступінь деструкції глікопротеїнів судили за вмістом у плазмі крові сіалових кислот та фукози, не зв'язаної з білками. Встановлено, що вміст мономера та кінцевих вуглеводів гліканових структур глікопротеїнів – фукози і сіалових кислот у плазмі крові щурів з пародонтитом підвищувався, порівняно з контролем, у 3,41 та 2,25 раза відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 6.16).

Для оцінки змін міжклітинної речовини сполучної тканини пародонта при ліпополісахаридному пародонтиті досліджували вміст у сироватці крові глікозаміногліканів – компонентів протеогліканів. Встановлено, що у сироватці крові щурів з пародонтитом вміст глікозаміногліканів достовірно збільшувався (в 1,54 раза) порівняно з контролем.

Колаген є основним білком тканин пародонта, який катаболізується з участю специфічних металоматричних протеїназ. Вільний оксипролін – маркер катаболізму колагену. При застосуванні ліпополісахариду в сироватці крові спостерігали збільшення вмісту вільного оксипроліну, порівняно з тваринами контрольної групи, в 1,64 раза ( $p < 0,05$ ). Отже, ендотоксин грамнегативної мікрофлори ЛПС сприяє суттєвій активації колагенолізу в тканинах пародонта. Про це свідчить достовірне зростання ще одного показника в щурів з пародонтитом – колагенолітичної активності плазми крові, який зріс, порівняно з контролем, в 1,4 раза.

С-реактивний білок – білок гострої фази, один із найчутливіших індикаторів пошкодження тканин при запаленнях, некрозах, паразитарних та вірусних інфекціях. Рівень цього білка адекватно відображає інтенсивність запального процесу.

Дані, наведені у таблиці 6.16, вказують на те, що в щурів із пародонтитом даний показник зростав удвічі.

Важливими показниками ураження кісткової тканини є порушення обміну кальцію і фосфору.

ТАБЛИЦЯ 6.16. Показники обміну сполучної тканини у плазмі крові щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта на фоні цукрового діабету ( $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	ЛПС	стрептозотоцин	ЛПС + стрептозотоцин
Колагенолітична активність, мкмоль/л × год	7,84±0,45	11,08±1,06*	12,54±0,15*	14,80±0,70 <sup>#</sup>
Вільний оксипролін, мкмоль/л	12,65±1,02	20,70±1,82*	18,50±1,24*	26,80±1,02 <sup>*#†</sup>
Глікозаміноглікани, мкмоль/л	58,70±3,84	80,35±7,40*	95,72±8,04*	108,5±6,50 <sup>#</sup>
Фукоза, мкмоль/л	115,5±9,14	393,8±29,14*	150,6±10,02*	435,0±32,15 <sup>*†</sup>
Сіалові кислоти, ммоль/л	3,25±0,25	7,30±0,45*	5,52±0,35*	9,40±0,55 <sup>*#†</sup>
С-реактивний білок, мг/л	4,25±0,38	8,70±0,30*	7,05±0,45*	11,20±0,80 <sup>*#†</sup>
Кальцій, ммоль/л	2,48±0,15	2,98±0,09*	2,02±0,05*	3,15±0,18 <sup>*†</sup>
Фосфор, ммоль/л	1,30±0,08	1,46±0,12	1,48±0,10	1,55±0,12

Як свідчать результати проведених нами досліджень, середнє значення рівня загального кальцію в сироватці крові тварин з пародонтитом не виражено, проте достовірно зростало (на 20 %). Водночас спостерігали лише тенденцію до підвищення рівня фосфору, проте зміни були статистично недостовірними.

Відомо, що ураження сполучної і кісткової тканин є поширеними ускладненнями цукрового діабету. Було зареєстровано достовірне підвищення в сироватці крові щурів з гіперглікемією вмісту сіалових кислот (в 1,7 раза) і вільної фукози (в 1,3 раза) (табл. 6.16). Очевидно, це є наслідком фібротичних змін в органах і тканинах, що неминуче виникають при цукровому діабеті й призводять до посилення деструкції глікопротеїнів.

При аналізі рівня загального гідроксипроліну як біохімічного маркера кісткової резорбції, порівняно з обстеженими контрольними тваринами, було виявлено достовірне підвищення (в 1,5 раза) даного показника у щурів із цукровим

діабетом. Це може свідчити про посилення резорбції кісткової тканини, а також про збільшення інтенсивності обміну колагену в сполучній тканині при діабеті. На посилену деструкцію колагену при діабеті вказує також суттєве (в 1,6 раза) підвищення колагенолітичної активності плазми крові.

Важливим патогенетичним механізмом дегенеративно-дистрофічних змін при цукровому діабеті є порушення метаболізму загальних глікозаміногліканів. Під час проведення експериментів було виявлено, що застосування стрептозоточину призвело до збільшення їх рівня у сироватці крові в 1,6 раза порівняно з інтактними тваринами.

Вміст маркера генералізованого запалення – С-реактивного білка – при стрептозоточиновому діабеті підвищувався у сироватці крові в 1,7 раза порівняно з контролем.

При діабеті пригнічується реабсорбція кальцію в ниркових канальцях, а також його всмоктування в кишечнику. Можливо, саме це стало причиною виникнення зафіксованої нами гіпокальціємії (на 19 %) в щурів, яким вводили стрептозоточин. Щодо вмісту фосфору в сироватці крові, то, як і при пародонтиті, виявлено лише тенденцію до підвищення даного показника.

Отже, при дії як ліпополісахариду, так і стрептозоточину в сполучній тканині розвиваються запальні й дегенеративно-дистрофічні зміни. Логічно було б очікувати, що при дії ліпополісахариду на фоні діабету негативний ефект ендотоксину посилюватиметься. Як свідчать результати, наведені в таблиці 6.16, деструкція глікопротеїнів у щурів IV групи була більш вираженою, ніж у тварин з пародонтитом без гіперглікемії, на що вказує достовірна різниця (на 28 %) між показниками вмісту сіалових кислот у сироватці крові цих тварин. Концентрація вільної фукози в сироватці крові щурів з поєднаною патологією достовірно не збільшувалася порівняно з відповідним показником у тварин II групи. Необхідно відзначити, що рівень як сіалових кислот, так і фукози в сироватці крові тварин IV групи був достовірно вищим порівняно з групою щурів, у яких викликали діабет без пародонтиту (в 1,7 і 2,9 раза відповідно).

Вміст у сироватці крові тварин з комбінованою патологією глікозаміногліканів, які є компонентами міжклітинної речовини сполучної тканини, підвищувався, порівняно зі щурами з «чистим» пародонтитом, на 35 % ( $p < 0,05$ ). При цьому достовірної різниці між даними показниками у тварин з поєднаною патологією і «чистим» діабетом зафіксовано не було (табл. 6.16).

Активність колагенолізу в щурів з пародонтитом на фоні діабету зростала достовірно як порівняно з тваринами, в яких викликали пародонтит без діабету, так і порівняно з діабетичними тваринами без пародонтиту. Про це свідчила достовірна різниця між показниками вмісту вільного оксипроліну в сироватці крові щурів IV групи порівняно з II і III групами (на 29 та 45 % відповідно). Колагенолітична активність плазми крові тварин з поєднаною патологією була підвищеною тільки порівняно з відповідним показником у щурів із «чистим» пародонтитом (на 34 %).



Рівень С-реактивного білка в сироватці крові тварин з пародонтитом, який розвивався на фоні діабету, також зростав відносно контролю значно більшою мірою, ніж у щурів лише з пародонтитом або тільки з діабетом. Даний показник був вищим, ніж у тварин II і III груп (на 29 та 58 % відповідно,  $p < 0,05$ ).

Концентрація кальцію в сироватці крові щурів з пародонтитом на фоні цукрового діабету була на 27 % ( $p < 0,05$ ) вищою від контролю, проте, порівняно з групою тварин із пародонтитом, ці зміни є недостовірними. Концентрація фосфору в сироватці крові щурів з поєднаною патологією достовірно не відрізнялася від відповідного показника в інтактних тварин, щурів з пародонтитом і тварин з діабетом.

Отже, отримані нами результати переконливо свідчать про те, що ініціюючим механізмом порушення метаболізму сполучної тканини при пародонтиті на фоні цукрового діабету є підсилення катаболізму протеогліканів і глікопротеїнів. Це призводить до дезорганізації колагенових структур сполучної тканини, деполімеризації компонентів органічного матриксу, наслідком чого є підвищення деструкції м'яких тканин пародонта і резорбція кістки.

## РОЗДІЛ 7

---

# ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ І МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ, ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОГРАМОВАНОЇ ЗАГИБЕЛІ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ

### 7.1. ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ І МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ

У запальних реакціях, що супроводжують пошкодження тканин будь-якого генезу, особливу роль відіграють клітини-ефектори запалення (поліморфноядерні лейкоцити: нейтрофіли та макрофаги), від функціональної активності яких залежить перебіг запального процесу. Тому важливим у розумінні патогенезу пародонтиту є визначення функціонального стану фагоцитів, зокрема нейтрофілів крові.

Результати наших досліджень встановили підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів крові у тварин із змодельованим пародонтитом на 25,3 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи щурів (табл. 7.1). При підрахунку фагоцитарного індексу – показника, що характеризує поглинаючу здатність нейтрофілів, встановлено його зменшення в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ). При цьому фагоцитарне число – кількість фагоцитованих частинок латексу на 100 підрахованих нейтрофілів також вірогідно зменшувалося на 12,0 % відносно контрольної групи щурів.

У щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу фагоцитарна активність нейтрофілів крові зросла на 13,6 % ( $p < 0,002$ ) відносно контролю, проте була на 9,3 %

( $p < 0,01$ ) нижчою відносно тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології. При цьому фагоцитарний індекс відносно контролю був нижчим на 13,4 % ( $p < 0,001$ ), але перевищував даний показник тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології на 23,2 % ( $p < 0,001$ ). Подібна тенденція спостерігалась і відносно фагоцитарного числа. Зміни ФЧ відносно контролю були невіргодними, але відносно тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології – на 11,9 % вищими ( $p < 0,05$ ).

ТАБЛИЦЯ 7.1. Показники фагоцитарної активності нейтрофілів крові у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Суспензія нейтрофілів крові				
Фагоцитарна активність, %	67,75±1,47	84,92±1,97 $p_1 < 0,001$	77,0±1,67 $p_1 < 0,002$ $p_2 < 0,01$	64,58±1,33 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Фагоцитарний індекс	6,93±0,17	4,87±0,18 $p_1 < 0,001$	6,00±0,13 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,81±0,19 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,002$ $p_4 < 0,001$
Фагоцитарне число	4,68±0,09	4,12±0,15 $p_1 < 0,01$	4,61±0,11 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	2,45±0,13 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$

Примітки. Тут і в наступних таблицях розділу:

1.  $p_1$  – вірогідність відмінностей між контрольною і дослідними групами.
2.  $p_2$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.
3.  $p_3$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.
4.  $p_4$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом на тлі гіпертиреозу і групою з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

У щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу фагоцитарна активність нейтрофілів крові відносно контролю вірогідно не змінилася, проте була на 23,9 % ( $p < 0,001$ ) нижчою відносно тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та на 16,1 % ( $p < 0,001$ ) нижчою порівняно зі щурами з пародонтитом на тлі гіпертиреозу. При цьому фагоцитарний індекс відносно контролю був вірогідно нижчим у 1,8 раза, відносно тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології – в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), відносно щурів з пародонтитом на тлі гіпер-

тиреозу – в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ). Подібна тенденція спостерігалась і відносно змін фагоцитарного числа.

Даний показник відносно контролю був вірогідно нижчим в 1,9 раза, відносно тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології – в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ), відносно щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу – в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ).

Бактерицидну дію нейтрофілів визначали за допомогою тесту відновлення нітросинього тетразолію, що відображає ступінь активації оксиген-залежного механізму бактерицидної активності фагоцитуючих клітин. Кількість диформаза-позитивних клітин у спонтанному НСТ-тесті у тварин із змодельованим пародонтитом збільшилася на 32,8 % ( $p < 0,001$ ), а в активованому – на 40,1 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи щурів (табл. 7.2). При цьому показник резерву вірогідно не змінився. При підрахунку коефіцієнта метаболічної активації встановлено його вірогідне зростання на 41,0 %.

ТАБЛИЦЯ 7.2. Показники НСТ-тесту нейтрофілів крові у щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Суспензія нейтрофілів крові				
Кількість диформаза-позитивних клітин в активованому тесті, %	29,08±1,38	40,75±1,49 $p_1 < 0,001$	44,75±1,57 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	30,58±0,96 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Кількість диформаза-позитивних клітин у спонтанному тесті, %	15,50±0,29	20,58±0,94 $p_1 < 0,001$	26,50±0,76 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	19,17±0,50 $p_1 < 0,001$ $p_3 > 0,05$ $p_4 < 0,001$
Показник резерву	1,88±0,09	2,02±0,11 $p_1 > 0,05$	1,70±0,07 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	1,60±0,05 $p_1 < 0,02$ $p_3 < 0,01$ $p_4 > 0,05$
Коефіцієнт метаболічної активації	28,54±1,41	40,24±1,50 $p_1 < 0,001$	44,15±1,58 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	29,95±0,97 $p_1 > 0,05$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$

У щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу кількість диформаза-позитивних клітин у активованому НСТ-тесті зросла на 53,9 % ( $p < 0,001$ ) відносно контролю, проте ці зміни були статистично невірогідними відносно тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології.

У спонтанному НСТ-тесті кількість диформазан-позитивних клітин зросла більш виражено – на 71,0 % ( $p < 0,001$ ) відносно контролю та на 28,8 % ( $p < 0,001$ ) відносно тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології. При цьому коефіцієнт метаболічної активації перевищував дані контролю на 54,7 % ( $p < 0,001$ ) та вірогідно не відрізнявся відносно тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології, а показник резерву виявився на 15,8 % вірогідно меншим відносно щурів із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та вірогідно не відрізнявся від даних контролю.

У щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу кількість диформазан-позитивних клітин у активованому НСТ-тесті відносно контролю вірогідно не змінилася, проте була на 24,9 % ( $p < 0,001$ ) нижчою відносно тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та на 31,7 % ( $p < 0,001$ ) нижчою порівняно зі щурами з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.

У спонтанному НСТ-тесті даний показник зріс на 23,7 % ( $p < 0,001$ ) відносно контролю, вірогідно не змінився відносно тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та був на 27,7 % ( $p < 0,001$ ) нижчим порівняно зі щурами з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.

При цьому показник резерву виявився на 14,9 % вірогідно меншим відносно контролю, на 20,8 % ( $p < 0,01$ ) меншим відносно тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та вірогідно не відрізнявся відносно щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.

Коефіцієнт метаболічної активації у щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу був на 25,6 % ( $p < 0,001$ ) меншим відносно тварин із змодельованим пародонтитом без супутньої патології та на 32,2 % ( $p < 0,001$ ) меншим порівняно зі щурами з пародонтитом на тлі гіпертиреозу.

## **7.2. ЗМІНИ ЕНЕРГОЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОГРАМОВАНОЇ КЛІТИННОЇ ЗАГИБЕЛІ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ**

Активация вільнорадикальних процесів і гіперпродукція активних форм кисню (АФО) є універсальним механізмом у розвитку патологічного процесу. Результати наших досліджень показали, що генерація АФО нейтрофілами крові щурів із змодельованим пародонтитом збільшилася на 63,3 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи (табл. 7.3). У щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник зріс на 127,3 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

Варто вказати, що інтенсивність генерації АФО нейтрофілами крові гіпертиреїдних щурів на 39,2 % вірогідно перевищувала величину даного показника за умови пародонтиту без супутньої патології та на 23,8 % ( $p < 0,001$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу.

У тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу генерація АФО нейтрофілами крові також вірогідно зростає на 83,6 % відносно контрольної групи, перевищуючи при цьому величину даного показника на 12,4 % ( $p < 0,01$ ) відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

ТАБЛИЦЯ 7.3. Показники генерації активних форм кисню, трансмембранного мітохондріального потенціалу та апоптозу/некрозу в щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Дослідна група			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
Суспензія нейтрофілів крові				
Кількість клітин із підвищеною генерацією АФО, %	17,28±1,10	28,22±0,87 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	39,28±0,90 $p_1 < 0,001$	31,72±0,53 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Кількість клітин із зниженим $\Delta\Psi_m$ , %	1,28±0,09	1,94±0,09 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,08±0,10 $p_1 < 0,001$	2,45±0,11 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,002$
Кількість ANV <sup>+</sup> -клітин, %	2,08±0,14	3,16±0,14 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	5,26±0,15 $p_1 < 0,001$	3,97±0,11 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Кількість PI <sup>+</sup> -клітин, %	1,40±0,09	1,85±0,08	2,97±0,11 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,34±0,10 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,01$

Аналогічна тенденція спостерігалась і відносно зміни кількості нейтрофілів крові зі зниженим мітохондріальним трансмембранним потенціалом ( $\Delta\Psi_m$ ). Трансмембранний потенціал може характеризувати як функцію мітохондрій, так і стан всієї клітини, адже, окрім відомої енергетичної функції, яку раніше вважали основною для мітохондрій, ці органели не лише приймають та координують про-апоптотичні сигнали, але і самі виробляють їх.

Наші дослідження мітохондріального трансмембранного потенціалу ( $\Delta\Psi_m$ ) нейтрофілів крові показали, що у щурів із змодельованим пародонтитом відсоток нейтрофілів крові зі зниженим  $\Delta\Psi_m$  збільшився на 51,6 % ( $p < 0,001$ ) відносно показника контрольної групи. У щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник зріс у 2,4 рази ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Варто вказати, що відсоток нейтрофілів крові зі зниженим  $\Delta\Psi_m$  гіпертиреодних

щурів на 58,8 % вірогідно перевищував величину даного показника за умови пародонтиту без супутньої патології та на 20,5 % ( $p < 0,002$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу.

При цьому у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу відсоток нейтрофілів крові зі зниженим  $\Delta\Psi_m$  також вірогідно зріс в 1,9 раза відносно контрольної групи, перевищуючи при цьому величину даного показника на 26,3 % ( $p < 0,01$ ) відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

Порушення у структурі та функціонуванні мітохондрій, спричинені дією надмірних кількостей АФО, зумовлюють зсув енергетичного метаболізму в бік зростання інтенсивності гліколізу та пригнічення окисного фосфорилування. Біоенергетичні процеси у суспензії мітохондрій нейтрофілів крові ми оцінювали за сукцинатдегідрогеназною та цитохромоксидазною активністю.

Проведені нами дослідження сукцинатдегідрогеназної та цитохромоксидазної активності у мітохондріях нейтрофілів крові показали вірогідні зміни у щурів усіх дослідних груп (табл. 7.4). Так, сукцинатдегідрогеназна активність у щурів із змодельованим пародонтитом зменшилася на 16,3 % ( $p < 0,001$ ) відносно показника контрольної групи. У щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник зменшився на 40 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

При цьому сукцинатдегідрогеназна активність у мітохондріях нейтрофілів гіпертиреоїдних щурів на 28,4 % вірогідно була нижчою даного показника за умови пародонтиту без супутньої патології та на 18,2 % ( $p < 0,001$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. У тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу сукцинатдегідрогеназна активність також вірогідно зменшилася на 26,7 % відносно контрольної групи, будучи нижчою даного показника відносно групи з пародонтитом без супутньої патології на 12,4 % ( $p < 0,02$ ).

ТАБЛИЦЯ 7.4. Показники енергозабезпечувального окиснення у мітохондріях нейтрофілів крові щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ ,  $n=12$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	пародонтит	пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
СДГ, нмоль/(мг × хв)	2,40±0,07	2,01±0,07 $p_1 < 0,002$	1,44±0,04 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	1,76±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,02$ $p_4 < 0,001$
ЦО, нмоль/(мг × хв)	1,91±0,06	1,79±0,04 $p_1 > 0,05$	1,62±0,06 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	1,60±0,03 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,01$ $p_4 > 0,05$

Дещо інші зміни ми зафіксували стосовно кінцевого ензиму дихального ланцюга мітохондрій – цитохромоксидази. За умови пародонтиту без супутньої

патології активність ензиму в мітохондріях нейтрофілів щурів знизилась на 6,3 % відносно контрольної групи, але зміни виявилися невірогідними.

Експериментальний пародонтит на тлі гіпертиреозу супроводжувався більшим зниженням цитохромоксидазної активності у мітохондріях нейтрофілів крові (на 15,2 % ( $p < 0,01$ )) відносно контрольної групи, що на 9,5 % ( $p < 0,05$ ) нижче даного показника за умови пародонтиту без супутньої патології.

У тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу цитохромоксидазна активність також вірогідно зменшилася на 16,2 % відносно контрольної групи, будучи нижчою даного показника відносно групи з пародонтитом без супутньої патології на 10,6 % ( $p < 0,01$ ). Варто вказати, що цитохромоксидазна активність у мітохондріях нейтрофілів крові щурів із пародонтитом на тлі гіпертиреозу та пародонтитом на тлі гіпотиреозу виявилася практично ідентичною.

Узагальнюючи отримані дані, можна говорити про гіперпродукцію АФО і порушення цілісності зовнішньої мітохондріальної мембрани, наслідком чого є вихід цитохрому с та інших проапоптотичних білків із міжмембранного простору в цитозоль та запуск апоптотичної загибелі клітин.

У щурів із змодельованим пародонтитом кількість нейтрофілів крові з ознаками раннього апоптозу збільшилася на 51,9 % ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. У щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник зріс у 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Варто вказати, що кількість нейтрофілів крові з ознаками раннього апоптозу гіпертиреоїдних щурів на 66,5 % вірогідно перевищувала величину даного показника за умови пародонтиту без супутньої патології та на 32,5 % ( $p < 0,001$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. При цьому у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу кількість ANV<sup>+</sup>-клітин також вірогідно зросла в 1,9 раза відносно контрольної групи, перевищуючи при цьому величину даного показника на 25,6 % ( $p < 0,001$ ) відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

При вивченні рівня PI<sup>+</sup>-нейтрофілів крові, які характеризують інтенсивність некротичних процесів, у щурів із змодельованим пародонтитом встановлено його вірогідне переважання в 1,3 раза відносно контрольної групи. У щурів із змодельованим пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник зріс у 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи.

Варто вказати, що кількість нейтрофілів крові з ознаками некрозу гіпертиреоїдних щурів на 60,5 % вірогідно перевищувала величину даного показника за умови пародонтиту без супутньої патології та на 21,2 % ( $p < 0,002$ ) – за умови пародонтиту на тлі гіпотиреозу. При цьому у тварин із змодельованим пародонтитом на тлі гіпотиреозу кількість PI<sup>+</sup>-клітин також вірогідно зросла в 1,7 раза відносно контрольної групи, перевищуючи при цьому величину даного показника на 26,5 % ( $p < 0,01$ ) відносно групи з пародонтитом без супутньої патології.

Проведений кореляційний аналіз між кількістю нейтрофілів крові з підвищеною генерацією АФО та кількістю ANV<sup>+</sup>-клітин виявив наявність прямого сильного кореляційного зв'язку у тварин усіх дослідних груп (табл. 7.5), а між кількістю



нейтрофілів крові зі зниженим  $\Delta\Psi_m$  та кількістю ANV<sup>+</sup>-клітин – наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили у тварин усіх дослідних груп.

ТАБЛИЦЯ 7.5. Кореляційні зв'язки між активними формами кисню, апоптозом та зниженим трансмембранним мітохондріальним потенціалом нейтрофілів крові за умови пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції ( $r_{xy}$ )

Показник	Пародонтит	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	Пародонтит на тлі гіпотиреозу
Кількість ANV <sup>+</sup> -клітин, %	Кількість клітин із підвищеною генерацією АФО, %		
	0,73*	0,75*	0,71*
	Кількість клітин із зниженим $\Delta\Psi_m$ , %		
	0,60*	0,61*	0,68*

Примітка. \* – вірогідна різниця коефіцієнтів кореляції,  $p < 0,05$ .

Кореляційний аналіз між кількістю нейтрофілів крові з підвищеною генерацією АФО та кількістю PI<sup>+</sup>-клітин засвідчив наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили у тварин гіпертиреоїдної групи (табл. 7.6), а між кількістю нейтрофілів крові зі зниженим  $\Delta\Psi_m$  та кількістю PI<sup>+</sup>-клітин – також наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили у тварин гіпертиреоїдної групи.

ТАБЛИЦЯ 7.6. Кореляційні зв'язки між активними формами кисню, некрозом та зниженим трансмембранним мітохондріальним потенціалом нейтрофілів крові за умови пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції ( $r_{xy}$ )

Показник	Пародонтит	Пародонтит на тлі гіпертиреозу	Пародонтит на тлі гіпотиреозу
Кількість PI <sup>+</sup> -клітин, %	Кількість клітин із підвищеною генерацією АФО, %		
	0,20	0,67*	0,42
	Кількість клітин із зниженим $\Delta\Psi_m$ , %		
	0,29	0,65*	0,49
	Кількість ANV <sup>+</sup> -клітин, %		
	0,23	0,42	0,32

Примітка. \* – вірогідна різниця коефіцієнтів кореляції,  $p < 0,05$ .

Проведений кореляційний аналіз між кількістю нейтрофілів крові з підвищеною генерацією АФО та концентрацією ТТГ, вT<sub>3</sub> та вT<sub>4</sub> у сироватці крові щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу встановив наявність зворотного сильного кореляційного зв'язку з ТТГ ( $r = -0,79$ ;  $p < 0,01$ ), прямий сильний кореляційний зв'язок з вT<sub>4</sub> ( $r = 0,98$ ;  $p < 0,01$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з вT<sub>3</sub> ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 7.7).

ТАБЛИЦЯ 7.7. Кореляційні зв'язки між активними формами оксигену, апоптозом/некрозом і зниженим трансмембранним мітохондріальним потенціалом нейтрофілів крові та концентрацією вільного тироксину, трийодтироніну і тиреотропного гормону в сироватці крові ( $r_{xy}$ )

Показник	Кореляційні зв'язки	Дослідна група	
		пародонтит на тлі гіпертиреозу	пародонтит на тлі гіпотиреозу
ТТГ, мМО/л	Кількість клітин із підвищеною генерацією АФО, %	-0,79; $p < 0,01$	0,55; $p > 0,05$
	Кількість клітин із зниженим $\Delta\Psi_m$ , %	-0,57; $p < 0,05$	0,41; $p > 0,05$
	Кількість ANV <sup>+</sup> -клітин, %	-0,66; $p < 0,05$	0,53; $p > 0,05$
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Кількість PI <sup>+</sup> -клітин, %	-0,60; $p < 0,05$	0,86; $p < 0,01$
	Кількість клітин із підвищеною генерацією АФО, %	0,70; $p < 0,05$	-0,20; $p > 0,05$
	Кількість клітин із зниженим $\Delta\Psi_m$ , %	0,60; $p < 0,05$	-0,18; $p > 0,05$
	Кількість ANV <sup>+</sup> -клітин, %	0,41; $p > 0,05$	-0,23; $p > 0,05$
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Кількість PI <sup>+</sup> -клітин, %	0,53; $p > 0,05$	-0,68; $p < 0,05$
	Кількість клітин із підвищеною генерацією АФО, %	0,98; $p < 0,01$	0,17; $p > 0,05$
	Кількість клітин із зниженим $\Delta\Psi_m$ , %	0,65; $p < 0,05$	-0,34; $p > 0,05$
	Кількість ANV <sup>+</sup> -клітин, %	0,75; $p < 0,01$	-0,17; $p > 0,05$
	Кількість PI <sup>+</sup> -клітин, %	0,67; $p < 0,05$	-0,59; $p < 0,05$

Щодо взаємозв'язків між кількістю нейтрофілів із зниженим  $\Delta\Psi_m$  та тиреоїдними гормонами встановлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили з концентрацією ТТГ ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,05$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з концентрацією вТ<sub>3</sub> і вТ<sub>4</sub> ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$  відповідно).

Проведений кореляційний аналіз між відсотком нейтрофілів крові з ознаками апоптозу та рівнем ТТГ, вТ<sub>3</sub> та вТ<sub>4</sub> у сироватці крові щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу встановив наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили з ТТГ ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ) та прямий сильний кореляційний зв'язок з вТ<sub>4</sub> ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,01$ ).

Проведений кореляційний аналіз між відсотком нейтрофілів крові з ознаками некрозу та рівнем ТТГ, вТ<sub>3</sub> та вТ<sub>4</sub> у сироватці крові гіпертиреоїдних тварин встановив наявність зворотного кореляційного зв'язку середньої сили з ТТГ ( $r = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ) та прямий кореляційний зв'язок середньої сили з вТ<sub>4</sub> ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ).

У щурів із пародонтитом на тлі гіпотиреозу вірогідних кореляційних зв'язків між відсотком нейтрофілів крові з підвищеною генерацією АФО, зниженим  $\Delta\Psi m$  та ознаками раннього апоптозу і рівнем ТТГ,  $vT_3$  та  $vT_4$  у сироватці крові не виявлено. Водночас, аналізуючи кореляційні взаємодії між відсотком нейтрофілів крові з ознаками некрозу та рівнем ТТГ,  $vT_3$  і  $vT_4$  у сироватці крові гіпотиреоїдних щурів, ми встановили прямий сильний кореляційний взаємозв'язок з ТТГ ( $r=0,86$ ;  $p<0,01$ ), зворотний зв'язок середньої сили з  $vT_3$  і  $vT_4$  ( $r=-0,68$ ;  $p<0,05$ ;  $r=-0,59$ ;  $p<0,05$  відповідно).

Отже, ліпополісахарид-індуковане запалення пародонта у щурів супроводжується підвищенням фагоцитарної активності нейтрофілів крові (на 25,3 % ( $p<0,001$ )) з одночасним зменшенням їх поглинаючої здатності (на 29,7 % ( $p<0,001$ )). Підвищення показників спонтанного та активованого НСТ-тесту за умови ліпополісахаридного пародонтиту вказують на активацію оксиген-залежних механізмів кілінгу фагоцитів та їх бактерицидну властивість. Дисбаланс тиреоїдних гормонів за умови ліпополісахаридного запалення у пародонті негативно впливає на функціональну та метаболічну активність нейтрофілів крові, особливо при гіпотиреозі, що вказує на виснаження метаболічних резервів цих клітин та порушення процесу фагоцитозу.

Ліпополісахарид-індуковане запалення пародонта у щурів супроводжується зниженням сукцинатдегідрогеназної активності у мітохондріях нейтрофілів крові на 16,3 % ( $p<0,001$ ) відносно контролю на тлі практично не зміненої цитохромоксидазної активності. Моделювання ліпополісахаридного пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції супроводжується більш вираженим інгібуванням процесів енергозабезпечувального окиснення відносно еутиреоїдних тварин, на що вказують вірогідно нижчі значення сукцинатдегідрогеназної та цитохромоксидазної активності як за умови гіпертиреозу, так і за умови гіпотиреозу.

Ліпополісахарид-індуковане запалення пародонта у щурів супроводжується гіперпродукцією активних форм оксигену (на 63,3 % ( $p<0,001$ )) і порушенням цілісності зовнішньої мітохондріальної мембрани, наслідком чого є запуск апоптотичної загибелі клітин. Встановлені вірогідні кореляційні зв'язки між показниками апоптозу, мітохондріальним трансмембранним потенціалом та генерацією активних форм оксигену вказують на мітохондріальний шлях ініціації апоптозу. Тиреоїдна дисфункція посилює ініціацію програмованої загибелі клітин, особливо за умови гіпертиреозу, що підтверджується переважанням кількості нейтрофілів крові з ознаками апоптозу відносно еутиреоїдних щурів на 66,5 % ( $p<0,001$ ) за умови гіпертиреозу та на 32,5 % ( $p<0,001$ ) – за умови гіпотиреозу.

## РОЗДІЛ 8

---

# ОСОБЛИВОСТІ МІКРОСКОПІЧНИХ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН КОМПОНЕНТІВ ПАРОДОНТА ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА БЕЗ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ І НА ТЛІ КОМОРБІДНОСТІ

### 8.1. МІКРОСКОПІЧНА ТА СУБМІКРОСКОПІЧНА ОРГАНІЗАЦІЯ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ ПАРОДОНТА ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

У структурні компоненти пародонта входить комплекс морфологічних утворень – ясна, періодонт, кісткова тканина альвеоли і цемент кореня зуба.

Ясна – це частина слизової оболонки ротової порожнини, що повністю оточує зуби. Цей відділ пародонта вкриває губну та язикову поверхні альвеолярного відростка верхньої та нижньої щелеп, різці та великі кутні зуби у щурів. У яснах виділяють дві частини: прикріплену та вільну частину, в якій виділяють три зони. Верхівкою вільної частини є ясенний край, який оточує зуби зі всіх сторін. Друга зона прилягає до пришийкової поверхні емалі коронки зуба. Третя – частина ясен, що заповнює проміжки між сусідніми зубами, що утворює міжзубний ясенний сосочок. Прикріплена частина ясен зрощена з окістям альвеолярного відростка та поверхнею шийки зуба.

Проведені мікроскопічні дослідження ясен білих щурів інтактною групи показали, що вони утворені слизовою оболонкою, у вільній частині якої виділяють три зони. Перша зона – це вершини міжзубних сосочків, які розміщені між коронами сусідніх зубів. Друга – повністю зуби, її називають ясенний край. Особливістю третьої зони є те, що вона сполучається з пришийковою поверхнею емалі коронки зуба.

Слизову оболонку вільної частини ясен складають епітеліальна пластинка та власна пластинка, сполучна тканина якої має сосочковий і сітчастий шари. Епітеліальна пластинка в складі вільної частини ясен побудована з багат шарового плоского зроговілого епітелію, і це є видовою особливістю тварин.

Епітеліоцити базального шару розташовані на базальній мембрані, яка відмежовує їх від пухкої сполучної тканини власної пластинки, її сосочкового шару. Цей шар нерівний, сформований чисельними, високими сосочками, які утворені впинанням сполучної тканини в епітелій, також виявлялися вторинні сосочки (рис. 8.1).

Базальний шар епітеліальної пластинки утворений малодиференційованими та зрілими епітеліоцитами циліндричної або кубічної форми, має базофільну цитоплазму, округле ядро, які щільно прилягають один до одного, та базальну мембрану. Наявні також невеликі епітеліоцити, що утворились внаслідок мітичного поділу стовбурових клітин.

У наступному остистому шарі епітеліоцити розташовані у декілька рядів, мають неправильну форму за рахунок виростів цитоплазми та з'єднані міжклітинними контактами – десмосомами. Між епітеліоцитами базального та остистого шарів спостерігаються інтраепітеліальні мігруючі лімфоцити.

Епітеліоцити зернистого шару мають подовгасту, плоску форму, в їх цитоплазмі утворюються різних розмірів базофільні гранули кератогіаліну, десмосомальні контакти порушуються з утворенням розширених міжклітинних просторів. Зроговілий шар утворений дегенеративно зміненими епітеліоцитами, у вигляді без'ядерних рогових лусочок, які поступово відшаровуються. Смушка зроговілого шару в тварин інтактної групи нетовста, наявні ділянки часткового його відшарування (рис. 8.1).

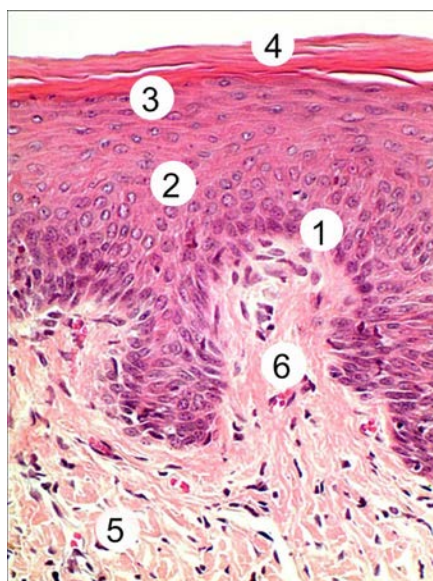


РИСУНОК 8.1. Гістологічна організація слизової оболонки вільної частини ясен тварини інтактної групи. Забарвлення гематоксилином та еозинном.  $\times 200$ :

1 – базальний шар; 2 – остистий шар; 3 – зернистий шар; 4 – роговий шар; 5 – власна пластинка слизової оболонки; 6 – сполучнотканинний сосочок.

Власна пластинка слизової оболонки ясен щурів включає тонкий сосочковий шар та сітчастий. Сосочковий шар утворений пухкою сполучною тканиною, в якій наявні колагенові та еластичні волокна, між якими розміщуються фібробласти, в незначній кількості макрофаги і лейкоцити. Наявні також кровоносні капіляри, які мають вузький просвіт з форменими елементами крові.

У сітчастому шарі власної пластинки слизової оболонки вільної частини ясен, який утворений щільною неоформленою сполучною тканиною, переважають пучки колагенових волокон, що розташовані сітчасто. Сітчастий шар в нижній третині ясенної борозни без чітких меж переміщається в сполучнотканинний компонент періодонта.

Епітелій слизової оболонки ясен у ділянці борозни прикріплення має структурні особливості. Багатошаровий плоский зроговілий епітелій має меншу товщину епітеліальної пластинки, менше рядів клітин остистого та рогового шарів. У пластинці виділяють базальні епітеліоцити, які напівдесмосомами з'єднані з базальною мембраною та сполучаються з клітинами зернистого, остистого та лусочками рогового шарів. У цій зоні сполучнотканинні сосочки власної пластинки поодинокі та невисокі (рис. 8.2).

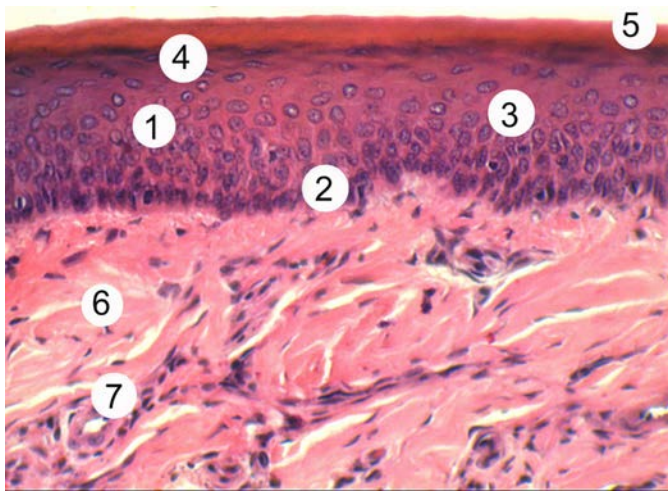


РИСУНОК 8.2. Гістологічна будова слизової оболонки ясен в ділянці борозни щура інтактної групи. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ :

1 – епітеліальна пластинка; 2 – базальний шар; 3 – остистий шар; 4 – зернистий шар; 5 – роговий шар; 6 – власна пластинка; 7 – судини.

У ділянці прикріплення епітеліальна пластинка слизової у щурів також з явищем зроговіння, проте уже шляхом паракератозу. Поверхневий шар епітеліоцитів включає плоскі клітини, які містять пікнотично змінені ядра, а у їх цитоплазмі є включення кератину. Міжклітинні проміжки у шарах епітелію прикріплення розширені, що забезпечує високу його проникність. Біля періодонта тільки невелика

зона епітеліальної пластинки ясен утворена багат шаровим плоским незроговілим епітелієм (рис. 8.2).

Компоненти судинної системи ясен добре розвинені, в них кровообіг посилений, порівняно з іншими частинами слизової оболонки ротової порожнини. Ясна кровопостачаються артеріями, які утворюють глибоке сплетення сітчастого шару власної пластинки вільної ділянки ясен, від яких відходять дрібніші відгалуження, живлять сітчастий шар та переходять у капілярне русло сполучнотканинних сочків.

У гемомікроциркуляторному руслі слизової ясен наявні венули, артеріоли та гемокапіляри. Венули мають широкий просвіт, виповнений форменими елементами крові. Кровonosні капіляри вузькі, мають також тонку стінку. Артеріоли включають в склад стінки ще гладкі м'язові клітини, які регулюють кровонаповнення судин ясен (рис. 8.3).

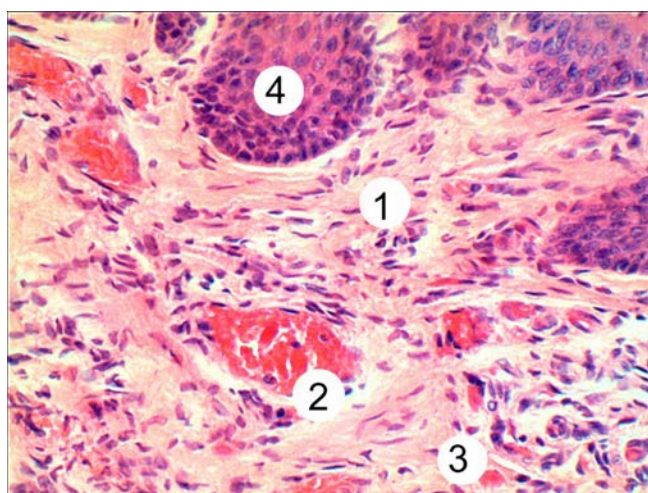


РИСУНОК 8.3. Гістологічна організація судин власної пластинки слизової оболонки вільної частини ясен щура інтактної групи. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ :

1 – сполучна тканина власної пластинки; 2 – венула; 3 – гемокапіляр; 4 – епітеліальна пластинка.

У ділянці слизової оболонки ясенної борозни також наявні судини мікроциркуляторного русла капіляри, артеріоли і венули, які забезпечують постійний транспорт лейкоцитів, макрофагів у просвіт борозни через епітелій прикріплення та утворюють ясенну рідину, в складі якої, окрім вказаних клітин, також виявляються імуноглобуліни, антибактеріальні речовини та компоненти комплементу. Вказаним шляхом із слини антигени надходять у тканини внутрішнього середовища для постійної адекватної реакції імунокомпетентних клітин та органів.

Проведені мікроскопічні дослідження періодонта тварин інтактної групи виявили, що він побудований із щільної оформленої сполучної тканини з тонкими

прошарками пухкої та виконує функцію фіксації зуба в кістковій альвеолі. Гістологічно періодонт складається з 2 відділів: маргінальний і апікальний.

У апікальному періодонті виділяють 2 шари: білякореневий, в якому волокна розміщені поздовжньо, і білякістковий – що містить косо-поперечну орієнтацію волокон. Волокна, котрі розміщені в зоні цементно-емалевого сполучення, орієнтовані радіально та формують кругову зв'язку зуба (рис. 8.4). Частина радіально розташованих волокон періодонта з'єднані з окістям зубної альвеоли та з цементом кореня зуба і називаються проривні, або шарпеєві. Така структурна особливість розміщення волокнистих структур в періодонті забезпечує врівноваження розподілу жувального тиску.

Між пучками колагенових волокон наявна сітка поверхневих судин, які анастомозують із судинами сполучної тканини ясен та з судинами альвеолярного відростка.

Проведене субмікроскопічне вивчення складових компонентів пародонта інтактних тварин виявило, що на ультраструктурному рівні епітеліальна пластинка слизової оболонки ясен характеризувалася чітким впорядкованим розміщенням клітин. Епітеліоцити в складі базального шару розміщені на базальній мембрані, фіксовані до неї невеликими осміофільними напівдесмосомами. Базальні епітеліоцити містять велике округле ядро, з чіткими мембранами каріолеми, вузьким перинуклеарним простором, а в каріоплазмі переважав рівномірно розподілений еухроматин. Цитоплазма містить добре розвинуті органели загального призначення та багато тонофіламентів (рис. 8.5).

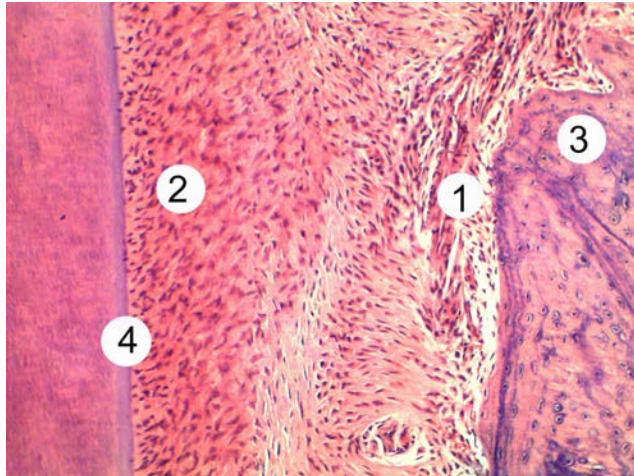


РИСУНОК 8.4. Структурні компоненти періодонта тварини інтактної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$ :

1 – білякістковий шар колагенових волокон; 2 – білякореневий шар колагенових волокон; 3 – кісткова тканина альвеолярного відростка; 4 – цемент кореня зуба.



Клітини остистого шару менші за розмірами, між ними наявні вузькі міжклітинні проміжки. Цитоплазма включає тонофібрили, які розміщуються поодинокі або формують пучки. В шипуватих епітеліоцитах невелика кількість органел, виявляються мітохондрії, первинні осміофільні лізосоми, каналці ендоплазматичної сітки. Ядра містять еухроматин, наявні великі одне або декілька ядерець. Мембрани каріолеми чіткі, виявляються чисельні ядерні пори. Епітеліоцити остистого та базального шарів формують гермінативну зону епітелію, де наявні фігури мітозу.

