

А. Є. Демкович, Ю. І. Бондаренко, М. М. Корда

УДК 616.314.17-008.1+615.32:547.972.2/3  
Д30

# Патогенез хронічного пародонтиту та фармакотерапія флавоноїдами

Монографія

Тернопіль  
ТНМУ  
Укрмедкнига  
2020

## Рецензенти:

**Огоновський Р. З.**, доктор медичних наук, професор кафедри хірургічної стоматології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

**Заморський І. І.**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України.

**Криницька І. Я.**, доктор медичних наук, професор кафедри функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

*Друкується за рішенням вченої ради Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 16 від 29 грудня 2020 року)*

*Демкович А. Є.*

Д30 **Патогенез хронічного пародонтиту та фармакотерапія флавоноїдами** : монографія / А. Є. Демкович, Ю. І. Бондаренко, М. М. Корда. – Тернопіль : ТНМУ, 2020. – 268 с.  
ISBN 978-966-673-402-3

У монографії подані сучасні уявлення про механізми структурно-дегенеративних та запально-дистрофічних порушень у пародонтальному комплексі та системні прояви експериментального бактеріально-імуного пародонтиту

На підставі досліджень та оцінки порушень клітинного вродженого імунітету та некрозо-апоптичних змін у нейтрофільних гранулоцитах і моноцитарних фагоцитах, вільнорадикального та пероксидного окиснення білків і ліпідів, антиоксидантного захисту, гуморальної та клітинної ланок адаптивного імунітету, цитокіногенезу, колагенлізу, структурної перебудови тканин пародонтального комплексу отримано дані щодо механізмів поетапного розвитку пародонтиту, що залежали від домінування бактеріального чи імуного компонентів, дисбалансу про- і протизапальних цитокінів: ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4, ІЛ-10. Визначена послідовність розвитку структурно-дегенеративних порушень у пародонті з ремоделюванням компонентів гістогематичного бар'єру, формуванням грануляційної тканини, резорбції кістки та хронізації запального процесу. Кверцетин сприяє нормалізації структурної організації тканин пародонта, стабілізації і згасання запального процесу.

Монографія розрахована на патофізіологів, лікарів-стоматологів та всіх, хто цікавиться цією проблемою.

УДК 616.314.17-008.1+615.32:547.972.2/3

ISBN 978-966-673-402-3

©А. Є. Демкович, Ю. І. Бондаренко,  
М. М. Корда, 2020  
© ТНМУ, «Укрмедкнига», 2020

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ .....	7
ПЕРЕДМОВА .....	8
Розділ 1. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ РОЗВИТКУ ПАРОДОНТИТУ ТА МЕТОДИ ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ .....	10
1.1 Основні структурні елементи пародонта та характеристика перебігу у ньому запальних процесів .....	10
1.2 Сучасні погляди на етіологію та патогенез запальних захворювань пародонта .....	13
1.3 Роль мікробного фактора в розвитку генералізованого пародонтиту .....	30
1.4 Основні напрямки в профілактиці і лікуванні запальних захворювань пародонта .....	39
1.5 Характеристика флавонолу кверцетину .....	53
Розділ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРУШЕНЬ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ .....	56
2.1 Відбір тварин для дослідження .....	56
2.2 Характеристика досліджуваної експериментальної моделі пародонтиту .....	57
2.3 Методи дослідження активних форм кисню та ферментної і неферментної системи антиоксидного захисту .....	59
2.4 Дослідження імунологічної реактивності, вмісту імуноглобулінів класів А, М і G, циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові та фагоцитарної активності .....	59
2.5 Дослідження С-реактивного білка та цитокінового статусу .....	60
2.6 Методи дослідження апоптозу моноцитів та гранулоцитів крові .....	60
2.7 Методи дослідження показників ендогенної інтоксикації .....	61
2.8 Дослідження стану колагенових білків у тканинах пародонта .....	61
2.9 Дослідження структурних та сполучнотканинних порушень в тканинах пародонта при розвитку запального процесу .....	62
2.10 Статистичне опрацювання отриманих результатів .....	62

Розділ 3. РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ, КОЛАГЕНОЛІЗУ ТКАНИН ПАРОДОНТА ТА С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КВЕРЦЕТИНОМ .....	63
3.1 Фагоцитарна активність лейкоцитів у динаміці розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту .....	63
3.2 Зміни активності нейтрофілів крові при експериментальному бактеріально-імуному пародонтиті .....	65
3.3 Стан маркерів колагенолізу сполучнотканинних структур пародонта та зміни показників С-реактивного білка за умов розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту .....	69
3.4 Вплив кверцетину на фагоцитарну активність гранулоцитів крові, показники сполучнотканинних структур пародонта та С-реактивного білка за умов розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту .....	73
Розділ 4 НЕКРОЗО-АПОПТИЧНІ ЗМІНИ У НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТАХ ТА МОНОНУКЛЕАРНИХ ФАГОЦИТАХ КРОВІ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ .....	82
4.1 Роль некрозо-апоптичних змін у мононуклеарних фагоцитах крові в механізмах розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту .....	83
4.2 Роль некрозо-апоптичних змін у нейтрофільних гранулоцитах крові в механізмах розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту .....	85
4.3 Зміна мітохондріального трансмембранного потенціалу у моноцитах крові за умов розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту .....	88

4.4 Вплив кверцетину на некрозо-апоптичні механізми за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту .....	89
<b>Розділ 5 ПОРУШЕННЯ ОКСИДАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ І СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КВЕРЦЕТИНОМ .....</b>	<b>95</b>
5.1 Зміни активності пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові .....	95
5.2 Стан системи антиоксидантного захисту організму в процесі розвитку бактеріально-імунного пародонтиту .....	101
5.3 Вплив кверцетину на рівень продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту в сироватці крові за умов розвитку експериментального пародонтиту .....	107
<b>Розділ 6 РОЛЬ ПОРУШЕНЬ В-КЛІТИННОЇ ЛАНКИ АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ЦИТОКІНОГЕНЕЗУ В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КВЕРЦЕТИНОМ .....</b>	<b>116</b>
6.1 Зміни показників гуморальної ланки адаптивного імунітету в динаміці розвитку експериментального пародонтиту .....	117
6.2 Зміни концентрації в крові прозапальних і протизапальних цитокінів у динаміці розвитку і перебігу експериментального бактеріально-імунного пародонтиту .....	121
6.3 Вплив кверцетину на гуморальну ланку імунного захисту організму та рівень прозапальних і протизапальних цитокінів крові за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту .....	126
<b>Розділ 7 РОЛЬ ПОРУШЕНЬ АКТИВНОСТІ Т-КЛІТИННОЇ ЛАНКИ АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО БАКТЕРІАЛЬНО-ІМУННОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КВЕРЦЕТИНОМ .....</b>	<b>132</b>

7.1 Характер порушень клітинної ланки адаптивного імунітету в процесі розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту .....	133
7.2 Розвиток ендогенної інтоксикації за умови розвитку та перебігу експериментального бактеріально-імунного пародонтиту .....	138
7.3 Вплив кверцетину на клітинну ланку адаптивного імунітету та синдром ендогенної інтоксикації за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту .....	141
<b>Розділ 8 ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ І СТРУКТУРНИХ ЗМІН КОМПОНЕНТІВ ПАРОДОНТА ПРИ БАКТЕРІАЛЬНО-ІМУННОМУ ПАРОДОНТИТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ КВЕРЦЕТИНОМ .....</b>	<b>147</b>
8.1 Клініко-патоморфологічні зміни в динаміці розвитку експериментального пародонтиту .....	147
8.2 Структурна організація пародонта тварин контрольної групи .....	148
8.3 Морфологічні особливості змін пародонта щурів на 7-му добу експериментального пародонтиту .....	151
8.4 Морфологічні особливості змін пародонта щурів на 14-ту добу експериментального пародонтиту .....	155
8.5 Морфологічні особливості змін пародонта щурів на 30-ту добу експериментального пародонтиту .....	159
8.6 Морфологічні особливості змін пародонта щурів після корекції кверцетином .....	165
8.7 Ультраструктурні зміни компонентів ясен щурів у динаміці розвитку пародонтиту та корекції кверцетином .....	168
<b>Розділ 9. ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФЛАВОНОЛУ КВЕРЦЕТИНУ .....</b>	<b>179</b>
<b>КОРОТКИЙ ПІДСУМОК .....</b>	<b>221</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>226</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АФК	– активні форми кисню
ГП	– генералізований пародонтит
ГлП	– глутатіонпероксидаза
ГлР	– глутатіонредуктаза
ГПЛ	– гідропероксиди ліпідів
ДК	– дієнові кон'югати
ЕП	– еритроцитарний індекс інтоксикації
ЕТ	– ендотелін
ІЛ	– інтерлейкін
ІФА	– імуноферментний аналіз
ІФН	– інтерферон
КТ	– каталаза
ЛПС	– ліпополісахарид
ЛФ	– лактоферин
ММП	– матриксні металопротеїнази
MCM <sub>254</sub>	– молекули середньої маси, визначені при довжині хвилі 254 нм
MCM <sub>280</sub>	– молекули середньої маси, визначені при довжині хвилі 280 нм
НСТ-тест	– тест з нітросинім тетразолієм
ОМБ	– окисна модифікація білків
ПМЯЛ	– поліморфноядерні лейкоцити
ПОЛ	– перекисне / пероксидне окиснення ліпідів
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБК	– тіобарбітурова кислота
ТБК-АП	– ТБК-активні продукти
ТК	– трієнові кон'югати
ФНП	– фактор некрозу пухлин
ФДТ	– фотодинамічна терапія
ХГП	– хронічний генералізований пародонтит
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
ЦП	– церулоплазмін
ЦХО	– цитохромоксидаза
CRP	– С-реактивний білок
Ig	– імуноглобулін
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	– нітрит-аніон
TLR	– Toll-like receptors
Δψ <sub>m</sub>	– трансмембранний мітохондріальний потенціал

## ПЕРЕДМОВА

Запальні процеси в пародонтальному комплексі, до яких належить агресивний прогресуючий та хронічний генералізований пародонтит або періодонтальна хвороба, на даний час складають важливу медико-соціальну проблему, що призводить до втрати зубів, порушення комунікативної функції людини, а також зниження якості життя [392, 437]. Механізми розвитку запального процесу в пародонтальному комплексі включають ряд складних процесів, що приводять до хронізації його, появи ускладнень з боку інших органів [11, 107, 207, 208, 272, 281, 282]. Дослідження механізмів формування запальних процесів у тканинах пародонта на даний час залишається актуальною проблемою, що пов'язано, у першу чергу, з відносно високим розповсюдженням та їх несприятливим прогнозом, а також недосконалістю лікування та профілактики [54, 132, 167, 194]. З'ясування характеру порушень імунологічних процесів, цитокінової регуляції дозволить встановити роль однієї із важливих ланок, що приводить до пошкодження структур пародонтального комплексу, та веде до формування запального процесу різного ступеня тяжкості і тривалості [19, 274]. На даний час загально визнано, що одну із ключових ланок в імунній відповіді займає, перш за все, система вродженого імунітету, яка розглядається не тільки як інструмент протиінфекційного імунітету, але і як універсальний ефектор, який реагує на численні сигнали про дестабілізацію внутрішнього середовища організму і є визначальним у розвитку та перебігу імунних і запальних реакцій [23, 39, 266].

В дослідженнях даної патології недостатньо вивчено патогенез формування запального процесу в тканинах пародонтального комплексу за участі клітинного вродженого та адаптивного імунного захисту, цитокіногенезу, пероксидного окиснення ліпідів, білків, нітросидаційних процесів, системи антиоксидантного захисту.

Існуючі дані щодо структурно-функціональної перебудови навколишніх тканин пародонтального комплексу в процесі ініціації та розвитку запалення при мікробній контамінації та іншій антигенній агресії не в повній мірі

пояснюють закономірності розвитку деструктивних явищ при даній патології, а тому потребують дослідження метаболічних, мембранних, клітинних, імунних, оксидативних та цитокінових механізмів. Встановлення взаємозв'язків між їх реалізацією в процесі розвитку запалення дозволить патогенетично обґрунтувати методи їх профілактики та лікування.

Відомі методи лікування вимагають удосконалення на основі патогенетично обґрунтованих підходів до їх вирішення. Заслужують на увагу при цьому деякі поліфеноли і флавоноїди рослинного походження, які здатні проявляти потужні антиоксидантні властивості при багатьох запальних і дегенеративних захворюваннях [4, 21, 28, 41, 106, 134], що свідчить про доцільність їх дослідження при пародонтиті. Зокрема, привертають увагу результати досліджень властивостей флавонолу кверцетину. Він є потужним антиоксидантом [34, 101, 362, 366, 387], який проявляє також антиішемічну, мембраностабілізуючу та імуномодулюючу дію, ефективно впливає на енергетичний обмін в міокарді, при цьому знижує потребу його в кисні, проявляє антиаритмічні та анаболічні ефекти, має значний відновний потенціал [151, 269]. Протизапальні та протиалергічні ефекти його пов'язані також із здатністю кверцетину пригнічувати кальційзалежну АТФ-азу і синтез лейкотрієнів. Даний флавонол знижує також активність гіалурунідази і здатний регулювати вміст клітин імунної системи в крові (фагоцитів, Т- і В-лімфоцитів), у результаті чого зменшуються прояви вторинної імуносупресії [268, 448].

Метою написання монографії було з'ясувати роль імуно-цитокінових, некротично-апоптичних порушень, оксидативного стресу в механізмах розвитку структурно-дегенеративних та запально-дистрофічних змін у тканинах пародонтального комплексу при експериментальному бактеріально-імуному пародонтиті та ефективність кверцетину в їх корекції.

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

## **РОЗДІЛ 1**

### **ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ РОЗВИТКУ ПАРОДОНТИТУ ТА МЕТОДИ ЇХ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ**

#### **1.1 Основні структурні елементи пародонта та характеристика перебігу у ньому запальних процесів**

Захворювання пародонта за характером клінічного перебігу відноситься переважно до хронічних та закінчуються запально-деструктивними змінами тканин, що утримують зуби в лунці, і призводять до прогресивного росту сполучної тканини [264]. Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що поширеність захворювань пародонта в усьому світі коливається в межах 5-20 % і з віком поступово збільшується до 75 % [24, 97, 251, 525]. В останні роки генералізовані запальні захворювання пародонта привертають підвищений інтерес дослідників і клініцистів, тому що вже після 35 річного віку вони призводять до екстракції зубів, підвищують ризик розвитку асоційованої системної патології, зокрема серцево-судинних, респіраторних інфекцій, ревматоїдного артриту, остеопорозу, цукрового діабету, шлунково-кишкових захворювань та захворювань нирок [228]. Відомо, що саме запальні процеси, які розвиваються в пародонтальному комплексі, найчастіше є основною причиною втрати зубів [187]. Особливості структурної організації тканин, які входять до складу пародонта, сприяють ушкодженню механічними, хімічними, бактеріальними та імунними факторами, а цілісність будови залежить від підтримання на належному рівні метаболічних і мікроциркуляторних процесів, нейроендокринної регуляції [307].

Пародонт – це комплекс тканин, до складу якого входять: цемент кореня, періодонтальна зв'язка, або періодонт, кісткова альвеола, прикріплена і вільна частина. Основними функціями цього комплексу є: опорна і амортизуюча, тобто утримання зуба в альвеолі і розподіл навантаження; бар'єрна –

запобігання проникненню інфекційних агентів у періодонтальний простір; трофічна – живлення цементу кореня; рефлекторна – яку здійснюють елементи нервової системи [38, 99].

За структурою цемент дуже наближений до кісткової тканини, так як власних судин у ньому немає, а кровопостачання здійснюється за рахунок притоку речовин із судин періодонта. Ще однією особливістю цементу є його властивість до постійного самосинтезу [155].

При детальному описі гістологічної будови періодонта відзначають різноманітний клітинний склад: фібробласти, остеобласти, цементобласти, остеокласти, одонтокласти (цементокласти), макрофаги, тучні клітини, лейкоцити, епітеліальні острівці Маласе.

Фібробласти чисельно значно переважають клітини інших типів. Вони відповідають за синтез компонентів міжклітинної речовини: білків, у тому числі необхідних для життєдіяльності клітин кісткової тканини альвеоли, і основної аморфної речовини. Виявлення в лізосомах фібробластів частково перетравлених колагенових фібрил свідчить про здатність цих клітин не тільки синтезувати, але і руйнувати синтезоване. Протягом усього часу фібробласти постійно замінюються клітинами-попередниками. Частина фібробластів перетворюється на міофібробласти – скоротливі клітини, що містять мікрофіламенти. Фібробласти зазвичай розташовуються вздовж волокон колагену, утворюючи щільні зв'язки як між собою, так і з волокнами [470].

Остеобластами називають клітини, які безпосередньо відповідають за утворення міжклітинної речовини кісткової тканини, які згодом перетворюються в остеоцити. Цементобласти – клітини, що утворюють молодий шар цементу. Остеокласти і одонтокласти (цементокласти) – клітини, які резорбують тверді тканини зуба завдяки наявності сильно розвинутого лізосомального апарата. Одонтокласти іноді називають цементокластами, проте друга назва не повною мірою відображає їх функцію, так як ці клітини здатні руйнувати не тільки цемент, але й дентин [494]. При цьому необхідно відзначити, що на відміну від остеокластів одонтокласти в пародонті присутні не постійно, а з'являються лише

за певних умов: при резорбції коренів тимчасових зубів, патологічних процесах, хронічному надмірному прикладанні сили, наприклад при ортодонтичному лікуванні. Макрофаги, тучні клітини і лейкоцити виконують захисну функцію [552]. Острівці Маласе – це скупчення або тяжі епітеліальних клітин в періодонті сформованих зубів, що є залишками Гертвіговської епітеліальної піхви, які утворюються при формуванні кореня. Спочатку вони утворюють мережу, яка з віком залишається у вигляді епітеліальних острівців. Ряд авторів вважають, що функціонально ці клітини, вступаючи у взаємодію з фібробластами, виробляють біологічно активні речовини, а також беруть участь у фагоцитозі й утилізації колагенових фібрил [313].

Генералізований пародонтит (ГП) – це дистрофічний процес, який виникає внаслідок пошкодження пародонта, характеризується тривалим рецидивуючим або агресивним перебігом [428].

Основним етіологічним фактором розвитку як гострого, так і хронічного пародонтиту здебільшого вважається пародонтопатогенна мікрофлора [51].

Розрізняють дві форми даної патології – гострий (агресивний) і хронічний пародонтит.

Гострий (агресивний) пародонтит – запально-деструктивне захворювання тканин пародонта, особливостями якого є: виникнення у ранньому віці, висока швидкість розвитку та хвилеподібний перебіг [38, 248, 429]. Агресивний пародонтит отримав свою назву через високу швидкість деструктивних процесів у пародонтальному комплексі, а також через розвиток захворювання – перші ознаки можуть виявлятися у пацієнтів уже в препубертатному періоді [38, 112].

Слід відзначити, що дане захворювання може виникати і в осіб більш старшого, а не тільки молодого віку [259]. Однак у такому випадку мова йде, як правило, про агресивний пародонтит, який виникає на тлі важкого соматичного захворювання, наприклад ВІЛ-інфекції або радіаційного опромінення, що знаходить відображення в деяких клінічних класифікаціях [222, 288, 530]. Незважаючи на те, що захворювання починає розвиватися в молодих людей і

має хвилеподібний характер, тобто може супроводжуватися періодичною кровоточивістю ясен, абсцедуванням, які змінюються потім періодами ремісії, пацієнти не звертають належної уваги на зазначені симптоми [106]. У період загострення швидкість деструкції всіх структур пародонта в рази вища, ніж при типовій формі. Зрештою візит до лікаря-стоматолога відбувається вже на пізніх стадіях із значними порушеннями зубо-щелепної системи, наприклад, при появі рухливості зубів, що тягне за собою вкрай несприятливий прогноз [258]. Окрім того, існує ще ряд ознак характерних для агресивного пародонтиту. Одна з них – стан гігієни ротової порожнини, а саме кількість зубного нальоту і твердих зубних відкладень часто не відповідає тяжкості процесу, тобто рівень її в більшості випадків задовільний, а ступінь деструкції пародонтального комплексу тяжкий [271]. Такі анатомо-топографічні особливості як гіпермінералізація емалевих горбів (відсутність стирання), дивергенція коренів молярів, короткі корені, також є характерними ознаками пародонтиту [99].

Хронічний пародонтит, у свою чергу, розвивається з віком, причому початок і швидкість проявів патології визначається, насамперед, станом повсякденної гігієни ротової порожнини [50, 251, 534].

Хронічний генералізований пародонтит (ХГП) відноситься до числа найбільш поширених стоматологічних захворювань, характеризується рецидивуючим перебігом і суттєво знижує якість життя пацієнтів [119, 148].

## **1.2 Сучасні погляди на етіологію та патогенез запальних захворювань пародонта**

На даний час більшість закордонних і вітчизняних дослідників вважають генералізований пародонтит поліетіологічним захворюванням із різними механізмами розвитку. Серед чинників ризику вирішальне значення мають порушення мікробіоценозу порожнини рота і дисбаланс імунокомпетентних систем організму [161, 510], недостатність

антиоксидантного захисту та транскарпілярного обміну в тканинах, які оточують зуб [46, 80, 108, 115, 116, 192, 301].

Залишається не з'ясованим, яким саме чином різноманітні за природою і характером дії, місцеві та загальні фактори призводять в кінцевому підсумку до однотипних (переважно – запально-деструктивних) локальних уражень пародонта [3, 53, 68]. При запальних процесах у тканинах пародонта імунна відповідь на мікроорганізми ротової порожнини реалізується нестандартним шляхом: на тлі зниження бактерицидного потенціалу нейтрофільних лейкоцитів, поліклональної активності В-лімфоцитів, високого рівня антибактеріальних антитіл і дисфункції Т-лімфоцитів розвивається хронічний запальний процес з деструкцією періодонта і кісткової тканини [267], розростанням грануляцій, що відображає порушення проліферативних процесів, дисбаланс продукції цитокінів, розвиток анергії та апоптозу [135-137, 283, 400, 459].

З патогенезом запальних захворювань пародонта пов'язані всі види обміну речовин. Провідними ланками такої взаємодії можуть бути гуморальні впливи на сполучну тканину пародонтального комплексу факторів альтерації, поєднаних з пошкодженням макро- і мікроциркуляторного русла, зниженням мінералізації скелета [53, 280, 539]. Ступінь метаболічних змін при захворюваннях, що супроводжуються розвитком метаболічного ацидозу, корелює зі ступенем тяжкості патологічного процесу в пародонті [203]. Доведено, що при експериментальному пародонтиті і клінічних формах пародонтозу відбуваються зміни кисневого режиму тканин пародонта. У цілому, можна стверджувати, що патогенез запальних процесів пародонта є полікомпонентним та міжсистемним. До його складу входять численні і різноманітні за характером ланки: на рівні цілого організму, клітин і середовищ (кров, слина), тканин пародонта (власних клітин, їх органел і неклітинного компонента), його біохімічно реактивних субстратів. Морфологічні, патохімічні, імунні, метаболічні зміни, що відбуваються в тканинах пародонта, супроводжуються порушеннями обміну речовин, зокрема синтезу білків тканин

пародонта, що зумовлює виникнення і прогресування деструкції даного компонента [192, 203, 304, 504].

Поліетіологічність та складний багатофакторний патогенез даного захворювання передбачає адекватний вибір та призначення лікарських препаратів, комплексний підхід залежно від глибини пошкодження тканин пародонта, перебігу захворювання та клінічних проявів ГП [72, 103, 393]. Враховуючи домінування ендегенних місцевих та загальних чинників, насамперед, активність мікробіологічного стану еконіші пародонта та ротової порожнини і носоглотки як єдиної екологічної системи, факторів гігієни, функції слинних залоз, функціональність нейрогуморальної регуляції, автосенсибілізації та інтоксикації, глибину дистрофічного процесу та інших, клініцисту необхідно визначити індивідуальні особливості перебігу його і на їх основі призначати етіотропні та патогенетично обґрунтовані лікарські засоби [33, 115, 177, 211, 246, 289].

Однією з ланок патогенезу генералізованого пародонтиту є порушення мікроциркуляції, яке відіграє провідну роль у трофічному забезпеченні тканин [117, 169]. Гемомікроциркуляторні порушення в пародонтальних тканинах призводять до розвитку гіпоксії, метаболічних розладів, дистрофічних та дегенеративних змін, що запускають запальну реакцію або поглиблюють її [169, 233, 554].

У динаміці пародонтиту спочатку активуються клітинні фактори вродженого імунітету, активність якого різко знижується при наростанні тяжкості ураження [109, 147, 216, 420].

Перша лінія неспецифічного захисту пародонта включає в себе механічні та клітинні механізми [266, 394]. У клітинну систему захисту входять дендритні або антигенпрезентуючі клітини, природні кілери і фагоцити. Роль перших виконують макрофаги, які реагують на антигенно змінені інфіковані клітини [128, 137, 241, 401].

При мікроскопічному дослідженні вмісту пародонтальних кишень у хворих на ГП визначається лімфоцитоз на тлі відносно зниженої кількості

макрофагів та незначному збільшенні кількості гранулоцитарних лейкоцитів (нейтрофілів). При цьому підвищення фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа є достовірною диференційно-діагностичною ознакою функціональної активності нейтрофілів. Виявлення лімфоцитозу на початковому етапі загострення хронічного запального процесу є закономірним явищем [147, 241, 291, 378, 459, 516].

Одну з провідних ролей в ініціації та розвитку запальних реакцій відіграють макрофаги, забезпечуючи фагоцитоз, виділення цитокінів, запальних сполук і ферментів, здійснюють презентацію Т-лімфоцитам антигенів мікроорганізмів і в такий спосіб виконують регулюючий вплив на Т- і В-лімфоцити [73]. При активації макрофаги продукують вільні радикали, переважно активні форми кисню (АФК), NO, цитокіни, хемокіни та інші медіатори запалення, запускають адаптивну імунну відповідь [61, 128, 266, 296, 454]. Макрофаги мають здатність обмінюватися сигналами з іншими клітинами імунної системи. Вони можуть як стимулювати, так і пригнічувати запалення. Цей процес залежить від регуляторного фактора, зокрема інтерферону-5 (ІФН-5), що діє як молекулярний перемикач і визначає характер впливу макрофагів на інтенсивність запалення [32, 266, 424].

Основними продуктами макрофагів є ІЛ-1, фактор некрозу пухлин, простагландини E<sub>2</sub> та I<sub>2</sub>, лейкотрієни B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> і E<sub>4</sub>, активатор плазміногену, лізосомальні ферменти: колагеназа, еластаза та катепсини [32].

У ході імунної відповіді нативні макрофаги можуть набувати різних функціональних фенотипів [382]. Так, класичний M1-фенотип характеризується продукцією прозапальних цитокінів та хемокінів, таких як ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-12, запального білка макрофагів 1α, а також підвищеною генерацією NO [383, 547]. M1-макрофаги є ефекторними клітинами, які інтегровані в Th1-відповідь [333]. Цей фенотип знищує мікроорганізми і пухлинні клітини та продукує у великій кількості прозапальні цитокіни. Альтернативний M2-фенотип макрофагів характеризується продукцією антизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10 і рецептор «пастки» ІЛ-1. Функціональне призначення



M2-фенотипу полягає в регулюванні запальної відповіді, участі в ангиогенезі, ремоделюванні тканин і відновленні імунного гомеостазу, порушеного запаленням. Ефективність вродженого імунітету істотно залежить від фагоцитарної та міграційної активності макрофагів [266].

Дослідження С. В. Ляміної і співавт. (2011) показали, що фагоцитарна і міграційна активність M1- і M2-фенотипів макрофагів істотно відрізняється [206]. Використання різних хемоатрактантів дозволяє керувати міграційною активністю макрофагів [524]. Макрофаги M1-фенотипу мають більшу фагоцитарну активність по відношенню до мікроорганізмів, ніж макрофаги M2-фенотипу. Це пов'язано з тим, що M1-макрофаги імунологічно орієнтовані на захоплення внутрішньоклітинних мікробів, таких як бактерії і віруси [206], і вони порівняно з M2-фенотипом мають більше представництво мікробних розпізнавальних рецепторів фагоцитозу [198]. M2-фенотип бере участь в ремоделюванні та відновленні пошкоджених тканин [209], тому більше орієнтований на захоплення мертвих фрагментів загинувших клітин [215], а також бере участь у поглинанні апоптичних клітин [98].

Дані літератури дозволяють вважати, що фенотип макрофагів не тільки визначає характер вродженої імунної відповіді, але і значною мірою визначає вибір між розвитком Th1 або Th2 імунної відповіді [333, 346], а саме: M1-фенотип макрофагів і їх прозапальні цитокіни ФНП- $\alpha$ , ІЛ-12 і ІФН- $\gamma$  стимулюють диференціювання Th0-клітин в Th1-клітини, а M2-фенотип макрофагів і їх антизапальні цитокіни ІЛ-10 і ІЛ-4 – у Th2-клітини [8, 548].

Нейтрофіли (поліморфноядерні лейкоцити – ПМЯЛ) є важливим елементом неспецифічної захисної системи організму. Після стимуляції ПМЯЛ у них відбувається каскад окиснювальних реакцій («респіраторний вибух») і в результаті утворюється велика кількість вільних радикалів, що надають їм виражену бактерицидну дію. Гранули нейтрофілів містять спектр речовин, призначених для руйнування клітинної стінки бактерій (лізоцим, лактоферин), і гідролітичні ферменти: протеази, пептидази, оксидази, дезоксирибонуклеази і ліпази [293]. ПМЯЛ забезпечують швидкі неспецифічні захисні реакції в

тканинах пародонта. У порівнянні з моноцитами і макрофагами, які можуть зберігатися місяць або навіть роки, нейтрофіли – короткоживучі (2-3 години) клітини [212, 266, 291].

Одним із механізмів захисту тканин пародонта від бактеріальної інвазії є ексудація [332]. Після фагоцитування чужорідних частинок нейтрофіли зазвичай гинуть, вивільняючи біологічно активні речовини. Вони містять велику кількість мієлопероксидази, здатної окиснювати аніон хлору до гіпохлориту. Загиблі нейтрофіли разом з клітинним детритом з тканин, зруйнованих запаленням і мікроорганізмами, формують гній. Нагноєння – розповсюджена ознака запалення в пародонті. У минулому пародонтит називали альвеолярною піореєю [340, 460].

Активовані нейтрофіли можуть володіти цитотоксичністю для оточуючих клітин, оскільки продукують цілий ряд цитокінів. Накопичення в яснах цих клітин поєднується з посиленою експресією в тканинах ясен ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8 і деяких адгезійних молекул, джерелом яких можуть бути, крім макрофагів, фібробласти, епітеліальні клітини, а також самі нейтрофіли [369, 509]. У запалених яснах вони експресують також поліфункціональні цитокіни – фактор росту судинного ендотелію, що відіграє важливу роль в процесах ангиогенезу, тканинної регенерації і запалення [265, 266].

Вивільнені ПМЯЛ ферменти здатні проявляти літичний ефект не тільки на мікроорганізми, а й на сполучнотканинний волокнистий каркас пародонта, епітеліальні структури, поверхневі структури клітин. Ці ферменти відносяться до групи матриксних металопротеїназ (ММР), оскільки є відповідальними за руйнування екстрацелюлярних молекул основної речовини (матриксу) [113, 377, 456].

Разом з тим окремі дослідження показують, що не можна виключати і явище апоптозу [283]. Останнє також є захисним фактором, оскільки сприяє злуццю епітеліальних клітин у зонах хронічного запалення [245].

Виявлено, що «нейтрофільна пастка» містить багато активних ензимів [385]. Незважаючи на значну її протимікробну активність, деякі бактерії здатні

чинити опір за рахунок вироблюваної ними позаклітинної ДНКаз. Остання дозволяє стрептококам уникати загибелі при попаданні до нейтрофілів [400]. Такі ДНКаз виділяють багато бактерій, що знаходяться в порожнині рота: стрептококи, деякі види фузобактерій і бактероїдів, пептострептококи [475, 520]. Захист від мікробної ДНКаз – ясенна ексудація. Саме поєднання «нейтрофільної пастки» і ясенної ексудації дозволяє тканинам пародонта тривалий час боротися з мікробною інфекцією [266, 462].

Серед фундаментальних досягнень останнього часу є встановлення важливого значення дисфункції ендотелію судин у розвитку процесів ішемізації при розладах мікроциркуляції [116]. Дисфункція ендотелію характеризується порушеною ендотелій-залежною релаксацією судин, підвищеною адгезивністю ендотелію, і на даний час вона розглядається не тільки як маркер судинних уражень, але і як причина розвитку, прогресування клінічних проявів численних захворювань. Однією з гіпотез, які пояснюють патогенез запальних захворювань пародонта, є хронічне пошкодження ендотелію [116], яке досліджується методами діагностики дисфункції ендотелію, котрі ґрунтуються на визначенні циркулюючих ендотеліальних маркерів у плазмі крові: ендотеліну-1 (ЕТ-1), NO, факторів Вілебранда, некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-1 $\beta$ , L-аргініну. Особливе значення в індукції судинного порушення приділяється ендотеліну-1 – найпотужнішому ендогенному вазоконстриктору, який має важливе значення в регулюванні системного й локального судинного тону, функціонування гемомікроциркуляторного русла [116]. Виходячи із сучасних положень клінічної імунології, можна вважати, що саме цитокіновий профіль крові має суттєве значення для загальної характеристики імунопатогенезу більшості хронічних хвороб, у тому числі стоматологічного профілю [8, 77, 265]. Зокрема, сучасні дослідження довели важливе значення цитокінів у міжклітинній взаємодії, що лежать в основі патогенезу хронічного запалення пародонтального комплексу [131], включаючи механізми розвитку дистрофічно-запальних уражень із наступним остеопорозом і резорбцією

альвеолярної кістки, наслідком чого є порушення функції або навіть втрата зубів [189, 479].

При проведенні імунологічних досліджень у хворих на генералізований пародонтит було встановлено, що вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові був суттєво підвищеним [9, 307]. Розвиток патологічного процесу та його прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 у сироватці крові з пародонтитом [44]. При цьому спостерігалася пряма кореляційна залежність між тяжкістю ГП і рівнем маркерів дисфункції ендотелію, що може слугувати діагностичним тестом перебігу патологічного процесу й оцінки ефективності лікування хворих на ГП [116, 189]. Прозапальні цитокіни ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  підсилюють експресію адгезивних молекул, стимулюють прокоагуляційну активність ендотелію, порушують метаболізм ліпідів, збільшують вміст ліпопротеїдів дуже низької щільності, що приводить до зміни функції ендотелію і підвищення секреції ЕТ-1 та прокоагулянтів [381, 506].

Генералізований пародонтит, як і будь який інший імунозалежний патологічний процес, супроводжується змінами цитокінового профілю. Провідними прозапальними цитокінами визнано цитокіни першої хвилі – ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  [9, 171]. Прозапальний цитокін ІФН- $\gamma$  характеризує хронічне запалення і разом із ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$  відіграє центральну роль у його розвитку [416]. Прозапальний цитокін ІЛ-12 – один із основних цитокінів другої хвилі [175]. Деструктивно-запальний процес у пародонті, у першу чергу, стримують протизапальні цитокіни: ІЛ-4 та ІЛ-10 [171, 417, 548].

Баланс про- і протизапальних цитокінів відображає індекс запальної активності, що визначається за формулою (ФНП- $\alpha$ +ІЛ-6+ІЛ-8) / ІЛ-10. При цьому відбувається секреція прозапальних ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ , а також, регулюючого цей процес, протизапального ІЛ-10. Таким чином моноцити залучаються до запального каскаду [189]. У цьому процесі активно беруть участь і лімфоцити. Після антигенної стимуляції CD4+ Т-клітини диференціюються в Т-хелпери 1-го і 2-го типу, які характеризуються секрецією різних цитокінів. Т-хелпери 1-го типу секретують прозапальні цитокіни

(ФНП- $\alpha$ , інтерферон- $\gamma$ , ІЛ-2, ІЛ-12), а Т-хелпери 2-го типу – протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13) [242, 275]. При цьому дисбаланс про- і протизапальних цитокінів може мати несприятливі наслідки в розвитку ускладнень при запальних процесах в тканинах пародонта [523].

Доведено, що переважання Th1 типу імунної відповіді пов'язано із резистентністю до захворювання або його стабільного клінічного перебігу, а домінування Th2 типу є ознакою прогресування патологічного процесу [12]. Тому за продукцією цитокінів можна визначити форму та тяжкість хвороби. При ГП Th1 типу мають провідну роль у процесах руйнування альвеолярної кістки. Разом з тим активовані Th1 типу стимулюють остеокластогенез внаслідок гіперсинтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ ). З іншого боку, Th2 залежно від стадії перебігу процесу, навпаки, гальмують остеокластогенез та активність остеобластів, оскільки вони можуть продукувати ІЛ-4 та ІЛ-10. Отже, високу захворюваність на ГП серед дорослого населення пов'язують із формуванням вторинних імуносупресивних станів, на тлі яких знижується ефективність стандартного лікування [157].

Досліджено, що оптимальну дію цитокінів визначає рівновага різних за біологічною активністю інтерлейкінів, порушення цієї регуляції є умовою розвитку захворювань і патологічних станів [398]. Прозапальним цитокінам моноклеарів властива синергічна дія, вони контролюють усі етапи формування локального запалення. До них відносяться: а) продукція чинників активації гемокоагуляції [409]; б) індукція молекул адгезії клітин [411, 532]; в) посилення активності нейтрофілів і моноцитів та / або макрофагів [411]; г) ініціація системної запальної відповіді і синтез білків гострої фази запалення в гепатоцитах [489]; д) індукція морфологічних і функціональних змін в ендотеліальних клітинах [275, 419, 532]. ІЛ-10 відносять до протизапальних чинників, що контролюють дію прозапальних цитокінів. Він здатний модулювати численні клітинні процеси, які відіграють важливу роль у виникненні, прогресуванні і стабілізації атеросклеротичної бляшки [323, 518, 549], а також у регуляції метаболізму холестерину в макрофагах за рахунок

стимуляції як зворотного його захоплення з модифікованих ліпопротеїнів, так і вилучення з клітин [275, 418, 450]. ІЛ-10 пригнічує вивільнення лізосомальних ферментів нейтрофілами і моноцитами, гальмує продукцію ними металопротеїназ, пригнічує синтез прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6) і хемокінів (ІЛ-8 тощо) фагоцитуючими клітинами. Даний цитокін здатний значно пригнічувати продукти окиснення, підсилувати синтез NO активованими макрофагами [463], підсилувати експресію рецептора для чинника активації тромбоцитів нейтрофілами і моноцитами, перешкоджати програмованій загибелі клітин – апоптозу, сприяти зростанню і диференціюванню моноцитів у макрофаги [16, 17, 136, 275, 283, 453].

Активація секреції прозапальних цитокінів відображає посилення процесів імунної відповіді на різного виду запалення. Саме збільшення кількості ІЛ-1 $\beta$  є чіткою специфічною особливістю захисних механізмів запального процесу в тканинах пародонта [242, 275, 403, 551]. Отже, швидкість активації продуцентів цього цитокіну (моноцитами, макрофагами, стромальними, епітеліальними клітинами), що супроводжується високою його концентрацією у хворих на ГП, ймовірно, має біологічне значення: забезпечення першої лінії антиінфекційного захисту на рівні системи цитокінів, яка є основою для будь-яких форм імунної відповіді.

У ротовій порожнині існує складна багатоланкова системна взаємодія бактерій і епітеліальних клітин, яка включає в себе цитокіни, ліганди рецепторів апоптозу, ростові фактори, бактеріальні метаболіти, а також спеціальні рецептори – Toll-like receptors (TLR), які визначають реакцію клітин на бактеріальну інвазію [114].

TLR входять до складу сімейства рецепторів, які спеціалізуються на розпізнаванні мікробних і вірусних структурних елементів, а також регулюють взаємодію між клітинами імунної системи, епітеліоцитами і мікроорганізмами [65]. Кожне підсімейство TLR-рецепторів розпізнає особливі молекулярні структури патогенів: TLR-2 – переважно бактеріальні ліпопептиди, TLR-3 – двохниткові РНК, TLR-4 – ліпополісахариди (ЛПС),

TLR-5 – флагеллін, TLR-7 – кислоти і пептиди ядра. TLR-3, -4, -7, -8 і -9 рецептори відіграють провідну роль в противірусному імунітеті [114].

Підсімейство рецепторів TLR-1 розпізнає бактеріальні компоненти. Вони виявлені на циркулюючих моноцитах і дендритних клітинах, які регулюються ЛПС бактерій. ЛПС і пептидоглікани стимулюють активацію промотора  $\beta$  дефенсину-2, який відповідає за захист епітеліоцитів від інвазії патогенними бактеріями. ЛПС пошкоджує тканини за рахунок окиснювального стресу та фрагментації ДНК мітохондрій, стимулює викид індукцйбельної NO-синтази і синтез прозапальних цитокінів, що викликає ендотоксичний шок.

Консервативний домен флагелліну розпізнається TLR-5 рецепторами, що активує клітини природного імунітету. Флагеллін – структурний білок, який утворює основну частину флагеллярних філаментів, які визначають вірулентність патогенних бактерій, регулюють хемотаксис, адгезію та інвазію в тканинах ротової порожнини. TLR-9 взаємодіють з цитозин-гуанозин-олігодезокси-нуклеотидами бактеріальної ДНК і з аденін-тимідин нуклеотидами, які стимулюють продукцію цитокінів (ІЛ-12,  $\gamma$ -інтерферон та ін.) і підвищують Th1-залежну імунну відповідь. TLR-9 розпізнають олігонуклеотиди ДНК тільки живих бактерій [114].

При розвитку дистрофічно-запального процесу рівень неспецифічного захисту знижується і зростає функція специфічних факторів. У більшості випадків спостерігається зростання концентрації різних сироваткових імуноглобулінів [129, 236], проте у деяких випадках їх концентрація не змінюється або знижується [240]. Суттєві зміни імунологічної системи відзначаються переважно при значній тривалості дистрофічно-запального процесу з подальшим руйнуванням тканин пародонта [86, 221, 249].

У патогенезі запального процесу порожнини рота велику роль відіграє не тільки неспецифічний захист, але і специфічний, пов'язаний з функцією адаптивного імунітету. Встановлено, що в слині збільшена концентрація Ig A, Ig G, Ig M, підвищений рівень ІЛ-8, ІЛ-1а і знижений вміст ІЛ-4 [104, 163, 166, 295, 325, 434]. Рівень Ig G вищий у хворих на пародонтит, ніж у здорових осіб.

При цьому рівні показника суттєво не відрізняються у пацієнтів з різною ефективністю лікування. Концентрація Ig A у слині підвищена у хворих на пародонтит порівняно зі здоровими особами, значно збільшена в тих хворих, в яких лікування виявилось неефективним. Ig M виявляється тільки у хворих на пародонтит в окремих випадках [166, 195, 325].

Зростання концентрації Ig G, так само як і поява Ig M у слині хворих на пародонтит, пов'язане з розвитком запального процесу, унаслідок якого відбувається підсилення місцевого синтезу антитіл обох цих класів імуноглобулінів або внаслідок збільшеною ексудацією у зв'язку з підвищенням проникності судинних стінок [195, 213].

Згідно з даними літератури, у людей старших вікових груп істотно змінюється Т-залежна ланка імунітету зі зменшенням субпопуляцій Т-лімфоцитів [163]. Відзначається загальна тенденція до зростання вмісту імуноглобулінів, особливо Ig A [118]. Однозначно збільшується концентрація проатерогенних факторів, до яких відносяться ІNF- $\gamma$ , ІЛ-5, ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-18 [35, 67, 163].

Тобто можна вважати, що в цих хворих мала місце гіперергічна імунна відповідь, яка може призводити до пошкодження здорових тканин пародонта, погіршення репаративних процесів, проникності та мікроциркуляції судин і розвитку алергічних реакцій, що можуть бути одним із факторів неефективності лікування [195, 210]. Однак клітинно-опосередковані імунні реакції можуть викликати, у першу чергу, цитотоксичні ефекти на клітини пародонто-патогенного комплексу, що впливає на ступінь активності запалення і резорбції міжальвеолярних перегородок.

Таким чином, первинні фактори вродженого, неспецифічного захисту тканин, клітинно-опосередковані імунні відповіді необхідні для протимікробного, протиінфекційного захисту і розглядаються як нестійка рівновага між двома типами імунних реакцій, яка може зміщуватися в будь-якому напрямку, що й обумовлює характер перебігу і ступінь тяжкості запального процесу в пародонті [243, 304].

Фагоцитуючі клітини займають центральне місце в імунорегуляторних механізмах, вони активно інфільтрують тканини в період альтерації і ексудації, що вимагає особливої уваги клініцистів щодо фагоцитарної активності гранулоцитів. Моноцити-макрофаги переважно визначають вид імунного реагування, активуючи лімфоцитарну клітинну відповідь [17, 243].

Розвиток запально-деструктивних змін у тканинах пародонта пов'язують з порушеннями мікроциркуляції і транскапілярного обміну на тлі вираженої гіпоксії. З усіх наслідків і ускладнень гіпоксії найбільш серйозним є інтенсифікація вільнорадикального окиснення і пригнічення антиоксидантного захисту біологічних тканин і середовищ [108, 202]. Активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є пусковим механізмом стресорних ушкоджень з порушенням метаболізму клітин, які, у першу чергу, пов'язані з пошкодженням клітинних і субклітинних мембран [26, 138, 177, 196].

Активація процесів ПОЛ і зниження антиоксидантної активності сприяють накопиченню вільного холестеролу, етерифікованого холестеролу, лізофосфатидів, кардіоліпіну, фосфатидилхоліну, зниженню неетерифікованих жирних кислот та ін. [263, 438, 473]. Ці зміни порушують динамічну стабільність мембран еритроцитів і сприяють розвитку патологічного процесу в пародонті [33, 191, 202, 347, 352, 355]. Відомі факти щодо ролі оксидативного стресу в патології дозволяють розглядати активність переокиснення ліпідів у слині і її антиокиснювальний потенціал як потенційних предикторів ескалації запального ураження пародонта [25, 357, 358, 365, 503].

Порушення антиоксидантного захисту у хворих на ГП було виявлено за змінами активності каталази, вмісту церулоплазміну та насиченості трансферину залізом і збільшенням рівня дієнових кон'югатів (ДК) і ТБК-активних продуктів у сироватці крові, що і призводило до розвитку у них синдрому ендогенної інтоксикації [25, 349]. При цьому зростав також рівень малонового діальдегіду, дієнових та трієнових кон'югатів [5, 108, 184, 364].

Каталаза (КТ) – один з головних ферментів антирадикального захисту, який здатен інактивувати перекис водню, є синергістом супероксиддисмутази

(СОД), тому визначення їх активності має суттєве значення для оцінки антиоксидантної системи організму [140, 495]. Установлено, що в пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом у ротовій рідині вірогідно знижується активність каталази та супероксиддисмутази [271].

Одним із важливих показників мінерального обміну у кістковій тканині є активність лужної фосфатази, яка в основному міститься у мембранах остеобластів. Також відомо, що кістковий ізофермент лужної фосфатази є безпосереднім маркером активності остеобластів щодо кісткоутворення. Тому підвищення її активності в сироватці крові при лікуванні хворих на генералізований пародонтит I-II та II ступенів можна вважати як ознаку підсиленого кісткового формування [1].

Разом з тим моделювання пародонтиту супроводжується підвищенням активності остеокластів. Маркером остеокластичної активності прийнято вважати кислоту фосфатазу [553].

На сучасному етапі розвитку медичної науки вважається, що в механізмах розвитку генералізованого пародонтиту вирішальну роль відіграє імунна система та генетична схильність, від чого залежить її функціональна спроможність. Це викликало підвищений інтерес до вивчення поліморфізму генів, які регулюють продукцію медіаторів, зокрема цитокінів [5]. Так, сучасними методами медичної генетики було підтверджено попередні дослідження щодо генетичної природи ГП [36, 37, 174]. Відомо, що імунна система реагує на мікробну бляшку, яка більшою чи меншою мірою утворюється в усіх людей. При цьому в одних людей ГП розвивається, а в інших – ні. Отже, однієї генетичної схильності для виникнення й розвитку цього захворювання недостатньо, оскільки ГП, як і будь-який інший патологічний процес, зумовлюється і генотипом, і середовищем та взаємодією між ними [5]. Однак епігенетичні механізми реалізації спадкової інформації, тобто експресії генів, при хворобах пародонта залишаються нез'ясованими [5, 37].

Залишаються нез'ясованими також багато питань щодо механізмів розвитку та прогресування хвороб пародонта, немає єдиної концепції їх

лікування, що також потребує подальшої розробки. Вони пов'язані зі структурно-функціональними змінами спадкового апарату соматичних клітин у хворих на ГП й підтверджується наявністю сильних достовірних кореляцій показників функціонального стану геному із вмістом макро- й мікроелементів та активністю ферментів. Виявлений дисбаланс мінерального та ферментного гомеостазу вказує на його участь у патогенезі ГП й пародонтозу [185].

При захворюваннях пародонта мають місце суттєві метаболічні зміни, які призводять до функціонального напруження адаптаційно-приспосувальних реакцій організму й лежать в основі патогенетичних процесів їх розвитку та прогресування, що доведено за допомогою кореляційного та кластерного аналізу клінічних, цитогенетичних, біохімічних та імунологічних порушень. Отже, генетична схильність до захворювань пародонта реалізується фенотипово у клінічних, цитогенетичних, біохімічних та імуних змінах [5].

Таким чином, порушення мінерального обміну, зміни активності металоферментів і металозалежних ферментів, що відповідають за різні види обміну, посилення пероксидації, зростання синдрому ендогенної інтоксикації, пригнічення антиоксидантного захисту організму й розбалансованість продукції цитокінів, які виявлені комплексними дослідженнями, свідчать про те, що розвиток і прогресування ГП й пародонтозу відбувається на тлі складних порушень гомеостатичної рівноваги в організмі. Дані зміни зумовлені генетичними особливостями організму, бо присутність в органах і клітинах певних мікроелементів, ферментів, цитокінів та інших речовин залежить від активності генів, що їх кодують, а порушення в них спричиняють слабкість контролюючої системи гомеостазу [5]. Водночас установлено, що при запаленні в пародонті змінюються клітинний фенотип і генетична транскрипційна програма [395, 442]. Дані зміни відбуваються ще до розвитку запалення: як тільки розпізнавальні рецептори ідентифікують мікроорганізм як чужорідний, вони активуються й передають у клітину сигнал для вивільнення фактів транскрипції з нуклеотидів ДНК, завдяки чому клітина активується й синтезує властивий їй набір цитокінів [310, 384]. Крім того, відомо, що в основі

спадкової схильності до хвороб лежить широкий генетичний балансовий поліморфізм популяцій людини за ферментами, структурними та транспортними білками, антигенами [112]. Дане положення підтверджено стосовно ГП й пародонтозу, що дозволило розглядати етіологію й патогенез захворювань пародонта з позицій генетичного сприяння, метаболічних та імуних порушень [5, 412, 415].

Біологічні взаємодії між генетичним і середовищними чинниками при хворобах пародонта проявляються суттєвими метаболічними змінами, які призводять до функціонального напруження адаптаційно – приспосувальних реакцій організму й лежать в основі патогенетичних факторів розвитку та прогресування цих захворювань. Генетична схильність до хвороб пародонта реалізується фенотипово у клінічних, епігенетичних, біохімічних та імуних змінах [5].

У ряді наукових праць була виявлена закономірність виникнення пародонтиту у членів однієї сім'ї [37]. Дана обставина дозволяє стверджувати, що генетичні фактори відіграють не останню роль у розвитку зазначеної патології, а методи визначення індивідуального генетичного профілю пацієнта займають все більшу практичну значимість [146].

Істотна роль генетичного компонента в розвитку основних запальних видів патології пародонта однозначно доведена В. Michalowicz і співавт. класичним для генетики людини методом дослідження близнят. Вони оцінили ряд параметрів, пов'язаних з пародонтитом (глибину пародонтальних кишень, пародонтальний індекс та індекс зубного нальоту), і прийшли до висновку, що від 38 % до 82 % популяційної мінливості даних параметрів є генетично обумовленими [451, 478].

Описуючи потенційні генетичні фактори ризику розвитку пародонтиту, можна виходити з чотирьохкомпонентної моделі захворювання, що включає наступні елементи [37, 146]:

- Сполучнотканинна основа пародонта, яка включає в себе дентин кореня зуба, цемент, циркулярну і трансептальну зв'язку, острівці Маласе, кісткову

альвеолу, епітеліальну і матриксну частини, які покривають ясна; судини, які проникають у зв'язку з кістковою альвеолою. Поряд з позаклітинним матриксом до складу пародона входять формуючі клітини: цементобласти, остеобласти, фібробласти і їх попередники, найбільш масовим білком пародонта є колаген I типу, імпрегновані колагеном інші типи фібрилярних білків, а також аморфні аніонні протеоглікани;

- матриксні металлопротеїнази, що зумовлюють розпад колагену та інших білків сполучнотканинного матриксу, і білкові тканинні інгібітори, що регулюють їх активність [252];
- місцеві позаклітинні фактори регуляції транскрипції клітин сполучної тканини та імунної системи (фактори росту, лімфокіни, хемокіни), а також їх рецептори; роль цих факторів багато в чому зводиться до регуляції експресії та активації матриксної металлопротеїнази, вплив на ріст і міграцію основних клітин пародонта, рівень синтезу ними матриксних білків. Крім того, первинні месенджери модулюють антигеннезалежну і антигенспецифічну реакцію клітин імунної системи на інвазію в пародонт нормальної і патогеної мікрофлори [45];
- генералізовані фактори крові, що включають в себе насамперед елементи системи специфічної (антигензалежної) відповіді організму на антигени, а також системи розпізнавання та інактивації антиген-антитільних комплексів. До цієї групи можна зарахувати поверхневі маркери лімфоцитів, включаючи антигензалежні рецептори, компоненти комплексів гістосумісності I і II класу, імуноглобуліни, а також компоненти комплементу, фактори згортання крові та фібринолізу [37].