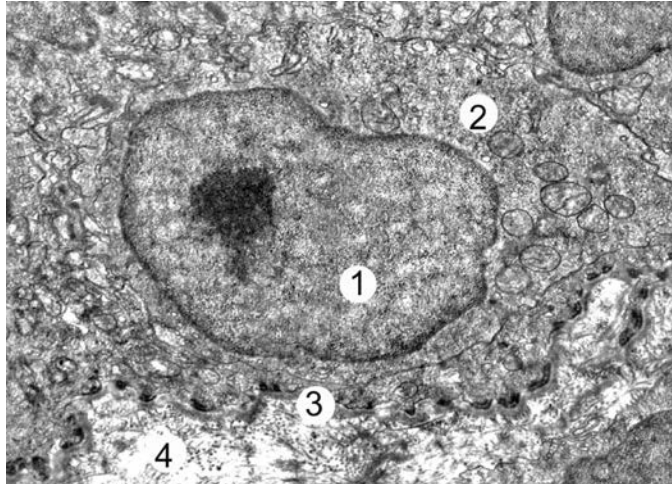


РИСУНОК 8.5. Ультраструктура епітелію вільної частини ясен тварини інтактної групи.  
× 9 000:

1 – ядро; 2 – цитоплазма епітеліоцита базального шару; 3 – базальна мембрана; 4 – власна пластинка слизової оболонки.

Наступний зернистий шар вузький, містить невеликі клітини з осміофільними ядрами. В їх цитоплазмі виявляються щільні гранули кератогіаліну і пучки тонофібрил. Роговий шар утворений відмерлими, дегенеративними клітинами. Він відносно потовщений в епітеліальній пластинці вільної частини слизової оболонки ясен, стоншений у зоні борозни, а в прикріпленій частині ясен не виявляється.

Сосочковий шар власної пластинки слизової оболонки ясен відносно тонкий, побудований із пухкої сполучної тканини, яка утворена світлим аморфним компонентом, нечисельними колагеновими та еластичними волокнами, клітинами фібробластичного ряду, лейкоцитами, плазмоцитами, макрофагами, тканинними базофілами. Цей шар містить чисельні мікросудини, які забезпечують трофіку епітелію.

Сітчастий шар товстий: утворений невпорядковано розташованими, чисельними пучками колагенових волокон, виявляється мало аморфного компонента, наявні клітинні елементи, судини.

Проведені ультраструктурні дослідження періодонта встановили, що він утворений з пучків колагенових волокон, а між ними розміщені тонкі прошарки пухкої сполучної тканини. Клітинний склад періодонта включає: фібробласти, фіброцити, лімфоцити, плазмоцити, тканинні базофіли.

Основні клітини – продуценти компонентів міжклітинної речовини сполучної тканини, фібробласти включають видовжені або округлі ядра, в цитоплазмі добре розвинені органели, комплекс Гольджі, гранулярна ендоплазматична сітка, полісоми, мітохондрії (рис. 8.6).

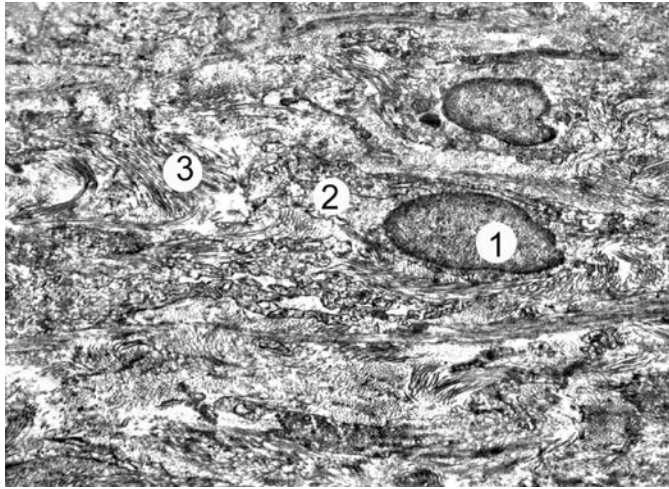


РИСУНОК 8.6. Ультраструктурна організація фібробласта періодонта зуба тварини інтактної групи.  $\times 8\ 000$ :

1 – ядро; 2 – цитоплазма; 3 – колагенові волокна в складі міжклітинної речовини.

Також в періодонті поміж товстими пучками волокон спостерігаються фіброцити – зрілі клітини фібробластичного ряду, які містять мало цитоплазми, щільність органел знижена, невелике ядро. Синтетичні процеси в них слабо виражені, вони є дефінітивними клітинами (рис. 8.7).

Ультраструктурні дослідження гемокапілярів власної пластинки слизової оболонки ясен інтактних тварин виявили, що вони побудовані за соматичним типом. Їх просвіти невеликі, включають формені елементи крові, найчастіше еритроцити. Стінка гемокапіляра сформована суцільною базальною мембраною, на якій лежать ендотеліальні клітини. Ендотеліоцити видовженої форми, включають ядерну та периферійні стоншені, цитоплазматичні ділянки, в них наявні мікропіноцитозні пухирці та кавеоли. Ядра клітин овальні, навколо яких в цитоплазмі розміщувалися органели. На люменальній поверхні ендотеліоцитів, оберненій в просвіт, виявлялися мікрроворсинки та інвагінації плазмолемми (рис. 8.8).

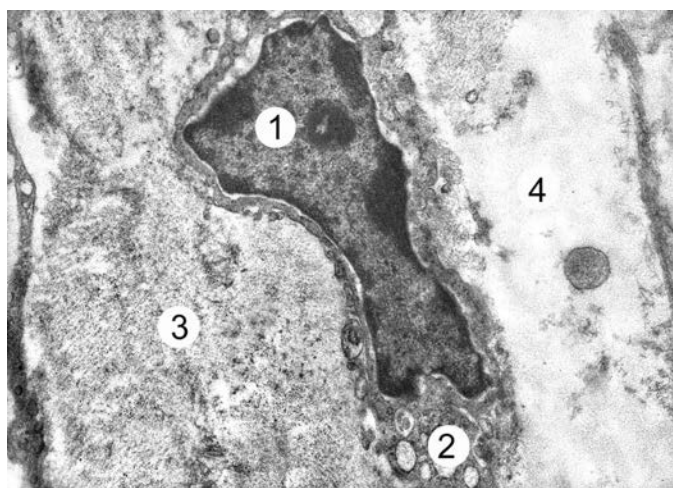


РИСУНОК 8.7. Ультраструктурна організація періодонта зуба тварини інтактної групи. × 12 000:

1 – ядро; 2 – цитоплазма фіброблеста; 3 – колагенові волокна; 4 – аморфний компонент.

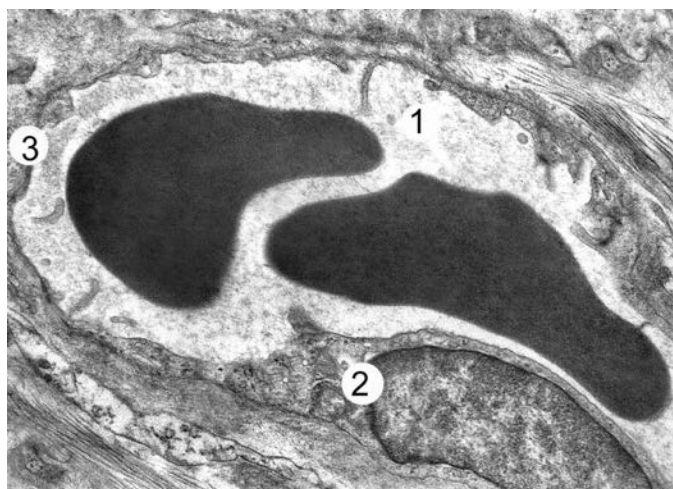


РИСУНОК 8.8. Ультраструктурна організація гемокапіляра власної пластинки слизової оболонки ясен тварини інтактної групи. × 12 000:

1 – просвіт капіляра; 2 – ендотеліоцит; 3 – базальна мембрана.

Ендотеліоцити лежать на базальній мембрані соматичного типу, вона тонка, гомогенна, що розмежує капіляри від компонентів периваскулярної пухкої волокнистої сполучної тканини.

Таким чином, проведені мікро- та субмікроскопічні дослідження складових компонентів пародонта білих щурів інтактної групи встановили загальні законо-

мірності організації усіх його структурних компонентів та особливий видовий, що полягає у наявності зроговілого епітелію у всіх ділянках ясен, окрім зони прикріплення, внаслідок посиленої кератинізації.

## 8.2. МІКРОСКОПІЧНІ ТА СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ ПАРОДОНТА ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ЩУРІВ

Проведені гістологічні дослідження компонентів пародонта у щурів із ліпополісахаридним запаленням пародонта виявили виражені зміни запального характеру усіх складових компонентів. Мікроскопічно в епітеліальній пластинці виявлялися ознаки гіперкератозу у вільній ділянці ясен, товстий роговий шар часто містив світлі проміжки між роговими лусочками, де міжклітинні контакти виявились порушеними. Базальний шар містив переважно пікнотичні клітини, рідко виявлялися фігури мітозу. Зменшувалася товщина остистого шару. У більшості епітеліоцитів каріоплазма ядер була просвітленою, що призводило до їх вакуолізації. У товщі епітеліального пласту виявлялися інтраепітеліальні лімфоцити (рис. 8.9).

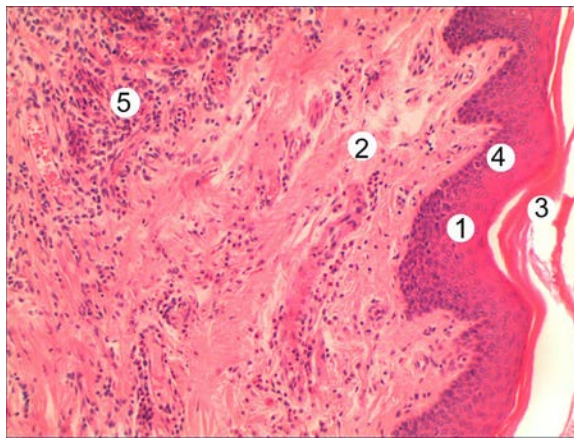


РИСУНОК 8.9. Гістологічні зміни слизової оболонки вільної ділянки ясен щура при експериментальному пародонтиті. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ :

1 – епітеліальна пластинка; 2 – власна пластинка; 3 – роговий шар; 4 – остистий шар, 5 – лейкоцитарна інфільтрація.

Експериментальне ураження м'яких тканин пародонта щурів призвело також до ушкодження сулькулярного і сполучного відділів епітелію з зонами ерозування та виразкування. Відзначалося стоншення епітеліальної пластинки борозни та у ділянці прикріплення. Порушувалися десмосомальні контакти між епітеліоцитами з формуванням широких міжклітинних просторів, виявлялися інфільтровані лейкоцити та макрофаги. Порушення епітеліального прикріплення та волокнистих

структур циркулярної зв'язки призвело до утворення пародонтальної кишені, в якій виявлялися детритні маси, десквамовані епітеліоцити і лейкоцити (рис. 8.10).

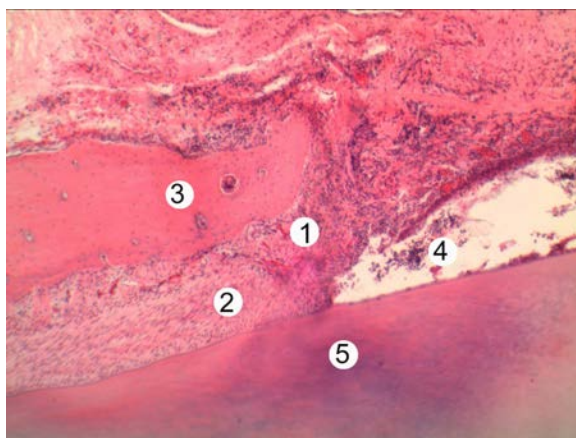


РИСУНОК 8.10. Мікроскопічні зміни компонентів пародонта щурів при експериментальному пародонтиті. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення  $\times 100$ :

1 – слизова оболонка ясен у ділянці прикріплення; 2 – періодонт; 3 – альвеолярний відросток; 4 – пародонтальна кишеня з десквамованими епітеліоцитами; 5 – фрагмент зуба.

У власній пластинці слизової оболонки ясен виявлялися деструктивні зміни, що проявилися розладами судинного русла та реорганізацією сполучнотканинних компонентів. Порушення проникності стінок мікросудин призводило до підвищеної гідратації та утворення набряку аморфного компонента сполучної тканини ясен. Колагенові волокна були дефрагментовані, стоншені, або утворювали товсті пучки.

Про порушення судинно-тканинних співвідношень свідчила поява тканинних базофілів у всій товщі слизової оболонки, це призводило до підвищення проникності стінок судин та міграції клітин крові як у сполучнотканинну, так і в епітеліальну пластинку ясен. Клітини фібробластичного ряду представлені деструктивно зміненими фібробластами та фіброцитами. Виявлялася реорганізація мікроциркуляторного русла, що проявлялася повнокрів'ям судин, переважно венозного русла, стазами, локальним ангіоматозом. В сітчастому шарі визначалися вогнищеві крововиливи, в яких наявні лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, макрофаги. Зміни гемомікроциркуляторного русла характеризувалися порушеннями стінки артеріол, потовщенням стінки, звуженням просвіту, периваскулярним набряком. Зміни венул і гемокапілярів проявлялися значним кровонаповненням та стоншенням стінки (рис. 8.11).

Зміни запального характеру визначалися також і у структурних компонентах періодонта (рис. 8.12).

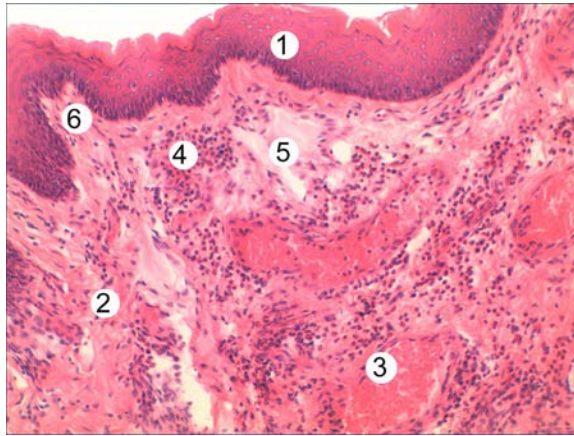


РИСУНОК 8.11. Гістологічні зміни власної пластинки слизової оболонки ділянки ясенної борозни щура за умов експериментального пародонтиту. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 200$ :

1 – епітеліальна пластинка; 2 – власна пластинка; 3 – венула; 4 – лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки; 5 – набряк сполучної тканини власної пластинки; 6 – сполучнотканинний сосочок.

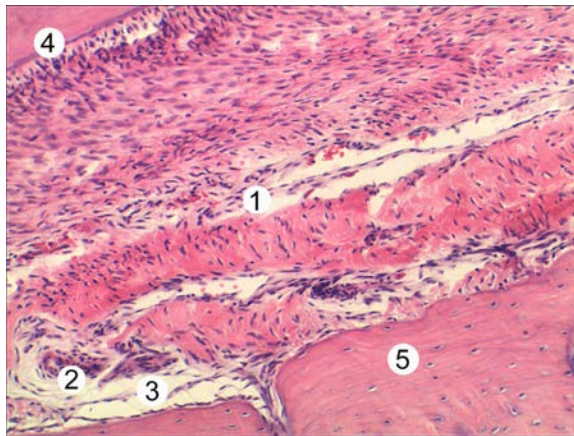


РИСУНОК 8.12. Мікроскопічні зміни пародонта щура за умов експериментального пародонтиту. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 200$ :

1 – гіперплазія та розволокнення періодонта; 2 – спадання просвіту судин; 3 – набряк аморфної речовини сполучної тканини; 4 – цемент зуба; 5 – фрагмент альвеолярної кістки.

Крім того, спостерігалось ушкодження твердих тканин пародонта. Виявлялося порушення мінералізації зубної альвеоли, канали Гаверса були розширені, в стінці яких були наявні чисельні остеокласти, вогнищево визначалася лакуарна резорбція. Окістя було гіперплазоване з проліферацією незрілих остеобластів. Спостерігався нерівномірно мінералізований цемент на верхівці кореня зуба та стоншення первинного цементу.

Ультраструктурне вивчення слизової оболонки ясен щурів за умови експериментального ліпополісахаридного запалення виявило значні альтеративні зміни усіх структурних компонентів.

Епітеліальна пластинка вільної частини ясен містила набряклі клітини базального шару. В їх цитоплазмі визначались безструктурні ділянки, нечітко контуровані тонофіламенти. Збільшились міжклітинні проміжки між епітеліоцитами за рахунок ушкодження десмосом. Поодинокі мітохондрії були вакуолізовані, гіпертрофовані, з електронносвітлим матриксом і фрагментованими кристами. В ядрах переважав гетерохроматин, він мав маргінальне розташування, ядерця не виявлялися, каріолема була нерівною, утворювала інвагінації, перинуклеарний простір нечіткий, локально розширений (рис. 8.13).

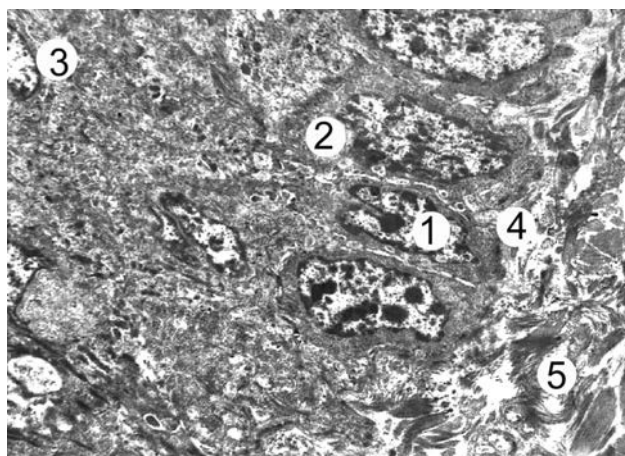


РИСУНОК 8.13. Субмікроскопічні зміни епітелію вільної частини ясен при експериментальному пародонтиті.  $\times 7\ 000$ :

1 – ядро; 2 – цитоплазма епітеліоцита базального шару; 3 – клітини остистого шару; 4 – нечітка базальна мембрана; 5 – дезорієнтовані колагенові волокна власної пластинки.

В епітеліоцитах шипуватого та зернистого шарів виявлялось злипання тонофіламентів у видовжені осміофільні пучки. Цитоплазма клітин зернистого шару містила чисельні різні за розмірами включення кератогіаліну. Міжклітинні, десмосомальні контакти втрачали свою структурованість (рис. 8.14).

Субмікроскопічні дослідження епітелію борозни ясен тварин даної групи встановили більш виразні зміни клітинних компонентів. Епітеліоцити містили ядра зміненої форми, в яких були наявні інвагінації каріолеми, інколи вони були досить глибокими. Встановлено значний набряк цитоплазми епітеліальних клітин шипуватого і базального шарів, спостерігалися просвітлені, гомогенні зони. Виявлялися змінені органели, мітохондрії мали електронносвітлий матрикс і дезорієнтовані кристи, тонофіламенти були нечіткі, склеєні або фрагментовані. Міжклітинних контактів визначалося мало, мембрани плазмолем епітеліоцитів нечіткі.

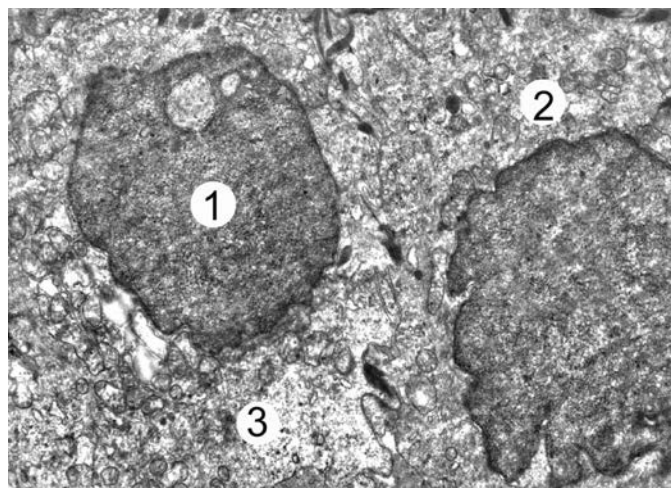


РИСУНОК 8.14. Субмікроскопічні зміни епітелію вільної частини ясен при експериментальному пародонтиті.  $\times 12\ 000$ :

1 – ядро; 2 – цитоплазма епітеліоцита остистого шару; 3 – просвітлена ділянка цитоплазми.

Ультраструктурне вивчення прикріпленої ділянки ясен щурів за умов експериментального пародонтиту виявило, що епітеліоцити мали плоску форму, видовжені, пікнотичні ядра, що містили значні інвагінації каріолеми. Об'ємні грудки гетерохроматину мали маргінальне розміщення. У цитоплазмі були поодинокі мітохондрії із електронно світлим матриксом, лізованими кристами. Виявлялося розширення міжклітинних проміжків, в них спостерігались цитоплазматичні утвори.

Ультраструктурне вивчення слизової оболонки ясен щурів виявило зміни компонентів мікроциркуляторного русла. Більшість гемокапілярів була з розширеними просвітами, кровонаповнена. Ендотеліальні клітини містили електронно щільні ядра з переважанням у них гетерохроматину. Інвагінації каріолеми були значними, визначалось розширення перинуклеарного простору. Цитоплазма клітин містила ушкоджені органили, наявні набряклі мітохондрії із фрагментами крист. У периферійних цитоплазматичних ділянках ендотеліоцитів небагато мікропіноцитозних пухирців та кавеол. Базальна мембрана була набряклою, розпушеною, нечіткою (рис. 8.15).

Ультраструктурне дослідження складових компонентів періодонта зуба тварин за умов експериментального пародонтиту також виявило наростання деструктивних змін. Визначались зони розшарування колагенових волокон, аморфна речовина пухкої сполучної тканини була набряклою. Фібробласти також містили змінені ядра. Вони мали неправильну форму, інвагінації каріолеми. Каріоплазма містила грудки гетерохроматину, який розміщувався переважно під каріолемою. Цитоплазма також виглядала електронно щільною, гомогенною, щільність органел була невисока (рис. 8.16).



У фіброцитах виявлялися змінені ядра, каріолема містила глибокі інвагінації, в каріоплазмі переважав гетерохроматин. Навколо фіброцитів локалізувались дезорієнтовані та лізовані пучки колагенових волокон та просвітлений аморфний компонент сполучної тканини в складі міжклітинної речовини.

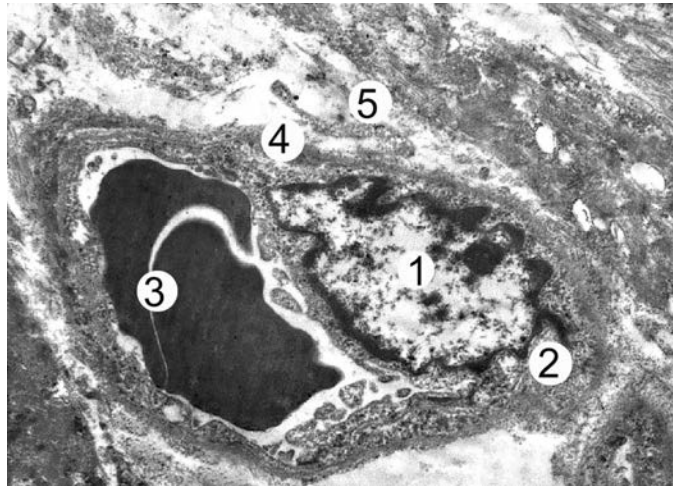


РИСУНОК 8.15. Ультраструктурні зміни гемокапіляра ясен при експериментальному пародонтиті.  $\times 10\ 000$ :

1 – ядро; 2 – цитоплазма ендотеліюцита; 3 – просвіт з еритроцитами; 4 – базальна мембрана, 5 – периваскулярний простір.

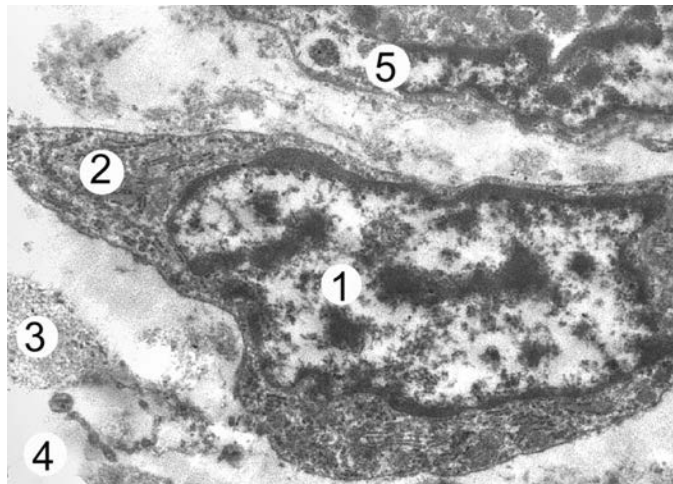


РИСУНОК 8.16. Ультраструктурні зміни фіброблеста періодонта зуба при експериментальному пародонтиті.  $\times 15\ 000$ :

1 – ядро; 2 – цитоплазма фіброблеста; 3 – колагенові волокна; 4 – набрякла сполучна тканина; 5 – фрагмент тканинного базофіла.

Порушення судинно-тканинних співвідношень характеризувалися наявністю в ділянках ушкодження пародонта тканинних базофілів, які містили чисельні електроннощільні гранули, також виявлялися дегранульовані клітини (рис. 8.17).

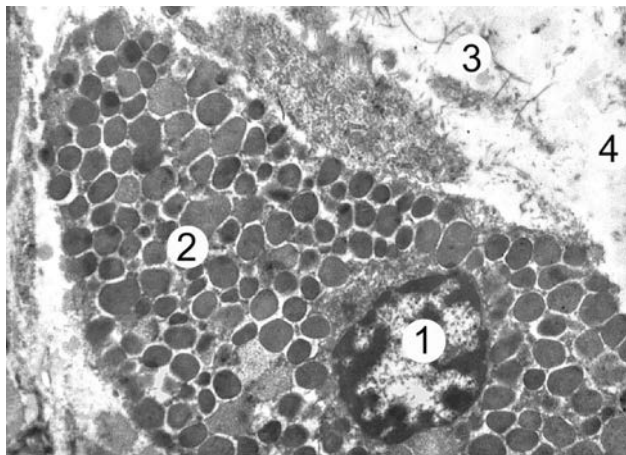


РИСУНОК 8.17. Ультраструктурні зміни тканинного базофіла пародонта зуба за умови експериментального пародонтиту.  $\times 12\ 000$ :

1 – ядро; 2 – цитоплазма тканинного базофіла; 3 – фрагментовані колагенові волокна; 4 – набрякла сполучна тканина.

### 8.3. МІКРОСКОПІЧНІ ТА СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ ПАРОДОНТА ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ГІПЕРТИРЕОЗУ В ЩУРІВ

При гістологічному дослідженні структурних компонентів пародонта щурів при ліпополісахаридному запаленні на тлі гіпертиреозу встановлено, що зміни складових компонентів подібні до тварин групи з експериментальним пародонтитом, однак ступінь вираження відносно еутиреоїдних щурів був більшим.

Епітеліальна пластинка слизової оболонки ясен усіх відділів була деструктивно змінена та визначалися ділянки гіперкератозу. У вільній ділянці ясен визначалися ділянки гіперкератозу з посиленою десквамацією та локальні некротично-виразкові зміни епітеліальної пластинки. Також спостерігалися явища акантозу – утворювалися епітеліальні тяжі, які глибоко проникали у власну пластинку слизової оболонки, а сполучнотканинні сосочки були згладженими, потовщеними, округлими (рис. 8.18). Погано контурнувався базальний шар епітеліальної пластинки, це свідчить про розшарування та руйнування базальної мембрани. У всій товщі епітеліального пласту визначалися мігруючі, інтраепітеліальні лімфоцити, поодинокі або групами, що свідчило про зміни запального характеру.

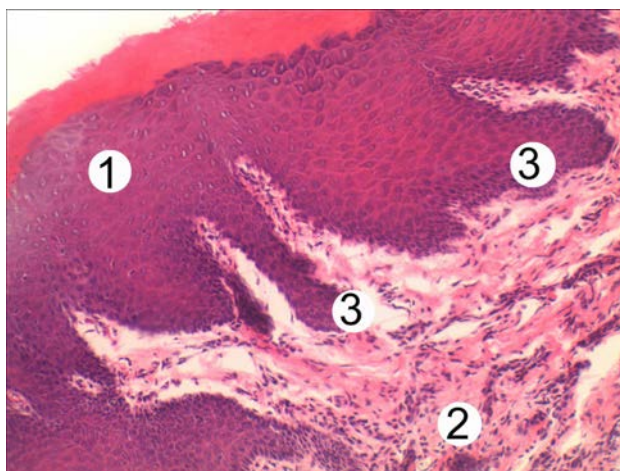


РИСУНОК 8.18. Ясна щура при експериментальному пародонтиті за умов гіпертиреозу. Забарвлення гематоксиліном і еозинном.  $\times 100$ :

1 – епітеліальна пластинка ясен; 2 – гістолейкоцитарна інфільтрація; 3 – акантичні тяжі.

Ушкодження епітелію в ділянці прикріплення, ремоделювання циркулярної зв'язки та ерозивно-виразкові зміни ясен призвели до поглиблення ясенної борозни з посиленням запальних змін і утворення глибокої пародонтальної кишені. Спостерігався інтенсивний гіперкератоз з відшаруванням лусочок рогового шару, детритні маси кератину і фібрину епітеліальної пластинки в зоні дна пародонтальної кишені.

У складі власної пластинки слизової оболонки ясен спостерігався значний набряк, колагенові волокна були дезорганізовані, дефрагментовані, часто формували товсті пучки, виявлялися ділянки їх лізису та стоншення. Також в ділянці прикріпленої частини ясен визначалися зони вrostання сполучної волокнистої тканини власної пластинки в епітелій – акантоз. У даний термін дослідження порушення в судинах гемомікроциркуляторного русла характеризувалися стазами та сладж-ефектами або запустінням деяких мікросудин, множинними ангіоматозами. Виявлялися порушення цілісності стінки судин та вогнищеві крововиливи (рис. 8.19).

Зміни деструктивно-дегенеративного характеру спостерігали і в глибоких шарах пародонта. Для періодонта властиві були гіперплазія, набряк та розшарування колагенових волокон, фрагментація, руйнування волокнистих структур циркулярної зв'язки, що разом із судинно-запальними порушеннями призводили до розширення та поглиблення пародонтальної кишені (рис. 8.20).

У білякістковому та білякореновому шарах виявлялася дифузна лейкогістіоцитарна інфільтрація. Спостерігалось відшарування волокнистих структур періодонта від окістя альвеолярного відростка, особливо в білякістковому шарі.

Порушення гемодинаміки у періодонті також характеризувалися стазами, сладжами, колабуванням та діapedезними крововиливами.

Перебудова кісткової тканини зубної лунки проявлялася лакунарною резорбцією, зі зниженням висоти альвеолярної перетинки. Найвні зони розростання кісткової тканини у сполучну тканину, що свідчило про перебудову і порушення обміну в кістковій тканині альвеолярного паростка. Зонально виявлявся остеофіброз гаверсових каналів.

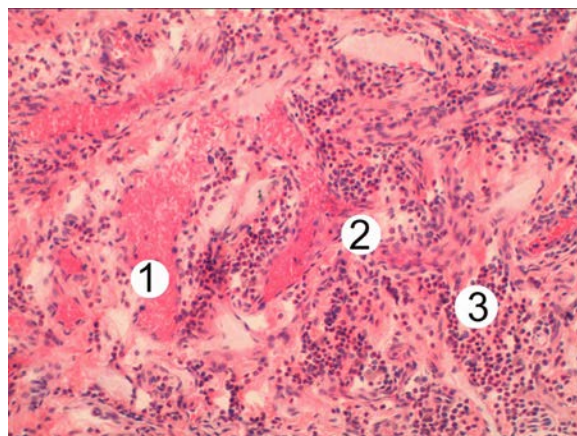


РИСУНОК 8.19. Мікроскопічні зміни пародонта щура при експериментальному пародонтиті за умов гіпертиреозу. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 200$ :

1 – кровонаповнення і стаз крові в судинах; 2 – ангиоматоз; 3 – крововиливи.

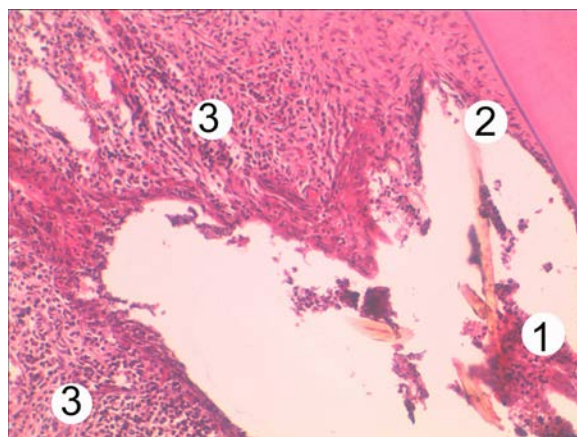


РИСУНОК 8.20. Мікроскопічні зміни пародонта щура при експериментальному пародонтиті за умов гіпертиреозу. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 200$ :

1 – некротичні маси в пародонтальній кишені; 2 – руйнування епітеліальної пластинки в ділянці прикріплення; 3 – лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки.

У цементі ділянки верхівки кореня зуба в первинному та вторинному шарах виявлялися явища гіперцементозу (рис. 8.21).

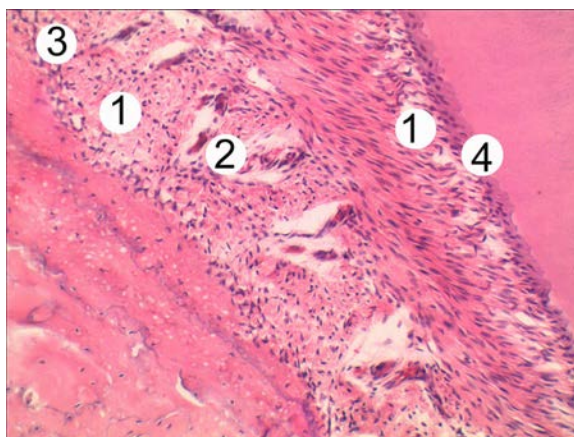


РИСУНОК 8.21. Мікроскопічні зміни пародонта щура при експериментальному пародонтиті за умов гіпертиреозу. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ :

1 – гіперплазія та розволокнення періодонта; 2 – ангиоматоз і спадання просвіту судин; 3 – гіперплазія остеобластів окістя; 4 – цемент кореня зуба.

Електронно-мікроскопічне вивчення складових компонентів ясен тварин за умов експериментального пародонтиту на тлі гіпертиреозу виявило значні альтеративні зміни всіх їх складових структур. У клітинах базального шару епітеліальної пластинки вільної ділянки ясен визначався каріорексис, утворювались глибокі інвагінації каріолеми ядер. В цитоплазмі клітин погано контурувались тонофіламенти, вони були гомогенні. У змінених, набряклих, вакуолеподібних мітохондріях виявлявся електронно-світлий матрикс, кристи були ушкоджені, фрагментовані та лізовані. Руйнування десмосомальних контактів супроводжувалися нечіткими контурами плазмолем, утворювалися широкі міжклітинні простори. Клітини шипуватого шару містили в цитоплазмі грубі, гомогенні пучки тонофіламентів, у парануклеарній зоні цитоплазми були наявні просвітлені ділянки (рис. 8.22).

Кератиноцити зернистого шару містили значну кількість різних за розмірами осміофільних гранул кератогіаліну. Порушення кератинізації на ультраструктурному рівні проявлялися збільшенням товщини рогового шару та числа рогових лусочок (рис. 8.23).

У прикріпленій частині епітеліальної пластинки ясен виявлялись значні, дегенеративно-некротичні зміни, які проявлялись у деяких клітин апоптичними змінами, утворенням електронно-щільних фрагментів – мікроядер. Цитоплазма епітеліоцитів була гомогенною, виявлялися лізосоми. Також були наявні некротично змінені клітини, для ядер таких клітин характерний був каріорексис, цитоплазма містила фрагментовані та лізовані тонофіламенти і органели (рис. 8.24).

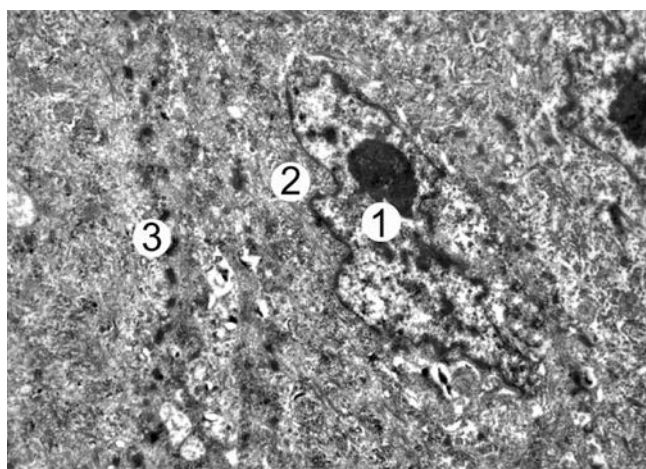


РИСУНОК 8.22. Субмікроскопічні зміни епітелію вільної частини ясен щура при експериментальному пародонтиті на тлі гіпертиреозу.  $\times 9\ 000$ :  
1 – ядро; 2 – цитоплазма епітеліоцита остистого шару; 3 – осміюфільні десмосоми.

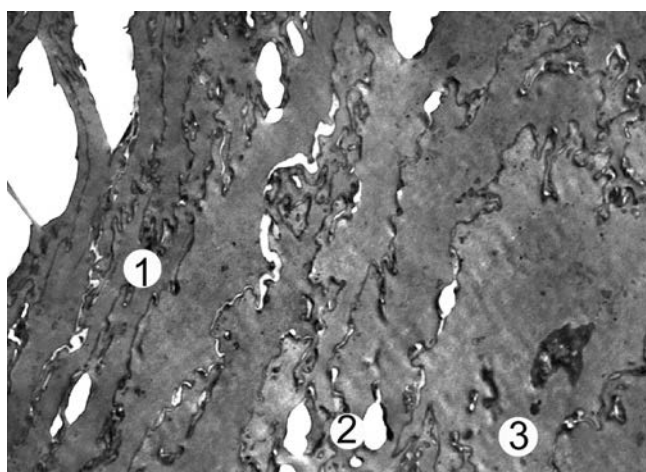


РИСУНОК 8.23. Субмікроскопічні зміни епітелію вільної частини ясен щура при експериментальному пародонтиті на тлі гіпертиреозу.  $\times 9\ 000$ :  
1 – рогові лусочки; 2 – вакуолеподібні міжклітинні простори; 3 – епітеліоцит зернистого шару.

Субмікроскопічно у періодонті були наявні глибокі порушення усіх структурних компонентів клітин. Наявне розшарування пучків колагенових волокон, їх фрагментація та гомогенізація. Виявлявся набряк аморфної речовини сполучної тканини (рис. 8.25).

Виявлені глибокі зміни ультраструктурної дезорганізації фібробластів. Видовжені округло-овальні ядра були пікнотичні, містили в каріоплазмі переважно

гетерохроматин, мембрани каріолеми не контурувались. Цитоплазма клітин була також електроннощільною, темною, осміофільною, містила мало органел, які були ушкоджені та деструктивно змінені. Спостерігались потовщені, вакуолізовані каналці ендоплазматичної сітки, мітохондрії поодинокі та набрякли, із редукованими кристами, наявні первинні лізосоми та фагосоми (рис. 8.25).

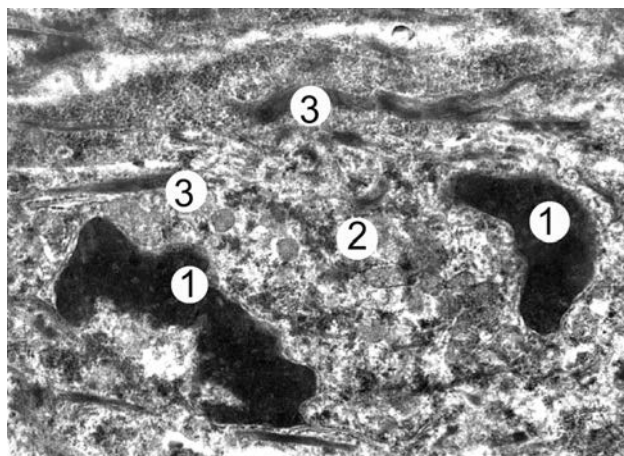


РИСУНОК 8.24. Субмікроскопічні зміни епітелію вільної частини ясен щура при експериментальному пародонтиті на тлі гіпертиреозу.  $\times 12\ 000$ :  
1 – фрагменти ядра; 2 – гомогенна цитоплазма епітеліоцита; 3 – пучки тонофіламентів.

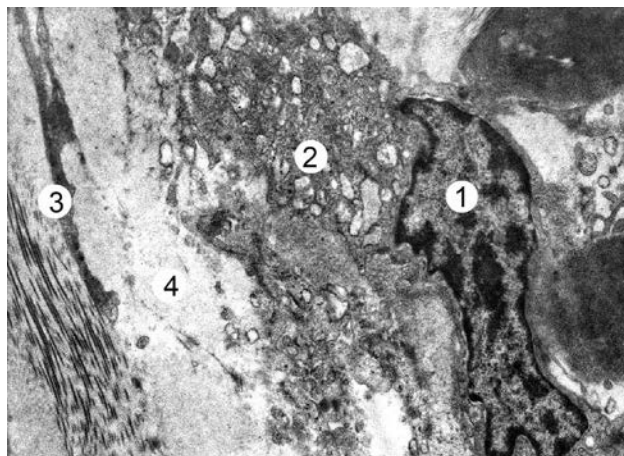


РИСУНОК 8.25. Ультраструктурні зміни періодонта зуба щура при експериментальному пародонтиті на тлі гіпертиреозу.  $\times 9\ 000$ :  
1 – ядро; 2 – цитоплазма фібробласта; 3 – фрагментовані пучки колагенових волокон; 4 – аморфний компонент сполучної тканини.

Проведені електронно-мікроскопічні дослідження виявили, що більшість гемокапілярів мали розширені просвіти з деструктивно зміненими форменими елементами крові. Ядра ендотеліальних клітин були видовженої неправильної форми, каріоплазма яких містила переважно маргінально розміщений гетерохроматин, мали місце глибокі інвагінації каріолеми. Цитоплазма клітин була набряклою, гомогенною, виявлялись зруйновані органели та ушкодження поверхні ендотеліальних клітин. Базальна мембрана нерівномірно потовщена, локально гомогенна, нечітка (рис. 8.26).

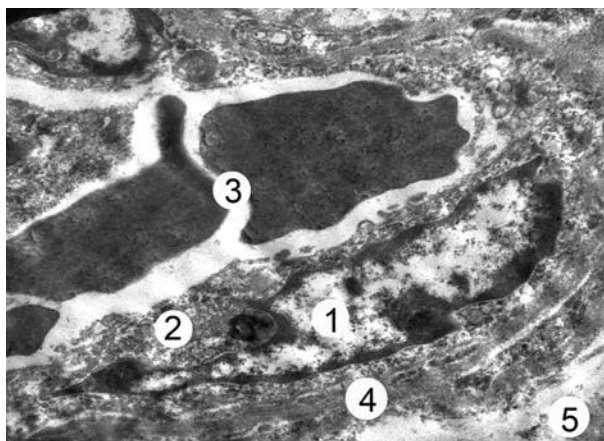


РИСУНОК 8.26. Ультраструктурні зміни гемокапіляра ясен щура при експериментальному пародонтиті на тлі гіпертиреозу.  $\times 12\ 000$ : 1 – ядро; 2 – цитоплазма ендотеліоцита; 3 – просвіт капіляра з еритроцитами; 4 – гомогенна базальна мембрана; 5 – периваскулярна сполучна тканина.

Порушення ультраструктури венул проявлялися розширеними, кровонаповненими просвітами, дезорганізацією стінки. Ядра ендотеліоцитів були темні, осміофільні, мали нечіткі, поодинокі ядерні пори та інвагінації плазмолемми. У набряклій цитоплазмі органели були деструктивно змінені. Базальна мембрана погано контурована, набрякла, потовщена. Періцити у складі стінки або гладкі міоцити також були набряклі, їх ядра осміофільні, пікнотично змінені. У периваскулярних, набряклих просторах виявлялися фрагментовані волокнисті структури та формені елементи крові.

#### **8.4. МІКРОСКОПІЧНІ ТА СУБМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ ПАРОДОНТА ЗА УМОВИ ЛІПОПОЛІСАХАРИДНОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ В ЩУРІВ**

При проведенні гістологічного дослідження складових структур пародонта щурів із ліпополісахаридним запаленням пародонта на тлі гіпотиреозу виявлені



дегенеративно-некротичні зміни усіх структурних частин пародонта. Епітелій орального та сулькулярного відділів ясен стоншений, однак виявлялися ділянки ерозій та гіперкератозу (рис. 8.27).