Протеолітична деградація колагену I типу вважається одним з ключових чинників неконтрольованого руйнування позаклітинного матриксу пародонта [111, 335, 512]. Колагенолітична активність властива, у першу чергу, матриксним металлопротеїназам (ММП) – представникам мультигенного сімейства, що складаються з більше, ніж 20 цинкзалежних ендопептидаз, субстратами яких, крім більшості компонентів позаклітинного матриксу,

можуть бути також інші протеази, хемотаксичні молекули, латентні форми факторів росту, розчинні і мембранно-асоційовані білки, що зв'язують фактори росту, цитокіни [164, 165, 337, 513].

З усіх відомих ММП найбільшою протеолітичною активністю відносно колагену I типу володіє колагеназа нейтрофілів або ММП-8, активність якої, за даними експериментальних та клінічних досліджень, пов'язана з патологічними змінами в пародонті [71, 339, 386]. Широка субстрактна специфічність матриксних металлопротеїназ, що включає, у тому числі, і запальні цитокіни, визначає їх участь не тільки в процесах деструкції пародонта, а й в модуляції запальної реакції [164, 521].

Підходи до профілактики та лікування ХГП, заходи повинні будуватися з урахуванням місцевих і загальних факторів, що відіграють вирішальну провідну роль у патогенезі пародонтиту [213], асоціативно впливаючи на імунну, ендокринну, нервову, кровотворну системи і метаболічні процеси [373, 440, 493, 533].

### **1.3 Роль мікробного фактора в розвитку генералізованого пародонтиту**

На підставі дослідження причинного зв'язку між деякими видами мікроорганізмів і деструктивними хворобами пародонта [150, 427] були сформульовані дві основні точки зору з приводу етіології та патогенезу запальних захворювань пародонта: перша – існують певні збудники бактеріальної природи, що викликають деструктивне ураження тканин пародонта, друга – до розвитку пародонтиту призводить дисбаланс захисно-приспосувальних механізмів організму [56]. Якщо дотримуватися тільки мікробної етіології пародонтиту [70, 205], то для розвитку цього захворювання необхідне поєднання наступних умов: присутність пародонтопатогенних хвороботворних бактерій в кількості, достатній для початку запального процесу; умови проживання в порожнині рота повинні сприяти зростанню і

розмноженню патогенної мікрофлори. У тканинах пародонта повинні бути відсутніми мікроорганізми-антагоністи пародонтопатогенних бактерій; мікроорганізми повинні просторово локалізуватися так, щоб вони і (або) продукти їх життєдіяльності могли діяти безпосередньо на клітини-мішені; організм людини повинен бути чутливий до мікробів і їх токсинів [69]. Потрібно врахувати, що ясенний бартер має цілий ряд особливостей, пов'язаних з будовою слизової цього компонента пародонта. Епітелій сулькулярного відділу ясен, розташований навколо шийки зуба, не має зроговілих клітин. Відстань між епітеліальними клітинами цього відділу більша, ніж в інших відділах слизової оболонки ясен. Ці фактори обумовлюють більш високу проникність епітелію для мікробних токсинів і лейкоцитів [52].

Мікроорганізми бляшки в результаті активного виділення різноманітних ферментів, які сприяють розвитку мікроциркуляторних порушень пародонта, запускають ряд запальних реакцій, викликають деполімеризацію глікозаміногліканів, білків тканин пародонта, у першу чергу, колагену. Такий механізм розвитку патологічного процесу займає важливе місце в патогенезі запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта [27, 123].

Зубний наліт найбільш часто утворюється й відкладається на оральних поверхнях нижніх центральних різців у ділянках їх шийок і сповзає в ясенну борозну, викликаючи його подразнення та запалення, збільшуючи стікання зубного ліквору. У патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту зубний наліт пенетрує дно ясенної борозни, проникаючи під епітелій у строму сполучної тканини, викликаючи її запалення. У свою чергу, запалення збільшує стікання ліквору і в такий спосіб значно покращує умови для розмноження мікроорганізмів у ділянці новоствореної своєрідної патологічної екологічної ніші – пародонтальної кишені. Крім того, запалення стимулює вегетацію епітелію в напрямку верхівки кореневої частини зуба, що обмежений компактними пластинками періодонтальної щілини. Саме вегетація епітелію викликає дефект епітеліального покриття дна ясенної борозни й відсікає зв'язки періодонта. Зв'язки періодонта заміщаються грануляційною тканиною, значно

збільшуючи площу поверхні зовнішнього покриття, інфільтрованого мікробіотою зубного нальоту [183]. Таким чином, основною патогенетичною ланкою, гранню перетворення захисної біоплівки зубного нальоту, що утворений індигенною мікробіотою порожнини рота, є подолання представниками мікробіоти епітеліального покриття та поширення запального інфільтрату у сполучній тканині пародонта за зубо-ясенні з'єднання ясенної борозни [150, 183, 271, 467].

Орнітиндекарбоксілаза є ключовим ферментом синтезу регуляторних поліамінів, таких як путресцин, спермін, спермідин та інших, які регулюють процеси реплікації та транскрипції і, як наслідок, проліферацію клітин. Наявні також дані про роль поліамінів, пов'язаних з орнітиндекарбоксілазою в механізмі дії фактора росту епідермісу. У досліджах *in vitro* поліаміни стимулюють активність ДНК-залежної РНК-полімерази. Суттєва роль поліамінів полягає в ініціації синтезу пептидів шляхом зміни конформації рибосом. Таким чином, поліаміни відіграють важливу регуляторну роль у процесах, пов'язаних з біосинтезом білків і нуклеїнових кислот [271].

Бактерії продукують цілий ряд токсичних речовин, яким властива токсична дія на навколишні тканини. Більшість бактерій продукує ланцюгові жирні кислоти, що пригнічує хемотаксис лейкоцитів і фагоцитів. Анаероби і спірохети виділяють ряд речовин (пропіонову кислоту й індол), які надзвичайно токсичні для більшості тканин [191].

У результаті пошкодження тканини виділяється тромбін, кініни (медіатори запалення), а також активовані фракції комплементу. Ці білки разом з продуктами життєдіяльності бактерій відіграють роль хемотаксичних чинників для полінуклеарів, макрофагів й інших клітинних елементів, які беруть участь у розвитку запального процесу [191].

Порожнина рота може розглядатися як комплексна екологічна система, в якій зовнішні фактори (біологічні, індивідуальні, соціальні) взаємодіють з внутрішніми (пародонт, метаболіти дентину, бактерії, локальна імунна система слизової оболонки, епітелій порожнини рота, слина, нервові закінчення). Як і в



навколишньому середовищі, всі компоненти системи знаходяться в динамічній рівновазі. Складовими частинами цієї системи є не тільки бактерії, але і будь-які патогени, у тому числі віруси і гриби, причому стабільне мікробне середовище продукує багато патогенних агентів у порожнині рота [205].

У порожнині рота виявлено більше 1000 видів груп мікроорганізмів, пов'язаних з епітелієм слизової оболонки або знаходяться на поверхні зуба. 417 видів бактерій виділено із зубного каменю [27, 31, 100]. Індивідуальні розбіжності у кількості мікроорганізмів в порожнині рота здорових дорослих людей з інтактними зубами залежать від багатьох факторів: від характеру харчування, від інтервалів між прийомами їжі, від ширини міжзубних проміжків, від гігієнічного догляду за порожниною рота [114, 190].

Тим часом кількість і видовий склад мікробної флори порожнини рота кожної здорової людини є відносно стабільними, оскільки існує ряд чинників, що забезпечують її сталість. У підтримці сталості мікробного складу порожнини рота відіграє властивий постійній мікрофлорі антагонізм по відношенню до патогенних і умовно-патогенних мікробів [114].

До складу постійної мікрофлори порожнини рота входять представники кількох груп мікроорганізмів: 1) бактерії; 2) гриби; 3) спірохети; 4) найпростіші; 5) віруси.

За даними ряду авторів [31, 100], близько половини представників резидентної (нормальної) флори є факультативними і облігатно-анаеробними стрептококами, які включають у свій склад *Str. salivarius*, *Str. mutans*, *Str. mitis*, *Str. sanguis* і пептострептококи. Інша половина резидентної флори складається з вейлонел (близько 25 %) і дифтероїдів (близько 25 %). Облігатні анаероби в порожнині рота також постійно представлені групою *Bacteroides*. Лактобацили, стафілококи, спірохети, фузобактерії, бактероїди, дріжджі, гриби, найпростіші відносяться до другорядних представників резистентної флори.

Однією з важливих функцій нормальної мікрофлори є підтримання «робочого» стану специфічних і неспецифічних, гуморальних і клітинних механізмів імунітету. Біфідобактерії стимулюють лімфоїдний апарат, синтез

імуноглобулінів, збільшують рівень пропердину і комплементу, підвищують активність лізоциму та сприяють зниженню проникності судинно-тканинних бар'єрів для токсичних продуктів патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, перешкоджають розвитку бактеріємії і сепсису [114].

Різке загальне збільшення числа мікроорганізмів відбувається при наявності в порожнині рота аномалій і дефектів, що сприяють затримці харчових залишків і затрудняють вимивання мікроорганізмів слиною. Це спостерігається при вроджених дефектах щелепно-лицевої ділянки, множинних каріозних ураженнях, утворенні пародонтальних кишень, неякісному протезуванні, а також при загальній патології, зокрема при зміні реактивності організму, ендокринних захворюваннях та інш. [439]. Можливо, що одним з найбільш важливих причин є утворення біоплівки, яка являє собою мікробіологічну популяцію, пов'язану з органічним і неорганічним субстратом. Ці мікроколонії мають свої мікросередовища, що відрізняються рівнями рН, засвоєваністю поживних речовин, концентраціями кисню. Бактерії в біоплівці обмінюються генетичним матеріалом, «спілкуються між собою» за допомогою хімічних сигналів. Такі хімічні подразнення сприяють виробленню бактеріями потенційно шкідливих білків і ферментів [508].

Крім того, існує складна багаторівнева система взаємодії бактерій та епітеліальних клітин [368], в яку входять цитокіни, ліганди рецепторів апоптозу, метаболіти бактерій, а також спеціальні рецептори (TLR), які реагують на інвазію бактерій в клітини [305].

Існує дві основні теорії, які по-різному оцінюють зв'язок запальних захворювань пародонта з кількістю і характером мікробного складу зубного нальоту [114].

Теорія неспецифічного мікробного складу запропонована W. Loesche в 1976 р. Автор припускає, що відновлення пародонта залежить від «кількості утворених бактеріями ушкоджуючих речовин». Це означає, що поки кількість даних агентів не перевищить захисні здатності слини і тканин, пародонт залишається в нормальному стані. Відповідно до цієї концепції стан пародонта залежить від

рівня гігієни порожнини рота [485]. У більшості випадків дана теорія постійно підтверджується клінічними фактами, і саме на її основі побудована загальна схема лікувальних і профілактичних заходів, які зводяться до зняття зубних відкладень і застосування антибактеріальних засобів [15, 160, 225, 227].

Теорія специфічного мікробного складу нальоту полягає в тому, що тільки певний за складом наліт є патогенним, і його патогенність пов'язана з наявністю або зі збільшенням у складі нальоту лише певних мікроорганізмів. Автором цієї теорії також є W. Loesche, він проголосив її на основі методів виділення конкретних мікроорганізмів у складі зубного нальоту.

Основний розвиток дана теорія отримала з появою доказів ролі *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* у патогенезі ювенільного пародонтиту, а дещо пізніше – про аналогічну роль *Porphyromonas gingivalis* при типових формах. Переважання в тканинах *A. actinomycetemcomitans* є поганою прогностичною ознакою і при типових формах пародонтиту. Вважають, що розвиток і прогресування захворювань пародонта може бути пов'язано з впливом 6-10 мікроорганізмів, які проявляють свій патогенний ефект у будь-якій комбінації. У подальшому ця теорія набула найбільшої популярності [114].

Встановлено, що в місцях найбільшої деструкції пародонта найчастіше зустрічаються *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. Intermedia*, *T. forsythensis*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*. Однак ці ж бактерії присутні і в здорових людей в інтактному пародонті, так як існує рівновага між макро- і мікроорганізмом. Не маючи чітких доказів етіотропності конкретного мікроорганізму до певної форми захворювань пародонта, можна віднести лише «головних» мікробних патогенів при певних клінічних проявах захворювання. Запалення в тканинах пародонта викликається мікрофлорою зубної плівки [225]. У міру розвитку пародонтиту виявляється збільшення кількості *P. Gingivalis*, *P. Intermedia* і *T. forsythensis* більш, ніж у 100 разів [114, 266, 501].

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – це нерухомі грамнегативні факультативно-анаеробні палички, які відіграють ключову роль у розвитку

локалізованого агресивного пародонтиту [63]. Відома їх фенотипічна варіабельність може відбиватися на механізмах розвитку пародонтиту. Виявлено 6 серотипів *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Вони виявляються також у пацієнтів, які не страждають на пародонтит. У ранніх клінічних дослідженнях встановлена здатність *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* проникати в ясенний епітелій, причому дуже незвичайним чином, зі специфічною внутрішньоклітинною локалізацією [500, 526]. У ході такого динамічного процесу *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* прикріплюється до клітини організму. Спочатку згладжуються мікрворсинки епітеліоцита, потім бактерія оточується виступами мембрани і проникає всередину клітини з утворенням у вакуолі. Після цього вакуоль швидко руйнується, а бактерії надходять в цитоплазму [342]. Далі проходить типова для внутрішньоклітинних паразитів перебудова функцій клітини господаря. В останні кілька десятиліть виявлено близько 200 інфекційних хвороб позаротової порожнини, асоційованих з *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Результати досліджень *in vitro* дозволили встановити, що внаслідок проникнення в епітеліальні клітини і наростання процесу всередині та міжклітинного поширення *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* у сполучній тканині ясен розвивається деструкція, характерна для хвороб пародонта.

*Porphyromonas gingivalis* – нерухомі грамнегативні анаеробні палички. Поверхня *P. gingivalis* покрита перитрихіально фімбріями. Вони є найчастішими після *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* збудниками ХГП. Особливо багато їх можна виявити у свіжих вогнищах ураження. З усіх збудників вони найбільш тісно пов'язані з хронічним пародонтитом [415, 538]. У дослідях *in vitro* показана потенційна роль фімбрій в адгезії до епітеліоцитів, колонізації і деструкції пародонта. Численні дослідження вказують на важливість фімбрій для розвитку інфекційного процесу, здатність проникати в епітеліальні і ендотеліальні клітини ясен [486]. Внутрішньоклітинно розташовані *Porphyromonas gingivalis* здатні підпорядковувати собі метаболізм клітини, що має пряме відношення до розвитку захворювання [345, 487]. Так,

після інвазії *Porphyromonas gingivalis* в ясенних епітеліоцитах пригнічується секреція інтерлейкіну-8, що в цілому послаблює природний захист пародонта. В умовах, що створилися макроорганізмом, позбавляється сигнал про присутність бактерій і не направляються лейкоцити для їх знищення. *P. gingivalis* може перешкоджати міграції ПМЯЛ через епітеліальний бар'єр [375]. Виявлення *P. gingivalis* вказує на ризик прогресування ХГП. Їх кількість істотно зростає при захворюваннях пародонта, особливо у свіжих вогнищах ураження. Показано, що протеолітичні ферменти можуть руйнувати різні білки організму і, можливо, порушувати функції його клітин. *P. gingivalis* синтезують протеази, що руйнують імуноглобуліни, гінгіпаїни, що індують продукцію інтерлейкіну-6 нейтрофілами, гемолізину, ендотоксини [76, 371, 476].

*Tannerella forsythensis* – це веретеноподібна, нерухома грамнегативна бактерія, облигатний анаероб. Поверхневий S-шар цього мікроорганізму сприяє агрегації та інвазії в епітеліальні клітини, а також аглютинації еритроцитів [490]. При спільному культивуванні з макрофагами і епітеліальними клітинами *T. f.* викликає виділення протизапальних цитокінів, хемокінів, простагландидів E. Для культивування невеликої колонії бактерії потрібно близько 12 днів. Дослідження показали, що цей пародонтопатоген виявляється у пацієнтів з пародонтитом, який не піддавався лікуванню [331].

Грамнегативна бактерія *Prevotella intermedia* являє собою облигатним анаеробом. Численні дослідження показали, що цей пародонтопатоген резистентний до антибіотиків. *Prevotella intermedia* може проникати в епітеліальні клітини тканин порожнини рота [182]. Наявність *Prevotella intermedia* в організмі сприяє підвищеному виділенню матриксної металопротеїнази-8 і матриксної металопротеїнази-9 у пародонтальні тканини і плазму крові. Дослідження *in vivo* виявили *P. intermedia* у хворих на пародонтит у міжклітинному просторі пародонтальних тканин і в сироватці крові.

*Treponema denticola* – це грамнегативна бактерія, облигатний анаероб. *Treponema denticola* сприяє продукції металопротеїназ з ПМЯЛ, викликаючи деструкцію міжклітинної речовини сполучної тканини. *T. denticola* може

аглютинувати і лізувати еритроцити. Спірохета порожнини рота *Treponema denticola* не проникає в живі епітеліоцити, а індукує деполімерізацію актинових мікрофіламентів, поряд з ослабленням кріплення самих епітеліоцитів. Поверхневий білок *T. denticola* може переміщатися в мембрану епітеліоцита з її подальшою деполаризацією і утворенням іонних каналів. У результаті такої атаки функції епітеліоцитів порушуються і при ХГП в матеріалі виявляється багато трепонем [182]. Доведено здатність цього пародонтопатогена активувати макрофаги, які, у свою чергу, виділяють речовини, що сприяють розпаду колагену (закис азоту і цитокіни). *T. denticola* на тлі порушеної і нормальної функції нейтрофілів викликає глибокі вогнища ураження [447, 505, 529]. *Treponema denticola* може прикріплюватися до ендотелію, зв'язуватися з клітинами на всьому їх протязі. Вона утворює агрегати з *P. gingivalis* і *Fusobacterium spp.*, що може мати значення для формування зубної бляшки, а також для живлення бактерій.

*Chlamydia trachomatis* – це облигатний внутрішньоклітинний паразит, що має розміри 250-300 нм. Являє собою нерухому грамнегативну форму, яка при первинному інфікуванні вражує клітини основних бар'єрних систем організму. Оскільки вона має РНК, ДНК, клітинну стінку і рибосоми, подібні з рибосомами грамнегативних бактерій, *C. trachomatis* класифікується як бактерія. *Chlamydia trachomatis* може довго існувати в організмі в прихованій формі. При несприятливих умовах (вплив антибіотиків, перегрівання, переохолодження) хламідії здатні трансформуватися в так звані L-форми. Даний феномен сприяє тривалому внутрішньоклітинному паразитуванню без конфліктів з імунною системою господаря. При поділі клітин організму неактивні хламідії передаються дочірнім клітинам. Тільки в умовах імуносупресії можливе активне розмноження і так звана реверсія хламідій з L-форм. Інвазивність хламідій пов'язують з будовою вуглеводної частини головного ліпополісахариду їх зовнішньої мембрани [156, 182].

*C. trachomatis* володіє можливістю внутрішньоклітинного паразитування. Об'єднуючись з вірусами, вона не може синтезувати свою АТФ, залежить від

енергетичних ресурсів клітини і в процесі паразитування повністю руйнує її. Наявність клітинної оболонки об'єднує хламідій з бактеріями. Це дозволяє застосовувати антибіотики для лікування хламідіозу. *S. trachomatis* має виражений тропізм до епітелію певних органів. Основними морфологічними формами хламідій є елементарні і ретикулярні тільця. Елементарні тільця хламідій володіють всіма інфекційними якостями. Вони являють собою сферичні утвори діаметром 250-300 нм, покриті зовні тришаровою мембраною, завтовшки 8 нм [315, 426, 431].

У процесі інвазії бактерії виробляють сполуки, що знижують або повністю блокують активність захисних систем організму. Якщо сапрофітні представники мікрофлори виділяють екзотоксин, до якого тканини пародонта толерантні, то особливістю пародонтопатогенних мікроорганізмів є виділення ендотоксину, активно пошкоджуючого клітини, сполучнотканинні утвори, основну речовину [52].

Багато мікроорганізмів, присутніх при захворюваннях пародонта у великій кількості, руйнують імуноглобуліни (Ig G) своїми ферментами. Найбільш активними є мікробні протеази, які зменшують продукцію Ig A і Ig G, тим самим знижуючи бар'єрну функцію слизової оболонки порожнини рота і полегшуючи проникненню в тканини токсичних продуктів, літичних ферментів, під'ясенної мікрофлори [413, 468].

#### **1.4 Основні напрямки в профілактиці і лікуванні запальних захворювань пародонта**

Можливість і необхідність лікарського впливу безпосередньо на пародонт, тверді тканини зуба або введення препарату в канали зуба, поряд із загальносистемними підходами, потребує наукового підходу щодо лікування та профілактики запально-дистрофічних захворювань пародонта [81, 224]. Перший етап лікування передбачає усунення патогенної дії мікробного фактора і запальних процесів у тканинах пародонта,

остеокластичної резорбції альвеолярної кістки, що зумовлено мікробною агресією тканин пародонта, системною реакцією організму [10, 83, 199, 278, 288].

Другий етап передбачає нормалізацію метаболічних процесів в альвеолярному відростку і кістковій системі в цілому, зниження активності резорбтивних процесів і часткове відновлення структури та функції тканин пародонта [199, 483].

У стоматології застосовують наступні групи препаратів: антисептичні, антибактеріальні, протизапальні, вітамінні, ферментні препарати, засоби з репаративним і регенеративним ефектами та препарати склерозуючої терапії [124, 191].

Патогенетичне лікування генералізованих уражень тканин пародонта полягає у:

- протизапальному лікуванні;
- впливі на місцеві регулюючі чинники резорбції кісткової тканини альвеолярного паростка та системні регулюючі чинники резорбції кісткової тканини;
- забезпеченні оптимальних умов для репаративної регенерації тканин пародонта;
- стимулюванні процесів репаративної регенерації тканин пародонта [20].

У сучасній пародонтології з метою поліпшення метаболізму кісткової тканини альвеолярного паростка застосовують препарати, які коригують білково-мінеральний обмін у кістковій тканині [276]. Засоби з остеопротекторними властивостями призначають в комплексі загального лікування захворювань пародонта, що дає змогу коригувати метаболічні порушення в кістковій тканині як альвеолярного паростка, так і опорного скелета [276, 443].

Виділяють такі групи препаратів з остеотропною дією:

- препарати, що регулюють гомеостаз кальцію, сприяють позитивному балансу ремоделювання кісткової тканини;

- препарати з антирезорбційною дією, які гальмують процеси резорбції кісткової тканини;
- препарати, що стимулюють процеси остеогенезу (утворення кісткової тканини) – анаболічні стероїди, препарати фтору [20].

При використанні простих солей кальцію для повноцінного засвоєння їх необхідно комбінувати з вітаміном D або його активними метаболітами [20, 316].

Нині в комплексному лікуванні при захворюваннях пародонта застосовують лікарські засоби, що регулюють гомеостаз кальцію – препарати кальцію III покоління, антирезорбтивні (бісфосфонати), кальцитонін. Клінічна практика диктує необхідність застосування препаратів, що стимулюють кісткоутворення. Разом з тим препарати фтору (як універсальні для стимуляції остеогенезу) практично не застосовують як в остеології, так і в стоматології, оскільки їх прийом супроводжується болем у шлунку. З цієї групи лікарських засобів застосовують препарати вітаміну D. Серед препаратів, що пригнічують кісткову резорбцію, найбільш широко застосовують бісфосфонати [309, 444]. Вони характеризуються подвійним вуглець-фосфатним зв'язком. Подвоєні бісфосфонати спільно використовують атом вуглецю (P-C-P) та є аналогом пірофосфатів (P-O-P), які мають з ними низку спільних властивостей [20, 159]. Даний клас лікарських засобів синтезований на основі неорганічних пірофосфатів. У структурі бічних ланцюгів бісфосфонатів присутні два радикала, один з яких забезпечує фізико-хімічне зв'язування з гідроксиапатитом, інший – біологічну дію на кісткову тканину. Селективний вплив бісфосфонатів на кісткову тканину пов'язаний з їх високою спорідненістю до кристалів гідроксиапатиту і здатністю відкладатися в місцях новоствореної кісткової тканини. Тривале застосування препарату покращує мікроархітектоніку кістки, збільшує товщину трабекул, підвищує характеристики міцності, мінеральну щільність кісткової тканини. Бісфосфонати позитивно впливають на гомеостаз локальних цитокінів – регуляторів ремоделювання кісткової тканини. Під їх впливом зменшується

секреція матричних металопротеїназ, що досить актуально в пародонтології, зважаючи на важливу роль даних цитокінів у патогенезі запально-деструктивних процесів у тканинах пародонта [159, 443].

Таким чином, дистрофічно-деструктивні процеси в тканинах пародонта, обмінні процеси в кістковій тканині альвеолярного гребеня тісно взаємопов'язані зі структурно-функціональним станом кісткової системи, а також з активністю метаболічних процесів та інтенсивністю внутрішньої перебудови (ремоделювання) кісток скелета. Тому в комплекс загальних лікувальних заходів хворим на генералізований пародонтит для зменшення деструктивно-резорбтивних процесів необхідно включати препарати, що регулюють білково-мінеральний обмін кісткової тканини в поєднанні з антирезорбентами та стимуляторами формування кісткової тканини [20].

Отримання стійкого позитивного ефекту лікування і стабілізації періоду ремісії захворювання на сьогодні є актуальним завданням. Лікування запальних процесів пародонта ускладнюється тим, що при цьому захворюванні клінічні прояви в порожнині рота, з одного боку, мають самостійні етіологічні та патогенетичні фактори розвитку, а з іншого – спостерігаються загальносоматичні зміни в організмі, які з погляду патогенезу розглядаються як прояви функціонального вторинного імунодефіцитного стану організму пацієнтів [10, 172, 173, 176].

Клініко-біохімічна оцінка, яка відображає ефективність і результативність використання засобів на основі Ессенціале форте Н при додатковому призначенні хворим на хронічні запальні процеси в пародонті, дає підставу розглядати їх як інтегральний антиоксидантний засіб при лікуванні дистрофічно-запальних захворювань пародонта [246].

Наукові дослідження, проведені протягом тривалого часу, впевнено продемонстрували, що пригнічення запально-деструктивних процесів місцевими методами більш ефективне, ніж застосування резеціюючих хірургічних підходів [199]. Тому одним із вагомих моментів успішного проведення місцевої терапії на першому етапі є вибір методу доставки

лікарської речовини у вогнище патології. Для лікування будь-якого захворювання пародонта традиційно застосовуються такі методи: аерозольні зрошення, інгаляції, промивання під тиском зі шприца, полоскання, ротові ванночки, аплікації та інстиляції в складі ясеневих пов'язок, уведення в пародонтальні кишені за допомогою турунд, електрофорез, магнітофорез, ін'єкції. Вибір кожного з методів медикаментозного лікування обґрунтовується не тільки особливостями перебігу захворювання, станом хворого, але і фармакодинамікою та фармакокінетикою лікарського засобу [199].

До комплексу таких лікувальних заходів включають ліки, які умовно можна розділити на три групи: препарати, що регулюють гомеостаз кальцію; препарати, що пригнічують процеси резорбції кісткової тканини – антирезорбенти, препарати, що стимулюють процеси остеогенезу. Однак призначення їх можливе лише після ретельної діагностики структурно-функціонального стану кісткової системи, визначення функціональних і біохімічних показників її метаболізму [199].

Фаза корекції білково-мінерального обміну в кістковій тканині альвеолярного гребеня полягає в стимулюванні репаративної регенерації [144]. Для попередження остеопоротичних, остеодеструктивних та остеолітичних процесів у кістковій тканині на даному етапі реабілітаційних заходів доцільно використовувати речовини з вираженою антирезорбтивною дією (не гормональні інгібітори резорбції кісткової тканини) та флавоноїди, ремодулятори кісткової тканини. Застосування їх протягом місяця призводить до гальмування остеокластичної резорбції [28].

Крім того, на даному етапі призначають засоби, що стимулюють остеогенез за рахунок активізації процесу диференціювання та проліферації клітин – попередників остеобластів, зокрема натрію фторид, монофлюорофосфат [199].

До інших остеотропних лікарських засобів відносяться анаболічні стероїди, анаболічні нестероїдні препарати, препарати замісної гормональної терапії в жінок, кальцитоніни. Останні препарати тривало впливають на азотистий баланс, сприяють фіксації кальцію в кістковій тканині [199].

Необхідно відмітити, що до регуляторів кальцій-фосфорного обміну також відноситься вітамін D<sub>3</sub>. Активний метаболіт вітаміну D – кальцитріол, альфакальцидол регулює всмоктування в кишечнику кальцію, що потрапляє з їжею. Вони активують синтез кальційзв'язуючого білка – кальбіндинку [199].

Існує величезна кількість засобів і методів комплексного лікування захворювань пародонта, але одне з провідних місць надається імунокоригуючій терапії [127, 247]. Адже багатьма науковими працями доведено, що запально-дистрофічний процес в тканинах пародонта протікає як на тлі знижених імунних реакцій організму, так неспецифічних і специфічних чинників місцевого імунітету, зокрема в порожнині рота [97, 247]. Відома ефективність застосування імуномодуючих препаратів в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. Серед антисептиків найпопулярнішими є розчин етонію 0,5-1,0 %, розчин хлоргексидину біглюконату (корсодил – розчин для полоскання ротової порожнини). Застосовують також антиоксиданти: аскорбінову та глютамінову кислоти, унітіол, підтверджена участь вітамінів С і Р в утворенні колагену, чим і зумовлюється щільність судинної стінки пародонта, вплив вітамінів групи В, що є активаторами коензимів, на синтез вуглеводів і обмін амінокислот, нуклеїнових кислот, білків, ліпідів. Показано, що вітаміни А і Е регулюють синтез імуноглобулінів та інших чинників специфічного і неспецифічного захисту організму, включаючи інтерферон і лізоцим [191].

У пародонтології широко вивчається доцільність корекції оксидативного стресу, що вважається вузловим механізмом розвитку запальних процесів пародонта [202, 422].

Важливу роль у розвитку дезадаптаційних станів відіграють системи неспецифічного захисту, у першу чергу, ланка антирадикальних ферментів, а також низькомолекулярні антиоксиданти – водо- та жиророзчинні. Є дані про ефективність застосування при лікуванні запальних захворювань пародонта антиоксидантів – токоферолу ацетату, мексидолу і кудесану, які

використовувалися для загального і локального впливу [25, 26]. Однак порівняльний аналіз ефективності місцевого застосування цих лікарських засобів у клінічній пародонтології до теперішнього часу не проводився [26]. Додаткове місцеве застосування антиоксидантів – токоферолу ацетату, мексидолу і кудесану форте дозволило підвищити ефективність лікування хворих на пародонтит.

На даний час в літературі розглядається роль лактоферину (ЛФ) як потужного регулятора загальних і місцевих запальних процесів, фактора стимуляції лейкоцитів у вогнищі запалення [243].

Взаємодія ЛФ з ліпополісахаридами і розчинній формі фактора CD14 призводить до активації імунних клітин, синтезу спеціальних адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, які мобілізують і направляють лейкоцити у вогнище запалення. Цей білок конкурує з хемокінами за їх зв'язування з протеогліканами і подальшою взаємодією з лейкоцитами. Разом з тим ЛФ мобілізує і спрямовує нейтрофільні гранулоцити до вогнища запалення при підвищеній бактеріемії. Достовірність діагностики запалення тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит обумовлює подальше уточнення показників активності системи вродженого імунітету, експресії динаміки біомаркерів, корелюють з активізацією лейкоцитів у вогнищі ушкодження [242, 501].

В останні роки доведено, що у лікуванні пародонтиту ефективним є використання сорбентів та іммобілізованих на них препаратів синтетичного і рослинного походження. Висока ефективність сорбентів з антисептиками зумовлена пролонгуванням їх основних фармакодинамічних ефектів і сорбцією токсичних продуктів запалення ясен [191, 243].

Підтверджено, що при хронічних захворюваннях пародонта доцільно застосувати засоби для усунення мікроциркуляторних порушень, які нормалізують проникність судин, виявляють антитромбічний ефект, поліпшують реологічні властивості крові, стимулюють метаболічні процеси в стінках судин.

Низкою наукових досліджень доведено, що при повільному перебігу дистрофічно-запальних процесів у пародонті на тлі зниженої імунної реактивності ефективним є використання засобів неспецифічної дії [191].

Після розробки нової групи препаратів, які блокують дію ФНП-а, відкрило нову еру в лікуванні аутоімунних захворювань. Моноклональні антитіла, спрямовані проти ФНП-а, впливають на ключові механізми цих захворювань, блокуючи розвиток незворотних ушкоджень [391, 436].

Застосування блокаторів ФНП-а на ранній стадії захворювання може реально змінити тяжкий перебіг хвороби, зробити її «доброякіснішою» і «слухняною», яка надалі буде піддаватися лікуванню простими і доступними всім лікарськими засобами.

Останнім часом привернуто увагу до біофлавоноїдів і Р-вітамінних речовин, що синтезуються винятково в рослинах [95, 154]. Враховуючи широкий спектр біологічної дії біофлавоноїдів, або Р-вітамінних сполук, розроблено ряд рецептур зубних еліксирів з їх вмістом, які застосовують у вигляді полоскань [191, 230].

З метою обов'язкової місцевої медикаментозної терапії застосовують антимікробні, антибактеріальні та протизапальні лікарські засоби. Відомо, що дія лізоциму, який входить до складу слини, та сприяє розщепленню глікозаміногліканів клітинних оболонок грампозитивних мікроорганізмів, чим пригнічує їх ріст. Менш чутливі до нього грамотрикативні мікроорганізми. Разом з тим, захисна роль лізоциму полягає і в запобіганні та порушенні здатності мікроорганізмів фіксуватися на поверхні емалі [97, 121, 123, 238].

Препарати на основі лізоциму проявляють антиексудативну дію, зменшуючи виразність гострого запального набряку. Найбільш протизапальну дію серед досліджуваних зразків стоматологічного гелю проявив «Лізостом» (Лізоцим 0,3 %, гідроетилцелюлоза 2,0 %). Встановлено, що стоматологічний гель «Лізостом» проявляє виражену антиексудативну активність [121, 122, 238].

На підставі дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу та активності орнітиндекарбоксілази ротової рідини в пацієнтів із хронічним

генералізованим пародонтитом доведена клінічна ефективність застосування мультипробіотика, про що свідчить вірогідне зниження активності протеїназ на тлі зростання активності інгібіторів протеїназ та орнітиндекарбоксилази.

Під час запалення компоненти бактеріальної клітинної стінки (особливо ліпополісахарид) і прозапальні цитокіни (головним чином ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 і інтерферон- $\gamma$  – ІФН- $\gamma$ ), що виробляються ураженими тканинами, стимулюють вироблення оксиду азоту (NO) індукцією формою синтази оксиду азоту (iNOS) в різних типах клітин [104, 226, 285, 363, 528]. У ряді робіт було встановлено участь NO в патогенезі пародонтиту [284, 299]. Було показано, що бактерії *Porphyromonas gingivalis*, які є одними з основних пародонтопатогенних мікроорганізмів, здатні індукувати утворення NO індукцією NO-синтазою як *in vitro* [329], так і *in vivo* при повторній оральній інокуляції мишам [284]. У працях [545] було показано, що застосування селективного інгібітора iNOS аміногуанідину позитивно впливало на тканини пародонта, при цьому ніякого стороннього ефекту на системну продукцію NO ендотеліальною NO-синтазою не спостерігалось [285].

Підвищення ефективності лікування захворювань пародонта шляхом корекції дистрофічних змін альвеолярного паростка є одним із актуальних завдань сучасної стоматології та основним напрямком у лікуванні та профілактиці генералізованого пародонтиту [20].

При комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту доволі часто застосовується потужна медикаментозна терапія. Застосування остеотропних препаратів дозволяє досягти ефективних результатів при лікуванні хворих з генералізованими захворюваннями пародонта, зупинити прогресуючий спад альвеолярного паростка та стимулювати процеси репаративної регенерації. Необхідно зазначити, що найбільш прискорені темпи ремоделювання і резорбції альвеолярного гребеня спостерігаються в період загострення захворювання. Саме в цей період втрачається не тільки кісткова маса, але і спостерігаються кістково-деструктивні процеси, що сприяють структурному порушенню цілісності альвеолярної кістки [20].

Результати проведених досліджень показали, що застосування синбіотика у білих щурів при гіпоергічному експериментальному пародонтиті приводило до нормалізації активності лужної і кислої фосфатаз у сироватці крові та тканинах пародонта за альвеолярною кісткою [2]. Водночас корекція біотритдента сприяла нормалізації активності лужної і кислої фосфатаз у сироватці крові та тканинах пародонта з альвеолярною кісткою при гіперергічному експериментальному пародонтиті [1].

Наведені дані свідчать про стимулювання процесів репаративної остеорегенерації при використанні синбіотика при гіпоергічному перебігу запального процесу в пародонті, препарат «Біотрит-дента», що містить окрім біотриту, лецитин, фтористий натрій, цитрат кальцію та декаметоксин був більш активним при гіперергічному перебігу запального процесу в пародонті. Тобто нормалізація активності лужної і кислої фосфатаз сприяла відновленню структурно-функціонального стану тканин пародонта й організму в цілому [1].

У комплексному лікуванні запальних захворювань пародонта одне з провідних місць належить місцевій протизапальній терапії, ефективність якої залежить від тривалості дії протизапального і протимікробного компонента на вогнище ураження [257]. З цією метою широко використовуються різні медикаментозні речовини у вигляді розчинів і емульсій, що не завжди дає можливість досягти бажаного результату у зв'язку з анатомічними і фізіологічними особливостями порожнини рота, які сприяють швидкому вимиванню лікарських засобів [145, 158]. Для пролонгування дії лікарських препаратів у стоматологічній практиці широко застосовуються ясенні пов'язки та стоматологічні плівки, властивості яких дозволяють тривало експонувати лікарські речовини локально в ділянці пародонта, ізолюючи його від середовища порожнини рота [200, 519].

До складу пов'язок і плівок можуть входити антибіотики, антисептики, рослинні речовини, імуномодулятори, тому мова йде про комбінований вплив на різні ланки патогенезу запалення пародонта [546]. Недоліком ясенних пов'язок є швидке зниження рівня локальної концентрації лікарських речовин і



припинення їх дії у зв'язку з різною швидкістю їх дифузії та елімінації. В результаті проявляється недостатній бактерицидний ефект, у зв'язку з чим зберігається патогенна мікрофлора і підвищується ризик рецидиву захворювання після завершення лікування [200].

Поновлення запального процесу виникає у пацієнтів з недостатнім місцевим імунним захистом у порожнині рота, особливо у випадку інфікування пародонтопатогенними бактеріями першого порядку, які внаслідок внутрішньоклітинної локалізації стають недоступними для дії бета-лактамних антибіотиків, лінкозамідів, імідазолу і антисептиків [197, 200].

Традиційне протимікробне і протизапальне лікування не завжди забезпечує корекцію дистрофічних змін у комірковому відростку, тому дуже актуальним є застосування препаратів, які сприяють нормалізації метаболічних процесів у тканинах пародонта, мають антиоксидантні, адаптогенні та імуномодельючі властивості [159, 171, 320, 410].

У сироватці крові при запальних процесах у пародонті підвищується вміст прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$ , ІЛ-12 і знижується кількість протизапального ІЛ-4 [8, 273]. Під впливом лікування із застосуванням спірулінів різко зменшується експресія прозапальних цитокінів і підвищується утворення протизапального ІЛ-4. Показники вмісту цитокінів після лікування ставали кращими, ніж у здорових. Антиоксиданти, адаптогени та імуномодулятори можуть успішно використовуватися для терапії ГП, оскільки мають патогенетичний вплив як на дистрофічний, так і на запальний компонент захворювання [97, 170, 171, 277].

Перспективним напрямком терапії хронічних запальних захворювань є застосування пробіотиків. У результаті досліджень встановлено, що ІФН- $\alpha$ 2, який синтезується *Bacillus subtilis* у процесі презентації антигену Th0-лімфоцитам, індукує експресію специфічного рецептора ІЛ-12, що стимулює рецептор ІЛ-1 $\beta$  в Т-лімфоцитах, який синтезується *B. subtilis* при ІФН- $\alpha$ , що необхідно для розвитку Th1 імунної відповіді, а також активує макрофаги для цитолізу [12, 104, 157].

Традиційні методи лікування запальних захворювань пародонта, спрямовані на усунення мікробного фактора, не завжди достатньо ефективні, про що свідчить хронічний характер захворювання з періодичними загостреннями [250]. Увагу дослідників також привертають фізичні методи впливу на тканини пародонта, зокрема різні види лазерного випромінювання та гіпербаричної оксигенації [14, 149, 186, 232]. Широке застосування при лікуванні запальних захворювань пародонта отримало низькоінтенсивне лазерне світло завдяки його унікальним фізичним і біологічним властивостям [223]. Важлива перевага цього безконтактного методу впливу на біологічні тканини – висока проникаюча здатність [186]. Механізм впливу гіпербаричної оксигенації не тільки обмежується місцевим антигіпоксичним впливом, але й поширюється на організм у цілому. Гіпербаричний кисень має імунокоригуючу, антибактеріальну, гіпосенсибілізуючу, анаболічну, седативну дію, активує репаративні процеси, активно впливає на мікроциркуляторне русло. Доведено потенціуючу дію гіпербаричної оксигенації в поєднанні з антибактеріальною терапією [232, 233].

Важливе значення має протеолітична активність слини [244]. Участь цього компонента слини в патогенезі запальних і дистрофічно-запальних захворювань порожнини рота визначає стратегію ензимотерапії при цих захворюваннях, спроможності проведення антимікробних заходів шляхом введення антибіотиків і антимікробних ферментів, пригнічення запальної реакції з допомогою протизапальних засобів, у тому числі й інгібіторів протеаз, що вводяться місцево, або протеолітичних ферментів, що вводяться місцево і дистантно [244]. Механізм лікувальної протизапальної дії протеїназ базується на тому, що в організмі людини існує антипротеолітична система, яка легко і швидко реагує на введення екзогенних протеїназ посиленням виробленням інгібіторів. Це обґрунтовує дистантне введення протеїназ з метою зменшення запальних явищ [188].

Широкого поширення набуло використання фотодинамічної терапії (ФДТ). Як виявилось, антимікробна ФДТ не тільки знищує бактерії, але і

призводить до руйнування бактеріальних ендотоксинів, таких як ліпополісахариди, які сприйнятливі до фотостаріння. Під дією ФДТ відбувається зниження рівня місцевих факторів запальної деструкції ФНП- $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  [141, 446]. Фотодинамічна терапія також знижує активність матриксних металопротейназ, що є додатковою перевагою її використання в лікуванні інфекційних захворювань [312, 535].

Мабуть, крім антимікробної дії при ФДТ, відбувається і десенсибілізуюча дія лазерного випромінювання на тканини пародонта. Низькоенергетичне лазерне випромінювання (10-30 мВт) при взаємодії з живими біотканинами робить позитивний вплив внаслідок вазодилатації кровоносних і лімфатичних судин у ділянках запалення, посиленого збагачення зони впливу киснем, що зумовлює його застосування в терапії багатьох захворювань [458, 515].

С. Giannopoulou і співавт. (2012) проводили клінічну і мікробіологічну оцінку результатів використання ФДТ в якості додаткового методу в консервативному лікуванні хронічного пародонтиту [374]. У ході дослідження не вдалося отримати додаткового зниження глибини кишень, але застосування ФДТ привело до значного зниження індексу кровоточивості в порівнянні з застосуванням тільки професійної гігієни. Автори вважають, що антимікробну ФДТ можна розглядати тільки як додатковий метод до традиційної терапії пародонтиту [126, 464].

Сучасна пародонтологія вимагає інтеграції всіх стоматологічних спеціальностей і фундаментальних теоретичних знань фармакології, гістології, біохімії, імунології, лімфології, а також дерматології, ендокринології та інфекційних хвороб. Втрата кісткової тканини, яка неоднорідно вражає різні ділянки альвеолярного відростка, призводить до утворення нових кісткових дефектів і до втрати зубів. Обдурити природу шляхом так званої трансформації зубів за допомогою реставрацій та коронок, а також апікацій та фізіотерапії не вдається, а негативні результати недовго залишаються непоміченими [201, 219].

Внаслідок цього до лікувальних засобів таких пацієнтів входять не тільки терапевтичні, ортопедичні та ортодонтичні методи, але й пародонтальна

хірургія, основною метою якої є відновлення морфофункціональної активності зубів за рахунок усунення кісткових дефектів на пародонті, використовуючи різні остеопластичні препарати біологічного та синтетичного походження та імплантології [152, 201, 287].

У комплексі лікувальних заходів у пацієнтів із запально-деструктивними процесами пародонта важлива роль відводиться також і ортодонтичному етапу, який є актуальним і спрямований на усунення дезоклюзії, відновлення оклюзійної висоти, оклюзійних контактів і ремоделювання кісткової тканини альвеолярного відростка [234].

На етапі клаптевих операцій з кісткових дефектів ретельно відділяється грануляційна тканина, поліруються корені зубів, обробляються кісткові стінки і зглажуються гострі краї альвеол для формування кісткового ложа [201].

При використанні остеопластичного матеріалу синтетичного походження його просочують кров'ю, а потім заповнюють кісткові дефекти. Потім проводиться щільна фіксація клаптя нерезорбованим матеріалом.

При використанні тканинної інженерії остеопластичний матеріал просочується збагаченої тромбоцитами плазмою, підготовленої методом подвійного центрифугування крові пацієнта.

Пацієнтам після професійної гігієни і на етапах післяопераційного ведення рекомендується антисептична обробка маргінальних ясен йодогліколевою пастою.

Проведення подальших заходів з відновлення оклюзії, зубного ряду і шинування зубів у багатьох випадках є заключним етапом активного комплексного лікування. Такі заходи можуть поєднуватися з хірургічним етапом лікування.

Хірургічні методи лікування є невід'ємною частиною комплексного лікування генералізованого пародонтиту середнього та важкого ступеня. Оперативне лікування запальних захворювань пародонта в комплексі із медикаментозною терапією є найбільш ефективним методом отримання стабільних позитивних результатів [220, 336]. Воно дозволяє видалити глибоко

розміщені зубні відкладення і грануляції, які недоступні при проведенні терапевтичного закритого кюретажу і дозволяє створити умови для відновлення кісткової тканини і сполучнотканинного прикріплення [220].

Успіх пародонтальної хірургії в останні роки пов'язують не тільки з усуненням пародонтальних кишень, але й з використанням середників та методів, стимулюючих регенеративні процеси тканин пародонта [220, 390, 482].

Проведення клаптевих операцій з поєднаним використанням кісткового мозку і остеопластичного матеріалу активізує процеси регенерації кісткової тканини коміркового паростка і сполучнотканинного прикріплення, що сприяє позитивному протіканню післяопераційного періоду, профілактиці післяопераційних ускладнень.

### 1.5 Характеристика флавонолу кверцетину

Кверцетину властива багатовекторність фармакодинамічних ефектів, серед яких антиоксидантний [34, 344, 388, 389], мембраностабілізуючий [318], імуномодулюючий [432], протизапальний [298, 499], кардіопротекторний [322], церебропротекторний [380, 449, 461], антиатеросклеротичний [481], антиагрегантний [527], гастропротекторний [498], гепатопротекторний [302], нефропротекторний [550], репаративний [404], спазмолітичний [537], радіопротекторний [370], хондропротекторний [543], антиоксичний [379, 531].

Встановлено, що деякі поліфеноли і флавоноли рослинного походження здатні проявляти потужні антиоксидантні властивості при багатьох запальних і дегенеративних захворюваннях [4, 21, 28, 41, 134, 507].

Кверцетин відносять до флавонолів з антиоксидантними, антиішемічними, мембраностабілізуючими та імуномодулюючими властивостями, проявляє також протизапальні, анаболітичні та антиапоптичні властивості [105, 218, 497], ефективно впливає на енергетичний обмін у міокарді, знижує потребу його в кисні, стабілізує цитоплазматичну мембрану, здійснює регуляцію (пригнічення або стимуляція) активності ферментів

фосфоліпази С, протеїнкіназа С викликає антиаритмічні і анаболітичні ефекти [292, 433, 474, 484]. Встановлено також здатність кверцетину блокувати продукцію ендотелієм адгезивних молекул, зменшувати адгезію та агрегацію формених елементів крові у просвіті судини [292, 544]. Він має великий відновний потенціал та проявляє протизапальні, анаболітичні, антиапоптичні властивості [90-92, 139].

Антиоксидантна активність препарату пов'язана з його здатністю пригнічувати перекисне окиснення ліпідів, знижувати концентрацію вільних радикалів і токсичних продуктів пероксидації, стимулювати каталазу і супероксиддисмутазу активність організму, захищати мембрани клітин від пошкодження, зменшувати проникність капілярів. Слід зазначити, що кверцетин також сприяє активації ферментів власної антиоксидантної системи, протеїнкінази, ензимів продукції оксиду азоту, тощо [101, 387]. Особлива біологічна дія флавонолу проявляється у його здатності хелатувати іони зі змінною валентністю та вступати в реакцію з вільними радикалами, запобігаючи утворенню гіпохлорит-аніона [372]. Завдяки фенольній структурі кверцетину його молекули взаємодіють з вільними радикалами, зменшуючи інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, що сприяє зниженню утворення основного негативного фактора – малонового діальдегіду [376]. Даному флавонолу властива енергозберігаюча дія, а також, здатність коригувати порушення вуглеводного обміну за умов прогресуючого ендотоксикозу [465, 496].

Протизапальні і протиалергічні ефекти пов'язані також із здатністю даного флавонолу пригнічувати кальцій-АТФази і синтез лейкотрієнів та активність циклооксигеназ. Кверцетин здатний пригнічувати активність гіалорунідази, підвищувати вміст клітин імунної системи (фагоцитозу, Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів) у крові, у результаті чого зменшуються прояви вторинної імуносупресії [268, 448]. Дана лікарська речовина пригнічує продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8 [455]. Імуномодулюючий вплив проявляється за рахунок зниження синтезу цитотоксичного супероксид аніона

та нормалізації активації субпопуляційного складу лімфоцитів із зниження рівня їх активації [452].

Потрібно зазначити, що здатність кверцетину інтенсифікувати природні шляхи детоксикації в організмі, наділяє його однією з найбільш цінних у фармакотерапевтичному відношенні властивостей – детоксикуючою дією [445].

Отже, виходячи з вищенаведеного можна стверджувати, що флавонол кверцетин має антиоксидантні, мембраностабілізуючі, притишемічні, протизапальні, імуномодельючі, анаболічні, антигіпоксичні властивості і тому його було доцільно та обґрунтовано застосовувати за умов розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту.

Отже, на основі проведеного літературного аналізу можна зробити висновки, що запальні захворювання тканин пародонта мають тенденцію до помітного зростання, розвитку різноманітних небезпечних для організму ускладнень та підвищення періоду непрацездатності. На даний час недостатньо вивчено патогенез розвитку запального процесу в пародонті, зокрема порушень процесів пероксидного окиснення ліпідів, білків, нітроксидергічних процесів, функціонального стану системи антиоксидантного захисту, вродженого й адаптивного ланок імуного захисту, цитокіногенезу та ендотоксикозу. Існуючі дані щодо структурно-функціональної перебудови тканин пародонта в процесі розвитку запалення не в повній мірі пояснюють закономірності розвитку деструктивних явищ при даній патології, а тому потребують дослідження метаболічних, мембранних, клітинних, імуних та цитокінових механізмів. Встановлення взаємозв'язків між реалізацією метаболічних та структурних змін у тканинах пародонта в процесі розвитку запалення дозволить обґрунтувати патогенетичні методи профілактики та лікування.

## РОЗДІЛ 2

### МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРУШЕНЬ У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРОДОНТИТІ

#### 2.1 Відбір тварин для дослідження

Експерименти проведено на 361 нелінійному білому статевозрілому шурі самці віком 7-8 місяців. Відібрані для дослідження тварини утримувалися у віварію на стандартному раціоні у відповідності до санітарно-гігієнічних норм і вимог GLP. У день експерименту тварини перебували в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22 °С, втручання проводили в ранкові години із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України “Про захист тварин від жорстокої поведінки” (2006).

Усіх експериментальних тварин поділили на наступні групи (табл. 2.1):

Таблиця 2.1 – Розподіл експериментальних тварин, використаних в дослідженнях

Група спостережень	Кількість тварин
I – контрольна (інтактна) група тварин	85
II – тварини з експериментальним бактеріально-імуним пародонтитом на 7-му добу дослідження	69
III – тварини з експериментальним бактеріально-імуним пародонтитом на 14-ту добу дослідження	69
IV – тварини з експериментальним бактеріально-імуним пародонтитом на 30-ту добу дослідження	69
V – тварини з експериментальним бактеріально-імуним пародонтитом на 14-ту добу дослідження, що отримували лікувальний засіб кверцетин з 7-ої по 14-ту добу досліду	69
Разом:	361

## 2.2 Характеристика досліджуваної експериментальної моделі пародонтиту

Успіхи в дослідженні патогенезу пародонтиту та розробці нових і ефективних методів їх корекції в значній мірі залежать від створення адекватної та простої експериментальної моделі, максимально наближеної до людської. З огляду на подальше вивчення патогенетичних особливостей перебігу пародонтиту, важлива вимога до моделі полягає в тому, щоб вона відтворювала не тільки місцеві розлади у вогнищі запалення, але й була придатна для дослідження порушень на системному рівні, зокрема, що стосується оксидативних, імунних, апоптичних, некротичних та цитокінових реакцій, від яких у значній мірі залежить як характер перебігу його, так і наслідки [82, 168, 193, 266].

Завданням нашої корисної моделі було створення простого, а головне, швидкого методу моделювання та умов пародонтиту у щурів, який би максимально відображав патогенетичні ланки перебігу даного запального процесу та був максимально наближеним клінічно та патогенетично до відповідного запального процесу у людини, що досягалося шляхом ін'єкції в тканини пародонта патогенних мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus* та *Streptococcus hemolytic*). В основу нашої моделі була поставлена мета удосконалення відомих методів моделювання пародонтиту шляхом ін'єкції в тканини пародонта суміші яєчного білка із патогенною мікрофлорою. За рахунок цього досягалося швидке та ефективне відтворення пародонтиту [85].

Після тіопенталового знечуження (у дозі 40 мг/кг дом'язово) щура фіксували у станку. Проведена підокістна ін'єкція 0,01 мл яєчного білка із культурами гемолітичного стрептокока і золотистого стафілокока у дозі 4 КУО в ділянку тканин пародонта нижнього різця як ініціюючого запалення фактора. Для підсилення імунних процесів одночасно було введено у лапку задньої кінцівки тварини повний ад'ювант Фрейнда. Дані групи тварин досліджували на 7-му та 14-ту доби (II і III групи). IV групі тварин повторно вводили патоген з ад'ювантом на 14-ий день розвитку запального процесу у пародонтальному

комплексі і їх досліджували на 30-ту добу. За рахунок цього досягалося підвищення ефективності відтворення бактеріально-імунного пародонтиту [261, 262]. Як було встановлено нашими попередніми дослідженнями, мікробна контамінація при цьому співпадала з такою у людей [84, 130].

Яєчний білок – антиген, до якого у щурів висока чутливість, що вміщує 5 інгредієнтів: овоальбумін, овоглобулін, овомуцин, кональбумін, овомуксид, які мають токсичний вплив на організм. У ньому відсутні ліпіди, є тільки сліди незв'язаних вуглеводів і незначна кількість ферментів. У відповідь на введення даної суміші розвивалося анафілактоїдне, тобто неспецифічне гіперергічне запалення. Попередньої сенсibilізації не проводилось. Реакція розвивалася на первинне введення білка курячого яйця. Яєчний білок є фактором ліберації медіаторів запалення (гістаміну, серотоніну та ін.) та активації дендритних (антигенпрезентуючих) клітин і тканинних макрофагів. Разом з тим, враховуючи, що яєчний білок може залишатись у тканинах деякий час, тому з часом на нього може розвинути специфічна реакція, яка ускладнить перебіг запального процесу і він прийме затяжний характер [55, 214]. У цьому відношенні дана модель має переваги над іншими, оскільки відтворює більш тяжкий і складний процес і включає як специфічні, так неспецифічні механізми. Все вищевикладене дозволило нам вважати за потрібне виконання своїх досліджень на щурах за власною розробленою моделлю для вивчення гіперреактивного запального процесу.

Ступінь тяжкості запального процесу в пародонтальних тканинах оцінювали за об'єктивним станом зубо-щелепної ділянки за допомогою клінічних та морфологічних методів діагностики. Протягом 2-5 днів макроскопічно визначався виражений набряк слизової оболонки нижньої щелепи, що обмежував прийом їжі та води.

Висновок про відтворений патологічний процес у вигляді пародонтиту робили на 7-му добу за показниками макро- і мікроскопічних змін у пародонтальному комплексі [87, 88]. На 7-му добу у піддослідної тварини спостерігали явища гострого запалення тканин пародонта у вигляді набряку, гіперемії з вогнищами некрозу, що особливо видно при порівнянні з контролем.

Патогістологічне спостереження визначало зміни у м'яких тканинах пародонта, що характеризувалися підвищенням гідратації основної речовини, клітинною інфільтрацією фагоцитами, формуванням мікроабсцесів та абсцесів. У тканині пародонта спостерігали клітинну інфільтрацію фагоцитами з деструкцією країв періостальної пластинки. Таким чином, запропонований спосіб забезпечує високий рівень відтворення експериментальної моделі, а отже, її інформативності.

### **2.3 Методи дослідження активних форм кисню та ферментної і неферментної системи антиоксидного захисту**

Активність вільнорадикальних процесів оцінювали за показниками окиснювальної модифікації білків у плазмі крові (Арчаков А. И. и др., 1998), зокрема альдегідо- і кетонапохідними нейтрального характеру, що рееструвалися при 370 нм (ОМБ<sub>370</sub>), а основного – 430 нм (ОМБ<sub>430</sub>), вмісту продуктів пероксидації ліпідів у плазмі крові: активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) (Андреева Л. И., 1988), дієнових (ДК) та трієнових кон'югатів (ТК) (Гріндев О. С., 2005; Бузлама В. С., 1997), метаболітів нітроген (II) оксиду (Склярів О. Я. та ін., 2004). Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) (Беркало Л. В. та ін., 2003), каталази (КАТ) (Корольок М. А. и др., 1988), глутатіонпероксидази (ГлП), глутатіонредуктази (ГлР) (Кругликова Г. О. та ін., 1976), концентрації відновленого глутатіону (SH-груп) (Moffat J. A. et al., 1972), церулоплазміну (ЦП) (Аптекарь С. Г. и др., 1969) [6, 7, 18, 29, 48, 102, 110, 142, 162, 178-181, 253, 297, 457].

### **2.4 Дослідження імунологічної реактивності, вмісту імуноглобулінів класів А, М і G, циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові та фагоцитарної активності**

Визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів проводили за допомогою наборів Rat ELISA Kits («NeoScientific» та «MyBioSource», США) (Bunders M.

et al., 2005). Зразки аналізували на проточному цитофлуориметрі Epics-XL виробництва Beckman Coulter (США). Визначення вмісту імуноглобулінів класів А, М і G у сироватці крові проводили за (Караулов А. В., 2002). Циркулюючі імунні комплекси у крові визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю-6000 (Белозеров Е. С. и др., 1982) [13, 47, 125, 279, 321].

Фагоцитарну активність лейкоцитів визначали за методикою І. Я. Серебряйського, Т. В. Ловердо в модифікації В. М. Надраги (Гордиенко С. М., 1984), бактерицидну активність фагоцитів – за тестом з нітросинім тетразолієм: спонтанним та активованим (НСТ-тест) (Громов С. А. и др., 2010), що відображав ступінь активації оксиген-залежного механізму бактерицидної активності фагоцитуючих клітин. Для характеристики резервних можливостей оксиген-залежного метаболізму визначали показник резерву і коефіцієнт метаболічної активації [42, 49, 120].

### **2.5 Дослідження С-реактивного білка та цитокінового статусу**

Рівень С-реактивного білка (CRP) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу згідно з інструкцією (High Sensitivity CRP (hs-CRP) Test System «Monobind Inc.», США) (Pradde A. R. et al., 2013) [338, 435].

Активність системного запального процесу оцінювали за параметрами цитокінового статусу: ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-10 (Сенников С. В. и др., 2005). Концентрацію цитокінів визначали в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу, використовуючи набір реагентів «RayBio Rat Cytokine Antibody Array» ELISA kit (RayBiotech, Norcross, США) [239].

### **2.6 Методи дослідження апоптозу моноцитів та гранулоцитів крові**

Виділення моноцитів та нейтрофільних гранулоцитів крові проводили методом градієнтного центрифугування (Looney M. R. et al., 2009) [441]. Для оцінки апоптозу нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів крові

використовували набір реагентів «ANNEXIN V FITC» («Beckman Coulter», США) з використанням методу проточної лазерної цитофлуориметрії (Войткова В. В., 2010; Maianski N. A. et al., 2004). Отримані результати представляли у відсотках (співвідношення числа аннексин-позитивних клітин до загальної кількості фракції нейтрофілів або моноцитів) [30, 303].

### **2.7 Методи дослідження показників ендогенної інтоксикації**

Оцінку мітохондріального трансмембранного потенціалу ( $\Delta\psi_m$ ) лейкоцитів проводили методом проточної цитофлуориметрії (Fossati G. et al., 2003) з використанням набору «MitoScreen» («BD Pharmigen», США). Отримані зразки аналізували на проточному цитометрі Erics XL («Beckman Coulter», США), визначали процентний вміст гранулоцитів з нормальним значенням  $\Delta\psi_m$  і відсоток клітин із зниженим значенням  $\Delta\psi_m$  [540]. Результати виражали у відсотках (співвідношення числа лейкоцитів зі зниженим  $\Delta\psi_m$  до загального числа клітин).

Рівень ендогенної інтоксикації визначали за вмістом у сироватці крові молекул середньої маси (ланцюгові амінокислоти) ( $MCM_{254}$ ) та (ароматичні амінокислоти) ( $MCM_{280}$ ) (Волчегорский И. А. и др., 1996) [256]. Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) визначали за сорбційною здатністю еритроцитів метиленового синього (Тогайбаев А. А. и др., 1988) [255].

### **2.8 Дослідження стану колагенових білків у тканинах пародонта**

Вміст колагенових білків у пародонті визначали у гомогенаті кісткової тканини (Левицкий А. П. и др., 2005), вільного оксипроліну визначали у м'яких і кістковій тканинах за методом Тетянец С. С. (Тетянец С. С., 1985) [260, 286].

### **2.9 Дослідження структурних та сполучнотканинних порушень в тканинах пародонта при розвитку запального процесу**

Для гістологічних досліджень забирали фрагменти тканин нижньої щелепи, прилеглих до коренів нижніх різців, і фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну. Матеріал заливали в парафінові блоки. На мікросомі виготовляли поперечні зрізи товщиною 5-6 мкм. Препарати забарвлювали гематоксилином і еозином (Сорочинников А. Г. и др., 2000) [254, 326].

Для електронно-мікроскопічних досліджень забирали шматочки пародонтальних тканин. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,3-7,4, приготовленому на фосфатному буфері Міллоніга. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікросомі LKB-3, забарвлювали 1 % водним розчином ураніацетату, контрастували цитратом свинцю, згідно методу Рейнольдса (Саркисов Д. С., Перов Ю. Л., 1996) та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К [235].

### **2.10 Статистичне опрацювання отриманих результатів**

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення «STATISTICA» 10.0 («Statsoft», США) з використанням варіаційно-статистичних методів оцінки одержаних даних (Орлов А. И., 2004) [204]. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки ( $M$ ), її дисперсії і помилки середньої ( $m$ ), об'єм вибірки ( $n$ ). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за U-критерієм Манна-Уїтні (Berger R. L., Casella G., 2001) [317]. Відмінність результатів дослідження вважали вірогідною, коли коефіцієнт достовірності був менший 0,05.

## РОЗДІЛ 3

### РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ФАГОЦИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ, КОЛАГЕНОЛІЗУ ТКАНИН ПАРОДОНТА ТА С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КВЕРЦЕТИНОМ

У даному розділі дослідження висвітлюються зміни фагоцитарної активності лейкоцитів, яку визначали за показниками фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного індексу (ФІ) у сироватці крові; активності нейтрофілів крові, яку відображали показники спонтанного та активованого НСТ-тесту; показників маркерів колагенолізу. Аналогічні визначення проводили на 14-ту добу після корекції з використанням кверцетину, який вводився тваринам упродовж 7-ми днів (з 7-ої по 14-ту доби експерименту).

#### 3.1 Фагоцитарна активність лейкоцитів у динаміці розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту

У процесі розвитку бактеріально-імуного пародонтиту поступово зростала фагоцитарна активність гранулоцитів крові експериментальних тварин. [75] Зокрема, на 7-му добу розвитку запальної реакції в пародонтальному комплексі фагоцитарний індекс підвищився в 1,20 раза, порівняно з контролем.

На 14-ту добу він зменшився в 1,07 раза, порівняно із попереднім терміном, проте залишався підвищеним відносно інтактних тварин в 1,12 раза (табл. 3.1).

На 30-ту добу розвитку пародонтиту ФІ гранулоцитів крові в 1,04 раза перевищував показник, що був на 14-ту добу, проте він виявився нижчим від показника 7-ої доби в 1,11 раза, але перевищував контрольну величину в 1,08 раза (рис. 3.1).

Таблиця 3.1 – Фагоцитарний індекс та фагоцитарне число гранулоцитів крові підслідних тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту (М ± m)

Групи тварин	Тривалість експерименту (дів)	Кількість тварин	ФІ, %	ФЧ, ум.од.
Контроль. Інтактні тварини	-	10	78,20 ± 0,76	6,23 ± 0,17
Білі щурі з експериментальним пародонтитом	7	8	94,00 ± 0,93 p <sub>1</sub> <0,01	9,81 ± 0,12 p <sub>1</sub> <0,01
	14	8	87,75 ± 0,59 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	9,07 ± 0,12 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
	30	8	84,75 ± 0,75 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,05	8,53 ± 0,17 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,05

Примітка. p<sub>1</sub> – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; p<sub>2</sub> – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження; p<sub>3</sub> – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.

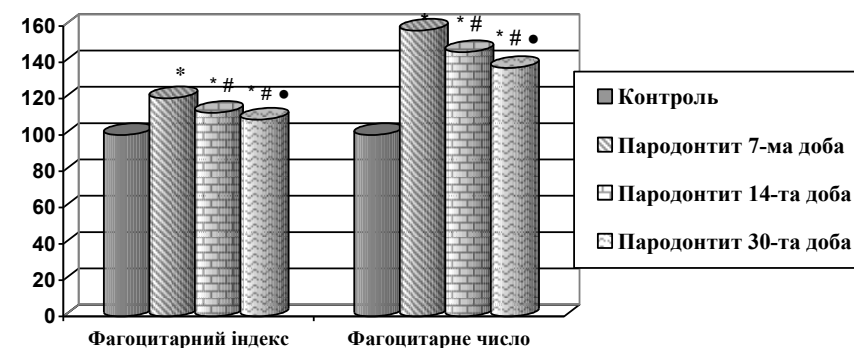


Рисунок 3.1 – Динаміка фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа гранулоцитів крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин (p<0,01); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту (p<0,01); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту (p<0,05).



Активність гранулоцитів крові за фагоцитарним числом на 7-му добу перевищувала в 1,58 раза показник контрольної групи. На 14-ту добу фагоцитарне число зменшилось порівняно із показником 7-ої доби в 1,08 раза, але залишався підвищеним в 1,46 раза порівняно із інтактною групою ( $p < 0,01$ ).

На 30-ту добу дослідю даний показник перевищував рівень показника у тварин контрольної групи в 1,37 раза, проте виявився нижчим від показників, що були на 7-му (в 1,15 раза) та 14-ту (в 1,06 раза) доби, відповідно.

### 3.2 Зміни активності нейтрофілів крові при експериментальному бактеріально-імунному пародонтиті

У ранньому періоді формування запального процесу в пародонтальному комплексі, який включає з 1-ої по 7-му добу експерименту, відбувалося зростання кількості диформазанпозитивних нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті в 1,83 раза проти контрольної групи (табл. 3.2, рис. 3.2).

Активність фагоцитуючих клітин у присутності антигенного подразника характеризує активований НСТ-тест, який є відображенням готовності їх до завершеного фагоцитозу [153].

Поряд з тим кількість диформазанпозитивних клітин на 14-у добу у спонтанному НСТ-тесті зменшилася в 1,17 раза відносно 7-ої доби експерименту, але збільшилася в 1,57 раза порівняно з інтактними тваринами, що є проявом підвищення кисневої бактерицидності лейкоцитів. Кількість диформазанпозитивних клітин при постановці спонтанного НСТ-тесту на 30-ту добу розвитку пародонтиту була вища відносно контрольної групи тварин в 1,38 раза.

При постановці активованого НСТ-тесту були отримані протилежно направлені результати (табл. 3.2, рис. 3.3). Зокрема, на 7-му добу розвитку пародонтиту виявлено зменшення кількості диформазанпозитивних нейтрофілів в 1,75 раза відносно контрольної групи. На 14-ту добу було виявлено підвищену наявність нейтрофілів з даними властивостями в 1,19 раза відносно 7-ої доби та зменшення їх кількості в 1,47 раза відносно контролю.

Таблиця 3.2 – Показники зміни активності нейтрофілів крові піддослідних тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту ( $M \pm m$ )

Умови та показники дослідю	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом		
		7	14	30
Тривалість експерименту (діб)	-	7	14	30
Кількість тварин	10	8	8	8
Диформазанпозитивні клітини спонтанному тесті, %	14,39 ± 0,84	26,34 ± 1,07 $p_1 < 0,01$	22,54 ± 0,90 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$	19,80 ± 0,72 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 > 0,05$
Диформазанпозитивні клітини у активованому тесті, %	31,07 ± 1,01	17,81 ± 0,69 $p_1 < 0,01$	21,20 ± 0,74 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$	24,93 ± 0,52 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,01$
Показник резерву окисен-залежного метаболізму	2,24 ± 0,17	0,69 ± 0,05 $p_1 < 0,01$	0,98 ± 0,07 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$	1,27 ± 0,04 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,05$
Коефіцієнт метаболічної активації	29,23 ± 1,91	16,31 ± 0,78 $p_1 < 0,01$	20,07 ± 0,81 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$	24,13 ± 0,52 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,01$
Примітка. $p_1$ – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; $p_2$ – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження; $p_3$ – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.				

На 30-ту добу кількість диформазанпозитивних клітин при постановці активованого НСТ-тесту в експериментальних тварин з пародонтитом була нижча в 1,25 раза від показників тварин контрольної групи. Проте зазначені дані виявились вищими від тих, що були отримані у щурів на 7-му (в 1,40 раза) та 14-ту (в 1,18 раза) добу дослідю.

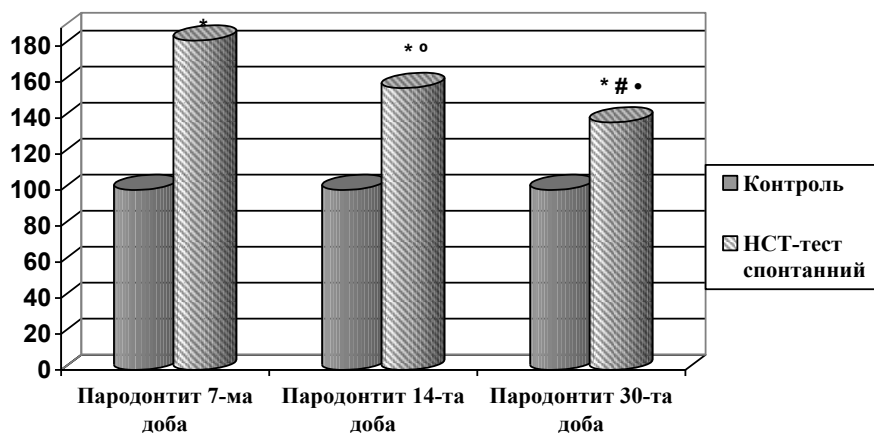


Рисунок 3.2 – Динаміка спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,05$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p > 0,05$ ).

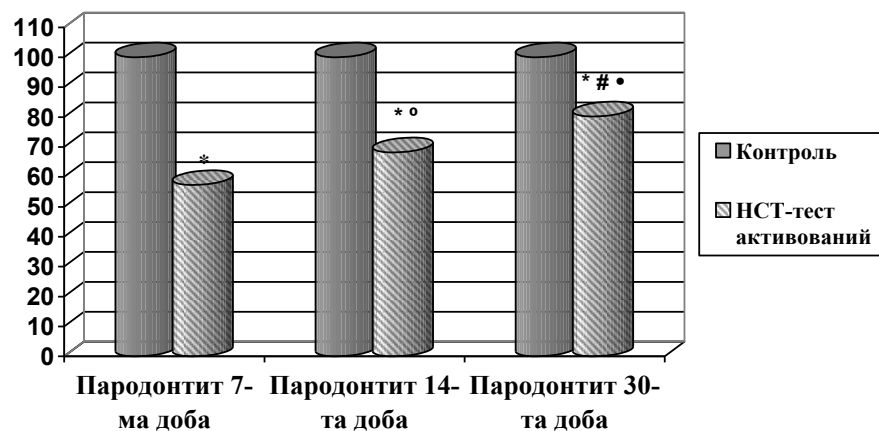


Рисунок 3.3 – Динаміка активованого НСТ-тесту нейтрофілів крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,05$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ).

При цьому змінювався також і коефіцієнт метаболічної активації фагоцитів. Так, на 7-му добу розвитку пародонтиту він зменшився в 1,79 раза, порівняно із контролем (табл. 3.2). Коефіцієнт метаболічної активації зменшився на 14-ту добу експерименту в 1,46 раза, порівняно з інтактною групою, але підвищився порівняно з 7-ою добою в 1,23 раза.

На 30-ту добу експерименту даний коефіцієнт поступово збільшувався (в 1,48 раза та в 1,20 раза), порівнюючи з тваринами на 7-му та 14-ту добу експерименту, відповідно, але виявився нижчим (в 1,21 раза) від інтактної групи (рис. 3.4).

Коефіцієнт резервних можливостей оксиген-залежного метаболізму фагоцитів (табл. 3.2) у щурів з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом на 7-му добу зменшився у 3,25 раза відносно інтактної групи.

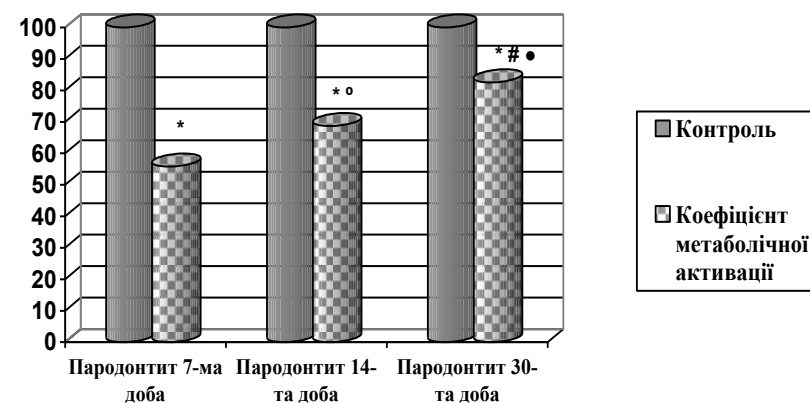


Рисунок 3.4 – Динаміка коефіцієнта метаболічної активації фагоцитів крові щурів у динаміці розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,05$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ).

На 14-ту добу перебігу патологічного процесу відбувалося поступове підвищення резерву НСТ (в 1,42 раза) порівняно із 7-ою добою (рис. 3.5), але

виявилися зниженими відносно тварин інтактної групи у 2,29 раза. На 30-ту добу резервні можливості оксиген-залежного метаболізму фагоцитів крові зросли в порівнянні із показниками 7-ої доби в 1,84 раза, на 14-ту добу даний показник підвищився в 1,30 раза, але виявилися нижчими в 1,76 раза від контрольної групи.

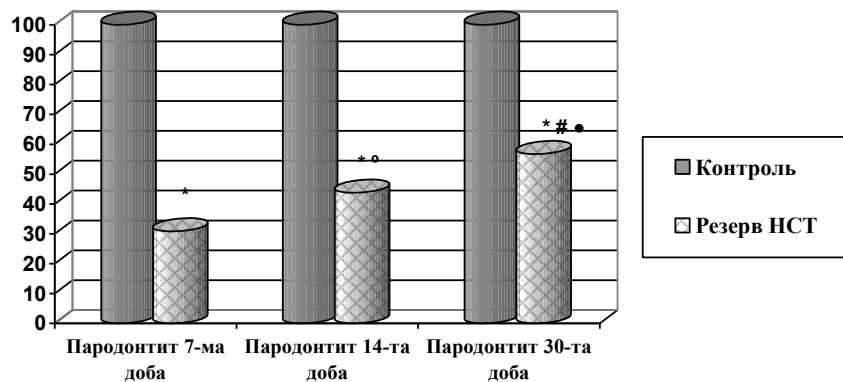


Рисунок 3.5 – Динаміка величини резервних можливостей оксиген-залежного метаболізму фагоцитів крові щурів у процесі розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,05$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,05$ ).

### 3.3 Стан маркерів колагенлізу сполучнотканинних структур пародонта та зміни показників С-реактивного білка за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

Важливу роль у забезпеченні функціонального стану пародонта відіграє сполучна тканина [542]. Міжклітинний матрикс сполучної тканини складається з трьох найважливіших компонентів – основної речовини або гелеутворюючого середовища, колагенових, ратикулярних та еластичних волокон, що забезпечує швидку дифузію речовин і конструктивних матеріалів між кров'ю і клітинами

сполучної тканини [237, 517]. Такі її компоненти, як колагенові волокна та основна речовина – протеоглікани і глікопротеїди – характеризуються високою чутливістю до впливу ендо- та екзогенних патогенних чинників [399, 414]. Для оцінки стану біополімерів сполучнотканинних структур пародонта ми визначали вміст мономерів колагену.

Провідне місце в захисній функції епітелію ясен, особливо в запобіганні проникнення інфекції та токсинів у прилеглі тканини відводять глікозаміногліканам, котрі, будучи «опорними» структурами, можуть утворювати комплекси з іншими молекулами, які здатні затримувати і звільняти різні речовини [397, 430]. Таким чином, структурна дезорганізація глікозаміногліканів може призводити до порушення бар'єрних властивостей сполучної тканини. Синтез глікозаміногліканів і протеогліканів завжди передує синтезу колагену [334, 536]. Колаген у відсутності глікозаміногліканів є гомогенною масою, у присутності хондроїтинсульфата – має чітку смугастість, характерну для колагенових волокон [327].

У щурів з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом у період гострої фази запального процесу, на 7-му добу дослідження, виявлено незначне підвищення в крові (в 1,19 раза) вмісту вільного оксипроліну в кістковому гомогенаті, взятому з нижньої щелепи, відносно інтактної групи (табл. 3.3).

У подальшому, на 14-ту добу, динаміка вмісту даного маркеру резорбції кісткової тканини продовжувала зростати (рис. 3.6), його показник підвищився в 1,32 раза, порівняно із 7-ою добою експерименту, а відносно інтактних тварин вміст вільного оксипроліну в кістковому гомогенаті був вищим в 1,57 раза.

На 30-ту добу дослідження вміст вільного оксипроліну у кістковому гомогенаті збільшився в порівнянні із показниками на 7-му в 1,49 раза та на 14-ту добу – в 1,13 раза, а відносно контрольної групи був збільшеним в 1,78 раза. Вміст вільного оксипроліну в гомогенаті м'яких тканин пародонта на 7-му добу був вищим в 1,24 раза, порівняно з контрольною групою тварин (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Вміст вільного оксипроліну в кістковому гомогенаті та гомогенаті м'яких тканин піддослідних тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту ( $M \pm m$ )

Умови та показник досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом		
		7	14	30
Тривалість експерименту (днів)	-	7	14	30
Кількість тварин	10	8	8	8
Вільний оксипролін у кістковому гомогенаті, мкмоль/г	$3,40 \pm 0,20$	$4,05 \pm 0,21$ $p_1 < 0,05$	$5,35 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	$6,04 \pm 0,20$ $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,05$
Вільний оксипролін у гомогенаті м'яких тканин, мкмоль/г	$3,63 \pm 0,15$	$4,49 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01$	$5,84 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	$6,60 \pm 0,22$ $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,05$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження;  $p_3$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.

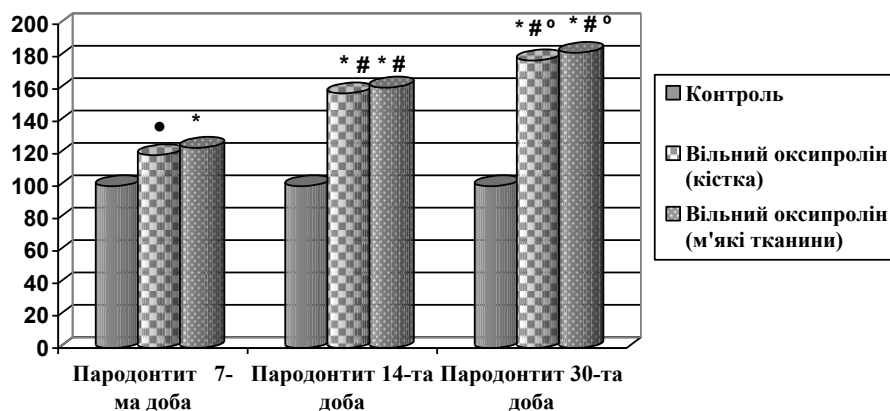


Рисунок 3.6 – Динаміка вмісту вільного оксипроліну в кістковому гомогенаті та гомогенаті м'яких тканин щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,05$ ).

На 14-ту добу дослідження даний показник в 1,30 раза був вищий попереднього терміну дослідження (рис. 3.6) і від контрольних значень в 1,61 раза. На 30-ту добу розвитку пародонтиту було виявлено підвищення вільного оксипроліну в гомогенаті м'яких тканин в 1,30 раза, порівняно з 14-ою добою, а відносно 7-ої доби експерименту – збільшення в 1,47 раза, а відносно контрольної групи тварин – в 1,82 раза.

На поверхні багатьох бактерій С-реактивний білок утворює з молекулами фосфатидилхоліну з'єднання, які є сильними опсонінами, тобто антитілами і факторами комплементу, які посилюють фагоцитоз макрофагів, а також стимулюють процес перетравлення мікроорганізмів. С-реактивний білок є дуже чутливим елементом крові, одним із перших реагує на пошкодження тканин [306, 308, 341, 423, 511]. Наявність або підвищення рівня С-реактивного білка в сироватці крові є ознакою запального процесу, пошкодження, проникнення в організм чужорідних мікроорганізмів, паразитів і грибків.

Вміст С-реактивного білка в сироватці крові експериментальних тварин з пародонтитом на 7-му добу досліджу значно перевищував (в 1,67 раза) показники тварин контрольної групи (табл. 3.4, рис. 3.7).

Таблиця 3.4 – Вміст С-реактивного білка в сироватці крові піддослідних тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту ( $M \pm m$ )

Умови та показник досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом		
		7	14	30
Тривалість експерименту (днів)	-	7	14	30
Кількість тварин	10	8	8	8
С-реактивний білок, мг/л	$0,45 \pm 0,01$	$0,75 \pm 0,02$ $p_1 < 0,01$	$0,67 \pm 0,01$ $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	$0,64 \pm 0,02$ $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,05$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження;  $p_3$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.

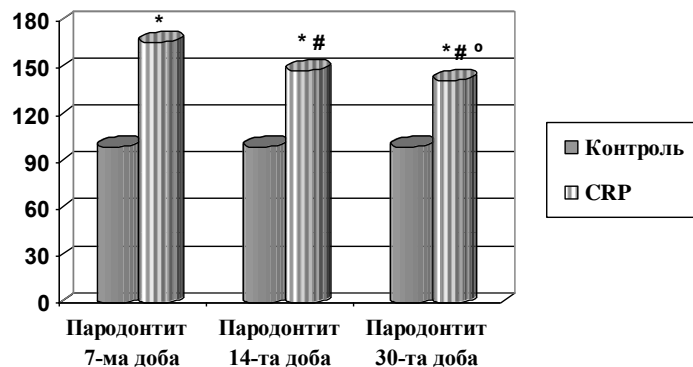


Рисунок 3.7 – Динаміка вмісту С-реактивного білка в сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,05$ ).

На 14-ту добу дослідження, порівняно з групою тварин, що були досліджені на 7-му добу, виявлено підвищення вмісту в сироватці крові С-реактивного білка в 1,12 раза (рис. 3.7) та стосовно контролю – в 1,49 раза

На 30-ту добу міст С-реактивного білка підвищився в 1,42 раза, відносно даних контрольної групи.

### 3.4 Вплив кверцетину на фагоцитарну активність гранулоцитів крові, показники сполучнотканинних структур пародонта та С-реактивного білка за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

У попередніх дослідженнях було встановлено, що при експериментальному пародонтиті відбувалось підвищення фагоцитарного індексу і фагоцитарного числа, відповідно на 14-ту добу на 12,2 % і 45,6 % порівняно з контролем (без корекції), що свідчило про надмірну активацію фагоцитарної активності (табл. 3.5, рис. 3.8).

Таблиця 3.5 – Фагоцитарний індекс гранулоцитів крові піддослідних тварин за умови експериментального пародонтиту при застосуванні кверцетину ( $M \pm m$ )

Умови та показник досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	За умов корекції кверцетином
Тривалість експерименту (діб)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
ФІ, %	$78,20 \pm 0,76$	$87,75 \pm 0,59$ $p_1 < 0,01$	$81,50 \pm 0,73$ $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$
ФЧ, ум. од.	$6,23 \pm 0,17$	$9,07 \pm 0,12$ $p_1 < 0,01$	$7,34 \pm 0,19$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.

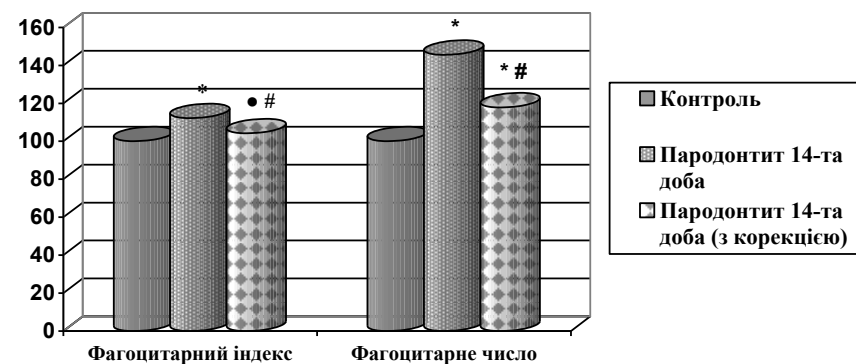


Рисунок 3.8 – Ефект кверцетину на фагоцитарний індекс гранулоцитів крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

Використання флавонолу зумовило зниження активності вродженої ланки захисту організму, зокрема фагоцитарного індексу, що визначався на 14-ту добу розвитку запалення в пародонтальному комплексі (рис. 3.8).

Так, порівняно з даним показником, що мав місце у групі тварин із експериментальним пародонтитом, які не отримували даної речовини (на 14-ту добу дослідження), індекс фагоцитарної активності в 1,08 раза був нижчий, що свідчило про здатність його пригнічувати вроджений клітинний імунітет організму в період розпаду патологічного процесу [58]. Разом з тим слід зазначити, що фагоцитарний індекс у даної групи тварин все ж таки не досягав рівня контрольної групи і був вищим в 1,04 раза.

Активність фагоцитів за фагоцитарним числом у тварин з пародонтитом під впливом кверцетину знизилася в 1,24 раза, порівняно з тваринами на 14-ту добу, які не отримували засіб (табл. 3.5, рис. 3.8), не досягав показників контрольної групи тварин і залишався вищим в 1,18 раза.

Застосування флавонолу кверцетину упродовж 7-ми днів призводило до збільшення диформазаанпозитивних клітин в індукованому тесті з нітросинім тетразолієм в 1,30 раза у крові, порівняно з тваринами із бактеріально-імунним пародонтитом на 14-ту добу, які не отримували засіб (рис. 3.9), хоча залишилися нижчими від показників контрольної групи тварин в 1,13 раза (табл. 3.6).

Аналізуючи зміни показників спонтанного НСТ-тесту лейкоцитів крові тварин з пародонтитом, які отримували флавонол у процесі розвитку запальної реакції, було виявлено більш низький рівень вмісту диформазаанпозитивних клітин (в 1,33 раза), порівняно з тваринами, що досліджувалися на 14-ту добу і не отримували даний засіб (табл. 3.6, рис. 3.10). Разом з тим даний показник виявився більш високим відносно контрольної групи (в 1,17 раза).

Застосування кверцетину сприяло підвищенню величини коефіцієнта метаболічної активації та резерву оксиген-залежного метаболізму відповідно в 1,34 раза та в 1,65 раза, відносно щурів з пародонтитом на 14-ту добу без лікування, що є свідченням позитивного впливу його на перебіг запального процесу в пародонтальному комплексі (табл. 3.6).

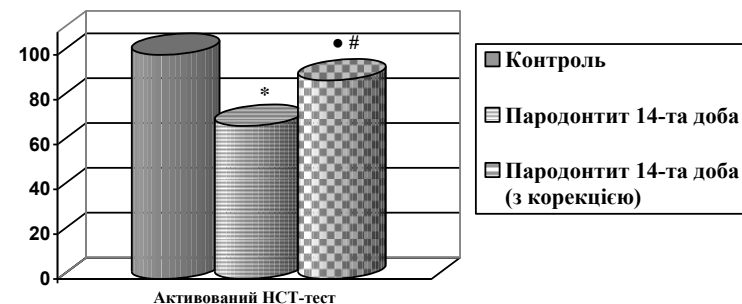


Рисунок 3.9 – Ефект кверцетину на інтенсивність активованого НСТ-тесту крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 3.6 – Показники змін активності нейтрофілів крові піддослідних тварин за умови експериментального пародонтиту при застосуванні кверцетину ( $M \pm m$ )

Умови та показник досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	За умов корекції кверцетином
Тривалість експерименту (дів)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
Диформазаанпозитивні клітини в активованому тесті (%)	$31,07 \pm 1,01$	$21,20 \pm 0,74$ $p_1 < 0,01$	$27,51 \pm 0,84$ $p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,01$
Диформазаанпозитивні клітини у спонтанному тесті (%)	$14,39 \pm 0,84$	$22,54 \pm 0,90$ $p_1 < 0,01$	$16,90 \pm 0,80$ $p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,01$
Коефіцієнт метаболічної активації	$29,23 \pm 1,91$	$20,07 \pm 0,81$ $p_1 < 0,01$	$26,87 \pm 0,85$ $p_1 > 0,05$ ; $p_2 < 0,01$
Показник резерву оксиген-залежного метаболізму	$2,24 \pm 0,17$	$0,98 \pm 0,07$ $p_1 < 0,01$	$1,62 \pm 0,09$ $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
Примітка. $p_1$ – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; $p_2$ – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.			

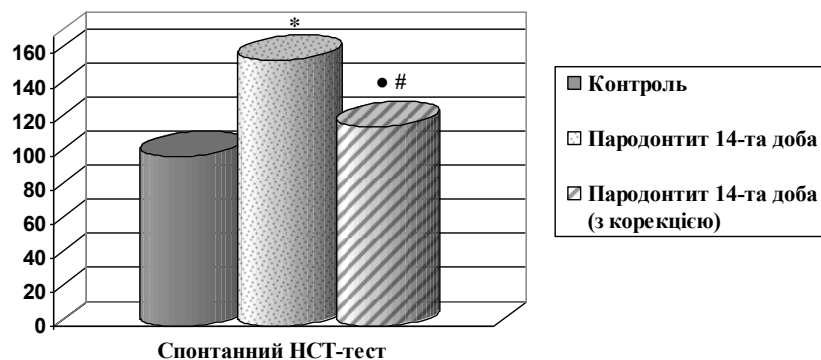


Рисунок 3.10 – Ефект кверцетину на інтенсивність спонтанного НСТ-тесту нейтрофілів крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

Показник резерву оксиген-залежного метаболізму також був нижчим (в 1,38 раза), порівняно з даними тварин у такий же термін дослідження, але без введення препарату (рис. 3.11).

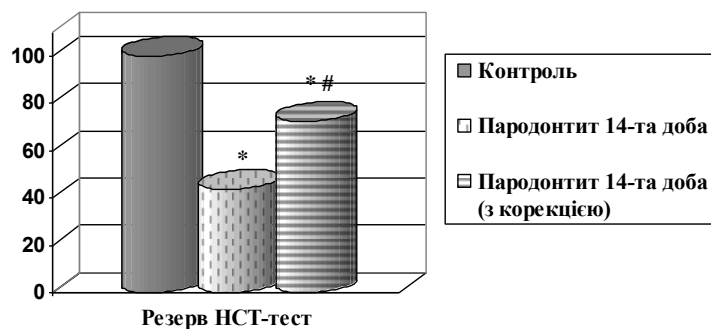


Рисунок 3.11 – Ефект кверцетину на резервні можливості оксиген-залежного метаболізму фагоцитів крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, наведені результати дослідження свідчать про позитивний ефект флавонолу кверцетину на активність клітинної вродженої ланки резистентності організму, зокрема на інтралейкоцитарну бактерицидну систему та перебіг бактеріально-імуного запального процесу у пародонті.

Слід відмітити, що при корекції порушень у результаті розвитку даного патологічного процесу відбулось також зниження рівня вільного оксипроліну в кістковому гомогенаті нижньої щелепи в 1,13 раза, порівняно з такими показниками групи тварин із пародонтитом на 14-ту добу, які не отримували кверцетину, що свідчило про зниження деструкції кісткової тканини [79], яка входить в пародонтальний комплекс (табл. 3.7, рис. 3.12). Проте його вміст виявився вищими від показників контрольної групи (в 1,39 раза).

Що стосується впливу даного флавонолу на показники концентрації вільного оксипроліну в м'яких тканинах пародонта, прилеглих до центральних різців нижньої щелепи тварин, то при дослідженні на 14-ту добу у щурів, які не отримували препарат, даний показник виявився нижчим в 1,13 раза і залишався збільшеним відносно контрольної групи тварин (в 1,42 раза).

Таблиця 3.7 – Вміст вільного оксипроліну в гомогенаті м'яких тканин пародонту та кістки піддослідних тварин за умови експериментального пародонтиту при застосуванні кверцетину ( $M \pm m$ )

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	За умов корекції кверцетином
Тривалість експерименту (дів)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
Вільний оксипролін у кістковому гомогенаті, мкмоль/г	$3,40 \pm 0,20$	$5,35 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01$	$4,73 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$
Вільний оксипролін у гомогенаті м'яких тканин, мкмоль/г	$3,63 \pm 0,15$	$5,84 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01$	$5,17 \pm 0,24$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$
Примітка. $p_1$ – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; $p_2$ – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.			

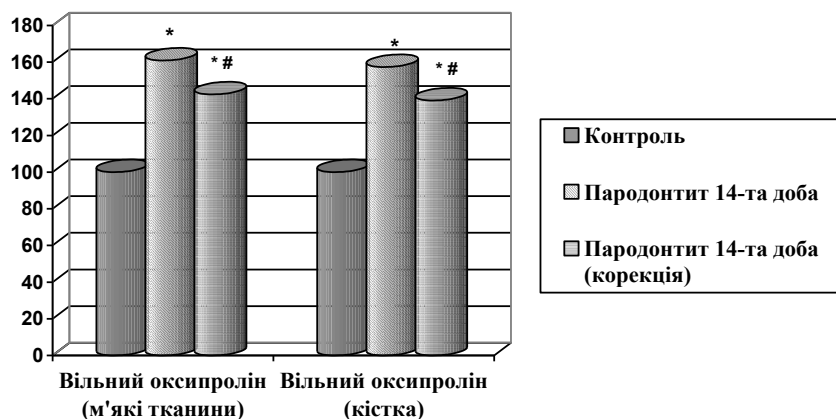


Рисунок 3.12 – Ефект кверцетину на вміст вільного оксипроліну в гомогенаті м'яких тканин пародонта та кістки білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту (в % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції кверцетином ( $p < 0,05$ ).

Дослідження вмісту С-реактивного білка у сироватці крові тварин з бактеріально-імунним пародонтитом, що отримували кверцетин, засвідчив зниження в 1,31 раза, порівняно з тваринами із даною патологією на 14-ту добу експерименту без застосування флавонолу (табл. 3.8), але залишався вищим (в 1,13 раза) від показників інтактної групи тварин (рис. 3.13).

Таблиця 3.8 – Вміст С-реактивного білка в сироватці крові щурів за умови експериментального пародонтиту при застосуванні кверцетину ( $M \pm m$ )

Умови та показник досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	За умов корекції кверцетином
Тривалість експерименту (діб)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
С-реактивний білок, мг/л	$0,45 \pm 0,01$	$0,67 \pm 0,01$ $p_1 < 0,01$	$0,51 \pm 0,02$ $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.

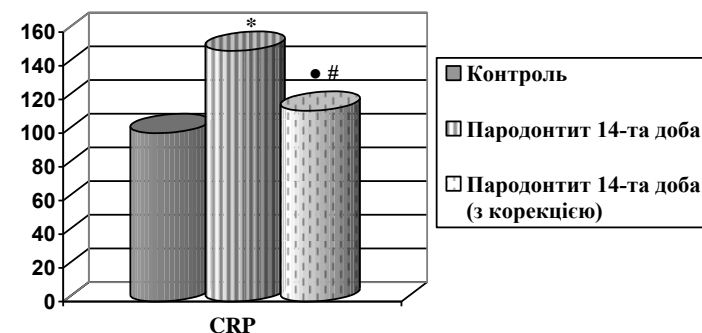


Рисунок 3.13 – Ефект кверцетину на вміст С-реактивного білка в сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

Отже, розвиток і перебіг запального процесу в пародонтальному комплексі супроводжується підвищенням фагоцитарної активності гранулоцитів крові за показниками фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу упродовж усього періоду формування запального вогнища в пародонтальному комплексі, що пов'язано з посиленням відповіді на антигену стимуляцію. Позитивний спонтанний тест з нітросинім тетразолієм нейтрофілів крові тварин із бактеріально-імунним пародонтитом вказує на підвищену кисень-залежну бактерицидну активність їх та наявність у крові активаторів, здатних підвищувати функціональну активність фагоцитозу. Зниження показників індукованого НСТ-тесту, резерву кисень-залежного метаболізму, коефіцієнта метаболічної активації нейтрофілів крові щурів із запальним процесом у пародонті є результатом виснаження метаболічних резервів даних клітин та порушень процесів фагоцитозу. Перебіг запального процесу в пародонті призводить до дезорганізації сполучної тканини пародонта, що супроводжується колагенолізом у його кістковій та м'яких тканинах з резорбцією альвеолярних відростків щелеп. Флавонол кверцетин знижав вміст



вільного оксипроліну у м'яких тканинах пародонта та кістки у тварин з пародонтитом, сприяв нормалізації системи вродженого клітинного імунітету за показниками фагоцитарної активності гранулоцитів у тварин з пародонтитом, що може бути ознакою стабілізації і згасання запального процесу. Він також стабілізував клітинну вроджену ланку резистентності організму в процесі перебігу, що проявлялося збільшенням диформазаанпозитивних клітин при активованому НСТ-тесті та зниженням при спонтанному НСТ-тесті у крові тварин, що може бути одним із індикаторів ефективного впливу його на дану патогенетичну ланку розвитку запального процесу в пародонтальному комплексі.

#### **РОЗДІЛ 4**

### **НЕКРОЗО-АПОПТИЧНІ ЗМІНИ У НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТАХ ТА МОНОНУКЛЕАРНИХ ФАГОЦИТАХ КРОВІ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

Основну роль у патогенезі хронічного пародонтиту відіграють переважно інфекційні фактори та неспроможність механізмів імунного захисту (клітинного вродженого та адаптивного) формувати адекватний характер розвитку і перебігу патологічного процесу в ротовій порожнині [290, 466, 477].

У процесі розвитку хронічного запалення з деструкцією періодонта і кісткової тканини імунна відповідь на мікроорганізми ротової порожнини реалізується нестандартним шляхом. У більшості процес протікає на тлі зниженого бактерицидного потенціалу фагоцитарних клітин, зокрема мононуклеарних фагоцитів та нейтрофільних гранулоцитів, поліклональної активності В-лімфоцитів, високого рівня антибактеріальних антитіл і дисфункції Т-лімфоцитів [405, 406]. Разом з тим відбувається розростання грануляцій, що відображає порушення проліферативних процесів, дисбаланс продукції цитокінів, розвиток гіпоергії та апоптозу з наступною загибеллю клітин [135, 283].

Дані дослідження, які стосуються вивчення динаміки показників анексин-позитивних (апоптоз) та некротизованих нейтрофільних гранулоцитів і мононуклеарних фагоцитів крові білих щурів, мітохондріального трансмембранного потенціалу у відповідь на антигену стимуляцію на 7-му, 14-ту та 30-ту добу експерименту в процесі розвитку запалення в пародонтальному комплексі. Також дані показники визначали на 14-ту добу після корекції з використанням кверцетину.

#### 4.1 Роль некрозо-апоптичних змін у мононуклеарних фагоцитах крові в механізмах розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

На даний час важливого значення в ініціації та розвитку запальних захворювань надається ролі апоптозу. При бактеріально-імунному пародонтиті спостерігається порушення балансу між проліферацією, некрозом та апоптозом мононуклеарних фагоцитів [291, 293].

Отриманні нами результати досліджень свідчать, що моноцити займають одну із ключових ланок у підтриманні локального імунітету і при контакті із антигенами піддаються явищам апоптозу. Таким чином, можна вважати, що рівень апоптозу мононуклеарних фагоцитів, який підвищується під дією апоптичних факторів, є одним із механізмів, що дозволяє контролювати розвиток і прогнозування запального процесу в пародонтальному комплексі.

Дослідження в цьому напрямку показали, що на ранньому етапі формування запального процесу в тканинах пародонтального комплексу, який включав період з 1-ої по 7-му добу експерименту, суттєво зростала загальна кількість ушкоджених моноцитарних клітин (у 1,68 раза), порівняно з даними контролю. При цьому високий рівень загибелі їх був пов'язаний, в основному, за рахунок мононуклеарних фагоцитів з ознаками пізнього некрозу / апоптозу, які перевищували у 2,22 раза показники інтактної групи (табл. 4.1, рис. 4.1).

Кількість клітин із ознаками апоптозу у даний період спостереження також була значно вища (в 1,58 раза), порівняно з контролем (рис. 4.2). На 14-ту добу спостереження загальна кількість клітин, що загинули, зменшилася в 1,23 раза, порівняно із 7-ою добою дослідження, але стосовно контролю збільшилася в 1,37 раза.

Разом з тим зменшилася кількість анексин-позитивних мононуклеарних фагоцитів (апоптоз) в 1,17 раза порівняно із 7-ою добою спостереження, проте залишалася вищою (в 1,34 раза), порівняно з даними контролю. Рівень некротизованих моноцитів на 14-ту добу експерименту (табл. 4.1, рис. 4.1). був

нижчим (в 1,49 раза) у порівнянні із даними 7-ої доби спостереження, проте залишався вищим відносно контролю в 1,72 раза.

Таблиця 4.1 – Інтенсивність некрозу та апоптозу моноцитів крові піддослідних тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту (M ± m)

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом		
		7	14	30
Тривалість експерименту (доби)	-	7	14	30
Кількість тварин	10	8	8	8
Апоптично змінені клітини, %	5,00 ± 0,02	7,89 ± 0,05 p <sub>1</sub> <0,01	6,72 ± 0,03 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	6,67 ± 0,05 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> >0,05
Некротично змінені клітини, %	0,95 ± 0,02	2,11 ± 0,06 p <sub>1</sub> <0,01	1,42 ± 0,07 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	1,21 ± 0,07 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,05
Клітини, що загинули, %	5,95 ± 0,03	10,00 ± 0,11 p <sub>1</sub> <0,01	8,14 ± 0,07 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	7,86 ± 0,09 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,05
Непошкоджені клітини, %	94,05 ± 0,03	90,00 ± 0,11 p <sub>1</sub> <0,01	91,86 ± 0,07 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	92,14 ± 0,09 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,05
Примітка. p <sub>1</sub> – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; p <sub>2</sub> – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження; p <sub>3</sub> – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.				

На 30-ту добу дослідження індукована загибель мононуклеарних фагоцитів відбувалася як шляхом некрозу, так і апоптозу, тобто зростання загальної кількості клітин, що загинули, перевищували контрольні значення в 1,33 і в 1,27 раза, відповідно.

Рівень анексин-позитивних мононуклеарних фагоцитів в крові виявився нижчим на 30-ту добу досліджу відносно даних на 7-му добу в 1,18 раза.

Кількість моноцитів з ознаками пізнього некрозу / апоптозу в порівнянні з 7-ою та 14-ою добою дослідження зменшилася в 1,74 раза та в 1,17 раза, відповідно.



Рисунок 4.1 – Динаміка некрозу та апоптозу мононуклеарних фагоцитів крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,05$ ); ▲ – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p > 0,05$ ).