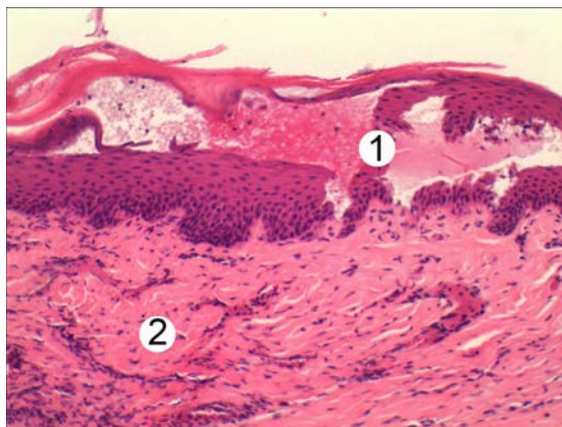


РИСУНОК 8.27. Ясна щура при експериментальному пародонтиті на тлі гіпотиреозу.

Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ :

1 – виразкування та некроз епітелію; 2 – власна пластинка слизової.

Шари епітелію були розмиті, нечітко контуровані, вогнищеве руйнування базальної мембрани супроводжувалося інвазією у сполучну тканину слизової оболонки. В базальному та шипуватому шарах визначалися апоптичні клітини, чисельні інтраепітеліальні лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити. Епітеліальні сосочки були нечіткі, потовщені або стоншені (рис. 8.28).

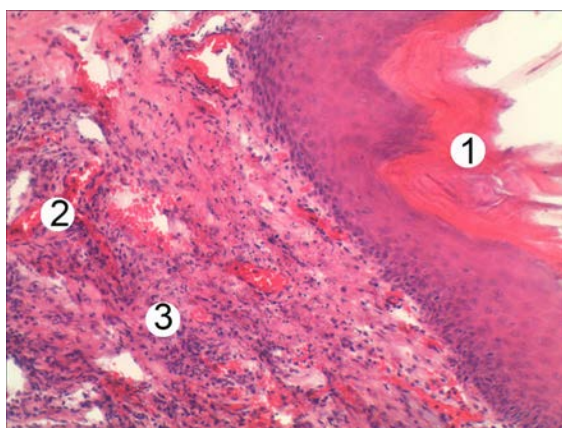


РИСУНОК 8.28. Ясна щура при експериментальному пародонтиті на тлі гіпотиреозу.

Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ :

1 – гіперкератоз епітелію вільної частини ясен; 2 – слядж еритроцитів та кровонаповнення судин; 3 – гістолейкоцитарна інфільтрація.

Ушкодження епітелію на деяких ділянках проявлялося вогнищевими виразкуваннями та зонами некрозу. Порушення процесу відшарування рогових лусочок від рогового шару стоншення епітелію та відсутність акантозу свідчать про переважання альтеративних змін над пристосувально-компенсаторними процесами епітеліального шару слизової оболонки ясен. Виявлено повне руйнування епітеліального прикріплення, маргінального періодонта та циркулярної зв'язки, що зумовлювало поглиблення пародонтальної кишені та прогресування дегенеративно-некротичних змін (рис. 8.29).

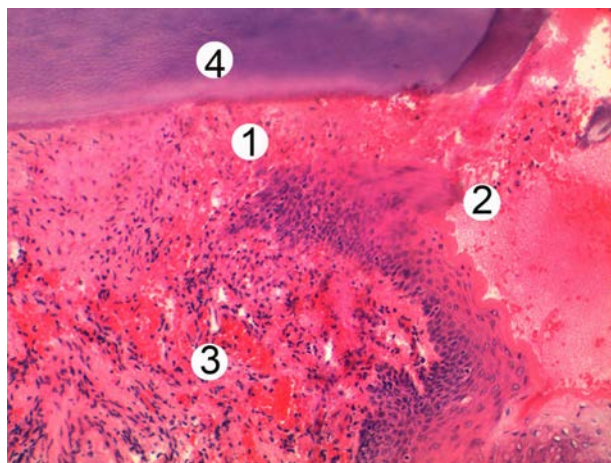


РИСУНОК 8.29. Гістологічні зміни пародонта щура при експериментальному пародонтиті на тлі гіпотиреозу. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ :

1 – пародонтальна кишеня; 2 – некротичні гомогенні маси; 3 – ангіоматоз у власній пластинці; 4 – фрагмент зуба.

У сполучнотканинних компонентах власної пластинки слизової оболонки ясен виявлено набряк аморфної речовини, стоншення, розволокнення, фрагментацію волокон. Спостерігалася гістолейкоцитарна інфільтрація. В останніх виявлялися лімфоцити, базофіли, еозинофіли, нейтрофіли та макрофаги.

Зміни компонентів мікроциркуляторного русла власної пластинки сполучної тканини слизової оболонки ясен проявлялися поширеним ангіоматозом, тромбозом, сладж-ефектом еритроцитів та чисельними крововиливами (рис. 8.30).

Значні альтеративні зміни виявлялись у всіх структурних компонентах періодонта. Спостерігалися надмірне потовщення колагенових волокон, набряк аморфної речовини прошарків пухкої сполучної тканини, лейкоцитарна інфільтрація. Руйнування та фрагментація волокон маргінальної зони періодонта супроводжувалися руйнуванням циркулярної зв'язки та призвели до прогресивного поглиблення пародонтальної кишені. В апікальному періодонті спостерігалися

альтеративні зміни у вигляді вакуольної дистрофії та відшарування волокон від окістя альвеолярного відростка і початкові прояви періоститу. Визначалися зміни мікросудин – сладжування, стаз формених елементів крові, облітерація просвіту судин. Часто в білякістковому періодонті виявляли спазмування та запусівання судин, вогнищеві крововиливи.

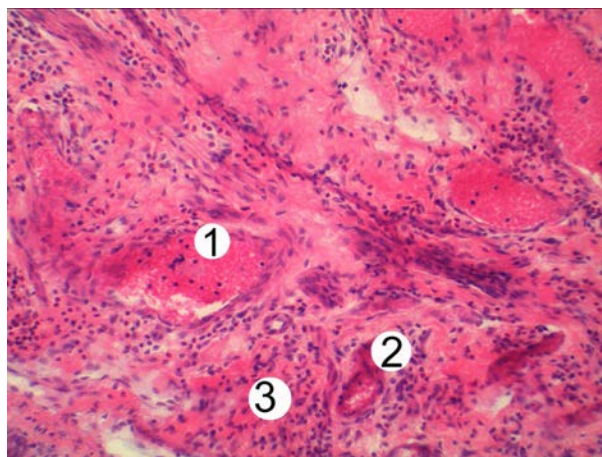


РИСУНОК 8.30. Гістологічні зміни пародонта щура при експериментальному пародонтиті на тлі гіпотиреозу. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ :

1 – сладж-ефект та кровонаповнення венул; 2 – спазмовані артеріоли; 3 – лейкоцитарна інфільтрація.

Зміни кісткової тканини альвеолярного відростка характеризувалися осередковими зонами пазушної резорбції, в кортикальній пластинці виявлялися значні ділянки декальцинації, чисельні остеокласти і заміщення кісткової тканини фіброзною. Виявлялася гіперплазія фіброеластичного і адвентиційного шарів окістя. У безклітинному шарі цементу не спостерігалось значних змін, а у вторинному шарі спостерігали гіперцементоз та проліферація cementoцитів (рис. 8.31).

Субмікроскопічне вивчення слизової оболонки ясен щурів при ліпополісахаридному запаленні на тлі гіпотиреозу виявило глибокі дегенеративно-некротичні зміни усіх складових компонентів пародонта. В окремих епітеліоцитах у складі базального шару епітеліальної пластинки вільної ділянки ясен визначалися апоптично змінені клітини з утвореними мікроядрами та ознаки каріорексису. Тонофіламентів виявлялося небагато, вони утворювали тонкі слабоосміофільні нитки або формували гомогенні фрагменти, що вказує на порушення утворення в клітинах рогового протеїну – кератину та диференціації епітелію.

Для мітохондрій характерні набряк, просвітлення матриксу, фрагментація та лізис крист. Виявлялося ушкодження міжклітинних сполучень, були наявні деструктивно змінені десмосоми, мембрани плазмолем гомогенні, нечітко контуровані (рис. 8.32).

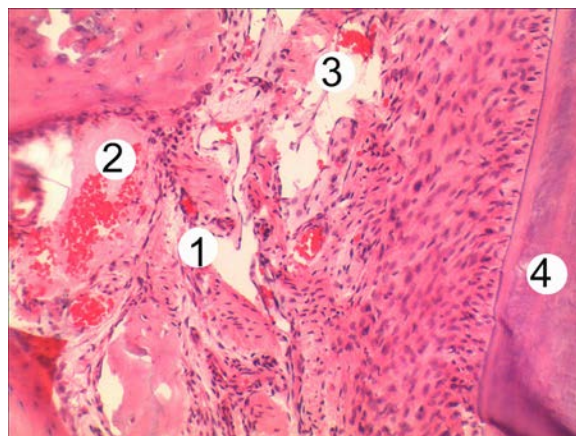


РИСУНОК 8.31. Мікроскопічні зміни пародонта щура при експериментальному пародонтиті на тлі гіпотиреозу. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ :

1 – гіперплазія та розволокнення періодонта; 2 – ангиоматоз і стаз крові у судинах; 3 – вогнищеві діapedезного характеру крововиливи періодонта; 4 – фрагмент зуба.

У цитоплазмі кератиноцитів зернистого шару було мало осміюфільних включень кератогіаліну порівняно з групою тварин із експериментальним пародонтитом на тлі гіпертиреозу, що також було підтвердженням порушення утворення рогового протеїну кератину. У епітеліоцитах епітеліального шару борозни ясен встановлені деструктивно-апоптичні зміни.

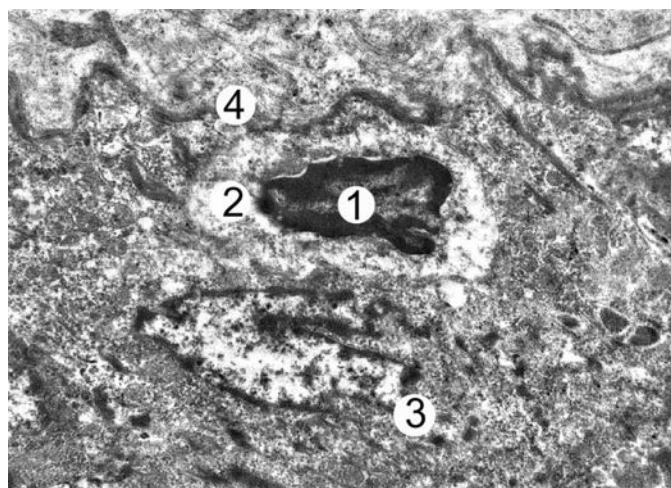


РИСУНОК 8.32. Субмікроскопічні зміни епітелію вільної частини ясен щура при експериментальному пародонтиті за умов гіпотиреозу.  $\times 10\ 000$ :

1 – ядро; 2 – цитоплазма пікнотично зміненого епітеліоцита базального шару; 3 – епітеліоцит остистого шару; 4 – базальна мембрана.

Прикріплена частина епітеліальної пластинки ясен також була значно деструктивно змінена. Деякі кератиноцити – з вираженими ознаками апоптозу, були наявні в цитоплазмі мікроядра. Для цитоплазми характерний набряк та просвітлені зони, де виявлялися лізосоми. Альтеративні зміни супроводжувалися руйнуванням органел, фрагментацією та лізисом тонофіламентів (рис. 8.33).

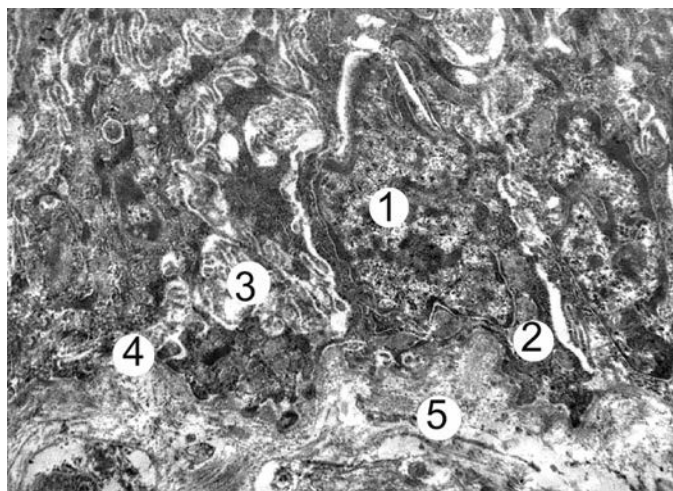


РИСУНОК 8.33. Субмікроскопічні зміни епітелію прикріпленої частини ясен щура при експериментальному пародонтиті за умов гіпотиреозу.  $\times 9\ 000$ :

1 – ядро; 2 – цитоплазма епітеліоцита базального шару; 3 – розширені міжклітинні проміжки; 4 – базальна мембрана; 5 – пухка сполучна власної пластинки.

Субмікроскопічне вивчення власне періодонта щурів встановило значну його реорганізацію та деструкцію. Для пучків колагенових волокон в його складі характерні фрагментація, руйнування та лізис, порушене їх чітке орієнтування. Між колагеновими волокнами виявлялися великі електронно-світлі значно набряклі ділянки аморфної речовини сполучної тканини.

Значної ультраструктурної перебудови зазнають фібробласти і фіброцити. Каріолема ядер мала нечітко виражені контури, в каріоплазмі виявлялися великі ділянки гетерохроматину. В цитоплазмі клітин наявні ушкоджені мембранні органи, каналці ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі розширені, фрагментовані. Виявляється більша кількість лізосом та фагосом у цитоплазмі клітин (рис. 8.34).

Ультраструктурне вивчення слизової оболонки ясен щурів також встановило значне ремоделювання судин гемомікроциркуляторного русла. В більшості просвітів гемокapілярів виявлявся сладж-ефект еритроцитів, окремі мали вузькі, спавші просвіти. Значного ремоделювання зазнають ядра ендотеліальних клітин, були неправильної форми, містили глибокі інвагінації каріолеми. Виявлялися апоптично змінені ядра, для них характерними були каріопікноз та каріорексис.

У цитоплазмі були наявні набряклі, потовщені ділянки та стоншені гомогенні нечіткі, виявлялося мало мікропіноцитозних пухирців. Базальна мембрана була потовщена або містила значно звужені ділянки. Виявлялося розростання пучків колагенових волокон як прояв активації склеротичних змін (рис. 8.35).

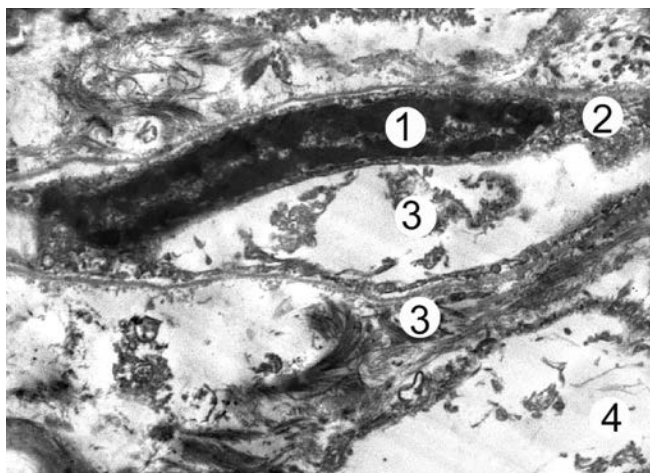


РИСУНОК 8.34. Ультраструктурні зміни періодонта зуба щура при експериментальному пародонтиті за умов гіпотиреозу.  $\times 11\ 000$ :

1 – осміофільне ядро; 2 – цитоплазма фібробласта; 3 – фрагментовані пучки колагенових волокон; 4 – аморфна речовина сполучної тканини.

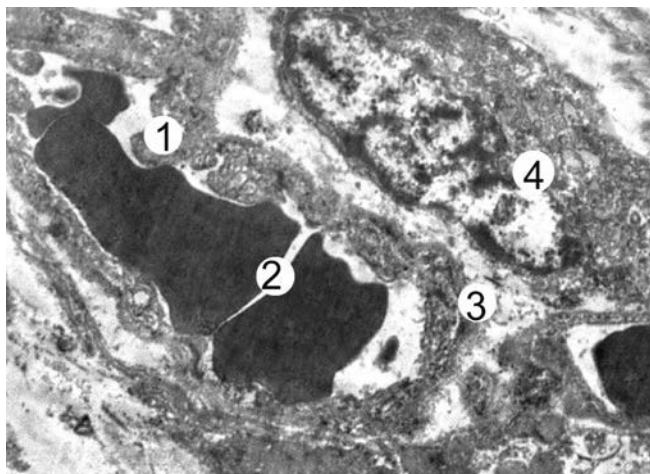


РИСУНОК 8.35. Ультраструктурні зміни періодонта зуба щура при експериментальному пародонтиті за умов гіпотиреозу.  $\times 12\ 000$ :

1 – цитоплазма ендотеліоцита; 2 – просвіт капіляра з еритроцитами; 3 – гомогенна, нечітка базальна мембрана; 4 – периваскулярна сполучна тканина.

Отже, проведені мікроскопічні та субмікроскопічні дослідження компонентів пародонта еутиреоїдних щурів при ліпополісахарид-індукованому запаленні встановили реорганізацію усіх його структурних компонентів та судинного русла, що підтверджує розвиток запально-деструктивних змін.

За умови ліпополісахарид-індукованого запалення на тлі гіпертиреозу встановлено більш виражені ознаки розвитку деструктивних та запальних змін у м'яких та щільних тканинах пародонтального комплексу. Прогресування деструктивно-дегенеративних процесів призводить до послаблення тонуусу мікросудин із порушенням ультраструктури стінки та супроводжується місцевою ендотеліальною дисфункцією.

За умови ліпополісахарид-індукованого запалення на тлі гіпотиреозу встановлено деструктивні та некротичні зміни епітеліальної та власної пластинки ясен, періодонта, судин, альвеолярного відростка та цементу кореня зуба, що свідчить про пригнічення пристосувально-компенсаторних і репаративних процесів, що, ймовірно, мають незворотний характер.

### **8.5. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН ПАРОДОНТА ЩУРІВ З ЛІПОПОЛІСАХАРИДНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО АТРОФІЧНОГО ГАСТРИТУ**

Мікроскопічні дослідження ясен щурів при експериментальному пародонтиті на тлі хронічного атрофічного гастриту показали, що зміни їх структурних компонентів подібні до таких у групі тварин з пародонтитом, проте вони більш виражені. У епітеліальній пластинці слизової оболонки, крім потовщення рогового шару, спостерігались ділянки його відшарування та утворення інвагінацій, заповнених роговими лусочками. Це відображає розвиток гіперкератозу в епітелії вільної частини ясен у відповідь на дію ушкоджуючих чинників.

Товщина остистого і рогового шарів зменшена, навіть порівняно з групою тварин з експериментальним пародонтитом. У епітеліоцитах базального шару каріоплазма ядер базофільна, вони невеликі. Між такими клітинами наявні мігруючі лімфоцити. В остистому шарі чисельність клітин зменшена навіть у рядах. Відсутні чіткі плазмолемі між клітинами. Епітеліоцити зернистого шару в цитоплазмі мають багато базофільних гранул кератогіаліну (рис. 8.36).

Гістологічно в епітеліальній пластинці слизової виявляються ділянки, у яких мігруючі лімфоцити утворюють скупчення, що свідчить про значну деструкцію нижніх шарів клітин і розвиток запального процесу (рис. 8.37).

Розвиток більш значного ушкодження епітеліальної пластинки слизової оболонки ясен виявляється у ділянках борозни та прикріплення. На поверхні епітеліальної пластинки борозни спостерігається шар злущених клітин, у якому наявні ушкоджені та загиблі лейкоцити. Це свідчить про їх міграцію через усі шари клітин. Запальна реакція і вихід лімфоцитів на поверхню виявляються в більш тонких ділянках епітеліальної пластинки.

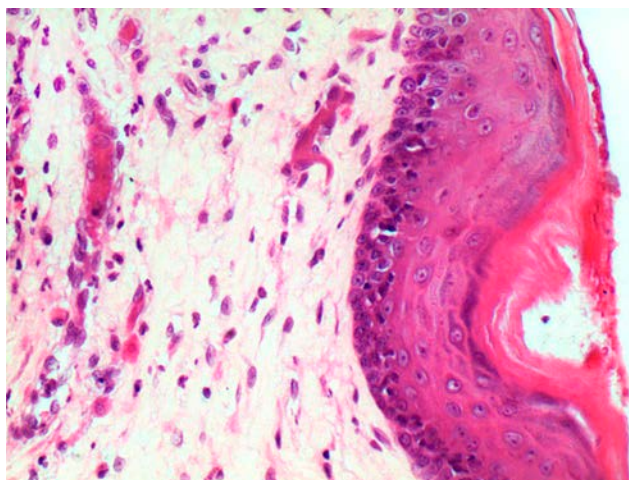


РИСУНОК 8.36. Мікроскопічні зміни слизової оболонки вільної ділянки ясен щура при експериментальному пародонтиті та гастриті. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 200$ .

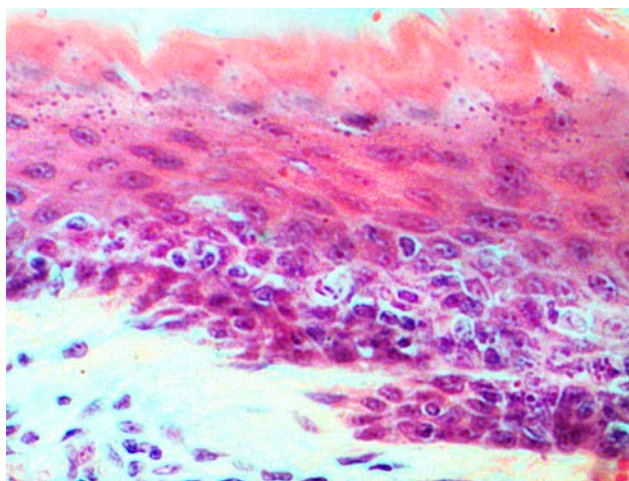


РИСУНОК 8.37. Мікроскопічні зміни епітеліальної пластинки слизової оболонки вільної ділянки ясен щура при експериментальному пародонтиті та гастриті. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 400$ .

У цій експериментальній групі у базальному шарі відмічаються клітини з невеликими базофільними ядрами, невеликою площею цитоплазми. Мітотичний поділ епітеліоцитів виявляється рідко. В остистому шарі мало рядів клітин, як і в зернистому (рис. 8.38).



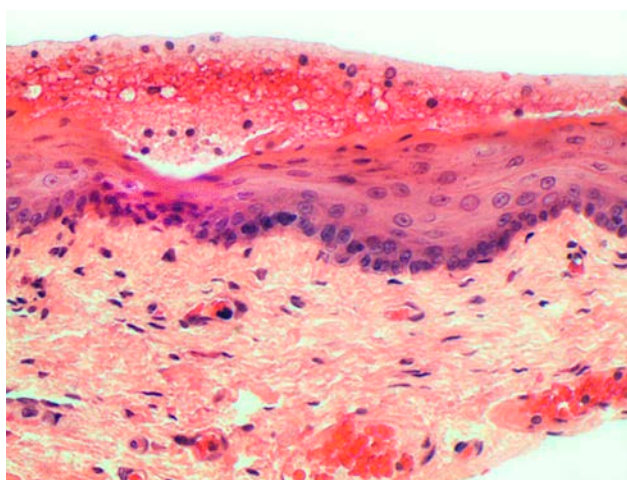


РИСУНОК 8.38. Мікроскопічні зміни слизової оболонки ділянки прикріплення ясен щура при експериментальному пародонтиті та гастриті. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 300$ .

У слизовій оболонці ясен тварин відмічаються значні зміни структурних компонентів мікроциркуляторного русла. Артеріоли мають потовщену стінку, вузькі просвіти. Просвіти венул і капілярів навпаки значно збільшені, кровонаповнені, а стінки їх стоншені. В окремих ділянках наявні ушкодження стінки судин і крововиливи (рис. 8.39). Такий стан судин свідчить про порушення кровотоку і застійні явища.

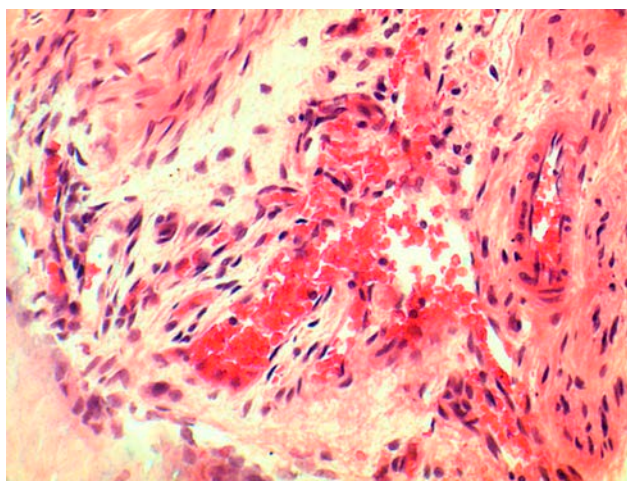


РИСУНОК 8.39. Мікроскопічні зміни власної пластинки слизової оболонки ділянки ясенної борозни щура при експериментальному пародонтиті та гастриті. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ .

У ділянці борозни власна пластинка значно інфільтрована, скупчення лейкоцитів наявні у периваскулярному просторі, а також у сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки ясен (рис. 8.40).

У власній пластинці слизової оболонки ясен наявні набряк аморфного компонента міжклітинної речовини, деструктивні зміни волокон, які проявляються дезорганізацією та стоншенням колагенових волокон. У сітчастому шарі сполучної тканини вільної частини ясен наявні ущільнені пучки колагенових волокон, які мають інтенсивно оксифільне забарвлення, а між пучками наявні світлі, неправильної форми ділянки аморфного компонента, що свідчить про набряк. Більший набряк і лейкоцитарна інфільтрація спостерігаються у ділянках борозни і прикріплення. Відмічається деструкція фібробластів і старі форми фібробластичного диферону – фіброцити.

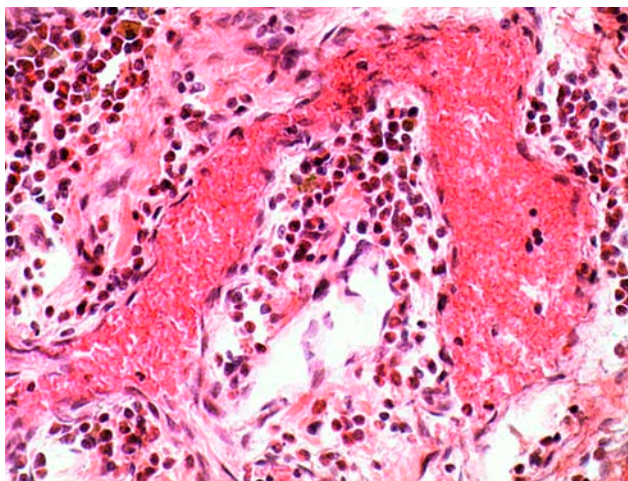


РИСУНОК 8.40. Мікроскопічні зміни власної пластинки слизової оболонки ділянки ясенної борозни щура при експериментальному пародонтиті на тлі гастриту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х 200.

Таким чином, гістологічні дослідження ясен тварин при експериментальному пародонтиті на фоні гастриту виявили значні ушкодження всіх їх структурних компонентів. Реорганізація епітелію слизової оболонки ясен, як вільної, так і ділянок борозни та прикріплення характеризуються потовщенням зроговілого шару, зменшенням остистого шару, деструкцією епітеліоцитів базального шару. Зростає лімфоцитарна інфільтрація внаслідок руйнування міжклітинних контактів та розширення міжклітинних просторів. Для судинного русла характерні розширення, кровонаповнення вен і гемокапілярів та звуження і потовщення стінки артерій. Застійні явища та погіршення трофіки структур ясен супроводжуються набряком сполучної тканини слизової оболонки та ушкодженням її волокнистих структур.

### 8.6. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИН ПАРОДОНТА ЩУРІВ З ЛІПОПОЛІСАХАРИДНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНІ ГЕПАТИТУ

У щурів із пародонтитом, викликаним дією ліпополісахариду, виявлено, що періодонт представлений сформованою щільною волокнистою тканиною у вигляді товстих колагенових пучків (рис. 8.41). Хвилеподібний хід волокон порушувався за рахунок розвитку мукоїдного набряку. Проте колагенові волокна були щільно прикріплені до цементу та альвеолярного відростка. Частина їх пов'язана із стінкою кровоносних судин, їх скупчення міститься в пришийковій та навколо-верхівковій ділянках. Довкола верхівки кореня спостерігається формування щільної сітки волокон із вираженими ознаками мукоїдного набряку. Порожнини між зв'язками виповнені неоформленою сполучною тканиною, площа якої різко збільшена за рахунок розширення та повнокрів'я судин.

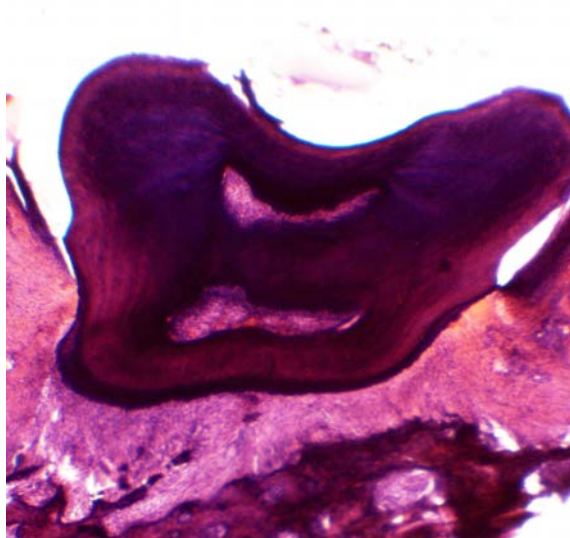


РИСУНОК 8.41. Структура тканин пародонта у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$ .

Клітини сполучної тканини періодонта представлені фібробластами, тканинними базофілами, плазмоцитами, остеобластами та остеокластами. На фоні розвитку запальної реакції, зумовленої дією мукополісахаридів, спостерігається збільшення кількості макрофагів та тканинних базофілів. Виявляються також вогнищеві скупчення епітеліальних клітин – залишків епітелію зубної емалі та накопичення цементиклів, які візуалізуються навколо шару цементу.

При моделюванні ліпополісахаридного пародонтиту на фоні гепатиту встановлено, що зубоясенні волокна зазнавали виражених змін (рис. 8.42). Частина

волокон, які огинають ясенну кишеню в поверхневому напрямку, втрачає свою горизонтальну орієнтованість, їх структура візуально ставала розмитою, нечіткою. Зубоперіостальні волокна все ще залишаються сформованими у щільні пучки, проте напрям цих волокон, їх структура стають стертими.



РИСУНОК 8.42. Структура тканин пародонта у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні супутнього гепатиту. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$ .

Хвилеподібний хід волокон порушується за рахунок розвитку мукоїдного набряку. Лише окремі колагенові волокна залишаються щільно прикріпленими до цементу та альвеолярного відростка. Частина їх, яка пов'язана зі стінкою кровоносних судин, розволокнюється, формуючи набряк. Навколо верхівки кореня у сітці колагенових волокон мав місце виражений мукоїдний набряк, який місцями переходив у фібриноїдний. Порожнини між зв'язками виповнювались неоформленою сполучною тканиною, площа якої продовжувала збільшуватись за рахунок розширення та повнокрів'я судин, формуючи периваскулярний набряк. Такі дистрофічні зміни потенціюють клітинну реакцію строми, що проявляється у збільшенні кількості фібробластів, макрофагів та тканинних базофілів. Поряд із цим спостерігається поява лейкоцитів. Мають місце вогнищеві скупчення епітеліальних клітин – залишків епітелію зубного емалевого органа, та накопичення цементиклів, які візуалізуються навколо шару цементу.

## РОЗДІЛ 9

---

# ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Велика кількість даних свідчить про зв'язок між пародонтитом та низкою супутніх захворювань, наприклад, серцево-судинними хворобами, цукровим діабетом, тиреоїдною дисфункцією, ревматоїдним артритом, остеопорозом, хворобою Паркінсона, хворобою Альцгеймера, псоріазом, респіраторними інфекціями, хворобами шлунково-кишкового тракту та печінки. Таким асоціаціям, ймовірно, сприяють спільні запальні шляхи, проте конкретні причинно-наслідкові механізми залишаються невизначеними. Деякі з цих коморбідних станів можуть покращитися при лікуванні пародонта, і може існувати двонаправлене співвідношення, коли, наприклад, лікування діабету може покращити статус пародонта [480–488].

Нормальний стан пародонта підтримується завдяки гомеостазу мікроорганізмів, що утворюють біоплівки, і клітин, що забезпечують протиінфекційний імунітет. Порушення цього гомеостазу призводить до зриву механізмів імунологічної толерантності та, як наслідок, до ослаблення місцевої імунореактивності. Вважається, що запальні захворювання пародонта виникають через представників постійної мікрофлори організму, які є слабопатогенними або повними сапрофітами. Наявність понад 500–700 видів штамів мікроорганізмів у ротовій порожнині, можливість їх поєднаної дії, мінливість складу сапрофітної мікрофлори значно утруднюють оцінку ролі бактерій як етіологічного і патогенетичного факторів у розвитку і подальшому прогресуванні запально-деструктивних захворювань пародонта [489, 490].

Ми провели порівняльний аналіз частоти колонізації мікроорганізмами ротової порожнини в щурів контрольної групи і тварин з пародонтитом без супутньої патології та на тлі гіпер- і гіпотиреозу.

Зіставляючи видовий склад і відсоток виділення окремих штамів мікроорганізмів у щурів контрольної групи і тварин з ліпополісахаридним запаленням пародонта, встановили зміни якісного складу мікрофлори, зокрема появу штамів

*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і дріжджоподібних грибів роду *Candida albicans*. Порівнюючи між собою видовий склад і відсоток виділення окремих штамів мікроорганізмів у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом без супутньої патології і на тлі тиреоїдної дисфункції, спостерігали відсутність змін у видовому складі, проте достовірно вищу частоту колонізації для штамів *Staphylococcus aureus* і дріжджоподібних грибів роду *Candida albicans*. При цьому вірогідних змін між групами тварин з пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу не виявили.

Наступним етапом дослідження було визначити інтенсивність колонізації мікроорганізмами ротової порожнини в щурів контрольної групи та тварин з пародонтитом без супутньої патології і на тлі гіпер- та гіпотиреозу.

У щурів з ліпополісахаридним пародонтитом кількість штамів *Staphylococcus spp.* вірогідно зростає відносно контрольної групи. Стафілококи становлять велику гетерогенну групу грампозитивних мікроорганізмів, які поділяють на коагулазо-позитивні й коагулазонегативні. Вони здатні як формувати власні біоплівки, так і діяти як ініціатори біоплівкового процесу іншими мікроорганізмами. Доведено, що колонізація стафілококами зуботехнічних матеріалів з утворенням біоплівок призводить до їх деструкції [491].

При порівнянні інтенсивності колонізації *Staphylococcus spp.* у щурів з пародонтитом на тлі порушень функції ЩЗ і тварин з пародонтитом без супутньої патології достовірно вищі показники спостерігали у тварин на тлі тиреоїдної дисфункції як у гіпертиреоїдних, так і в гіпотиреоїдних.

Серед коагулазопозитивних стафілококів найбільш відомий *Staphylococcus aureus* [492], який у нашому дослідженні не висівався в контрольних тварин, проте його було виявлено у 8 щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта. D. Heller та співавтори встановили, що *Staphylococcus aureus* є одним з переважних видів мікробної флори у хворих на хронічний пародонтит [493]. Водночас A. P. V. Colombo та співавтори виявили *Staphylococcus aureus* у великій кількості в осіб зі здоровим пародонтом порівняно з пацієнтами з агресивним пародонтитом, однак без статистично вірогідної різниці відносно хворих на хронічний пародонтит [494]. Зіставляючи кількість штамів *Staphylococcus aureus* у щурів з пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції відносно тварин з пародонтитом без супутньої патології, встановили вірогідне переважання як у гіпертиреоїдних, так і в гіпотиреоїдних щурів. При цьому інтенсивність колонізації *Staphylococcus aureus* у гіпертиреоїдних тварин вірогідно перевищувала дані гіпотиреоїдних щурів.

За даними деяких дослідників, стрептококи, що входять до складу мікробіоценозу зубної бляшки, можуть спричиняти запальні захворювання пародонта і карієс зубів [495]. У щурів з ліпополісахаридним пародонтитом кількісні показники популяції *Streptococcus spp.* були вищими, ніж у контрольній групі. Зіставляючи кількість *Streptococcus spp.* у щурів з пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції відносно тварин з пародонтитом без супутньої патології, встановили вірогідне переважання лише в гіпертиреоїдних щурів. При цьому інтенсивність колонізації

*Streptococcus spp.* у гіпертиреоїдних тварин вірогідно перевищувала дані гіпотиреоїдних щурів.

Кількість штамів *Enterobacteriaceae* в щурів з ліпополісахаридним пародонтитом вірогідно зростає відносно контрольної групи. Зіставляючи кількість штамів *Enterobacteriaceae* в щурів з пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції відносно тварин з пародонтитом без супутньої патології, встановили вірогідне переважання як у гіпертиреоїдних, так і в гіпотиреоїдних щурів. При цьому вірогідних відмінностей між тваринами з пародонтитом на тлі гіпер- та гіпотиреозу не виявили.

*Escherichia coli* в нашому дослідженні не висівалась у контрольних тварин, проте її було виявлено в 4 щурів з ліпополісахаридним пародонтитом. Результати, які ми отримали, співзвучні з результатами інших дослідників, які вказують на роль анаеробної грамнегативної кишкової палички в патогенезі хронічного пародонтиту [496, 497]. За умови тиреоїдної дисфункції інтенсивність колонізації штамми *Escherichia coli* зростає як у гіпертиреоїдних, так і в гіпотиреоїдних щурів. При цьому вірогідних відмінностей між ними не виявлено.

Ентерококи є одними з найбільш поширених учасників розвитку анаеробно-аеробних мікст-інфекцій. Будучи факультативними аеробами, вони здатні ефективно стимулювати збільшення кількості облигатно-анаеробних патогенів, посилюючи їх потенціал вірулентності [498]. Зіставляючи кількість *Enterococcus spp.* у щурів з пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції відносно тварин з пародонтитом без супутньої патології, встановили вірогідне переважання як у гіпертиреоїдних, так і в гіпотиреоїдних щурів. При цьому вірогідних відмінностей між ними не виявили.

*Enterococcus faecalis* у нашому дослідженні виявлено в 7 щурів з ліпополісахаридним пародонтитом. Є дані, що *Enterococcus faecalis* можна віднести до пародонтопатогенної мікрофлори. Дослідники R. Souto та A. P. Colombo вивчали частоту колонізації *Enterococcus faecalis* в субгінгівальній біоплівці та зразках слини осіб із хронічним пародонтитом і здорових осіб. Вони встановили позитивні кореляції між наявністю *Enterococcus faecalis*, клінічними симптомами пародонтиту і накопиченням біоплівки [499]. С. F. Murad та співавтори також з'ясували, що *Enterococcus faecalis* і *Staphylococcus warneri* входили до складу найбільш поширених бактеріальних видів мікробіоти кореневих каналів, асоційованих з невдалим ендодонтичним лікуванням, і що *Enterococcus faecalis* може спричиняти хронічні періапикальні ураження [500]. За результатами спостережень A. Fritoli та співавторів, у хворих на пародонтит збудники *Enterococcus faecalis* і *Staphylococcus warneri* виявляли у вірогідно більшій кількості, ніж у здорових осіб [501].

Зіставляючи кількість штамів *Enterococcus faecalis* у щурів з пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції відносно тварин з пародонтитом без супутньої патології, ми встановили вірогідне переважання в гіпертиреоїдних щурів. У гіпотиреоїдних тварин кількість штамів *Enterococcus faecalis* вірогідно не відрізнялась від даних щурів з пародонтитом без супутньої патології.

Варто зазначити, що у тварин з ліпополісахаридним пародонтитом у великій кількості висівались дріжджоподібні гриби. При порівнянні кількості штамів

*Candida* в щурів з пародонтитом на тлі порушень функції ЩЗ та у тварин з пародонтитом без супутньої патології вірогідно вищі кількісні показники було виявлено як у гіпертиреοїдних, так і в гіпотиреοїдних щурів. При цьому інтенсивність колонізації штамів *Candida* в гіпертиреοїдних тварин вірогідно перевищувала дані гіпотиреοїдних щурів.

Висока частота виявлення грибів роду *Candida* може свідчити про послаблення неспецифічної резистентності та зменшення інтенсивності фагоцитарних імунних реакцій, а також про зниження синтезу секреторного імуноглобуліну А [502].

*Candida albicans* у нашому дослідженні не висівалась у контрольних тварин, проте її було виявлено у 4 щурів з ліпополісахаридним пародонтитом. При цьому інтенсивність колонізації штамів *Candida albicans* у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу вірогідно перевищувала дані гіпотиреοїдних щурів.

Є дані, що штами *Candida albicans* висіваються не лише зі слизової оболонки ротової порожнини, але і з інших пероральних ділянок, таких, як пульпова камера, каріозні ураження і пародонтальні кишені [503]. В. Urzua та співавтори встановили збільшення колонізації штамів *Candida* на під'ясенних ділянках пацієнтів як із хронічним, так і з агресивним пародонтитом відносно осіб зі здоровим пародонтом [504].

*Pseudomonas aeruginosa* в нашому дослідженні не висівалась у контрольних тварин, проте її було виявлено в 4 щурів із змодельованим пародонтитом. При цьому інтенсивність колонізації штамів *Pseudomonas aeruginosa* у тварин з пародонтитом на тлі гіпертиреозу в 2,7 рази вірогідно перевищувала дані гіпотиреοїдних щурів. За даними О. В. Крисенко, штами *Pseudomonas aeruginosa* часто спричиняють гнійно-запальні процеси і загострення генералізованого пародонтиту [502].

Кількість *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та бактероїдів у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом вірогідно зменшилась відносно контрольної групи. Імовірно, це свідчить про витіснення патогенною флорою нормальної мікробіоти ротової порожнини за умови експериментального пародонтиту. Тиреοїдна дисфункція супроводжувалась більш інтенсивним зменшенням колонізації штамів *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та бактероїдів у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом відносно тварин з пародонтитом без супутньої патології. При цьому вірогідних відмінностей між гіпер- та гіпотиреοїдними щурами не виявлено.

Є поодинокі дослідження щодо ролі орального мікробіому в патогенезі гастриту. З'ясовано, що гінгівальні бляшки можуть бути резервуаром *Helicobacter pylori* – основного етіологічного фактора гастритів [505–507]. Підкреслюється роль мікросередовища пародонта як сприятливого фактора для розмноження *Helicobacter pylori*, що в подальшому призводить до розвитку інфекції у шлунку [508]. Вплив оральної мікрофлори на розвиток системних порушень пояснюють не лише можливістю аспірації патогена, але й гематогенним шляхом його впливу, який реалізується при запаленні пародонта.



Нами проведено визначення якісного складу мікробіому ротової порожнини, а також інтенсивності колонізації у тварин з пародонтитом на тлі гастриту. Виявилося, що частота колонізації стафілококами і стрептококами ротової порожнини щурів з пародонтитом без супутньої патології і у тварин з пародонтитом на тлі гастриту не має достовірних відмінностей, однак *Staphylococcus aureus* у 3 рази частіше виявляється за наявності пародонтиту порівняно з контролем. Для ентеробактерій та грибів були притаманні такі ж зміни – статистично значуща різниця частоти колонізації *E. coli* та *Candida albicans* у щурів з пародонтитом і в контролі. *P. aeruginosa* також достовірно частіше виявляється при пародонтиті порівняно з групою контролю. Частота виявлення колоній *E. faecalis*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, бактероїдів статистично значуще не відрізнялася, як і не встановлено достовірних відмінностей при порівнянні частоти виявлення мікроорганізмів у ротовій порожнині щурів при пародонтиті на тлі гастриту та при ізолюваному ураженні лише тканин пародонта.

При кількісному аналізі змивів виявлено достовірні відмінності в інтенсивності колонізації ротової порожнини мікроорганізмами у трьох групах тварин. Зокрема, наявність пародонтиту зумовлює зростання у ротовій порожнині кількості КУО *Staphylococcus spp.* порівняно з контролем у 17,5 разів, а поєднана патологія – у 25 разів, *Staphylococcus aureus* – відповідно, в 2,5 і 10,4 рази. На сьогодні рівень колонізації ротової порожнини *Staphylococcus spp.* та їх роль у патогенезі інфекційних захворювань пародонта є недостатньо вивченими. Незважаючи на факт виділення вказаної групи мікроорганізмів при гнійному пародонтиті, ангулярному хейліті, стоматиті та гострих дентоальвеолярних інфекціях, *Staphylococcus spp.* та *Staphylococcus aureus*, зокрема, вважаються компонентами мінливої оральної мікрофлори, та їх роль в патогенезі захворювань пародонта не доведена [509, 510]. Результати нашого дослідження свідчать про наявність відмінностей показників інтенсивності колонізації ротової порожнини в групах здорових тварин і тварин з пародонтитом. У роботі [501] пов'язують взаємозв'язок між *S. aureus* та стоматопатологією із здатністю даного мікроорганізму до токсиноутворення, окрім цього вважається, що саме цей патоген зумовлює виникнення ендодонтитичних інфекцій та є одним із найважливіших збудників при асоційованих периімплант-інфекціях.