Отже, перебіг експериментального бактеріально-імуного пародонтиту супроводжувався підвищенням вмісту анексин-позитивних (апоптоз) та некротизованих моноцитів, що пов'язано з посиленням інтенсивності їх утворення у відповідь на антигену стимуляцію.

#### 4.2 Роль некрозо-апоптичних змін у нейтрофільних гранулоцитах крові в механізмах розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту

Нашими дослідженнями встановлено, що за умов розвитку бактеріально-імуного пародонтиту відбувається адекватне періодам розвитку запального процесу зростання як фагоцитарної активності гранулоцитів крові піддослідних

тварин, так і індукованої загибелі нейтрофільних гранулоцитів крові. Якщо апоптоз розглядати з точки зору однієї з альтернатив клітинному поділу, що забезпечує гомеостаз запальних тканин, то можна припустити, що апоптоз приймає безпосередню участь у патогенезі пародонтиту [245].

У результаті досліджень некрозо-апоптичних процесів встановлено, що на ранньому етапі формування запального процесу в тканинах пародонтального комплексу, зростала загальна кількість клітин, що загинули (в 1,62 раза). При цьому високий рівень загибелі, в основному, був за рахунок нейтрофільних гранулоцитів з ознаками апоптозу, що перевищувало в 1,56 раза контрольні значення (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Рівень апоптично та некротично змінених нейтрофілів крові піддослідних тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту ( $M \pm m$ )

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом		
		7	14	30
Тривалість експерименту (доби)	-	7	14	30
Кількість тварин	10	8	8	8
Апоптично змінені клітини, %	6,29 ± 0,13	9,80 ± 0,13 $p_1 < 0,01$	9,13 ± 0,21 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$	9,02 ± 0,34 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$ ; $p_3 > 0,05$
Некротично змінені клітини, %	1,62 ± 0,05	2,97 ± 0,09 $p_1 < 0,01$	2,79 ± 0,16 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$	2,35 ± 0,10 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,05$
Клітини, що загинули, %	7,91 ± 0,16	12,78 ± 0,19 $p_1 < 0,01$	11,92 ± 0,36 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$	11,37 ± 0,40 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 > 0,05$
Непошкоджені клітини, %	92,09 ± 0,16	87,22 ± 0,19 $p_1 < 0,01$	88,08 ± 0,36 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$	88,63 ± 0,40 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 > 0,05$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження;  $p_3$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.

Кількість клітин із ознаками пізнього некрозу/апоптозу також була вища (в 1,83 раза), порівняно з інтактною групою.

На 14-ту добу кількість нейтрофілів із ознаками некрозу, що загинули, збільшилося підносно контролю в 1,51 раза (рис. 4.2), але зменшилася кількість нейтрофілів з апоптозом (в 1,07 раза) порівняно із 7-ю добою досліджу (рис. 4.2), проте порівняно з контролем рівень їх залишався вищим (в 1,45 раза).

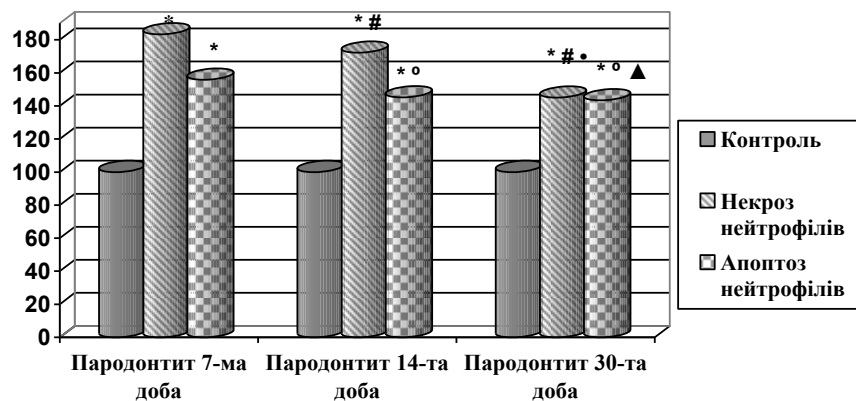


Рисунок 4.2 – Динаміка некрозу та апоптозу нейтрофільних гранулоцитів крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,05$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,05$ ); ▲ – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p > 0,05$ ).

Разом з тим при порівнянні показників некрозу нейтрофілів у групах спостереження на 7-му та 14-ту добу експерименту достовірних змін не виявлено, проте залишалися вищими відносно контролю (в 1,72 раза) на 14-ту добу досліджу. На 30-ту добу дослідження зростала (в 1,44 раза) загальна кількість нейтрофілів, що загинули шляхом некрозу, відносно контрольної групи. При цьому індукована загибель нейтрофільних гранулоцитів відбулася за рахунок як апоптозу, так і некрозу, показники яких перевищували контрольні значення відповідно в 1,43 і 1,45 раза. Кількість нейтрофілів з

ознаками апоптозу в порівнянні з 7-ю добою дослідження зменшилася в 1,09 раза і не відрізнялася від 14-ої доби. Рівень нейтрофільних гранулоцитів із ознаками пізнього некрозу / апоптозу в крові виявився нижчим на 30-ту добу досліджу відносно даних на 7-му та 14-ту добу спостереження – в 1,26 раза та в 1,19 раза, відповідно.

#### 4.3 Зміна мітохондріального трансмембранного потенціалу у моноцитах крові за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

Дослідження мітохондріального трансмембранного потенціалу показав, що у тварин на 7-му добу дослідження кількість клітин зі зниженим  $\Delta\psi_m$  серед моноцитів крові зростала у 2,37 раза, порівняно з контрольною групою (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Показники рівня мітохондріального трансмембранного потенціалу піддослідних тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту ( $M \pm m$ )

Групи тварин	Тривалість експерименту (діб)	Кількість тварин	Мітохондріальний трансмембранний потенціал ( $\Delta\psi_m$ ), %
Контроль. Інтактні тварини	-	10	$1,26 \pm 0,03$
Білі щурі з експериментальним пародонтитом	7	8	$2,98 \pm 0,04$ $p_1 < 0,01$
	14	8	$2,10 \pm 0,04$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
	30	8	$2,03 \pm 0,02$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01; p_3 > 0,05$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження;  $p_3$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.

В наступний період дослідження (14-та доба) кількість клітин зі зниженим  $\Delta\psi_m$  зменшилася в 1,42 раза, порівняно з показниками на 7-му добу експерименту, однак залишалася вищими в 1,67 раза порівняно з контролем (рис. 4.3). На 30-ту добу мітохондріальний трансмембранний потенціал моноцитів крові був нижчий від тварин на 7-му добу експерименту в 1,47 раза [60].

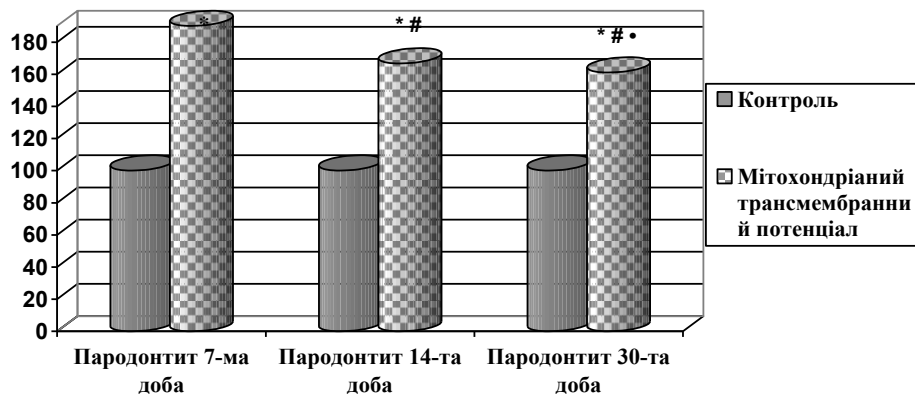


Рисунок 4.3 – Динаміка мітохондріального трансмембранного потенціалу моноцитів крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p > 0,05$ ).

#### 4.4 Вплив кверцетину на некрозо-апоптичні механізми за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

Дані результати досліджень стосуються впливу флавонолу кверцетину на показники рівня некротизованих і апоптично змінених мононуклеарних фагоцитів та нейтрофільних гранулоцитів крові, мітохондріального трансмембранного потенціалу на 14-ту добу розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту.

При формуванні запального процесу в тканинах пародонтального комплексу зростала загальна кількість ушкоджених нейтрофільних

гранулоцитів (на 50,7 %). При цьому високий рівень загибелі їх був пов'язаний, в основному, за рахунок нейтрофілів з ознаками некрозу, які перевищували на 72,2 % показники інтактної групи. Кількість клітин з ознаками апоптозу була вища (на 45,15 %), порівняно з контрольними значеннями (табл. 4.4).

Рівень анексин-позитивних нейтрофільних гранулоцитів крові після застосування кверцетину знижувався відносно даних 14-ої доби без корекції в 1,20 раза, проте залишася вищими в 1,22 раза, порівняно з контролем (рис. 4.4).

Таблиця 4.4 – Показники рівня некротично та апоптично змінених нейтрофільних гранулоцитів крові піддослідних тварин за умови експериментального пародонтиту при застосуванні кверцетину ( $M \pm m$ )

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	За умов корекції кверцетином
Тривалість експерименту (дів)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
Некротично змінені клітини, %	$1,62 \pm 0,05$	$2,79 \pm 0,09$ $p_1 < 0,01$	$2,21 \pm 0,13$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$
Апоптично змінені клітини, %	$6,29 \pm 0,13$	$9,13 \pm 0,21$ $p_1 < 0,01$	$7,64 \pm 0,25$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Клітини, що загинули, %	$7,91 \pm 0,16$	$11,92 \pm 0,36$ $p_1 < 0,01$	$9,85 \pm 0,35$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Непошкоджені клітини, %	$92,09 \pm 0,16$	$88,08 \pm 0,36$ $p_1 < 0,01$	$90,15 \pm 0,35$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.

Рівень нейтрофілів із ознаками некрозу на 14-ту добу дослідження (із проведеною корекцією) зменшилася в 1,26 раза відносно даних без введення флавонолу та залишалася вищими (в 1,36 раза) від показників контрольної групи тварин (рис. 4.4) [57].

Результати дослідження моноцитів на 14-ту добу показав подібний характер змін до нейтрофілів, тобто зростання загальної кількості клітин, що

загинули, відносно даних контрольної групи. При цьому індукована загибель мононуклеарних фагоцитів відбулася за рахунок як апоптозу, так і некрозу, показники яких перевищували контрольні значення (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Показники рівня некротично та апоптично змінених мононуклеарних фагоцитів крові піддослідних тварин за умови експериментального пародонтиту при застосуванні кверцетину ( $M \pm m$ )

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	За умов корекції кверцетином
Тривалість експерименту (діб)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
Некротично змінені клітини, %	$0,95 \pm 0,02$	$1,42 \pm 0,07$ $p_1 < 0,01$	$1,30 \pm 0,07$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$
Апоптично змінені клітини, %	$5,00 \pm 0,02$	$6,72 \pm 0,03$ $p_1 < 0,01$	$6,87 \pm 0,03$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$
Клітини, що загинули, %	$5,95 \pm 0,03$	$8,14 \pm 0,07$ $p_1 < 0,01$	$8,17 \pm 0,07$ $p_1 < 0,01; p_2 > 0,05$
Непошкоджені клітини, %	$94,05 \pm 0,03$	$91,86 \pm 0,07$ $p_1 < 0,01$	$91,83 \pm 0,07$ $p_1 < 0,01; p_2 > 0,05$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.

При дослідженні крові тварин даної групи виявлено незначне збільшення (в 1,02 раза) кількості анексин-позитивних мононуклеарних фагоцитів, порівняно із даними 14-ої доби спостереження (рис. 4.5), але їх рівень залишався досить високим відносно контролю (в 1,37 раза).

У тварин з бактеріально-імунним пародонтитом виявилося, що рівень некротизованих моноцитів у групі тварин з корекцією був нижчим (в 1,09 раза), порівняно із даними 14-ої доби у тварин без введення флавонолу (рис. 4.5), проте вони залишалися значно вищими відносно контролю (в 1,37 раза).

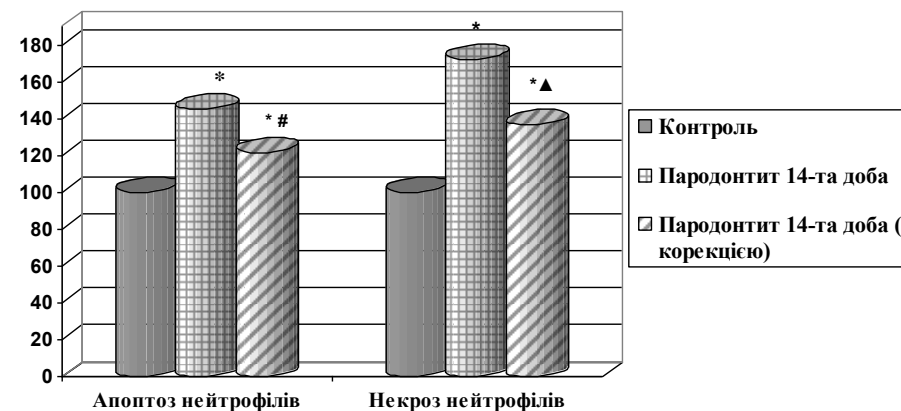


Рисунок 4.4 – Ефект кверцетину на розвиток апоптозу та некрозу нейтрофільних гранулоцитів крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ); ▲ – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,05$ ).

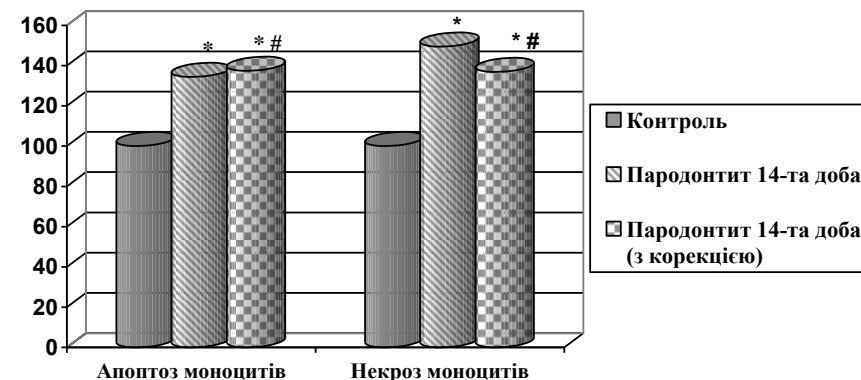


Рисунок 4.5 – Ефект кверцетину на розвиток апоптозу та некрозу мононуклеарних фагоцитів крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,05$ ).

Дослідження показників мітохондріального трансмембранного потенціалу ( $\Delta\psi_m$ ) моноцитів крові тварин з бактеріально-імунним пародонтитом, що отримували кверцетин, засвідчило їх зниження (в 1,13 раза), порівняно з даними 14-ої доби експерименту без введення флавонолу (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Показники мітохондріального трансмембранного потенціалу ( $\Delta\psi_m$ ) моноцитів крові піддослідних тварин за умови експериментального пародонтиту при застосуванні кверцетину ( $M \pm m$ )

Умови та показник дослідження	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	За умов корекції кверцетином
Тривалість експерименту (днів)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
Мітохондріальний трансмембранний потенціал ( $\Delta\psi_m$ ), %	$1,26 \pm 0,03$	$2,10 \pm 0,04$ $p_1 < 0,01$	$1,86 \pm 0,04$ $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.

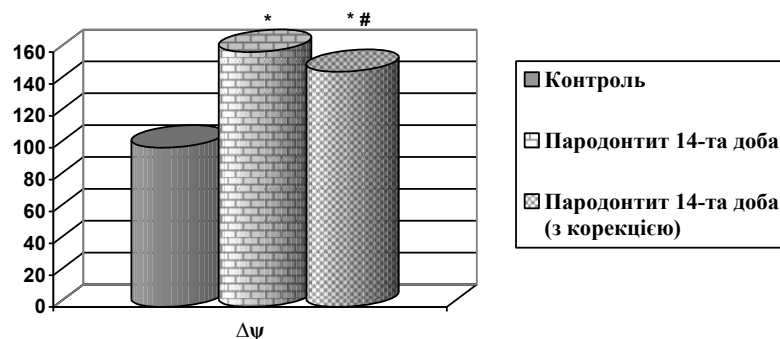


Рисунок 4.6 – Ефект кверцетину на зміни мітохондріального трансмембранного потенціалу моноцитів крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

Разом з тим зазначені показники на 14-ту добу розвитку запального процесу з корекцією залишалися значно вищими (в 1,48 раза) від показників контрольної групи тварин (див. рис. 4.6).

Отже, при експериментальному бактеріально-імунному пародонтиті в крові зростає кількість моноцитів та нейтрофілів з ознаками клітинної загибелі. Реалізація індукованої смерті клітин при даній патології відбувається переважно шляхом апоптозу. Перебіг пародонтиту супроводжується підвищенням вмісту алексин-позитивних (ранній апоптоз) та некротизованих мононуклеарних фагоцитів і нейтрофільних гранулоцитів, що пов'язано з посиленням інтенсивності їх утворення у відповідь на антигену стимуляцію і може свідчити про хронізацією запального процесу в пародонтальному комплексі. При цьому збільшується відсоток моноцитів крові зі зниженим мітохондріальним трансмембранним потенціалом, що свідчить про глибокі порушення окисного балансу в клітинах і дестабілізацію мітохондріальної мембрани. Кверцетин зменшує кількість моноцитів і нейтрофільних гранулоцитів крові з ознаками клітинної загибелі та знижує мітохондріальний трансмембранний потенціал при експериментальному пародонтиті, що є свідченням призупинення подальшого розвитку запальної реакції.

**РОЗДІЛ 5**  
**ПОРУШЕННЯ ОКСИДАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ І СИСТЕМИ**  
**АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ В МЕХАНІЗМАХ**  
**РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЇХ**  
**КОРЕКЦІЯ КВЕРЦЕТИНОМ**

У даному розділі висвітлюються питання, які стосуються вивчення особливостей процесів ліпопероксидації та стану антиоксидантного захисту в білих щурів у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту. З цією метою були проведені біохімічні дослідження показників активності вільнорадикальних (кисневих та азотних) процесів у сироватці крові, які оцінювали за вмістом ДК, ТК, продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального та основного характеру, ТБК-активних продуктів, сумарної кількості метаболітів нітроген (II) оксиду ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ) і стану системи антиоксидантного захисту, що визначали за активністю СОД, каталази, церулоплазміну, ферментів системи глутатіону (глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази) та відновленого глутатіону на 7-му, 14-ту та 30-ту добу дослідження при розвитку експериментального пародонтиту як до, так і після використання флавонолу кверцетину.

**5.1 Зміни активності пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові**

У результаті досліджень встановлено, що в ранньому періоді формування запального процесу в пародонтальному комплексі відбувалося надмірне накопичення в сироватці крові продуктів ліпопероксидації, про що свідчило зростання концентрації вмісту ДК (у 2,20 раза) і ТК (в 1,93 раза), відповідно, відносно контрольної групи експериментальних тварин (табл. 5.1, рис. 5.1). У подальшому, на 14-ту добу перебігу патологічного процесу, відбувалося поступове зниження рівня ДК (в 1,53 раза) і ТК (в 1,52 раза) у сироватці крові порівняно з групою тварин, що досліджувалися на 7-му добу експерименту, але

дані показники виявилися підвищеними відносно тварин інтактної групи (в 1,44 раза та в 1,26 раза, відповідно).

Таблиця 5.1 – Показники активності вільнорадикальних (кисневих та азотних) процесів у сироватці крові піддослідних тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту ( $M \pm m$ )

Умови та показник досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом		
Тривалість досліджу (діб)	-	7	14	30
Кількість тварин	10	8	8	8
ДК, ум. од./мл	2,383 ± 0,071	5,250 ± 0,242 $p_1 < 0,01$	3,431 ± 0,089 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	5,266 ± 0,141 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$ ; $p_3 < 0,01$
ТК, ум. од./мл	2,756 ± 0,022	5,310 ± 0,187 $p_1 < 0,01$	3,485 ± 0,107 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	5,338 ± 0,140 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$ ; $p_3 < 0,01$
ДК / ТК	0,86 ± 0,03	0,99 ± 0,02 $p_1 < 0,01$	1,00 ± 0,04 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$	0,99 ± 0,01 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$ ; $p_3 > 0,05$
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	2,555 ± 0,092	10,774 ± 0,122 $p_1 < 0,01$	8,066 ± 0,143 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	7,255 ± 0,103 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,01$
$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ , мкмоль/л	0,028 ± 0,001	0,192 ± 0,006 $p_1 < 0,01$	0,147 ± 0,003 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	0,102 ± 0,002 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,01$
ОМБ <sub>370</sub> , ммоль/л	0,48 ± 0,02	0,86 ± 0,01 $p_1 < 0,01$	0,65 ± 0,01 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	0,79 ± 0,03 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,01$
ОМБ <sub>430</sub> , ммоль/л	0,61 ± 0,01	1,07 ± 0,01 $p_1 < 0,01$	0,86 ± 0,01 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	0,89 ± 0,03 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 > 0,05$
ОМБ <sub>370</sub> / ОМБ <sub>370</sub>	0,79 ± 0,03	0,80 ± 0,01 $p_1 > 0,05$	0,76 ± 0,01 $p_1 > 0,05$ ; $p_2 < 0,05$	0,89 ± 0,01 $p_1 > 0,05$ ; $p_2 > 0,05$ ; $p_3 < 0,05$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей по відношенню до тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження;  $p_3$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.



Натомість, на 30-ту добу розвитку запального процесу в тканинах пародонтального комплексу вміст ДК у сироватці крові відносно 14-ї доби виявився вищим в 1,53 раза, а щодо контрольної групи – вищим у 2,21 раза.

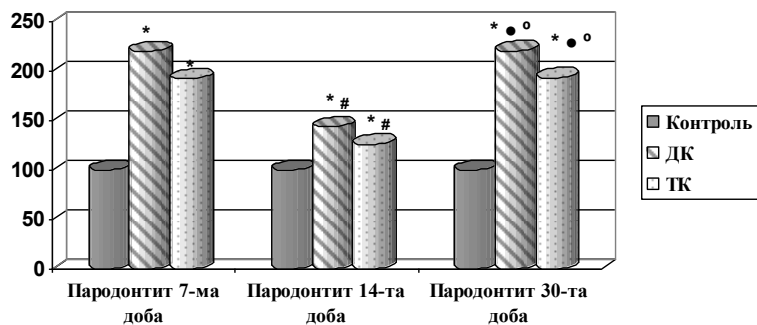


Рисунок 5.1 – Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p > 0,05$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ).

Вміст трієнових кон'югатів у даний період спостереження змінювався у тому ж напрямку, проте зростання концентрації їх у сироватці крові було менш вираженим – в 1,53 раза, порівняно із показниками на 14-ту добу, та в 1,94 раза порівняно з контрольною групою.

Отримані дані свідчать про генерацію активних форм кисню на достатньо високому рівні, активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів протягом усього періоду формування запальної реакції, але з найбільш виразним ступенем у період розпаду запального процесу, що відповідало більш тяжкій клінічній картині саме в даній групі тварин. У більш пізній період розвитку пародонтиту, незважаючи на деяке послаблення інтенсивності ПОЛ, повного затухання запального процесу в тканинах пародонта не відбувалося, що може свідчити про його хронізацію.

Співвідношення вмісту ДК / ТК у сироватці крові збільшилося на 7-му добу дослідження (в 1,15 раза) в порівнянні із показниками контрольної групи і залишалось на тому ж рівні впродовж всієї тривалості експерименту, проте був вищим на 14-ту (в 1,16 раза) та 30-ту добу (в 1,15 раза) від показників інтактних тварин.

У результаті дослідження основного показника рівня пероксидного окиснення ліпідів – вмісту ТБК-активних продуктів також були виявлені значимі зміни (рис. 5.2). Зокрема, було встановлено, що на 7-му добу формування експериментального пародонтиту у щурів даний показник сироватки крові був вищим у 4,22 раза відносно контрольної групи.

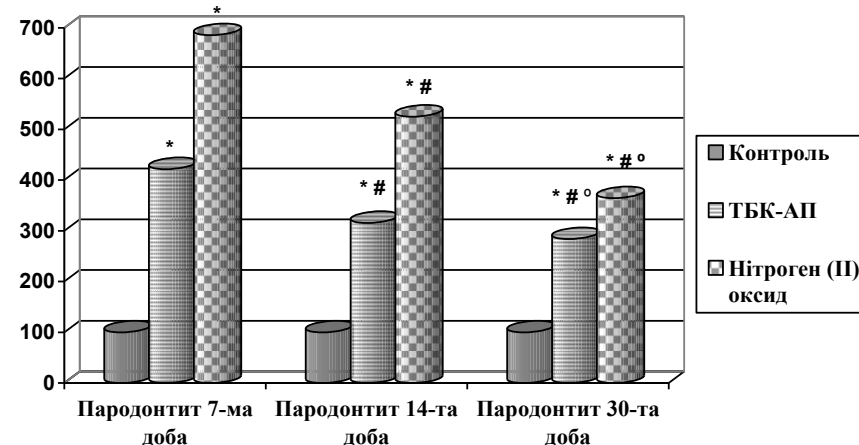


Рисунок 5.2 – Зміни вмісту ТБК-активних продуктів і нітроген (II) оксиду у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (в % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ).

На 14-ту добу формування експериментального пародонтиту спостерігалось поступове зниження рівня ТБК-активних продуктів (в 1,34 раза) у сироватці крові, порівняно із 7-му добу експерименту, але дані показники залишалися підвищеними відносно інтактної групи (3,16 раза), що вказувало на

значну активацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів протягом усього періоду формування запалення (див. табл. 5.1). На 30-ту добу експерименту вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові поступово зменшувався (в 1,49 раза та в 1,11 раза), відповідно, порівнюючи з тваринами 7-ої та 14-ої доби експерименту. Разом з тим концентрація їх у даний період виявилася вищою (у 2,84 раза), ніж в інтактної групи.

Дані показники активності ПОЛ засвідчили, що незалежно від періоду дослідження їх у процесі розвитку бактеріально-імунного експериментального пародонтиту, відбувається утворення та нагромадження проміжних токсичних продуктів ліпопероксидації у сироватці крові, які утворюються на різних етапах її ланцюгового розгалуження [78].

На ранньому етапі розвитку експериментального пародонтиту, на 7-му добу, підвищувався вміст у сироватці крові метаболітів нітроген (II) оксиду ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ), які відносять до нестабільних продуктів вільнорадикального окиснення, (у 6,86 раза, на 14-ту добу він дещо зменшився (в 1,31 раза), порівняно із 7-ою доброю, проте був вищим відносно інтактної групи тварин (у 5,25 раза) (див. рис. 5.2).

Можна стверджувати, що запальна реакція в пародонтальному комплексі в гострий період її розвитку стає джерелом утворення активних форм кисню, які здатні запускати каскад вільнорадикальних процесів з участю метаболітів NO-радикалу (див. табл. 5.1).

Враховуючи динаміку вмісту продуктів метаболізму нітроген (II) оксиду в сироватці крові експериментальних тварин з пародонтитом, слід зазначити, що вміст даної активної форми кисню на 30-ту добу досліджуваної перевищувала (у 3,64 раза) показники тварин контрольної групи. Проте дані виявились нижчими від показників, що були у щурів на 7-му (в 1,88 раза) та 14-ту (в 1,44 раза) добу досліджуваної, відповідно, що свідчить про продовження генерації NO, посилення активності вільнорадикальних процесів та порушення динамічної рівноваги із системою антиоксидантного захисту.

Важливим показником стабільності вільнорадикальних процесів є утворення окисної модифікації білків (ОМБ), у результаті чого активується протеоліз у протеосомах та підсилюються альтеративні зміни у вогнищі запалення [66, 408, 471, 514]. Окиснення амінокислот у складі білків викликає у них структурні зміни, які проявляються агрегацією, фрагментацією, а також підвищеною чутливістю до протеолізу [541]. Продукти ОМБ, порівняно з пероксидами ліпідів, стабільніші та мають здатність швидко метаболізуватися під дією низькомолекулярних антиоксидантів і пероксидаз [300, 472, 480].

Вміст продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального характеру (ОМБ<sub>370</sub>) збільшився на 7-му добу експерименту в 1,79 раза, а на 14-ту добу – в 1,35 раза, порівняно з інтактною групою (табл. 5.1), але на 14-ту добу відбулось зниження вмісту продуктів ОМБ<sub>370</sub> в сироватці крові порівняно з 7-ою добою у 1,32 раза (рис. 5.3).



Рисунок 5.3 – Зміни вмісту ОМБ<sub>370</sub> та ОМБ<sub>430</sub> у сироватці крові білих щурів в динаміці розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p > 0,05$ ); ● – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ▲ – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p > 0,05$ ).

На 30-ту добу розвитку пародонти ту відбулося зростання цих показників порівняно з 14-ою добою (в 1,22 раза) і був вищим відносно контрольної групи (в 1,65 раз).

На ранньому етапі розвитку пародонтиту (на 7-му добу) у сироватці крові збільшився вміст продуктів окиснювальної модифікації білків основного характеру (ОМБ<sub>430</sub>) в 1,75 раза, але на 14-ту добу дослідження він був менший в 1,24 раза, порівняно із показником на 7-му добу експерименту, проте залишався вищим відносно інтактної групи в 1,46 раза (рис. 5.3).

На 30-ту добу розвитку експериментального пародонтиту концентрація альдегідо- і кетонпохідних основного характеру збільшилася в 1,46 раза відносно контрольної групи.

Співвідношення альдегідо- та кетонпохідних нейтрального та основного характеру (див. табл. 5.1) у плазмі крові було збільшено у щурів на 7-му та 30-ту доби експериментального пародонтиту.

## 5.2. Стан системи антиоксидантного захисту організму в процесі розвитку бактеріально-імунного пародонтиту

Дослідження блоку показників, за яким характеризували стан ферментної ланки антиоксидантної системи (СОД, каталаза), а також показників неферментного антиоксидантного захисту – церулоплазмину і системи глутатіону, показало, що в процесі формування запального процесу активність антиоксидантних ферментів змінюється різноспрямовано залежно від тривалості та характеру дії патогенних чинників (табл. 5.2).

На ранньому етапі розвитку (на 7-му добу) спостерігалось зниження активності СОД у сироватці крові в 1,78 раза, але в подальші терміни відбувалося відновлення активності, проте вона не досягла значень інтактної групи і була нижча в 1,14 раза.

Таблиця 5.2 – Показники системи антиоксидантного захисту у сироватці крові піддослідних тварин в різні періоди розвитку експериментального пародонтиту (M ± m)

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом		
		7	14	30
Тривалість експерименту (дів)	-	7	14	30
Кількість тварин	10	8	8	8
СОД, ум. од./мл	2,294 ± 0,066	1,292 ± 0,048 p <sub>1</sub> <0,01	1,840 ± 0,040 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	2,013 ± 0,012 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01
Каталаза, мккат/л	0,118 ± 0,001	0,521 ± 0,008 p <sub>1</sub> <0,01	0,382 ± 0,008 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	0,337 ± 0,003 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01
СОД / Каталаза	19,56 ± 0,50	2,48 ± 0,11 p <sub>1</sub> <0,01	4,84 ± 0,18 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	5,98 ± 0,04 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01
Церулоплазмін, г/л	1,09 ± 0,01	3,09 ± 0,01 p <sub>1</sub> <0,01	2,70 ± 0,07 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	2,25 ± 0,07 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01
Відновлений глутатіон, ммоль/л	4,120 ± 0,002	2,293 ± 0,003 p <sub>1</sub> <0,01	3,160 ± 0,004 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	2,792 ± 0,003 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01
Глутатіон-редуктаза, ммоль/хв·л	0,490 ± 0,005	0,173 ± 0,003 p <sub>1</sub> <0,01	0,384 ± 0,005 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	0,283 ± 0,002 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01
Глутатіон-пероксидаза, ммоль/хв·л	0,594 ± 0,003	0,381 ± 0,005 p <sub>1</sub> <0,01	0,535 ± 0,006 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	0,461 ± 0,009 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01
Примітка. p <sub>1</sub> – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин; p <sub>2</sub> – достовірність відмінностей по відношенню до тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження; p <sub>3</sub> – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.				

Активність одного з ключових ферментів антиоксидантного захисту – каталази (табл. 5.2) на ранньому етапі розвитку пародонтиту була підвищена у сироватці крові, порівняно з контролем у 4,42 раза. На 14-ту добу відбулося

зниження її активності в 1,36 раза порівняно з групою тварин на 7-му добу експерименту, але відносно контрольної групи даний показник утримувався на досить високому рівні (перевищивши у 3,24 раза), що засвідчує про більш значне використання пулу даного фермента із збереженням резервних можливостей для антиоксидантного захисту (рис. 5.4).

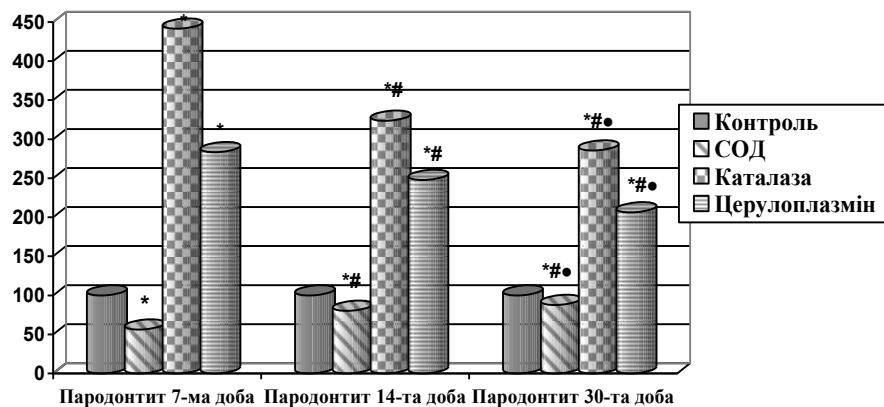


Рисунок 5.4 – Активність каталази та вміст церулоплазміну в сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ).

У подальшому, на 30-ту добу розвитку запального процесу в тканинах пародонтального комплексу, рівень активності каталази в сироватці крові зменшився порівняно із показниками на 7-му (в 1,55 раза) та 14-ту добу (в 1,13 раза) та відносно контрольної групи активність її в сироватці крові була підвищеною у 2,86 раза.

Співвідношення СОД / Каталаза у тварин з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом на 7-му добу дослідження зменшилось у 7,89 раза, порівняно з інтактними тваринами. На 14-ту добу дослідження воно було в 1,95 раза вищим за показники попереднього періоду (табл. 5.5), проте залишалось нижчим відносно контролю (у 4,04 раза).

Отримані на даному етапі експерименту дані свідчать про більш значну напруженість однієї ланки і послаблення іншої, що веде до порушення узгодженості в роботі антиоксидантних ферментів і зниження рівня антирадикального захисту тканин [311]. На 30-ту добу експерименту він (рис. 5.5) підвищився відносно даних на 7-му та 14-ту добу експерименту у 2,41 раза та в 1,24 раза, відповідно, але залишився нижчим порівняно з інтактними тваринами (у 3,27 раза).



Рисунок 5.5 – Зміни співвідношення СОД / Каталаза в сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ).

Важливим елементом антиоксидантного захисту також є церулоплазмін (фероксидаз) – мідьвмісний білок, який аналогічно до супероксиддисмутази проводить реакцію дисмутації, але на відміну від СОД, що захищає внутрішньоклітинні структури, функціонує і знешкоджує активні форми кисню в крові, запобігаючи перекисному окисненню ліпідів клітинних мембран [492].

Вміст церулоплазміну у плазмі крові на 7-му добу дослідження підвищився у 2,84 раза відносно контрольної групи (див. табл. 5.2). На 14-ту

добу вміст його зберігався на високому рівні, перевищуючи у 2,48 раза у контрольної групи (рис. 5.4) та 7-ї доби експерименту в 1,14 раза.

На 30-ту добу вміст даного антиоксиданта в крові зменшився порівняно з 7-ою та 14-ою добою в 1,37 раза в 1,20 раза, відповідно, і разом з тим був більший, ніж у контрольних тварин у 2,06 раза.

Поряд із тим відбулися зміни активності глутатіонової системи – відновленого глутатіону та ферментів – глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази (рис. 5.6). При цьому на 7-му добу розвитку експериментального пародонтиту вміст відновленого глутатіону у крові був нижчим від показників інтактних тварин в 1,80 раза.

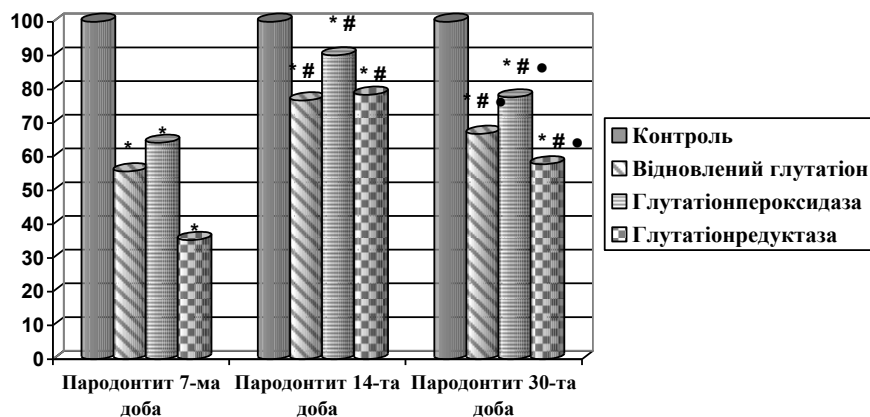


Рисунок 5.6 – Динаміка активності глутатіонової системи у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ).

На 14-ту добу експерименту вміст його в сироватці крові підвищився в 1,38 раза, порівняно з групою тварин, що досліджувалися на 7-му добу розвитку запального процесу, проте даний показник був нижче порівняно з інтактною групою в 1,30 раза. На 30-ту добу розвитку запального процесу в пародонтальному комплексі вміст відновленого глутатіону в сироватці крові

продовжував знижуватися (в 1,13 раза) відносно групи тварин 14-ї доби, але порівняно із 7-ою добою дослідження був вищим (в 1,22 раза). Проте порівняно з контрольною групою рівень його в сироватці крові залишався на досить низькому рівні (був меншим в 1,48 раза) (див. табл. 5.2).

Активність глутатіонпероксидази у тварин із запаленням в пародонтальному комплексі була нижчою на 7-му, 14-ту та 30-ту добу експерименту, порівняно з контрольними значеннями (див. табл. 5.2).

Зокрема, у групі тварин, що були на 7-му добу розвитку пародонтиту, активність глутатіонпероксидази була нижча в 1,56 раза, порівняно з контрольними (рис. 5.6), на 14-ту добу експерименту спостерігалось підвищення показника (в 1,40 раза) порівняно з попереднім терміном дослідження. Проте у цей термін активність даного фермента була нижчою від контрольних значень (в 1,11 раза). На 30-ту добу активність глутатіонпероксидази знизилася порівняно з 14-ою добою в 1,16 раза та контролем (в 1,29 раза), але залишалася на більш високому рівні (в 1,21 раза), порівняно із 7-ою добою дослідження.

Активність глутатіонредуктази на 7-му добу експерименту виявилася нижчою (у 2,83 раза) порівняно з контролем (рис. 5.6). При цьому на 14-ту добу, порівняно з попереднім терміном дослідження, спостерігалось підвищення показника у 2,22 раза, але він був нижчим від контрольних значень (в 1,28 раза). На 30-ту добу перебігу пародонтиту активність фермента ще більш знизилася, порівняно із 14-ою добою в 1,36 раза, проте була вищою в порівнянні із 7-ою добою в 1,64 раза, відповідно. На 30-ту добу активність глутатіонредуктази виявилася нижчою від інтактних тварин в 1,73 раза.

Таким чином, отримані дані, що стосуються змін активності системи глутатіону в усіх досліджуваних термінах розвитку і перебігу експериментального пародонтиту, свідчать про його участь в механізмах розвитку даної патології.

### 5.3 Вплив кверцетину на рівень продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту в сироватці крові за умов розвитку експериментального пародонтиту

Застосування антиоксиданта флавоноїдного походження кверцетину впродовж 7-ми днів призводило до зниження вмісту дієнових кон'югатів в 1,23 раза та трієнових кон'югатів – в 1,18 раза у сироватці крові проти групи тварин з запаленням в пародонтальному комплексі у такий же термін, які не отримували даного препарату, що свідчить про його стабілізуючий вплив на процеси окисдації ліпідів та перебіг запального процесу (рис. 5.7, табл. 5.3).

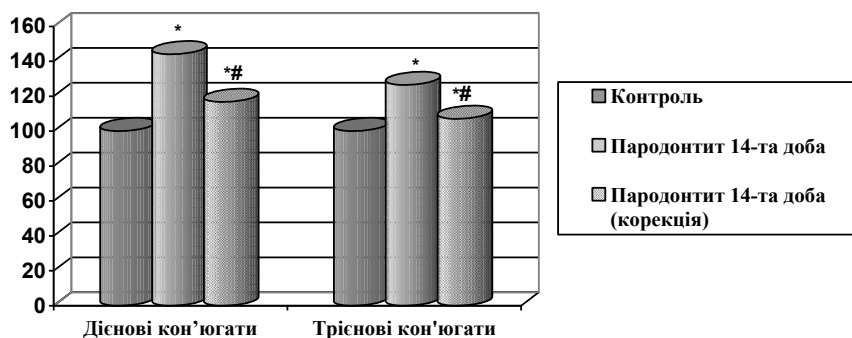


Рисунок 5.7 – Порівняльна динаміка вмісту дієнових і трієнових кон'югатів у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту та при корекції кверцетином (в % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції кверцетином ( $p < 0,01$ ).

Слід при цьому відмітити, що рівні даних продуктів пероксидації після проведеної корекції все ж таки залишалися вищими від показників контрольної групи щурів – ДК в 1,17 раза, ТК – в 1,07 раза, відповідно.

З використання кверцетину знижувався рівень альдегідо- та кетонпохідних нейтрального характеру (ОМБ<sub>370</sub>) у сироватці крові в 1,07 раза, порівняно з показниками 14-ої доби, які не отримували флавонолу, що сприяло

зниженню проявів оксидативного стресу (табл. 5.3, рис. 5.8). Проте вони залишалися вищими від показників контрольної групи щурів (в 1,27 раза).

Таблиця 5.3 – Показники активності вільнорадикальних (кисневих та азотних) процесів у сироватці крові піддослідних тварин за умови експериментального пародонтиту та при корекції ( $M \pm m$ )

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	З корекцією кверцетином
Тривалість експерименту (діб)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
ДК (ум. од./мл)	2,383 ± 0,071	3,431 ± 0,089 $p_1 < 0,01$	2,781 ± 0,030 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
ТК (ум. од./мл)	2,756 ± 0,022	3,485 ± 0,107 $p_1 < 0,01$	2,949 ± 0,021 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
ДК / ТК	0,86 ± 0,03	1,00 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	0,94 ± 0,01 $p_1 < 0,05$ ; $p_2 > 0,01$
ОМБ <sub>370</sub> , ммоль/л	0,48 ± 0,02	0,65 ± 0,01 $p_1 < 0,01$	0,61 ± 0,02 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$
ОМБ <sub>430</sub> , ммоль/л	0,61 ± 0,01	0,86 ± 0,01 $p_1 < 0,01$	0,75 ± 0,01 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
ОМБ <sub>370</sub> / ОМБ <sub>370</sub>	0,79 ± 0,03	0,76 ± 0,01 $p_1 > 0,05$	0,76 ± 0,01 $p_1 > 0,05$ ; $p_2 < 0,01$
ТБК-АП, мкмоль/л	2,555 ± 0,092	8,066 ± 0,143 $p_1 < 0,01$	6,374 ± 0,045 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
NO <sub>2</sub> -аніон, мкмоль/л	0,028 ± 0,001	0,147 ± 0,003 $p_1 < 0,01$	0,081 ± 0,003 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.

Концентрація альдегідо- і кетонпохідних основного характеру (ОМБ<sub>370</sub>) на 14-ту добу у тварин, які не отримували препарат, даний показник виявився нижчим в 1,15 раза. Проте рівень його був вищим відносно контрольної групи тварин (в 1,23 раза).

Співвідношення альдегідо- та кетонпохідних нейтрального та основного характеру ( $ОМБ_{370} / ОМБ_{430}$ ) у сироватці крові виявилось підвищеним в 1,08 раза на 14-ту добу після введення кверцетину, порівняно з даними у щурів, яким не вводили антиоксидант. Проте порівняно з контролем дані зміни виявились невірніми ( $p > 0,05$ ).

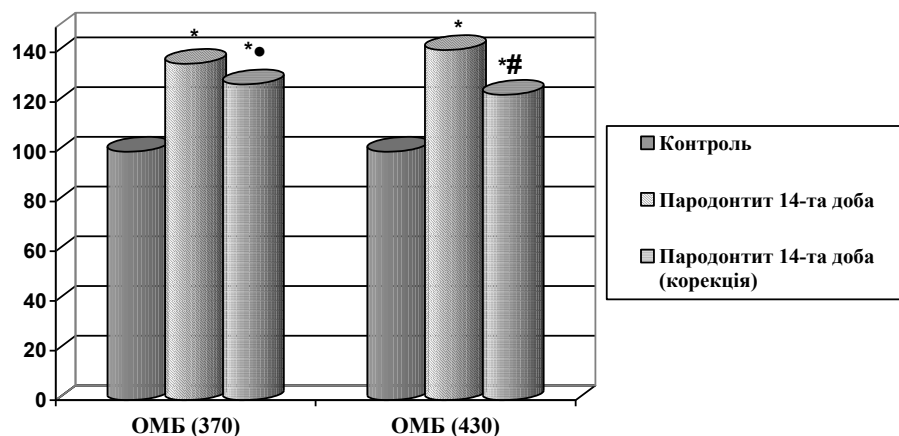


Рисунок 5.8 – Порівняльна динаміка вмісту  $ОМБ_{370}$  і  $ОМБ_{430}$  у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту та при корекції кверцетином (в % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції кверцетином ( $p < 0,01$ ), • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції кверцетином ( $p < 0,05$ ).

Вміст ТБК-активних продуктів, що відносяться до вторинних метаболітів, змінювався (рис. 5.9, див. табл. 5.3) у підослідних тварин, яким вводили кверцетин, починаючи від 7-ої доби і завершуючи на 14-ту добу експерименту, знижувався у сироватці крові в 1,27 раза, порівняно з таким же терміном у тварин без введення препарату, але залишався підвищеним у 2,49 раза, відносно контрольних тварин.

Застосування кверцетину приводило до істотних змін вмісту продуктів метаболізму нітроген (II) оксиду в сироватці крові експериментальних тварин з пародонтитом (табл. 5.3, рис. 5.9).

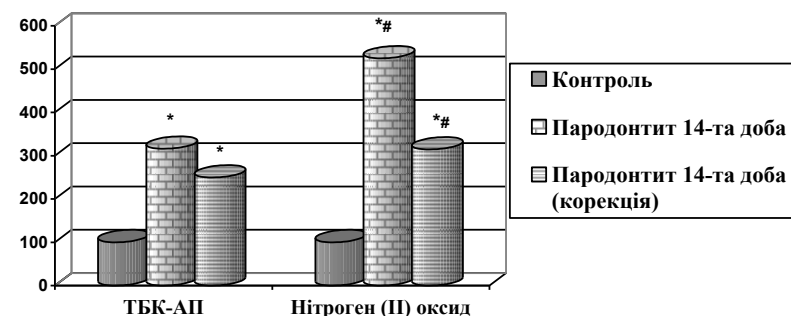


Рисунок 5.9 – Порівняльна динаміка вмісту ТБК-активних продуктів і метаболітів нітроген (II) оксиду у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту та при корекції кверцетином (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції кверцетином ( $p < 0,01$ ).

Кверцетин ефективно впливав не тільки на перебіг запального процесу в тканинах пародонта, але і знижував рівень NO в сироватці крові (в 1,82 раза), відносно тварин з експериментальним пародонтитом на 14-ту добу без корекції, що свідчить про зниження динамічної рівноваги між системою антиоксидантного захисту та вільнорадикальних процесів в організмі. Разом з тим показник не досягав величин контрольної групи і був вищим у 2,89 раза.

У період розпаду експериментального пародонтиту (на 14-ту добу дослідження) активність СОД у сироватці крові була знижена на 19,8 %, порівняно із показниками контрольної групи (рис. 5.10).

Застосування кверцетину призвело до підвищення активності СОД у сироватці крові в 1,13 раза, порівняно з таким показником тварин із пародонтитом на 14-ту добу, які не отримували цієї речовини, що свідчить про його здатність активізувати ферментативну ланку антиоксидантного захисту (табл. 5.4). Проте вони виявились все ж таки нижчими від показників контрольної групи щурів (в 1,11 раза).

Таблиця 5.4 – Система антиоксидантного захисту у сироватці крові підослідних тварин за умови експериментального пародонтиту та при корекції ( $M \pm m$ )

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	За умов корекції кверцетином
Тривалість експерименту (дів)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
СОД, ум. од./мл	2,294 ± 0,066	1,840 ± 0,040 $p_1 < 0,01$	2,071 ± 0,019 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$
Каталаза, мккат/л	0,118 ± 0,001	0,382 ± 0,008 $p_1 < 0,01$	0,590 ± 0,019 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
СОД / Каталаза	19,56 ± 0,50	4,84 ± 0,18 $p_1 < 0,01$	3,54 ± 0,12 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Церулоплазмін, г/л	1,09 ± 0,01	2,70 ± 0,07 $p_1 < 0,01$	1,36 ± 0,08 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Відновлений глутатіон, ммоль/л	4,120 ± 0,002	3,160 ± 0,004 $p_1 < 0,01$	3,881 ± 0,002 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Глутатіонредуктаза, ммоль/хв·л	0,490 ± 0,005	0,384 ± 0,005 $p_1 < 0,01$	0,445 ± 0,003 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Глутатіонпероксидаза, ммоль/хв·л	0,594 ± 0,003	0,535 ± 0,006 $p_1 < 0,01$	0,582 ± 0,004 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$
Примітка. $p_1$ – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; $p_2$ – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.			

Активність каталази в експериментальних тварин з пародонтитом при дії кверцетину підвищувалась в сироватці крові (в 1,54 раза), порівняно з тваринами на 14-ту добу, які не отримували засіб (табл. 5.4, рис. 5.11). Разом з тим після введення кверцетину активність ферменту залишалася значно вищою відносно контрольної групи (у 5,00 разів).

Після застосування кверцетину співвідношення СОД / Каталаза виявилось ще нижчим (в 1,37 раза), порівняно з тваринами без корекції, і меншим у 5,53 раза відносно показників інтактних тварин (табл. 5.4). Даний факт може свідчити про різну співвідносну роль досліджуваних ферментів у

системі антиоксидантного захисту. У досліджуваний термін розвитку запального процесу кверцетин не знижував активність каталази, а навіть продовжував стимулювати, на відміну від супероксиддисмутази.

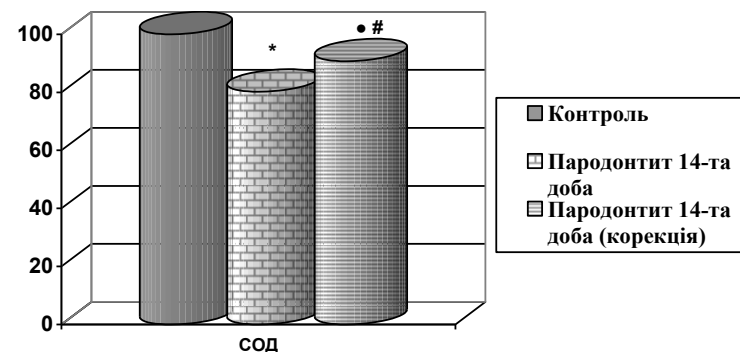


Рисунок 5.10 – Порівняльна динаміка активності СОД у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту та при корекції кверцетином (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

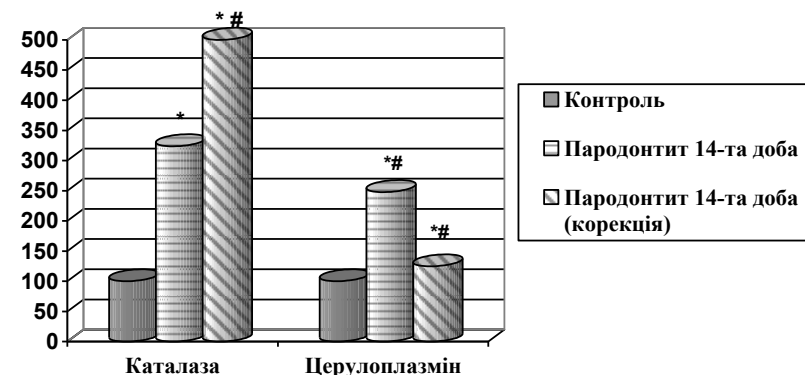


Рисунок 5.11 – Порівняльна динаміка активності каталази у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту та при корекції кверцетином (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).



Даний факт може свідчити про різну співвідносну роль досліджуваних ферментів у системі антиоксидантного захисту. У досліджуваній термін розвитку запального процесу кверцетин не знижував активність каталази, а навіть продовжував стимулювати, на відміну від супероксиддисмутази.