У здорових тварин інтенсивність колонізації *Enterobacteriaceae* була статистично суттєво нижчою порівняно з групами із запальними ураженнями пародонта та пародонта і шлунка. Аналогічно рівень контамінації *E. coli* значуще зростає як при пародонтиті, так і при пародонтиті на фоні гастриту. Отримані результати дослідження узгоджуються з літературними даними. Показано, що величина показника контамінації *Enterobacteria*, *C. albicans*, *Neisseria spp.*, *P. aeruginosa*, *O. uli*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens* та *Filifactor alocis* статистично значуще пов'язана із запальними процесами пародонта та тканинною деструкцією [510].

Незважаючи на відсутність частотних відмінностей у виявленні ентерококів (*Enterococcus spp.* та *E. faecalis*), встановлено, що рівень колонізації цими мікроорганізмами зростає за наявності як ізолюваного пародонтиту, так і при поєднаній

патології, причому, як і у попередніх випадках, супутній гастрит призводить до більш суттєвих змін у кількісному складі ротової мікрофлори. Це підтверджує літературні дані щодо ролі *E. faecalis* в етіології пародонтиту [510]. Ряд дослідників вказує, що саме інтенсивний ріст *E. faecalis* може бути маркером прогресування захворювань пародонта [501]. Ентерококи, зокрема *E. faecalis*, є одними із складових коменсального мікробіому, однак, і вони можуть реалізовувати себе як патогени, зумовлюючи ушкодження шлунково-кишкового тракту (від слизової оболонки ротової порожнини і до кишечника). Ця дія зумовлена стимуляцією оксидативного фосфорилування, вивільненням активних форм кисню, що призводить до ушкодження мітохондріальної ДНК клітин слизової оболонки [511].

Інтенсивність колонізації лакто- і біфідобактеріями достовірно знижувалася при пародонтиті порівняно з контрольною групою. При приєднанні супутньої патології зміни ставали ще виразнішими. Зменшення кількості лакто- та біфідобактерій зумовлене інтенсивною інвазією та ростом інших патогенів. У таких умовах лактобактерії не здатні до взаємодії з toll-рецепторами, і, як наслідок, втрачають свою імуногенну роль, що спричиняє виникнення інфекційних захворювань [512]. Зменшення кількості біфідобактерій при захворюваннях пародонта та гастроінтестинальній патології реєструють й інші науковці, обґрунтовуючи необхідність включення пробіотиків у схеми лікування пародонтиту та гастриту [513, 514].

Подібно до лакто- і біфідобактерій встановлено достовірне зменшення кількості бактероїдів у ротовій порожнині щурів з пародонтитом. Відомо, що бактероїди, за рахунок модуляції функції комплементу, здатні суттєво впливати на нормальний мікробіом, викликаючи дисбіоз, що може бути фактором ризику розвитку пародонтиту [515]. Привертає увагу той факт, що наявність супутнього атрофічного гастриту зумовлює достовірне зростання кількості колонієутворюючих одиниць досліджуваних мікроорганізмів (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, грибів, *P. aeruginosa*) та кількості мезофільних аеробних та анаеробних мікроорганізмів, з одночасним зниженням рівня *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та бактероїдів. Такі зміни свідчать про наявність взаємозв'язку між якісним і кількісним складом орального мікробіому та розвитком ураження як тканин пародонта, так і слизової оболонки шлунка. Вказані особливості узгоджуються з існуючими літературними даними, які підкреслюють факт впливу захворювань шлунка на розвиток пародонтиту і, навпаки, впливу пародонтиту на збільшення ризику виникнення гастриту і виразок шлунка та дванадцятипалої кишки [516]. Зазначений взаємозв'язок може бути зумовлений як порушенням орального та гастроінтестинального мікробіому, так і впливом системних прозапальних факторів [516]. Результати проведеного дослідження корелюють з іншими роботами, в яких виявлено збільшення інтенсивності колонізації слизових оболонок ротової порожнини за наявності гастриту [517]. Окрім цього, встановлено, що інфікованість *H. pylori* знаходиться в прямій кореляційній залежності зі ступенем ураження пародонта, зумовлюючи розвиток інтенсивнішого патологічного процесу. *H. pylori* виявляється у періодонтальних

кишенях за наявності хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунка чи дванадцятипалої кишки, а також при раку шлунка, у зв'язку з чим може розглядатись як фактор ризику розвитку пародонтиту [518].

Біохімічним маркером мікробного обсіменіння є уреаза [519] – ензим, що каталізує гідроліз сечовини з утворенням аміаку і діоксиду вуглецю. У зубному нальоті виявлено високу активність уреази, оскільки *Streptococcus salivarius* і *Staphylococcus epidermidis*, які в ротовій порожнині наявні у великій кількості, є мікроорганізмами, що продукують уреазу [520].

За умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта без супутньої патології встановлено виражене збільшення активності уреази в гомогенаті пародонта відносно контрольної групи. Однонаправлені результати отримала й Л. І. Шульга при дослідженні активності уреази в гомогенаті ясен при експериментальному пародонтиті [521].

Тиреоїдна дисфункція посилює патогенність мікрофлори ротової порожнини, на що вказує вірогідне перевищення активності уреази як у гіпотиреоїдних, так і в гіпертиреоїдних тварин відносно щурів з пародонтитом без супутньої патології. При цьому існували статистично вірогідні відмінності між гіпо- і гіпертиреоїдними тваринами з більш інтенсивними змінами в гіпертиреоїдних щурів.

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено зворотний зв'язок середньої сили між активністю уреази в гомогенаті пародонта і концентрацією тиреотропного гормону в сироватці крові та прямий зв'язок середньої сили з концентрацією в  $T_3$  і  $T_4$  у гіпертиреоїдних тварин.

Лізоцим є ензимом мурамідазою (ацетиламінополісахаридазою), що має літичну і бактерицидну дію, руйнуючи мурамову кислоту клітинних оболонок. Діючи на мікроорганізми, він бере участь у забезпеченні місцевого захисту ротової порожнини [522].

Активність лізоциму в гомогенаті пародонта щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта вірогідно зменшилась відносно контрольної групи. У тварин з пародонтитом на тлі дисфункції ЩЗ зміни активності лізоциму були різноспрямованими. Так, у щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу даний показник вірогідно збільшився, а у тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу – вірогідно зменшився відносно контрольної групи.

На нашу думку, зниження активності лізоциму в тканинах пародонта вказує на зниження рівня неспецифічного імунітету при пародонтиті в еутиреоїдних і гіпотиреоїдних тварин. Підвищення активності лізоциму в тканинах пародонта гіпертиреоїдних щурів, імовірно, свідчить про посилену роботу компенсаторно-адаптаційних механізмів захисту ротової порожнини при порушенні локального мікробіоценозу і розвиток запального процесу в пародонті.

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено зворотний зв'язок середньої сили між активністю лізоциму в гомогенаті пародонта і вмістом ТТГ у сироватці крові та сильний прямий зв'язок з концентрацією в  $T_3$  у гіпертиреоїдних тварин.

Пародонтопатогенна мікрофлора є джерелом ендотоксинів, які, крім безпосередньої шкідливої дії на тканини пародонта, потрапляючи в кров, стимулюють підвищення продукування реактантів гострої фази, в тому числі й СРП. Він може зв'язувати фосфоетаноламін і фосфохолін зі зруйнованих клітинних мембран бактерій та клітин організму-господаря, а також хроматин, малі ядерні рибонуклеопротеїни, ламінін та фібронектин за присутності іонів кальцію. Зв'язавшись із цими лігандами, даний протеїн активує каскад комплементу. СРП-рецептори також існують на макрофагах, моноцитах і нейтрофілах, таким чином, зв'язаний СРП може позначати бактеріальні та ушкоджені клітини господаря для фагоцитозу і допомагає спрямувати й посилити місцеву запальну реакцію на інфекцію, травму та некроз [523, 524].

Результати наших досліджень показали, що вміст СРП вірогідно зріс за умови ліпополісахаридного запалення пародонта як у сироватці крові, так і в гомогенаті пародонта. Підвищення вмісту цього показника в сироватці крові, ймовірно, зумовлене тим, що медіатори запалення (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), які вивільняються при пародонтиті, здатні стимулювати гепатоцити, продукувати СРП. Більш виражене зростання вмісту даного протеїну в гомогенаті пародонта відносно змін у сироватці крові тварин за умови пародонтиту можна пояснити тим, що, хоча СРП первинно продукується печінкою у відповідь на дію прозапальних цитокінів, існують дані про позапечінковий його синтез в яснах [525].

Зміни вмісту СРП у сироватці крові у нашому дослідженні узгоджуються з даними науковців, які спостерігали підвищення рівня цього протеїну в плазмі крові пацієнтів з гострим пародонтитом відносно здорових осіб [526–528].

Тиреоїдна дисфункція зумовила більш виражене зростання вмісту СРП у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом. Щодо сироватки крові, то вірогідні зміни цього показника спостерігали лише в гіпертиреοїдних тварин. У гомогенаті пародонта відзначали вірогідне перевищення вмісту цього протеїну в щурів за умови як гіпертиреозу, так і гіпотиреозу.

Ці результати узгоджуються з даними інших дослідників. Так, A. Czarnywojtek та співавтори повідомили, що вміст СРП у сироватці крові підвищується як при гіпертиреозі, так і при гіпотиреозі [529]. У дослідженні E. Savas та співавторів [524] вміст СРП був вірогідно більшим як при гіпотиреозі, так і при гіпертиреозі відносно еутиреοїдних осіб. При цьому статистично вірогідних відмінностей між гіпо- і гіпертиреοїдною групами пацієнтів не виявлено.

J. Kvetny та співавтори встановили, що вміст СРП збільшувався в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом [530]. H. H. Yao та співавтори виявили, що в пацієнтів з дерматоміозитом на тлі субклінічного гіпотиреозу він був вищим відносно еутиреοїдних хворих [531]. A. Tuzsi та співавтори [532] з'ясували, що субклінічний гіпотиреоз супроводжувався зростанням вмісту СРП та інсуліну порівняно з еутиреοїдним контролем і мав місце позитивний кореляційний взаємозв'язок цих параметрів у осіб із субклінічним гіпотиреозом. Однак у рамках дослідження NHANES не виявлено вірогідних відмінностей за вмістом цього протеїну між пацієнтами з еутиреозом і субклінічним гіпотиреозом [533].

Під час проведення кореляційного аналізу виявлено наявність вірогідних кореляційних зв'язків між вмістом СРП у сироватці крові та гомогенаті пародонта і рівнем ТТГ,  $vT_3$  та  $vT_4$  в щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу. В гіпотиреоїдних тварин не спостерігали вірогідних кореляційних зв'язків між вмістом СРП і ТТГ,  $vT_3$  та  $vT_4$ .

В. Н. Плиговка та Г. Д. Фадєєнко встановили прямий кореляційний зв'язок між підвищенням рівня ТТГ і збільшенням вмісту СРП [534]. Проте в дослідженні А. Czarnuwojtek та співавторів ступінь зростання вмісту СРП у плазмі не корелював з вираженням гіпотиреозу [529].

Механізми підвищення вмісту СРП як при гіпертиреозі, так і при гіпотиреозі залишаються незрозумілими. Вважають, що збільшення вмісту цього протеїну при гіпотиреозі є результатом взаємодії IL-6 з TNF- $\alpha$  та IL-1. За винятком вищезгаданих цитокінів, нестача гормонів ЩЗ призводить до зменшення загальної швидкості метаболізму, і за цих обставин можуть бути порушені всі біохімічні процеси. Таким чином, сповільнений кліренс СРП може призвести до збільшення його вмісту. Повільне захоплення цього протеїну клітинами-мішенями також може сприяти цьому.

На відміну від гіпотиреозу, гіпертиреоз призводить до підвищення метаболічної активності, що може зумовити гіперактивність адренергічної нервової системи, стимуляцію імунної системи та значне збільшення периферійного кровотоку. Все це може спричинити збільшення вмісту СРП [529].

У щурів, у яких моделювали ліпополісахаридне запалення пародонта на фоні хронічного атрофічного гастриту, також спостерігалось більш виражене підвищення вмісту СРП відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології. Х. Q. Liu, L. Wang, 2019 показали, що у пацієнтів з атрофічним гастритом в сироватці крові зростає вміст С-реактивного білка, IL-8 і TNF- $\alpha$  [535]. У статті [536] було показано, що у сироватці пацієнтів з атрофічним гастритом рівень С-реактивного білка, який відображає інтенсивність деструктивних процесів у тканинах, достовірно підвищувався порівняно зі здоровими людьми.

Аналогічні зміни вмісту СРП спостерігалися і у щурів із ліпополісахаридним запаленням пародонта на тлі цукрового діабету, що свідчить про більшу інтенсивність запального процесу і розвиток виражених деструктивних процесів за умови коморбідної патології.

Привертають увагу проатерогенні зміни в сироватці крові, які ми виявили за умови розвитку ліпополісахаридного запального процесу в пародонті. За даними О. Г. Моїсеєвої [440], різноманітні стимули запалення, такі, як бактеріальні ліпополісахариди і прозапальні цитокіни, включаючи імунні комплекси, зумовлюють універсальну індукцію синтезу жирних кислот у печінці й розвиток триацилгліцеролемії. Таким чином, розвиток ліпополісахаридного запалення характеризується збільшенням вмісту триацилгліцеролів, ЛПДНЩ й тенденцією до зниження вмісту ЛПВЩ в сироватці крові. Фізіологічний сенс збільшення вмісту ЛПДНЩ, ймовірно, полягає у створенні першого бар'єру захисту від бактеріальної і вірусної інвазії ЛПДНЩ ефективно зв'язувати та інактивувати бактерії і віруси.

Окрім проатерогенних змін, ми встановили вірогідне зниження вмісту альбуміну та глюкози в сироватці крові щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта відносно контрольної групи. Гіпоальбумінемію можна розглядати як комплексну метаболічну відповідь організму на запальний процес. Водночас альбумін відіграє важливу роль у транспортуванні жирних кислот, а також безлічі жиророзчинних метаболітів, що дозволяє говорити про можливий зв'язок між обміном альбуміну, обміном ліпідів і розвитком метаболічних порушень. Існує кілька фактів, які свідчать на користь існування такого зв'язку. Альбумін міг би впливати на обмін ліпідів як мінімум двома шляхами. По-перше, через перенесення жирних кислот. По-друге, існують дані про можливість прямого зв'язування альбуміну з ліпопротеїнами та про зв'язування аполіпопротеїнів (апо-А, апо-С і апо-Е) з альбуміном у крові, тобто про конкуренцію між альбуміном і ліпопротеїнами за аполіпопротеїни [537].

Ліпополісахаридний пародонтит на тлі тиреоїдної дисфункції характеризувався більш вираженими змінами в усіх основних спектрах метаболізму (вуглеводному, протеїновому та ліпідному) відносно даних еутиреоїдних тварин.

Гормони ЩЗ мають виражений вплив на регуляцію гомеостазу глюкози, що полягає у зміні рівня інсуліну і гормонів-антагоністів у крові, абсорбції глюкози в кишці, продукуванні глюкози печінкою й утилізації її периферійними тканинами (жировою і м'язовою). Стимулюючи не лише глюконеогенез у печінці, а й інсулінозалежне транспортування глюкози в м'язову і жирову тканини, ТГ прямо впливають на транскрипцію генів у печінці та непрямо – через центральний симпатичний шлях, таким чином вони підсилюють продукування глюкози печінкою. Гормони ЩЗ впливають на вуглеводний і ліпідний обмін також за допомогою 5'-аденозин-монофосфат-активованої протеїнкінази, яка контролює енергетичний баланс клітини [538].

Встановлено, що глікоген повністю відсутній у печінці тварин з гіпертиреозом [539]. У людей з гіперфункцією ЩЗ вміст глюкози в крові при голодуванні підвищувався [540], а в осіб з гіпофункцією – знижувався [541]. При гіпертиреозі тканини утилізують глюкозу з нормальною або збільшеною швидкістю, а при гіпотиреозі її здатність до утилізації зменшена [542].

При тиреотоксикозі часто спостерігають зменшення вмісту загального холестеролу і ЛПНЩ, а також нормальний або знижений рівень ЛПВЩ. ТГ можуть стимулювати активність ГАМК-КоА-редуктази – ключового ензиму біосинтезу холестеролу і, таким чином, індукувати синтез холестеролу. Рівень матричної рибонуклеїнової кислоти ензиму ГАМК-КоА-редуктази, який оцінювали в мононуклеарних клітинах пацієнтів з тиреотоксикозом, був підвищеним [543].

У зв'язку з тим, що метаболізм ЛПНЩ значно посилюється при тиреотоксикозі, зменшується рівень загального холестеролу і ЛПВЩ. Причиною зниження рівня ЛПВЩ при тиреотоксикозі, ймовірно, є зростання активності печінкового ліпогенезу. Виражену стимуляцію ліпогенезу можна пояснити прямим стимулювальним впливом надлишку ТГ на секрецію інсуліну, що в ряді випадків супроводжується

незначним підвищенням рівня триацилгліцеролів [544]. При тиреотоксикозі збільшуються вміст циркулюючих вільних жирних кислот і ступінь окиснення ліпідів. Нещодавно проведені дослідження показали [545], що при тиреотоксикозі найбільшою мірою ліполізу піддаються феморальні жирові депо.

При гіпотиреозі глюкоза всмоктується в кишці більш повільними темпами, ніж у нормі. Дефіцит гормонів призводить до послаблення синтезу і розпаду протеїнів, зниження процесів глікогенолізу в печінці. Клініко-експериментальні дані свідчать як про нормальну, так і про підвищену або знижену толерантність до глюкози при нестачі гормонів ЩЗ в організмі людини. Встановлено зменшення секреції інсуліну внаслідок пригнічення обміну глюкози у хворих з гіпотиреозом [546].

L. B. Liang та співавтори [541] дослідили взаємозв'язок між рівнями холестеролу, глюкози, триацилгліцеролів, сечової кислоти, ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$  у сироватці крові людей із субклінічним гіпотиреозом. Автори встановили, що в 356 хворих рівень ТТГ позитивно корелював з рівнем загального холестеролу, ЛПНЩ, триацилгліцеролів і глюкози. Зроблено висновок, що дисфункція ЩЗ може впливати на метаболізм ліпідів крові, глюкози, сечової кислоти.

При біохімічному дослідженні у хворих із субклінічним гіпотиреозом виявлено дисліпопротеїнемію: низький рівень ЛПВЩ, підвищений рівень ЛПНЩ, триацилгліцеролів, загального холестеролу, збільшений індекс атерогенності [547].

Під час досліджень, проведених P. Melromen [548], в 50 % хворих з гіпотиреозом виявлено порушення ліпідного обміну: підвищені вміст аполіпопротеїнів А-1 і В, співвідношення загального холестеролу до ЛПВЩ і ЛПНЩ до ЛПВЩ. Рівень ТТГ позитивно корелював із співвідношенням загального холестеролу до ЛПВЩ.

За даними E. Ponte та співавторів [549], з 87 осіб з гіперхолестеролемією у 25 % тест на антитиреоїдні антитіла був позитивним. Також встановлено позитивну кореляцію між рівнями холестеролу і ТТГ.

Відомо, що неконтрольовані реакції ПОЛ не лише зумовлюють порушення обмінних процесів, а й викликають структурні зміни у тканинах та пригнічують захисні механізми організму, що, у свою чергу, сприяє активації мікроорганізмів, які колонізують ясна і пародонтальні кишені [23].

Результати наших досліджень показали, що вміст вторинних продуктів ліпопероксидації – ТБК-АП вірогідно збільшився за умови ліпополісахаридного запалення пародонта як у гемолізатах еритроцитів, так і в гомогенаті пародонта. Його зміни в нашій роботі узгоджуються з даними науковців, які спостерігали підвищення інтенсивності пероксидації ліпідів у плазмі крові пацієнтів з гострим пародонтитом відносно здорових осіб [18, 23].

У літературі є дані про те, що продукти ОМП стабільніші порівняно з пероксидами ліпідів, які швидко метаболізуються під дією пероксидаз і низькомолекулярних антиоксидантів [550]. Результати наших досліджень показали, що вміст альдегідо- і кетоніохідних протеїнів нейтрального (ОМП<sub>370</sub>) та основного характеру (ОМП<sub>430</sub>) вірогідно збільшився за умови експериментального пародонтиту як у сироватці крові, так і в гомогенаті пародонта.

При тиреоїдній дисфункції встановлено підвищення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та протеїнів відносно даних тварин з пародонтитом без супутньої патології. А. Joanta та співавтори [551] також виявили збільшення вмісту пероксидів ліпідів та карбонільних груп протеїнів у крові, печінці, ЩЗ, серцевій і скелетній мускулатурі при експериментальному гіпертиреозі. Проте М. Petrulea та співавтори [552] не встановили підвищення вмісту ТБК-АП у плазмі гіпертиреїдних щурів відносно еутиреїдних.

Є дані, що оксидативний стрес асоціюється як з гіпотиреозом, так і з гіпертиреозом. Проте механізми, за допомогою яких оксидативний стрес генерується в цих двох клінічних умовах, різні: збільшення продукування АФО при гіпертиреозі та низька доступність антиоксидантів при гіпотиреозі [553]. ТГ самі можуть діяти як оксиданти і викликати ушкодження ДНК, імовірно, через наявність фенольної групи [554]. Крім того, можуть бути задіяні інші механізми [555], зокрема підвищення експресії гена синтази нітроген (II) оксиду з гіперпродукуванням NO та активацією NF- $\kappa$ B з подальшим зростанням рівня цитокінів, що зумовлює гіперпродукування АФО.

Дані про гіпотиреоз та оксидативний стрес також суперечливі. Так, G. Baskol та співавтори у групі пацієнтів з первинним гіпотиреозом [556] виявили підвищення вмісту ТБК-АП і NO у плазмі крові, а активність СОД при цьому вірогідно не відрізнялася від показників контрольної групи. Цікаво, що лікування гормонами ЩЗ зменшило вміст ТБК-АП та збільшило активність параоксонази-1, навіть незважаючи на те, що значень, подібних до тих, які спостерігали в контрольній групі, не було досягнуто.

Вміст ТБК-АП також підвищувався за умови субклінічного гіпотиреозу [557]. У цьому випадку збільшення оксидативного стресу було пов'язане насамперед не лише зі зменшенням рівня антиоксидантів, але і зі зміною ліпідного обміну, оскільки виявлено вірогідні кореляції між ТБК-АП та  $\beta$ -холестеролом, загальним холестеролом і триацилгліцерилами.

Є дані, що високий рівень ТТГ безпосередньо спричиняє оксидативний стрес [558]. Інші дослідження підтвердили посилення ПОЛ як при вираженому, так і при субклінічному гіпотиреозі [559]. А. Haribabu та співавтори повідомили про пероксидне окиснення протеїнів за умови субклінічного гіпотиреозу (збільшення вмісту карбонільних груп протеїнів) [560]. У дослідженні А. Mancini та співавторів [553] кореляційний аналіз показав, що як збільшення рівня ТТГ, так і підвищення вмісту ТБК-АП сприяють ушкодженню протеїнів. Збільшення вмісту ТБК-АП відзначали як при вираженому гіпотиреозі, так і при субклінічному гіпотиреозі [561], але ці дані не узгоджуються з даними інших дослідників. Так, L. Kebarcilar та співавтори не виявили підвищення вмісту ТБК-АП за умови субклінічного гіпотиреозу [562].

Досліджуючи вільнорадикальне окиснення ліпідів та протеїнів у сироватці крові та гомогенаті пародонта щурів із ліпополісахаридним запаленням на тлі цукрового діабету, встановлено більш виражені зміни відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології. Така виражена активація оксидативного стресу



при коморбідній патології, очевидно, зумовлена, з одного боку прозапальним ефектом ЛПС, а з іншого – впливом гіперглікемії на продукцію вільних кисневих радикалів у клітині [563]. Очевидно, що також має значення пригнічення під впливом хронічної гіперглікемії функціонального стану системи антиоксидного захисту. Зокрема, в наших досліджах було показано, що більшість компонентів антиоксидної системи, в тому числі й загальна антиоксидна активність плазми крові, у щурів з поєднаною патологією, зазнавали пригнічення більшою мірою, ніж окремо при пародонтиті чи діабеті. Отже, можемо стверджувати, що оксидативний стрес є одним з механізмів, що відіграє фундаментальну роль у патогенезі запалення ясен на тлі супутнього цукрового діабету.

Наявність супутнього ураження печінки також призвела до достовірного зростання, порівняно з тваринами з пародонтитом без соматичної патології, вмісту ТБК-активних продуктів і окиснено-модифікованих білків як у сироватці крові, так і у тканинах пародонта. Також у щурів з поєднаною патологією достовірно погіршувалися показники вмісту церулоплазміну і відновленого глутатіону в сироватці крові, а також загальної антиоксидної активності сироватки крові порівняно з тваринами тільки з пародонтитом. У тканинах пародонта щурів з пародонтитом на фоні гепатиту, як і в крові, функціональний стан антиоксидної системи також зазнавав вираженіших змін, ніж у тварин з пародонтитом без гепатиту (достовірно знижувалася активність супероксиддисмутази і каталази, особливо різко зменшувався рівень відновленого глутатіону). Такий негативний ефект індукованого аліловим спиртом гепатиту на показники інтенсивності оксидативного стресу при ліпополісахаридному пародонтиті, очевидно, в першу чергу пояснюється механізмом дії даного екзотоксину. У печінці аліловий спирт метаболізується до акролеїну, який здатний окиснювати сульфгідрильні групи, при цьому в процес насамперед втягується відновлений глутатіон, що призводить до різкого зниження його вмісту в клітинах. Відновлений глутатіон є одним з найбільш потужних антиоксидантів неферментативної природи у клітинах. Алкілювання нуклеофільних груп макромолекул, викликане акролеїном, а також активація вільнорадикальних реакцій внаслідок зниження вмісту відновленого глутатіону, очевидно, і були основними причинами, що призводили до різкої активації процесів ліпопероксидації, окисної модифікації білків та пригнічення інших компонентів антиоксидної системи у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом, який розвивався на фоні індукованого аліловим спиртом гепатиту.

Поряд з оксидативним стресом важливим патогенетичним механізмом розвитку запалення у тканинах пародонта є нітрооксидативний стрес [564–566]. Результати наших досліджень показали, що вміст метаболітів NO вірогідно збільшився за умови експериментального ліпополісахаридного запалення як у сироватці крові, так і в гомогенаті пародонта.

F. S. Mariano та співавтори також описали зростання сумарної активності синтаз NO в пародонті й збільшення вмісту його метаболітів (нітритів і нітратів) у сироватці крові й тканинах пародонта. Відомо, що сам ліпополісахарид та медіатори

запалення, що утворюються під його впливом у тканинах пародонта, виражено активують iNOS, в результаті чого утворюється надмірна кількість NO [567]. Серед медіаторів запалення, які продукуються у відповідь на інфікування тканин пародонта, основними є TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6 [568]. Отже, очевидно, підвищення сумарної активності NOS у гомогенаті пародонта щурів з ліпополісахаридним запаленням і синтез надмірної кількості нітроген (II) оксиду (збільшення вмісту NO<sub>x</sub>), що встановлено у нашому дослідженні, зумовлені саме гіперекспресією індукцибельної форми даного ензиму під впливом прозапальних цитокінів.

Варто вказати, що інтенсивність нітродергічних процесів за умови ліпополісахаридного запалення пародонта на тлі тиреоїдної дисфункції в нашому дослідженні зростає. Ці дані свідчать про те, що при дії токсинів грамнегативної мікрофлори на пародонт тварин з гіпер- чи гіпотиреозом iNOS індуктується більшою мірою, ніж при дії даних токсинів на пародонт щурів без супутньої патології. У цьому контексті можна припустити, що порушення обміну NO, поряд з оксидативним стресом, є однією з ключових ланок у патогенетичних перебудовах у тварин із запальними процесами пародонта, що перебігають на тлі тиреоїдної дисфункції.

ТГ можуть брати участь у нітродергічних процесах шляхом підвищення експресії гена синтази нітроген (II) оксиду з гіперпродукуванням NO та активацією печінкового NF- $\kappa$ B з подальшим зростанням рівня цитокінів, що зумовлює гіперпродукування АФО [555].

А. Quesada та співавтори визначали активність NOS у серці (лівий і правий шлуночки), судинах (аорта і порожниста вена) та нирках (кірковий і мозковий шари) еутиреоїдних, гіпертиреоїдних та гіпотиреоїдних щурів. Окрім правого шлуночка, активність NOS була підвищеною у тканинах гіпертиреоїдних тварин відносно еутиреоїдних. У групі гіпотиреоїдних щурів результати виявилися суперечливими. Активність NOS була значно збільшеною в обох шлуночках, але значно зменшеною в аорті, тоді як у порожнистій вені та нирках цей показник вірогідно не змінився відносно еутиреоїдних тварин [569].

Гетерогенна картина активності NOS у тканинах гіпотиреоїдних щурів може бути результатом змін вираження різних ізоформ NOS або навіть пов'язана зі змінами активності NOS у субклітинних фракціях. М. С. Carreras та співавтори відзначили, що при гіпотиреозі збільшується активність мітохондріальної NOS у печінці та скелетних м'язах. При цьому було виявлено зворотний кореляційний зв'язок між активністю NOS та вмістом трийодтироніну в сироватці крові [570]. Y. Ueta та співавтори повідомили про знижену активність NOS у гіпоталамусі за умови гіпотиреозу [571].

Механізм збільшення активності NOS у тканинах гіпертиреоїдних щурів точно не відомий. Це може бути пов'язано з компенсаторною реакцією даних тварин на високий артеріальний тиск, посиленням виділенням вазоактивних речовин, таких, як ангіотензин II або ендотелін, які збільшують продукування NO, або з механізмом ендотеліального напруження, викликаного гіпердинамічною циркуляцією цих тварин [569].

У щурів із ліпополісахаридним запаленням на тлі хронічного атрофічного гастриту також були достовірно вищими активність NO синтази в пародонті та концентрація  $\text{NO}_x$  в крові і пародонті порівняно з тваринами з пародонтитом без супутньої патології, що свідчить про той факт, що гастрит суттєво посилює явища нітрооксидативного стресу в тварин з ліпополісахаридним ураженням тканин ясен. Така посилена генерація оксиду азоту, найбільш ймовірно, зумовлена синергічним ефектом ліпополісахариду, який стимулює утворення прозапальних факторів, що викликають гіперекспресію індукцибельної форми NO синтази [572, 573], і саліцилату натрію та деоксихолату натрію, які викликають запальні реакції та синтез прозапальних чинників у стінці шлунка [574], що, в кінцевому ефекті, також призводить до стимуляції iNOS і надмірної продукції NO.

Досліджуючи нітросидергічні процеси у сироватці крові та гомогенаті пародонта щурів із ліпополісахаридним запаленням на тлі гепатиту, встановлено більш виражені зміни відносно тварин із пародонтитом без супутньої патології. Відомо, що при гепатитах вірусного чи токсичного генезу, внаслідок посиленої продукції TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 та інших прозапальних факторів, відбувається надмірне утворення NO індукцибельною формою NO синтази, яка локалізується в гепатоцитах, зірчастих клітинах чи клітинах Купфера [575–577]. Підвищення системного рівня прозапальних цитокінів, яке має місце при гепатитах, зі свого боку, може також призвести до стимуляційного ефекту на iNOS тканин пародонта і, як наслідок, до ще більшого посилення нітрооксидативного стресу, тобто у випадку пародонтиту, асоційованого з гепатитом, можливий синергізм впливу прозапальних факторів, які утворюються, з одного боку, під впливом ендотоксину грамнегативної мікрофлори, а з іншого – в результаті дії на печінку токсинів чи вірусів.

Хронічна гіперглікемія також впливає на функціональний стан NO синтаз та продукцію оксиду азоту в тканинах [578, 579]. У наших дослідженнях ми показали, що сам стрептозотозин не викликав змін загальної активності NO синтази чи зростання вмісту  $\text{NO}_x$  у досліджуваних тканинах, проте моделювання ліпополісахаридного запалення ясен на фоні цукрового діабету призводило до збільшення активності синтази оксиду азоту і підвищення продукції NO достовірно більшою мірою, ніж при моделюванні пародонтиту в соматично здорових тварин. Такий синергізм ефектів ЛПС і стрептозотозину, очевидно, можна пояснити отриманими фактами, які свідчать, що під дією останнього достовірно збільшується продукція прозапальних цитокінів, які є потужними активаторами індукцибельної форми NO синтази. При розвитку пародонтиту на фоні діабету вміст прозапального IL-1 $\beta$  був достовірно більшим, а вміст антизапального IL-10 – достовірно меншим, ніж відповідні показники у нормоглікемічних тварин з пародонтитом. На дисбаланс між утворенням про- і антизапальних цитокінів при цукровому діабеті вказується також у роботах [580, 581]. Враховуючи такі результати, можна припустити, що порушення обміну NO, поряд з оксидативним стресом, є однією з ключових ланок у патогенетичних побудовах у тварин із запальними процесами ясен, що перебігають на фоні цукрового діабету.

Відомо, що неконтрольовані реакції ПОЛ не лише зумовлюють порушення обмінних процесів, а й викликають структурні зміни у тканинах, пригнічують захисні механізми організму, що, у свою чергу, сприяє активації бактерій, які колонізують ясна і пародонтальні кишені [24]. Є дані [25], що активація процесів ПОЛ є важливим патофізіологічним механізмом розвитку ЕІ. Надмірна ліпопероксидація супроводжується накопиченням продуктів пероксидного окиснення та виснаженням резервів АОС. Продукти ПОЛ ушкоджують мембрани клітин та внутрішньоклітинні органели, що супроводжується деструктивними змінами тканин, гіперензимемією та накопиченням токсичних речовин.

Крім того, особливістю пародонтопатогенної мікрофлори є висока вірулентність і токсичність. На зовнішній стінці однієї грамнегативної бактерії може міститись до 3,5 млн молекул ліпополісахаридного ендотоксину. Після загибелі клітин ендотоксини цих бактерій залишаються біологічно активними молекулами і, разом з ушкодженням тканин, провокують активацію мононуклеарних фагоцитів, призводять до виділення величезної кількості біологічно активних речовин, які викликають розвиток запальної відповіді у тканинах пародонта. Отже, сам пародонт стає вогнищем формування токсичних метаболітів, які в надлишковій концентрації не лише мають токсичний вплив на тканини пародонта, погіршуючи клітинний обмін, а і провокують суттєві розлади метаболічних процесів в організмі [26, 582].

Інтегральним показником ендотоксемії є кількість МСМ – гетерогенної групи речовин різноманітної структури з молекулярною масою від 300 до 5000 Да [583]. ЕІ не лише супроводжує більшість коморбідних захворювань, але і є важливим фактором їх патогенезу та в багатьох випадках визначає можливі несприятливі наслідки, адже важливою особливістю МСМ вважають їх високу біологічну активність (нейротоксичність, сприяють гемолізу еритроцитів, інгібують еритропоез та ензимну активність, викликають стан вторинної імуносупресії) [584]. Також МСМ здатні блокувати рецептори клітин, зв'язуючись з активними центрами молекули альбуміну, конкуруючи з регуляторними пептидами і, таким чином, порушуючи процес гуморальної регуляції [585].

Встановлено, що вміст МСМ у сироватці крові та гомогенаті пародонта щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта достовірно збільшився відносно контрольної групи. Подібні результати отримали й інші дослідники. Так, Н. І. Григ у хворих на генералізований пародонтит I ступеня, порівняно з відносно здоровими особами, встановила підвищення рівня МСМ на 16 %, при II ступені – на 37 %, що підтвердило наявність ЕІ, яка обтяжує перебіг ГП. Вираження ЕІ при цьому корелювало ( $r=0,72$ ) зі ступенем розвитку патологічного процесу в пародонті [26]. Іntenсифікацію показників ЕІ в щурів з пародонтитом відносно інтактних тварин встановили й інші дослідники [586].

Тиреоїдна дисфункція зумовила більш виражене підвищення вмісту МСМ у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом відносно еутиреоїдних тварин, що свідчить про посилення ЕІ, особливо виражене за умови гіпертиреозу. Причинами

цього можуть бути надмірний розпад ОМП, а також порушення їх метаболізму, зокрема з участю лізосомальних гідролаз, і виведення даних продуктів.

Перекисна деградація макромолекул білкової природи, посилена генерація оксиду азоту і підсилення протеолітичних процесів та ендогенної інтоксикації у тканинах пародонта внаслідок розвитку запалення після введення ЛПС можуть створювати передумови для виникнення автоімунних реакцій і появи протиорганних антитіл [587, 588]. Очевидно, що вищеназвані причини і зумовили зареєстроване нами достовірне підвищення у сироватці крові щурів з пародонтитом вмісту імуноглобулінів класу G. Відомо, що саме цей клас імуноглобулінів найбільшою мірою бере участь в утворенні циркулюючих імунних комплексів. Перед тим як елімінувати з організму, ЦІК справляють певний патогенний вплив на тканини. Показано, що у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом концентрація ЦІК у крові різко зростає (в 2,3 раза). Ми також спостерігали достовірне підвищення рівнів імуноглобулінів класів A і M у сироватці тварин, яким моделювали ліпополісахаридний пародонтит. На роль порушень з боку гуморального імунітету в патогенезі пародонтиту вказується в роботах [589–591]. K. Tolo та K. Schenck, 2005 за допомогою імуноферментного аналізу визначили сироваткові рівні IgG-, IgA- і IgM-антитіл до екстрактів основних збудників пародонтиту в суб'єктів із здоровим пародонтом, пацієнтів з гінгівітом і пацієнтів з пародонтитом [592]. У переважній більшості пацієнтів з пародонтитом були значно підвищені рівні IgG- і IgA-антитіл до одного або більше бактеріальних антигенів.

Отже, можемо констатувати, що у патогенезі ліпополісахаридного запалення тканин пародонта важлива роль належить порушенням гуморальної ланки імунної системи. Наявність коморбідної патології зумовлює більш виражені порушення гуморальної ланки імунної системи.

Розвиток запалення в пародонті тісно пов'язаний зі системними процесами в організмі, які характеризуються запальною відповіддю. У відповідь на хронічну присутність бактерій зубного нальоту імунозапальна реакція, яка розвивається в тканинах ясен та пародонта, призводить до руйнування структурних елементів пародонта і, в кінцевому підсумку, до появи клінічних ознак пародонтиту [593]. Водночас пародонтопатогенна мікрофлора є джерелом ендотоксинів, які, крім безпосередньої шкідливої дії на тканини пародонта, потрапляючи в кров, стимулюють підвищення продукування прозапальних цитокінів на системному рівні.

За даними M. Duvina та співавторів, прогресивна деструкція кісткової і сполучної тканин у пацієнтів з пародонтитом пов'язана з комбінацією цитокінів, таких, як IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  і простагландину E2 [594], що активують остеокластогенез та резорбцію кісткової тканини остеокластами, а посилення міграції макрофагів під впливом цитокінів підвищує деструктивні процеси в пародонті. Прозапальні цитокіни, потрапляючи в системний кровообіг, індукують продукування MMP, які, у свою чергу, спричиняють деструкцію сполучної тканини та подальше руйнування альвеолярної кістки, активуючи резидентні клітини пародонта [595]. Водночас

існує думка, що рівень цитокінів у ясенній рідині та периферійній крові не завжди корелює з процесами кісткового ремоделювання [596].

Результати наших досліджень показали, що вміст TNF- $\alpha$  в сироватці крові щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта без супутньої патології вірогідно збільшився відносно контрольної групи як у сироватці крові, так і в гомогенаті пародонта. Д. В. Шмідт у своєму дослідженні змін рівня цитокінів у ясенній рідині пацієнтів із хронічним пародонтитом також виявив виражене зростання вмісту TNF- $\alpha$ , що більш ніж у 7 разів перевищував рівень здорових осіб [597]. Аналогічні результати отримали і В. Al-Ghurabi та співавтори, які встановили підвищення вмісту TNF- $\alpha$  у хворих на хронічний пародонтит [598].

При вивченні *in vitro* впливу TNF- $\alpha$  на проліферацію культури остеобластів людини було показано, що в низьких дозах він стимулює її, при введенні ж у великих дозах або протягом тривалого часу – значно пригнічує [599]. Крім того, TNF- $\alpha$  гальмує диференціювання клітин-попередників остеобластів. Цей ефект здійснюється завдяки інгібуванню ним фактора диференціювання остеобластів RUNX2 (Runt related transcription factor 2) [600].

Відомо, що синтез TNF- $\alpha$  у тканинах ясен може активувати інший цитокін – IL-1 [601]. Показано, що при прогресуванні ХГП в тканинах пародонта і ясенній рідині підвищується вміст IL-1 [602–604]. Збільшена його секреція, мабуть, порушує механізми зворотного зв'язку, що обмежують запалення, і це зумовлює формування масивних кишень у ділянці зубоясенної борозни і деградацію тканин пародонта. Діючи на клітини ендотелію, IL-1 збільшує синтез молекул адгезії для нейтрофілів і моноцитів, що забезпечує їх мобілізацію у тканинах пародонта, а у фібробластах посилює продукування колагенази, яка руйнує зубоясенні прикріплення, а також стимулює остеокласти в кістковій тканині щелеп.

У своїх дослідженнях ми відмітили вірогідне зростання вмісту IL-1 $\beta$  як у сироватці крові, так і в гомогенаті пародонта, хоча й менш виражене, ніж зміни вмісту TNF- $\alpha$ . Наші результати співзвучні з даними В. Al-Ghurabi та співавторів, які встановили підвищення вмісту IL-1 $\beta$  у хворих на ГП [598]. На відміну від цього, інші дослідники не виявили вірогідних змін вмісту IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$  у пацієнтів із хронічним пародонтитом і здорових осіб [605, 606].

Серед великої групи цитокінів IL-4 посідає особливе місце, позаяк проявляє як про-, так і протизапальну дію. Він є протизапальним цитокіном, що пригнічує диференціювання остеобластів та резорбцію кістки. Цей цитокін інгібує NF- $\kappa$ B-залежні процеси, пов'язані з активатором рецептора NF- $\kappa$ B (RANK), його лігандом (RANKL) і хибним рецептором остеопротегерину, які є важливими регуляторами резорбтивної активності остеокластів [607].

Встановлено, що вміст IL-4 у сироватці крові щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта зменшився на 40,4 %, а в гомогенаті пародонта – на 49,9 % відносно контрольної групи. На противагу цьому, А. Березнякова та В. Черемішина спостерігали вірогідне його підвищення в сироватці крові щурів із змодельованим пародонтитом за рахунок високоуглеводної дієти [608].

Публікації про вміст у тканинах пародонта такого цитокіну, як IL-10, не численні [609]. Ми встановили, що його вміст у сироватці крові щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта без супутньої патології вірогідно зменшився на 51,3 %, а в гомогенаті пародонта – на 56,9 % відносно контрольної групи. Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень Д. В. Шмідта, який виявив дворазове зниження вмісту IL-10 в ясенній рідині за умови ГП відносно контрольної групи [597].

За умови ліпополісахаридного запалення у тканинах пародонта на тлі тиреоїдної дисфункції встановлено більш виражене гіперпродукування прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) на тлі зменшення вмісту протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) як у гомогенаті пародонта, так і в сироватці крові. Зіставляючи дані цитокінового профілю в гіпер- та гіпотиреоїдних щурів, більш виражені зміни виявили за умови гіпертиреозу.

Активну участь у розвитку запальних реакцій у пародонті, спричинених мікробними ліпополісахаридами, беруть нейтрофіли, будучи першою лінією неспецифічного протимікробного захисту. Вони мобілізуються та надходять до вогнища запалення або інфекції; при цьому успішна елімінація збудників залежить від посилення їх фагоцитарної активності. Більше того, ендотоксини спричиняють активацію моноцитарно-макрофагальної системи та iNOS – ключового ензиму макрофагів, який потужно індукується у відповідь на дію прозапальних чинників [610].

Після стимуляції нейтрофілів усередині цих клітин виникає каскад оксидативних реакцій («респіраторний вибух»). При цьому утворюється величезна кількість вільних радикалів, які мають виражений бактерицидний ефект. Гранули нейтрофілів містять цілий спектр субстанцій, дія яких спрямована на руйнування клітинної стінки бактерій (лізоцим, лактоферин), та гідролітичних ензимів (протеази, пептидази, оксидази, дезоксирибонуклеази і ліпази) [611].

Тому важливим у розумінні патогенезу пародонтиту є визначення функціонального стану нейтрофілів крові. Під час досліджень ми спостерігали підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів крові з одночасним зменшенням їх поглинальної функції у тварин з ліпополісахаридним запаленням пародонта відносно контрольної групи. Кількість диформастано-позитивних клітин у тварин із змодельованим пародонтитом вірогідно збільшилася як у спонтанному, так і в активованому НСТ-тесті відносно контрольної групи. При цьому показник резерву вірогідно не змінився. При підрахунку коефіцієнта метаболічної активації встановлено його виражене зростання.

Дані, які ми отримали, співзвучні з результатами Є. В. Мокренка та П. Д. Шабанова, які спостерігали на тлі експериментального запально-дегенеративного ураження м'яких тканин пародонта вірогідне збільшення фагоцитарного числа на 26 % і показника завершеності фагоцитозу на 22 % при зниженні на 31 % кількості нейтрофілів, що беруть участь у фагоцитозі. Водночас показники спонтанного й активованого НСТ-тесту зростали [612]. Досліджуючи показники спонтанного НСТ-тесту, Т. М. Ахкамова та співавтори встановили, що у всіх пацієнтів із ХГП вони

були вірогідно вищими порівняно зі здоровими особами, хоча і знижувалися в міру збільшення ступеня тяжкості захворювання [613].

Експериментальний ліпополісахаридний пародонтит на тлі тиреоїдної дисфункції характеризувався вірогідно нижчою фагоцитарною активністю нейтрофілів крові та змінами їх функціональної і метаболічної активності відносно еутиреоїдних тварин.

В. М. Babior висунув припущення, що нейтрофіли відіграють важливу роль у фагоцитозі бактерій за допомогою «респіраторного вибуху» (опосередковано через НАДФ-оксидазний комплекс); це спричиняє утворення АФО та, відповідно, оксидативний стрес у тканинах пародонта. Під дією АФО, які впливають на щіточкову облямівку остеокластів, відбувається резорбція кісткової тканини [614].

Е. Mezosi та співавтори показали, що гормони ЩЗ стимулюють утворення вільних радикалів та призводять до порушення фагоцитозу, який здійснюють поліморфноядерні нейтрофіли; це спостерігають, головним чином, у пацієнтів з гіпотиреозом [615].

Зміни функціональної і метаболічної активності нейтрофілів крові, які ми спостерігали під час дослідження, узгоджуються з даними науковців, які відзначали зниження функціональних резервів фагоцитуючих клітин як у тканинах пародонта, так і в крові за умови гіпо- та гіпертиреозу. Так, Н. Н. Маянська та співавтори [616] визначали функціональну активність нейтрофілів крові в інтактних тварин і щурів з експериментальною дисфункцією ЩЗ. Результати спонтанного НСТ-тесту показали, що кількість диформастано-позитивних клітин у щурів з гіпотиреозом була приблизно такою ж, як і в інтактних тварин, проте функціональні резерви (за індексом стимуляції) в них були меншими. Таке ж зниження рівня функціональних резервів, але на тлі підвищення нестимульованої біоцидності нейтрофілів, спостерігали у тварин з гіпертиреозом.

Одночасне зниження показників спонтанного й активованого НСТ-тестів вказує на ураження бактерицидних систем фагоцитів. Відомо, що руйнація поглинених мікробів і вірусів фагоцитами відбувається із залученням оксигенозалежних механізмів у результаті дії на поглинений об'єкт супероксид-аніон-радикала, гідроген пероксиду, синглетного кисню, гідроксильних радикалів, які утворюються за рахунок активації метаболічних процесів у клітині. Зниження бактерицидної активності фагоцитів здатне призводити до виживання бактерій, їх розмноження і хронізації запального процесу [92].

АФО, що генеруються активованими нейтрофілами у відповідь на вплив пародонтопатогенної мікрофлори, безпосередньо спричиняють ураження тканин пародонта. Результати наших досліджень показали, що генерація АФО нейтрофілами крові щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта достовірно збільшилася. Ці дані узгоджуються зі спостереженнями декількох дослідників, які повідомили про прямий кореляційний зв'язок між ушкодженням тканин пародонта та високим рівнем АФО [617]. Гіпоксія та запалення зумовили високу їх експресію в первинних фіброблестах періодонтальної зв'язки [618].



Зміни вмісту ТГ можуть призводити до змін генерації АФО [619]. Вплив гормонів ЩЗ на метаболічні процеси прямо та опосередковано пов'язаний з утворенням АФО й окисативним стресом [620]. По-перше, до загальних метаболічних ефектів ТГ належить відносно посилення основного обміну, яке супроводжується підвищенням інтенсивності як катаболічних, так і анаболічних реакцій. Це призводить до збільшення енерговитрат, мобілізації енергоємних речовин, їх окиснення задля генерації енергії, зростання споживання кисню, а також утворення і вивільнення тепла. Хоча гормони ЩЗ безпосередньо не визначають стан дихального ланцюга мітохондрій [621], стимуляція ТГ сприяє посиленню процесів розщеплення АТФ і збільшенню таким чином кількості доступного аденозиндифосфату. Здавалося, що це мало б зменшити генерацію АФО. Однак при цьому гормони ЩЗ також сприяють виникненню стану відновлення в клітині, збільшуючи кількість доступних енергоємних речовин та екстрамітохондріальне утворення АТФ і НАДФ, які, у свою чергу, сприяють відновленню компонентів дихального ланцюга мітохондрій. Крім цього, встановлено, що гормони ЩЗ стимулюють синтез компонентів дихального ланцюга мітохондрій, ще більш поглиблюючи стан відновлення.

Окрім відомої енергетичної функції, яку раніше вважали основною для мітохондрій, дані органели не лише приймають та координують проапоптотичні сигнали, але і самі виробляють їх. При цьому окиснені субстрати мітохондрій використовують для формування мембранного потенціалу у вигляді протонного градієнта на їх внутрішній мембрані [622]. Трансмембранний потенціал може характеризувати як функцію мітохондрій, так і стан усієї клітини. Результати наших досліджень показали вірогідне збільшення кількості нейтрофілів крові зі зниженим  $\Delta\Psi_m$  за умови ліпополісахаридного запалення пародонта.

Токсичні метаболіти, а також продукти ініційованої ними ліпопероксидації порушують окиснення субстратів дегідрогеназами, транспорт електронів по дихальному ланцюгу, викликаючи роз'єднання дихання та окиснювального фосфорилування. Незворотні порушення у структурі та функціонуванні мітохондрій, спричинені дією надмірної кількості АФО, зумовлюють зсув енергетичного метаболізму в бік зростання інтенсивності гліколізу і пригнічення окиснювального фосфорилування [623].

Активність СДГ у мітохондріях нейтрофілів крові щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта вірогідно зменшилася відносно контрольної групи, а активність ЦХО при цьому не зазнала вірогідних змін. Моделювання пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції супроводжувалося більш вираженим інгібуванням процесів енергозабезпечувального окиснення в нейтрофілах крові відносно щурів з ліпополісахаридним пародонтитом без супутньої патології, на що вказують вірогідно нижчі значення активності СДГ та ЦХО в мітохондріях нейтрофілів крові за умови як гіпертиреозу, так і гіпотиреозу.

Отже, інтенсивність процесів енергозабезпечення за умови пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції вірогідно знижується, що в кінцевому результаті призводить до «енергетичного голоду». Багато дослідників відзначає складні зв'язки

між ефектами ТГ і функцією мітохондрій. Так, S. Vidali та співавтори стверджують, що гормони ЩЗ діють як ключові регулятори енергетичного обміну людини і стимулюють мітохондріальну активність та біогенез у різних органах [624]. Є дані, що прогресування ГП багато в чому зумовлене порушенням регуляторних механізмів клітинної проліферації, диференціації та апоптозу в слизовій оболонці ясен під впливом численних факторів агресії [625, 626].

Результати, які ми отримали, вказують на вірогідне збільшення кількості нейтрофілів крові з ознаками апоптозу в щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта. Наші дані співзвучні з результатами досліджень інших науковців. Так, А. П. Парахонський та співавтори спостерігали 39 пацієнтів з пародонтитом. Аналізуючи основний маркер апоптозу клітин – цитохром С, дослідники встановили, що вміст цього протеїну зростає на початкових стадіях пародонтиту та знижується на більш пізніх стадіях цього захворювання. Оскільки основними клітинними елементами ясенної (кревікулярної) рідини є лейкоцити, можна припустити, що виявлений під час дослідження цитохром С має лейкоцитарне походження [627].

А. К. Саркисов та співавтори обстежили 40 пацієнтів з ГП без загальносоматичної патології і встановили підвищення рівня маркера апоптозу – анексіну V в ротовій рідині [628]. Для визначення взаємозв'язку апоптотичних процесів і стану тканин пародонта дослідники провели кореляційний аналіз, за результатами якого виявили статистично вірогідні взаємозв'язки середньої сили між рівнем анексіну V і значенням пародонтальних індексів, що відображає роль інтенсифікації апоптозу в прогресуванні запально-деструктивних змін пародонта.

Тиреоїдна дисфункція посилює ініціацію програмованої загибелі нейтрофілів крові, особливо за умови гіпертиреозу, що підтверджується вірогідним переважанням нейтрофілів крові з ознаками апоптозу в гіпертиреоїдних щурів відносно тварин з пародонтитом без супутньої патології і тварин з пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Провідну роль у патогенезі пародонтиту відіграють порушення кісткового метаболізму, який підтримується за рахунок рівноваги процесів резорбції, та формування кісткової тканини, що відображають зміни «кісткового обороту». Біохімічними маркерами кісткоутворення є протеїни, що відображають активність остеобластів, побічні продукти синтезу колагену, матриксні протеїни або ензими остеобластів [629]. Стан кісткового метаболізму ми визначали за активністю фосфатаз: лужної як маркера функціонування остеобластів та кислої як маркера інтенсифікації діяльності остеобластів. Установлено, що в щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта без супутньої патології активність КФ зростала як у сироватці крові, так і в гомогенаті пародонта відносно контрольної групи. Що стосується активності ЛФ, то цей показник у сироватці крові вірогідно зменшувався, а в гомогенаті пародонта – збільшувався щодо контрольної групи.

У щурів з пародонтитом на тлі гіпертиреозу активність КФ як у сироватці крові, так і в гомогенаті пародонта вірогідно була більшою, ніж в еутиреоїдних тварин. При цьому активність ЛФ у гомогенаті пародонта вірогідно перевищувала

показники контрольної групи у 8,1 раза, а показники еутиреоїдних тварин – у 4,7 раза. У щурів з пародонтитом на тлі гіпотиреозу активність КФ у сироватці крові вірогідно не змінювалася відносно контрольної групи, а в гомогенаті пародонта – вірогідно зростала. При цьому активність ЛФ у гомогенаті пародонта вірогідно перевищувала показники контрольної групи у 3,4 раза, а показники еутиреоїдних тварин – в 1,9 раза.

Слід відмітити, що спрямування змін активності фосфатаз у нашому дослідженні не є традиційним. Зазвичай негативні фактори зовнішнього та внутрішнього середовища зумовлюють зниження активності ЛФ на тлі підвищення активності КФ. Ми встановили зростання активності КФ у гомогенаті пародонта тварин усіх дослідних груп, що свідчить про активацію процесу гідролізу мінеральних складових альвеолярної кістки за умови ліпополісахаридного запалення пародонта. При цьому активність ЛФ також збільшувалась. Оскільки цей ензим є маркером функціональних можливостей остеобластів, які синтезують нову кісткову тканину, то зростання його активності можна пояснити компенсаторною реакцією кісткової тканини на підвищені процеси резорбції [630].

Остеокальцин розглядають як один з найінформативніших біохімічних маркерів формування кісткової тканини та швидкості «кісткового обороту» [230]. Ми встановили, що у тварин з ліпополісахаридним запаленням пародонта вміст остеокальцину в сироватці крові вірогідно не змінювався, а в гомогенаті пародонта збільшувався відносно контрольної групи. У тварин з пародонтитом на тлі тиреоїдної дисфункції вміст остеокальцину в гомогенаті пародонта вірогідно перевищував показник еутиреоїдних тварин за умови як гіпертиреозу, так і гіпотиреозу. Проте максимально вміст остеокальцину змінився в гіпертиреїдних щурів.

Неоднаправлені зміни активності ЛФ і вмісту остеокальцину в нашому дослідженні можна пояснити тим, що ці два показники не відображають ідентичних аспектів кісткоутворення [631]. Що стосується змін вмісту остеокальцину в зубоясенній рідині за умови пародонтиту, то дані літератури є суперечливими. Так, K. Kunimatsu та співавтори не виявили підвищення вмісту остеокальцину в зубоясенній рідині пацієнтів з гінгівітом, проте встановили позитивні кореляційні зв'язки між вмістом остеокальцину в зубоясенній рідині та клінічними параметрами в пацієнтів з пародонтитом [632]. A. J. Lee та співавтори продемонстрували аналогічні рівні остеокальцину в зубоясенній рідині на уражених і здорових ділянках у хворих на хронічний пародонтит [633]. A. N. Wilson та співавторам не вдалося виявити остеокальцину в зубоясенній рідині пацієнтів з нелікованим пародонтитом [634]. З іншого боку, K. Nakashima та співавтори [635] встановили підвищений вміст остеокальцину в зубоясенній рідині на ділянках з пародонтитом відносно неуразених ділянок та уражених гінгівітом. S. Veserik та співавтори виявили зниження вмісту остеокальцину за умови пародонтиту щодо здорових пацієнтів. Ці дані можуть вказувати на патологічний «кістковий оборот» за умови пародонтиту.

Таким чином, експериментальний ліпополісахаридний пародонтит супроводжувався порушеннями метаболізму кісткової тканини за рахунок підвищення

як процесів резорбції, так і процесів кісткоутворення. Пародонтит на тлі гіпертиреозу характеризувався більш вираженими порушеннями кісткового метаболізму через одночасне посилення процесів резорбції та кісткоутворення. Пародонтит на тлі гіпотиреозу супроводжується гальмуванням процесів резорбції кісткової тканини та менш вираженим кісткоутворенням.

Важливу роль у патогенезі пародонтиту відіграє порушення метаболізму СТ, яка становить основу тканин пародонта. Міжклітинний матрикс СТ представлений волокнистими структурами, а також гелеутворювальним середовищем, яке формують ГАГ [636]. Запалення супроводжується порушенням мікроциркуляції, посиленням явищ ексудації і клітинної інфільтрації, що сприяє деполімеризації основної речовини СТ, руйнуванню колагену, порушенню транскапілярного обміну [637].

Мікробні ензими (гіалуронідаза, хондроїтинсульфатаза, протеаза, глюкуронідаза, колагеназа) викликають деполімеризацію протеогліканів та ГАГ основної речовини пародонта і порушення їх ресинтезу, внаслідок чого стає можливою інвазія ендотоксинів у тканини [19]. Тому деполімеризація біополімерів СТ є важливою ланкою патогенезу дистрофічно-запальних процесів пародонта.

У щурів з ліпополісахаридним запаленням пародонта встановлено вірогідне підвищення колагенолітичної активності та вмісту вільного гідроксипроліну в сироватці крові. Колаген – основний структурний протеїн міжклітинного матриксу сполучної тканини пародонта. Регулятором метаболізму колагену є фермент колагеназа, яку в нормі синтезують клітини сполучної тканини (фібробласти і макрофаги), вона існує в чотирьох ізоформах і залежить від співвідношення в міжклітинному матриксі її активаторів та інгібіторів. Серед активаторів особливу роль відіграють плазмін, калікреїн і катепсин В, що зумовлює її активацію при запальних процесах [638]. Активація колагенлізу при експериментальному пародонтиті відображає посилення катаболічних процесів у структурах СТ пародонта, що відіграє певну роль у порушенні його підтримувальної функції, про що свідчить зменшення вмісту колагену в тканинах пародонта [639].

Про посилення катаболічних процесів у сполучнотканинних структурах пародонта за умови ліпополісахаридного запалення свідчать і зростання вмісту маркерів деструкції глікопротеїнів (сіалових кислот та вільної фукози) та підвищення вмісту маркерів розпаду протеогліканів (ГАГ). Це зумовлює не лише дезорганізацію колагенових структур СТ, але і деполімеризацію компонентів органічного матриксу та порушення їх ресинтезу. З одного боку, цьому сприяє вироблення патогенними мікроорганізмами екзотоксинів і гістолітичних ензимів, що викликає деполімеризацію колагену, протеогліканів та глікопротеїнів, з іншого – деструкція СТ пов'язана з ендогенною активацією матриксних металопротеїназ, плазміну, реакції серинових протеїназ поліморфноядерних лейкоцитів і їх фагоцитарною активністю у відповідь на генерацію прозапальних цитокінів [178]. Деструкція біополімерів СТ також може бути пов'язана з розвитком оксидативного стресу в тканинах пародонта, що викликає окиснювальну модифікацію протеїнів і вугле-

водів або ж індукує вироблення гістолітичних ензимів внаслідок активації редокс-чутливих транскрипційних факторів (NF- $\kappa$ B).

Тиреоїдна дисфункція зумовила більш виражене посилення руйнування СТ за умови ліпополісахаридного запалення пародонта, що підтверджується вірогідним переважанням показників катаболізму СТ відносно еутиреоїдних щурів (як при гіпертиреозі, так і при гіпотиреозі). Слід відмітити, що при зіставленні показників катаболізму СТ в гіпер- і гіпотиреоїдних щурів вони виявились вірогідно вищими в гіпертиреоїдних тварин (за винятком вмісту ГАГ). Літературні дані вказують на регуляторний вплив ЩЗ на процеси обміну речовин як у кістковій, так і в сполучній тканинах [640–642]. Трийодтиронін стимулює процеси проліферації, диференціації та апоптозу остеобластів, а також збільшує експресію колагену I типу. B. Ziegelhoffer-Mihalovicova та співавтори продемонстрували, що через 72 год після ін'єкцій трийодтироніну в тканині серця щурів спостерігали збільшення вмісту матричної рибонуклеїнової кислоти проколагену I і III типів [643]. Тироксин може також впливати на процеси ремоделювання кісткової та сполучної тканин завдяки стимуляції секреції простагландинів [227]. Було доведено, що  $T_4$  знижує підвищений рівень гіалуронової кислоти в шкірі хворих на мікседему [644].

У тварин, яким моделювали ліпополісахаридний пародонтит на фоні цукрового діабету, ми також спостерігали найбільш виражені зміни активності фосфатаз. Про негативний вплив діабету на перебіг пародонтиту свідчить той факт, що у тварин з поєднаною патологією показники активності ферментів погіршувалися достовірно порівняно з такими у тварин з пародонтитом без діабету. Очевидно, що індуковані гіперглікемією дефіцит остеоїду і зниження активності остеобластів, з одного боку, та зумовлений ЛПС оксидативний і нітрооксидативний стрес з наступним пригніченням синтетичних процесів у сполучній тканині пародонта – з іншого, і стали причиною глибокого пригнічення активності ЛФ у тканинах ясен щурів з поєднаною патологією. Різка підвищення активності КФ у крові та пародонті тварин з пародонтитом на фоні діабету є, очевидно, наслідком одночасної активації остеокластів і процесів остеорезорбції під впливом ЛПС і гіперглікемії, а також деструкції клітинних мембран і посиленого виходу ферменту в кров. Подібні результати отримані також в роботі О. В. Крижалко [645]. Дослідник показав, що активність КФ в ротовій рідині у дітей зі здоровим пародонтом, хворих на діабет, була вищою за такий показник у соматично здорових дітей, а у дітей з пародонтитом на тлі діабету даний показник був істотно вищим, ніж у дітей з діабетом без запалення ясен. Активність ЛФ в ротовій рідині у дітей без пародонтиту, хворих на діабет, а також у дітей з пародонтитом і з цукровим діабетом була нижчою, ніж аналогічний показник у дітей контрольної групи зі здоровим пародонтом.

У щурів зі стрептозотоциновим діабетом ми спостерігали достовірне зростання показників інтенсивності катаболізму глікопротеїнів і протеогліканів. Про посилений розпад глікопротеїнів при діабеті свідчать також результати, отримані в роботі [646]. Автор продемонстрував, що у крові хворих на діабет котів збільшується вміст сіалових кислот і хондроїтинсульфатів, що, можливо, є наслідком

фібротичних змін у тканинах. Більшість робіт також підтверджує факт активації катаболізму протеогліканів при цукровому діабеті. Зокрема, Г. А. Пауль, 2007 [647] показав, що при цукровому діабеті сумарна екскреція глікозаміногліканів зростає більш ніж в 2 рази, що пов'язано з порушенням обміну протеогліканів. У роботах [648, 649] було показано, що посилення розпаду протеогліканів (збільшення рівня глікозаміногліканів) у хворих на діабет залежить від ступеня тяжкості хвороби, ступеня гіперглікемії і наявності судинних ускладнень. С. В. Протасова та ін., 2010 [650] також дійшли висновку, що при діабеті в обміні сіалоглікопротеїнів і протеогліканів переважають катаболічні процеси, про що свідчить підвищення у слизовій шлунка і печінці щурів, яким вводили алоксан, вільних сіалових кислот і глікозаміногліканів. Хронічна гіперглікемія призводить до неферментативного глікозилювання білків, поліолового шляху метаболізму глюкози, прямої глюкозотоксичності [651]. При цьому продукти реакції незворотно зв'язуються з білками, що призводить до синтезу протеогліканів і глікопротеїнів зі зміненою структурою. Поява в судинному руслі таких модифікованих білків зумовлює патологічні імунні реакції і викликає антитілоутворення до них. Можливо, це було однією з причин виявленого нами збільшення вмісту імуноглобулінів і циркулюючих імунних комплексів у крові щурів з діабетом. Вищеописані механізми негативного впливу хронічної гіперглікемії на обмін глікопротеїнів і протеогліканів, очевидно, і стали причиною того факту, що у сироватці тварин, яким моделювали пародонтит на фоні діабету, концентрація сіалових кислот і глікозаміногліканів була достовірно вищою порівняно з нормоглікемічними щурами з пародонтитом.

Особливості метаболізму колагену при діабеті ми вивчали за вмістом вільного оксипроліну в сироватці крові та колагенолітичною активністю сироватки крові. Обидва показники підвищувалися при моделюванні діабету, що говорить про превалювання процесів резорбції над процесами синтезу кісткової тканини, а також про збільшення інтенсивності обміну колагену в сполучній тканині. Відомо, що сумарна колагенолітична активність складається з активності лізосомальних ферментів і ферментів нелізосомального походження, насамперед матричних металопротеїназ (колагеназ, желатинази) і катепсинів. Є повідомлення про збільшення активності деяких ферментів цієї групи при цукровому діабеті. Очевидно, що підвищення сироваткової колагенолітичної активності пов'язано з виходом ферментів з тканин в кров'яне русло в результаті зміни проникності клітинних мембран [652]. Як і у випадку з обміном глікопротеїнів і протеогліканів, наявність у тварин цукрового діабету суттєво погіршила показники інтенсивності дезорганізації колагенових структур при введенні ЛПС. Можливо, що глікозильований колаген, який утворюється при тривалій гіперглікемії, легше піддається деградації при виникненні запальної реакції, стимульованої ліпополісахаридом.

При розвитку пародонтиту на фоні супутнього гепатиту та атрофічного гастриту інтенсивність процесів деструкції сполучної тканини і остеорезорбції у пародонті суттєво перевищувала інтенсивність остеосинтезу і формування сполучної тканини та була вищою відносно даних тварин із пародонтитом без супутньої патології.

Темпи руйнування тканин пародонта при захворюванні залежать і від ана-томо-фізіологічних особливостей пародонта. Незважаючи на велику кількість досліджень, проблема морфогенезу ХГП залишається на сьогодні невіршеною, адже в клінічних умовах неможливо отримати фрагменти всіх тканин пародонта для дослідження на різних стадіях захворювання [27].

Під час гістологічних досліджень компонентів пародонта при експериментальному ліпополісахаридному запаленні ми спостерігали реорганізацію всіх його структурних компонентів. Реакція судинного русла на змодельований пародонтит проявлялася розширенням, кровонаповненням вен та гемокапілярів, звуженням просвітів і потовщенням стінки артерій, що, ймовірно, погіршує трофіку клітин епітеліальної пластинки, сполучної тканини слизової оболонки, при цьому відзначали набряк аморфної речовини й uszkodження волокнистих структур.

Під час ультраструктурних досліджень компонентів пародонта щурів за умови ліпополісахаридного запалення встановлено значні деструктивні зміни клітин епітеліальної пластинки вільної та прикріпленої частин ясен з пікнозом ядер, деструкцією органел, порушенням структури контактів і розширенням міжклітинних просторів. У мікросудинах ясен та періодонта відзначали кровонаповнення, сладжі, uszkodження стінки. Порушення мікроциркуляції призводило до набряку основної речовини ясен і періодонта, виявлено зміни ультраструктури клітинних елементів та uszkodження волокнистих структур.

О. В. Копчак та співавтори [653] електронно-мікроскопічно встановили, що в пацієнтів з ГП активізувались медіатори запалення внаслідок підвищення продукування їх мастоцитами з подальшою дегрануляцією. Крім того, дослідники спостерігали порушення цілісності внутрішнього вистелення окремих ланок гемомікроциркуляторного русла з накопиченням в інтерстиції клітинного детриту та деполімеризованих протеїно-глікозаміногліканових комплексів, що вказує на розвиток дистрофічно-деструктивних процесів при цій патології. Подібні результати при електронно-мікроскопічному дослідженні пародонта в пацієнтів з ГП отримали С. А. Огієнко та співавтори, які також зауважили набряк усіх сполучнотканинних складових пародонта, зміни в стінці гемосудин і виражений паравазальний набряк [654].

За умови експериментального пародонтиту на тлі гіпотиреозу встановлено деструктивні та некротичні зміни епітеліальної і власної пластинок ясен, періодонта, судин, альвеолярного відростка та цементу кореня зуба, що свідчить про пригнічення пристосувально-компенсаторних і репаративних процесів, що, ймовірно, мають незворотний характер. Субмікроскопічні дослідження при цьому встановили глибокі порушення ультраструктури епітеліоцитів, клітин фібробластичного та лейкоцитарного рядів, в яких проявлялися ознаки апоптозу та некрозу. Значної деструкції та лізису зазнали волокнисті структури і компоненти аморфної речовини сполучної тканини власної пластинки прикріпленої та вільної частин ясен та, особливо, періодонта. Недостатність функціонування судин мікроциркуляторного русла всіх складових пародонта проявлялась uszkodженням

та деформацією стінки з десквамацією ендотелію, набряком, стоншенням базальної мембрани, визначалися стази, тромбоутворення, спазмування.

Є дані, що у тканинах пародонта при експериментальному гіпотиреозі відбуваються дистрофічні, атрофічні й деструктивні зміни паренхіматозних структур, слабо виражені репаративні процеси, зумовлені, ймовірно, зниженням рівня основного обміну, сповільненням окиснювально-відновних процесів, «метаболічною депресією» та, як наслідок, гіпоксією тканин, спостерігають муцинозний набряк строми. У результаті порушення росту і диференціювання клітин та тканин уповільнюється фізіологічна регенерація. Надлишок ГАГ змінює колоїдну структуру тканин, підсилює їх гідрофільність, що призводить до набухання і розпушування колагенових волокон. При цьому хромotropні речовини вивільнюються із зв'язків з протеїнами і накопичуються переважно в міжклітинній речовині з подальшим заміщенням колагенових волокон слизоподібними масами. Через муцинозний набряк проміжної речовини спостерігають стиснення клітин, дистрофію, некробіоз, некроз і атрофію. Ці зміни відбуваються в епітелії та власній пластинці слизової оболонки, в шарі одонтобластів, пульпі зуба, тканинах періодонта [216].

Під час гістологічних досліджень компонентів пародонта за умови ліпополісахаридного запалення на тлі гіпертиреозу встановлено більш виражені відносно еутиреодних щурів ознаки розвитку деструктивних і запальних змін у м'яких та щільних тканинах пародонтального комплексу, що проявилися утворенням глибоких пародонтальних кишень з перфорацією в більш глибокі тканини, порушенням мікроциркуляції, а також порушенням стромально-судинних взаємодій, які прогресували від зворотної до незворотної дезорганізації сполучної тканини пародонта. Субмікроскопічні дослідження при цьому встановили більш виражені деструктивно-дегенеративні й запальні зміни епітеліальної та власної пластинок усіх ділянок ясен і періодонта, ушкодження ядер та цитоплазми кератиноцитів, фібробластів, лейкоцитів, фрагментацію і лізис волокон, набряк аморфного компонента. Прогресування деструктивно-дегенеративних процесів призводило до послаблення тонуусу мікросудин з порушенням ультраструктури стінки та супроводжувалося місцевою ендотеліальною дисфункцією.

Багато дослідників відзначає, що гіперплазія ЩЗ впливає на процеси формування та мінералізації твердих тканин зуба, метаболічні процеси у тканинах пародонта, морфофункціональний стан слинних залоз [655–658]. Результати наших досліджень узгоджуються з даними Т. Р. Сутаєвої та співавторів, які з'ясували, що порушення функції ЩЗ ускладнює перебіг ХГП [36]. Варто вказати, що Т. С. Москвіна та співавтори при експериментальному гіпо- та гіпертиреозі встановили залежність тяжкості ураження пародонта від стану неспецифічної резистентності. Результати дослідження пародонта у тварин з тиреоїдною дисфункцією показали більш ранні й виражені патологічні запально-деструктивні зміни при пародонтиті відносно еутиреодних тварин [235].



## КОРОТКИЙ ПІДСУМОК

Структура мікробіоценозу порожнини рота, за умови ліпополісахарид-індукованого запалення пародонта, характеризується вірогідним зростанням кількості кокових форм та кандидозного обсіменіння. За умови ліпополісахаридного пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції збільшується як видовий, так і кількісний склад мікрофлори ротової порожнини. Зіставляючи інтенсивність колонізації ротової порожнини мікроорганізмами у гіпер- та гіпотиреоїдних тварин, максимальні зміни встановлені для штамів *S. aureus*, *C. albicans* та *P. Aeruginosa*, кількість яких суттєво переважає при гіпертиреозі. Супутній хронічний атрофічний гастрит призводить до статистично достовірного зростання кількості колонієутворюючих одиниць *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *Enterococcus spp.*, *E. faecalis*, грибів, *Candida albicans*, *P. aeruginosa* з одночасним зниженням рівня *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та бактероїдів при генералізованому ліпополісахаридному пародонтиті.

Ліпополісахаридне запалення пародонта супроводжується гіперпродукцією прозапальних цитокінів на тлі зниження вмісту протизапальних та вірогідним зростанням вмісту С-реактивного протеїну. Тиреоїдна дисфункція посилює цитокіновий дисбаланс та вираженість запалення при ліпополісахаридному пародонтиті, особливо виражено при гіпертиреозі, що підтверджується переважанням вмісту фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну- $1\beta$  та С-реактивного протеїну у гомогенаті пародонта відносно еутиреоїдних та гіпотиреоїдних щурів. За умови перебігу пародонтиту на тлі гепатиту концентрація TNF- $\alpha$ , IL- $1\beta$ , імуноглобулінів А і G, а також циркулюючих імунних комплексів достовірно підвищується, а IL-10 знижується порівняно з відповідними показниками у тварин з пародонтитом без гепатиту. У тварин з пародонтитом і атрофічним гастритом величини показників цитокінового профілю та гуморального імунітету достовірно погіршуються порівняно з такими у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом без соматичної патології. У випадку, коли пародонтит розвивається на фоні цукрового діабету, вміст імуноглобулінів А і G, циркулюючих імунних комплексів, а також концентрація IL- $1\beta$  зростають у більшому ступені, ніж у тварин з пародонтитом без діабету.

За умови ліпополісахаридного запалення пародонта спостерігаються вірогідні зміни у всіх основних спектрах метаболізму – вуглеводному, протеїновому та ліпідному. Дисбаланс тиреоїдних гормонів виражено впливає на обмін речовин за умови ліпополісахаридного пародонтиту, особливо на проатерогенні зміни у сироватці крові, які більш виражені у гіпотиреоїдних щурів.

Ліпополісахаридне запалення пародонта супроводжується вірогідним підвищенням інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів, протеїнів та нітросидергічних процесів на тлі зниження функціональної активності антиоксидантного захисту. Тиреоїдна дисфункція посилює оксидативний та нітрооксидативний стрес за умови ліпополісахаридного пародонтиту, особливо виражено при гіпертиреозі, що підтверджується вірогідним переважанням показників

відносно еутиреоїдних та гіпотиреоїдних щурів. Супутній гепатит достовірно погіршує показники інтенсивності оксидативного стресу і посилює інтенсивність продукції NO при запаленні пародонта. Супутній хронічний атрофічний гастрит також суттєво погіршує всі досліджувані показники інтенсивності оксидативного стресу, а також активності NO синтази і вмісту NO<sub>x</sub> у тварин з ліпополісахаридним пародонтитом. За умови розвитку запалення пародонта на фоні цукрового діабету показники інтенсивності окиснювальних процесів і пригнічення функціонального стану антиоксидної системи достовірно погіршуються порівняно з аналогічними показниками у нормоглікемічних тварин з пародонтитом. Супутній цукровий діабет посилює інтенсивність продукції NO у тварин з пародонтитом, що вказує на те, що нітрооксидативний стрес є важливим чинником негативного впливу ендотоксину грамнегативної мікрофлори і гіперглікемії на тканини пародонта.

Ліпополісахаридне запалення пародонта супроводжується вірогідним підвищенням активності H<sub>2</sub>S-синтезувальних ензимів (цистатіонін-β-синтази, цистатіонін-γ-ліази, цистеїнамінотрансферази) і підвищенням вмісту гідроген сульфіді. Дисбаланс тиреоїдних гормонів підвищує генерацію гідроген сульфіді при ліпополісахаридному пародонтиті.

Ліпополісахаридне запалення пародонта супроводжується зростанням рівня ендогенної інтоксикації, на що вказує підвищення вмісту молекул середньої маси. Дисбаланс тиреоїдних гормонів посилює ендогенну інтоксикацію при ліпополісахаридному пародонтиті, особливо виражено при гіпертиреозі.

Ліпополісахаридне запалення пародонта супроводжується катаболізмом сполучної тканини, про що свідчать вірогідне підвищення колагенолітичної активності, збільшення вмісту вільного оксипроліну, зростання вмісту маркерів деструкції глікопротеїнів (сіалових кислот та вільної фукози), підвищення вмісту маркерів розпаду протеогліканів – глікозаміногліканів у сироватці крові. Тиреоїдна дисфункція посилює деструкцію сполучної тканини при ліпополісахаридному запаленні пародонта як за умови гіпертиреозу, так і гіпотиреозу. Супутній гепатит також посилює інтенсивність дезінтеграційних реакцій у сполучній тканині щурів з пародонтитом, про що свідчать достовірне підвищення в сироватці крові і пародонті активності кислої фосфатази, вмісту в сироватці крові сіалових кислот, глікозаміногліканів, вільного оксипроліну і С-реактивного білка порівняно з тваринами з пародонтитом без патології печінки. Розвиток пародонтиту на фоні хронічного атрофічного гастриту супроводжується достовірним підсиленням дегенеративно-дистрофічних змін у сполучній тканині. У тварин, у яких ліпополісахаридний пародонтит розвивається на фоні цукрового діабету, активність лужної фосфатази у тканинах пародонта, активність кислої фосфатази у пародонті і сироватці крові, вміст сіалових кислот та вільної фукози (маркери деполімеризації глікопротеїнів), глікозаміногліканів (маркери посиленого розпаду протеогліканів), вільного оксипроліну (маркер катаболізму колагену), С-реактивного білка (індикатор запального ушкодження тканин) змінюються у достовірно більшому ступені, ніж при пародонтиті без супутньої патології, що вказує на те, що цукровий діабет

посилює інтенсивність дезінтеграційних реакцій у сполучній тканині тварин з генералізованим пародонтитом.

Ліпополісахаридне запалення пародонта супроводжується порушеннями метаболізму кісткової тканини за рахунок підвищення як процесів резорбції, так і процесів кісткоутворення. Тиреоїдна дисфункція посилює порушення кісткового метаболізму за умови ліпополісахаридного запалення пародонта: гіпертиреоз характеризується одночасним підвищенням процесів резорбції та кісткоутворення, а гіпотиреоз супроводжується гальмуванням процесів резорбції кісткової тканини та менш вираженим кісткоутворенням.

Запалення пародонта супроводжується підвищенням фагоцитарної активності нейтрофілів крові з одночасним зменшенням їх поглинаючої здатності. Підвищення показників спонтанного та активованого НСТ-тесту за умови ліпополісахаридного пародонтиту вказують на активацію оксиген-залежних механізмів кілінгу фагоцитів та їх бактерицидну властивість. Дисбаланс тиреоїдних гормонів за умови ліпополісахаридного запалення у пародонті негативно впливає на функціональну та метаболічну активність нейтрофілів крові, особливо при гіпотиреозі.

Запалення пародонта супроводжується зниженням сукцинатдегідрогеназної активності у мітохондріях нейтрофілів крові. Моделювання ліпополісахаридного пародонтиту на тлі тиреоїдної дисфункції супроводжується більш вираженим інгібуванням процесів енергозабезпечувального окиснення відносно еутиреоїдних тварин, на що вказують вірогідно нижчі значення сукцинатдегідрогеназної та цитохромоксидазної активності як за умови гіпертиреозу, так і за умови гіпотиреозу.

Ліпополісахаридне запалення пародонта супроводжується гіперпродукцією активних форм оксигену і порушенням цілісності зовнішньої мітохондріальної мембрани, наслідком чого є запуск апоптотичної загибелі клітин. Встановлені вірогідні кореляційні зв'язки між показниками апоптозу, мітохондріальним трансмембранним потенціалом та генерацією активних форм оксигену вказують на мітохондріальний шлях ініціації апоптозу. Тиреоїдна дисфункція посилює ініціацію програмованої загибелі клітин, особливо за умови гіпертиреозу.

Проведені мікроскопічні та субмікроскопічні дослідження компонентів пародонта при ліпополісахаридному запаленні встановили реорганізацію усіх його структурних компонентів та судинного русла, що підтверджує розвиток запально-деструктивних змін. За умови ліпополісахаридного запалення на тлі гіпертиреозу встановлено більш виражені ознаки розвитку деструктивних та запальних змін у м'яких та щільних тканинах пародонтального комплексу. Прогресування деструктивно-дегенеративних процесів призводить до послаблення тону м'яких судин із порушенням ультраструктури стінки та супроводжується місцевою ендотеліальною дисфункцією. За умови ліпополісахаридного запалення на тлі гіпотиреозу встановлено деструктивні та некротичні зміни епітеліальної та власної пластинки ясен, періодонта, судин, альвеолярного відростка й цементу кореня зуба, що свідчить про пригнічення пристосувально-компенсаторних і репаративних процесів, що ймовірно мають незворотний характер. При роз-

витку пародонтиту на фоні супутнього гепатиту запальні і дистрофічні зміни в тканинах пародонта також посилюються. Гістологічні дослідження ясен тварин при ліпополісахаридному пародонтиті на фоні супутнього гастриту встановили реорганізацію всіх їх структурних компонентів, що проявляється змінами епітелію слизової оболонки, збільшенням зроговілого шару, зменшенням остистого шару, розширенням міжклітинних просторів, лімфоцитарною інфільтрацією, набряком сполучної тканини, розширенням та кровонаповненням вен і гемокапілярів, звуженням і потовщенням стінки артерій, набряком аморфної речовини, пошкодженням волокнистих структур.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Autophagy in periodontal disease: Evidence from a literature review / A. I. Lorenzo-Pouso, P. Castelo-Baz, M. Pérez-Sayáns et al. *Arch. Oral Biol.* 2019. Vol. 102. P. 55–64.
2. Клинико-лабораторное обоснование использования препарата на основе антисептика Troklosene для лечения пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом II и III степени тяжести / Е. Павленкова, С. Павленко, И. Ткаченко, А. Сидорова. *Wiad. Lek.* 2018. Т. 71, № 4. S. 855–860.
3. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action / M. S. Tonetti, S. Jepsen, L. Jin, J. Otomo-Corgel. *J. Clin. Periodontol.* 2017. Vol. 44, No. 5. P. 456–462.
4. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review / J. E. Frencken, P. Sharma, L. Stenhouse et al. *J. Clin. Periodontol.* 2017. Vol. 44 (Suppl. 18). P. S94–S105.
5. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases / S. Jepsen, J. Blanco, W. Buchalla et al. *J. Clin. Periodontol.* 2017. Vol. 44 (Suppl. 18). P. S85–S93.
6. Шевчук М. М. Поширеність і структура хвороб тканин пародонта хворих стаціонару Львівської обласної клінічної лікарні залежно від віку. *Український стоматологічний альманах.* 2018. № 4. С. 16–21.
7. Оптимізація передопераційної підготовки в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит / М. Ю. Антоненко, Н. А. Зелінська, О. А. Значкова та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2016. № 2 (2). С. 8–11.
8. Гасюк Н. В. Шляхи оптимізації діагностичного процесу та прогностичних критеріїв клінічного перебігу генералізованого пародонтиту. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* 2015. № 1. С. 25–30.
9. Гончарик П. В., Кравченко А. В., Панасюк Г. Д. Заболевания пародонта. Гомель : ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. 37 с.
10. Григорович Э. Ш., Черкашин Д. С. Механизмы иммунной регуляции персистенции воспалительного инфильтрата в тканях десны больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2010. № 1. С. 86–89.
11. Алиева М. С., Расулов И. М., Магомедов М. А., Мейланова Р. Д. Современные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита. *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки.* 2013. № 1 (22). С. 25–29.
12. Correlation between histopathological aspects of periodontitis and biochemical changes of oxidative stress / C. Dalai, I. Ignat-Romanul, E. Roşca et al. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2013. Vol. 54, No. 3. P. 817–822.
13. Шилівський І. В., Немеш О. М., Гонта З. М. Сучасні погляди на етіологію та патогенез запальних захворювань пародонта, їх взаємозв'язок із патологією сечовидільної системи (огляд літератури та власні дослідження). *Буковинський медичний вісник.* 2016. Т. 20, № 1. С. 224–227.
14. Дзюба Е. В., Нагаева М. О., Жданова Е. В. Роль иммунологических процессов в развитии воспалительных заболеваний пародонта и возможности их коррекции. *Проблемы стоматологии.* 2019. Т. 15, № 2. С. 25–31.
15. Association between the IL-10 rs1800872 polymorphisms and periodontitis susceptibility: A meta-analysis / Z. Wang, Y. Li, Y. Zhou, Y. Qiao. *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol. 98, No. 40. P. e17113.

16. Shazam H., Shaikh F., Hussain Z. Bone Turnover Markers in Chronic Periodontitis: A Literature Review. *Cureus*. 2020. Vol. 12, No. 1. P. e6699.
17. AlQranei M. S., Chellaiah M. A. Osteoclastogenesis in Periodontal Diseases: Possible Mediators and Mechanisms. *J. Oral Biosci.* 2020. Vol. 62, No. 2. P. 123–130.
18. Романенко И. Г., Крючков Д. Ю. Генерализованный пародонтит и метаболический синдром. Единство патогенетических механизмов развития. *Кримський терапевтичний журнал*. 2011. № 1. С. 60–67.
19. Микитенко А. О. Патогенетичне обґрунтування ефективності мультипробіотико-терапії у хворих на хронічний генералізований пародонтит (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.03.04. Суми, 2015. 20 с.
20. Севишко М. В. Роль цитокинов в патогенезе генералізованого пародонтита, асоційованого з хламидійною інфекцією. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2006. № 4 (50). С. 293–296.
21. Peripheral blood neutrophil extracellular trap production and degradation in chronic periodontitis / P. White, D. Sakellari, H. Roberts et al. *J. Clin. Periodontol.* 2016. Vol. 43, No. 12. P. 1041–1049.
22. Бутюгин И. А., Волчегорский И. А. Состояние системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита в смешанной слюне у больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014. № 2. С. 44–47.
23. Савельева Н. Н. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести, сочетающегося с паразитозами. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. Vol. 5, No. 12. P. 465–476.
24. Метаболические нарушения при хроническом генерализованном пародонтите / Е. В. Кондюрова, В. А. Прытков, А. П. Власов и др. *Российский стоматологический журнал*. 2016. Т. 20, № 5. С. 251–256.
25. Паєнок О. С., Костів М. О. Процеси пероксидного окиснення ліпідів і рівень ендогенної інтоксикації у вагітних із тиреопатіями. *Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія*. 2012. № 1. С. 97–101.
26. Григ Н. І. Ендогенна інтоксикація як фактор ризику в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. *Современная стоматология*. 2015. № 1. С. 28–31.
27. Шнайдер С. А. Морфогенез експериментального хронічного пародонтиту. *Морфологія*. 2011. Т. V, № 1. С. 38–41.
28. Проданчук А. І., Кіюн І. Д., Кройтор М. О. Захворювання пародонта і соматична патологія. *Буковинський медичний вісник*. 2012. Т. 16, № 2 (62). С. 164–168.
29. Мамедов Ф. Ю., Ердоган И. Патогенетическая активность микрофлоры полости рта больных с соматической патологией. *Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2016. Т. 16, вип. 4 (1). С. 22–26.
30. Nazir M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*. 2017. Vol. 1, No. 2. P. 72–80.
31. Albandar J. M., Susin C., Hughes F. J. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*. 2018. Vol. 89 (Suppl. 1). P. S183–S203.
32. Динаміка інвалідності хворих на гіпотиреоз у Тернопільській області за період 2013–2015 рр. / В. С. Вернигородський, Н. М. Фетісова, М. В. Вернигородська та ін. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017. № 3 (73). С. 12–15.