Введення кверцетину тваринам із пародонтитом знижувало вміст церулоплазміну в плазмі крові в 1,99 раза, порівняно із 14-ою добою у тварин без введення препарату (див. табл. 5.4, рис. 5.11). Разом з тим вміст його в плазмі крові досліджуваної групи тварин за даних умов не досягав контрольних величин і залишався вищим в 1,25 раза.

У механізмах розвитку та перебігу запальних процесів велика увага надається ключовій ланці антиоксидантного захисту, що входить до складу неферментної ланки, – відновленому глутатіону, який забезпечує функціонування інших елементів антиоксидантного статусу [314].

Застосування кверцетину підвищувало вміст відновленого глутатіону в сироватці крові в 1,23 раза, порівняно з показником у групі тварин із пародонтитом, але не отримувала цього засобу (на 14-ту добу дослідження) (див. табл. 5.4, рис. 5.12). Проте повного відновлення вмісту глутатіону в сироватці крові не відбулося і рівень його залишився в 1,06 раза нижче, ніж у контрольній групі. Кверцетин ефективно впливав не тільки на перебіг запального процесу в пародонтальному комплексі, але і підвищував активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази в сироватці крові (в 1,09 разата в 1,16 раза, відповідно), відносно тварин з пародонтитом на 14-ту добу без корекції (див. табл. 5.4, рис. 5.12).

Разом з тим дані активності глутатіонпероксидази після введення кверцетину не досягали рівня контрольної групи (були меншими в 1,02 раза). Аналогічний характер змін проявлявся і при дослідженні активності глутатіонредуктази за умов застосування флавонолу, тобто у порівнянні із даними інтактної групи досліджуваних тварин активність даного ензиму залишилася зниженою в 1,10 раза.

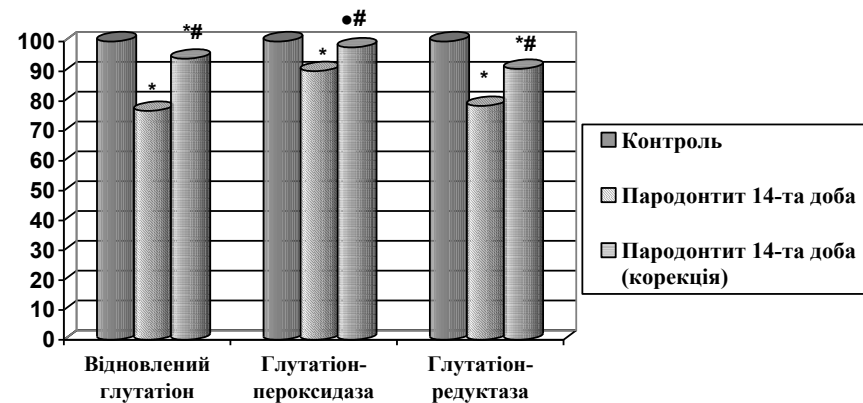


Рисунок 5.12 – Порівняльна динаміка активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту та при корекції кверцетином (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

Отже, дослідженні нами дані дають підставу стверджувати, що використання флавонолу кверцетину свідчать про його стабілізуючий вплив на процеси вільнорадикального окиснення та виявляють позитивний коригуючий вплив на вміст у сироватці крові ДК і ТК, ТБК-активних продуктів, ОМБ, нітроген (II) оксиду та на активність ферментного і неферментного антиоксидантного захисту за умов експериментального бактеріально-імунного пародонтиту.

Таким чином, у динаміці розвитку запального процесу пародонтального комплексу з бактеріально-імунним компонентом нагромаджуються продукти пероксидації ліпідів, що впливає на характер перебігу і завершення запального процесу. Значне збільшення вмісту ДК, ТК і ТБК-активних продуктів у гострий період (на 7-му добу експерименту) та тимчасове зменшення на 14-ту добу і подальше підвищення на 30-ту добу експерименту вказує на неоднакову роль активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у певні періоди

розвитку запалення, що залежить від домінування в механізмах формування його бактеріального та імунного компонентів. Збереження на високому рівні продуктів ліпідної пероксидації, метаболітів нітроген (II) оксиду, окисної модифікації білків нейтрального та основного характеру в сироватці крові експериментальних тварин з пародонтитом є свідченням підсиленням альтеративних процесів. Запальний процес тканин пародонтального комплексу, зумовлений поєднаним впливом бактеріальних та імунних чинників, супроводжується динамічними змінами активності системи антиоксидантного захисту, що проявляється підвищеною реакцією ферментативної і неферментативної ланки на стадії ранніх проявів (7-14-та доба) з подальшим пригніченням у пізній період (30-та доба). Інтенсивність і характер змін антиоксидантного потенціалу плазми крові за умов експериментального пародонтиту залежить від характеру альтеративних процесів у вогнищі запалення, що обумовлюється формуванням спочатку бактеріального, пізніше – імунного процесу, а також тривалості його перебігу. У механізмах розвитку, перебігу та завершення експериментального бактеріально-імунного пародонтиту провідну роль відіграють динамічні зміни антиоксидантного потенціалу, про що свідчить відповідна послідовність і спрямованість змін у різні періоди, починаючи від гострого прояву запального процесу із збереженням його на високому рівні і до виснаження і хронізації патологічного процесу. Флавонол кверцетин стабілізує прооксидантно-антиоксидантну систему в процесі перебігу пародонтиту, що проявляється зниженням вмісту дієнових, трієнових кон'югатів, ОМБ нейтрального та основного характеру, метаболітів нітроген (II) оксиду, вмісту ТБК-активних продуктів, відновлення активності супероксиддисмутази та зниження концентрації церулоплазміну, з підвищенням активності глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази та вмісту відновленого глутатіону в сироватці крові тварин, що сприяє стаціонарному перебігу запального процесу.

## **РОЗДІЛ 6**

### **РОЛЬ ПОРУШЕНЬ В-КЛІТИННОЇ ЛАНКИ АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ЦИТОКІНОГЕНЕЗУ В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КВЕРЦЕТИНОМ**

Як відомо, імунна система приймає участь у забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму завдяки синтезу аутоантитіл, які специфічно зв'язують ендogenousні сполуки, нейтралізуючи їх патогенну дію, тим самим виконуючи захисну роль. З'ясування характеру порушень імунологічних процесів дозволить встановити роль однієї із важливих ланок, що приводить до пошкодження структур пародонтального комплексу та веде до формування запального процесу різного ступеня розвитку [106, 525]. Реакція гуморального адаптивного імунітету опосередкована імуноглобулінами (Ig A, Ig M, Ig G), відносно тканинних і бактеріальних антигенів має динамічний і не завжди носить стандартний і строго визначений характер внаслідок специфічності впливу антигенного стимулу і хелперного сигналу [59, 295, 325]. Однією з важливих біологічних функцій імуноглобуліну є зв'язування антигену та утворення циркулюючого імунного комплексу (ЦІК), що залежить від їх властивостей та локалізації, а також включення каскаду сигнальних посередників [330].

Цитокіни займають одну із провідних ролей у розвитку та підтримці запального процесу. Саме завдяки прозапальним цитокінам та хемокінам відбувається надходження у місце запалення інтактних моноцитів, гранулоцитів і лімфоцитів [328]. Своєю чергою цитокінова мережа є тонко збалансованим саморегульованим механізмом, в якій активність одних компонентів контролюється і регулюється іншими її компонентами. Частина цитокінів має ефекторні властивості й здатні викликати деструктивні процеси в тканинах [343]. Відомо, що спровокований якими-небудь чинниками дисбаланс у цитокіновій мережі може обтяжувати перебіг захворювання, надавати йому

нові риси, вносити особливості до його патогенезу [319]. Визначено прогностично значимі цитокіни, показники яких дозволяють прогнозувати перебіг бактеріально-імунного пародонтиту та оцінювати ефективність проведеної терапії.

У даному розділі висвітлюються питання, які стосуються вивчення особливостей імунологічної реактивності організму та прозапальних і протизапальних цитокінів у процесі розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту в білих щурів. З цією метою були проведені дослідження імуноглобулінів класів А, М, G, циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові на 7-му, 14-ту та 30-ту добу експерименту в процесі розвитку запалення в пародонтальному комплексі, а також визначено прогностично значимі цитокіни (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$ ), показники яких дозволяють прогнозувати перебіг бактеріально-імунного пародонтиту та оцінити ефективність проведеної терапії. Аналогічні показники визначали на 14-ту добу після корекції з використанням кверцетину.

### 6.1 Зміни показників гуморальної ланки адаптивного імунітету в динаміці розвитку експериментального пародонтиту

При дослідженні гуморальної ланки імунного захисту встановлено зміни ряду показників імунного статусу [294]. Зокрема, дослідження стосувалися гуморальних факторів місцевого захисту, до яких відносяться імуноглобуліни класів А, М, G, які опосередковано вказують на стан гуморальної ланки імунної системи. Іg А, М, G, а також циркулюючі імунні комплекси, поряд з тим активують систему комплементу і є одним з медіаторів ендогенної інтоксикації [348, 359, 367]. Активація системи комплементу як класичним, так і альтернативним шляхом є важливою патогенетичною ланкою в розвитку експериментального пародонтиту [356]. При цьому було встановлено, що вміст зазначених імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів змінювався різноспрямовано залежно від тривалості дії патогенних факторів.

Так, на 7-му добу розвитку експериментального пародонтиту вміст Іg А в сироватці крові підвищився в 1,15 раза, відносно контрольної групи (табл. 6.1, рис. 6.1).

Таблиця 6.1 – Вміст імуноглобулінів класів А, М, G та ЦІК у сироватці крові піддослідних тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту (M  $\pm$  m)

Умови та показник досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом		
		7	14	30
Тривалість експерименту (діб)	-	7	14	30
Кількість тварин	10	8	8	8
Імуноглобулін А (г/л)	1,301 $\pm$ 0,002	1,495 $\pm$ 0,003 p <sub>1</sub> <0,01	1,463 $\pm$ 0,010 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	1,435 $\pm$ 0,012 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,05
Імуноглобулін М (г/л)	1,196 $\pm$ 0,020	1,434 $\pm$ 0,018 p <sub>1</sub> <0,01	1,688 $\pm$ 0,006 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	1,665 $\pm$ 0,006 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,05
Імуноглобулін G (г/л)	1,315 $\pm$ 0,001	2,475 $\pm$ 0,004 p <sub>1</sub> <0,01	1,990 $\pm$ 0,002 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	2,472 $\pm$ 0,004 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> >0,05; p <sub>3</sub> <0,01
Циркулюючі імунні комплекси (ум.од.)	56,800 $\pm$ 1,731	103,375 $\pm$ 2,203 p <sub>1</sub> <0,01	86,250 $\pm$ 1,962 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	75,500 $\pm$ 1,722 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01

Примітка. p<sub>1</sub> – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; p<sub>2</sub> – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження; p<sub>3</sub> – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.

У даний період спостереження відбулося подібне спрямування змін також з боку вмісту імуноглобулінів класів М та G, тобто збільшення в 1,20 раза і в 1,88 раза, відповідно, у порівнянні з показниками інтактних тварин (табл. 6.1).

У більш пізньому періоді, на 14-ту добу, вміст імуноглобулінів класів А та G змінився у протилежному напрямку, тобто зменшився в 1,02 раза та в 1,24

раза, відповідно, порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту, проте вони виявилися вищими відносно інтактної групи тварин (в 1,13 раза та в 1,51 раза), відповідно (рис. 6.1).

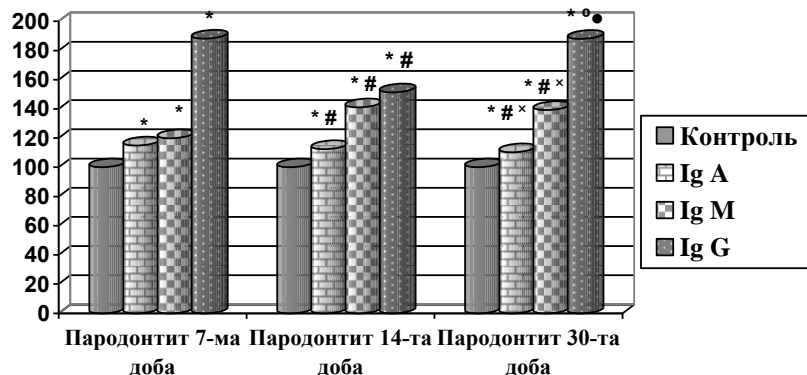


Рисунок 6.1 – Динаміка концентрації імуноглобулінів у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p > 0,05$ ); ● – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ); \* – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,05$ ).

Концентрація Ig M у сироватці крові експериментальних тварин з пародонтитом на 14-ту добу дослідження продовжував зростати, порівнюючи із показниками на 7-му добу (в 1,18 раза) та перевищував його у тварин контрольної групи в 1,41 раза. Оскільки Ig M першим продукується у відповідь на гостру інфекцію, то збільшення концентрації його у сироватці крові відображає переважно гострий інфекційний процес.

У більш пізній період, на 30-ту добу розвитку експериментального пародонтиту, спостерігалось незначне зниження рівня Ig A (див. рис. 6.1), що в 1,02 раза було менше, порівнюючи з показником крові у тварин з пародонтитом на 14-ту добу експерименту та в 1,04 раза відносно піддослідних тварин 7-ої доби. Збереження на високому рівні даного показника, порівняно з

контрольною групою (в 1,10 раза), свідчило про досить високу активність запальної реакції.

На 30-ту добу концентрація Ig M зменшувалася, подібно до Ig A, тобто, але із меншою виразністю (в 1,01 раза), порівняно з 14-ою добою, була вищою від показника 7-ої доби дослідження в 1,16 раза та перевищувала контроль в 1,39 раза. Також, на 30-ту добу, виявлено підвищення вмісту Ig G (в 1,24 раза) у порівнянні з 14-ою добою, що значно перевищувало дані контрольної групи (в 1,88 раза).

Однією з важливих фізіологічних функцій імуноглобулінів є нейтралізація антигенів, у тому числі й аутоантигенів, з утворенням ЦІК та наступною їх елімінацією з організму, яка спрямована на підтримку імунобіологічного гомеостазу. Тому дослідження гуморальних факторів місцевого захисту проводили також з оцінюванням вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові. При цьому виявилось, що вміст їх у сироватці крові на 7-ту добу експерименту збільшився, порівняно з інтактною групою (в 1,82 раза, а на 14-ту добу – в 1,52 раза (рис. 6.2).



Рисунок 6.2 – Динаміка концентрації циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ● – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ).

На 14-ту добу концентрація ЦІК у сироватці крові зменшилася порівняно з 7-ою добою в 1,20 раза (див. табл. 6.1). На 30-ту добу дослідження концентрація їх також значно перевищувала (в 1,33 раза) показники у тварин контрольної групи. Проте, ці дані виявились нижчими від показників, що були у щурів на 7-му (в 1,37 раза) та 14-ту (в 1,14 раза) добу дослідження, відповідно.

Слід зазначити, що підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів у крові здебільшого є непрямою ознакою активації комплементу, яка веде до пошкодження тканин. Сформовані ЦІК взаємодіють практично із всіма клітинами крові, у тому числі з комплементом, а також рецепторами багатьох клітин органів і тканин [304].

Модуляція імунної відповіді виникає при взаємодії ЦІК із імунокомпетентними клітинами. Так, при взаємодії з моноцитарно-макрофагальними клітинами відбувається вихід протеолітичних ферментів, а при активації комплементу зростає продукція кінінів, анафілатоксинів, опсонінів, хемотаксинів, що має пошкоджуючий вплив на тканини [243].

## 6.2 Зміни концентрації в крові прозапальних і протизапальних цитокінів у динаміці розвитку і перебігу експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

У проведених нами дослідженнях встановлено, що у білих щурів з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом у сироватці крові, порівняно із інтактними, підвищувався вміст прозапальних цитокінів першої лінії: ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  (табл. 6.2).

ІЛ-1 $\beta$  належить до прозапальних цитокінів і є активатором Т-клітин, НК-клітин, НКТ-клітин, стимулює утворення Т-клітинами цитокінів.

У щурів з експериментальним пародонтитом у період гострої фази запального процесу, зокрема на 7-му добу, виявлено значне підвищення в сироватці крові (в 1,86 раза) інтерлейкіну-1 $\beta$  відносно інтактної групи. Надалі, на 14-ту добу, динаміка вмісту даного цитокіну відбувалася у тому ж напрямку

(рис. 6.3), тобто їх кількість підвищилася в 1,64 раза, порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту, і відносно значень інтактної групи тварин була вищою в 3,06 раза.

Таблиця 6.2 – Вміст та співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів в сироватці крові піддослідних тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту (M  $\pm$  m)

Умови та показник дослідження	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом		
		7	14	30
Тривалість експерименту (днів)	-	7	14	30
Кількість тварин	10	8	8	8
ІЛ-1 $\beta$ , нг/л	8,40 $\pm$ 0,51	15,65 $\pm$ 0,50 $p_1 < 0,01$	25,70 $\pm$ 0,59 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	29,17 $\pm$ 0,83 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,05$
ФНП- $\alpha$ , нг/л	25,80 $\pm$ 0,51	42,97 $\pm$ 0,70 $p_1 < 0,01$	37,97 $\pm$ 0,93 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	33,20 $\pm$ 2,11 $p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,05$
ІЛ-4, нг/л	20,05 $\pm$ 1,04	12,02 $\pm$ 0,60 $p_1 < 0,01$	14,92 $\pm$ 0,65 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	10,82 $\pm$ 0,79 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$ ; $p_3 < 0,05$
ІЛ-10, нг/л	71,06 $\pm$ 2,96	21,15 $\pm$ 2,11 $p_1 < 0,01$	44,30 $\pm$ 2,87 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	29,20 $\pm$ 3,47 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$ ; $p_3 < 0,05$
ІЛ-1 $\beta$ / ІЛ-10	0,12 $\pm$ 0,01	0,78 $\pm$ 0,06 $p_1 < 0,01$	0,59 $\pm$ 0,03 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$	1,09 $\pm$ 0,11 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$ ; $p_3 < 0,01$
Примітка. $p_1$ – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; $p_2$ – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження; $p_3$ – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.				

Вміст ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові тварин із експериментальним пародонтитом на 30-ту добу дослідження збільшився в порівнянні із показниками на 7-му (в 1,86 раза) та 14-ту добу (в 1,14 раза), а порівняно із показниками контрольної групи – у 3,47 раза.

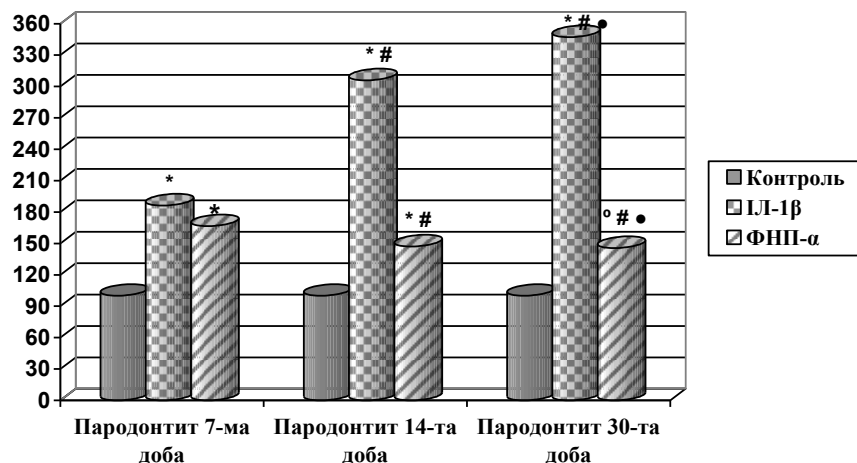


Рисунок 6.3 – Динаміка вмісту ІЛ-1β та ФНП-α у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні ФНП-α, який стимулює активність лейкоцитів, продукцію клітинами ІЛ-1β, ІЛ-6 та чинить деструктивну дію на тканини [270], було виявлено підвищення його вмісту (в 1,67 раза), порівняно з контрольною групою тварин (див. табл. 6.2).

На 14-ту добу дослідження спостерігалось зниження даного цитокіну (в 1,13 раза), порівняно з попереднім терміном дослідження (рис. 6.3). Проте вміст ФНП-α у цей термін був вищим від контрольних значень (в 1,47 раза). На 30-ту добу розвитку запалення вміст ФНП-α в сироватці крові знизився порівняно з результатами 14-ої доби експериментального пародонтиту (в 1,14 раза) і порівняно з даними 7-ої доби дослідження (в 1,29 раза), але залишався на більш високому рівні (в 1,29 раза) порівняно з контролем.

Що стосується змін вмісту протизапальних цитокінів, до яких відноситься ІЛ-10 та ІЛ-4, то вміст їх у крові тварин за даного модельованого запального процесу змінювалася у протилежному напрямку. ІЛ-10 відноситься до групи протизапальних цитокінів і є важливим

ендогенним регулятором імунних і запальних процесів, здатний пригнічувати активацію і функції Т-клітин, НК-клітин, макрофагів, продукцію ними прозапальних цитокінів [425]. У початковому періоді розвитку запалення вміст ІЛ-10 у крові щурів зменшився у 3,36 раза відносно інтактних тварин (див. табл. 6.2).

На 14-ту добу вміст ІЛ-10 збільшився у 2,10 раза, порівняно із 7-ою добою експерименту (рис. 6.4), проте виявився нижчим відносно інтактної групи тварин (в 1,61 раза).



Рисунок 6.4 – Динаміка вмісту ІЛ-10 та ІЛ-4 у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p > 0,05$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,05$ ).

На 30-ту добу розвитку експериментального пародонтиту виявлено зниження вмісту ІЛ-10 (в 1,52 раза) у порівнянні з 14-ою добою та відносно контрольної групи тварин (у 2,43 раза). Що стосується зміни вмісту ІЛ-4 в сироватці крові експериментальних тварин з пародонтитом, то його показники на 7-му добу досліду були значно нижчими (у 1,67 раза), відносно величин контрольної групи (див. табл. 6.2).

Рівень ІЛ-4 в сироватці крові на 14-ту добу виявився вищим відносно даних на 7-му добу дослідження в 1,24 раза, проте нижчим (в 1,34 раза) стосовно контро-

лю (рис. 6.4). На 30-ту добу дослідження він був меншим відносно даних контрольної групи (в 1,85 раза) та відносно даних на 14-ту добу спостереження в 1,38 раза.

Наслідком зниження вмісту протизапальних та підвищення вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові піддослідних тварин став дисбаланс їх співвідношення (ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10). При порівнянні співвідношення ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10 у сироватці крові експериментальних тварин виявилось, що воно переважало в 6,50 раза у щурів з експериментальним у пародонтальному комплексі на 7-му добу, відносно контрольної групи (див. табл. 6.2, рис. 6.5).



Рисунок 6.5 – Динаміка співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,05$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p > 0,05$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ).

На 14-ту добу співвідношення ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10 у тканинах пародонта зменшилось порівняно із показником попереднього досліджуваного періоду в 1,32 раза, але порівняно із інтактною групою тварин залишалось підвищеним у 4,92 раза. Співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів на 30-ту добу було значно більшим у порівнянні з даним показником групи інтактних тварин у 9,08 раза. Результати також виявились вищими від показників, що були у щурів на 14-ту (в 1,85 раза) добу досліджу. Динамічне підвищення

співвідношення ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10 вказує на прогресуючий розвиток запальної реакції в пародонтальних тканинах (див. рис. 6.5) [62].

### 6.3 Вплив кверцетину на гуморальну ланку імунного захисту організму та рівень прозапальних і протизапальних цитокінів крові за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

З проведених результатів можна зазначити, що розвиток запального процесу в пародонтальному комплексі супроводжувався підвищенням у сироватці крові показників гуморальної ланки імунного захисту організму, зокрема рівня імуноглобулінів класів А, М, G (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Вміст імуноглобулінів класів А, М, G та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові піддослідних тварин за умови експериментального пародонтиту при застосуванні кверцетину ( $M \pm m$ )

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	За умов корекції кверцетином
Тривалість експерименту (дів)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
Ig A, г/л	1,301 $\pm$ 0,002	1,463 $\pm$ 0,010 $p_1 < 0,01$	1,327 $\pm$ 0,004 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
Ig M, г/л	1,196 $\pm$ 0,020	1,688 $\pm$ 0,006 $p_1 < 0,01$	1,323 $\pm$ 0,013 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
Ig G, г/л	1,315 $\pm$ 0,001	1,990 $\pm$ 0,002 $p_1 < 0,01$	1,569 $\pm$ 0,017 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$
ЦІК, ум. од.	56,80 $\pm$ 1,73	86,25 $\pm$ 1,96 $p_1 < 0,01$	78,38 $\pm$ 2,53 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.

Застосування флавонолу кверцетину впродовж 7-ми днів призводило до зниження вмісту Ig A у сироватці крові в 1,10 раза, Ig M – в 1,28 раза та Ig

G – в 1,27 раза, порівняно з показниками 14-ої доби, які не отримували засобу, але залишилися дещо вищими від показників контрольної групи тварин (рис. 6.6), зокрема Ig A – в 1,02 раза, Ig M – в 1,11 раза та Ig G – в 1,19 раза, що свідчить про його вплив на імунні процеси.

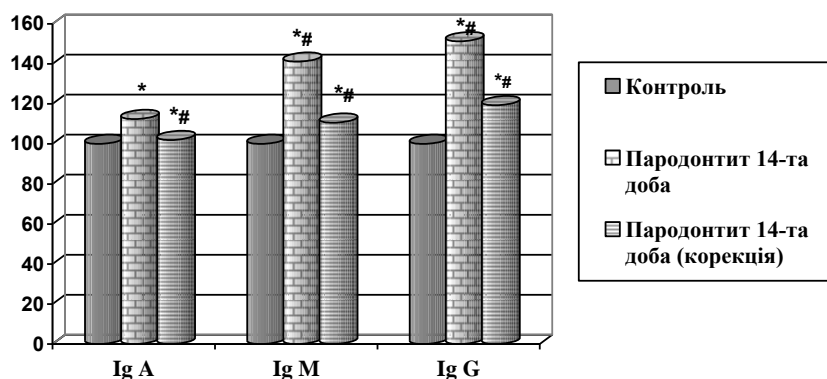


Рисунок 6.6 – Ефекти кверцетину на вміст імуноглобулінів класів А, М, G в сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

При цьому виявилось, що вміст ЦІК у сироватці крові на 14-ту добу експерименту був також вищим, порівняно з інтактною групою тварин (див. табл. 6.3).

Лікувальна ефективність даного флавонолу підтверджується нижчим вмістом ЦІК у сироватці крові (в 1,10 раза, порівняно з тваринами, що досліджувалися на 14-ту добу і не отримували засіб (рис. 6.7). Разом з тим, дані виявились вищими від показників контрольної групи (у 1,38 раза).

Таким чином, даний флавонол здатний призупиняти і стабілізувати подальший розвиток запальної реакції, деструктивні явища і в такий спосіб послаблювати неадекватну імунну відповідь, пов'язану з даною патологією. Застосування флавонолу кверцетину призвело до зменшення вмісту в сироватці крові тварин прозапального цитокіну, зокрема ІЛ-1 $\beta$  (в 1,25 раза), порівняно з

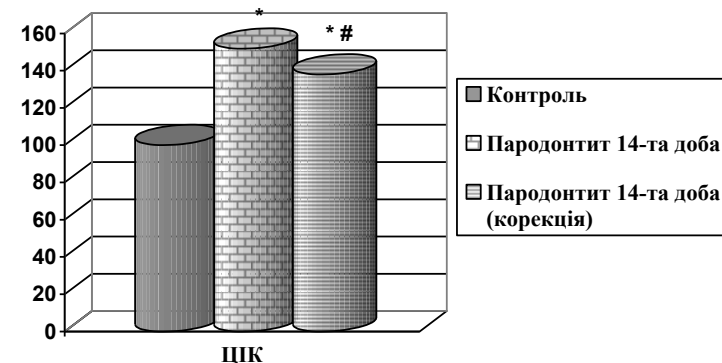


Рисунок 6.7 – Ефект кверцетину на вміст циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,05$ ).

тваринами, які не отримували цієї речовини, що свідчить про його вплив на цитокиногенез (табл. 6.4, рис. 6.8). Проте величини виявились дещо вищими від показників контрольної групи (в 1,11 раза).

Кверцетин знижував вміст ФНП- $\alpha$  в сироватці крові (в 1,22 раза), порівняно з тваринами на 14-ту добу, які не отримували препарат (табл. 6.4, рис. 6.8), хоча і залишався дещо вищим відносно контрольної групи (в 1,18 раза).

Кверцетин ефективно підвищував рівень ІЛ-10 в сироватці крові (в 1,27 раза), відносно тварин з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом на 14-ту добу без корекції (табл. 6.4, рис. 6.9). Разом з тим цей показник не досягав величин контрольної групи і був вищим у 1,26 раза.

Під впливом даного флавонолу вміст ІЛ-4 в сироватці крові тварин з модельованим пародонтитом виявився вищим в 1,11 раза при порівнянні з тваринами, що не отримували засіб у цей період (табл. 6.4, див. рис. 6.9), проте рівень його був нижчим відносно контрольної групи (у 1,22 раза).



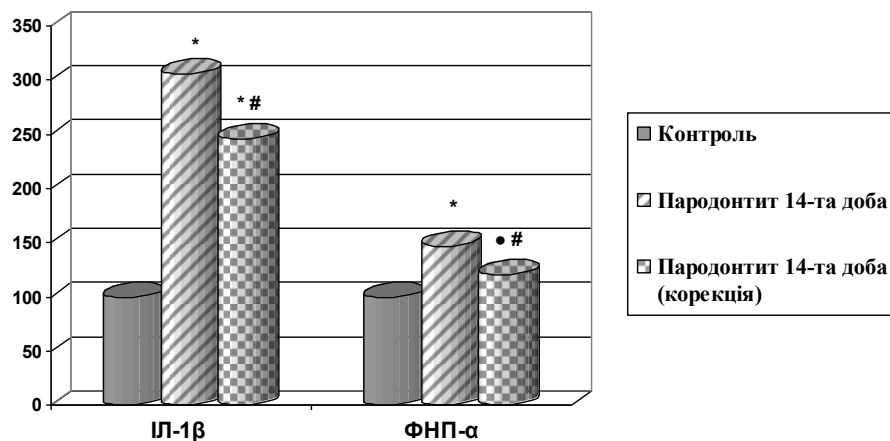


Рисунок 6.8 – Ефекти кверцетину на вміст інтерлейкіну-1β та фактора некрозу пухлин-α у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); ● – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

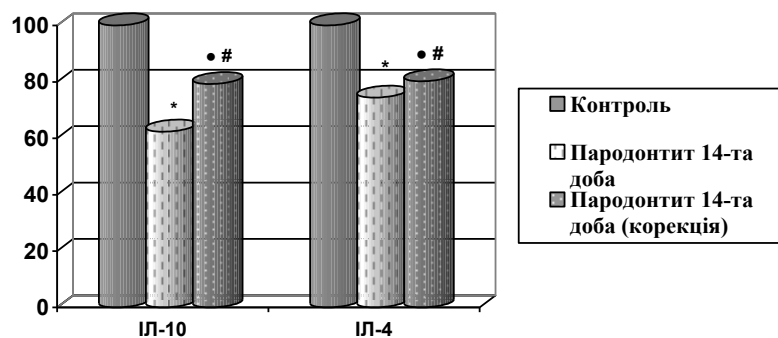


Рисунок 6.9 – Ефект кверцетину на вміст інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-4 у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імуного пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); ● – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.4 – Вміст прозапальних і протизапальних цитокінів та їх співвідношення у сироватці крові піддослідних тварин за умови експериментального пародонтиту при застосуванні кверцетину ( $M \pm m$ )

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	За умов корекції кверцетином
Тривалість експерименту (дів)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
IL-1β, нг/л	8,40 ± 0,51	25,70 ± 0,59 $p_1 < 0,01$	20,65 ± 0,66 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
ФНП-α, нг/л	25,80 ± 1,48	37,97 ± 0,93 $p_1 < 0,01$	31,17 ± 1,15 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$
IL-10, нг/л	71,06 ± 2,96	44,30 ± 2,87 $p_1 < 0,01$	56,30 ± 3,38 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$
IL-4, нг/л	20,05 ± 1,04	14,92 ± 0,65 $p_1 < 0,01$	16,48 ± 0,44 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$
IL-1β / IL-10	0,12 ± 0,01	0,59 ± 0,03 $p_1 < 0,01$	0,38 ± 0,03 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.

Співвідношення про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові, виявилось меншим (у 1,55 раза) після введення кверцетину, порівняно з даними щурів, яким не вводили флавоном у цей період (рис. 6.10).

Отже, перебіг запального процесу в пародонті супроводжується підвищенням вмісту основних класів сироваткових імуноглобулінів (A, M, G) і циркулюючих імуних комплексів упродовж усього періоду його формування і може свідчити про несприятливий перебіг патологічного процесу в пародонтальному комплексі. Неадекватна реакція вродженої клітинної ланки

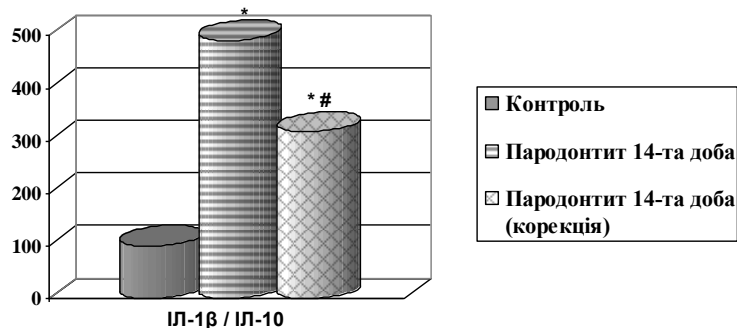


Рисунок 6.10 – Ефект кверцетину на співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів у сироватці крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту та при корекції кверцетином (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

захисту при експериментальному бактеріально-імунному запаленні тканин пародонтального комплексу у тварин є суттєвою патогенетичною ланкою в механізмах, що формують характер розвитку, перебігу і завершення запального процесу. Кверцетин зменшував титр імуноглобулінів А, М, G класів та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові тварин, що сприяло стабілізації і згасанню запального процесу. Розвиток запального процесу в пародонтальному комплексі відбувався за участі системи цитокиногенезу, фазного дисбалансу про- і протизапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , та ІЛ-4, ІЛ-10). Упродовж усього періоду підвищується вміст прозапальних цитокінів першої лінії (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ). Вміст протизапальних цитокінів ІЛ-10 та ІЛ-4 у початковому і подальшому періоді розвитку запалення зменшувався. Співвідношення ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10 перевищувало показники інтактних тварин. Динамічне підвищення співвідношення ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10 вказувало на прогресуючий розвиток запальної реакції в пародонті. Кверцетин зменшував співвідношення про- та протизапальних цитокінів.

## РОЗДІЛ 7

### РОЛЬ ПОРУШЕНЬ АКТИВНОСТІ Т-КЛІТИННОЇ ЛАНКИ АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО БАКТЕРІАЛЬНО-ІМУННОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ КВЕРЦЕТИНОМ

У даному розділі представлені результати дослідження, що стосуються особливостей реакції елементів клітинної ланки адаптивного імунітету при експериментальному бактеріально-імунному пародонтиті, що сприятиме поглибленню розуміння суті порушень імунологічних процесів, дати їм оцінку в механізмах розвитку даного запального процесу та з'ясувати співвідносну роль механізмів формування як захисної реакції організму, так і патологічного процесу, що приводить до пошкодження структур пародонтального комплексу та веде до розвитку різного ступеня тяжкості та прогностичного наслідку запального процесу [74, 89, 93, 440]. Клітинний імунітет є типом імунної відповіді організму, при якому відсутня участь системи комплементу і циркулюючих антитіл. До клітинних вроджених факторів захисту відносять два типи клітин: фагоцити й природні кілери. До клітинних адаптивних факторів захисту, тобто адаптивного імунітету належать Т-лімфоцити та В-лімфоцити [415]. Показниками клітинно-опосередкованої та гуморальної ланки адаптивного імунного захисту слугували відносна кількість лімфоцитів з маркерами CD3+ (усі Т-лімфоцити), CD4+ (Т-хелпери), CD8+ (цитотоксичні клітини, Т-кілери), CD19+ (В-лімфоцити), CD16+ (натуральні кілери, НК-клітини) та імуnoreгуляторний індекс (CD4+ / CD8+). Одну із ключових ланок в патогенезі будь-якого запального захворювання, у тому числі і щелепно-лицевої ділянки, займає ендогенна інтоксикація, важливим патофізіологічним механізмом розвитку якої є активація процесів пероксидного окиснення ліпідів [43, 96]. Надмірна ліпопероксидація супроводжується накопиченням продуктів пероксидного окиснення та виснаження резервів антиоксидної системи, що

спричинює гіперферментемію та накопичення токсичних речовин [25, 503]. Дослідження рівня молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові та еритроцитарного індексу інтоксикації при бактеріально-імунному пародонтиті є достовірним її критерієм.

### 7.1 Характер порушень клітинної ланки адаптивного імунітету в процесі розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

Загальна оцінка імунного статусу щурів з експериментальним бактеріально-імунним запаленням в тканинах пародонтального комплексу показала, що ступінь і спрямованість змін усіх його ланок була різною. Відомо, що в імунних реакціях ключову роль відіграють Т-лімфоцити, які розпізнають антигени за участі клітинних рецепторів. У щурів з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом у період гострої фази запального процесу, зокрема на 7-му добу дослідження, нами виявлено значне зниження в крові (у 1,92 раза) вмісту всіх Т-лімфоцитів (Т-активних клітин) відносно інтактної групи (табл. 7.1). На 14-ту добу вміст CD3+ клітин (рис. 7.1) підвищився в 1,13 раза, порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту, проте не досягав значень інтактної групи і був нижчим в 1,70 раза. На 30-ту добу дослідження вміст усіх Т-лімфоцитів (CD3+) у крові тварин із експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом збільшився порівняно із показниками на 7-му (в 1,44 раза) та 14-ту добу (в 1,27 раза) та залишався зниженим відносно контрольної групи в 1,34 раза.

При дослідженні хелперної ланки (CD4+) клітинного імунітету, яка регулює якісний склад популяцій лімфоцитів, було виявлено, що кількість їх була у 1,69 раза нижча, порівняно з контрольною групою тварин (табл. 7.1).

На 14-ту добу дослідження спостерігалось збільшення їх в 1,10 раза порівняно з попереднім терміном дослідження (рис. 7.1). Проте вміст Т-хелперів був нижчим від контрольних значень в 1,47 раза. На 30-ту добу розвитку запалення вміст Т-хелперів (CD4+) підвищився порівняно з

результатами 7-ї доби розпаду пародонтиту в 1,14 раза, але залишався нижче рівня контролю в 1,47 раза.

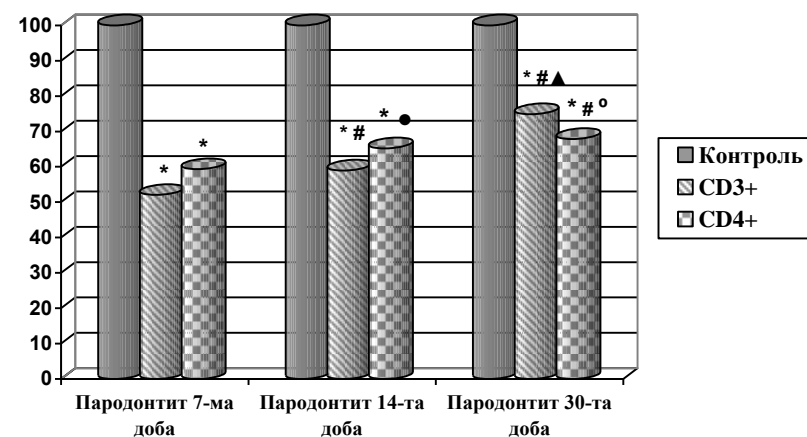


Рисунок 7.1 – Динаміка вмісту Т-активних клітин і Т-хелперів крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,05$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,05$ ); ▲ – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p > 0,05$ ).

Що стосується змін вмісту Т-ефекторів, які виконують функції як кілерів, так і супресорів (CD8+), то кількість їх у крові тварин за даних умов експерименту на 7-му добу збільшилася в 1,76 раза відносно інтактних тварин (табл. 7.1, рис. 7.2). Саме дані клітини пригнічують активність клітинного і гуморального імунітету, впливаючи на механізми міжклітинної взаємодії. Наявність їх у крові в гострій фазі запального процесу свідчить про активацію імунологічної реактивності у відповідь на антигенну стимуляцію. На 14-ту добу вміст CD8+ зменшився в 1,08 раза, порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту, проте виявився вищим відносно інтактної групи тварин (в 1,62 раза).

Таблиця 7.1 – Вміст клітин адаптивного імунітету в крові та показники імунорегуляторного індексу піддослідних тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту ( $M \pm m$ )

Умови та показник досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом		
		7	14	30
Тривалість експерименту (дів)	-	7	14	30
Кількість тварин	10	8	8	8
CD3+, %	45,94 ± 0,73	23,91 ± 0,60 $p_1 < 0,01$	27,07 ± 0,58 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$	34,39 ± 0,90 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,01$
CD4+, %	33,32 ± 0,56	19,77 ± 0,57 $p_1 < 0,01$	21,73 ± 0,48 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$	22,61 ± 0,41 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 > 0,05$
CD8+, %	15,70 ± 0,74	27,58 ± 0,67 $p_1 < 0,01$	25,46 ± 0,45 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$	23,30 ± 0,48 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,05$
CD16+, %	9,63 ± 0,40	14,15 ± 0,36 $p_1 < 0,01$	13,62 ± 0,19 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,05$	12,31 ± 0,39 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$ ; $p_3 < 0,01$
CD19+, %	11,65 ± 0,39	7,21 ± 0,28 $p_1 < 0,01$	8,23 ± 0,27 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$	9,41 ± 0,19 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,01$
CD4+ / CD8+	2,17 ± 0,11	0,72 ± 0,04 $p_1 < 0,01$	0,85 ± 0,03 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$	0,97 ± 0,02 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,01$ ; $p_3 < 0,05$

Примітка.  $p_1$  – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин;  $p_2$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження;  $p_3$  – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.

На 30-ту добу розвитку пародонтиту вміст CD8+ зменшився в 1,18 раза, порівняно з 14-ою добою, а відносно 7-ої доби експерименту – зменшився в 1,09 раза, хоча і залишався вищим відносно контрольної групи в 1,48 раза.

Відносно зміни вмісту природних кілерів (NK-клітин, CD16+) у крові експериментальних тварин з пародонтитом, то кількість їх на 7-му добу досліджу значно перевищувала (в 1,47 раза) показники, що були у тварин контрольної групи (рис. 7.2).

На 14-ту добу спостерігалось зростання кількості CD16+ клітин (в 1,41 раза) стосовно відповідного контролю. На 30-ту добу дослідження зростання природних кілерів було відносно даних контрольної групи (в 1,28 раза), але нижчим відносно 7-ої та 14-ої доби спостереження – в 1,15 раза та в 1,11 раза, відповідно.

При визначенні В-лімфоцитів (CD19+) у крові виявилось зниження їх у тварин із експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом на 7-му добу в 1,62 раза, відносно тварин інтактної групи (див. табл. 7.1).

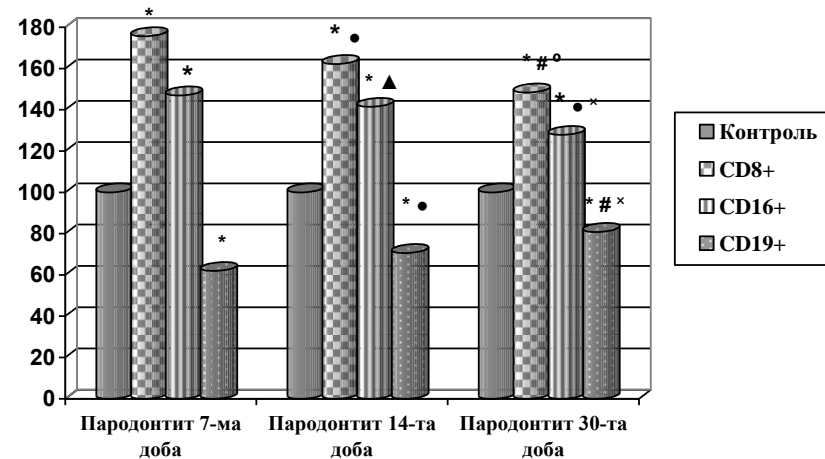


Рисунок 7.2 – Динаміка вмісту Т-ефекторів, природних кілерів та кількості В-лімфоцитів крові білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,05$ ); ▲ – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p > 0,05$ ); \* – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,01$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,05$ ).

У наступному періоді експериментального дослідження (14-та доба) кількість CD19+ клітин збільшилася в 1,14 раза порівняно з показниками на 7-му добу розвитку запальної реакції в пародонтальному комплексі (рис. 7.2),

однак залишалася на досить низькому рівні в порівнянні з контролем (в 1,24 раза). При визначенні В-лімфоцитів крові (CD19+) на 30-ту добу також виявилось зниження в 1,24 раза, відносно інтактних щурів, але відносно 7-ої та 14-ої доби експерименту виявилось вищими в 1,31 раза) та в 1,14 раза, відповідно.

Внаслідок зниження вмісту Т-хелперів та підвищення вмісту Т-ефекторів у крові піддослідних тварин змінився імунорегуляторний індекс (CD4+ / CD8+). На 7-му добу (див. табл. 7.1) співвідношення CD4+ / CD8+ у крові експериментальних тварин виявилось зниженим в 3,01 раза, відносно тварин контрольної групи. На 14-ту добу співвідношення CD4+ / CD8+ у тварин із запальним процесом збільшилось порівняно із показником попереднього періоду в 1,18 раза, але порівняно із інтактною групою залишалось меншим (в 2,55 раза).

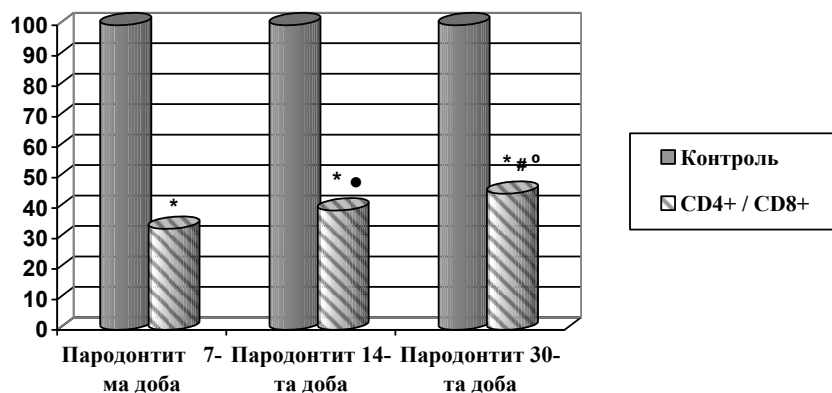


Рисунок 7.3 –Динаміка імунорегуляторного індексу білих щурів за умов розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,01$ ); • – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту ( $p < 0,05$ ); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту ( $p < 0,05$ ).

Імунорегуляторний індекс (CD4+ / CD8+) на 30-ту добу був значно меншим у порівнянні з даним показником групи інтактних тварин у 2,24 раза.

Проте отримані дані виявились вищими від тих, що були у щурів на 7-му (у 1,35 раза) та 14-ту (в 1,14 раза) добу досліду, відповідно.

Отримані результати свідчать про появу імуносупресивного стану у щурів за умови бактеріально-імунного пародонтиту, що розвинувся у пізній період перебігу запальної реакції за рахунок як Т-хелперів, так і цитотоксичних Т-супресорів / кілерів (рис. 7.3).

Кількісні та якісні зміни лімфоцитів і моноцитів відбуваються в певних межах, що дозволяє підтримувати «клітинний гомеостаз», але разом з тим гостро реагувати на будь-які несприятливі впливи середовища.

## 7.2 Розвиток ендогенної інтоксикації за умови розвитку та перебігу експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

Ендогенна інтоксикація характеризується посиленням утворенням та накопиченням токсичних метаболітів, що, у свою чергу, призводить до деструкції плазматичних та цитоплазматичних мембран [40].

Рівень ендотоксикозу визначають за вмістом у крові гідрофільних і гідрофобних продуктів. Молекули середньої маси належать до гідрофільних компонентів ендогенної інтоксикації. Вони утворюються внаслідок підвищеного протеолізу і мають альтеративну дію на організм у зв'язку з високою функціональною активністю [22, 133].

Вміст молекул середньої маси, котрі визначали при довжині хвилі 254 нм у сироватці крові (ланцюгові амінокислоти) збільшився на 7-му добу експерименту в 1,11 раза, а на 14-ту добу – в 1,28 раза, порівняно з інтактною групою (табл. 7.2), дані MCM<sub>254</sub> в сироватці крові 14-ої доби були вищі порівняно з 7-ою добою в 1,16 раза. На 30-ту добу розвитку пародонтиту (рис. 7.4) встановлено зростання цих показників у порівнянні з 14-ою добою (в 1,12 раза) та в 1,30 раза, порівнюючи із 7-ою добою експерименту. Даний показник був також значно вищим відносно контрольної групи тварин (в 1,44 раза).

На ранньому етапі розвитку експериментального пародонтиту спостерігалось також підвищення концентрації в сироватці крові МСМ<sub>280</sub> (табл. 7.2), (ароматичні амінокислоти), в 1,16 раза, а на 14-ту добу цей показник зберігав даний вектор напрямку змін, тобто продовжував зростати (в 1,26 раза), порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту, і був вищим відносно інтактної групи тварин (в 1,46 раза).

Таблиця 7.2 – Вміст еритроцитарного індексу інтоксикації, МСМ<sub>254</sub> та МСМ<sub>280</sub> у сироватці крові піддослідних тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту (M ± m)

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом		
		7	14	30
Тривалість експерименту (діб)	-	7	14	30
Кількість тварин	10	8	8	8
Еритроцитарний індекс інтоксикації, %	31,06 ± 1,88	39,85 ± 0,96 p <sub>1</sub> <0,01	54,30 ± 1,66 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	66,46 ± 1,73 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01
МСМ <sub>254</sub> , ум. од.	353,80 ± 4,53	392,25 ± 5,10 p <sub>1</sub> <0,01	454,00 ± 10,39 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	509,25 ± 5,26 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01
МСМ <sub>280</sub> , ум. од.	144,30 ± 4,67	167,00 ± 5,84 p <sub>1</sub> <0,01	210,75 ± 10,93 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,05	267,00 ± 7,96 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01

Примітка. p<sub>1</sub> – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; p<sub>2</sub> – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу дослідження; p<sub>3</sub> – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження.

На 30-ту добу розвитку пародонтиту концентрація ароматичних амінокислот у складі середніх молекул збільшувалася порівняно з 14-ою добою в 1,27 раза, а порівняно із 7-ою добою експерименту даний пул МСМ<sub>280</sub> підвищився в 1,60 раза і контрольною групою – в 1,85 раза (рис. 7.2).

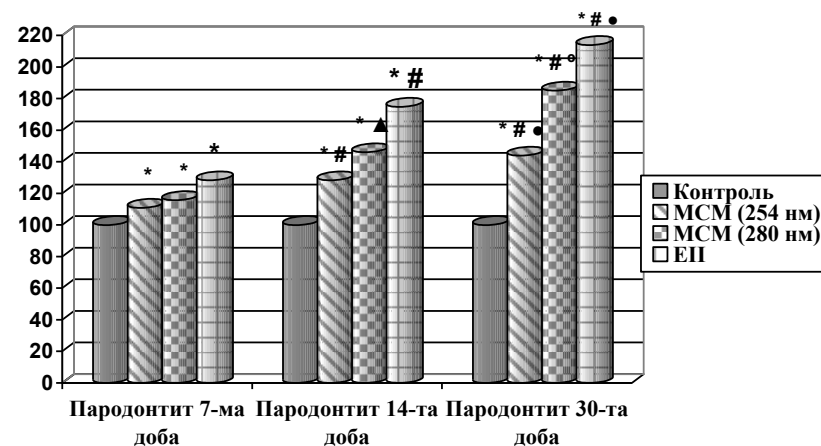


Рисунок 7.4 – Динаміка вмісту молекул середньої маси та еритроцитарного індексу у сироватці крові білих щурів в динаміці розвитку експериментального пародонтиту (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин (p<0,01); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту (p<0,01); ▲ – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 7-му добу експерименту (p<0,05); ● – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту (p<0,01); ° – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту (p>0,05).

Підвищення проникності еритроцитарних мембран є відображенням порушень функцій та структури плазматичних мембран всіх клітин організму. Еритроцитарний індекс інтоксикації саме характеризує пригнічення сорбційної активності (у тому числі метиленового синього), що є наслідком перебудови ліпідних компонентів клітинних мембран та зменшення функціональної здатності еритроцитів в наслідок впливу токсичних речовин [231].

Дослідження сумарного токсичного впливу на мембрани еритроцитів крові піддослідних тварин при експериментальному бактеріально-імунному пародонтиті, за рівнем еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІ) (див табл. 7.2), було встановлено, що на 7-му добу він був вищим в 1,28 раза порівняно з інтактною групою.