33. Городинська О. Ю., Бобирьова Л. Є. Прогностична характеристика поширеності гіпотиреозу в Полтавській області та в Україні в цілому за умов йодного дефіциту. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. № 2 (74). С. 440–449.
34. Чукур О. О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. № 4. С. 19–25.
35. Zahid T. M., Wang B. Y., Cohen R. E. The effects of thyroid hormone abnormalities on periodontal disease status. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2011. Vol. 13, No. 3. P. 80–85.
36. Хронический генерализованный пародонтит у больных эндемическим зобом / Т. Р. Сутаева, С. Р. Минкаилова, И. М. Шамов, О. Г. Омаров. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. Т. 19, № 3. С. 46–47.
37. Павлова Т. В., Пешкова Э. К., Колесников Д. А. Клинические наблюдения и анализ стоматологического статуса пациентов с заболеваниями щитовидной железы. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 4. С. 97–100.
38. Деньга О. В., Колесник К. А. Роль тиреоидных гормонов в интегральной регуляции костного метаболизма в норме и при гипотиреозе (обзор литературы). *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 1 (57). С. 332–337.
39. Oral manifestations of hypothyroidism: A case report / R. Gupta, K. Goel, J. Solanki, S. Gupta. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014. Vol. 8, No. 5. P. 20–22.
40. Годованець О. І., Рожко М. М. Особливості становлення зубощелепної системи у дітей із дифузним нетоксичним зобом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 2, т. 2(119). С. 37–39.
41. Чорній А. В., Шманько В. В. Вплив захворювань щитоподібної залози на стоматологічний статус людини (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2016. № 1. С. 22–26.
42. Kothiwale S., Panjwani V. Impact of thyroid hormone dysfunction on periodontal disease. *J. Sci. Soc.* 2016. Vol. 43, No. 1. P. 34–37.
43. Changes in tooth hard tissue mineralization and blood rheology in healthy adolescents and those with thyroid dysfunction / S. Beriashvili, M. Nikolaishvili, M. Mantskava et al. *Georgian Medical News*. 2016. No. 260. P. 28–34.
44. Rahangdale S. I., Galgali S. R. Periodontal status of hypothyroid patients on thyroxine replacement therapy: A comparative crosssectional study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2018. Vol. 22, No. 6. P. 535–540.
45. Relationship between hypothyroidism and periodontitis: A scoping review / H. A. Aldulaijan, R. E. Cohen, E. M. Stellrecht et al. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2020. Vol. 6, No. 1. P. 147–157.
46. Кузенко Є. В., Романюк А. М. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез : монографія. Суми : Сумський державний університет, 2016. 137 с.
47. Годована О. І. Сучасні основи етіології та патогенезу генералізованих дистрофічно-запальних захворювань пародонта з супутньою системною остеопенією. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 3, т. 1 (137). С. 35–41.
48. Деякі аспекти етіології захворювань пародонта (огляд літератури) / Н. М. Савельєва, І. І. Соколова, С. І. Герман, Т. В. Томіліна. *Український стоматологічний альманах*. 2018. № 2. С. 54–59.
49. Мачоган В. Р. Мікрофлора порожнини рота та її роль у патогенезі генералізованого пародонтиту. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 4, т. 4 (116). С. 25–29.
50. Биоплёнки в стоматологии / К. Д. Тончева, Д. М. Король, Д. Д. Киндий и др. *Стоматологическая наука и практика*. 2015. № 5 (10). С. 36–44.

51. Фік В. Б. Мікробіоценоз порожнини рота піддослідних тварин при тривалому впливі опіоїдного анальгетика. *Новини стоматології*. 2015. № 1 (82). С. 54–58.
52. Sulistyani H., Fujita M., Nakazawa F. Effect of roselle calyx extract on gingipain activity, production of inflammatory cytokines, and oral bacterial morphology. *J. Microbiol. Biotech. Food Sci.* 2016. Vol. 6, No. 3. P. 961–965.
53. Хронічний генералізований пародонтит як наслідок порушення біоплівки біотопу порожнини рота / К. С. Непорада, А. О. Микитенко, Д. С. Янковський та ін. *Современная стоматология*. 2013. № 3. С. 22–25.
54. The influence of *Staphylococcus aureus* on gut microbial ecology in an in vitro continuous culture human colonic model system / Т. Н. Sannasiddappa, A. Costabile, G. R. Gibson, S. R. Clarke. *PLoS One*. 2011. Vol. 6, No. 8. P. e23227.
55. Microbial interactions in building of communities / С. J. Wright, L. H. Burns, A. A. Jack et al. *Molecular Oral Microbiology*. 2013. Vol. 28, No. 2. P. 83–101.
56. Адгезивні властивості плівкотвірних штамів стафілококів, виділених із різних відділів шлунково-кишкового тракту людини / Т. М. Шевченко, О. Ю. Говоруха, Ю. С. Воронкова, О. С. Воронкова. *Regul. Mech. Biosyst.* 2017. Vol. 8, No. 4. P. 527–531.
57. Кононова О. В. Особливості лікування хворих на генералізований пародонтит із проявами психоемоційного стресу. *Сучасна стоматологія*. 2019. № 2. С. 32–35.
58. Giving structure to the biofilm matrix: An overview of individual strategies and emerging common themes / L. Hobley, C. Harkins, C. E. MacPhee, N. R. Stanley-Wall. *FEMS Microbiology Reviews*. 2015. Vol. 39, No. 5. P. 649–669.
59. Соотношение патогенных представителей микробиоценоза пародонтальных карманов при разной степени тяжести пародонтита / О. А. Зорина, А. А. Кулаков, О. А. Борискина и др. *Acta Naturae*. 2011. № 2. С. 101–104.
60. Баяхметова А. А., Екешева А. А. Исследование пародонтопатогенной микрофлоры пародонтальных карманов при пародонтите молекулярно-генетическим методом. *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2017. № 5–3 (25). С. 15–20.
61. Smith A. W. Biofilms and antibiotic therapy: Is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems? *Adv. Drug Delivery Rev.* 2005. Vol. 57, No. 10. P. 1539–1550.
62. Воробей Є. С., Воронкова О. С., Вінников А. І. Бактеріальні біоплівки. Quorum sensing – «відчуття кворуму» у бактерій в біоплівках. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія*. 2012. Вип. 20, т. 1. С. 13–22.
63. Slocum C., Kramer C., Genco C. A. Immune dysregulation mediated by the oral microbiome: potential link to chronic inflammation and atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine*. 2016. Vol. 280, No. 1. P. 114–128.
64. Мочалов Ю. О., Тукало І. В. Теоретичне обґрунтування застосування комплексу фотодинамічної терапії та озонотерапії при запальних захворюваннях пародонта (огляд літератури). *Молодий вчений*. 2016. № 5 (32). С. 297–301.
65. Взаимосвязь молекулярно-генетических маркеров с клиническими признаками и факторами риска развития пародонтита / О. А. Зорина, Н. К. Аймадинова, А. А. Басова, Д. В. Ребриков. *Стоматология*. 2016. № 5. С. 12–18.
66. Dosseva-Panova V. T., Popova C. L., Panov V. E. Subgingival microbial profile and production of proinflammatory cytokines in chronic periodontitis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2014. Vol. 56, No. 3. P. 152–160.
67. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* 2014. Vol. 35, No. 1. P. 3–11.



68. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation / L. Abusleme, A. K. Dupuy, N. Dutzan et al. *ISME J.* 2013. Vol. 7, No. 5. P. 1016–1025.
69. Комплексное лечение генерализованного пародонтита тяжелой степени с применением депульпирования зубов : руководство для врачей / А. В. Цимбалистов, Э. Д. Сурдина, Г. Б. Шторина, Е. Д. Жидких. СПб. : СпецЛит, 2008. 109 с. : ил.
70. Принципы терапии кандидо-ассоциированного пародонтита / О. А. Чепуркова, М. Г. Чеснокова, В. Б. Недосеко, А. Ю. Миронов. *Стоматолог.* 2011. № 2. С. 21–27.
71. Дыгов Э. А. Роль микробной флоры в патогенезе заболеваний пародонта при протезировании дефектов зубных рядов несъемными ортопедическими конструкциями. *Научный альманах.* 2016. № 2–3 (16). С. 71–75.
72. Экспериментально-лабораторное обоснование выбора антибактериальных средств для лечения периодонтита / Е. В. Щетинин, С. В. Сирак, О. Н. Игнатиади и др. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2014. Т. 9, № 4 (36). С. 349–351.
73. Viruses: are they really culprits for periodontal disease? A critical review / R. Ambili, C. Preeja, V. Archana et al. *J. Investig. Clin. Dent.* 2014. Vol. 5, No. 3. P. 179–187.
74. Azodo C. C., Erhabor P. The roles of viruses in periodontal diseases. *J. Dent. Res. Rev.* 2015. Vol. 2, No. 1. P. 37–41.
75. Gao Z., Lv J., Wang M. Epstein–Barr virus is associated with periodontal diseases. A meta-analysis based on 21 case–control studies. *Medicine (Baltimore).* 2017. Vol. 96, No. 6. P. e5980.
76. Slots J. Herpesviral–bacterial interactions in periodontal diseases. *Periodontology 2000.* 51. 2010. Vol. 52, No. 1. P. 117–140.
77. *Chlamydia pneumoniae* is present in the dental plaque of periodontitis patients and stimulates an inflammatory response in gingival epithelial cells / C. L. C. Almeida-da-Silva, T. Alpagot, Y. Zhu et al. *Microb Cell.* 2019. Vol. 6, No. 4. P. 197–208.
78. Котельбан А. В. Клініко-імунологічна характеристика хронічного катарального гінгівіту в дітей, хворих на цукровий діабет, та шляхи його корекції : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.22. Івано-Франківськ, 2018. 23 с.
79. Tanabe S., Bodet C., Grenier D. Treponema denticola lipooligosaccharide activates gingival fibroblasts and upregulates inflammatory mediator production. *J. Cell Physiol.* 2008. Vol. 216, No. 3. P. 727–731.
80. Котельбан А. В., Годованець О. І., Бурденюк І. П. Спектр мікрофлори ротової порожнини дітей за умов хронічного катарального гінгівіту на тлі цукрового діабету. *Вісник стоматології.* 2017. № 1. С. 44–46.
81. Кулаков А. А., Зорина О. А., Борискина О. А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. *Стоматология.* 2010. № 6. С. 72–77.
82. Горбунова И. Л., Лукашевич И. К., Ефименко А. В. Генетическая детерминация тканевой резистентности пародонта и зубной эмали у населения Омской области. *Современные проблемы науки и образования.* 2016. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24546>.
83. Ассоциация аллелей генов цитокинов со степенью тяжести воспалительных заболеваний пародонта у человека / А. В. Сафонова, А. Н. Петрин, С. Д. Арутюнов и др. *Acta naturae.* 2011. Т. 3, № 1 (8). С. 123–129.
84. Шодиева Ш. Ш. Клинико-иммунологические особенности состояния полости рта и цитокинового статуса ротовой жидкости у больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области.* 2015. № 3 (10). С. 48–51.

85. Host response mechanisms in periodontal diseases / N. Silva, L. Abusleme, D. Bravo et al. *J. Appl. Oral Sci.* 2015. Vol. 23, No. 3. P. 329–355.
86. Базарный В. В., Полушина Л. Г., Ваневская Е. А. Иммунологический анализ ротовой жидкости как потенциальный диагностический инструмент. *Российский иммунологический журнал*. 2014. Т. 8 (17), № 3. С. 769–771.
87. Paraskevas S., Huizinga J. D., Loos B. G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2008. Vol. 35, No. 4. P. 277–290.
88. Subgingival microbial communities in leukocyte adhesion deficiency and their relationship with local immunopathology / N. M. Moutsopoulos, N. I. Chalmers, J. J. Barb et al. *PLoS Pathog.* 2015. Vol. 11, No. 3. P. e1004698.
89. Саркисян Н. Г. Молекулярно-генетический анализ факторов врожденного иммунитета как обоснование локальной иммунотерапии пародонтита : автореф. дисс. на соискание учёной степени д-ра мед. наук : 14.03.09. Екатеринбург, 2018. 48 с.
90. Состояние микробиоценоза полости рта экспериментальных животных, подвергшихся комбинированному воздействию повреждающих факторов химиолучевой терапии / А. А. Ярцева, А. В. Степанов, А. Н. Гребенюк и др. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014. № 1(45). С. 105–109.
91. Toll-like рецепторы и их роль в развитии пародонтита / Л. А. Дмитриева, К. Г. Гуревич, Л. М. Тебллова, С. С. Григорян. *Стоматология для всех*. 2012. № 3. С. 8–10.
92. Савельева Н. Н. Характер изменений в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови и экспрессии Toll-рецепторов на клетках у больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести в сочетании с паразитарными инвазиями. *Вестник ВГМУ*. 2016. Т. 15, № 1. С. 93–98.
93. Periodontal treatment reduces matrix metalloproteinase levels in localized aggressive periodontitis / P. F. Gonçalves, H. Huang, S. McAninley et al. *J. Periodontol.* 2013. Vol. 84, No. 12. P. 1801–1808.
94. Nr4a1-dependent Ly6C(low) monocytes monitor endothelial cells and orchestrate their disposal / L. M. Carlin, E. G. Stamatiades, C. Auffray et al. *Cell*. 2013. Vol. 53, No. 2. P. 362–375.
95. HIF-2 inhibition suppresses inflammatory responses and osteoclastic differentiation in human periodontal ligament cells / W. J. Bae, M. R. Shin, S. K. Kang et al. *J. Cell Biochem.* 2015. Vol. 116, No. 7. P. 1241–1255.
96. Ectopic bone formation by aggregated mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue: A comparative study / E. M. Fennema, L. A. H. Tchang, H. Yuan et al. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2018. Vol. 12, No. 1. P. e150–e158.
97. Ryder M. I. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontol. 2000*. 2010. Vol. 53. P. 124–137.
98. Altered gene expression levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in periodontitis-affected gingival tissue / T. Kubota, M. Itagaki, C. Hoshino et al. *J. Periodontol.* 2008. Vol. 79, No. 1. P. 166–173.
99. Matrix metalloproteinases and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid provide site-specific diagnostic value for chronic periodontitis / J. M. Leppilähti, P. A. Hernández-Rhos, J. A. Gamonal et al. *J. Clin. Periodontol.* 2014. Vol. 41, No. 4. P. 348–356.
100. Scott D. A., Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front. Oral Biol.* 2012. Vol. 15. P. 56–83.
101. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis / A. S. Ertugrul, H. Sahin, A. Dikilitas et al. *J. Periodontol Res.* 2013. Vol. 48, No. 1. P. 44–51.

102. Oral Fluid Based Biomarkers in Periodontal. Disease: Part 1. Saliva / H. S. Al Moharib, A. A. Mubarak, R. A. Rowis et al. *J. Int. Oral Health*. 2014. Vol. 6, No. 4. P. 95–103.
103. Oxidized low-density lipoprotein-induced periodontal inflammation is associated with the up-regulation of cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin synthase 1 in human gingival epithelial cells / Y. Nagahama, T. Obama, M. Usui et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. Vol. 413, No. 4. P. 566–571.
104. Effect of surgical flap on IL-1 $\beta$  and TGF- $\beta$  concentrations in the gingival crevicular fluid of patients with moderate to severe chronic periodontitis / M. Sattari, A. Fathiyeh, F. Gholami et al. *Iran J. Immunol.* 2011. Vol. 8, No. 1. P. 20–26.
105. Feldman M., Grenier D. Cranberry proanthocyanidins act in synergy with licochalcone A to reduce Porphyromonas gingivalis growth and virulence properties, and to suppress cytokine secretion by macrophages. *J. Appl. Microbiol.* 2012. Vol. 113, No. 2. P. 438–447.
106. Khalaf H., Lönn J., Bengtsson T. Cytokines and chemokines are differentially expressed in patients with periodontitis: possible role for TGF- $\beta$ 1 as a marker for disease progression. *Cytokine*. 2014. Vol. 67, No. 1. P. 29–35.
107. MMP-9/TIMP-1 imbalance induced in human dendritic cells by Porphyromonas gingivalis / R. Jotwani, S. V. Eswaran, S. Moonga et al. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2010. Vol. 58, No. 3. P. 314–321.
108. Irsogladine maleate inhibits Porphyromonas gingivalis-mediated expression of toll-like receptor 2 and interleukin-8 in human gingival epithelial cells / I. J. Savitri, K. Ouhara, T. Fujita et al. *J. Periodontal Res.* 2015. Vol. 50, No. 4. P. 486–493.
109. Zhang Y., Li X. Lipopolysaccharide-regulated production of bone sialoprotein and interleukin-8 in human periodontal ligament fibroblasts: the role of toll-like receptors 2 and 4 and the MAPK pathway. *J. Periodontal. Res.* 2015. Vol. 50, No. 2. P. 141–151.
110. Жигулина В. В., Румянцев В. А. Матриксные металлопротеиназы при пародонтите. *Вестник ТвГУ. Серия «Химия»*. 2016. № 3. С. 134–144.
111. The level of matrix metalloproteinases and type IV collagen in the gingival mucosa under different clinical forms of periodontitis in pre-and pubertal periods and their prognostic value / Z. G. Tsagareli, T. E. Shishniashvili, L. E. Gogiashvili, T. I. Kvachadze. *Georgian Med. News*. 2012. No. 206. P. 25–29.
112. Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial / M. Saglam, A. Kantarci, N. Dundar, S. S. Hakki. *Lasers Med. Sci.* 2014. Vol. 29, No. 1. P. 37–46.
113. The effect of adjunctive chlorhexidine mouth rinse on GCF MMP-8 and TIMP-1 levels in gingivitis: a randomized placebo-controlled study / O. Türkoğlu, S. Becerik, T. Tervahartiala et al. *BMC Oral Health*. 2014. Vol. 14. P. 55.
114. Содержание матриксных металлопротеиназ 8-го и 9-го типа в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом / Н. Е. Кушлинский, Е. А. Соловых, Т. Б. Караогланова и др. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2011. Т. 152, № 8. С. 201–206.
115. Матриксные металлопротеиназы и воспалительные цитокины в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом с различными конструкционными материалами / Н. Е. Кушлинский, Е. А. Соловых, Т. Б. Караогланова и др. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2012. Т. 153, № 1. С. 82–87.
116. Matrix metalloproteinase -7, -8, -9 and -13 in gingival tissue of patients with type 1 diabetes and periodontitis / P. Şurlin, B. Oprea, S. M. Solomon et al. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2014. Vol. 55 (3 Suppl.). P. 1137–1141.
117. Immunohistochemical expression of apoptotic factors, cytokeratins, and metalloproteinase-9 in periapical and epithelialized gingival lesions / A. Leone, M. L. Uzzo, F. Rappa et al. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2012. Vol. 50, No. 4. P. 497–503.

118. Иванюшко Т. П., Тумбинская Л. В., Донников А. Е. Исследование условно-патогенных микроорганизмов методом ПЦР в реальном времени у больных пародонтитом. *Стоматология*. 2011. № 5. С. 22–26.
119. Prosthodontic rehabilitation of a patient with aggressive periodontitis / D. Livingstone, V. Murthy, V. K. Reddy, A. Pillai. *BMJ Case Rep*. 2015. Vol. 2015. P. bcr2014204588.
120. Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов при пародонтите / Л. Г. Полушина, Е. Н. Светлакова, Е. А. Семенцова и др. *Медицинская иммунология*. 2017. Т. 19, № 6. С. 803–806.
121. Kalliolias G. D., Ivashkiv L. B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2016. Vol. 12, No. 1. P. 49–62.
122. Роль фактора некроза опухолей-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами / Е. В. Воронина, Н. В. Лобанова, И. Р. Яхин и др. *Медицинская иммунология*. 2018. Т. 20, № 6. С. 797–806.
123. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунной патологии печени: нерешенная проблема / А. Ю. Барановский, Н. В. Марченко, У. А. Мительглик, К. Л. Райхельсон. *Гастроэнтерология. Практическая медицина*. 2014. Т. 1, № 77. С. 15–19.
124. Левин М. Я., Федосенко Т. Д., Васильев О. Н. Количественный и функциональный состав системного и местного иммунитета у пациентов с хроническим периодонтитами и пародонтитами. *Пародонтология*. 2010. № 4. С. 37–40.
125. The correlation between plasma calprotectin and neutrophil count in patients with aggressive periodontitis / X. Sun, H. Meng, D. Shi, Z. Chen. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2014. Vol. 49, No. 11. P. 649–651.
126. Hajishengallis G., Lamont R. J., Graves D. T. The enduring importance of animal models in understanding periodontal disease. *Virulence*. 2015. Vol. 6, No. 3. P. 229–235.
127. Gurav A. N. The association of periodontitis and metabolic syndrome. *Dent. Res. J. (Isfahan)*. 2014. Vol. 11, No. 1. P. 1–10.
128. Dong Y., Huihui Z., Li C. Piperine inhibit inflammation, alveolar bone loss and collagen fibers breakdown in a rat periodontitis model. *J. Periodontal. Res*. 2015. Vol. 50, No. 6. P. 758–765.
129. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing / A. L. Griffen, C. J. Beall, J. H. Campbell et al. *ISME J*. 2012. Vol. 6, No. 6. P. 1176–1185.
130. Теблоева Л. М., Гусева О. А., Хайдуков С. В. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови и цитокиновый профиль при пародонтите. *Медицинская иммунология*. 2014, Т. 16, № 3. С. 257–264.
131. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (проект) / С. В. Хайдуков, Л. В. Байдун, А. В. Зурочка, А. А. Тотолян. *Медицинская иммунология*. 2012. Т. 14, № 3. С. 255–268.
132. Current understanding of genetic polymorphisms as biomarkers for risk of biological complications in implantology / A. Eguia Del Valle, J. López-Vicente, R. Martínez-Conde, L. A. Aguirre-Zorzano. *J. Clin. Exp. Dent*. 2018. Vol. 10, No. 10. P. e1029–e1039.
133. Коваленко В. Н., Кучменко Е. Б., Мхитарян Л. С. Роль одиночных нуклеотидных полиморфизмов и микроРНК в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (обзор литературы). *Журнал НАМН України*. 2014. Т. 20, № 1. С. 62–73.
134. Взаимосвязь аллелей генов некоторых цитокинов со скоростью прогрессии и тяжестью пародонтита / О. А. Зорина, О. А. Борискина, В. В. Ильинский, Д. В. Ребриков. *Стоматология для всех*. 2013. № 1. С. 238–244.

135. Роль генетических факторов в развитии заболеваний тканей пародонта у подростков / Н. В. Гасюк, О. В. Клитинская, К. В. Погорецкая, В. Р. Гурандо. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 4, т. 1 (153). С. 17–22.
136. Kornman K. S., di Giovine F. S. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Annals of Periodontology*. 1998. Vol. 3, No. 1. P. 327–338.
137. Association of IL-8 (–251A/T) gene polymorphism with clinical parameters and chronic periodontitis / H. Khosropanah, E. K. Sarvestani, A. Mahmoodi et al. *J. Dent. (Tehran)*. 2013. Vol. 10, No. 4. P. 312–318.
138. Association between IL-8 haplotypes and pathogen levels in chronic periodontitis / L. S. Finoti, S. C. Corbi, G. Anovazzi et al. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013. Vol. 32, No. 10. P. 1333–1340.
139. Григорович Э. Ш. Хронический генерализованный пародонтит: клинко-морфологические и молекулярно-генетические основы гетерогенности заболевания, обоснование прогноза и персонификация терапии : дисс. ... д-ра мед. наук : 14.01.14. Омск, 2016. 327 с.
140. Analysis of IL-1A(–889) and TNFA(–308) gene polymorphism in Brazilian patients with generalized aggressive periodontitis / M. N. de Freitas, A. V. Imbroni, A. C. Neves et al. *Eur. Cytokine Netw.* 2007. Vol. 18, No. 3. P. 142–147.
141. Variations in inflammatory genes are associated with periodontitis / M. Ianni, G. Bruzese, D. Pugliese et al. *Immun. Ageing*. 2013. Vol. 10, No. 1. P. 39.
142. Association between TNF-alpha, TGF-beta1, IL-10, IL-6 and IFNgamma gene polymorphisms and generalized aggressive periodontitis / K. Erciyas, S. Pehlivan, T. Sever et al. *Clin. Invest. Med.* 2010. Vol. 33, No. 2. P. E85.
143. Association of matrix metalloproteinase (MMP1, MMP3 and MMP9) and cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and their proteins with chronic periodontitis / W. T. Loo, M. Wang, L. J. Jin et al. *Arch. Oral Biol.* 2011. Vol. 56, No. 10. P. 1081–1090.
144. Значение генов L-1β, IL-6, TNF-α, MMP-9, UPA и UPAR в регенерации структур пародонта при ликвидации рецессии десны / В. В. Волкова, Г. С. Рунова, А. В. Балацкий и др. *Институт стоматологии*. 2017. № 1 (74). С. 60–63.
145. Роль полиморфизмов гена рецептора кальцитонина (CALCR) и α1-цепи коллагена I типа (COL1A1) в патогенезе хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением / В. Г. Атрушкевич, Л. А. Дмитриева, А. В. Поляков и др. *Стоматология для всех*. 2008. № 4. С. 4–6.
146. Генетически обусловленное нарушение минерального обмена как фактор риска развития хронического генерализованного пародонтита с агрессивным течением / В. Г. Атрушкевич, А. В. Поляков, А. И. Зиновьева и др. *Образовательный вестник «Сознание»*. 2012. Т. 14, № 5. С. 28–29.
147. Oxidative stress parameters in saliva and its association with periodontal disease and types of bacteria / J. M. Almerich-Silla, J. M. Montiel-Company, S. Pastor et al. *Dis. Markers*. 2015. Vol. 2015. Article ID 653537.
148. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases / L. Tóthová, N. Kamodyová, T. Červenka, P. Celec. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2015. Vol. 5. P. 73.
149. Шпуліна О. О. Сучасні основи патогенезу пародонтиту (огляд літератури). *Український медичний альманах*. 2004. № 6. С. 189–194.
150. Состояние перекисного окисления липидов при заболеваниях пародонта у детей с психоневрологическими нарушениями / О. В. Гуленко, Е. А. Фарапонова, В. В. Волобуев, Н. И. Быкова. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 2. С. 59–64.

151. Говоруха О. Ю., Шнайдерман О. Ю. Значення взаємодії перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантних систем в розвитку патологічних процесів. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016. № 4 (73). С. 10–14.
152. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита / И. А. Омаров, С. Б. Болевич, Т. Н. Саватеева-Любимова и др. *Стоматология*. 2011. № 1. С. 10–17.
153. Sculley D. V., Langley–Evans S. C. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin. Sci*. 2003. Vol. 105, No. 2. P. 167–172.
154. Oxidative stress, systemic inflammation and severe periodontitis / F. D’Aiuto, L. Nibali, M. Parkar et al. *J. Dent. Res*. 2010. Vol. 89, No. 11. P. 1241–1246.
155. Severe chronic periodontitis is associated with endothelial and microvascular dysfunctions: a pilot study / R. Lira-Junior, C. M. Figueredo, E. Bouskela et al. *J. Periodontol*. 2014. Vol. 85, No. 12. P. 1648–1657.
156. Systemic oxidative stress biomarkers in chronic periodontitis: A meta-analysis / L. Zhiqiang, L. Yan, S. Yiqing et al. *Dis. Markers*. 2014. Vol. 2014. Article ID: 931083.
157. Chapple I. L., Matthews J. B. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol*. 2000. 2007. Vol. 43. P. 160–232.
158. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis / C. C. Tsai, H. S. Chen, S. L. Chen et al. *J. Periodontal. Res*. 2005. Vol. 40, No. 5. P. 378–384.
159. Муравлева Л. Е. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования. *Фундаментальные исследования*. 2010. № 1. С. 74–78.
160. Cell Signaling by Protein Carbonylation and Decarbonylation / C. M. Wong, L. Marocci, L. Liu, Y. J. Suzuki. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2010. Vol. 12, No. 3. P. 393–404.
161. Silva J. P., Coutinho O. P. Free radicals in the regulation of damage and cell death—basic mechanisms and prevention. *Drug Discov. Ther*. 2010. Vol. 4, No. 3. P. 144–167.
162. Розвиток оксидативного стресу органів порожнини рота за різних умов (огляд літератури) / К. С. Непорада, Т. В. Берегова, А. А. Сухомлин та ін. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2017. № 18 (18). С. 81–84.
163. Hayyan M., Hashim M. A., AlNashef I. M. Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications. *Chemical Reviews*. 2016. Vol. 116, No. 5. P. 3029–3085.
164. Ethanol induces oxidative stress in alveolar macrophages via upregulation of NADPH oxidases / S. M. Yeligar, F. L. Harris, C. M. Hart, L. A. Brown. *J. Immunol*. 2012. Vol. 188, No. 8. P. 3648–3657.
165. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А. Г. Соловьева, В. Л. Кузнецова, С. П. Перетягин и др. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016. № 1 (53). С. 228–233.
166. Rubbo H., Trostchansky A., O’Donnell V. B. Peroxynitrite-mediated lipid oxidation and nitration: mechanisms and consequences. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2009. Vol. 484, No. 2. P. 167–172.
167. Siti H. N., Kamisah Y., Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascular Pharmacology*. 2015. Vol. 71. P. 40–56.
168. Sankaralingam S., Xu H., Davidge S. T. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia. *Cardiovasc. Res*. 2010. Vol. 85, No. 1. P. 194–203.
169. Колодницька Г. Б., Корда М. М. Перебіг ліпополісахаридного запалення ясен при інсулінозалежному цукровому діабеті. *Медична хімія*. 2011. Т. 13, № 3. С. 91–95.

170. Беденюк О. С., Корда М. М. Роль оксидативного і нітрооксидативного стресу в патогенезі генералізованого пародонтиту на фоні хронічного гастриту. *Медична та клінічна хімія*. 2016. Т. 18, № 4. С. 11–15.
171. Криницька І. Я. Функціональний стан системи антиоксидантного захисту крові у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом. *Медична хімія*. 2013. Т. 15, № 54. С. 34–39.
172. Ковач І. В., Вычалковская Н. А. Состояние антиоксидантной системы в полости рта у детей с генерализованным хроническим катаральным гингивитом на фоне детского церебрального паралича. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. Т. 14, № 1 (53). С. 80–83.
173. El-Shinnawi U., Soory M. Actions of adjunctive nutritional antioxidants in periodontitis and prevalent systemic inflammatory diseases. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2015. Vol. 15, No. 4. P. 261–276.
174. Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis / S. Trivedi, N. Lal, A. A. Mahdi et al. *Int. J. Periodontics Restorative Dent*. 2015. Vol. 35, No. 2. P. e14–19.
175. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis / A. Akpınar, H. Toker, H. Ozdemir et al. *Arch. Oral Biol*. 2013. Vol. 58, No. 6. P. 717–723.
176. Юлдашева Н. А. Состояние системы перекисного окисления липидов ротовой жидкости у женщин с воспалительными заболеваниями пародонта в разные периоды беременности. *Стоматология*. 2016. № 5. С. 19–23.
177. Yelins'ka A. M., Akimov O. Ye., Kostenko V. O. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr. Biochem. J.* 2019. Vol. 91, No. 1. P. 80–85.
178. Елинская А. Н., Костенко В. А. Показатели окислительно-нитрозативного стресса в тканях пародонта крыс при местном повреждении десны на фоне липополисахарид-индуцированного системного воспалительного ответа. *Світ медицини та біології*. 2019. № 3 (69). С. 184–187.
179. Нечипорук В. М., Заїчко Н. В., Корда М. М. Вплив тиреоїдних гормонів на процеси реметилування та транссульфування сірковмісних амінокислот в органах щурів. *Медична та клінічна хімія*. 2017. Т. 19, № 1. С. 12–18.
180. H<sub>2</sub>S signaling in redox regulation of cellular functions / Y. Ju, W. Zhang, Y. Pei, G. Yang. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2013. Vol. 91, No. 1. P. 8–14.
181. Визначення вмісту гідроген сульфїду в сироватці крові / Н. В. Заїчко, Н. О. Пентюк, Л. О. Пентюк та ін. *Вісник наукових досліджень*. 2009. № 1. С. 29–32.
182. Lowicka E., Beltowski J. Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) – the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacological Reports*. 2007. Vol. 59, No. 1. P. 4–24.
183. Нечипорук В. М., Корда М. М. Сучасні аспекти обміну сірковмісних амінокислот. *Медична хімія*. 2010. Т. 12, № 2. С. 126–132.
184. Сукманський О. І. Сірковмісні газові сигнальні молекули. *Фізіологічний журнал*. 2017. Т. 63, № 6. С. 106–117.
185. Chi X. P., Ouyang X. Y., Wang Y. X. Hydrogen sulfide synergistically upregulates *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced expression of IL-6 and IL-8 via NF-κB signalling in periodontal fibroblasts. *Arch. Oral Biol*. 2014. Vol. 59, No. 9. P. 954–961.
186. Oral malodorous compound causes apoptosis and genomic DNA damage in human gingival fibroblasts / K. Yaegaki, W. Qian, T. Murata et al. *J. Periodontal Res*. 2008. Vol. 43, No. 4. P. 391–399.

187. Oral malodorous compound causes oxidative stress and p53-mediated programmed cell death in keratinocyte stem cells / B. Calenic, K. Yaegaki, A. Kozhuharova, T. Imai. *J. Periodontol.* 2010. Vol. 81, No. 9. P. 1317–1323.
188. Zhang J. H., Dong Z., Chu L. Hydrogen sulfide induces apoptosis in human periodontium cells. *J. Periodontal Res.* 2010. Vol. 45, No. 1. P. 71–78.
189. Oral malodorous compound causes caspase-8 and -9 mediated programmed cell death in osteoblasts / I. Aoyama, B. Calenic, T. Imai et al. *J. Periodontal Res.* 2012. Vol. 47, No. 3. P. 365–373.
190. Газотрансмиттер сероводород и пищеварительная система / О. И. Сукманский, В. Н. Гороховский, И. Н. Шухтина, И. О. Сукманский. *Вісник стоматології.* 2015. № (3). С. 89–92.
191. Greabu M. Hydrogen Sulfide, Oxidative Stress and Periodontal Diseases: A Concise Review / M. Greabu, A. Totan, D. Miricescu et al. *Antioxidants.* 2016. Vol. 5, No. 1. P. 3.
192. Bacteria-derived hydrogen sulfide promotes IL-8 production from epithelial cells / W. Chen, M. Kajiya, G. Giro et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 391, No. 1. P. 645–650.
193. Яковлев А. В., Ситдикова Г. Ф. Физиологическая роль сероводорода в нервной системе. *Гены & клетки.* 2014. Т. IX, № 3. С. 34–40.
194. Колесников С. И., Власов Б. Я., Колесникова Л. И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей. *Вестник РАМН.* 2015. Т. 70, № 2. С. 237–241.
195. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in a rat model of regional myocardial I/R / A. Sivarajah, M. Collino, M. Yasin et al. *Shock.* 2009. Vol. 31, No. 3. P. 267–274.
196. Ризник Ю. Б. Дисфункция эндотелия сосудов пародонта и ее роль в развитии и прогрессировании генерализованного пародонтита. *Вісник проблем біології і медицини.* 2014. Вип. 2, т. 2 (108). С. 115–120.
197. Микроциркуляция тканей пародонта: причины нарушений и механизмы коррекции / Л. А. Зюлькина, М. Н. Сабаева, П. В. Иванов, Е. Н. Шастин. *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 2. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26259>.
198. Periodontitis is associated with endothelial dysfunction in a general population: a cross-sectional study / B. Holtfreter, K. Empen, S. Gldser et al. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No. 12. P. e84603.
199. Intermittent local periodontal inflammation causes endothelial dysfunction of the systemic artery via increased levels of hydrogen peroxide concomitantly with overexpression of superoxide dismutase / Y. Yamamoto, T. Saito, G. G. Feng et al. *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 222. P. 901–907.
200. Кравченко В. І., Постол С. В. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2011. № 3 (35). С. 56–59.
201. Тимків В. В. Статистичний аналіз непухлинних захворювань щитоподібної залози в Івано-Франківській області протягом 2007–2011 рр. *Галицький лікарський вісник.* 2014. Т. 21, № 1. С. 96–100.
202. Йодный статус и дозы облучения щитовидной железы у пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы, проживающих в северных регионах Украины (украинско-американское когортное исследование) / Н. Д. Тронько, К. Мабучи, В. И. Кравченко и др. *Журнал НАМН України.* 2013. Т. 19, № 3. С. 355–364.



203. Тактика лечения диффузного токсического зоба / Б. Х. Бебезов, М. А. Нуралиев, Т. Т. Какчекаева и др. *Клиническая медицина*. 2013. № 9. С. 61–67.
204. Ruge J. B., Bougatsos C., Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: An evidence review for the U. S. preventive services task force. *Annals of Internal Medicine*. 2015. Vol. 162, No. 1. P. 35–46.
205. Владимирова І. М., Георгіянц В. А. Фармакотерапевтичні напрямки застосування йодовмісних лікарських рослин при різних групах захворювань щитоподібної залози. *ScienceRise*. 2015. No. 11/4(16). P. 46–54.
206. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T 4 + L-T 3 in the Treatment of Hypothyroidism / W. M. Wiersinga, L. Duntas, V. Fadeyev et al. *European Thyroid Journal*. 2012. Vol. 1, No. 2. P. 55–71.
207. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association / J. R. Garber, R. H. Cobin, H. Gharib et al. *Endocrine Practice Journal*. 2012. Vol. 18, No. 6. P. 988–1028.
208. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: A meta-analysis / A. G. Madariaga, S. S. Palacios, F. Guillén-Grima et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99, No. 3. P. 923–931.
209. Оценка состояния липидного обмена при дисфункции щитовидной железы / В. Г. Каджарян, А. И. Мельник, П. П. Бидзиля, А. О. Соловьяк. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 1 (82). С. 20–22.
210. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Заболевания щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. К. : Высшая наука, 2011. С. 7–14.
211. Гайдаев Ю. О., Моисеенко Р. О. Состояние эндокринологической службы Украины в 2010 г. и подходы к развязке проблемных вопросов. *Международный эндокринологический журнал*. 2011. № 2 (8). С. 13–17.
212. Fabue L. C., Soriano Y. J., Pérez M. G. S. Dental management of patients with endocrine disorders. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2010. Vol. 2, No. 4. P. 196–203.
213. Лечебно-профилактические особенности пародонтита у больных с заболеваниями щитовидной железы / Т. С. Гусейнов, Э. А. Ахмедова, М. А. Гасанова, М. А. Халилов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2019. № 2. С. 17–22.
214. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих на генералізований пародонтит з супутнім захворюванням щитовидної залози / Н. С. Мельник, І. П. Мазур, В. М. Рижик та ін. *Архів клінічної медицини*. 2008. № 2. С. 31–34.
215. Козлова М. В. Атрофия альвеолярной части и отростка челюстей при остепенеческом синдроме у больных с патологией щитовидной железы и гипогонадизмом (современные методы диагностики и лечения) : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : 14.00.21, 14.00.03. М., 2009. 32 с.
216. Оганян А. В. Клинико-морфологические изменения зубочелюстной системы при гипотиреозе : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.00.21, 14.03.02. Ставрополь, 2010. 22 с.
217. Корневская Н. А., Городецкая И. В. Состояние тканей маргинального периодонта при хроническом стрессе зависит от тиреоидного статуса организма. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2010. Т. 9, № 1. С. 1–11.
218. Цитоморфометрические показатели при хроническом генерализованном пародонтите у пациентов с первичным гипотиреозом / Т. П. Киселева, В. П. Журавлев, С. Ю. Медведева, О. Л. Шнейдер. *Институт стоматологии*. 2008. № 3. С. 78–79.
219. The skeletal consequences of thyrotoxicosis / J. Nicholls, M. Brassil, G. Williams, J. Bassett. *Journal of Endocrinology*. 2012. Vol. 213, No. 3. P. 209–211.

220. Gorka J., Taylor-Gjevre R., Arnason T. Metabolic and clinical consequences of hyperthyroidism on bone density. *International Journal of Endocrinology*. 2013. Vol. 2013. Article ID 638727.
221. Basset J., Williams G. The skeletal phenotypes of TR $\alpha$  and TR $\beta$  mutant mice. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2009. Vol. 42, No. 4. P. 269–282.
222. Tuchendler D., Bolanowski M. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Research*. 2014. Vol. 7, No. 1. P. 12.
223. Effect of cyclical forces on the periodontal ligament and alveolar bone remodeling during orthodontic tooth movement / Z. Kalajzic, E. B. Peluso, A. Utreja et al. *The Angle Orthodontist*. 2014. Vol. 84, No. 2. P. 297–303.
224. Cardoso L. F., Maciel L. M. Z., de Paula F. J. A. The multiple effects of thyroid disorders on bone and mineral metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014. Vol. 58, No. 5. P. 452–463.
225. Ambili R, Janam P. A critique on nuclear factor-kappa B and signal transducer and activator of transcription 3: The key transcription factors in periodontal pathogenesis. *J. Indian Soc. Periodontol*. 2017. Vol. 21, No. 5. P. 350–356.
226. Состояние костного метаболизма при заболеваниях щитовидной железы (обзор) / И. Н. Пиксин, В. И. Давыдкин, А. С. Московченко и др. *Медицинский альманах*. 2016. № 4 (44). С. 154–157.
227. Dolidze N. M., Kezeli D. D., Kilasoniya L. O. Changes in intra- and extracellular Ca<sup>2+</sup> concentration and prostaglandin E2 synthesis in osteoblasts of the femoral bone in experimental hyper- and hypothyroidism. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007. Vol. 144, No. 1. P. 17–20.
228. Weak evidence of thyrotropin receptors in primary cultures of human osteoblast-like cells / J. Tsai, A. Janson, E. Bucht et al. *Calcif. Tissue Int*. 2004. Vol. 74, No. 5. P. 486–491.
229. Gingival crevicular fluid calprotectin, osteocalcin and cross-linked N-terminal telopeptid levels in health and different periodontal diseases / S. Becerik, B. Afacan, V. Ö. Oztürk et al. *Disease Markers*. 2011. Vol. 31, No. 6. P. 343–352.
230. Дрок В. О. Визначення показників метаболізму кісткової тканини у пацієнтів з зубощелепними аномаліями та остеопенічним синдромом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Т. 2, № 2 (119). С. 79–82.
231. Галкина О. П. Уровень маркеров костного метаболизма у подростков с генерализованным пародонтитом на фоне деформаций позвоночника. *Вісник стоматології*. 2013. № 3. С. 30–33.
232. Мельник Н. С., Мельник А. С. Маркери ремоделювання кісткової тканини у хворих на генералізований пародонтит із супутнім гіпо- і гіпертиреозом. *TEMPUS: електронне наукове фахове видання*. С. 109–110. URL: [http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/3842/1/15\\_lyst\\_TEMPUS\\_%D0%97%D0%94%D0%9C%D0%A3\\_109-110.pdf](http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/3842/1/15_lyst_TEMPUS_%D0%97%D0%94%D0%9C%D0%A3_109-110.pdf).
233. Шнейдер О. Л., Журавлев В. П. Заболевания пародонта при гипофункции щитовидной железы (обзор). *Урал*. 2004. № 6. С. 31–32.
234. Кристаллографическое исследование смешанной нестимулированной слюны у пациентов с диффузным токсическим зобом / С. Н. Денисенко, А. А. Шапашникова, С. С. Григорьев и др. *Проблемы стоматологии*. 2005. № 2. С. 739.
235. Состояние пародонта и неспецифической резистентности в динамике экспериментального гипо- и гипертиреоза / Т. С. Москвина, Л. И. Иванова, В. Н. Каплин и др. *Стоматология*. 1993. № 3. С. 4–7.
236. Курякина Н. В. Заболевания пародонта. М. : Медицинская книга, 2007. 292 с.

237. Масалова Н. Н., Захаренко Р. В. Состояние фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма в норме и при нарушении функции щитовидной железы. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2009. № 2. С. 122–125.
238. Grover H. S., Kapoor S., Saksena N. Periodontal proteomics: Wonders never cease. *International Journal of Proteomics*. 2013. Vol. 2013. Article ID850235.
239. Sewón L., Mäkelä M. A study of the possible correlation of high salivary calcium levels with periodontal and dental conditions in young adults. *Archives of Oral Biology*. 1990. Vol. 35, No. 1. P. 211–212.
240. Зяблицкая М. С., Атрушкевич В. Г. Патогенетические основы развития генерализованного пародонтита на фоне нарушения метаболизма кальция и витамина D. *Інновації в стоматології*. 2014. № 1. С. 24–28.
241. Успенская О. А., Качесова Е. С. Изменения биохимических показателей крови при лечении быстро прогрессирующего пародонтита. *Проблемы стоматологии*. 2017. Т. 13, № 2. С. 33–38.
242. Конопля Е. Е. Стоматологический статус и кальциево-фосфорный обмен у больных с патологией щитовидной и паращитовидных желез (Медицинские последствия аварии на ЧАЭС) : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.00.21. М., 2002. 24 с.
243. Вербовая М. В. Минеральная плотность кости, показатели ее метаболизма и кальций-фосфорного обмена у больных тиреотоксикозом. *Остеопороз и остеопатии*. 2002. № 1. С. 16–19.
244. Исследование остеопенического синдрома у пациентов с патологией щитовидной железы методом ультразвуковой остеометрии / О. А. Павленко, Л. Б. Ночевная, В. Д. Завадовская, О. Ю. Килина. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014. Т. 13, № 2. С. 31–37.
245. A comparative study of the ionic and total calcium levels in women with thyroid dysfunction / D. Mendez, M. Kunder, K. N. Shashidhar, L. Venkataswamy. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2016. Vol. 5, No. 4. P. 633–637.
246. Assessment of serum levels of calcium and phosphorous in Sudanese patients with hypothyroidism / E. E. Hassan, A. S. Ashmaik, H. M. Gabra, A. O. M. Elzein. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 3, No. 25. P. 21–26.
247. Al-Hakeim H. K. Serum levels of lipids, calcium and magnesium in women with hypothyroidism and cardiovascular diseases. *Journal of Laboratory Physicians*. 2009. Vol. 1, No. 2. P. 49–52.
248. Сафонова М. В. Особенности желудка и пародонта при хронических гепатитах: клиничко-морфологические сопоставления / М. В. Сафонова, И. В. Козлова, О. Кузьмина. *Медицинская наука и образование Урала*. 2007. № 5. С. 32–36.
249. Adler I. Helicobacter pylori associated with glossitis and halitosis / I. Adler, V. C. Denninghoff, M. I. Alvarez. *Helicobacter*. 2005. Vol. 10, No. 4. P. 312–317.
250. Манащук Н. В. Взаємозв'язок патології пародонта та патології шлунково-кишкового тракту / Н. В. Манащук, Н. В. Чорній, В. В. Шманько. *Клінічна стоматологія*. 2011. № 1–2. С. 23–27.
251. Kim J. Y., Lee G. N., Song H. C., Park Y. M., Ahn Y. B., Han K., Ko S. H. Association between Fatty Liver Index and Periodontitis: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, No. 1. P. 3805.
252. Sugiura Y., Yoneda T., Fujimori K., Maruyama T., Miyai H., Kobayashi T., Ekuni D., Tomofuji T., Morita M. Detection of Serum miRNAs Affecting Liver Apoptosis in a Periodontitis Rat Model. *In Vivo*. 2020. Vol. 34, No. 1. P. 117–123.

253. Yu H. C., Chen T. P., Wei C. Y., Chang Y. C. Association between Peptic Ulcer Disease and Periodontitis: A Nationwide Population-Based Case-Control Study in Taiwan. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018. Vol. 15, No. 5. P. E912.
254. Miskiewicz A., Szparecki G., Durluk M., Rydzewska G., Ziobrowski I., Górska R. The correlation between pancreatic dysfunction markers and selected indices of periodontitis. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2018. Vol. 27, No. 3. P. 313–319.
255. Miskiewicz A., Szparecki G., Durluk M., Rydzewska G., Ziobrowski I., Górska R. The Q705K and F359L Single-Nucleotide Polymorphisms of NOD-Like Receptor Signaling Pathway: Association with Chronic Pancreatitis, Pancreatic Cancer, and Periodontitis. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2015. Vol. 63, No. 6. P. 485–494.
256. Maisonneuve P., Amar S., Lowenfels A. B. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Ann. Oncol*. 2017. Vol. 28, No. 5. P. 985–995.
257. Nagao Y., Tanigawa T. Red complex periodontal pathogens are risk factors for liver cirrhosis. *Biomed. Rep*. 2019. Vol. 11, No. 5. P. 199–206.
258. Costa F. O., Lages E. J. P., Lages E. M. B., Cota L. O. M. Periodontitis in individuals with liver cirrhosis: A case-control study. *J. Clin. Periodontol*. 2019. Vol. 46, No. 10. P. 991–998.
259. Weintraub J. A., Lopez Mitnik G., Dye B. A. Oral Diseases Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States. *J. Dent. Res*. 2019. Vol. 98, No. 11. P. 1219–1226.
260. Ивашкин В. Т. Краткое руководство по гастроэнтерологии / В. Т. Ивашкин, Ф. И. Комаров. *Pannonopt*. 2001. 457 с.
261. Денисов А. Б. Слюнные железы / А. Б. Денисов. 2003. 136 с.
262. Цимбалистов А. В. Патолофизиологические аспекты развития сочетанной патологии полости рта и желудочно-кишечного тракта / А. В. Цимбалистов, Н. С. Робакидзе. *Стоматология для всех*. 2005. № 1. С. 28–34.
263. Мамедов Р. М. Влияние комплекса социально-поведенческих факторов на взаимосвязанную распространенность воспалительных заболеваний пародонта, хронического гастрита и *Helicobacter pylori*-инфекции / Р. М. Мамедов. *Современная стоматология*. 2010. № 3. С. 48–52.
264. Jan H. M., Chen Y. C., Yang T. C., Ong L. L., Chang C. C., Muthusamy S., Abera A. B., Wu M. S., Gervay-Hague J., Mong K. T., Lin C. H. Cholesteryl  $\alpha$ -D-glucoside 6-acyltransferase enhances the adhesion of *Helicobacter pylori* to gastric epithelium. *Commun. Biol*. 2020. Vol. 3, No. 1. P. 120.
265. Горбачева И. А. Единство системных патогенетических механизмов при заболеваниях внутренних органов, ассоциированных с генерализованным пародонтитом / И. А. Горбачева, А. И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова. *Стоматология*. 2004. № 3. С. 6–11.
266. Luo W., Li Y., Luo Z., Xu B. Chronic atrophic gastritis aggravate chronic periodontitis with *Helicobacter pylori* infection and CD4+Th cytokines infiltration. *Histol Histopathol*. 2019. P. 181–187.
267. Zolotukhin O. L. A., Romanova I. G., Gerasimova I. V., Kravchenko L. S., Tkachenko I. M. Efficiency of local therapy with the use of a new preparation for oral care at periodontitis in the course of hyperpeptic gastritis after tobacco smoke intoxication. *Wiad. Lek*. 2018. T. 71, Nr 9. S. 1695–1700.
268. Alagl A. S., Abdelsalam M., ElTantawi M., Madi M., Aljindan R., Alsayyah A., AlHumaid J., Hussameddin A. M., Alsulaiman R. M., AlQurain A. Association between *Helicobacter pylori* gastritis and dental diseases: A cross-sectional, hospital-based study in Eastern Saudi Arabia. *J. Periodontol*. 2019. Vol. 90, No. 4. P. 375–380.
269. Vinesh E., Masthan K., Kumar M. S., Jeyapriya S. M., Babu A., Thinakaran M. A. Clinico-pathologic Study of Oral Changes in Gastroesophageal Reflux Disease, Gastritis, and Ulcerative Colitis. *J. Contemp. Dent. Pract*. 2016. Vol. 17, No. 11. P. 943–947.

270. Shibaeva A. V., Ayvazova R. A., Rebrikov D. V., Trubnikova E. V., Kudykina Y. K., Belyakova A. V., Zaripova R. S., Shevelev A. B. Use of the real-time PCR for study of the periodontal microbiome in patients with combined pathology of gastroduodenal zone and chronic periodontitis. *Mol. Gen. Mikrobiol. Virusol.* 2016. Vol. 34, No. 1. P. 26–30.
271. Yanushevich O. O., Mayev I. V., Ayvazova R. A., Shibaeva A. V., Shevelev A. B. Real-time PCR in the complex diagnostics of combined pathology of the periodontium and gastro-duodenal zone. *Eksp. Klin. Gastroenterol.* 2015. No. 9. P. 4–7.
272. Jia C. L. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa / C. L. Jia, G. S. Jiang, C. H. Li, C. R. Li. *Tex. Dent. J.* 2012. Vol. 129, No. 10. P. 1069–1073.
273. Gao J. Correlation between distribution of *Helicobacter pylori* in oral cavity and chronic stomach conditions / J. Gao, Y. Li, Q. Wang. *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2011. Vol. 31, No. 3. P. 409–412.
274. Гончарук Л. В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и соматической патологии / Л. В. Гончарук, К. Н. Косенко, С. Ф. Гончарук. *Современная стоматология.* 2011. № 1. С. 37–40.
275. Хакимова Д. Р. Алгоритм лечения больных язвенной болезнью / Д. Р. Хакимова, А. А. Шептулин. *Русский медицинский журнал.* 2003. Т. 11, № 2. С. 59–62.
276. Арутюнов С. Д. Особенности состояния тканей пародонта у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / С. Д. Арутюнов, И. В. Маев, Н. В. Романенко и др. *Пародонтология.* 2005. № 3. С. 30–33.
277. Самойленко А. В. Сучасні аспекти етіології, патогенезу та лікування різних клінічних варіантів генералізованого пародонтиту : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / А. В. Самойленко. Одеса, 2003. 34 с.
278. Oz H. S. A model for chronic mucosal inflammation in IBD and periodontitis / H. S. Oz, T. Chen, J. L. Ebersole. *Dig. Dis. Sci.* 2010. Vol. 55, No. 8. P. 2194–2202.
279. Uitto V. J. The association of oral microbiota and general health / V. J. Uitto, K. Nylund, P. Pussinen. *Duodecim.* 2012. Vol. 128, No. 12. P. 1232–1237.
280. Jia C. L. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa / C. L. Jia, G. S. Jiang, C. H. Li. *J. Periodontol.* 2009. Vol. 80, No. 10. P. 1606–1609.
281. Orekhova L. Iu. Clinical-immunological and microbiological parallels in chronic generalized parodontitis and peptic ulcer of the stomach / L. Iu. Orekhova, D. M. Neizberg, I. Iu. Stiuf. *Stomatologiya.* 2006. Vol. 85, No. 6. P. 22–26.
282. Caviedes-Bucheli J. The effect of three different rotary instrumentation systems on substance P and calcitonin gene-related peptide expression in human periodontal ligament / J. Caviedes-Bucheli, M. M. Azuero-Holguin, L. Gutierrez-Sanchez et al. *J. Endod.* 2010. Vol. 36, No. 12. P. 1938–1942.
283. Bassim C. W. Salivary procalcitonin and periodontitis in diabetes / C. W. Bassim, R. S. Redman, D. J. DeNucci et al. *J. Dent. Res.* 2008. Vol. 87, No. 7. P. 630–634.
284. Zeng X. A potential therapeutic approach to overload-induced bone loss around implant: parathyroid hormone (PTH) / X. Zeng, H. He, L. Zhang et al. *Med. Hypotheses.* 2011. Vol. 77, No. 5. P. 701–704.
285. Tokunaga K. Topical and intermittent application of parathyroid hormone recovers alveolar bone loss in rat experimental periodontitis / K. Tokunaga, H. Seto, H. Ohba et al. *J. Periodontal. Res.* 2011. Vol. 46, No. 6. P. 655–662.
286. Kaneto C. Association between periodontal disease and peptic ulcers among Japanese workers: MY health up study / C. Kaneto, S. Toyokawa, K. Inoue et al. *Glob. J. Health. Sci.* 2012. Vol. 4, No. 2. P. 42–49.

287. Lappin D. F. Influence of periodontal disease, Porphyromonas gingivalis and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres / D. F. Lappin, D. Apatzidou, A. M. Quirke et al. *J. Clin. Periodontol.* 2013. Vol. 40, No. 10. P. 907–915.
288. Jeong E. Predominant immunoreactivity of Porphyromonas gingivalis heat shock protein in autoimmune diseases / E. Jeong, J. Y. Lee, S. J. Kim. *J. Periodontal. Res.* 2012. Vol. 47, No. 6. P. 811–816.
289. Mayer Y. Periodontal condition of patients with autoimmune diseases and the effect of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy / Y. Mayer, R. Elimelech, A. Balbir-Gurman et al. *J. Periodontol.* 2013. Vol. 84, No. 2. P. 136–142.
290. Циммерман Я. С. Helicobacter pylori – инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) / Я. С. Циммерман. *Клиническая медицина.* 2006. № 4. С. 63–67.
291. Nilsson H. Helicobacter pylori and Extragastric Diseases Helicobacters / H. Nilsson, A. Pietroiusti, M. Gabrielli et al. *Helicobacter.* 2005. Vol. 10, No. 1. P. 54–58.
292. Agarwal S. Presence of Helicobacter pylori in subgingival plaque of periodontitis patients with and without dyspepsia, detected by polymerase chain reaction and culture / S. Agarwal, K. D. Jithendra. *J. Indian. Soc. Periodontol.* 2012. Vol. 16, No. 3. P. 398–403.
293. Bouziane A. Effect of periodontal therapy on prevention of gastric Helicobacter pylori recurrence: a systematic review and meta-analysis / A. Bouziane, S. Ahid, R. Abouqal et al. *J. Clin. Periodontol.* 2012. Vol. 39, No. 12. P. 1166–1173.
294. Rôças I. N. Searching for Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae in primary endodontic infections / I. N. Rôças, J. F. Siqueira. *Eur. J. Dent.* 2012. Vol. 6, No. 2. P. 158–162.
295. Diouf A. Prevalence of Helicobacter pylori detected by real-time PCR in the subgingival plaque of patients with chronic periodontitis / A. Diouf, A. M. Seck-Diallo, M. Faye et al. *Odontostomatol. Trop.* 2011. Vol. 34, No. 133. P. 5–12.
296. Malaty H. M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection / H. M. Malaty. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2007. Vol. 21, No. 2. P. 205–214.
297. Anand P. S. Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with Helicobacter pylori infection / P. S. Anand, K. Nandakumar, K. T. Shenoy. *J. Periodontol.* 2006. Vol. 77, No. 4. P. 692–698.
298. Rimbara E. PCR detection of Helicobacter pylori in clinical samples / E. Rimbara, M. Satsa, D. Y. Graham. *Methods Mol. Biol.* 2013. Vol. 943. P. 279–287.
299. Hirsch C. Live Helicobacter pylori in the root canal of endodontic-infected deciduous teeth / C. Hirsch, N. Tegtmeyer, M. Rohde et al. *J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 47, No. 8. P. 936–940.
300. Bruce A. The Relationship between periodontal disease attributes and Helicobacter pylori infection among adults in the United States / A. Bruce. *American Journal of Public Health.* 2002. Vol. 92, No. 11. P. 1809–1815.
301. Czesnikiewicz-Guzik M. Association of the presence the Helicobacter pylori in the oral cavity and in the stomach / M. Czesnikiewicz-Guzik, E. Karczewska, W. Belanski et al. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004. Vol. 55, Suppl. 2. P. 105–115.
302. Nguyen A. M. Helicobacter pylori in the oral cavity. A critical review of the literature / A. M. Nguyen, F. A. el-Zaatari, D. Y. Graham. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 1995. Vol. 79, No. 6. P. 705–709.
303. Елизарова В. М. Специфика пародонтального статуса у подростков с Helicobacter pylori-ассоциированной патологией желудочно-кишечного тракта / В. М. Елизарова, А. В. Горелов, Е. Н. Таболова. *Росс. стомат. журн.* 2006. № 1. С. 12–15.

304. Miyabayashi H. Influence of oral *Helicobacter pylori* on the success of eradication therapy against gastric *Helicobacter pylori* / H. Miyabayashi, K. Furihata, T. Shimizu. *Helicobacter*. 2000. Vol. 5, No. 1. P. 30–37.
305. Valadan Tahbaz S., Yadegar A., Amirmozafari N., Yaghoobee S., Ehsani Ardakani M. J., Zojaji H. Occurrence of *Helicobacter pylori* and its major virulence genotypes in dental plaque samples of patients with chronic periodontitis in Iran. *Gastroenterol. Hepatol. Bed to Bench*. 2017. Vol. 10, Suppl. P. S70–S78.
306. Herring M. E. Periodontal disease and control of diabetes mellitus / M. E. Herring, S. K. Shah. *J. Am. Osteopath. Assoc*. 2006. Vol. 106, No. 7. P. 416–421.
307. Kinzer S. Severe deep neck space infections and mediastinitis of odontogenic origin: clinical relevance and implications for diagnosis and treatment / S. Kinzer, J. Pfeiffer, S. Becker. *Acta Otolaryngol*. 2009. Vol. 129, No. 1. P. 62–70.
308. Corrêa M. C. Salivary parameters and teeth erosions in patients with gastroesophageal reflux disease / M. C. Corrêa, M. M. Lercio, M. A. Henry. *Arq. Gastroenterol*. 2012. Vol. 49, No. 3. P. 214–218.
309. Kahrilas P. J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease / P. J. Kahrilas, T. J. Lee. *Thorac. Surg. Clin*. 2005. Vol. 15, No. 3. P. 323–333.
310. Маев И. В. Стоматологические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, Г. М. Барер, Г. А. Бусарова и др. *Клиническая медицина*. 2005. № 11. С. 33–38.
311. Маев И. В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. В. Маев, Г. Л. Юренев, С. Г. Бурков. *Терапевтический архив*. 2007. № 3. С. 57–66.
312. Farrokhi F. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux / F. Farrokhi, M. F. Vaezi. *Oral. Dis*. 2007. Vol. 13, No. 4. P. 349–359.
313. Di Fede O. Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center case-control study / O. Di Fede, G. Occhipinti. *Oral Pathol. Med*. 2008. Vol. 37, No. 6. P. 336–340.
314. Munoz J. V. Dental and periodontal lesions in patients with gastroesophageal reflux disease / J. V. Munoz, B. Herreros, V. Sanchiz et al. *Dig. Liver. Dis*. 2005. Vol. 35, No. 7. P. 461–467.
315. Milosevic A. Gastroesophageal reflux and dental erosion / A. Milosevic. *Alinemt. Pharmacol. Ther*. 2008. Vol. 27, No. 12. P. 1179–1186.
316. Relationship between diseases accompanied by tissue destruction and granulocytes with surface adrenergic receptors / T. Abo, T. Kawamura, H. Kawamura et al. *Immunol. Res*. 2007. Vol. 37, No. 3. P. 201–210.
317. Update on the use of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C virus infection / A. Fernández-Yunquera, D. Rincón, M. Salcedo et al. *Rev. Esp. Quimioter*. 2013. Vol. 26, No. 3. P. 189–192.
318. Thomas D. L. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity / D. L. Thomas. *Nat. Med*. 2013. Vol. 19, No. 7. P. 850–858.
319. Epidemiology of viral hepatitis / M. I. Mikhaïlov, E. Iu. Malinnikova, I. A. Potemkin et al. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol*. 2013. No. 1. P. 78–85.
320. Atay O. Update in adolescent gastroenterology / O. Atay. *Adolesc. Med. State Art. Rev*. 2013. Vol. 24, No. 1. P. 264–272.
321. Singal A. K. Liver transplantation in alcoholic liver disease current status and controversies / A. K. Singal, K. S. Chaha, K. Rasheed. *World J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 19, No. 36. P. 5953–5963.

322. Танащук Е. Л. Клинико-морфологическая характеристика, особенности течения хронических заболеваний печени у больных, злоупотребляющих алкоголем, и инфицированных вирусами гепатита / Е. Л. Танащук, З. Г. Апросина, С. М. Секамаева. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2007. Т. 11, № 4. С. 38–42.
323. Assessment of non-invasive models for liver fibrosis in chronic hepatitis B virus related liver disease patients in resource limited settings / R. Shrivastava, S. Sen, D. Banerji et al. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2013. Vol. 56, No. 3. P. 196–199.
324. Hepatitis B Liver Failure: A Retrospective Cohort Study / Y. B. Zheng, Z. L. Huang, Z. B. Wu et al. *Int. J. Med. Sci.* 2013. Vol. 10, No. 12. P. 1658–1664.
325. Стоматологический статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / А. Ю. Васильев, Л. М. Шевченко, В. Ю. Майчук и др. *Стоматология*. 2004. № 3. С. 64–67.
326. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults / M. Furuta, D. Ekuni, T. Yamamoto et al. *Acta Odontol. Scand.* 2010. Vol. 68, No. 1. P. 27–33.
327. Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis / N. Tamaki, A. Takaki, T. Tomofuji et al. *J. Clin. Periodontol.* 2011. Vol. 38, No. 11. P. 1015–1020.
328. Клинико-морфологическая характеристика синдрома Шегрена при хроническом гепатите С / Т. Н. Лопаткина, А. А. Воробьев, О. В. Чернецова и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2007. № 2. С. 40–45.
329. Evaluation of periodontal status in alcoholic liver cirrhosis patients: a comparative study / K. V. Raghava, H. Shivananda, D. Mundinamane et al. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2013. Vol. 14, No. 2. P. 179–182.
330. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root canal treatments in liver transplant candidates / L. Castellanos-Cosano, G. Machuca-Portillo, J. J. Segura-Sampedro et al. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2013. Vol. 18, No. 5. P. 773–779.
331. Oral health profile of cirrhotic patients awaiting liver transplantation in the Brazilian Northeast / L. Lins, P. L. Bittencourt, M. A. Evangelista et al. *Transplant. Proc.* 2011. Vol. 43, No. 4. P. 1319–1321.
332. Oral complications associated with D-penicillamine treatment for Wilson disease: a clinicopathologic report / S. Tovar, I. Parlatescu, A. S. Dumitriu et al. *J. Periodontol.* 2010. Vol. 81, No. 8. P. 1231–1236.
333. Кузьмина Э. М. Ферменты в предупреждении кариеса зубов / Э. М. Кузьмина, В. Н. Иванов, Е. Н. Иванова. *Новое в стоматологии*. 2006. № 1. С. 34–36.
334. Lamster I. B. Analysis of gingival crevicular fluid as applied to the diagnosis of oral and systemic diseases / I. B. Lamster, J. K. Ahlo. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1098. P. 216–229.
335. Jaiswal G. Serum alkaline phosphatase: a potential marker in the progression of periodontal disease in cirrhosis patients / G. Jaiswal, V. Deo, M. Bhongade. *Quintessence Int.* 2011. Vol. 42, No. 4. P. 345–348.
336. Кучумова Е. Д. Результаты исследования местной микроциркуляции у лиц с заболеваниями пародонта с помощью ультразвуковой доплеровской флоуметрии / Е. Д. Кучумова, О. В. Прохорова. *6-й съезд Стоматологической ассоциации России*. 2000. С. 218–220.
337. Celebi I. Early results of real-time qualitative sonoelastography in the evaluation of parotid gland masses: a study with histopathological correlation / I. Celebi, A. S. Mahmutoglu. *Acta Radiol.* 2013. Vol. 54, No. 1. P. 35–41.
338. A quantitative analysis of electrolyte exchange in the salivary duct / K. Patterson, M. A. Catalán, J. E. Melvin et al. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012. Vol. 303, No. 10. P. G1153–1163.



339. Ebert E. C. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome / E. C. Ebert. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012. Vol. 46, No. 1. P. 25–30.
340. Namiot D. B. Oral health status and oral hygiene practices of patients with peptic ulcer and how these affect *Helicobacter pylori* eradication from the stomach / D. B. Namiot, Z. Namiot, A. Kemona. *Helicobacter.* 2007. Vol. 12. P. 63–67.
341. Безрукова И. В. Быстропрогрессирующий пародонтит в молодом возрасте, протекающий на фоне хронического гепатита С, цирроза печени, железодефицитной анемии и тромбоцитопении (клиническое наблюдение) / И. В. Безрукова, А. И. Грудянов, П. Б. Охупкина. *Пародонтология.* 2000. № 2. С. 3–8.
342. Effect of chronic hepatitis C virus infection on bone mineral density in pediatric renal transplant recipients / A. El-Husseini, A. Sabry, R. Hassan et al. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013. Vol. 24, No. 5. P. 917–924.
343. Venu M. High prevalence of vitamin A deficiency and vitamin D deficiency in patients evaluated for liver transplantation / M. Venu, E. Martin, K. Saeian. *Liver Transpl.* 2013. Vol. 19, No. 6. P. 627–633.
344. Boonchaya-anant P. Bone mineral density in patients with nonalcoholic steatohepatitis among end-stage liver disease patients awaiting liver transplantation / P. Boonchaya-anant, E. Hardy, B. B. Borg. *Endocr. Pract.* 2013. Vol. 19, No. 3. P. 414–419.
345. Chronic viral hepatitis is associated with low bone mineral density in HIV-infected patients, ANRS CO 3 Aquitaine Cohort / S. Lawson-Ayayi, C. Cazanave, A. Kpozehouen et al. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2013. Vol. 62, No. 4. P. 430–435.
346. Menezes G. B. Hepatitis C virus quantification in serum and saliva of HCV-infected patients / G. B. Menezes, F. A. Pereira, C. A. Duarte. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2012. Vol. 107, No. 5. P. 680–683.
347. Xerostomia, hyposalivation and sialadenitis in patients with chronic hepatitis C are not associated with the detection of HCV RNA in saliva or salivary glands / M. Grossmann, R. Teixeira, G. C. Oliveira et al. *J. Clin. Pathol.* 2010. Vol. 63, No. 11. P. 1002–1007.
348. Detection of hepatitis C virus (HCV) in body fluids from HCV monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients / A. Farías, V. Ré, S. Mengarelli et al. *Hepatogastroenterology.* 2010. Vol. 57, No. 98. P. 300–304.
349. Impact of tooth loss on oral and systemic health / S. Offenbacher, S. P. Barros, S. Altarawneh et al. *Gen. Dent.* 2012. Vol. 60, No. 6. P. 494–500.
350. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / M. Yoneda, S. Naka, K. Nakano et al. *BMC Gastroenterol.* 2012. Vol. 16. P. 12–16.
351. Dumitrescu A. L. Occurrence of self-reported systemic medical conditions in patients with periodontal disease / A. L. Dumitrescu. *Rom. J. Intern. Med.* 2006. Vol. 44, No. 1. P. 35–48.
352. Relationships between periodontal inflammation, lipid peroxide and oxidative damage of multiple organs in rats / T. Tomofuji, D. Ekuni, K. Irie et al. *Biomed. Res.* 2011. Vol. 32, No. 5. P. 343–349.
353. Oxidative damage of rat liver induced by ligature-induced periodontitis and chronic ethanol consumption / T. Tomofuji, T. Sanbe, D. Ekuni et al. *Arch. Oral Biol.* 2008. Vol. 53, No. 12. P. 1113–1118.
354. An unusual autopsy case of pyogenic liver abscess caused by periodontal bacteria / H. Ohya, K. Nakasho, K. Yamanegi et al. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2009. Vol. 62, No. 5. P. 381–383.
355. Liver abscess caused by periodontal bacterial infection with *Fusobacterium necrophorum* / M. Yoneda, S. Kato, H. Mawatari et al. *Hepatol. Res.* 2011. Vol. 41, No. 2. P. 194–196.

356. Experimental periodontitis induces gene expression of proinflammatory cytokines in liver and white adipose tissues in obesity / Y. Endo, T. Tomofuji, D. Ekuni et al. *J. Periodontol.* 2010. Vol. 81, No. 4. P. 520–526.
357. Effects of improvement in periodontal inflammation by toothbrushing on serum lipopolysaccharide concentration and liver injury in rats / T. Tomofuji, D. Ekuni, T. Sanbe et al. *Acta Odontol. Scand.* 2009. Vol. 67, No. 4. P. 200–205.
358. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women / T. Saito, Y. Shimazaki, T. Koga et al. *J. Int. Acad. Periodontol.* 2006. Vol. 8, No. 3. P. 89–95.
359. Taylor G. W. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective / G. W. Taylor. *Ann. Periodontol.* 2001. Vol. 6. P. 99–112.
360. Soskoln W. A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview / W. A. Soskoln, A. Klinger. *Ann. Periodontol.* 2001. Vol. 6. P. 91–98.
361. Tervonen T. Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis / T. Tervonen, R. C. Oliver. *J. Clin. Periodontol.* 1993. Vol. 20. P. 431–435.
362. Karjalainen K. M. Association of the severity of periodontal disease with organ complications in type 1 diabetic patients / K. M. Karjalainen, M. L. Knuuttila, K. J. Dickhoff. *J. Periodontol.* 1994. Vol. 65. P. 1067–1072.
363. Experimental gingivitis in type 1 diabetics: a controlled clinical and microbiological study / G. E. Salvi, M. Kandykaki, A. Troendle et al. *J. Clin. Periodontol.* 2005. Vol. 32, No. 3. P. 310–316.
364. Karjalainen K. M. The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus / K. M. Karjalainen, M. L. Knuuttila. *J. Clin. Periodontol.* 1996. Vol. 23, No. 12. P. 1060–1067.
365. Emrich L. J. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus / L. J. Emrich, M. Shlossman, R. J. Genco. *J. Periodontol.* 1991. Vol. 62, No. 2. P. 123–131.
366. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease / M. Shlossman, W. C. Knowler, D. J. Pettitt, R. J. Genco. *J. Am. Dent. Assoc.* 1990. Vol. 121, No. 4. P. 532–536.
367. Papapanou P. N. Periodontal diseases: epidemiology / P. N. Papapanou. *Ann. Periodontol.* 1996. Vol. 1, No. 1. P. 1–36.
368. Tsai C. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population / C. Tsai, C. Hayes, G. W. Taylor. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2002. Vol. 30, No. 3. P. 182–192.
369. Non-insulin dependent diabetes mellitus and alveolar bone loss progression over 2 years / G. W. Taylor, B. A. Burt, M. P. Becker et al. *J. Periodontol.* 1998. Vol. 69, No. 1. P. 76–83.
370. Periodontal status of diabetic and non-diabetic men: effects of smoking, glycemic control, and socioeconomic factors / R. B. Bridges, J. W. Anderson, S. R. Saxe et al. *J. Periodontol.* 1996. Vol. 67, No. 11. P. 1185–1192.
371. Alveolar bone loss in type 1 diabetic subjects / T. Tervonen, K. Karjalainen, M. Knuuttila, S. J. Huuonen. *Clin. Periodontol.* 2000. Vol. 27, No. 8. P. 567–571.
372. Periodontal condition and microbiology of healthy and diseased periodontal pockets in type 1 diabetes mellitus patients / S. H. Sastrowijoto, P. Hilleman, T. J. van Steenberg et al. *J. Clin. Periodontol.* 1989. Vol. 16, No. 5. P. 316–322.
373. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus / H. Loe. *Diabetes Care.* 1993. Vol. 16, No. 1. P. 329–334.
374. Mealey B. J. Diabetes and periodontal diseases / B. J. Mealey. *Periodontol.* 1999. Vol. 70, No. 8. P. 935–949.
375. Microbiological and immunological studies of adult periodontitis in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus / J. J. Zambon, H. Reynolds, J. G. Fisher et al. *J. Periodontol.* 1988. Vol. 59, No. 1. P. 23–31.

376. Comparison of neutrophil chemotactic response in diabetic patients with mild and severe periodontal disease / M. Manouchehr-Pour, P. J. Spagnuolo, H. M. Rodman, N. F. Bissada. *J. Periodontol.* 1981. Vol. 52, No. 8. P. 410–415.
377. Neutrophil chemotaxis in individuals with advanced periodontal disease and a genetic predisposition to diabetes mellitus / J. A. McMullen, T. E. Van Dyke, H. U. Horoszewicz, R. J. Genco. *J. Periodontol.* 1981. Vol. 52, No. 4. P. 167–173.
378. Casazza J. P. The measurement of xylulose 5-phosphate, ribulose 5-phosphate, and combined sedoheptulose 7-phosphate and ribose 5-phosphate in liver tissue / J. P. Casazza, R. L. Veech. *Anal. Biochem.* 1986. Vol. 159, No. 2. P. 243–248.
379. Percentage of phagocytosis, production of O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and NO, and antioxidant enzyme activities of rat neutrophils in culture / T. C. Curi, M. P. DeMelo, A. C. Palanch et al. *Cell Biochem. Funct.* 1998. Vol. 16, No. 1. P. 43–49.
380. Bellavite P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes / P. Bellavite. *Free Radic. Biol. Med.* 1988. Vol. 4, No. 4. P. 225–261.
381. Association of tumor necrosis factor (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF-alpha and TNF-beta by human mononuclear cells: a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus / F. Pociot, L. Briant, C. V. Jongeneel et al. *Eur. J. Immunol.* 1993. Vol. 23, No. 1. P. 224–231.
382. Monocytic TNF alpha secretion patterns in IDDM patients with periodontal diseases / G. E. Salvi, J. G. Collins, B. Yalda et al. *J. Clin. Periodontol.* 1997. Vol. 24, No. 1. P. 8–16.
383. Salvi G. E. Offenbacher S. PGE2, IL-1 beta, and TNFalpha responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression / G. E. Salvi, J. D. Beck. *Ann. Periodontol.* 1998. Vol. 3, No. 1. P. 40–50.
384. Multiple lipid oxidation products in low density lipoproteins induce interleukin-1 beta release from human blood mononuclear cells / C. E. Thomas, R. L. Jackson, D. F. Ohlweiler, G. Ku. *J. Lipid Res.* 1994. Vol. 35, No. 3. P. 417–427.
385. Association between periodontitis and hyperlipidemia: cause or effect? / C. W. Cutler, E. A. Shinedling, M. Nunn et al. *J. Periodontol.* 1999. Vol. 70, No. 12. P. 1429–1434.
386. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients / G. E. Salvi, B. Yalda, J. G. Collins et al. *J. Periodontol.* 1997. Vol. 68, No. 2. P. 127–135.
387. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus / F. Nishimura, K. Takahashi, M. Kurihara et al. *Ann. Periodontol.* 1998. Vol. 3, No. 1. P. 20–29.
388. Diabetes-induced impairment of macrophage cytokine release in a rat model: potential role of serum lipids / D. L. Doxey, S. Nares, B. Park et al. *Life Sci.* 1998. Vol. 63, No. 13. P. 1127–1136.
389. Doxey D. L. Diabetes prevents periodontitis-induced increases in gingival platelet derived growth factor-B and interleukin 1-beta in a rat model / D. L. Doxey, C. W. Cutler, A. M. Iacopino. *J. Periodontol.* 1998. Vol. 69, No. 2. P. 113–119.
390. Iacopino A. M. Diabetic periodontitis: possible lipid-induced defect in tissue repair through alteration of macrophage phenotype and function / A. M. Iacopino. *Oral Dis.* 1995. Vol. 1, No. 4. P. 214–229.
391. Diabetes causes decreased osteoclastogenesis, reduced bone formation, and enhanced apoptosis of osteoblastic cells in bacteria stimulated bone loss / H. He, R. Liu, T. Desta et al. *Endocrinology.* 2004. Vol. 145, No. 1. P. 447–452.
392. Wautier J. L. Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease / J. L. Wautier, P. J. Guillausseau. *Vasc. Med.* 1998. Vol. 3, No. 2. P. 131–137.
393. Frantzis T. G. The ultrastructure of capillary basement membranes in the attached gingiva of diabetic and nondiabetic patients with periodontal disease / T. G. Frantzis, C. M. Reeve, AL Jr. Brown. *J. Periodontol.* 1997. Vol. 42, No. 7. P. 406–411.

394. Seppala B. Morphometric analysis of cellular and vascular changes in gingival connective tissue in long-term insulin-dependent diabetes / B. Seppala, T. Sorsa, J. Ainamo. *J. Periodontol.* 1997. Vol. 68, No. 12. P. 1237–1245.
395. Назаренко З. Ю. Комплексна терапія мікроциркуляторних порушень у яснах хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / З. Ю. Назаренко. Полтава, 2008. 24 с.
396. Назаренко З. Ю. Роль мікроциркуляторних порушень в патогенезі пародонтиту у хворих без супутньої патології та на тлі цукрового діабету / З. Ю. Назаренко. *Укр. стоматол. альманах.* 2005. № 5. С. 61–65.
397. Ковальов Є. В. Ультраструктурні зміни судин мікроциркуляторного русла тканин пародонта у хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету / Є. В. Ковальов, З. Ю. Назаренко. *Укр. стоматол. альманах.* 2006. № 6. С. 11–14.
398. Ковальов Є. В. Діабетична мікроангіопатія судин мікроциркуляторного русла тканин пародонта у хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету / Є. В. Ковальов, З. Ю. Назаренко. *Науковий вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.* 2007. № 3. С. 114–115.
399. The mechanism of collagen cross-linking in diabetes: a puzzle nearing resolution / V. M. Monnier, M. Glomb, A. Elgawish, D. R. Sell. *Diabetes.* 1996. Vol. 45, Suppl 3. P. 67–72.
400. Advanced glycation endproducts (AGEs) induce oxidant stress in the gingiva: a potential mechanism underlying accelerated periodontal disease associated with diabetes / A. M. Schmidt, E. Weidman, E. Lalla et al. *J. Periodontal. Res.* 1996. Vol. 31, No. 7. P. 508–515.
401. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis / A. M. Schmidt, S. D. Yan, J. L. Wautier, D. Stern. *Circ. Res.* 1999. Vol. 84, No. 5. P. 489–497.
402. RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation end products / A. M. Schmidt, O. Hori, R. Cao et al. *Diabetes.* 1996. Vol. 45, Suppl 3. P. 77–80.
403. Expression of the receptor of advanced glycation end products in gingival tissues of type 2 diabetes patients with chronic periodontal disease: a study utilizing immunohistochemistry and RT-PCR / J. Katz, I. Bhattacharyya, F. Farkhondeh-Kish et al. *J. Clin. Periodontol.* 2005. Vol. 32, No. 1. P. 40–44.
404. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross. *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 14, No. 340 (2). P. 115–126.
405. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1beta and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes / S. P. Engebretson, J. Hey-Hadavi, F. J. Ehrhardt et al. *J. Periodontol.* 2004. Vol. 75, No. 9. P. 1203–1208.
406. Blockade of RAGE suppresses periodontitis-associated bone loss in diabetic mice / E. Lalla, I. B. Lamster, M. Feit et al. *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 105, No. 8. P. 1117–1124.
407. MMP-mediated events in diabetes / M. E. Ryan, N. S. Ramamurthy, T. Sorsa, L. M. Golub. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999. Vol. 30, No. 878. P. 311–334.
408. Cellular source and tetracycline inhibition of gingival crevicular fluid collagenase of patients with labile diabetes mellitus / T. Sorsa, T. Ingman, K. Suomalainen et al. *J. Clin. Periodontol.* 1992. Vol. 19, No. 2. P. 146–149.
409. Inflammation dampened by gelatinase A cleavage of monocyte chemoattractant protein-3 / G. A. McQuibban, J. H. Gong, E. M. Tam et al. *Science.* 2000. Vol. 18, No. 289 (5482). P. 1202–1206.

410. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / G. W. Taylor, B. A. Burt, M. P. Becker et al. *J. Periodontol.* 1996. Vol. 67, Suppl 10. P. 1085–1093.
411. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes / A. Saremi, R. G. Nelson, M. Tulloch-Reid et al. *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28, No. 1. P. 27–32.
412. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: a report of 9 cases / L. S. Miller, M. A. Manwell, D. Newbold et al. *J. Periodontol.* 1992. Vol. 63, No. 10. P. 843–848.
413. The effect of periodontal therapy on uncontrolled type 2 diabetes mellitus in older subjects / A. Promsudthi, S. Pimapsanri, C. Deerochanawong, W. Kanchanasavita. *Oral Dis.* 2005. Vol. 11, No. 5. P. 293–298.
414. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus / J. E. Stewart, K. A. Wager, A. H. Friedlander, H. H. Zadeh. *J. Clin. Periodontol.* 2001. Vol. 28, No. 4. P. 306–310.
415. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus / M. Kiran, N. Arpak, E. Unsal, M. F. Erdogan. *J. Clin. Periodontol.* 2005. Vol. 32, No. 3. P. 266–272.
416. Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus / J. P. Aldridge, V. Lester, T. L. Watts et al. *J. Clin. Periodontol.* 1995. Vol. 22, No. 4. P. 271–275.
417. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results / M. Christgau, K. D. Palitzsch, G. Schmalz et al. *J. Clin. Periodontol.* 1998. Vol. 25, No. 2. P. 112–124.
418. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques / V. I. Haraszthy, J. J. Zambon, M. Trevisan et al. *J. Periodontol.* 2000. Vol. 71, No. 10. P. 1554–1560.
419. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level / B. Noack, R. J. Genco, M. Trevisan et al. *J. Periodontol.* 2001. Vol. 72, No. 9. P. 1221–1227.
420. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers / F. D'Aiuto, M. Parkar, G. Andreou et al. *J. Dent. Res.* 2004. Vol. 83, No. 2. P. 156–160.
421. Grossi S. G. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship / S. G. Grossi, R. J. Genco. *Ann. Periodontol.* 1998. Vol. 3, No. 1. P. 51–61.
422. Prabhu A. Detection of local and systemic cytokines in adult periodontitis / A. Prabhu, B. S. Michalowicz, A. Mathur. *J. Periodontol.* 1996. Vol. 67, No. 5. P. 515–522.
423. Inflammatory mediators of the terminal dentition in adult and early onset periodontitis / G. E. Salvi, C. E. Brown, K. Fujihashi et al. *J. Periodontal Res.* 1998. Vol. 33, No. 4. P. 212–225.
424. Herzberg M. C. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases / M. C. Herzberg, M. W. Weyer. *Ann. Periodontol.* 1998. Vol. 3, No. 1. P. 151–160.
425. Systemic manifestations of periodontitis in the nonhuman primate / J. L. Ebersole, D. Cappelli, G. Mott et al. *J. Periodontal Res.* 1999. Vol. 34, No. 7. P. 358–362.
426. The development of a radioimmunoassay system for testosterone (T) and dihydrotestosterone (DHT). Part 3. The preparation of radioiodinated testosterone / E. Neacsu, L. Simionescu, A. Zimel, A. Caragheorghieopol. *Endocrinologie.* 1990. Vol. 28, No. 3–4. P. 127–138.
427. Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist in cytokine- and endotoxin-treated rats / P. R. Ling, N. W. Istfan, E. Colon, B. R. Bistrian. *Am. J. Physiol.* 1995. Vol. 268, 2 Pt. P. 255–261.

428. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors / T. Kadowaki, T. Yamauchi. *Endocr. Rev.* 2005. Vol. 26, No. 3. P. 439–451.
429. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia / A. O. Agwunobi, C. Reid, P. Maycock et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85, No. 10. P. 3770–3778.
430. The destructive action of IL-1alpha and IL-1beta in IDDM is a multistage process: evidence and confirmation by apoptotic studies, induction of intermediates and electron microscopy / S. Vassiliadis, V. Dragiotis, E. Protopapadakis et al. *Mediators of Inflammation.* 1999. Vol. 8, No. 2. P. 85–91.
431. Moller D. E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes / D. E. Moller. *Trends Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 11, No. 6. P. 212–217.
432. Qi C. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in adipocytes / C. Qi, P. H. Pekala. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000. Vol. 223, No. 2. P. 128–135.
433. Salvi G. E. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks / G. E. Salvi, B. Carollo-Bittel, N. P. Lang. *J. Clin. Periodontol.* 2008. Vol. 35, Suppl 8. P. 398–409.
434. Mealey B. L. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases / B. L. Mealey, L. F. Rose. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2008. Vol. 15, No. 2. P. 135–141.
435. Plasma levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes / S. Engebretson, R. Chertog, A. Nichols et al. *J. Clin. Periodontol.* 2007. Vol. 34, No. 1. P. 18–24.
436. Immediate response to nonsurgical periodontal treatment in subjects with diabetes mellitus / T. Tervonen, M. Knuutila, L. Pohjamo, H. Nurkkala. *J. Clin. Periodontol.* 1991. Vol. 18, No. 1. P. 65–68.
437. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years / E. Westfelt, H. Rylander, G. Blohme et al. *J. Clin. Periodontol.* 1996. Vol. 23, No. 2. P. 92–100.
438. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Council of Europe. Strasbourg.* 1986. Vol. 123. 52 p.
439. Кожемякін Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін. К. : Авіцена, 2002. 155 с.
440. Моисеева Е. Г. Метаболический гомеостаз и иммунная реактивность организма в динамике воспаления в тканях пародонта (экспериментальное исследование) : автореф. дисс. на соискание уч. степени д-ра мед. наук : 14.00.16 / Е. Г. Моисеева. М., 2008. 45 с.
441. Ратушненко В. О. Функціональна роль тіол-дисульфідної системи при експериментальному гіпо- і гіпертиреозі. *Одеський медичний журнал.* 2010. № 2 (118). С. 17–20.
442. Використання методу автоокислення адреналіну для дослідження активності супероксиддисмутази еритроцитів периферичної крові щурів за умов цукрового діабету першого типу / Н. Сибірна, А. Федорович, В. Бурда [та ін.]. *Вісник Львівського університету.* 2006. № 41. С. 16–20.
443. Morphological and pathologic changes of experimental chronic atrophic gastritis (CAG) and the regulating mechanism of protein expression in rats / L. Wang, S. Chen, Z. Chen et al. *J. Zhejiang Univ. SCIENCE B.* 2006. Vol. 7 (8). P. 634–640.
444. Авдєєв О. В. Ступінь активності фосфатаз при експериментальному пародонтиті та за його корекції. *Клінічна стоматологія.* 2013. № 3–4. С. 13–17.
445. Nishikimi N. The occurrence of superoxide anion in the reduced phenazine methosulfate and zinc molecular oxygen / N. Nishikimi, N. A. Rao, K. Iagi. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 1972. Vol. 46, No. 2. P. 849–854.
446. Кисеньнезалежні функції фагоцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Є. М. Нейко, П. Р. Герич, М. М. Островський, Л. М. Томащук. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2010. № 1. С. 100–104.