На 14-ту добу спостерігалось подальше підвищення показника ЕІ (в 1,36 раза), порівняно з групою тварин 7-ої доби експерименту. Дані показники були

підвищеними відносно інтактної групи в 1,75 раза, що вказувало на зменшення адсорбційної здатності еритроцитів протягом усього періоду формування запалення (див. рис. 7.4). На 30-ту добу експерименту рівень ЕП крові підвищився в 1,67 раза та в 1,22 раза, відповідно, порівняно з 7-ою та 14-ою добою експерименту. Разом з тим він виявився вищим у 2,14 раза відносно контрольної групи.

Дані показники є свідченням посилення деструктивних процесів, пригнічення дезінтоксикуючих властивостей організму та нагромадження проміжних токсичних продуктів, в основному ліпопероксидації, у сироватці крові, які утворювалися впродовж процесу розвитку та перебігу бактеріально-імунного експериментального пародонтиту.

### 7.3 Вплив кверцетину на клітинну ланку адаптивного імунітету та синдром ендогенної інтоксикації за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

У даному етапі дослідження вивчався вплив флавонолу кверцетину на показники клітинного адаптивного імунного захисту та ендогенної інтоксикації організму піддослідних тварин на 14-ту добу розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту.

Встановлено, що розвиток експериментального бактеріально-імунного запалення тканин пародонта, відбувається відповідно до змін клітинно-опосередкованої та гуморальної ланки адаптивного імунного захисту. Аналіз імунного статусу в щурів з пародонтитом показав, що кверцетин здатний змінювати активність системи адаптивного імунітету (табл. 7.3).

Застосування з лікувальною метою даного флавонолу привело до підвищення вмісту усіх зрілих Т-лімфоцитів (CD3+) в 1,43 раза, відносно тварин, які не отримували даний препарат (рис. 7.5), але відносно контрольної групи кількість даних клітин була зменшена в 1,19 раза.

Таблиця 7.3 – Показники системи адаптивного імунітету крові та імунорегуляторного індексу піддослідних тварин за умови експериментального пародонтиту при застосуванні кверцетину ( $M \pm m$ )

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	За умов корекції кверцетином
Тривалість експерименту (діб)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
CD3+, %	45,94 ± 0,73	27,07 ± 0,58 $p_1 < 0,01$	38,65 ± 0,61 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
CD4+, %	33,32 ± 0,56	21,73 ± 0,48 $p_1 < 0,01$	30,11 ± 0,81 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$
CD8+, %	15,70 ± 0,74	25,46 ± 0,45 $p_1 < 0,01$	20,79 ± 0,93 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
CD19+, %	11,65 ± 0,39	8,23 ± 0,27 $p_1 < 0,01$	10,14 ± 0,27 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$
CD16+, %	9,63 ± 0,40	13,62 ± 0,19 $p_1 < 0,01$	10,79 ± 0,26 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,01$
CD4+ / CD8+	2,17 ± 0,11	0,85 ± 0,03 $p_1 < 0,01$	1,44 ± 0,12 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Примітка. $p_1$ – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; $p_2$ – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.			

На 14-ту добу розвитку експериментального пародонтиту після застосування кверцетину вміст хелперної ланки імунітету (CD4+) у крові був підвищений в 1,39 раза, порівняно з таким же терміном у тварин без введення препарату, проте залишався на низькому рівні (рис. 7.5), порівняно з контрольними величинами, і був нижчим в 1,11 раза. Кверцетин ефективно впливав не тільки на перебіг запального процесу в тканинах пародонта, але і знижував рівень CD8+ у крові (в 1,23 раза), відносно тварин з експериментальним пародонтитом на 14-ту добу без корекції (табл. 7.3, рис. 7.5). Разом з тим цей показник не досягав величин контрольної групи тварин і був вищим в 1,32 раза.

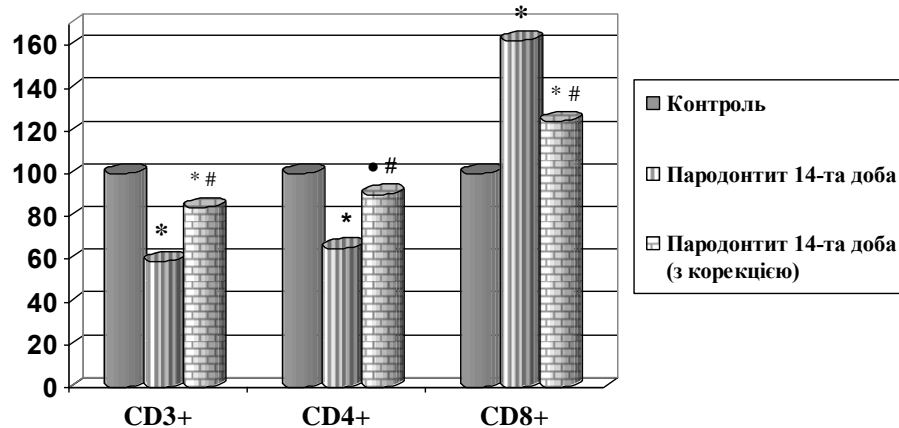


Рисунок 7.5 – Динаміка вмісту усіх зрілих Т-лімфоцитів, Т-хелперів і Т-ефекторів у крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту та при корекції кверцетином (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); ● – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

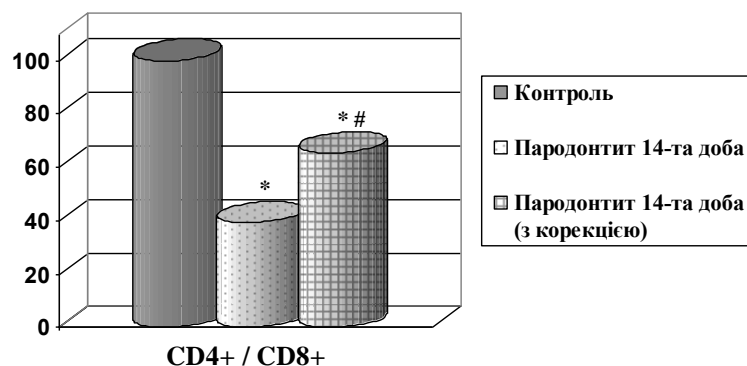


Рисунок 7.6 – Динаміка імунорегуляторного індексу білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту при корекції кверцетином (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); ● – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

Кверцетином підвищував в 1,69 раза також імунорегуляторний індекс ( $CD4+ / CD8+$ ), порівняно з таким же терміном у тварин без введення препарату (див. табл. 7.3, рис. 7.6).

Разом з тим даний показник залишався на досить низькому рівні, порівняно із контрольними величинами, і був нижчим в 1,51 раза.

Кверцетин підвищував вміст В-лімфоцитів ( $CD19+$ ) у крові експериментальних тварин з пародонтитом в 1,23 раза, порівняно з тваринами на 14-ту добу, які не отримували препарат (див. табл. 7.3, рис. 7.7). Разом з тим показник залишався нижчим відносно контрольної групи тварин в 1,15 раза.

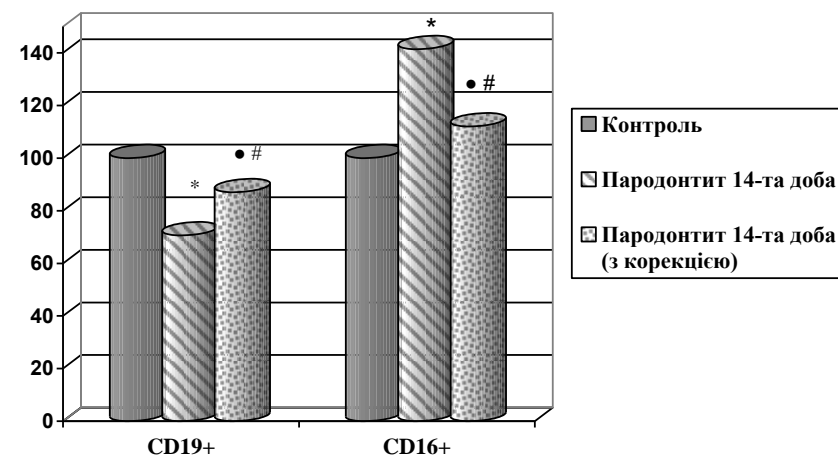


Рисунок 7.7 – Динаміка вмісту В-лімфоцитів і природних кілерів у крові білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту при корекції кверцетином (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,01$ ); ● – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ( $p < 0,05$ ); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції ( $p < 0,01$ ).

Застосування кверцетину призводило до зниження вмісту NK-клітин (в 1,26 раза) у крові, відносно таких же показників групи тварин, які не отримували цієї речовини (рис. 7.7), проте він був вищим від контрольної групи в 1,12 раза.

Дослідження показників ендогенної інтоксикації у сироватці крові тварин з експериментальним пародонтитом, що отримували кверцетин, відмітити



зниження гідрофільних компонентів ендогенної інтоксикації, зокрема МСМ<sub>254</sub> в 1,08 раза, порівняно з тваринами без введення флавонолу (табл. 7.4), але залишався вищим в 1,18 раза від контрольних тварин (рис. 7.8).

Таблиця 7.4 – Рівень молекул середньої маси та еритроцитарного індексу інтоксикації в сироватці крові піддослідних тварин за умови експериментального пародонтиту при застосуванні кверцетину (M ± m)

Умови та показники досліджу	Контроль. Інтактні тварини	Білі щурі з експериментальним пародонтитом	
		Без корекції	За умов корекції кверцетином
Тривалість експерименту (днів)	-	14	14
Кількість тварин	10	8	8
МСМ <sub>254</sub> , ум. од.	353,80 ± 4,53	454,00 ± 10,39 p <sub>1</sub> <0,01	419,00 ± 10,23 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01
МСМ <sub>280</sub> , ум. од.	144,30 ± 4,67	210,75 ± 10,93 p <sub>1</sub> <0,01	185,75 ± 7,73 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,05
Еритроцитарний індекс інтоксикації, %	31,06 ± 1,88	54,30 ± 1,66 p <sub>1</sub> <0,01	49,55 ± 1,41 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,05

Примітка. p<sub>1</sub> – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; p<sub>2</sub> – достовірність відмінностей відносно тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу дослідження без корекції кверцетином.

При цьому також знижувався вміст МСМ<sub>280</sub> у сироватці крові в 1,14 раза, порівняно з тваринами, що досліджувалися на 14-ту добу і не отримували дану речовину (див. табл. 7.4, рис. 7.8).

На 14-ту добу розвитку експериментального пародонтиту з корекцією встановлено вміст МСМ<sub>280</sub> у сироватці крові залишався вищим від показників контрольної групи тварин в 1,29 раза.

Також знижувався еритроцитарний індекс інтоксикації. Ефективність впливу флавонолу на перебіг запального процесу при даній патології підтверджується зниженням ЕІІ (в 1,10 раза), порівняно з тваринами 14-ої доби,

які не отримували препарат (див. табл. 7.4, рис. 7.8). Проте він залишався значно вищим відносно контрольної групи тварин (в 1,60 раза).

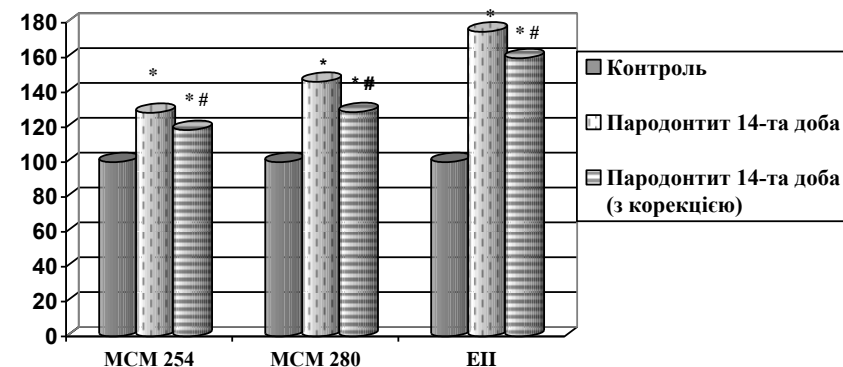


Рисунок 7.8 – Динаміка рівня молекул середньої маси у сироватці крові та еритроцитарного індексу інтоксикації білих щурів за умов розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту при корекції кверцетином (у % від контролю)

Примітка. \* – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин (p<0,01); # – достовірність відмінностей відносно тварин із пародонтитом на 14-ту добу експерименту без корекції (p<0,05).

Таким чином, бактеріально-імунний пародонтит у тварин супроводжувався зниженням вмісту Т-лімфоцитів за рахунок Т-активних клітин, Т-хелперів, В-лімфоцитів та збільшенням Т-кілерів і НК-клітин, що дає підставу розглядати дане порушення як важливу патогенетичну ланку захворювання. Разом з тим за даних умов у тварин зростав рівень ендогенної інтоксикації, на що вказувало підвищення проникності еритроцитарних мембран та збільшення рівня молекул середньої маси. Кверцетин послаблював підвищений прояв імунної відповіді, модулюючи активність клітинної ланки імунного захисту, та зменшував прояви синдрому ендогенної інтоксикації організму при даному пародонтиті.

## РОЗДІЛ 8

### ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ І СТРУКТУРНИХ ЗМІН КОМПОНЕНТІВ ПАРОДОНТА ПРИ БАКТЕРІАЛЬНО-ІМУННОМУ ПАРОДОНТИТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ КВЕРЦЕТИНОМ

Існуючі дані щодо структурно-функціональної перебудови тканин пародонтального комплексу в процесі хронічного перебігу запалення не в повній мірі пояснюють закономірності розвитку деструктивних явищ при даній патології, а тому потребують додаткових досліджень патоморфологічних порушень [143]. Точна послідовність подій, що виникає при запуску бактеріально-імуного пародонтиту, залишається нез'ясованою, але безперечно, що деструкція тканин, стрімко прогресуюче руйнування кістки альвеолярного відростка, втрата зуба є результатом патогенної реакції організму на інвазію пародонтопатогенів.

#### 8.1 Клініко-патоморфологічні зміни в динаміці розвитку експериментального пародонтиту

Клінічне спостереження на першу добу після моделювання пародонтиту показало початок розвитку запального процесу, відзначався незначний набряк та гіперемія м'яких тканин нижньої щелепи. На 7-му добу експерименту відмічено чітко виражені ознаки запального процесу в пародонтальному комплексі. Відмічалася значна гнійна ексудация з пародонтальних кишень, гнилісний запах із порожнини рота піддослідних тварин. При огляді також спостерігався значний набряк та гіперемія пародонтальних тканин. Загальний стан тварин був значно пригнічений. На 14-ту добу досліду відбувалося зменшення запальної реакції, тварини залишалися млявими, проте добовий раціон їжі та води був спожитий на 1/2. Набряк та гіперемія м'яких тканин зберігалися, у пародонтальній щілині був наявний ексудат. У завершальній стадії експерименту, на 30-ту добу, відзначалося збереження набряку та гіперемії тканин пародонтального комплексу, був наявний гнійний ексудат.

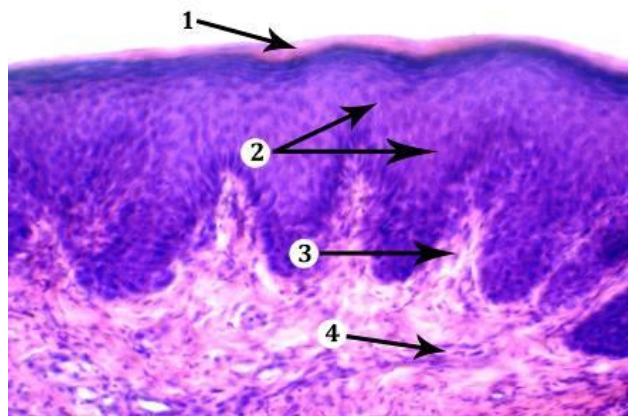
Таким чином, наша модель бактеріально-імуного пародонтиту виявилася досить ефективною.

#### 8.2 Структурна організація пародонта тварин контрольної групи

Пародонт у морфологічному розумінні є комплексом тканин, які оточують зуб і утримують його в комірці, зокрема ясна, стінка зубної альвеоли, періодонтальна мембрана та цемент кореня зуба [38, 99, 155]. На даний час існує достатньо матеріалу стосовно структурних змін тканин пародонта при його запаленні, але багато аспектів цієї проблеми ще недостатньо вивчені [324, 491, 522]. Хоча гістологічна норма компонентів пародонта відома та описана в літературі [407, 488], але існує індивідуальна мінливість тканин, що вимагає за необхідне вивчення їх у групі інтактних тварин.

Слизова оболонка ясен щурів вкрита багатошаровим плоским епітелієм із виразними ознаками зроговіння та паракератозу, причому роговий шар характеризувався нерівномірною товщиною та має вигляд гомогенної еозинофільної смужки. Звичайним явищем були невеликі ділянки поверхневої десквамації епітелію. Розташовані нижче зернистий і остистий шари не мали виразної пошарової диференціації на відміну від базального, який чітко визначав межу епітеліальної вистилки та власної пластинки слизової оболонки. Зрідка виявлялися дистрофічні зміни епітеліальних клітин від слабо до помірно виражених. У таких випадках у цитоплазмі кератиноцитів візуалізувалися вакуолі різного розміру та в різній кількості.

Сполучна тканина власної пластинки була представлена колагеновими волокнами, які утворювали високі сполучнотканинні сосочки і щільно прилягали до епітелію (рис. 8.1). Сосочковий шар був представлений пухкою сполучною тканиною. У глибших відділах колагенові волокна мали більш компактне, щільне, розташування і переходили в періост кортикальної пластинки альвеолярних відростків. Серед клітинних елементів найбільш часто зустрічалися фібробласти, значно рідше – гістіоцити, лімфоцити, моноцити.



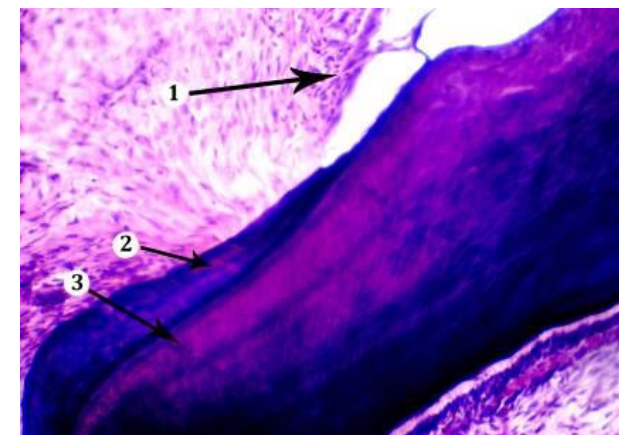
Умовні позначки: 1 – роговий шар; 2 – епітелій ясен; 3 – сполучнотканинні сосочки; 4 – власна пластинка.

Рисунок 8.1 – Структурна організація ясен щура контрольної групи.

Забарвлення гематоксилином і еозином. × 200

Власна пластинка була інтенсивно васкуляризована, особливо у поверхневих шарах. Численні кровоносні капіляри поверхневого шару мали вузькі просвіти, майже не містили формених елементів і тому погано візуалізувалися. Стінку гемокапілярів складали плоскі ендотеліоцити, що лежали на базальній мембрані. Періодонт був представлений косо направленими пучками оксифільних колагенових волокон, між якими візуалізувалися прошарки пухкої сполучної тканини із тонкостінними судинами. Клітинний склад був різноманітний і крім фібробластів, які були переважаючим типом клітин, був представлений епітеліальними та остеогенними, базофілами, недиференційованими мезенхімальними клітинами (рис. 8.2).

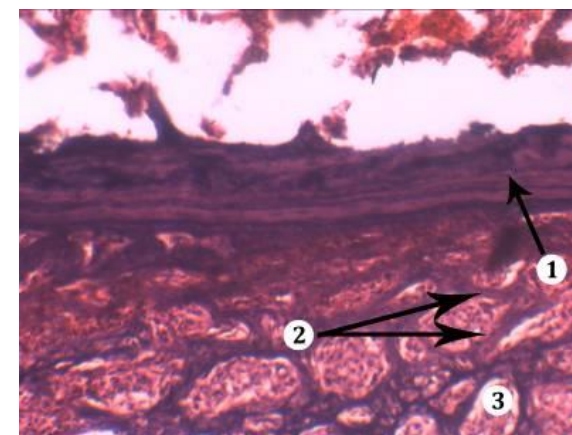
Цемент коренів зуба побудований колагеновими волокнами, між якими містилися прошарки аморфної речовини. Близьче до верхівки кореня з'являлися клітинні елементи цементу – цементобласти та цементоцити. Судини в цій структурі не виявлялися.



Умовні позначки: 1 – зона епітеліального прикріплення; 2 – періодонт; 3 – цемент.

Рисунок 8.2 – Структурна організація періодонту щура контрольної групи.

Забарвлення гематоксилином і еозином. × 200



Умовні позначки: 1 – кортикальна пластинка; 2 – звапнений матрикс; 3 – мезенхіма.

Рисунок 8.3 – Структурна організація кісткової тканини альвеолярного відростка щура контрольної групи. Забарвлення гематоксилином і еозином. × 200

Альвеолярний відросток, який оточує корінь зуба представляв тонку кісткову пластинку, до якої прикріплювалася періодонтальна зв'язка. Кісткова пластинка, у свою чергу, складалася із пластинчастої кісткової тканини, яка утворювала остеоми і була пронизана волокнами періодонта, судинами та нервами (див. рис. 8.3).

Власне альвеолярна кістка стінки альвеоли переходила у підтримуючу альвеолярну кістку, вкриту кортикальною пластинкою і утвореною компактно укладеними кістковими балками. Остеоцити мали видовжену форму і поодинокі розміщувалися в чітко оконтурованих лакунах серед матриксу. Сам матрикс був забарвлений слабо, але рівномірно. Орсеїнові волокна мали різнонаправлене розміщення, за рахунок чого сусідні шари тканини мали різні оптичні властивості.

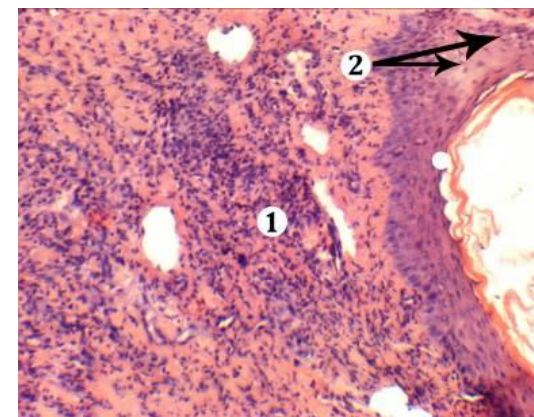
Присутні в зрізі судини були помірно кровонаповненні. Поверхневий шар періосту був представлений колагеновими волокнами, розташованими паралельно поверхні кістки, з нечисельними фібробластами. Глибокий – остеогенний шар візуалізувався нечітко і містив тонкі веретеноподібні остеогенні клітини. Зрідка виявлялися остеокласти та остеобласти. Простори між перекладинами губчастої кістки були заповнені червоним, зрідка жовтим кістковим мозком.

### 8.3 Морфологічні особливості змін пародонта щурів на 7-му добу експериментального пародонтиту

На 7-му добу розвивалася типова і поширена на весь пародонт запальна реакція. Однак вираженість її в структурних компонентах пародонта була різною. Так, початкові патологічні зміни виявлялися вже у слизовій оболонці ясен. Епітеліальна вистилка стала нерівномірної товщини за рахунок десквамації епітеліоцитів. Місцями на запальний процес епітелій реагував проліферацією. Епітеліальна пластинка візуально ставала переривчастою, а збережені сосочки поверхнього шару власної пластинки досягали поверхні епітелію. Роговий шар був нерівномірної товщини та зрідка припіднятий над остистим. Пошарова диференціація епітелію була збережена, але нечітка,

особливо в поверхневих шарах. Тут же чітко візуалізувалися дистрофічні зміни клітин. Їхня цитоплазма ставала світлою, вакуолізованою, а пікнотичне ядро зміщувалося на периферію. Такі зміни трактувалися як балонна дистрофія. Супрабазально і в базальному шарі зустрічалися клітини із гіпербазофільним фестончастим ядром, оточеним порожнім кільцевидним простором. Клітини з подібними змінами різко контрастували з інтактними кератиноцитами. Наявність цих клітин свідчила про посилення індукованого апоптозу [350].

Серед кератиноцитів виявлялося багато лімфоцитів. Нерідко чітка лінія базального шару розмивалася за рахунок запальної інфільтрації в сосочках власної пластинки. У складі інфільтрату переважали нейтрофіли. Сосочки власної пластинки були різної висоти та товщини, подекуди згладжені, була виражена поліморфноклітинна інфільтрація (рис. 8.4).



Умовні позначки: 1 – густа круглоклітинна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки; 2 – балонна дистрофія кератиноцитів.

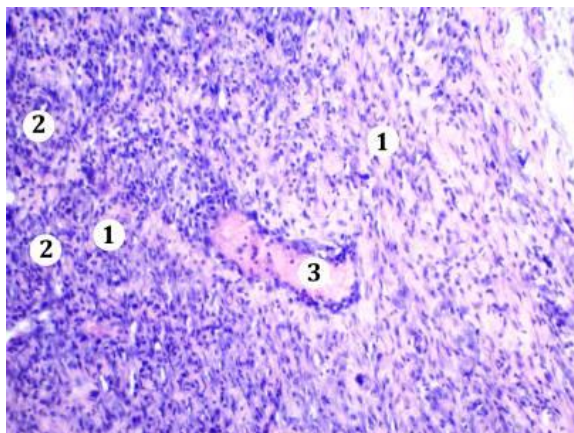
Рисунок 8.4 – Гістологічна структура ясен щура через 7-ім діб експерименту.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 100

Колагенові фібрили втрачали чіткість, розволокнювалися, їхні контури розпливалися і ставали гомогенними. Подекуди оксифільне забарвлення змінювалося на базофільне.

Суттєвих змін зазнавав аморфний компонент власної пластинки, який ставав більш просвітленим та неоднорідним, порівняно з попереднім терміном спостереження. Паралельно розширювалися її ділянки.

Отже, на основі даних результатів можна стверджувати, що виникали всі ознаки дезорганізації сполучнотканинних компонентів. Як у поверхневих, так і у глибоких шарах виявлялися лімфогістіоцитарні інфільтрати з домішкою нейтрофілів. Капіляри та дрібні судини артеріального типу були нерівномірно кровонаповнені з переважанням повнокрів'я та стазу. Вени здебільшого також були повнокровні (рис. 8.5).



*Умовні позначки:* 1 – набухання і гомогенізація колагенових волокон; 2 – густа лейкоцитарна інфільтрація; 3 – переважаюче венозне повнокрів'я та лейкостази в судинах.

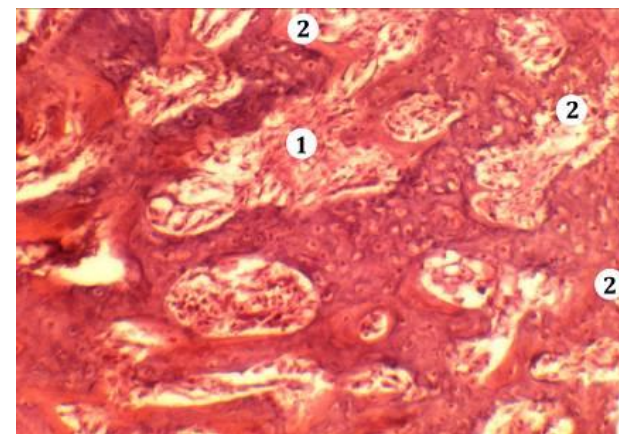
Рисунок 8.5 – Гістологічна структура власної пластинки ясен щура через 7-ім днів експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$

Пучки колагенових волокон періодонту дещо були розрихлені та втрачали чіткість. Прошарки пухкої сполучної тканини, які залягали між ними, були розширені як за рахунок міжклітинної рідини, так і за рахунок клітинних елементів, які зустрічалися в даній структурі в нормі. Подекуди в інфільтраті зустрічалися нейтрофіли.

Слід зауважити, що збільшення кількості фіброblastів, які, виконуючи функцію резорбції колагенових волокон, сприяли ремоделюванню періодонта вже на початкових етапах запалення. Мікроциркуляторне русло було нерівномірно кровонаповнене із помірно вираженими ознаками гемодинамічних розладів: стаз, сладж еритроцитів.

У цементі кореня зуба в цей термін дослідження спостерігали мінімальні зміни, які характеризувалися початковими ознаками дезорганізації сполучної тканини у вигляді розволокнення та набухання колагенових волокон.

Суттєвих порушень будови альвеолярної кістки через 7-ім днів досліду не було виявлено. Кісткова тканина альвеол піддослідних тварин зберігала характерну будову (рис. 8.6).



*Умовні позначки:* 1 – проліферація клітин мезенхіми; 2 – початкові ознаки лакунарної резорбції кісткових пластинок.

Рисунок 8.6 – Гістологічна структура кістки альвеолярного відростка щура через 7-ім днів експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$

Тіла остеоцитів лежали в лакунах, стінки яких були контуровані дещо слабше, ніж у тварин контрольної групи. Клітини набували більш овальної форми, ядра були гіперхромні, що зумовлено конденсацією хроматину.

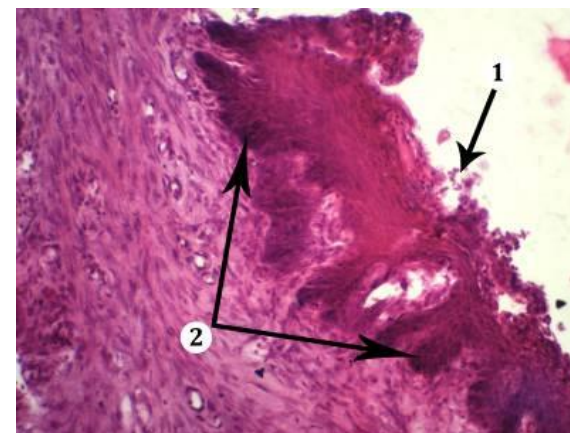


Остеоїд між лакунами був гомогенний та дещо просвітлений. Осейнові волокна в пластинках були чітко орієнтовані. У судинах відзначалося лише помірне кровонаповнення. Нерідко поблизу судин у поверхневих зонах кістки виявлялися велетенські оксифільні багатоядерні клітини – остеокласти. Матрикс навколо них виглядав злегка просвітленим. Кісткові балочки виглядали стоншеними та виявлялися осередкові заглиблення – лакунарна резорбція. В остеогенному шарі періосту ядра клітин також були гіпохромними. Зменшувалася кількість активних остеобластів.

#### 8.4 Морфологічні особливості змін пародонта щурів на 14-ту добу експериментального пародонтиту

Перебіг експериментального пародонтиту на 14-ту добу характеризувався як посиленням запальної реакції, так і поширенням її на весь пародонт із скупченням достатньо великої кількості різноманітних клітин, зокрема нейтрофілів, макрофагів, фібробластів.

Запальна реакція супроводжувалася виразними структурними змінами. Зокрема, епітелій ясен і його роговий шар мали неоднакову товщину. Спостерігалися ділянки поверхневої десквамації, ерозії та виразкування із перифокальними крововиливами, густою інфільтрацією оточуючих тканин нейтрофілами. Епітеліальні клітини у всіх випадках були в стані вакуольної дистрофії (рис. 8.7). У зоні запалення з'являлися проліферуючі ядромісні кератиноцити. У місцях збереженого епітеліального пласту спостерігалось збільшення числа клітин росткового шару, що призводило до його потовщення і папіломатозних виростів у глибину власної пластинки. Поряд із зазначеними змінами виявлялися атрофічні ділянки. Найбільш виразні структурні порушення були виявлені в ділянках маргінальної зони ясен.

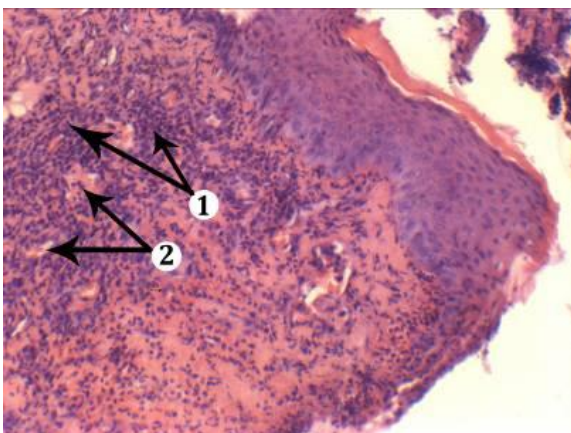


Умовні позначки: 1 – ерозія епітеліальної висилки; 2 – проліферація клітин базального шару.

Рисунок 8.7 – Гістологічна структура ясен щура через 14-ть днів експерименту.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 200

Зазнавала суттєвих структурних змін також сполучна тканина власної пластинки ясен. Перш за все звертали на себе увагу розлади гемоциркуляції. При цьому збільшувалася кількість розширених та повнокровних капілярів і артеріол із стазом та агрегацією еритроцитів у вигляді складжів. Відповідно до того різко розширювалися судини венозної ланки, виникав венозний застій. Проте в окремих випадках або в межах одного із них спостерігали артеріолоспазм. Капіляри набували вигляду сполучнотканинних тяжів (рис. 8.8). Звісно, що в умовах таких гемодинамічних зрушень, виникали глибокі гіпоксичні зміни, які, у свою чергу, сприяли підвищенню судинної проникності з наступним набряком оточуючих тканин та їх дистрофічно-деструктивними змінами. Разом з тим спостерігалася проліферація та потовщення колагенових волокон. Вони втрачали характерну фібрилярну структуру, гомогенізувалися та розпадалися. Нерідко в масиві волокон виявлялися безструктурні однорідно еозинофільні осередки фібриноїдного некрозу.



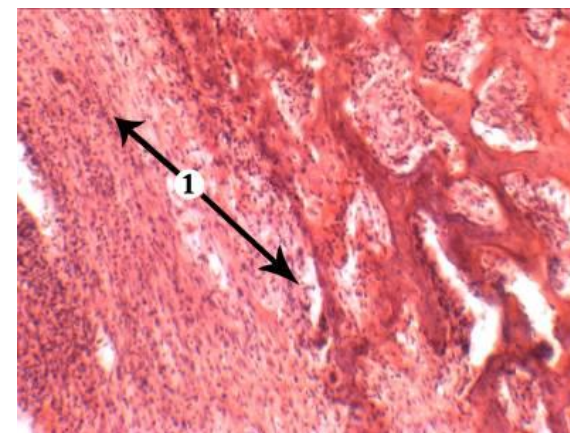
*Умовні позначки:* 1 – густа круглоклітинна інфільтрація власної пластинки; 2 – нерівномірне артеріо-венозне кровонаповнення.

Рисунок 8.8 – Гістологічна структура ясен щура через 14-ть днів експерименту.

Дистрофія епітеліоцитів. Забарвлення гематоксилином і еозином. × 100

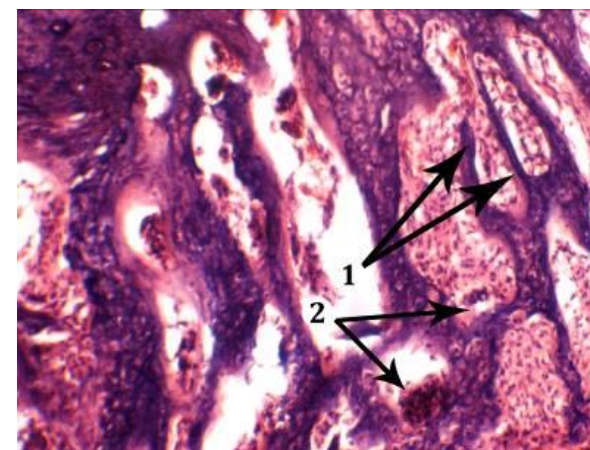
Подібні зміни в сполучній тканині супроводжувалися значними скупченнями клітин. У склад інфільтратів входили лімфоцити, плазмоцити, макрофаги, тканинні базофіли. Постійним і переважаючим компонентом були нейтрофіли. Інфільтрати мали як локальний характер, так і дифузний. У частині випадків найбільш вираженими вони були в ділянці ясенної борозни. В періодонті виявлялися аналогічні зміни. Оскільки запальні клітинні інфільтрати досягали альвеолярної кістки, остання також зазнавала суттєвих змін. Зокрема, у мезенхімі виявлялися ознаки дезорганізації основної речовини та клітинного складу. Серед клітин мезенхіми виявлялися клітини гематогенного походження (рис. 8.9).

У структурі альвеолярної кістки та періодонта гемокапіляри мали нерівномірне кровонаповнення. Osteобласти розташовувалися нерегулярно, тому нерідко візуалізувалися ділянки “оголеного” звапненого кісткового матриксу. Osteоїд був тонкий та переривчастий. Osteокласти виявлялися частіше порівняно із попереднім терміном спостереження. У місцях їх локалізації формувалися лакунарні дефекти кісткових балок.



*Умовні позначки:* 1 – дифузна інтенсивна лейкоцитарна інфільтрація періодонту з переходом на кісткову тканину.

Рисунок 8.9 – Гістологічна структура альвеолярної кістки та періодонту щура через 14-ть днів експерименту. Забарвлення гематоксилином і еозином. × 200



*Умовні позначки:* 1 – стоншення кісткових пластинок; 2 – лакунарна остеокластична резорбція.

Рисунок 8.10 – Гістологічна структура кістки альвеолярного відростка щура через 14-ть днів експерименту. Забарвлення гематоксилином і еозином. × 200

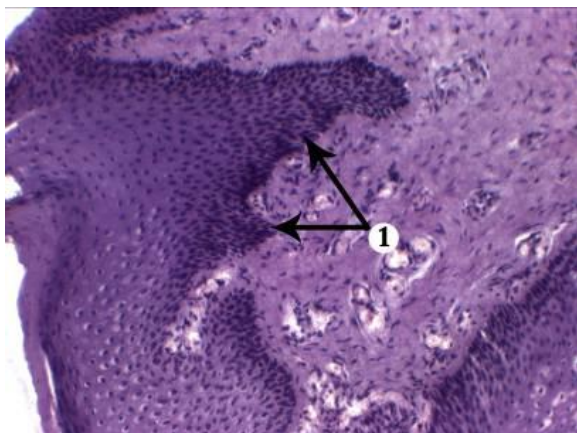
і еозином. × 200

Регулярно виявлялося також стоншення кісткових балочок у місцях відсутності остеокластів. Подекуди утворювалися своєрідні пазухи із гладкими стінками. Контури кісткових пластинок починали втрачати чіткість.

Міжклітинна речовина була нерівномірно просвітлена, остецити мали виразно пікнотичні ядра та лежали у слабо контурованих лакунах (див. рис. 8.10).

### 8.5 Морфологічні особливості змін пародонта шурів на 30-ту добу бактеріально-імунного пародонтиту

Мікроскопічне дослідження тканин пародонта на даному етапі експерименту показало їхню істотну структурну перебудову. Відмічалася висока інтенсивність запальної інфільтрації, однак прогресування запальних та деструктивних процесів значно сповільнювалося. Незважаючи на позитивні зміни в динаміці запального процесу, наростали деструктивно-проліферативні зміни усіх структурних компонентів пародонта (рис. 8.11).



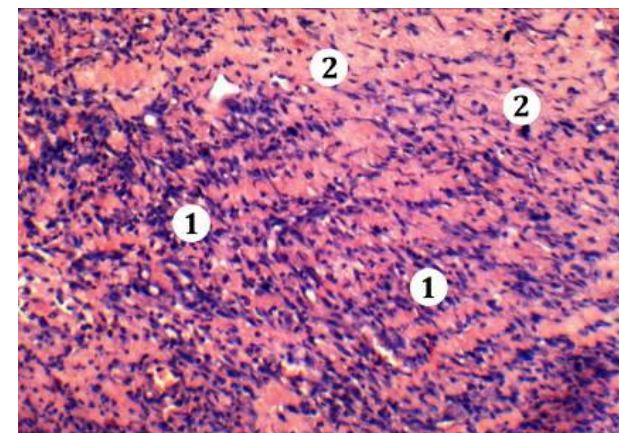
Умовні позначки: 1 – виражена папілярна гіперплазія епітелію, акантоз.

Рисунок 8.11 – Фрагмент слизової оболонки ясен щура через 30-ть діб експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

При цьому порушувалося вертикальне диференціювання покривного, багатошарового плоского епітелію ясен. Кількість шарів його місцями збільшувалася, а в зонах проникнення сполучнотканинних сосочків кількість шарів зменшувалася. Регулярно спостерігалися явища паракератозу, гіперкератозу та акантозу, балонної дистрофії епітеліоцитів. У місцях ерозій спостерігалася базальноклітинна активність.

Крім того, через 30-ть діб спостерігався неангіогенез, кількість судин збільшувалася, мала місце перекалібровка передіснуючих судин: вони стали більш крупні, стінки їх потовщувалися, склерозувалися, просвіти розширювалися.

Щільні запальні інфільтрати у власній пластинці слизової ясен та у підлеглих тканинах змінювали структуру цих тканин. Змінювався також і клітинний склад самих інфільтратів, в яких переважали лімфоцити, гістіоцити, моноцити, а також зростала частка плазматичних клітин. Поряд із означеними клітинами регулярно зустрічалися і полінуклеари. Інфільтрати досягали кісткової тканини. Зберігався набряк тканин (рис. 8.12).

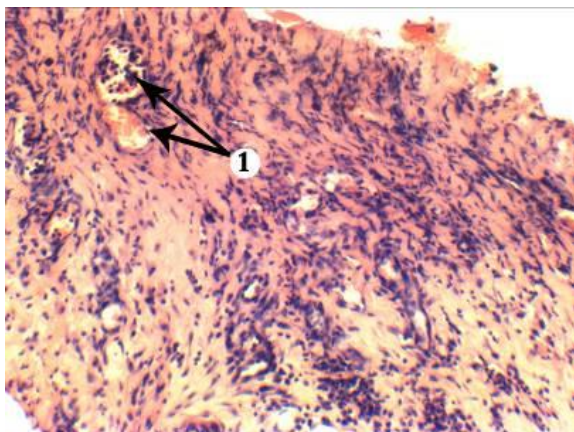


Умовні позначки: 1 – переважають в клітинному інфільтраті фібробласти, гістіоцити, лімфоцити; 2 – проліферують колагенові волокна.

Рисунок 8.12 – Гістологічна структура власної пластинки слизової ясен щура через 30-ть діб експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$



Разом із переформатуванням клітинного складу інфільтратів наростали патологічні зміни мікроциркуляторного русла. Стінки судин потовщувалися за рахунок проліферації в них колагенових волокон та круглоклітинної інфільтрації. Ендотеліоцити відшаровувалися, наповзали один на одного, оголюючи базальну мембрану судин, а збережені клітини набухали, маючи світлу пінисту цитоплазму. Подібні зміни сприяли посиленій трансудації плазми у перивазальні простори та поглиблювали гіпоксію в тканинах пародонта. Кровонаповнення судинного русла нерівномірне, переважало венозне повнокрів'я. Звичайним явищем була пристінкова агрегація еритроцитів, лейкостази із формуванням тромботичних мас (рис. 8.13).



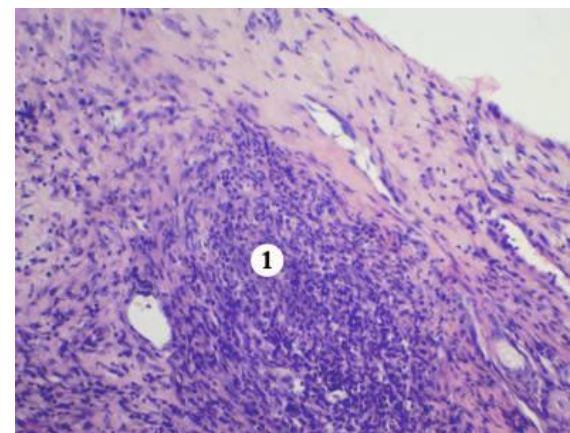
*Умовні позначки:* 1 – лейкостази та пристінкова агрегація еритроцитів із формуванням пристінкового тромба.

Рисунок 8.13 – Фрагмент власної пластинки слизової оболонки ясен щура через 30-ть днів експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 400

Запальна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки ясен супроводжувалася чіткими ознаками дезорганізації сполучної тканини – мукоїдним та фібриноїдним набуханням колагенових фібрил з наступним розпадом їх на фрагменти та лізисом. Паралельно з деструктивними змінами спостерігалися морфологічні ознаки репаративних процесів. Відмічалася

проліферація і потовщення колагенових волокон. Формувалася грануляційна тканина.

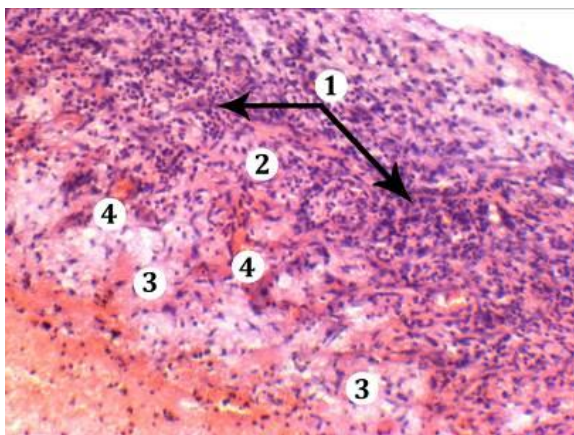
На цьому етапі запальна інфільтрація досягала гребеня коміркової кістки і проникала в епітелій зубо-ясенного прикріплення та ясенної борозни. Нерідко поліморфні запальні інфільтрати мали локальний характер з формуванням гранулем (рис. 8.14). При цьому мікроскопічно відмічалася виражена структурна перебудова сполучної тканини періодонта.



*Умовні позначки:* 1 – поліморфноклітинна інфільтрація власної пластинки з формуванням гранулеми.

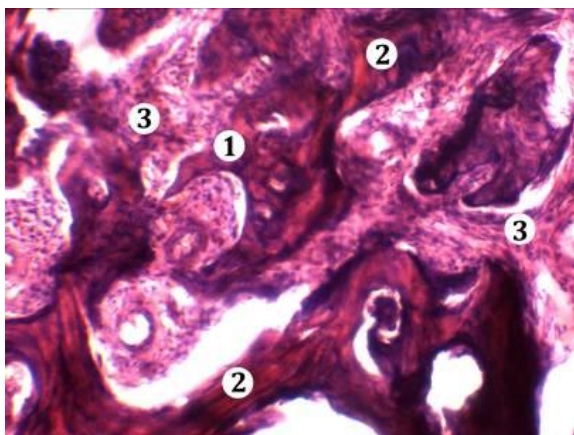
Рисунок 8.14 – Фрагмент власної пластинки слизової оболонки ясен щура через 30-ть днів експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 200

Власна пластинка слизової оболонки ясен склерозована, а місцями – гіалінізована. Пучки колагенових волокон проходили безладно, часто із завихреннями. Спостерігалася дифузна і осередкова інфільтрація лімфоцитами, плазмоцитами, гістіоцитами, макрофагами в різному співвідношенні цих клітин. Місцями така круглоклітинна інфільтрація була значною і поєднувалася із руйнуванням колагенових волокон (рис. 8.15).



Умовні позначки: 1 – поліморфноклітинна інфільтрація; 2 – деструкція колагенових волокон; 3 – набряк; 4 – повнокрів'я судин.

Рисунок 8.15 – Структурна перебудова періодонта через 30-ть діб експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 200



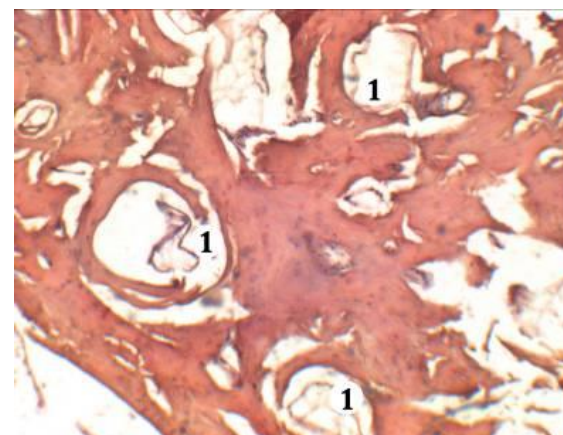
Умовні позначки: 1 – дезорганізація запненого матриксу; 2 – остецити відсутні або слабо контуруються; 3 – запальні клітини в мезенхімі та проліферація колагенових волокон.

Рисунок 8.16 – Гістологічна структура кістки альвеолярного відростка щура на 30-ту добу експерименту. Деструкція та резорбція кісткових балок. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 200

При такій картині морфологічних змін у м'яких тканинах пародонта виявлялися суттєві зміни кісткової тканини. У пластинчастій кістці альвеолярного відростка спостерігалася нерівномірне стоншення кісткових балок. Таке явище забезпечувалося остеокластичною лакунарною резорбцією кістки, а подекуди – гладкою (див. рис. 8.16).

Одночасно змінювалася структура мінералізованої міжклітинної речовини. Вона ставала неоднорідною, з ділянками просвітлення і розрідження, осейнові волокна були переривчасті і не завжди візуалізувалися (рис. 8.17). Остецити набули різних розмірів, часто із пікнотичними ядрами. Зустрічалися порожні лакуни. У мезенхімі спостерігалася проліферація клітин. Були присутні також лімфоцити, зрідка нейтрофіли та базофіли. Виразно проліферували колагенові волокна.

Остеобласти були розташовані нерегулярно, але в місцях їх локалізації спостерігалася потовщення шару остеоїду. Судини були із потовщеними стінками, нерівномірно кровонаповненні.



Умовні позначки: 1 – деструкція кісткових пластинок та їх пазушна резорбція.

Рисунок 8.17 – Гістологічна структура кістки альвеолярного відростка щура через 30-ть діб експерименту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 200

Периваскулярно і на відстані від них виявлялися лімфоцити, зрідка

нейтрофіли та базофіли. При цьому слід зазначити, що вираженість та характер запального процесу в різних тварин на цьому етапі коливалися від слабких до сильних проявів пародонтиту [360].

У зв'язку з цим можна вважати, що дана патоморфологічна картина відображає стан тканинно-судинних та імунних процесів у тварини, які визначають динаміку дистрофічно-дегенеративних порушень від початку пошкодження тканин до їх кінцевої стадії.

### **8.6 Морфологічні особливості змін пародонта щурів після корекції кверцетином**

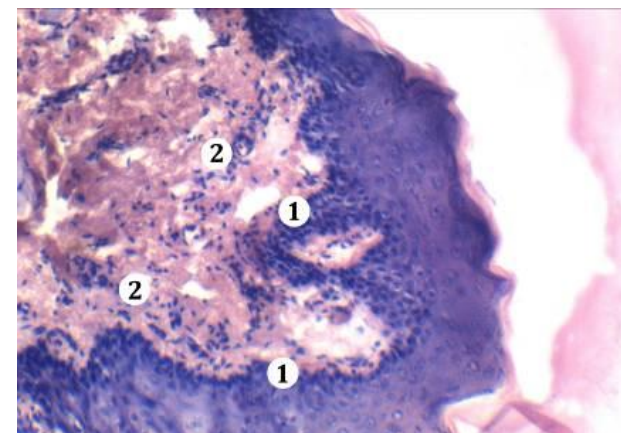
Після корекції покращувалася структуризація епітеліальної пластинки слизової ясен, зокрема її вертикальна та горизонтальна диференціація. Більш чіткою ставала рядність епітеліального шару та зменшувалася кількість дистрофічно змінених клітин. В жодному випадку не спостерігалася глибока десквамація або виразкування. Подібна тенденція була властива для всіх спостережуваних випадків, але все ж таки вона була нерівномірною навіть в межах одного ряду. Частково зберігалися явища паракератозу, акантозу, збільшення рідності. Роговий шар був тонким і неоднорідним, але у більшості випадків лежав на поверхні остистого шару суцільною смужкою. Серед кератиноцитів виявлялися малі лімфоцити у невеликій кількості [217].

У власній пластинці дещо знижувалася прозорість аморфної речовини, фібрилярна структура колагенових волокон ставала більш чіткою, зменшувалася базофілія. Якщо в період між 7-ою та 14-ою добою у тканинах пародонта тварин із пародонтитом зростали ознаки дезорганізації сполучної тканини аж до їх повної деструкції, то за умови корекції ці зміни зупинялися на рівні мукоїдного набухання. Зменшувалася інтенсивність клітинної інфільтрації, формування локальних інфільтратів з деструкцією тканини та гранулематозу. При цьому змінювався клітинний склад самих інфільтратів. Значно зменшувалася частка нейтрофілів, базофілів та плазмочитів. Нерідко вони зовсім не візуалізувалися в

складі інфільтрату. Лімфогістіоцитарна інфільтрація також ставала менш інтенсивною, але мала місце в усіх дослідженнях (рис. 8.18).

Судини артеріальної та венозної ланки мікроциркуляторного русла мали нерівномірне кровонаповнення. Набряк тканин локалізувався перивазально і був слабо вираженим, що свідчило про значне зменшення судинної проникності і пов'язаної з нею трансудацією плазми. Такі явища були цілком логічними в умовах зменшення інтенсивності запальних змін.

У сполучній тканині періодонта виявлялася аналогічна тенденція змін. Колагенові волокна мали більш компактне розташування та прослідковувалася їх косо-радіальна направленість. Клітинний склад ставав подібним до такого, що був у контрольній групі, хоча зрідка виявлялися нейтрофіли.



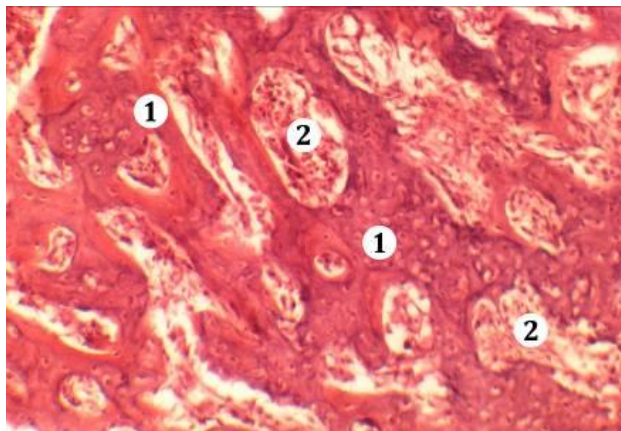
*Умовні позначки:* 1 – помірно виражені акантоз покривного епітелію; 2 – набряк та лімфоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки.

Рисунок 8.18 – Гістологічна структура ясен щура з експериментальним пародонтитом після корекції кверцетином. Забарвлення гематоксиліном і еозином. × 200

Корекція патологічного процесу сприяла також і кращому збереженню структури альвеолярної кістки (рис. 8.19). Серед кісткових балочок значно зменшувалася кількість деструктивно змінених, особливо в порівнянні з



гістологічною картиною на 14-ту добу дослідю. Виразно зменшувалася кількість резорбтивних лакун. У частині випадків дане явище було відсутнім.



Умовні позначки: 1 – помірно виражені ознаки дезорганізації звапненого матриксу; 2 – дезорганізація та звапнення мезенхіми.

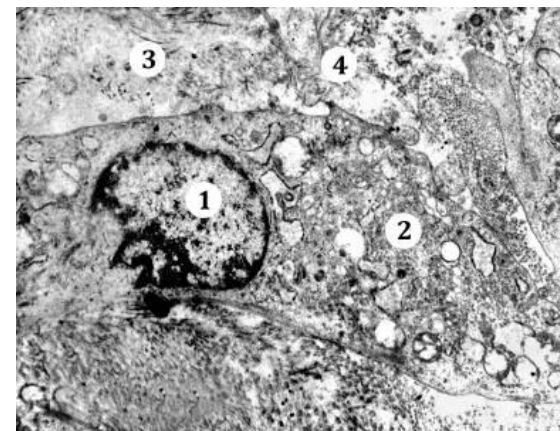
Рисунок 8.19 – Гістологічна структура кістки альвеолярного відростка щура з експериментальним пародонтитом після корекції курвітином. Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 200$

Мезенхіма при цьому була більш однорідною, осередки дезорганізації зменшувалися, прояви її слабшали. Клітинний компонент включав звичайні для мезенхіми клітини, хоча нерідко зустрічалися лімфоцити, або поодинокі нейтрофіли.

Немінералізований матрикс – остеїд був переривчастий, нерівномірної товщини, розташований по краю кісткових пластинок під рядом остеобластів, кількість яких ставала більшою, і відповідно до цього зростала їхня активність. Остеокласти виявлялися нерегулярно. Звапнений матрикс ставав більш однорідним, осейнові волокна в пластинках чітко орієнтовані. Стінки лакун добре контурувалися, забарвлення ядер остеоцитів було помірної інтенсивності. При цьому зменшувалося кровонаповнення судин, а ознаки порушеної реогемодинаміки ставали менш виразними. Переважало нерівномірне кровонаповнення, еритроцити добре контурувалися [361].

## 8.7 Ультраструктурні зміни компонентів ясен щурів у динаміці розвитку пародонтиту та корекції кверцетином

При електронно-мікроскопічному дослідженні ясенної пластинки на 7-му, 14-ту та 30-ту добу пародонтиту були виявлені виражені зміни в усіх її структурних компонентах. Так, на 7-му добу у власній пластинці слизової оболонки ясен спостерігали порушення структури сполучної тканини та судинних розладів. Субмікроскопічно спостерігалися деструктивні зміни фібробластів та фіброцитів (рис. 8.20).



Умовні позначки: 1 – ядро фібробласта; 2 – цитоплазма фібробласта; 3 – міжклітинна речовина; 4 – пошкоджені колагенові фібрили.

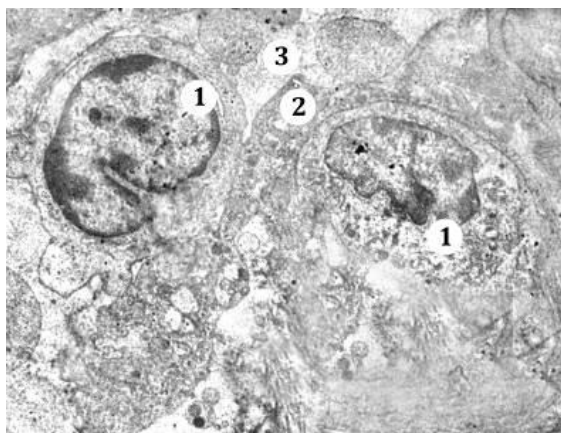
Рисунок 8.20 – Електронно-мікроскопічні зміни власної пластинки слизової оболонки ясен щура при пародонтиті на 7-му добу дослідю.  $\times 7000$

Ядра фібробластів мали неправильну форму за рахунок інвагінацій каріолеми. Вона місцями була нечітка, у каріоплазмі наявні грудки гетерохроматину. Відмічалось пошкодження міжклітинної речовини, набряк аморфного компоненту, деструктивні зміни волокон, стоншення та фрагментація колагенових волокон.

Спостерігався електронно-світлий аморфний компонент у сітчастому шарі власної пластинки слизової оболонки ясен, були наявні товсті ущільнені пучки

колагенових волокон, між якими розташовувалися світлі, неправильної форми ділянки аморфного компоненту, що свідчило про її набряк вже в ранній термін.

Відмічалася деструкція органел, нерівномірне розширення каналців ендоплазматичної сітки, просвітлення матриксу мітохондрій, руйнування крист. У ділянці цитоплазми з гомогенним виглядом було мало органел. Фіброцити мали змінені ядра та значні інвагінації каріолеми, у каріоплазмі переважав гетерохроматин. Відмічалася підвищена лейкоцитарна інфільтрація сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки ясен. У периваскулярних просторах виявлялися дрібновогнищеві інфільтрати, в їх складі були лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, плазмочити та макрофаги (рис. 8.21).

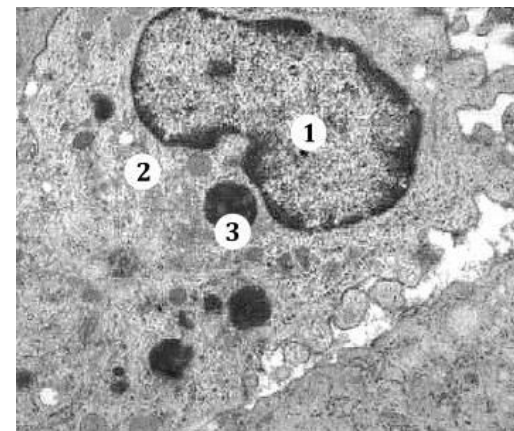


*Умовні позначки:* 1 – лімфоцит; 2 – відросток фібробласта; 3 – міжклітинна речовина.

Рисунок 8.21 – Ультраструктура власної пластинки слизової оболонки ділянки ясен шура при пародонтиті на 7-му добу дослідження.  $\times 7000$

У міжклітинній речовині сполучної тканини навколо фіброцитів розташовувалися фрагментовані колагенові фібрили та електроннопрозорі аморфні міжклітинні речовини сполучної тканини. Зростає набряк аморфного компоненту міжклітинної речовини сполучної тканини.

Спостерігалися макрофаги, у цитоплазмі яких були вторинні лізосоми з фагоцитованим матеріалом. Плазмолема таких клітин мала цитоплазматичні вирости та інвагінації (рис. 8.22).

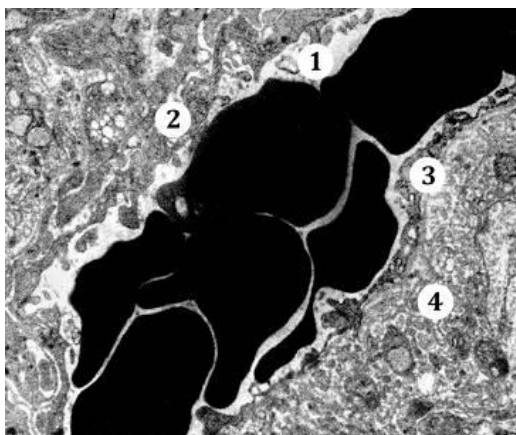


*Умовні позначки:* 1 – ядро макрофага; 2 – цитоплазма макрофага; 3 – вторинна лізосома.

Рисунок 8.22 – Ультраструктурні зміни власної пластинки слизової оболонки ясен шура при експериментальному пародонтиті на 7-му добу дослідження.  $\times 7000$

Електронно-мікроскопічно у даний термін спостереження виявлялися значні зміни в компонентах мікроциркуляторного русла власної пластинки ясен. При цьому значно збільшувалися просвіти венул і капілярів, вони були кровонаповнені, стінка їх витончена, відмічався периваскулярний набряк. У просвітах гемокапілярів були сформовані складжі еритроцитів (рис. 8.23).

На 14-ту і 30-ту доби експерименту ультраструктурна організація власної пластинки ясен набувала більш спрощеного характеру змін з боку судинно-тканинних компонентів, але зберігалася клітинна дезорганізація. Зокрема, ядра фібробластів мали неглибокі інвагінації каріолеми, в яких значну площу займав еухроматин.



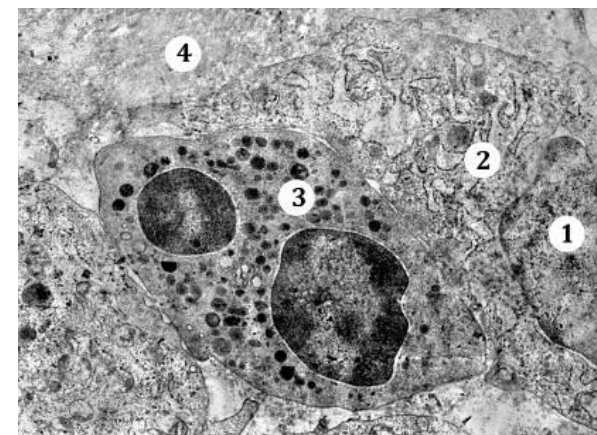
Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра з еритроцитами; 2 – цитоплазма ендотеліоцита; 3 – базальна мембрана; 4 – периваскулярний простір.

Рисунок 8.23 – Ультраструктурна організація кровососного капіляра власної пластинки слизової оболонки ясен щура на 7-му добу дослідю.  $\times 7000$

Органели цитоплазми були менш пошкоджені, ніж у попередній термін, каналці ендоплазматичної сітки розширені, а на їх мембранах контурвалися рибосоми. Відмічалася гіперплазія мітохондрій із краще збереженими кристами, меншим набряком аморфного компоненту міжклітинної речовини сполучної тканини, колагенові фібрили були частково пошкоджені (рис. 8.24).

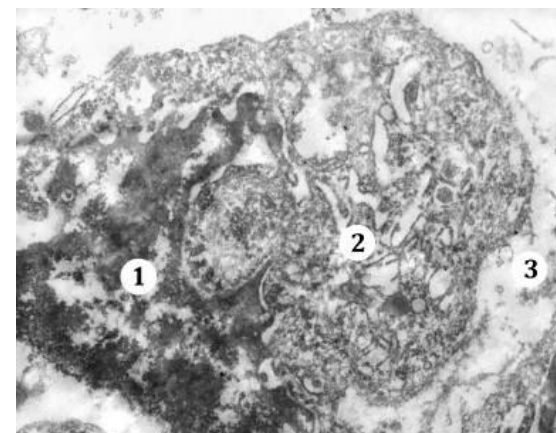
На 14-ту добу відмічалися значно пошкоджені фібробласти з каріопікнозом ядер, осміофільною цитоплазмою, глибокими інвагінаціями каріолеми та деструктивно зміненими органелами (рис. 8.25).

У пошкоджених ділянках власної пластинки ясен спостерігалася лейкоцитарна інфільтрація, у набряклій сполучній тканині відмічалися макрофаги із фагоцитованим матеріалом у цитоплазмі (рис. 8.26). На 14-ту та 30-ту доби відмічалася деяке покращення структури судин мікроциркуляторного русла. При цьому були відсутні у гемокапілярах із щільним упакованням сладжі еритроцитів, більш чітко контурвалися ендотеліоцити та базальна мембрана.



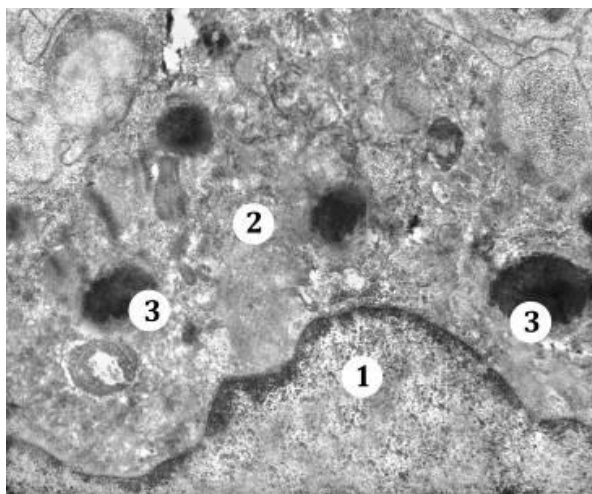
Умовні позначки: 1 – ядро фібробласта; 2 – цитоплазма фібробласт; 3 – нейтрофіл; 4 – міжклітинна речовина.

Рисунок 8.24 – Електронно-мікроскопічний стан власної пластинки слизової оболонки ясен щура при пародонтиті на 30-ту добу дослідю.  $\times 9000$



Умовні позначки: 1 – осміофільне ядро фібробласта; 2 – цитоплазма з пошкодженими органелами; 3 – набряклий аморфний компонент міжклітинної речовини.

Рисунок 8.25 – Електронно-мікроскопічні зміни фібробласта власної пластинки слизової оболонки ясен щура при експериментальному пародонтиті на 14-ту добу дослідю.  $\times 12000$

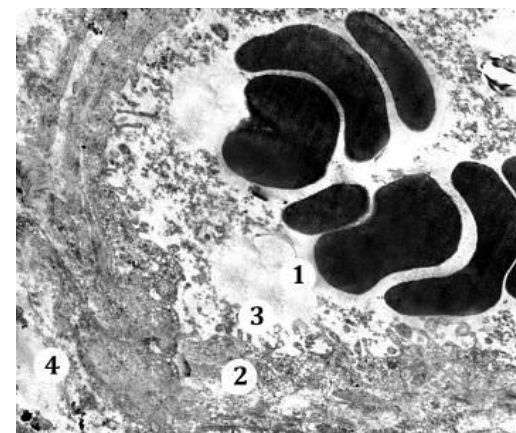


Умовні позначки: 1 – ядро макрофага; 2 – цитоплазма макрофага; 3 – вторинні лізосоми.

Рисунок 8.26 – Фрагмент макрофага у власній пластинці слизової оболонки ясен щура при експериментальному пародонтиті на 14-ту добу досліді. × 17000

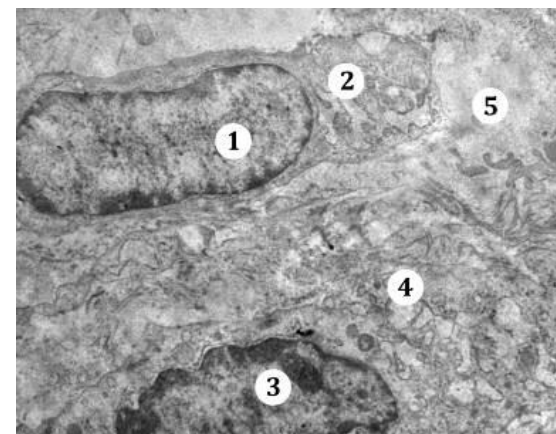
Проте в сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки ясен капіляри і венули були із широкими просвітами, в яких містилося багато еритроцитів. Стінка судин була витончена, а ендотеліюцити мали значну кількість мікроворсинок на поверхні та піноцитозних пухирців у цитоплазмі, що свідчило про досить активний транспорт рідини із судинного русла (рис. 8.27).

Після лікування кверцетином ультраструктура всіх компонентів сполучної тканини в значній мірі покращилася. При цьому у зразку були фібробласти різного ступеня диференціювання. Молоді клітини мали невеликі розміри, навколо яких було мало цитоплазми. У структурі її було мала кількість органел, помірно розширені короткі канальця ендоплазматичної сітки, невеликі мітохондрії з поодинокими кристами (рис. 8.28).



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра з еритроцитами; 2 – цитоплазма ендотеліюцита; 3 – мікроворсинки; 4 – периваскулярний простір.

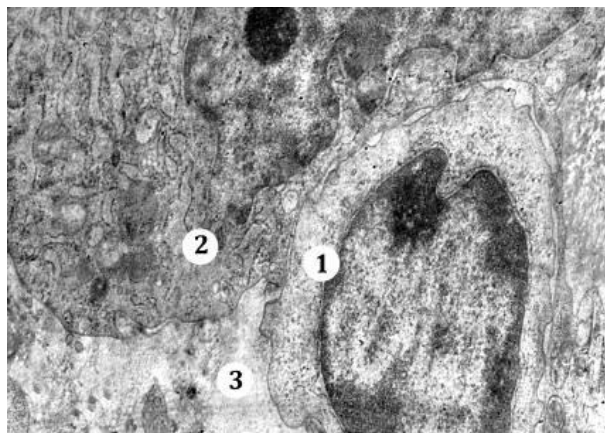
Рисунок 8.27 – Субмікроскопічний стан кровоносного капіляра власної пластинки слизової оболонки ясен на 14-ту добу досліді. × 7000



Умовні позначки: 1 – ядро молодого фібробласта; 2 – цитоплазма молодого фібробласта; 3 – ядро зрілого фібробласта; 4 – цитоплазма зрілого фібробласта; 5 – міжклітинна речовина.

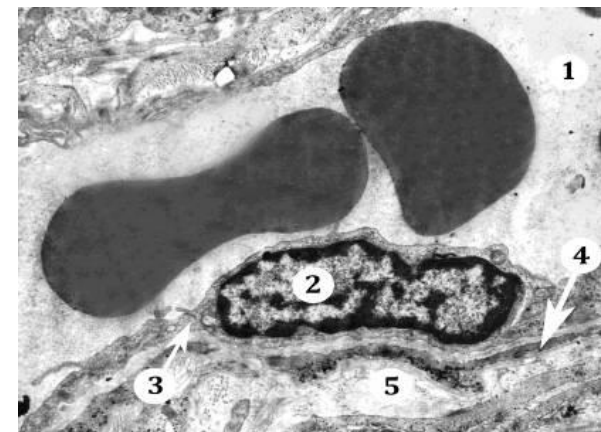
Рисунок 8.28 – Електронно-мікроскопічний стан власної пластинки слизової оболонки ясен щура на 14-ту добу за умов корекції кверцетином. × 9000

Спостерігалися також і зрілі фібробласти, що мали значно більші розміри перикаріону та відростки. Площа цитоплазми таких клітин була більша, містила розвинені органели, багато рибосом, цистерни та вакуолі комплексу Гольджі, каналця гранулярної ендоплазматичної сітки, подовгасті та округлі мітохондрії. У міжклітинній речовині сполучної тканини ясен навколо фібробластів спостерігалися колагенові фібрили та аморфна речовина, в якій були відсутні ознаки набряку або вони були помірні. Виявлялися мігруючі лімфоцити з добре структурованим ядром та ядерцями, чіткими ядерними мембранами, у цитоплазмі їх була значна кількість рибосом (рис. 8.29).



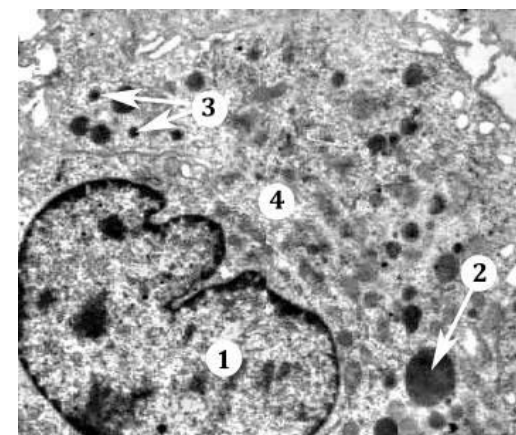
Умовні позначки: 1 – лімфоцит; 2 – фібробласт; 3 – міжклітинна речовина.  
Рисунок 8.29 – Ультраструктура власної пластинки слизової оболонки ясен щура при експериментальному пародонтиті на 14-ту добу за умов корекції кверцетином.  $\times 12000$

Субмікроскопічна організація гемокапілярів слизової оболонки ясен тварин при дії кверцетину у даний період перебігу пародонтиту значно покращилася (рис. 8.30). Зокрема, у помірно розширених просвітах багатьох судин спостерігалися формені елементи крові, переважно еритроцити. Стінку кровоносного капіляра утворювали ендотеліоцити та базальна мембрана.



Умовні позначки: 1 – просвіт капіляра з еритроцитами; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 – цитоплазма ендотеліоцита; 4 – базальна мембрана; 5 – периваскулярний простір.

Рисунок 8.30 – Ультраструктурна організація кровоносного капіляра власної пластинки слизової ясен на 14-ту добу при корекції кверцетином.  $\times 7000$



Умовні позначки: 1 – ядро макрофага; 2 – вторинна лізосома; 3 – первинна лізосома; 4 – цитоплазма макрофага.

Рисунок 8.31 – Фрагмент макрофага у власній пластинці слизової оболонки ясен при пародонтиті на 14-ту добу за умов корекції кверцетином.  $\times 14000$



У власній пластинці слизової оболонки ясен відмічалось значно менше мігруючих лімфоцитів, нейтрофілів, але були наявні окремі макрофаги. Їх цитоплазма мала типову будову, спостерігалися переважно первинні лізосоми, плазмолема утворювала випинання, мікрроворсинки (див. рис. 8.31). Ендотеліальні клітини мали подовгасту форму, товстішу ядерну та витончену цитоплазматичну ділянку, яка мала мікрроворсинки. Невелика кількість органел розташовувалася переважно в парануклеарних ділянках цитоплазми. Базальна мембрана чітко контурувалася.

Таким чином, у процесі розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту в структурних компонентах пародонтального комплексу тварин у ранній період (на 7-ту добу дослідження) виникали прогресуючі запальні зміни, які проявлялися дезорганізацією і деструкцією сполучної тканини та стінок зубних альвеол, структурною перебудовою епітеліальної вистилки ясен та її власної пластинки, клітинною інфільтрацією та мікроциркуляторними розладами. Характер патоморфологічних змін можуть бути ознакою глибоких деструктивно-дистрофічних процесів, що формують клінічну картину пародонтиту із затяжним перебігом. На 14-ту добу дослідження в структурних компонентах пародонтального комплексу тварин виникали прогресуючі запальні зміни, які проявляються дезорганізацією і деструкцією сполучної тканини та стінок зубних альвеол, структурною перебудовою епітеліальної вистилки ясен та її власної пластинки. Розвиток запального процесу у тканинах пародонтального комплексу включали закономірну послідовність тканинно-судинних та клітинних змін з переважанням у пізній період (на 30-ту добу спостереження) структурної перебудови епітеліальної вистилки ясен, її власної пластинки, дезорганізацію та деструкцію сполучної тканини, стінок зубних альвеол, кістки альвеолярного відростка, дистрофічно-дегенеративні та проліферативні явища з формуванням грануляційної тканини і гранулем, посиленням склеротичних процесів та резорбції кістки як ознак хронізації запального процесу. Застосування з лікувальною метою флавонолу кверцетину протягом періоду формування

експериментального бактеріально-імунного пародонтиту зменшувало прояви альтеративних змін сполучної тканини, обмежувало макро- та мікрофагальну інфільтрацію, сприяло нормалізації структурної організації тканин пародонта, що було ознакою обмеження розвитку запального процесу. Розвиток запального процесу в пародонтальному комплексі супроводжувалося в ранній період (на 7-му добу) реорганізацію всіх структурних компонентів власної пластинки ясен з найбільш вираженими пошкодженнями судинно-тканинних компонентів, волокнистих структур сполучної тканини з лейкоцитарно-макрофагальною реакцією. У пізній період (на 14-ий і 30-ий дні) переважали ультраструктурні зміни в ядрі і цитоплазмі фібробластів, макрофагів та ендотеліальних клітин. Флавонол значно покращував ультраструктуру судин гемокapілярного русла, сполучної тканини слизової оболонки ясен, внутрішньоклітинну структурованість органел, зменшував набряк аморфного компоненту міжклітинної речовини, деструкцію колагенових волокон, лейкоцитарну інфільтрацію.

## РОЗДІЛ 9

### ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФЛАВОНОЛУ КВЕРЦЕТИНУ

Хронічний генералізований пародонтит або періодонтальна хвороба, на даний час складають важливу медико-соціальну проблему. Основну роль в патогенезі генералізованого пародонтиту відіграють переважно інфекційні фактори та неспроможність механізмів імунного захисту (місцевого клітинного вродженого та загального адаптивного) формувати адекватний характер розвитку і перебігу патологічного процесу в ротовій порожнині [290, 466, 477]. Відмічено, що у процесі розвитку хронічного запалення з деструкцією періодонта і кісткової тканини імунна відповідь на мікроорганізми ротової порожнини реалізується нестандартним шляхом. У більшості процес протікає на тлі зниженого бактерицидного потенціалу фагоцитарних клітин, зокрема мононуклеарних фагоцитів та нейтрофілних гранулоцитів, поліклональної активності В-лімфоцитів, високого рівня антибактеріальних антитіл і дисфункції Т-лімфоцитів [405, 406]. Разом з тим відбувається розростання грануляцій, що відображає порушення проліферативних процесів, дисбаланс продукції цитокінів та розвиток гіпоергії та апоптозу з наступною загибеллю клітин [135, 283, 351, 353, 354].

Загально відомим фактом є те, що одну з ключових позицій в імунній системі займає фагоцитоз, який розглядають сьогодні не тільки як інструмент протиінфекційного імунітету, але і як універсальний ефектор гомеостазу, що реагує на численні сигнали про дестабілізацію внутрішнього середовища організму та є однією із ключових патогенетичних ланок розвитку та перебігу запальних реакцій [23, 39, 266]. Саме тому нами проведена порівняльна характеристика основних показників фагоцитарної активності у різні періоди розвитку та перебігу бактеріально-імунного експериментального пародонтиту.

НСТ-тест відносять до імунологічних досліджень, який дозволяє оцінити активність киснево-антимікробну систему фагоцитів, а також фагоцитарну і метаболічну активність клітин [229]. Спонтанну кисневу бактерицидність фагоцитуючих клітин позначають як спонтанний НСТ-тест, цей же показник при стимуляції клітин активатором фагоцитарної реакції прийнято позначати як стимульований НСТ-тест [153].

Нашими дослідженнями встановлено, що за умов розвитку бактеріально-імунного пародонтиту відбувається поступове зростання фагоцитарної активності гранулоцитів крові експериментальних тварин. Зокрема, при аналізі показника встановлено, що на 7-му добу розвитку запальної реакції в пародонтальному комплексі відбулося підвищення фагоцитарної активності фагоцитарним індексом в 1,20 рази ( $p < 0,01$ ), порівняно з показником інтактної групи тварин. Разом з тим на 14-ту добу відбулося зниження його в 1,07 рази ( $p < 0,01$ ), але порівняно із показником у тварин, досліджених на 7-му добу експерименту, проте він залишався підвищеним відносно інтактної групи тварин в 1,12 рази ( $p < 0,01$ ). Водночас на 30-ту добу фагоцитарний індекс гранулоцитів крові в 1,04 рази ( $p < 0,05$ ) перевищував показник 14-ої доби, проте він був нижчим від показника на 7-му добу дослідження (в 1,11 рази;  $p < 0,01$ ), але перевищував контрольну величину в 1,08 рази ( $p < 0,01$ ). Активність гранулоцитів крові за фагоцитарним числом на 7-му добу експерименту перевищувала в 1,58 рази ( $p < 0,01$ ) показник контрольної групи, а на 14-ту добу зменшилось порівняно із показником, що був на 7-му добу, в 1,08 рази ( $p < 0,01$ ), але відносно інтактної групи залишався підвищеним в 1,46 рази ( $p < 0,01$ ). На 30-ту добу дослідження даний показник перевищував (в 1,37 рази;  $p < 0,01$ ) показник, проте він виявився нижчим від показників, що були у щурів на 7-му (в 1,15 рази;  $p < 0,01$ ) та 14-ту добу (в 1,06 рази;  $p < 0,05$ ).

У ранньому періоді формування запального процесу в пародонтальному комплексі, який включав з 1-ої по 7-му добу, відбулося підвищення кількості диформазанпозитивних нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті в 1,83 рази ( $p < 0,01$ ) проти контрольної групи, на 14-ту добу кількість їх зменшилася в

1,17 раза ( $p < 0,05$ ) відносно 7-ої доби експерименту, але збільшилася в 1,57 раза ( $p < 0,01$ ) порівняно з інтактними тваринами. На 30-ту добу розвитку експериментального пародонтиту кількість їх зменшилася, але порівняно із 7-ою добою в 1,33 раза ( $p < 0,01$ ) і залишався вищим відносно контрольної групи тварин в 1,38 раза ( $p < 0,01$ ).

Активність фагоцитуючих клітин за умови активованого НСТ-тесту, який є свідченням готовності їх до завершеного фагоцитозу, на 7-му добу розвитку експериментального пародонтиту, виявлено зменшення кількості диформазанпозитивних нейтрофілів в 1,75 раза відносно контрольної групи ( $p < 0,01$ ) тоді, як на 14-ту добу кількість нейтрофілів з даними властивостями була вища в 1,19 раза ( $p < 0,05$ ) відносно 7-ої доби, але менша в 1,47 раза ( $p < 0,01$ ) відносно контрольної групи. Поряд з тим на 30-ту добу досліджу рівень їх також був нижчим (в 1,25 раза;  $p < 0,01$ ), ніж у контрольної групи. Проте зазначені дані виявились вищими від тих, що були отримані у щурів на 7-му (в 1,40 раза;  $p < 0,01$ ) та 14-ту добу (в 1,18 раза;  $p < 0,01$ ) досліджу.

При цьому змінювався також і коефіцієнт метаболічної активності фагоцитів. Зокрема, на 7-му добу розвитку бактеріально-імунного пародонтиту він зменшився в 1,79 раза ( $p < 0,01$ ), на 14-ту добу експерименту – в 1,46 раза ( $p < 0,01$ ), порівняно з контролем, а відносно 7-ої доби підвищився в 1,23 раза ( $p < 0,05$ ). Натомість на 30-ту добу експерименту даний коефіцієнт збільшився (в 1,48 раза;  $p < 0,01$  та в 1,20 раза;  $p < 0,01$ ), порівнюючи з групами тварин на 7-му та 14-ту добу експерименту. Разом з тим він виявився нижчим в 1,21 раза ( $p < 0,01$ ) від інтактної групи.

Що стосується показника резервних можливостей оксиген-залежного метаболізму, то при його визначенні була виявлена аналогічна тенденція до зменшення. Зокрема, на 7-му добу він зменшився у 3,25 раза відносно інтактної групи ( $p < 0,01$ ), на 14-ту добу відбувалося підвищення резерву НСТ в 1,42 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з 7-ою добою експерименту, хоча дані показники виявились нижчими відносно тварин інтактної групи (у 2,29 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу розвитку запального процесу в тканинах пародонтального

комплексу показник резервних можливостей оксиген-залежного метаболізму фагоцитів крові виявився підвищеним в порівнянні із показниками на 7-му добу (в 1,84 раза;  $p < 0,01$ ), на 14-ту добу він підвищився в 1,30 раза ( $p < 0,05$ ), а відносно показника контрольної групи був значно нижчим (в 1,76 раза;  $p < 0,01$ ).

Важливу роль у забезпеченні функціонального стану пародонта відіграє сполучна тканина [542]. Міжклітинний матрикс сполучної тканини складається з трьох найважливіших компонентів – основної речовини або гелеутворюючого середовища, колагенових, ратикулярних та еластичних волокон, що забезпечує швидку дифузю речовин і конструктивних матеріалів між кров'ю і клітинами сполучної тканини [517]. Такі її компоненти, як колагенові волокна та основна речовина – протеоглікани і глікопротеїди – характеризуються високою чутливістю до впливу ендо- та екзогенних патогенних чинників [399, 414]. Для оцінки стану біополімерів сполучнотканинних структур пародонта ми визначали вміст мономерів колагену.

Провідне місце в захисній функції епітелію ясен, особливо в запобіганні проникнення інфекції і токсинів в підлеглі тканини відводять глікозаміногліканам, котрі, будучи «опорними» структурами, можуть утворювати комплекси з іншими молекулами, які здатні затримувати і звільняти різні речовини [397, 430]. Таким чином, структурна дезорганізація глікозаміногліканів може призводити до порушення бар'єрних властивостей сполучної тканини. Синтез глікозаміногліканів і протеогліканів завжди передую синтезу колагену [334, 536]. Колаген у відсутності глікозаміногліканів представляє собою гомогенну масу, у присутності хондроїтинсульфата – має чітку смугастість, характерну для колагенових волокон [327].

У щурів з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом у період гострої фази запального процесу, а саме на 7-му добу дослідження, виявлено незначне підвищення в крові (в 1,19 раза;  $p < 0,05$ ) вмісту вільного оксипроліну в кістковому гомогенаті, взятому з нижньої щелепи, відносно

інтактної групи, на 14-ту добу динаміка вмісту даного маркера резорбції кісткової тканини продовжувала зростати, його показник підвищився в 1,32 рази ( $p < 0,01$ ), порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту і в порівнянні із даними інтактної групи тварин вміст його в кістковому гомогенаті був вищим в 1,57 рази ( $p < 0,01$ ), на 30-ту добу дослідження збільшився в порівнянні із показниками на 7-му (в 1,49 рази;  $p < 0,01$ ) та 14-ту добу (в 1,13 рази;  $p < 0,05$ ), а відносно контрольної групи залишався на досить високому рівні, тобто був збільшеним (в 1,78 рази;  $p < 0,01$ ). При дослідженні маркера колагенолізу за вмістом вільного оксипроліну в гомогенаті м'яких тканин пародонту було виявлено, що відносний вміст його був вищим в 1,24 рази ( $p < 0,01$ ), порівняно з контрольною групою тварин, на 14-ту добу дослідження дані показники підвищилися в 1,30 рази ( $p < 0,01$ ) порівняно з попереднім терміном, слід зазначити, що у даний термін показник резорбції сполучнотканинних структур пародонта був вищим від контрольних значень (в 1,61 рази;  $p < 0,01$ ).

На 30-ту добу розвитку експериментального пародонтиту було виявлено підвищення вільного оксипроліну в гомогенаті м'яких тканин в 1,30 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з 14-ою добою, а відносно 7-ої доби експерименту – збільшення в 1,47 рази ( $p < 0,01$ ). Слід також зазначити, що вміст його виявився значно вищим відносно контрольної групи тварин (в 1,82 рази;  $p < 0,01$ ).

Одним із індикаторів пошкодження тканин при запальних процесах являється С-реактивний білок (CRP), який відноситься до так званих білків гострої фази [489]. С-реактивний білок бере участь у взаємодії Т- і В-лімфоцитів, активує комплемент класичним шляхом. С-реактивний білок стимулює захисні реакції, активізує імунітет [94, 306].

На поверхні багатьох бактерій С-реактивний білок утворює з молекулами фосфатидилхоліну з'єднання, які є сильними опсонінами, тобто антитілами і факторами комплементу, які посилюють фагоцитоз макрофагів, а також стимулюють процес перетравлення мікроорганізмів. С-реактивний білок є дуже чутливим елементом крові, одним із перших реагує на пошкодження

тканин [306, 308, 341, 423, 511]. Наявність або підвищення рівня С-реактивного білка в сироватці крові є ознакою запального процесу, пошкодження, проникнення в організм чужорідних мікроорганізмів, паразитів і грибків.

Вміст С-реактивного білка в сироватці крові експериментальних тварин з пародонтитом на 7-му добу досліду значно перевищував (в 1,67 рази;  $p < 0,01$ ) показники, які були у тварин контрольної групи, на 14-ту добу дослідження, порівняно з групою тварин, що були досліджені на 7-му добу, виявилось подальше підвищення вмісту С-реактивного білка (в 1,12 рази;  $p < 0,01$ ), а також відносно контролю в 1,49 рази ( $p < 0,01$ ). На 30-ту добу дослідження вміст його продовжував утримуватися вище даних контрольної групи (в 1,42 рази;  $p < 0,01$ ), але нижчим відносно даних на 7-му та 14-ту добу спостереження в 1,17 рази ( $p < 0,01$ ) та в 1,05 рази ( $p < 0,05$ ), відповідно.

В ініціації та розвитку запальних захворювань важливе значення має програмована загибель клітин через апоптоз. При пародонтиті спостерігається порушення балансу між проліферацією, некрозом та апоптозом мононуклеарних фагоцитів [291, 293]. Наші результати досліджень свідчать, що моноцити займають одну із ключових ланок у підтриманні локального імунітету і при контакті із антигенами піддаються явищам апоптозу. Тому можна вважати, що рівень апоптозу мононуклеарних фагоцитів, який підвищується під дією апоптичних факторів, є одним із механізмів, що дозволяє контролювати розвиток і прогнозування запального процесу в пародонтальному комплексі.

Важливим є співставлення при модельованому експериментальному бактеріально-імунному пародонтиті результатів реалізації апоптозу та некрозу мононуклеарних фагоцитів крові. Як було встановлено, зміни загальної кількості клітин, що загинули та їх співвідношення у крові при запальному процесі в пародонтальному комплексі відбуваються односпрямовано у бік зростання їх відносно контролю із вірогідно вищими показниками на більш ранніх етапах ураження.

Зокрема, на ранньому етапі формування запального процесу в тканинах пародонтального комплексу, який включав в себе період з 1-ої по 7-му добу експерименту, суттєво зростала загальна кількість ушкоджених моноцитарних клітин (в 1,68 раза;  $p < 0,01$ ), порівняно з даними контролю. При цьому високий рівень загибелі їх був пов'язаний, в основному, за рахунок мононуклеарних фагоцитів з ознаками пізнього некрозу / апоптозу, які перевищували в 2,22 раза ( $p < 0,01$ ) показники інтактної групи. Відносно клітин з ознаками раннього апоптозу, то їх кількість у даний період спостереження також була значно вища (в 1,58 раза;  $p < 0,01$ ) порівняно з контрольними значеннями. На 14-ту добу спостереження було виявлено зменшення загальної кількості клітин, що загинули (в 1,23 раза;  $p < 0,01$ ), порівняно із 7-ою добою дослідження. У зазначений період загальна кількість клітин, що загинули збільшилася (в 1,37 раза,  $p < 0,01$ ) стосовно відповідного контролю. Разом з тим кількість анексин-позитивних мононуклеарних фагоцитів (ранній апоптоз) зменшилася (в 1,17 раза;  $p < 0,01$ ), порівняно із даними 7-ої доби спостереження, хоча рівень їх залишався вищим (в 1,34 раза;  $p < 0,01$ ) від контролю. При порівнянні показників пізнього некрозу / апоптозу моноцитів виявилось, що рівень некротизованих моноцитів на 14-ту добу експерименту був нижчим (в 1,49 раза;  $p < 0,01$ ) у порівнянні із даними 7-ої доби спостереження. Проте дані показники залишалися все ж таки значно вищими відносно контролю (в 1,72 раза;  $p < 0,01$ ).

На 30-ту добу дослідження індукована загибель мононуклеарних фагоцитів відбувалася як шляхом некрозу, так і апоптозу і перевищувала дані контрольної групи в 1,33 раза ( $p < 0,01$ ) і в 1,27 раза ( $p < 0,01$ ), відповідно. Рівень анексин-позитивних мононуклеарних фагоцитів (ранній апоптоз) в крові виявився нижчим на 30-ту добу дослідження відносно даних на 7-му добу в 1,18 раза ( $p < 0,01$ ). Кількість моноцитів з ознаками пізнього некрозу / апоптозу в порівнянні з 7-ою та 14-ою добою дослідження зменшилася в 1,74 раза ( $p < 0,01$ ) та в 1,17 раза ( $p < 0,05$ ), відповідно.

Отже, перебіг експериментального бактеріально-імунного пародонтиту супроводжувався підвищенням вмісту анексин-позитивних (ранній апоптоз) та некротизованих моноцитів у відповідь на антигену стимуляцію.

За умов розвитку бактеріально-імунного пародонтиту відбувається адекватне періодам розвитку запального процесу зростання фагоцитарної активності гранулоцитів крові піддослідних тварин. Разом з тим результати дослідження свідчать, що за даної моделі пародонтиту має місце індукована загибель нейтрофільних гранулоцитів крові. Якщо апоптоз розглядати з точки зору однієї з альтернатив клітинному поділу, що забезпечує гомеостаз запальних тканин, то можна припустити, що апоптоз приймає безпосередню участь у патогенезі бактеріально-імунного пародонтиту [245].

Зокрема, було встановлено, що на ранньому етапі формування запального процесу в тканинах пародонтального комплексу зростала загальна кількість клітин, що загинули (в 1,62 раза;  $p < 0,01$ ). При цьому високий рівень загибелі їх був пов'язаний, в основному, за рахунок нейтрофільних гранулоцитів з ознаками апоптозу, які перевищували в 1,56 раза ( $p < 0,01$ ) контрольні значення. Кількість клітин з ознаками пізнього некрозу / апоптозу була вища (в 1,83 раза;  $p < 0,01$ ) порівняно з інтактною групою, а на 14-ту добу зростала загальна кількість загиблих клітин (в 1,51 раза,  $p < 0,01$ ), в основному, за рахунок некрозу нейтрофілів. При цьому виявлено зменшення кількості анексин-позитивних нейтрофілів (ранній апоптоз) (в 1,07 раза;  $p < 0,05$ ) у порівнянні із даними, отриманими на 7-му добу дослід, проте порівняно з даними контролю рівень їх залишався досить високим (в 1,45 раза;  $p < 0,01$ ). При порівнянні показників пізнього некрозу / апоптозу нейтрофілів на 7-му та 14-ту добу змін не виявлено ( $p > 0,05$ ), але на 14-ту добу дослідження вони залишалися вищими відносно контролю (в 1,72 раза;  $p < 0,01$ ). Відносно результатів пізнього некрозу / апоптозу нейтрофілів на 30-ту добу дослідження, то за даних умов відбулося зростання загальної кількості клітин, що загинули, відносно даних контрольної групи (в 1,44 раза;  $p < 0,01$ ). При цьому індукована загибель нейтрофільних гранулоцитів відбулася за рахунок як апоптозу, так і некрозу, показники яких перевищували

контрольні значення відповідно в 1,43 і 1,45 раза ( $p < 0,01$ ). Кількість нейтрофілів з ознаками раннього апоптозу в порівнянні з 7-ою добою дослідження зменшилася в 1,09 раза ( $p < 0,05$ ) і не відрізнялася від результатів, отриманих на 14-ту добу експерименту ( $p > 0,05$ ). Рівень нейтрофільних гранулоцитів з ознаками пізнього некрозу / апоптозу на 30-ту добу досліду виявився нижчим відносно даних, отриманих на 7-му та 14-ту добу спостереження в 1,26 раза ( $p < 0,01$ ) та в 1,19 раза ( $p < 0,01$ ), відповідно.

При експериментальному бактеріально-імунному пародонтиті збільшується відсоток клітин зі зниженим мітохондріальним трансмембранним потенціалом серед моноцитів крові, що свідчить про глибокі порушення окисного балансу в клітинах і дестабілізацію мітохондріальної мембрани. Головною функцією мітохондрій в клітинах є утворення високоенергетичних сполук АТФ і НАДФ в циклі Кребса завдяки окислювальному фосфоруванню в ланцюзі перенесення електронів. Мітохондрії також грають роль кальцієвого буфера і головним джерелом АФК в клітинах, і всі ці функції пов'язані між собою [396].

Найважливішим внутрішнім стимулом запуску апоптозу є пошкодження ДНК у відповідь на різні фактори (в тому числі активні форми кисню). Основним внутрішньоклітинним джерелом утворення активних форм кисню є дихальний ланцюг в мітохондріях. Надмірне утворення активних форм кисню призводить до порушення метаболічних процесів, змін у структурних компонентах клітин [402]. Це є сигналом для мітохондрій, які відіграють роль посередника в передачі сигналу апоптозу при внутрішній стимуляції [469].

На зовнішній мембрані мітохондрій локалізовано безліч білків, серед яких є як проапоптичні, так і протиапоптичні. Від співвідношення активності цих білків залежить чи відбудеться апоптоз. При мітохондріальному шляху запуску каспаз відбувається зміна трансмембранного мітохондріального потенціалу та відкриття мітохондріальних пор. Це супроводжується виходом з мітохондрій ряду білків, зокрема цитохрому С, який в комбінації з білком Араф-1 переводить каспазу в активний стан [421].

Цитохром С призводить до утворення і активації апоптосоми, запускаючи апоптоз і приводячи до загибелі клітини [469].

Мітохондріальний трансмембранний потенціал ( $\Delta\psi_m$ ) генерується електрохімічним градієнтом протонів по обидві сторони мембрани і тісно пов'язаний з функціонуванням мітохондрій, його підтримка забезпечується процесами перенесення електронів в дихальній ланцюга.  $\Delta\psi_m$  може бути характеристикою як мітохондріальної функції, так і стану всієї клітини. Амплітуда і спрямованість цих змін складають важливий критерій в оцінці впливу регуляторних факторів на окислювальний баланс і функціонально-метаболічний стан клітин [502].

Порівняльний аналіз дослідження мітохондріального трансмембранного потенціалу показали, що у тварин на 7-му добу кількість клітин зі зниженим  $\Delta\psi_m$  серед моноцитів крові зросла в 2,37 раза ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з контрольною групою. В наступному періоді дослідження (14-та доба) кількість клітин зі зниженим  $\Delta\psi_m$  зменшилася в 1,42 раза ( $p < 0,01$ ) в порівнянні з показниками на 7-му добу експерименту, однак, залишалися на досить високому рівні в порівнянні з контролем (вищими в 1,67 раза;  $p < 0,01$ ).

Показник мітохондріального трансмембранного потенціалу моноцитів крові на 30-ту добу експерименту виявився нижчим щодо результатів у групі тварин на 7-му добу експерименту в 1,47 раза ( $p < 0,01$ ), але не відносно 14-ої доби. Кількість клітин зі зниженим  $\Delta\psi_m$  серед моноцитів крові в даній групі переважала в 1,61 раза ( $p < 0,01$ ) порівняно з контролем.

З метою вивчення ролі активності вільнорадикальних (кисневих та азотних) процесів та ліпопероксидації ліпідів у розвитку експериментального пародонтиту були досліджені їх вторинні і третинні продукти в сироватці крові, які оцінювали за вмістом ДК, ТК, окиснювальної модифікації білків нейтрального та основного характеру, ТБК-активних продуктів, сумарної кількості метаболітів нітроген (II) оксиду ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ). Стан системи антиоксидантного захисту, що визначали за активністю СОД, каталази, церулоплазміну, ферментів системи глутатіону (глутатіонпероксидази,

глутатіонредуктази) та відновленого глутатіону в різні періоди спостереження.

При цьому було встановлено в ранньому періоді формування запального процесу в пародонтальному комплексі (з 1-ої по 7-му доби експериментального спостереження) надмірне накопичення в сироватці крові продуктів ліпопероксидації, про що свідчило зростання концентрації вмісту ДК (у 2,20 раза;  $p < 0,01$ ) і ТК (в 1,93 раза;  $p < 0,01$ ) відносно контрольної групи експериментальних тварин. У подальшому, на 14-ту добу перебігу патологічного процесу, відбувалося поступове зниження рівня ДК (в 1,53 раза;  $p < 0,01$ ) і ТК (в 1,52 раза;  $p < 0,01$ ) порівняно з тваринами, що досліджувалися на 7-му добу експерименту. Натомість, дані показники виявилися підвищеними відносно тварин інтактної групи (в 1,44 раза;  $p < 0,01$  та 1,26 раза;  $p < 0,01$  відповідно). На 30-ту добу розвитку запального процесу в тканинах пародонтального комплексу вміст ДК у сироватці крові збільшився в порівнянні із показником, що був отриманий на 14-ту добу, даний показник виявився вищим в 1,53 раза ( $p < 0,01$ ), а порівняно з показником контрольної групи виявилось вищим у 2,21 раза ( $p < 0,01$ ).

Вміст трієнових кон'югатів у даний період спостереження змінювався у тому ж напрямку, проте зростання концентрації їх у сироватці крові було менш вираженим (в 1,53 раза;  $p < 0,01$ ) у порівнянні із показниками на 14-ту добу, та в 1,94 раза ( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою.

Отримані дані свідчать про генерацію активних форм кисню на достатньо високому рівні, активацію процесів вільнорадикального окиснення та пероксидації ліпідів протягом усього періоду формування запальної реакції, але з найбільш виразним ступенем у період розпаду запального процесу, що відповідало більш тяжкій клінічній картині саме в даній групі тварин. У більш пізній період розвитку пародонтиту, незважаючи на деяке послаблення інтенсивності ПОЛ, повного згасання запаленого процесу в тканинах пародонта не відбувалося, що може свідчити про його хронізацію.

При визначенні співвідношення вмісту ДК / ТК у сироватці крові виявилось, що даний показник збільшився на 7-му добу дослідження

(в 1,15 раза;  $p < 0,01$ ) в порівнянні із показниками контрольної групи і залишався на тому ж рівні впродовж всієї тривалості експерименту, проте був вищим на 14-ту (в 1,16 раза;  $p < 0,01$ ) та 30-ту добу (в 1,15 раза;  $p < 0,01$ ) від показників інтактних тварин.

При дослідженні основного показника рівня пероксидного окиснення ліпідів – вмісту ТБК-активних продуктів було встановлено, що на 7-му добу формування експериментального пародонтиту даний показник сироватки крові був вищим у 4,22 раза ( $p < 0,01$ ) при порівнянні з контрольною групою. На 14-ту добу формування експериментального пародонтиту спостерігалось поступове зниження рівня ТБК-активних продуктів (в 1,34 раза;  $p < 0,01$ ) у сироватці крові порівняно з групою тварин, що досліджувалися на 7-му добу експерименту, але даний показник залишався підвищеним відносно інтактної групи тварин (у 3,16 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові зменшився (в 1,49 раза;  $p < 0,01$  та в 1,11 раза;  $p < 0,01$ ), відповідно, порівнюючи з групами тварин з експериментальним пародонтитом на 7-му та 14-ту добу експерименту. Разом з тим концентрація їх у даний період виявилася вищою (у 2,84 раза;  $p < 0,01$ ), ніж в інтактної групи тварин. Дані показники активності ПОЛ засвідчили, що незалежно від періоду дослідження їх у процесі розвитку бактеріально-імунного експериментального пародонтиту, відбувається утворення та нагромадження проміжних токсичних продуктів ліпопероксидації у сироватці крові, які утворюються на різних етапах її ланцюгового розгалуження. Поряд з тим на ранньому етапі розвитку експериментального пародонтиту (на 7-му добу) вміст метаболітів нітроген (II) оксиду ( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ), які відносять до нестабільних продуктів вільнорадикального окиснення підвищився у 6,86 раза ( $p < 0,01$ ), але на 14-ту добу він зменшився (в 1,31 раза;  $p < 0,01$ ), порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту, проте був більшим відносно інтактної групи тварин (у 5,25 раза;  $p < 0,01$ ). Дані результати дають підставу стверджувати запальна реакція в пародонтальному комплексі в гострий період її розвитку стає джерелом утворення активних форм кисню, які здатні запускати каскад

вільнорадикальних процесів з участю метаболітів NO-радикалу. Вміст, що продуктів метаболізму нітроген (II) оксиду в сироватці крові експериментальних тварин з пародонтитом на 30-ту добу досліду перевищував (у 3,64 раза;  $p < 0,01$ ) показник тварин контрольної групи, але дані виявились нижчими від показників, що були у щурів на 7-му (в 1,88 раза;  $p < 0,01$ ) та 14-ту добу (в 1,44 раза;  $p < 0,01$ ) досліду, відповідно.

Важливим показником стабільності вільнорадикальних процесів є утворення окисної модифікації білків (ОМБ), у результаті чого активується протеоліз у протеосомах та підсилюються альтеративні зміни у вогнищі запалення. Окиснення амінокислот у складі білків викликає у них структурні зміни, які проявляються агрегацією, фрагментацією, а також підвищеною чутливістю до протеолізу. Продукти ОМБ, порівняно з пероксидами ліпідів, стабільніші та мають здатність швидко метаболізуватися під дією низькомолекулярних антиоксидантів і пероксидаз [300, 472, 480].