447. Волощук О. Н. Энзиматическая активность компонентов системы энергообеспечения митохондрий лейкоцитов крови в динамике роста карциномы Герена / О. Н. Волощук, М. М. Марченко. *Сибирский онкологический журнал*. 2013. № 6 (60). С. 36–39.
448. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Second Edition Volume Three The Firmicutes* / P. Vos, G. Garrity, D. Jones et al. London, New York : Springer Dordrecht Heidelberg, 2009. 1422 p.
449. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков (методические рекомендации) / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская и др. К. : ГФЦ, 2007. 23 с.
450. Арутюнян А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма : методические рекомендации / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина. Санкт-Петербург, 2000. 104 с.
451. Мирончик В. В. Способ определения содержания гидроперекисей липидов в биологических тканях // Методики досліджень сільськогосподарських тварин. Львів, 1998. С. 91–92.
452. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. G. Rosenbrough, A. L. Farr, R. C. Randall. *J. Biol. Chem.* 1951. Vol. 193, No. 1. P. 265–275.
453. Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми крові / І. Ф. Мещишен. *Буковинський медичний вісник*. 1998. Т. 2, № 1. С. 156–158.
454. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей. *Лаб. дело*. 1985. № 11. С. 678–681.
455. Дудин В. И. Колориметрическое определение перекиси водорода при измерении активности каталазы в крови / В. И. Дудин. *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2008. № 2. С. 96–99.
456. Биохимические методы исследования в клинике / под ред. проф. А. А. Покровского. М. : Медицина, 1969. С. 450–452.
457. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman. *Arch. of Bioch. and Biophys.* 1959. Vol. 82, No. 1. P. 70–77.
458. A spectrophotometric method for the direct detection and quantitation of nitric oxide, nitrite, and nitrate in cell culture media / L. Ridnour, J. E. Sim, M. Hayward et al. *Analytical Biochemistry*. 2000. Vol. 281, No. 2. P. 223–229.
459. Salter M. Widespread tissue distribution, species and changes in activity of Ca<sup>2+</sup>-dependent and Ca<sup>2+</sup>-independent nitric oxide syntases / M. Salter, R. G. Knowles, S. Moncada. *FEBS Lett.* 1991. Vol. 291, No. 1. P. 145–149.
460. Increased activity and expression of Ca<sup>2+</sup>-dependent NOS in renal cortex of ANG II-infused hypertensive rats / S. Y. Chin, K. N. Pandey, S. J. Shi et al. *Amer. J. Physiol.* 1999. Vol. 277, No. 5. P. 797–804.
461. Спосіб визначення вмісту гідроген сульфід у плазмі крові : пат. на корисну модель № 52136 Україна, МПК (2009) G01N 33/68. № у 201003158 / Заїчко Н. В., Пентюк Н. О., Мельник А. В. ; заявл. 19.03.10 ; опубл. 10.08.10, Бюл. № 15.
462. Stipanuk M. H. Characterization of the enzymic capacity for cysteine desulphhydration in liver and kidney of the rat / M. H. Stipanuk, P.W. Beck *Biochem. J.* 1982. Vol. 206, No. 2. P. 267–277.
463. Роль среднемолекулярных пептидов крови в развитии кардиодепрессии при термических ожогах / Р. И. Лифшиц, Б. М. Вальдман, И. А. Волчегорский, А. С. Лужевский. *Бюлл. эксперим. биол. и медицины*. 1986. Т. 101, № 3. С. 280–282.
464. Креев С. Определение тяжести эндотоксикоза при критических состояниях у детей / С. Креев, Т. А. Багмут, М. Ю. Крочкин. *Педиатрия*. 1990. № 6. С. 107–108.

465. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга и др. К. : ГФЦ, 2005. 30 с.
466. Определение коллагенолитической активности плазмы крови / П. Н. Шараев, В. Н. Пишков, Н. Г. Зворыгина и др. *Лаб. дело*. 1987. № 1. С. 60–62.
467. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях / П. Н. Шараев, В. Н. Пишков, Н. И. Соловьева и др. *Лаб. дело*. 1987. № 5. С. 330–332.
468. Метод определения фукозы, не связанной с белками / П. Н. Шараев, Н. С. Стрелков, Р. Р. Кильдиярова и др. *Клин. лаб. диагностика*. 1997. № 4. С. 17–18.
469. Тетянец С. С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови / С. С. Тетянец. *Лаб. дело*. 1985. № 1. С. 61–62.
470. Колб В. Г. Клиническая биохимия : пособие для врачей-лаборантов / В. Г. Колб, В. С. Камышников. Минск : Беларусь, 1976. 311 с.
471. Исследование поглотительной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови у детей раннего возраста / Г. И. Гордиенко, Т. М. Бородина, Т. А. Дудина, Г. А. Самсыгина. *Педиатрия*. 2003. № 5. С. 1–11.
472. Громов С. А. Диагностика клиничко-нейроиммунологических нарушений у больных эпилепсией с синдромом энцефалопатии, их иммунокоррекция и лечение : методические рекомендации / С. А. Громов, Л. В. Липатова. Санкт-Петербург, 2010. 27 с.
473. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation / D. A. Bass, J. W. Parce, L. R. Dechatelet et al. *J. Immunol.* 1983. Vol. 130, No. 4. P. 1910–1917.
474. Механизмы апоптоза лимфоцитов при клещевом энцефалите / О. Е. Чечина, Н. В. Рязанцева, Е. В. Сазонова и др. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011. № 6. С. 61–66.
475. Apoptosis of neutrophils / N. A. Maianski, A. N. Maianski, T. W. Kuijpers, D. Roos. *Acta Haematol.* 2004. Vol. 111, No. 1–2. P. 56–66.
476. Ещенко Н. Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Н. Д. Ещенко, Г. Г. Вольский. Л. : Из-во Ленингр. ун-та, 1982. С. 207–212.
477. Кривченкова Р. С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий. Современные методы в биохимии ; под ред. В. Н. Ореховича. М. : Медицина, 1977. С. 47–49.
478. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические методы исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. К. : Здоров'я, 1978. 159 с.
479. Горальський Л. П. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології / Л. П. Горальський, В. Т. Хомич, О. І. Кононський. Житомир : Полісся, 2011. 288 с.
480. Pathological Characteristics of Periodontal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease and Kidney Transplantation / M. Kitamura, Y. Mochizuki, Y. Miyata et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, No.14. P. 3413.
481. Review of the association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in smokers / A. Spiropoulou, N. Zareifopoulos, A. Bellou et al. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2019. Vol. 89, No.1.
482. Holm N. R. Comorbidity of periodontitis / N. R. Holm, P. Holmstrup, P. R. Hansen. *Ugeskr. Laeger.* 2019. Vol.181, No. (13). V11180758.



483. Tanguturi S. C. Polycystic Ovary Syndrome and Periodontal disease: Underlying Links-A Review / S. C. Tanguturi, S. Nagarakanti. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 22, No. 2. P. 267–273.
484. Rheumatoid arthritis and periodontal disease: What are the similarities and differences? / R. Li, C. Tian, A. Postlethwaite et al. *Int. J. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 20, No. 12. P. 1887–1901.
485. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician / P. Holmstrup, C. Damgaard, I. Olsen et al. *J. Oral Microbiol.* 2017. Vol. 9, No. 1. P. 1332710.
486. Association between Helicobacter pylori gastritis and dental diseases: A cross-sectional, hospital-based study in Eastern Saudi Arabia / A. S. Alagl, M. Abdelsalam, M. El Tantawi et al. *J. Periodontol.* 2019. Vol. 90, No. 4. P. 375–380.
487. Zolotukhin O. L. A., Romanova I. G., Gerasimova I. V. et al. Efficiency of local therapy with the use of a new preparation for oral care at periodontitis in the course of hyperpeptic gastritis after tobacco smoke intoxication.
488. Abnormalities in acute salivary biochemical characteristic responses to gustatory stimulation with citric acid in chronic non-atrophic gastritis / C.Q. Lin, L. H. Wang, L. Yang et al. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep; 34(9):1563–1570.
489. Томилина Т. В. Развитие дисбиоза в пародонте крыс после спленэктомии. *Journal of Health Sciences.* 2014. Vol. 4, No 1. С. 125–134.
490. Хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит: общие истоки, последовательный переход? / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, М. М. Нестерова, Е. В. Петрова. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2018. Т. 17, № 3. С. 198–205.
491. Фастовець О. О., Кривчук О. А. Мікробіоценоз порожнини рота у хворих з повною відсутністю зубів до та після знімного протезування. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019. Вип. 2, т. 1 (150). С. 328–332.
492. Панченко А. В. Распространенность и биологические свойства стафилококков, колонизирующих полость рта при кариесе и пародонтите : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 03.02.03. Волгоград, 2011. 26 с.
493. Subgingival microbial profiles of generalized aggressive and chronic periodontal diseases / D. Heller, C. M. Silva-Boghossian, R. M. do Souto, A. P. Colombo. *Arch. Oral Biol.* 2012. Vol. 57, No 7. P. 973–980.
494. Periodontal-disease associated biofilm: a reservoir for pathogens of medical importance / A. P. V. Colombo, C. B. Magalhães, F. A. R. R. Hartenbach et al. *Microb. Pathog.* 2015. Vol. 94. P. 27–34.
495. Aggressive periodontitis with streptococcal gingivitis: a case report / C. Kara, T. Demir, A. Tezel, M. Zihni. *Eur. J. Dent.* 2007. Vol. 1, No. 4. P. 251–255.
496. Presence and antimicrobial profile of gram-negative facultative anaerobe rods in patients with chronic periodontitis and gingivitis / F. Gamboa, D. A. García, A. Acosta et al. *Acta Odontol. Latinoam.* 2013. Vol. 26, No. 1. P. 24–30.
497. Ardila C. M., López M. A., Guzmán I. C. Positive correlations between presence of Gram-negative enteric rods and Porphyromonas gingivalis in subgingival plaque. *Acta Odontol. Latinoam.* 2011. Vol. 24, No. 1. P. 15–19.
498. Красная Ю. В., Нестеров А. С., Потатуркина-Нестерова Н. И. Значение бактерий рода enterococcus в жизнедеятельности человека. *Современные проблемы науки и образования.* 2014. № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16620>.

499. Souto R., Colombo A. P. Prevalence of *Enterococcus faecalis* in subgingival biofilm and saliva of subjects with chronic periodontal infection. *Arch. Oral Biol.* 2008. Vol. 53, No. 2. P. 155–160.
500. Microbial diversity in persistent root canal infections investigated by checkerboard DNA-DNA hybridization / C. F. Murad, L. M. Sassone, M. Favari et al. *J. Endod.* 2014. Vol. 40, No. 7. P. 899–906.
501. Evaluation of *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus warneri* and *Staphylococcus aureus* species in adults with generalized chronic periodontitis / A. Fritoli, E. Lobão, G. Soares et al. *Rev. Gaúch. Odontol.* 2017. Vol. 65, No. 2. P. 121–127.
502. Особливості складу мікробних асоціацій та стійкості до антибіотиків мікробіоти ротової порожнини / О. В. Крисенко, Т. В. Скляр, О. С. Воронкова та ін. *Мікробіологія і біотехнологія*. 2014. № 1. С. 35–44.
503. Prevalence of *Candida albicans* in chronic periodontitis patients / P. L. Sasikumar, J. Srihari, K. Chitresan et al. *J. Evolution Med. Dent. Sci.* 2017. Vol. 6, No. 87. P. 6056–6060.
504. Yeast diversity in the oral microbiota of subjects with periodontitis: *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* colonize the periodontal pockets / B. Urzua, G. Hermosilla, J. Gamonal et al. *Med. Mycol.* 2008. Vol. 46, No. 8. P. 783–793.
505. Association between *Helicobacter pylori* gastritis and dental diseases: A cross sectional, hospital-based study in Eastern Saudi Arabia / A. S. Alagl, M. Abdelsalam, M. El Tantawi et al. *Journal of Periodontology*. 2018. doi:10.1002/jper.18-0289.
506. Oral Cavity as an Extragastric Reservoir of *Helicobacter pylori* / A. Al Sayed, P. S. Anand, K. P. Kamath et al. *ISRN Gastroenterol.* 2014. 2014:261369. Published 2014 Feb 20. doi:10.1155/2014/261369.
507. Tongue coating microbiome as a potential biomarker for gastritis including precancerous cascade / J. Cui, H. Cui, M. Yang et al. *Protein Cell.* 2019. Vol. 10. P. 496–509. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0596-6>.
508. *Helicobacter pylori* and its orodental implications: A review / S. L. Kaja, K. K. Kattappagari, R. Chitturi et al. *J. NTR Univ. Health. Sci.* 2015. Vol. 4. P. 203–208.
509. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the oral cavity / G. Koukos, D. Sakellari, M. Arsenakis et al. *Archives of Oral Biology.* 2015. Vol. 60, No. 9. P. 1410–1415. doi:10.1016/j.archoralbio.2015.06.009.
510. Vieira Colombo A. P., Magalhães C. B., Hartenbach F. A. R. R., Martins do Souto R., Maciel da Silva-Boghossian C. Periodontal-disease-associated biofilm: A reservoir for pathogens of medical importance. *Microbial Pathogenesis.* 2016. Vol. 94. P. 27–34. doi:10.1016/j.micpath.2015.09.009.
511. Strickertsson J. A. B., Madsen C. D., Martin-Bertelsen T., Machado A. M. D., Wadstrøm T., Winther O., Friis-Hansen L. *Enterococcus faecalis* infection causes inflammation, intracellular oxphos-independent ROS production, and DNA damage in human gastric cancer cells. *PLOS ONE.* 2013. Vol. 8, No. 4. P. 1–13. [e63147]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063147>.
512. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli / Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M. et al. *Journal of Clinical Pathology.* 2016. Vol. 69. P. 187–203.
513. Effects of *Bifidobacterium* probiotic on the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial / M. M. Invernici, S. L. Salvador, P. H. F. Silva et al. *J. Clin. Periodontol.* 2018. Vol. 45. P. 1198–1210.
514. Kenichi Hojo, Chinami Mizouguchi, Naoki Taketomo, Tomoko Ohshima, Kazuhiro Gomi, Takashi Arai, Nobuko Maeda Distribution of salivary lactobacillus and bifido bacterium species in periodontal health and disease. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry.* 2007. Vol. 71, No. 1. P. 152-157. doi: 10.1271/bbb.60420.

515. Darveau R. P., Hajishengallis G., Curtis M. A. Porphyromonas gingivalis as a Potential Community Activist for Disease. *Journal of Dental Research*. 2012. Vol. 91, No. 9. P. 816–820. doi:10.1177/0022034512453589.
516. A prospective study of periodontal disease and risk of gastric and duodenal ulcer in male health professionals / Boylan M. R., Khalili H., Huang E.S. et al. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2014. Vol. 5, No. 2. P. 49. Published 2014 Feb 13. doi:10.1038/ctg.2013.14.
517. Davydov B. N., Gavrilova O. A., Chervinets V. M., Chervinets Iu. V., Lebedev D. V. Oral cavity microbiocenose in healthy teenagers and patients with chronic gastritis and gastroduodenitis. *Stomatologiya*. 2009. Vol. 88, No. 2. P. 23–26.
518. Zheng P., Zhou W. Relation between periodontitis and helicobacter pylori infection. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015. Vol. 8, No. 9. P. 16741–16744.
519. Кононова О. В. Влияние линкомицина на состояние пародонта у крыс с адреналиновым стрессом. *Вісник стоматології*. 2016. № 3. С. 26–28.
520. Sujoy B., Aparna A. Potential clinical significance of urease enzyme. *European Scientific Journal*. 2013. Vol. 9, No. 21. URL: <http://eujournal.org/index.php/esj/article/view/1584>.
521. Шульга Л. І. Вплив настоїв лікарських рослинних зборів на розвиток експериментального пародонтиту. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2013. № 3–4. С. 82–85.
522. Романенко И. Г., Лукенберг В. М. Кариесогенная ситуация и биохимические показатели ротовой жидкости у больных хроническим панкреатитом. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 4 (60). С. 324–327.
523. C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review / T. Bansal, A. Pandey, D. Deepa, A. K. Asthana. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014. Vol. 8, No. 7. P. ZE21–ZE24.
524. Serum levels of inflammatory markers in patients with thyroid dysfunction and their association with autoimmunity status / E. Savas, A. Ziya Sahin, S. N. Aksoy et al. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2016. Vol. 9, No. 2. P. 4485–4490.
525. Lu Q., Jin L. Human gingiva is another site of C-reactive protein formation. *J. Clin. Periodontol*. 2010. Vol. 37, No. 9. P. 789–96.
526. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses / M. Ide, D. McPartlin, P. Y. Coward et al. *J. Clin. Periodontol*. 2003. Vol. 30, No. 4. P. 334–340.
527. Chronic periodontitis and C-reactive protein levels / I. S. Gomes-Filho, J. M. F. Coelho, S. S. Cruz et al. *J. Periodontol*. 2011. Vol. 82, No. 7. P. 969–978.
528. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level / B. Noack, R. J. Genco, M. Trevisan et al. *J. Periodontol*. 2001. Vol. 72, No. 9. P. 1221–1227.
529. The Role of Serum C-Reactive Protein Measured by High-Sensitive Method in Thyroid Disease / A. Czarnywojtek, M. Owecki, M. Zgorzalewicz-Stachowiak et al. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2014. Vol. 62, No. 6. P. 501–509.
530. Subclinical hypothyroidism is associated with a low grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years / J. Kvetny, P. E. Heldgaard, E. M. Bladbjerg, J. Gram. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2004. Vol. 61, No. 2. P. 232–238.
531. Clinical analysis and immunological characteristics of patients with dermatomyositis and thyroid dysfunction / H. H. Yao, Y. H. Li, X. W. Zhang, Z. G. Li. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2011. Vol. 43, No. 2. P. 209–212.
532. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia / A. Tuzcu, M. Bahceci, D. Gokalp et al. *Endocr. J*. 2005. Vol. 52, No. 1. P. 89–94.

533. Hueston W. J., King D. E., Geesey M. E. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005. Vol. 63, No. 5. P. 582–587.
534. Плиговка В. Н., Фадеенко Г. Д. Влияние бессимптомной гиперурикемии на метаболические показатели и толщину комплекса интима у больных гипертонической болезнью с ожирением и гипофункцией щитовидной железы. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 4 (2). С. 177–181.
535. Liu XQ, Wang L. Effect of modified Zhengqi Powder in treating chronic gastritis and on patients' life quality and inflammatory factors. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2019. Vol. 44, No. 1. P. 181–185.
536. Ma E., Sasazuki S., Sasaki S., Tsubono Y., Okubo S., Tsugane S. Vitamin C supplementation in relation to inflammation in individuals with atrophic gastritis: a randomised controlled trial in Japan. *Br. J. Nutr.* 2013. Vol. 109 No. 6. P. 1089–1095.
537. Анализ воспаления как причины развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности / А. В. Пасечник, В. А. Фролов, А. Е. Кузовников и др. *Вестник РУДН. Серия «Медицина»*. 2002. № 3. С. 6–10.
538. Бобрик М. И. Взаимное влияние тиреоидного и углеводного обмена. Парадигмы и парадоксы. *Международный эндокринологический журнал*. 2015. № 3 (67). С. 127–132.
539. Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? *J. Thyroid Res.* 2011. Vol. 2011. P. 152850.
540. Obuobie K., Jones M. K. Hyperthyroidism with low thyroid hormone. *J. R. Soc. Med.* 2003. Vol. 96, No. 4. P. 185–186.
541. Blood lipid, glucose and uric acid in people with subclinical hypothyroidism / L. B. Liang, M. Zhang, H. J. Huang et al. *Sichuan. Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013. Vol. 44, No. 6. P. 954–956.
542. Serum resistin and insulin-like growth factor-1 levels in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism / C. Eke Koyuncu, S. Turkmen Yildirmak, M. Temizel et al. *J. Thyroid Res.* 2013. Vol. 2013. Article ID 306750.
543. Serum TSH related to measures of body mass: longitudinal data from the HUNT Study, Norway / S. Anders, N. I. Tern, E. Trine et al. *Clin. Endocrinol.* 2011. Vol. 74, No. 6. P. 769–775.
544. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study / M. S. Boekholdt, S. M. Titan, W. M. Wersinga et al. *Clin. Endocrinol.* 2010. Vol. 72, No. 3. P. 404–410.
545. Elevated regional lipolysis in hyperthyroidism / A. L. Riis, C. H. Gravholt, C. B. Djurhuus et al. *Clin. Endocrinol.* 2010. Vol. 74, No. 6. P. 769–775.
546. Molecular Functions of Thyroid Hormones and Their Clinical Significance in Liver-Related Diseases / H. C. Chi, C. Y. Chen, M. M. Tsai et al. *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. P. 601361.
547. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis / T. Tagami, T. Tamanaha, S. Shimazu et al. *Endocrine Journal*. 2010. Vol. 57, No. 3. P. 253–258.
548. Melpomeni P., Betsi G., Dimitriadis G. Lipid Abnormalities and Cardiometabolic Risk in Patients with Overt and Subclinical Thyroid Disease. *J. Lipids*. 2011. Vol. 2011. P. 575840.
549. Ponte E., Ursu H. I. Overt and subclinical hypothyroidism and atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs (clinical and subclinical). *Rom. J. Endocrinol.* 1993. Vol. 31, No. 1–2. P. 71–79.

550. Зинь А., Головчак Н., Санагурський Д. Окисна модифікація білків у зародках в'юна *misgurnus fossilis* упродовж ембріогенезу за дії гіпохлориту натрію. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2013. № 61. С. 11–19.
551. Oxidative stress evidence in rats treated with thyroxin / A. Joanta, S. Andrei, T. Krausz et al. *Buletin USAMV-CN*. 2002. Vol. 57–58. P. 610–618.
552. Petrulea M., Muresan A., Duncea I. Oxidative stress and antioxidant status in hypo- and hyperthyroidism. *Antioxidant Enzyme*; M. A. El-Missiry, Ed. 2012. P. 197–236. URL: <http://www.intechopen.com/books/antioxidantenzyme/oxidative-tress-and-antioxidant-status-in-hypo-andhyperthyroidism>.
553. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation / A. Mancini, C. Di Segni, S. Raimondo et al. *Mediators Inflamm*. 2016. Vol. 2016. P. 6757154.
554. Dobrzyńska M. M., Baumgartner A., Anderson D. Antioxidants modulate thyroid hormone and noradrenaline-induced DNA damage in human sperm. *Mutagenesis*. 2004. Vol. 19, No. 4. P. 325–330.
555. Venditti P. Thyroid hormone-induced oxidative stress / P. Venditti, S. DiMeo. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006. Vol. 63, No. 4. P. 414–434.
556. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment / G. Baskol, H. Atmaca, F. Tanriverdi et al. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2007. Vol. 115, No. 8. P. 522–526.
557. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism / A. N. Torun, S. Kulaksizoglu, M. Kulaksizoglu et al. *Clinical Endocrinology*. 2009. Vol. 70, No. 3. P. 469–474.
558. Recombinant human thyrotropin reduces endothelium-dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma / A. Dardano, L. Ghiadoni, Y. Plantinga et al. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006. Vol. 91, No. 10. P. 4175–4178.
559. Association Between Thyroid Hormones, Lipids and Oxidative Stress Markers in Subclinical Hypothyroidism / M. J. Cheserek, G. R. Wu, A. Ntazinda et al. *J. Med. Biochem*. 2015. Vol. 34, No. 3. P. 323–331.
560. Evaluation of protein oxidation and its association with lipid peroxidation and thyrotropin levels in overt and subclinical hypothyroidism / A. Haribabu, V. S. Reddy, C. Pallavi et al. *Endocrine*. 2013. Vol. 44, No. 1. P. 152–157.
561. Association between oxidative stress and coronary lipid risk factors in hypothyroid women is independent of body mass index / N. Nanda, Z. Bobby, A. Hamide et al. *Metabolism*. 2007. Vol. 56, No. 10. P. 1350–1355.
562. Plasma thiobarbituric acid-reactive substance levels in subclinical hypothyroidism / L. Kebapcilar, B. Akinci, F. Bayraktar et al. *Medical Principles and Practice*. 2007. Vol. 16, No. 6. P. 432–436.
563. Дрель В. Р. Основні механізми виникнення та розвитку діабетичних ускладнень: роль нітративного стресу. *Біологічні студії*. 2010. Т. 4, № 2. С. 141–158.
564. Nitric oxide production, systemic inflammation and lipid metabolism in periodontitis patients: possible gender aspect / O. Andrukhov, H. Haririan, K. Bertl et al. *J. Clin. Periodontol*. 2013. Vol. 40, No. 10. P. 916–923.
565. Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis: a biochemical study / N. M. Sundar, V. Krishnan, S. Krishnaraj et al. *J. Clin. Diagn. Res*. 2013. Vol. 7, No. 6. P. 1223–1227.
566. Periodontal disease, periodontal treatment and systemic nitric oxide in dogs / A. Nemeč, F. J. Verstraete, A. Jerin et al. *Res. Vet. Sci*. 2013. Vol. 94, No. 3. P. 542–544.

567. Antimicrobial peptides and nitric oxide production by neutrophils from periodontitis subjects / F. S. Mariano, A. P. Campanelli, F. H. Jr. Nociti et al. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2012. Vol. 45, No. 11. P. 1017–1024.
568. Effect of resveratrol and modulation of cytokine production on human periodontal ligament cells / A. Rizzo, N. Bevilacqua, L. Guida et al. *Cytokine*. 2012. Vol. 60, No. 1. P. 197–204.
569. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats / A. Quesada, J. Sainz, R. Wangensteen et al. *European Journal of Endocrinology*. 2002. Vol. 147, No. 1. P. 117–122.
570. Modulation of liver mitochondrial NOS is implicated in thyroid-dependent regulation of O<sub>2</sub> uptake / M. C. Carreras, J. G. Peralta, D. P. Converso et al. *American Journal of Physiology*. 2001. Vol. 281, No. 6. P. H2282–H2288.
571. Hypothalamic nitric oxide synthase gene expression is regulated by thyroid hormones / Y. Ueta, A. Levy, H. S. Chowdrey S. L. Lightman. *Endocrinology*. 1995. Vol. 136, No. 10. P. 4182–4187.
572. Boşca A. B., Miclăuş V., Ilea A., Câmpian R. S., Rus V., Ruxanda F., Raţiu C., Uifălean A., Pârnu A. E. Role of nitro-oxidative stress in the pathogenesis of experimental rat periodontitis. *Clujul Med*. 2016. Vol. 89, No. 1. P. 150–159.
573. Culic C., Parvu A.E., Alb S.F., Alb C., Pop A. Effect of Cimetidine on Nitro-Oxidative Stress in a Rat Model of Periodontitis. *Clujul Med*. 2014. Vol. 87, No. 3. P.177–181.
574. Dixon M. F. Pathology of Gastritis and Peptic Ulceration. In: Mobley HLT, Mendz G. L., Hazell S. L., editors. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington (DC) : ASM Press; 2001. Chapter 38.
575. Genetic variation in NOS2A is associated with a sustained virological response to peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C in Taiwanese Chinese / Y. P. Lim, C.Y. Peng, W. L. Liao et al. *J. Med. Virol*. 2013. Vol. 85, No. 7. P. 1206–1214.
576. The role of interleukin-6 and nitric oxide in pathogenesis of portal hypertension and decompensation of liver cirrhosis / G. K. Mirodzhov, S. A. Avezov, M. M. Giiasov et al. *Klin. Med*. 2012. Vol. 90, No. 1. P. 47–49.
577. Evaluation of periodontal status in alcoholic liver cirrhosis patients: a comparative study / K. V. Raghava, H. Shivananda, D. Mundinamane et al. *Contemp. Dent. Pract*. 2013. Vol. 4, No. 2. P. 179–182.
578. Bøtker H. E., Møller N. ON NO – the continuing story of nitric oxide, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2013. Vol. 62, No. 8. P. 2645–2647.
579. PPAR activation as a regulator of lipid metabolism, nitric oxide production and lipid peroxidation in the placenta from type 2 diabetic patients / E. Capobianco, N. Martinez, D. Fornes et al. *Mol. Cell Endocrinol*. 2013. Vol. 377, No. 1–2. P. 7–15.
580. Analysis of inflammatory mediators in type 2 diabetes patients / A. Al-Shukaili, S. Al-Ghafri, S. Al-Marhoobi et al. *Int. J. Endocrinol*. 2013. No. 3. P. 1–7.
581. Banerjee M., Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. *Clin. Chim. Acta*. 2012. Vol. 16, No. 413. P. 1163–1170.
582. Мамонтова Т. В., Веснина Л. Э., Кайдашев И. П. Микрофлора ротової порожнини як фактор розвитку захворювань серцево-судинної системи. *Укр. мед. часопис*. 2014. № 4. С. 186–192.
583. Пилипчук Т. П., Криницька І. Я. Дослідження показників ендогенної інтоксикації у щурів в динаміці розвитку синдрому тривалого стиснення. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 1, т. 2 (149). С. 171–175.

584. Обухова Л. М., Андриянова Н. А. Определение веществ низкой и средней молекулярной массы в сыворотке крови как дополнительный диагностический критерий при смертельных отравлениях наркотическими веществами. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2014. № 6. С. 37–39.
585. Сидельникова В. И., Черницкий А. Е., Рецкий М. И. Эндогенная интоксикация и воспаление: последовательность реакций и информативность маркеров. *Сельскохозяйственная биология*. 2015. Т. 50, № 2. С. 152–161.
586. Состояние иммунной системы и эндогенная интоксикация при экспериментальном пародонтите / И. Г. Данилова, И. Ф. Гетте, М. Т. Абидов и др. *Сибирское медицинское обозрение*. 2007. № 3. С. 29–33.
587. Probable autoimmune causal relationship between periodontitis and Hashimoto's thyroiditis: a systemic review / B. S. Patil, S. Patil, T. R. Gururaj. *Niger. J. Clin. Pract.* 2011. 14, No. 3. P. 253–261.
588. Oral inflammatory process and general health. Part 2: How does the periapical inflammatory process compromise general health? / F. Somma, R. Castagnola, D. Bollino, L. Marigo. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 15, No. 1. P. 35–51.
589. Host defence mechanisms against bacterial aggression in periodontal disease: Basic mechanisms / A. Bascones-Martínez, M. Muñoz-Corcuera, S. Noronha et al. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. 2009. Vol. 14, No. 12. P. 680–685.
590. Smolik I. Periodontitis and rheumatoid arthritis: epidemiologic, clinical, and immunologic associations / I. Smolik, D. Robinson, H. S. El-Gabalawy. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 2009. Vol. 30, No. 4. P. 188–190.
591. Schenkein H. A. Cytokines and inflammatory factors regulating immunoglobulin production in aggressive periodontitis / H. A. Schenkein, S. E. Barbour, J. G. Tew. *Periodontol.* 2007. 45. P. 113–127.
592. Tolo K. Activity of serum immunoglobulins G, A and M to six anaerobic, oral bacteria in diagnosis of periodontitis / K. Tolo, K. Schenck. *Journal of Periodontal Research*. 2005. 20, No. 2. P. 113–121.
593. Рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові щурів за умов гострого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу / К. М. Дуда, І. М. Кліщ, М. І. Марущак, Б. В. Вонс. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип. 4 (1). С. 318–321.
594. Biochemical markers as predictors of bone remodelling in dental disorders: a narrative description of literature / M. Duvina, L. Barbato, L. Brancato et al. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2012. Vol. 9, No. 2. P. 100–106.
595. Effect of nonsurgical periodontal therapy on thyroid stimulating hormone in hypothyroid patients with periodontal diseases / R. R. Bhankhar, S. Hungund, P. Kambalyal et al. *Indian J. Dent. Res.* 2017. Vol. 28, No. 1. P. 16–21.
596. Цитокиновый профиль десневой жидкости у пациентов после внутрикостной дентальной имплантации и при развитии периимплантита / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, Е. В. Ипполитов, Т. В. Царева. *Стоматология*. 2013. Т. 92, № 3. С. 52–55.
597. Шмидт Д. В. Цитокины десневой жидкости; их роль в патогенезе и контроле лечения хронического пародонтита : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.00.36. Пермь, 2009. 21 с.
598. Al-Ghurabi B. H., Shaker Z. F., Al-Hassan A. A. Clinical relevance of IL-1B/IL-10 and TNF-A/IL-10 ratio in chronic periodontitis patients. *International Journal of Recent Scientific Research*. 2013. Vol. 4, No. 3. P. 275–277.
599. Deo V., Bhongade M. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. *Dent. Today*. 2010. Vol. 29, No. 9. P. 60–62.

600. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/ AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha / G. Gilbert, X. He, P. Farmer et al. *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277, No. 4. P. 2695–2701.
601. Александров Е. И. Микрофлора и иммунологическая резистентность при кариесе зубов и заболеваниях пародонта на фоне сахарного диабета. *Медико-соціальні проблеми сім'ї.* 2014. Т. 19, № 1. С. 109–114.
602. GCF IL-1beta profiles in periodontal disease / S. P. Engebretson, J. T. Grbic, R. Singer, I. B. Lamster. *J. Clin. Periodontol.* 2002, Vol. 29, No. 1. P. 48–53.
603. Batra P., Das S., Patel P. Comparative evaluation of Gingival Crevicular Fluid (GCF) levels of Interleukin-34 levels in periodontally healthy and in patients with chronic and aggressive periodontitis – A cross-sectional study. *The Saudi dental journal.* 2019. Vol. 31, No. 3. P. 316–321.
604. Pan W., Wang Q., Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int. J. Oral Sci.* 2019. Vol. 11. P. 30.
605. Elkhoul A. The efficacy of host response modulation therapy (omega-3 plus low-dose aspirin) as an adjunctive treatment of chronic periodontitis (Clinical and biochemical study). *Journal of Periodontal Research.* 2011. Vol. 46, No. 2. P. 261–268.
606. Effects of treatment on soluble tumour necrosis factor receptor type 1 and 2 in chronic periodontitis / I. Suzuki, Y. Shimada, H. Tai et al. *J. Clin. Periodontol.* 2008. Vol. 35, No. 11. P. 961–968.
607. Palmqvist P., Lundberg P., Persson E. Inhibition of hormone and cytokine-stimulated osteoclastogenesis and bone resorption by interleukin-4 and interleukin-13 is associated with increased osteoprotegerin and decreased RANKL and RANK in a STAT6-dependent pathway. *Biological Chemistry.* 2006. Vol. 281, No. 5. P. 2414–2429.
608. Berezniakova A. I., Cheremisina V. F. 4 and 6 interleukin's action in the pathogenesis of periodontitis, gingivitis and dental alveolitis. *Wiad. Lek.* 2017. Т. 70, Nr 5. S. 910–912.
609. Over-expression of fork-head box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, interleukin (IL) – 17, IL – 10 and transforming growth factor-beta during the progression of chronic periodontitis / N. Dutzan, J. Gamonal, A. Silva et al. *J. Clin. Periodontal.* 2009. Vol. 36, No. 5. P. 396–403.
610. Krynytska I. Ya., Marushchak M. I. The indices of nitrogen (II) oxide system in experimental hepatopulmonary syndrome. *The Ukrainian Biochemical Journal.* 2018. Vol. 90, No. 5. P. 91–97.
611. Румянцев В. А., Денис А. Г., Суворова И. В. Механизмы фагоцитарной защиты пародонта (обзор литературы). *Верхневолжский медицинский журнал.* 2013. № 11 (2). С. 26–33.
612. Мокренко Е. В., Шабанов П. Д. Лечение воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта с использованием иммуномодуляторов. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* 2015. № 4. С. 21–29.
613. Состояние местного иммунитета ротовой полости в условиях комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита / Т. М. Ахкамова, А. И. Булгакова, Ю. А. Медведев, И. В. Валеев. *Башкирский медицинский вестник.* 2007. № 2. С. 83–86.
614. Babior V. M. NADPH oxidase: An update. *Blood.* 1999. Vol. 93, No. 5. P. 1464–76.
615. Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes / E. Mezosi, J. Szabo, E. V. Nagy et al. *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 185, No. 1. P. 121–129.
616. Маянская Н. Н., Рымарь С. С., Маянская С. Д. Особенности течения воспалительного процесса у крыс с экспериментальным гипо- и гипертиреозом. *Казанский медицинский журнал.* 2013. Т. 94, № 5. С. 726–730.



617. Periodontitis in rats induces systemic oxidative stress that is controlled by bone-targeted antiresorptives / S. Oktay, S. S. Chukkapalli, M. F. Rivera-Kweh et al. *J. Periodontol.* 2015. Vol. 86, No. 1. P. 137–145.
618. LPS from *P. gingivalis* and hypoxia increases oxidative stress in periodontal ligament fibroblasts and contributes to periodontitis / L. Golz, S. Memmert, B. Rath-Deschner et al. *Mediat. Inflamm.* 2014. Vol. 2014. Article ID 986264.
619. Cano-Europa B. V. V., Margarita F. C., Rocio O. B. The relationship between thyroid states, oxidative stress and cellular damage. *Oxidative stress and diseases* ; ed. by: V. I. Lushchak, D. V. Gospodaryov. 2012. P. 413–436.
620. Flow-cytometric analysis of reactive oxygen species in peripheral blood mononuclear cells of patients with thyroid dysfunction / M. Sarkar, R. Varshney, M. Chopra et al. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2005. Vol. 70, No. 1. P. 20–23.
621. Katyare S. S., Rajan R. R. Influence of thyroid hormone treatment on the respiratory activity of cerebral mitochondria from hypothyroid rats. A critical reassessment. *Experimental Neurology.* 2005. Vol. 195, No. 2. P. 416–422.
622. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev.* 2001. Vol. 15, No. 22. P. 2922–2933.
623. Лихацький П. Г., Фіра Л. С., Гонський Я. І. Динаміка змін маркерів біоенергетичних процесів та цитолізу у щурів після ураження нітритом натрію на тлі тютюнової інтоксикації. *Вісник проблем біології і медицини.* 2017. № 2 (136). С. 147–152.
624. Thyroid Hormones Enhance Mitochondrial Function in Human Epidermis / S. Vidali, J. Cheret, M. Giesen et al. *J. Invest. Dermatol.* 2016. Vol. 136, No. 10. P. 2003–2012.
625. Focused microarray analysis of apoptosis in periodontitis and its potential pharmacological targeting by carvacrol / F. Zeidán-Chuliá, M. Gursoy, B. H. de Oliveira et al. *Arch. Oral Biol.* 2014. Vol. 59, No. 5. P. 461–469.
626. The role of apoptotic factors in assessing progression of periodontal disease / D. Dabiri, S. Halubai, M. Layher et al. *Int. J. Dent. Oral Sci.* 2016. Vol. 3, No. 9. P. 318–325.
627. Парахонский А. П. Значение апоптоза лейкоцитов в иммунопатогенезе пародонтита / А. П. Парахонский, Н. М. Шмалько, С. С. Цыганок. *Современные проблемы науки и образования.* 2006. № 2. С. 74–75.
628. Саркисов А. К., Полунина Е. А., Саркисов К. А. Анализ уровня маркера апоптоза аннексина V и стоматологического статуса у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019. Т. 26, № 2. С. 85–92.
629. Gingival crevicular fluid calprotectin, osteocalcin and cross-linked N-terminal telopeptid levels in health and different periodontal diseases / S. Becerik, B. Afacan, V. Ö. Oztürk et al. *Disease Markers.* 2011. Vol. 31, No. 6. P. 343–352.
630. Николаева А. В., Макаренко О. А. Изучение степени деструктивных изменений в тканях пародонта при моделировании пародонтита у белых крыс-самок различных возрастных периодов. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2016. Т. XV, № 4 (58). С. 74–78.
631. Serum osteocalcin levels and bone alkaline phosphatase isoenzyme after oophorectomy and in primary hyperthyroidism / J. Stepan, J. Presi, P. Broulik, V. Pacovsky. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987. Vol. 64, No. 5. P. 1079–1082.
632. A cross-sectional study on osteocalcin levels in gingival crevicular fluid from periodontal patients / K. Kunitatsu, S. Mataka, H. Tanaka et al. *J. Periodontol.* 1993. Vol. 64, No. 9. P. 865–869.
633. Gingival crevicular fluid osteocalcin in adult periodontitis / A. J. Lee, T. F. Walsh, S. J. Hodges, A. Rawlinson. *J. Clin. Periodontol.* 1999. Vol. 26, No. 4. P. 252–256.

634. Bone turnover markers in serum and periodontal microenvironments / A. N. Wilson, M. J. Schmid, D. B. Marx, R. A. Reinhardt. *J. Periodont. Res.* 2003. Vol. 38, No. 4. P. 355–361.
635. Osteocalcin, prostaglandin E2 and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: Their relations to periodontal status / K. Nakashima, N. Roehrich, G. Cimasoni, K. Nakashima. *J. Clin. Periodontol.* 1994. Vol. 21, No. 5. P. 327–333.
636. Николаева А. В., Макаренко О. А. Изучение степени деструктивных изменений в тканях пародонта при моделировании пародонтита у белых крыс-самок различных возрастных периодов. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016. Т. XV, № 4 (58). С. 74–78.
637. Сабирова А. И. Цитокиновый статус у больных генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом. *Вестник КPCУ*. 2016. Т. 16, № 7. С. 102–105.
638. Шевченко Н. С., Лебедь І. С., Кашкалда Д. А. Зміни біохімічних показників сполучної тканини у дітей і підлітків при запальних захворюваннях суглобів. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна*. 2016. № 26. С. 11–15.
639. Швець І. Є., Бандрівський Ю. Л. Динаміка метаболічних змін у тканинах пародонта експериментальних тварин. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014. Т. 13, № 4. С. 158–161.
640. Experimental hypothyroidism increases content of collagen and glycosaminoglycans in the heart / J. Drobniak, J. Ciosek, D. Slotwinska et al. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009. Vol. 60, No. 3. P. 57–62.
641. Thyrotropin Receptor Activation Increases Hyaluronan Production in Preadipocyte Fibroblasts / L. Zhang, T. Bowen, F. Grennan-Jones et al. *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284, No. 39. P. 26447–26455.
642. The effect of maternal thyroid disorders (hypothyroidism and hyperthyroidism) during pregnancy and lactation on skin development in wistar rat newborns / M. Amerion, S. Tahajjodi, Z. Hushmand et al. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2013. Vol. 16, No. 5. P. 665–674.
643. The expression of mRNA of cytokines and of extracellular matrix proteins in triiodothyronine-treated rats hearts / B. Ziegelhoffer-Mihalovicova, W. Briest, H. A. Baba et al. *Mol. Cell Biochem.* 2003. Vol. 247, No. 1–2. P. 61–88.
644. Lund P., Horslev-Petersen K., Heilin P. The effect of L-thyroxin treatment on skin accumulation of acid glycosaminoglycans in primary myxoedema. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. 1986. Vol. 113, No. 1. P. 56–58.
645. Крижалко О. В. Особливості клініки, профілактики та лікування захворювань тканин пародонта у дітей, хворих на цукровий діабет : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / О. В. Крижалко. Київ, 2001. 18 с.
646. Морозенко Д. В. Діагностика цукрового діабету в домашніх котів / Д. В. Морозенко. *Наук. вісник НУБіП України*. 2010. № 151. С. 25–29.
647. Пауль Г. А. Количественная и качественная характеристика сульфатированных гликозаминогликанов мочи при мукополисахаридозах и сахарном диабете : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 03.00.04 «Биохимия» / Г. А. Пауль. Новосибирск, 2007. 25 с.
648. Каменева Е. А. Сывороточные гликозаминогликаны и антитела к ним как маркеры сосудистых поражений при сахарном диабете / Е. А. Каменева, О. А. Захарьина, А. Р. Бабаева. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2008. 2. С. 50–53.
649. Каменева Е. А. Значение сульфатированных гликозаминогликанов в патогенезе и диагностика диабетической ангиопатии : автореф. дисс. на соискание ученой

- степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Е. А. Каменева. Волгоград, 2008. – 27 с.
650. Протасова С. В. Обмен углеводсодержащих биополимеров в печени и слизистой желудка при экспериментальном диабете у крыс с различной устойчивостью к стрессу / С. В. Протасова, Е. Г. Бутолин, А. В. Оксюзян. *Сахарный диабет*. 2010. № 1. С. 10–12.
651. Дедов И. И. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс : пособие для врачей / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин. М., 2001. 480 с.
652. Метаболизм коллагена и коллагенолитическая активность сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1 типа с нефропатией / Е. М. Бондарь, О. М. Климонтов, Л. Б. Ким и др. *Сахарный диабет*. 2005. № 4. С. 10–13.
653. Ультраструктура пародонта при проведенні комплексного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями в умовах застосування PRP / О. В. Копчак, Г. Ф. Білоклицька, Л. О. Стеченко, О. І. Кривошеева. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 3, № 2. С. 179–188.
654. Огієнко С. А., Пюрик В. П., Попадинець О. Г. Ультраструктурний стан пародонта при удосконаленні клаптевої операції у лікуванні хворих на генералізований пародонтит. *Клінічна стоматологія*. 2017. № 4. С. 11–21.
655. Колесник К. А. Патогенетические подходы к комплексному лечению зубочелюстных аномалий у детей с диффузным нетоксическим зобом : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : 14.01.14. Симферополь, 2014. 43 с.
656. Сутаева Т. Р. Клинические и лечебно-профилактические особенности пародонтита у больных с функциональными нарушениями щитовидной железы : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук : 14.01.14. Москва, 2010. 21 с.
657. Thyrostimulin regulates osteoblastic bone formation during early skeletal development / J. H. Bassett, A. van der Spek, J. G. Logan et al. *Endocrinology*. 2015. Vol. 156, 9. P. 3098–3113.
658. Effect of recombinant human thyroid-stimulating hormone or levothyroxine withdrawal on salivary gland dysfunction after radioactive iodine administration for thyroid remnant ablation / I. Iakovou, D. G. Goulis, Z. Tsinaslanidou et al. *Head Neck*. 2016. Vol. 38, Suppl. 1. P. E227–230.

*Наукове видання*

**Корда Михайло Михайлович  
Криницька Інна Яківна  
Щерба Віталій Володимирович**

## **ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПАРОДОНТИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

Монографія

Редагування і коректура	Ю. М. Пньова Н. Є. Сороката
Дизайн обкладинки	П. С. Кушик
Технічний редактор	С. Т. Демчишин
Комп'ютерне верстання	Я. Д. Теслюк

Підп. до друку 27.05.2021. Формат 70×100/16.  
Папір офсет. № 1. Гарн. «Myriad Pro». Друк офсет.  
Ум. друк. арк. 23,73. Обл.-вид. арк. 21,45.  
Тираж 300 пр. Зам. № 124.

Видавець і виготівник  
Тернопільський національний медичний  
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів  
видавничої справи ДК № 7242 від 02.02.2021 р.