Як було встановлено, вміст продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального характеру (ОМБ<sub>370</sub>) збільшився на 7-му добу експерименту в 1,79 раза ( $p < 0,01$ ), а на 14-ту добу – у 1,35 раза ( $p < 0,01$ ) порівняно з інтактною групою, а на 14-ту добу відбулось вміст продуктів ОМБ<sub>370</sub> в сироватці крові порівняно з 7-ою добою зменшився у 1,32 раза ( $p < 0,01$ ). При порівнянні рівня вищевказаних альдегідо- та кетоніохідних на 30-ту добу розвитку експериментального пародонтиту було відмічено підвищення їх порівняно з 14-ою добою (у 1,22 раза;  $p < 0,01$ ) та був значно вищим відносно контрольної групи тварин (у 1,65 раза;  $p < 0,01$ ).

На ранньому етапі розвитку експериментального пародонтиту (на 7-му добу) спостерігалось також збільшення у сироватці крові продуктів окиснювальної модифікації білків основного характеру (ОМБ<sub>430</sub>) (в 1,75 раза;  $p < 0,01$ ), але на 14-ту добу дослідження вміст їх зменшився (в 1,24 раза;  $p < 0,01$ ), порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту, проте залишався вищим відносно інтактної групи тварин (в 1,46 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу розвитку експериментального пародонтиту, концентрація

альдегідо- і кетоніохідних основного характеру зменшилася (в 1,20 раза;  $p < 0,01$ ) порівняно із 7-ою добою, хоча рівень їх був вищим відносно контрольної групи тварин (у 1,46 раза;  $p < 0,01$ ). При цьому співвідношення альдегідо- та кетоніохідних нейтрального та основного характеру у плазмі крові було підвищеним на 7-му і 30-ту добу. Разом з тим співвідношення на 7-му та 14-ту добу експерименту виявилось зменшеним (у 1,05 раза;  $p < 0,05$ ), але вищим на 30-ту добу порівняно із 14-ою (в 1,17 раза;  $p < 0,05$ ).

Оцінюючи зазначені зміни на рівні білкових молекул, можна зауважити, що генерація активних форм кисню з наростанням імунних процесів стає більш потужною і надає запальному процесу в тканинах пародонта затяжного характеру.

Дослідження блоку показників, за яким характеризували стан ферментної ланки антиоксидантної системи (СОД, каталаза), а також показників неферментного антиоксидантного захисту – церулоплазміну і системи глутатіону, показало, що в процесі формування запального процесу активність антиоксидантних ферментів змінюється різноспрямовано залежно від тривалості та характеру дії патогенних чинників. Зокрема, на ранньому етапі розвитку експериментального пародонтиту, (на 7-му добу) спостерігалось зниження активності СОД у сироватці крові (в 1,78 раза;  $p < 0,01$ ), але в подальшому (на 14-ту добу) активність фермента підвищилася в 1,42 раза ( $p < 0,01$ ), порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту, проте не досягала значень інтактної групи тварин (в 1,25 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу розвитку експериментального пародонтиту було відмічено подальше підвищення (в 1,09 раза;  $p < 0,01$ ) відносно 14-ої доби та в 1,56 раза ( $p < 0,01$ ), що перевищувало активність його, яка спостерігалася на 7-му добу експерименту, хоча і був нижче контрольної групи тварин (в 1,14 раза;  $p < 0,01$ ). Дані результати підтверджують, що і на 30-у добу відбувається подальший розвиток альтеративних змін та включення в процес додаткової стимуляції активності СОД у відповідь на підвищений рівень метаболітів вільнорадикального окиснення у вогнищі запалення.



Активність каталази в сироватці крові в різні періоди формування експериментального пародонтиту змінювалася у протилежному напрямку, порівняно із змінами активності СОД. До того ж ступінь вираження її був дещо вищий. Зокрема, на ранньому етапі розвитку експериментального пародонтиту, який включав 7-му добу експерименту, було виявлено підвищення активності каталази у сироватці крові порівняно з контролем (у 4,42 раза;  $p < 0,01$ ). На 14-ту добу активність фермента знизилася (в 1,36 раза;  $p < 0,01$ ) порівняно з групою тварин на 7-му добу експерименту, але порівняно з контрольною групою утримувалася на досить високому рівні (перевищивши у 3,24 раза;  $p < 0,01$ ), на 30-ту добу зменшилася в порівнянні із показниками на 7-му (в 1,55 раза;  $p < 0,01$ ) та 14-ту добу (в 1,13 раза;  $p < 0,01$ ), а порівняно із контрольною групою була підвищеною (у 2,86 раза;  $p < 0,01$ ).

У міру пригнічення активності каталази з'являється вірогідність розвитку недостатності системи антиоксидантного захисту для повної нейтралізації продуктів перекисного окиснення ліпідів, які надмірно утворюються у період розвитку запального процесу в тканинах пародонта та надходження їх у кров'яне русло, що в кінцевому результаті веде до розвитку оксидативного стресу як важливого фактора альтерації і формування затяжного запального процесу з можливими ускладненнями на системному рівні.

Співвідношення СОД / Каталаза у тварин з експериментальним бактеріально-імуним пародонтитом на 7-му добу дослідження значно зменшилось – у 7,89 раза ( $p < 0,01$ ), у порівнянні з інтактними тваринами, на 14-ту добу дослідження воно було в 1,95 раза ( $p < 0,01$ ) вищим за показники попереднього періоду, проте все ж таки залишалось нижчим відносно контролю (у 4,04 раза;  $p < 0,01$ ). Отримані на даному етапі експерименту дані свідчать про більш значну напруженість однієї ланки і послаблення іншої, що веде до порушення узгодженості в роботі антиоксидантних ферментів і зниження рівня антирадикального захисту тканин [311]. Аналізуючи показник даного співвідношення, слід зазначити, що на 30-ту добу експерименту він був вищим відносно даних на 7-му та 14-ту добу експерименту (у 2,41 раза;

( $p < 0,01$ ) та в 1,24 раза; ( $p < 0,01$ ), відповідно, але залишився нижчим порівняно з інтактними тваринами (у 3,27 раза; ( $p < 0,01$ )).

Важливим елементом антиоксидантного захисту також є церулоплазмін (фероксидаза) – мідьмісний білок, який аналогічно до супероксиддисмутази проводить реакцію дисмутації, але на відміну від СОД, що захищає внутрішньоклітинні структури, функціонує і знешкоджує активні форми кисню в крові, запобігаючи перекисному окисненню ліпідів клітинних мембран [492].

При цьому на 7-му добу дослідження було виявлено підвищений вміст церулоплазміну у плазмі крові (у 2,84 раза;  $p < 0,01$ ), а на 14-ту добу зберігався на високому рівні (перевищував у 2,48 раза;  $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою. При порівнянні вмісту його у сироватці крові тварин обох зазначених груп виявилось, що він переважав у тварин, досліджуваних на 7-му добу експерименту (в 1,14 раза;  $p < 0,01$ ). Через 30-ть діб спостерігалось зниження вмісту даного антиоксиданту в крові порівняно з 7-ою та 14-ою добою (в 1,37 раза;  $p < 0,01$  і в 1,20 раза;  $p < 0,01$ , відповідно) і разом з тим показники були вищі, ніж у контрольних тварин (у 2,06 раза;  $p < 0,01$ ).

У механізмах розвитку та перебігу запальних процесів значна увага надається ключовій ланці антиоксидантного захисту, що входить до складу неферментної ланки, – відновленому глутатіону, який забезпечує функціонування інших елементів антиоксидантного статусу [64, 314].

Відносно змін активності глутатіонові системи – відновленого глутатіону та ферментів – глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази, то при цьому було виявлено, що на 7-му добу розвитку експериментального пародонтиту вміст відновленого глутатіону у крові був нижчим від показників інтактних тварин (в 1,80 раза;  $p < 0,01$ ), на 14-ту добу вміст його в сироватці крові підвищився (в 1,38 раза;  $p < 0,01$ ), порівняно з групою тварин, що досліджувалися на 7-му добу розвитку запального процесу в тканинах пародонта, проте показник утримувався на більш низькому рівні, порівняно з інтактною групою (в 1,30 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу вміст відновленого

глутатіону в сироватці крові продовжував знижуватися (в 1,13 раза;  $p < 0,01$ ) відносно груп тварин з експериментальним пародонтитом на 14-ту добу, але порівняно з групою тварин на 7-му добу дослідження він був вищим (в 1,22 раза;  $p < 0,01$ ). Проте в порівнянні з контрольною групою рівень його в крові залишався на досить низькому рівні (меншим в 1,48 раза;  $p < 0,01$ ).

Що стосується змін активності ферментативної ланки системи глутатіону, то при цьому виявилось, що активність глутатіонпероксидази у тварин із запаленням в пародонтальному комплексі статистично достовірно була нижчою на 7-му, 14-ту та 30-ту добу експерименту, порівняно з контрольними значеннями. Так, у групі тварин, що були на 7-му добу розвитку пародонтиту, активність глутатіонпероксидази була нижча в 1,56 раза, ( $p < 0,01$ ), порівняно з контрольними, на 14-ту добу спостерігалось підвищення показників (в 1,40 раза;  $p < 0,01$ ) порівняно з попереднім терміном дослідження. Проте у цей термін активність даного фермента була нижчою від контрольних значень (в 1,11 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу активність глутатіонпероксидази знизилася порівняно з результатами, що були на 14-ту добу розпаду експериментального пародонтиту (в 1,16 раза;  $p < 0,01$ ) і порівняно з контролем (в 1,29 раза;  $p < 0,01$ ), але залишалася на більш високому рівні (в 1,21 раза;  $p < 0,05$ ) порівняно з даними, які були на 7-му добу дослідження. Активність глутатіонредуктази на 7-му добу експерименту виявилася нижчою (у 2,83 раза;  $p < 0,01$ ) порівняно з контролем. Слід при цьому зазначити, що на 14-ту добу, порівняно з попереднім терміном дослідження, спостерігалось підвищення показника (в 2,22 раза;  $p < 0,01$ ), але він був нижчим від контрольних значень (у 1,28 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу перебігу пародонтиту активність фермента ще більш знизилася, порівняно з даними, отриманими на 14-ту добу експерименту (в 1,36 раза;  $p < 0,01$ ), проте була вищою в порівнянні із 7-ою добою в 1,64 раза ( $p < 0,01$ ). При порівнянні даних активності глутатіонредуктази, що спостерігалось у пізній період (на 30-ту добу), з даними інтактних тварин, то вони виявилися нижчими (в 1,73 раза;  $p < 0,01$ ).

Таким чином, отримані дані, що стосуються змін активності системи глутатіону в усіх досліджуваних термінах розвитку і перебігу експериментального пародонтиту, свідчать про його участь в механізмах розвитку даної патології.

Як відомо, імунна система приймає участь у забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму завдяки синтезу антитіл, які специфічно зв'язують ендogenous сполуки, нейтралізуючи їх патогенну дію, тим самим виконуючи захисну роль. З'ясування характеру порушень імунологічних процесів дозволить встановити роль однієї із важливих ланок, що приводить до пошкодження структур пародонтального комплексу та веде до формування запального процесу різного ступеня розвитку [525]. Реакція гуморального адаптивного імунітету опосередкована імуноглобулінами (Ig A, Ig M, Ig G), відносно тканинних і бактеріальних антигенів має динамічний і не завжди носить стандартний і строго визначений характер внаслідок специфічності впливу антигенного стимулу і хелперного сигналу [295, 325]. Однією з важливих біологічних функцій імуноглобуліну є зв'язування антигену та утворення циркулюючого імунного комплексу (ЦК), що залежить від їх властивостей та локалізації, а також включення каскаду сигнальних посередників.

Цитокіни займають одну із провідних ролей у розвитку та підтримці запального процесу. Саме завдяки прозапальним цитокінам та хемокінам відбувається надходження у місце запалення інтактних моноцитів, гранулоцитів і лімфоцитів [328]. Своєю чергою цитокінова мережа є тонко збалансованим саморегульованим механізмом, в якій активність одних компонентів контролюється і регулюється іншими її компонентами. Частина цитокінів має ефекторні властивості й здатні викликати деструктивні процеси в тканинах [343]. Відомо, що спровокований якими-небудь чинниками дисбаланс у цитокіновій мережі може обтяжувати перебіг захворювання, надавати йому нові риси, вносити особливості до його патогенезу [319]. Визначено прогностично значимі цитокіни, показники яких дозволяють прогнозувати перебіг пародонтиту та оцінювати ефективність проведеної терапії.

З цією метою були проведені дослідження імуноглобулінів класів А, М, G, циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові на 7-му, 14-ту та 30-ту добу експерименту в процесі розвитку запалення в пародонтальному комплексі, а також визначено прогностично значимі цитокіни (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$ ), які дозволяють прогнозувати перебіг бактеріально-імунного пародонтиту та оцінити ефективність проведеної терапії.

При дослідженні гуморальної ланки адаптивного імунного захисту встановлено зміни ряду показників імунного статусу [294], зокрема, імуноглобулінів класів А, М, G, а також циркулюючих імунних комплексів, які здатні активувати систему комплементу і бути одним з медіаторів ендогенної інтоксикації. Активація системи комплементу як класичним, так і альтернативним шляхом є важливою патогенетичною ланкою в розвитку експериментального пародонтиту. При цьому було встановлено, що вміст зазначених імуноглобулінів і циркулюючих імунних комплексів змінювався різноспрямовано залежно від тривалості дії патогенних факторів та перебігу запального процесу. Так, на 7-му добу розвитку експериментального пародонтиту вміст Іg А в сироватці крові підвищився в 1,15 раза ( $p < 0,01$ ) відносно контрольної групи. У подібному напрямку відбулися зміни з боку вмісту імуноглобулінів класів М та G, концентрація їх збільшилася в 1,20 раза ( $p < 0,01$ ) і 1,88 раза ( $p < 0,01$ ), відповідно, у порівнянні з показниками інтактних тварин. Пізніше, на 14-ту добу, вміст імуноглобулінів класів А та G змінився у протилежному напрямку, тобто зменшився в 1,02 раза ( $p < 0,01$ ) та в 1,24 раза ( $p < 0,01$ ), відповідно, порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту, проте вони виявилися вищими відносно інтактної групи тварин (в 1,13 раза;  $p < 0,01$  та в 1,51 раза;  $p < 0,01$ ), відповідно. Відносно рівня концентрації Іg М у сироватці крові експериментальних тварин з пародонтитом, то слід зазначити, що і на 14-ту добу дослідження даний показник продовжував зростати, порівнюючи із 7-ою добою (в 1,18 раза;  $p < 0,01$ ) та перевищував його у тварин контрольної групи (в 1,41 раза;  $p < 0,01$ ). Оскільки Іg М першим продукується у відповідь на гостру інфекцію, то збільшення

концентрації імуноглобуліну М у сироватці крові відображає переважно гострий інфекційний процес. На 30-ту добу розвитку експериментального пародонтиту спостерігалось незначне зниження рівня Іg А (в 1,02 раза;  $p < 0,05$ ), порівнюючи з показником крові у тварин з пародонтитом на 14-ту добу експерименту та в 1,04 раза ( $p < 0,01$ ) відносно групи тварин 7-ої доби спостереження. Збереження на високому рівні даного показника порівняно з контрольною групою (в 1,10 раза;  $p < 0,01$ ) свідчило про досить високу активність запальної реакції. Визначення концентрації Іg М у сироватці крові показало, що на 30-ту вона подібно до Іg А зменшилася, але із меншою виразністю (в 1,01 раза;  $p < 0,05$ ) в порівнянні з 14-ою добою. Показник Іg М в даний період спостереження був вищим від показника на 7-му добу дослідження (в 1,16 раза;  $p < 0,01$ ) та контролю – в 1,39 раза ( $p < 0,01$ ). Вміст Іg G у сироватці крові тварин на 30-ту добу розвитку експериментального пародонтиту виявився підвищеним (в 1,24 раза;  $p < 0,01$ ) порівняно з 14-ою добою та контрольною групою (в 1,88 раза;  $p < 0,01$ ).

При дослідженні вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові виявилось, що на 7-ту добу експерименту він збільшився, порівняно з інтактною групою (в 1,82 раза;  $p < 0,01$ ), а на 14-ту добу – в 1,52 раза ( $p < 0,01$ ). Слід зазначити, що на 14-ту добу відбулось зниження концентрації ЦК у сироватці крові порівняно з 7-ою добою в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ). На 30-ту добу дослідження концентрація їх також значно перевищувала (в 1,33 раза;  $p < 0,01$ ) показники контрольної групи. Проте дані виявились нижчими від показників, що були у шурів на 7-му (в 1,37 раза;  $p < 0,01$ ) та 14-ту добу дослідження (в 1,14 раза;  $p < 0,01$ ), відповідно.

Підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів у крові здебільшого є непрямою ознакою активації комплементу, яка веде до пошкодження тканин. Сформовані ЦК взаємодіють практично із усіма клітинами крові, у тому числі з комплементом, а також рецепторами багатьох клітин органів і тканин. Модуляція імунної відповіді виникає при взаємодії циркулюючих імунних комплексів із імунокомпетентними клітинами. Так, при

взаємодії з моноцитарно-макрофагальними клітинами відбувається вихід протеолітичних ферментів, а при активації комплементу зростає продукція кінінів, анафілатоксинів, опсонінів, хемотаксинів, що має пошкоджуючий вплив на тканини [243, 304].

На основі проведених досліджень було встановлено, що у білих щурів з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом, порівняно із інтактними, у сироватці крові підвищувався вміст прозапальних цитокінів першої лінії: ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ . ІЛ-1 $\beta$  належить до прозапальних цитокінів і є активатором Т-клітин, НК-клітин, НКТ-клітин, стимулює утворення Т-клітинами цитокінів. У тварин з пародонтитом у період гострої фази запального процесу, зокрема на 7-му добу експерименту, було виявлено підвищення в сироватці крові ІЛ-1 $\beta$  (в 1,86 раза;  $p < 0,01$ ), відносно інтактної групи, а на 14-ту добу – в 1,64 раза ( $p < 0,01$ ), відносно 7-ої доби і в 3,06 раза ( $p < 0,01$ ), відносно інтактної групи. На 30-ту добу дослідження вміст його збільшився в порівнянні із показниками на 7-му (в 1,86 раза;  $p < 0,01$ ) та 14-ту добу (в 1,14 раза;  $p < 0,05$ ), а відносно контрольної групи – у 3,47 раза;  $p < 0,01$ .

При дослідженні ФНП- $\alpha$ , який стимулює активність лейкоцитів, продукцію клітинами ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та чинить деструктивну дію на тканини [270], було виявлено, що відносний його вміст був в 1,67 раза ( $p < 0,01$ ) вищим, порівняно з контрольною групою тварин; на 14-ту добу дослідження спостерігалось зниження даного прозапального цитокіну в 1,13 раза ( $p < 0,01$ ) порівняно з попереднім терміном дослідження, проте вміст ФНП- $\alpha$  у цей термін був вищим від контрольних значень (в 1,47 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу розвитку запалення вміст ФНП- $\alpha$  в сироватці крові знизився порівняно з результатами, що були на 14-ту добу в 1,14 раза ( $p < 0,05$ ) і порівняно з даними, які були отримані на 7-му добу дослідження (в 1,29 раза;  $p < 0,01$ ), але залишалася на більш високому рівні (в 1,29 раза;  $p < 0,05$ ) порівняно з контролем.

Що стосується змін вмісту протизапальних цитокінів ІЛ-10 та ІЛ-4, то за даного модельованого запального процесу концентрація їх у крові тварин

змінювалася у протилежному напрямку. ІЛ-10 відноситься до групи протизапальних цитокінів і є важливим ендogenous регулятором імунних і запальних процесів, здатний пригнічувати активацію і функції Т-клітин, НК-клітин, макрофагів, продукцію ними прозапальних цитокінів [425]. Так, у початковому періоді розвитку запалення (на 7-му добу), вміст даного інтерлейкіну у крові щурів зменшився в 3,36 раза ( $p < 0,01$ ) відносно інтактних тварин, але на 14-ту добу він збільшився у 2,10 раза ( $p < 0,01$ ), порівняно із 7-ою добою, проте виявився нижчим відносно інтактної групи тварин (в 1,61 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу розвитку пародонтиту виявлено зниження вмісту ІЛ-10 (в 1,52 раза;  $p < 0,05$ ) у порівнянні з 14-ою добою та значно нижчими відносно контрольної групи тварин (у 2,43 раза;  $p < 0,01$ ).

Що стосується зміни вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4 в сироватці крові тварин з пародонтитом, то його показники на 7-му добу досліду були значно нижчими (у 1,67 раза;  $p < 0,01$ ) відносно тварин контрольної групи. На 14-ту добу рівень ІЛ-4 в сироватці крові виявився вищим відносно даних на 7-му добу дослідження в 1,24 раза ( $p < 0,01$ ), але нижчими за дані контролю в 1,34 раза ( $p < 0,01$ ). На 30-ту добу дослідження зменшився вміст ІЛ-4, відносно даних контрольної групи (в 1,85 раза;  $p < 0,01$ ), і 1,38 раза ( $p < 0,05$ ), відносно даних на 14-ту добу спостереження.

Наслідком зниження вмісту протизапальних та підвищення вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові піддослідних тварин став дисбаланс їхнього співвідношення (ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10). При порівнянні співвідношення ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10 у сироватці крові експериментальних тварин виявилось, що воно переважало в 6,50 раза ( $p < 0,01$ ) у щурів з експериментальним бактеріально-імунним запаленням в пародонтальному комплексі на 7-му добу, відносно контрольної групи. На 14-ту добу співвідношення ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10 у тварин із запальним процесом у тканинах пародонта зменшилось порівняно із 7-ою добою в 1,32 раза ( $p < 0,05$ ), але порівняно із інтактною групою тварин залишалось підвищеним у 4,92 раза ( $p < 0,01$ ). Співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів на 30-ту добу було значно більшим у порівнянні з

даним показником групи інтактних тварин у 9,08 раза ( $p < 0,01$ ) та з 14-ою добою (в 1,85 раза;  $p < 0,01$ ) дослідю. Динамічне підвищення співвідношення ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10 вказує на прогресивний розвиток запальної реакції в пародонтальних тканинах.

Відносно досліджень, що стосуються особливостей реакції Т-клітинної ланки адаптивного імунітету при експериментальному бактеріально-імуному пародонтиті, то вони сприяли поглибленню розуміння суті порушень імунологічних процесів, їх ролі в механізмах розвитку даного запального процесу та формуванні захисної реакції організму, з одного боку, і патологічного процесу, що приводить до пошкодження структур пародонтального комплексу, з іншого боку, від чого залежить тяжкість та прогностичний наслідок запального процесу [440]. Т-клітинний адаптивний імунітет являє собою тип імунної відповіді організму, при якому відсутня участь системи комплементу і циркулюючих антитіл. До клітинних вроджених факторів захисту відносять два типи клітин: фагоцити й природні кілери. До клітинних специфічних факторів захисту, тобто адаптивного імунітету належать Т-лімфоцити та В-лімфоцити [415]. Одну із ключових ланок в патогенезі будь-якого запального захворювання, у тому числі і щелепно-лицевої ділянки, займає ендогенна інтоксикація, важливим патофізіологічним механізмом розвитку якої є активація процесів пероксидного окиснення ліпідів [43, 96]. Надмірна ліпопероксидація супроводжується накопиченням продуктів пероксидного окиснення та виснаження резервів антиоксидної системи, що спричинює гіперферментемію та накопичення токсичних речовин [25, 503]. Саме тому дослідження рівня молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові та еритроцитарного індексу інтоксикації при змодельованому бактеріально-імуному пародонтиті є достовірним її критерієм.

Загальна оцінка імунного статусу щурів з експериментальним бактеріально-імуним запаленням в тканинах пародонтального комплексу показала, що ступінь і спрямованість змін усіх його ланок була різна. Відомо, що в імунних реакціях ключову роль відіграють Т-лімфоцити, які розпізнають

антигени за участі клітинних рецепторів. У щурів з експериментальним бактеріально-імуним пародонтитом у період гострої фази запального процесу (на 7-му добу) виявлено зниження в крові вмісту усіх Т-лімфоцитів (Т-активних клітин) (в 1,92 раза;  $p < 0,01$ ) відносно інтактної групи. На 14-ту добу вміст CD3+ клітин підвищився в 1,13 раза ( $p < 0,01$ ), порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту, проте не досягав значень інтактної групи тварин (була нижчою в 1,70 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу дослідження вміст усіх Т-лімфоцитів (CD3+) збільшився в порівнянні із показниками на 7-му (в 1,44 раза;  $p < 0,01$ ) та 14-ту добу (в 1,27 раза;  $p < 0,01$ ). Якщо порівнювати цей показник із показниками контрольної групи, то його рівень в крові все ж залишався на низькому рівні, тобто був зниженим (в 1,34 раза;  $p < 0,01$ ).

При дослідженні хелперної ланки (CD4+) клітинного імунітету, яка регулює якісний склад популяцій лімфоцитів, було виявлено, що відносна кількість їх була у 1,69 раза ( $p < 0,01$ ) нижча, порівняно з контрольною групою тварин, а на 14-ту добу дослідження, спостерігалось підвищення показника (в 1,10 раза;  $p < 0,05$ ) порівняно з попереднім терміном дослідження. Проте у цей термін вміст Т-хелперів був нижчим від контрольних значень (в 1,47 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу розвитку запалення вміст Т-хелперів (CD4+) підвищився порівняно з результатами, що були на 7-му добу дослідження (в 1,14 раза;  $p < 0,01$ ), але залишалися на нижчому рівні (в 1,47 раза;  $p < 0,01$ ) порівняно з контролем.

Відносно змін вмісту Т-ефекторів, які виконують функції як кілерів, так і супресорів (CD8+), то кількість їх у крові тварин за даних умов експерименту змінювалася у протилежному напрямку. Так, на 7-му добу даний показник збільшився в 1,76 раза ( $p < 0,01$ ) відносно інтактних тварин. Саме дані клітини пригнічують активність клітинного і гуморального імунітету, впливаючи на механізми міжклітинної взаємодії. Наявність їх у крові в гострій фазі запального процесу свідчить про активацію імунологічної реактивності у відповідь на антигенну стимуляцію. У більш пізньому періоді, на 14-ту добу,

вміст фракції CD8+ зменшився в 1,08 раза ( $p < 0,05$ ), порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту, проте виявився вищим відносно інтактної групи тварин (в 1,62 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу розвитку пародонтиту виявлено зниження вмісту CD8+ (в 1,18 раза;  $p < 0,01$ ) у порівнянні з 14-ою добою, а відносно 7-ої доби експерименту – зменшення в 1,09 раза ( $p < 0,05$ ), хоча він залишався значно вищим відносно контрольної групи тварин (в 1,48 раза;  $p < 0,01$ ).

Наслідком зниження вмісту Т-хелперів та підвищення вмісту Т-ефекторів у крові піддослідних тварин стали зміни імунорегуляторного індексу (CD4+ / CD8+). При порівнянні співвідношення CD4+ / CD8+ у крові експериментальних тварин виявилось, що воно переважало в 3,01 раза ( $p < 0,01$ ) у щурів контрольної групи, відносно тварин з експериментальним бактеріально-імунним запаленням в пародонтальному комплексі на 7-му добу. На 14-ту добу співвідношення CD4+ / CD8+ збільшилось порівняно із показником, що був на 7-му добу, в 1,18 раза ( $p < 0,05$ ), але порівняно із інтактною групою тварин залишалося значно меншим (в 2,55 раза ( $p < 0,01$ )). Імунорегуляторний індекс (CD4+ / CD8+) на 30-ту добу був значно меншим у порівнянні з даним показником групи інтактних тварин у 2,24 раза ( $p < 0,01$ ). Разом з тим дані виявились вищими від тих, що були у щурів на 7-му (у 1,35 раза;  $p < 0,01$ ) та 14-ту (в 1,14 раза;  $p < 0,05$ ) добу досліду, відповідно.

Отримані результати свідчать про появу імносупресивного стану у щурів за умови бактеріально-імунного пародонтиту, що розвинувся у пізній період перебігу запальної реакції за рахунок як Т-хелперів, так і цитотоксичних Т-кілерів.

Відносно зміни вмісту природних кілерів (NK-клітин, CD16+) у крові експериментальних тварин з пародонтитом слід зазначити, що кількість їх на 7-му добу досліду значно перевищувала (в 1,47 раза;  $p < 0,01$ ) показники, які були у тварин контрольної групи. На 14-ту добу не спостерігалось статистично достовірних ( $p > 0,05$ ) змін щодо кількості NK-клітин в крові, порівняно з групою тварин на 7-му добу дослідження. Проте у даний період спостерігали

вірогідне зростання кількості CD16+ клітин (в 1,41 раза;  $p < 0,01$ ) стосовно відповідного контролю. На 30-ту добу дослідження виявлено вірогідне зростання природних кілерів, відносно даних контрольної групи (в 1,28 раза;  $p < 0,01$ ). Проте рівень CD16+ клітин в крові виявився нижчим на 30-ту добу досліду відносно даних на 7-му та 14-ту добу спостереження – в 1,15 раза ( $p < 0,05$ ) та в 1,11 раза ( $p < 0,01$ ), відповідно.

При визначенні В-лімфоцитів (CD19+) у крові виявилось зниження їх у тварин із експериментальним пародонтитом на 7-му добу в 1,62 раза ( $p < 0,01$ ) відносно тварин інтактної групи. У наступному періоді експериментального дослідження (14-та доба) кількість CD19+ клітин збільшилася в 1,14 раза ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з показниками на 7-му добу розвитку запальної реакції, однак залишався на досить низькому рівні в порівнянні з контролем (в 1,24 раза;  $p < 0,01$ ). Слід зазначити, що при визначенні В-лімфоцитів крові (CD19+) на 30-ту добу також виявились вірогідні відмінності в експериментальній групі тварин. Зокрема, у тварин із пародонтитом даний показник був нижчим в 1,24 раза ( $p < 0,01$ ), відносно інтактних щурів. При зіставленні результатів даної групи з даними у групах тварин на 7-му та 14-ту добу експерименту виявилось, що вони були вищими в 1,31 раза ( $p < 0,01$ ) та в 1,14 раза ( $p < 0,01$ ), відповідно.

Отже, кількісні та якісні зміни лімфоцитів і моноцитів відбуваються в певних межах, що дозволяє підтримувати «клітинний гомеостаз», але разом з тим гостро реагувати на будь-які несприятливі впливи середовища.

Ендогенна інтоксикація характеризується посиленням утворенням та накопиченням токсичних метаболітів, що, у свою чергу, призводить до деструкції плазматичних та цитоплазматичних мембран [40].

Рівень ендотоксикозу визначають за вмістом у крові гідрофільних і гідрофобних продуктів. Молекули середньої маси (МСМ) належать до гідрофільних компонентів ендогенної інтоксикації. Вони утворюються внаслідок підвищеного протеолізу і мають альтеративну дію на організм у зв'язку з високою функціональною активністю [22, 133].

При цьому виявилося, що вміст молекул середньої маси, котрі визначали при довжині хвилі 254 нм у сироватці крові (ланцюгові амінокислоти) збільшився на 7-му добу експерименту в 1,11 раза ( $p < 0,01$ ), а на 14-ту добу – в 1,28 раза ( $p < 0,01$ ) порівняно з інтактною групою та 1,16 раза ( $p < 0,01$ ) порівняно з 7-ою добою. При порівнянні рівня вищевказаних гідрофільних компонентів ендогенної інтоксикації на 30-ту добу розвитку експериментального пародонтиту встановлено вірогідне зростання даного показника у порівнянні з 14-ою добою (в 1,12 раза;  $p < 0,01$ ) та в 1,30 раза ( $p < 0,01$ ), порівнюючи із 7-ою добою експерименту. Разом з тим даний показник був також значно вищим відносно контрольної групи тварин (в 1,44 раза;  $p < 0,01$ ).

На ранньому етапі розвитку експериментального пародонтиту (на 7-му добу) спостерігали також збільшення у сироватці крові молекул середньої маси, котрі визначали при довжині хвилі 280 нм (ароматичні амінокислоти), в 1,16 раза ( $p < 0,01$ ). На 14-ту добу даний показник продовжував зростати порівняно із показниками тварин на 7-му добу експерименту (в 1,26 раза;  $p < 0,05$ ) і був вищим відносно інтактної групи тварин (в 1,46 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу розвитку концентрація ароматичних амінокислот у складі середніх молекул збільшилася в порівнянні з 14-ою добою в 1,27 раза ( $p < 0,01$ ), а порівняно із 7-ою добою експерименту даний пул молекул середньої маси підвищився в 1,60 раза ( $p < 0,01$ ). При порівнянні його рівня відносно контрольної групи тварин, то він виявився вищим в 1,85 раза ( $p < 0,01$ ).

Підвищення проникності еритроцитарних мембран є відображенням порушень функцій та структури плазматичних мембран всіх клітин організму. Еритроцитарний індекс інтоксикації саме характеризує пригнічення сорбційної активності (у тому числі метиленового синього), що є наслідком перебудови ліпідних компонентів клітинних мембран та зменшення функціональної здатності еритроцитів внаслідок впливу токсичних речовин [231].

У результаті дослідження сумарного токсичного впливу на мембрани еритроцитів крові піддослідних тварин при експериментальному бактеріально-імунному пародонтиті – рівня еритроцитарного індексу інтоксикації, також

були виявлені значимі зміни. Зокрема, було встановлено, що на 7-му добу формування експериментального пародонтиту у щурів даний показник був вищим в 1,28 раза ( $p < 0,01$ ) при порівнянні з інтактною групою. На 14-ту добу спостерігалось подальше підвищення показника ЕІ (в 1,36 раза;  $p < 0,01$ ) порівняно з групою тварин, що досліджувалися на 7-му добу експерименту. Даний показник був підвищеним відносно інтактної групи тварин (в 1,75 раза;  $p < 0,01$ ), що вказувало на зменшення адсорбційної здатності еритроцитів протягом усього періоду формування запалення. На 30-ту добу експерименту рівень ЕІ крові продовжував зростати (в 1,67 раза;  $p < 0,01$  та в 1,22 раза;  $p < 0,01$ ), порівнюючи з групами тварин на 7-му та 14-ту добу експерименту. Разом з тим він виявився значно вищим (у 2,14 раза;  $p < 0,01$ ) по відношенню до контрольної групи тварин.

Дані показники є свідченням посилення деструктивних процесів, пригнічення дезінтоксикуючих властивостей організму та нагромадження проміжних токсичних продуктів, в основному ліпопероксидації, у сироватці крові, які утворювалися впродовж усього процесу розвитку та перебігу бактеріально-імунного експериментального пародонтиту.

Оскільки існуючі дані щодо структурно-функціональної перебудови тканин пародонтального комплексу в процесі хронічного перебігу запалення не в повній мірі пояснюють закономірності розвитку деструктивних явищ при даній патології, тому виникла потреба в додаткових дослідженнях патоморфологічних порушень. Точна послідовність подій, що виникає при запуску бактеріально-імунного пародонтиту, залишається нез'ясованою, але безперечно, що деструкція тканин та стрімко прогресуюче руйнування кістки альвеолярного відростка, втрата зуба є результатом патогенної реакції організму на інвазію пародонтопатогенів.

При обстеженні ротової порожнини тварин на 7-му добу розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту характеризувався розвитком типової і поширеної на весь пародонт запальної реакції. Однак вираженість цієї реакції була різною в структурних компонентах пародонта.

Зокрема, початкові зміни виявлялися вже у слизовій оболонці ясен. Епітеліальна вистилка на цьому етапі, як правило, ставала нерівномірної товщини, що було зумовлено переважно десквамацією епітеліоцитів. Місцями на запальний процес епітелій реагував проліферацією. Нерідко, поряд із означеними змінами, епітеліальна пластинка візуально ставала переривчастою і збережені сосочки поверхневого шару власної пластинки досягали поверхні епітелію. Роговий шар також нерівномірної товщини та переривчастий зрідка був припіднятий над остистим. Пошарова диференціація епітелію була збережена, але нечітка, особливо в поверхневих шарах. При цьому чітко візуалізувалися дистрофічні зміни клітин. Їхня цитоплазма ставала світлою, вакуолізованою, а пікнотичне ядро зміщувалося на периферію. Такі зміни трактувалися як балонна дистрофія. Супрабазально і в базальному шарі зустрічалися клітини із гіпербазофільним фестончастим ядром, оточеним порожнім кільцевидним простором. Клітини з подібними змінами різко контрастували з інтактними кератиноцитами. Наявність цих клітин свідчила про посилення індукованого апоптозу. Серед кератиноцитів виявлялося багато лімфоцитів. Нерідко чітка лінія базального шару розмивалася за рахунок запальної інфільтрації в сосочках власної пластинки. У складі інфільтрату переважали нейтрофіли. Сосочки власної пластинки були різної висоти та товщини, подекуди згладжені, була виражена поліморфноклітинна інфільтрація. Колагенові фібрили втрачали чіткість, розволокнювалися, їхні контури розпливалися і ставали гомогенними. Подекуди оксифільне забарвлення змінювалося на базофільне. Суттєвих змін зазнавав аморфний компонент власної пластинки, який ставав більш просвітленим та неоднорідним, порівняно з попереднім терміном спостереження. Паралельно розширювалися її ділянки. Отже, на основі даних результатів можна стверджувати, що виникали всі ознаки дезорганізації сполучнотканинних компонентів. Як у поверхневих, так і у глибоких шарах виявлялися лімфогістіоцитарні інфільтрати з домішкою нейтрофілів. Капіляри та дрібні судини артеріального типу були нерівномірно кровонаповнені з переважанням

повнокрів'я та стазу. Вени здебільшого також були повнокровні. Пучки колагенових волокон періодонту дещо були розрихлені та втрачали чіткість. Прошарки пухкої сполучної тканини, які залягали між ними, були розширені як за рахунок міжклітинної рідини, так і за рахунок клітинних елементів, які зустрічалися в даній структурі в нормі. Подекуди в інфільтраті зустрічалися нейтрофіли. Окремо слід зауважити, що збільшення кількості фібробластів, які, виконуючи функцію резорбції колагенових волокон, сприяли ремодельованню періодонта вже на початкових етапах експериментального дослідження. Мікроциркуляторне русло було нерівномірно кровонаповнене із помірно вираженими ознаками гемодинамічних розладів: стаз, сладж еритроцитів. У цементі кореня зуба в цей термін експериментального дослідження спостерігали мінімальні зміни, які характеризувалися початковими ознаками дезорганізації сполучної тканини у вигляді розволокнення та набухання колагенових волокон. Суттєвих порушень будови альвеолярної кістки через 7-ім днів досліду не було виявлено. Кісткова тканина альвеол піддослідних тварин зберігала характерну будову. Тіла остеоцитів лежали в лакунах, стінки яких були оконтуровані дещо слабше, ніж у тварин контрольної групи. Клітини набували більш овальної форми, ядра були гіперхромні, що зумовлено конденсацією хроматину. Остеоїд між лакунами був гомогенний та дещо просвітлений. Осейнові волокна в пластинках були чітко орієнтовані. У судинах відзначалося лише помірне кровонаповнення. Нерідко поблизу судин у поверхневих зонах кістки виявлялися велетенські оксифільні багатоядерні клітини – остеокласти. Матрикс навколо них виглядав злегка просвітленим. Кісткові балочки виглядали стоншеними та виявлялися осередкові заглиблення – лакунарна резорбція. В остеогенному шарі періосту ядра клітин також були гіпохромними. Зменшувалася кількість активних остеобластів. Перебіг експериментального пародонтиту на 14-ту добу дослідження характеризувався як посиленням запальної реакції, так і поширенням її на весь пародонт із скупченням достатньо великої кількості різноманітних клітин, у тому числі



нейтрофілів, макрофагів, фіброblastів. Запальна реакція супроводжувалася виразними структурними змінами. Зокрема, епітелій ясен і його роговий шар мали неоднакову товщину. Спостерігалися ділянки поверхневої десквамації, ерозії та виразкування із перифокальними крововиливами, густою інфільтрацією оточуючих тканин нейтрофілами. Епітеліальні клітини у всіх випадках були в стані вакуольної дистрофії. У зоні запалення з'являлися проліферуючі ядромісні кератиноцити. У місцях збереженого епітеліального пласту спостерігалася збільшення числа клітин росткового шару, що призводило до його потовщення і папіломатозних виростів у глибину власної пластинки. Поряд із зазначеними змінами виявлялися атрофічні ділянки. Найбільш виразні структурні порушення були виявлені в ділянках маргінальної зони ясен. Зазнавала суттєвих структурних змін також сполучна тканина власної пластинки ясен. Перш за все звертали на себе увагу розлади гемоциркуляції. При цьому збільшувалася кількість розширених та повнокровних капілярів і артеріол із стазом та агрегацією еритроцитів у вигляді складжів. Відповідно до того різко розширювалися судини венозної ланки, виникав венозний застій. Проте в окремих випадках або в межах одного із них спостерігали артеріолоспазм. Капіляри набували вигляду сполучнотканинних тяжів. Звісно, що в умовах таких гемодинамічних зрушень, виникали глибокі гіпоксичні зміни, які, у свою чергу, сприяли підвищенню судинної проникності з наступним набряком оточуючих тканин та їх дистрофічно-деструктивними змінами. Разом з тим спостерігалася проліферація та потовщення колагенових волокон. Вони втрачали характерну фібрилярну структуру, гомогенізувалися та розпадалися. Нерідко в масиві волокон виявлялися безструктурні однорідно еозинофільні осередки фібриноїдного некрозу. Подібні зміни в сполучній тканині супроводжувалися значними скупченнями клітин. У склад інфільтратів входили лімфоцити, плазмочити, макрофаги, тканинні базофіли. Постійним і переважаючим компонентом були нейтрофіли. Інфільтрати мали як локальний характер, так і дифузний. У частині випадків найбільш вираженими вони були в ділянці

ясенної борозни. В періодонті виявлялися аналогічні зміни. Оскільки запальні клітинні інфільтрати досягали альвеолярної кістки, остання також зазнавала суттєвих змін. Зокрема, у мезенхімі виявлялися ознаки дезорганізації основної речовини та клітинного складу. Серед клітин мезенхіми виявлялися клітини гематогенного походження. У структурі альвеолярної кістки та періодонта гемокапіляри мали нерівномірне кровонаповнення. Остеобласти розташовувалися нерегулярно, тому нерідко візуалізувалися ділянки "оголеного" звапненого кісткового матриксу. Остеоїд був тонкий та переривчастий. Остеокласти виявлялися частіше порівняно із попереднім терміном спостереження. У місцях їх локалізації формувалися лакунарні дефекти кісткових балок. Регулярно виявлялося також стоншення кісткових балочок у місцях відсутності остеокластів. Подекуди утворювалися своєрідні пазухи із гладкими стінками. Контури кісткових пластинок починали втрачати чіткість. Міжклітинна речовина була нерівномірно просвітлена, остецити мали виразно пікнотичні ядра та лежали у слабо контурованих лакунах.

Мікроскопічне дослідження тканин пародонта на 30-ту добу пародонтиту показало їхню істотну структурну перебудову. Відмічалася висока інтенсивність запальної інфільтрації, однак прогресування запальних та деструктивних процесів значно сповільнювалося. Незважаючи на позитивні зміни в динаміці запального процесу, наростали деструктивно-проліферативні зміни усіх структурних компонентів пародонта. При цьому порушувалося вертикальне диференціювання покривного, багатошарового плоского епітелію ясен. Кількість шарів його місцями збільшувалася, а в зонах проникнення сполучнотканинних сосочків кількість шарів зменшувалася. Регулярно спостерігалися явища паракератозу, гіперкератозу та акантозу, балонної дистрофії епітеліоцитів. У місцях ерозій спостерігалася базальноклітинна активність. Крім того, на 30-ту добу спостерігався неоангіогенез, кількість судин збільшувалася, мала місце перекалібровка передіснуючих судин: вони стали більш крупні, стінки їх потовщувалися, склерозувалися, просвіти

розширювалися. Щільні запальні інфільтрати у власній пластинці слизової ясен та у підлеглих тканинах змінювали структуру цих тканин. Змінювався також і клітинний склад самих інфільтратів, в яких переважали лімфоцити, гістіоцити, моноцити, а також зростала частка плазматичних клітин. Поряд із означеними клітинами регулярно зустрічалися і полінуклеари. Інфільтрати досягали кісткової тканини. Зберігався набряк тканин.

Разом із переформатуванням клітинного складу інфільтратів наростали патологічні зміни мікроциркуляторного русла. Стінки судин потовщувалися за рахунок проліферації в них колагенових волокон та круглоклітинної інфільтрації. Ендотеліоцити відшаровувалися, наповзали один на одного, оголюючи базальну мембрану судин, а збережені клітини набухали, маючи світлу пінисту цитоплазму. Подібні зміни сприяли посиленій трансудації плазми у перивазальні простори та поглиблювали гіпоксію в тканинах пародонта. Кровонаповнення судинного русла нерівномірне, переважало венозне повнокрів'я. Звичайним явищем була пристінкова агрегація еритроцитів, лейкостази із формуванням тромботичних мас.

Запальна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки ясен супроводжувалася чіткими ознаками дезорганізації сполучної тканини – мукоїдним та фібриноїдним набуханням колагенових фібрил з наступним розпадом їх на фрагменти та лізисом. Паралельно з деструктивними змінами спостерігалися морфологічні ознаки репаративних процесів. Відмічалася проліферація і потовщення колагенових волокон. Формувалася грануляційна тканина.

На цьому етапі дослідження запальна інфільтрація досягала гребеня коміркової кістки і проникала в епітелій зубо-ясенного прикріплення та ясенної борозни. Нерідко поліморфні запальні інфільтрати мали локальний характер з формуванням гранулем. Мікроскопічно відмічалася виражена структурна перебудова сполучної тканини періодонта. Власна пластинка слизової оболонки ясен склерозована, а місцями – гіалінізована. Пучки колагенових волокон проходили безладно, часто із завихреннями.

Спостерігалася дифузна і осередкова інфільтрація лімфоцитами, плазмоцитами, гістіоцитами, макрофагами в різному співвідношенні цих клітин. Місцями така круглоклітинна інфільтрація була значною і поєднувалася із руйнуванням колагенових волокон.

При такій картині морфологічних змін у м'яких тканинах пародонта виявлялися суттєві зміни кісткової тканини. У пластинчастій кістці альвеолярного відростка спостерігалася нерівномірне стоншення кісткових балок. Таке явище забезпечувалося остеокластичною лакунарною резорбцією кістки, а подекуди – гладкою. Одночасно змінювалася структура мінералізованої міжклітинної речовини. Вона ставала неоднорідною, з ділянками просвітлення і розрідження, осеїнові волокна були переривчасті і не завжди візуалізувалися. Остеоцити набули різних розмірів, часто із пікнотичними ядрами. Зустрічалися порожні лакуни. У мезенхімі спостерігалася проліферація клітин. Були присутні також лімфоцити, зрідка нейтрофіли та базофіли. Виразно проліферували колагенові волокна. Остеобласти були розташовані нерегулярно, але в місцях їх локалізації спостерігалася потовщення шару остеїду. Судини були із потовщеними стінками, нерівномірно кровонаповненні. Периваскулярно і на відстані від них виявлялися лімфоцити, зрідка нейтрофіли та базофіли. Вираженість та характер запального процесу в різних тварин на цьому етапі коливалися від слабких до сильних проявів пародонтиту. У зв'язку з цим можна вважати, що дана патоморфологічна картина відображає стан тканинно-судинних та імунних процесів у тварини, які визначають динаміку дистрофічно-дегенеративних порушень від початку пошкодження тканин до їх кінцевої стадії.

Введення кверцетину продовж 7-ми днів сприяло нормалізації системи вродженого клітинного імунітету за показниками фагоцитарної активності гранулоцитів у тварин з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом, що може бути ознакою стабілізації і згасання запального процесу. Флавонол кверцетин стабілізує клітинну вроджену ланку резистентності організму в процесі перебігу експериментального бактеріально-

імунного пародонтиту, що проявляється збільшенням диформазанпозитивних клітин при активованому НСТ-тесті та зниженням при спонтанному у крові піддослідних тварин, що може бути одним із індикаторів ефективного впливу його на дану патогенетичну ланку розвитку запального процесу в пародонтальному комплексі.

Застосування флавонолу кверцетину з лікувальною метою впродовж 7-ми діб сприяло частковій нормалізації системи вродженого клітинного імунітету за показниками фагоцитарної активності гранулоцитів у тварин з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом, що може бути ознакою стабілізації і згасання запального процесу. Зокрема, за даних умов фагоцитарний індекс на 14-ту добу розвитку запалення в пародонтальному комплексі зменшився відносно групи порівняння (тварини із пародонтитом на 14-ту добу, які не отримували препарат) в 1,08 раза ( $p < 0,01$ ), фагоцитарне число – в 1,24 раза ( $p < 0,01$ ). Разом з тим при цьому збільшувалася у крові кількість диформазанпозитивних клітин в індукованому тесті з нітросинім тетразолієм в 1,30 раза ( $p < 0,01$ ) та зменшувалася при спонтанному НСТ-тесті лейкоцитів крові (в 1,33 раза;  $p < 0,01$ ). Кверцетин сприяв підвищенню величини коефіцієнта метаболічної активації та резерву оксиген-залежного метаболізму відповідно в 1,34 раза ( $p < 0,01$ ) та в 1,65 раза ( $p < 0,01$ ), відносно щурів з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом на 14-ту добу без лікування.

Таким чином, наведені результати дослідження свідчать про позитивний ефект флавонолу кверцетину на активність клітинної вродженої ланки резистентності організму, зокрема на інтралейкоцитарну бактерицидну систему та перебіг бактеріально-імунного запального процесу у пародонтальному комплексі.

Слід відмітити, що при корекції порушень у результаті розвитку даного патологічного процесу відбулось також зниження рівня вільного оксипроліну в кістковому гомогенаті нижньої щелепи в 1,13 раза ( $p < 0,05$ ), порівняно з такими показниками групи тварин із експериментальним пародонтитом на

14-ту добу, які не отримували кверцетину, що відображало зниження проявів колаген деструкції кісткової тканини, яка входить в пародонтальний комплекс. Що стосується впливу даного флавонолу на показники концентрації вільного оксипроліну в м'яких тканинах пародонта, прилеглих до центральних різців нижньої щелепи тварин, то при порівнянні даних, що були досліджені на 14-ту добу у щурів, які не отримували препарат, даний показник виявився нижчим також в 1,13 раза ( $p < 0,05$ ). Вміст С-реактивного білка у сироватці крові тварин з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом, що отримували кверцетин, зменшився в 1,31 раза ( $p < 0,01$ ), порівняно з тваринами на 14-ту добу експерименту без застосування флавонолу.

Що стосуються впливу флавонолу кверцетину на показники рівня некротизованих і апоптично змінених моноклеарних фагоцитів та нейтрофільних гранулоцитів крові, мітохондріального трансмембранного потенціалу на 14-ту добу розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту, то проведене дослідження показало, що при формуванні запального процесу в тканинах пародонтального комплексу, суттєво зростала загальна кількість ушкоджених нейтрофільних гранулоцитів (на 50,70 %;  $p < 0,01$ ). При цьому високий рівень загибелі їх був пов'язаний, в основному, за рахунок пізнього некрозу / апоптозу, які перевищували на 72,22 % ( $p < 0,01$ ) показники інтактної групи. Щодо клітин з ознаками раннього апоптозу, то їх кількість також була значно вища (на 45,15 %;  $p < 0,01$ ) у порівнянні з контрольними значеннями. Після застосування кверцетину рівень анексин-позитивних нейтрофільних гранулоцитів (ранній апоптоз) крові виявився нижчим відносно даних, що були виявлені на 14-му добу без корекції – в 1,20 раза ( $p < 0,01$ ), а рівень нейтрофілів із ознаками пізнього некрозу / апоптозу зменшився в 1,26 раза ( $p < 0,05$ ). Водночас при порівнянні показників пізнього некрозу / апоптозу моноцитів даних груп експериментальних тварин виявилось, що рівень некротизованих моноцитів у групі тварин з корекцією був нижчим в 1,09 раза ( $p < 0,05$ ).

Результати дослідження показників мітохондріального

трансмембранного потенціалу ( $\Delta\Psi_m$ ) моноцитів крові тварин з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом, що отримували кверцетин, то вони показали їх зниження (в 1,13 раза;  $p<0,01$ ), порівняно з даними тварин із модельованою патологією на 14-ту добу експерименту без введення флавонолу.

Таким чином, кверцетин виявився здатним зменшувати кількість моноцитів і нейтрофільних гранулоцитів крові з ознаками клітинної загибелі та знижувати мітохондріальний трансмембранний потенціал при експериментальному бактеріально-імунному пародонтиті, що є свідченням стабілізації і згасання запального процесу.

Застосування антиоксиданта флавоноїдного походження кверцетину впродовж 7-ми днів призвело до зниження вмісту дієнових кон'югатів в 1,23 раза ( $p<0,01$ ) та трієнових кон'югатів – в 1,18 раза ( $p<0,01$ ) у сироватці крові тварин проти групи тварин з запаленням в пародонтальному комплексі у такий же термін, які не отримували даного препарату. При цьому відбулось також зниження рівня альдегідо- та кетоніохідних нейтрального характеру (ОМБ<sub>370</sub>) у сироватці крові в 1,07 раза ( $p<0,05$ ), а також основного характеру (ОМБ<sub>370</sub>) – в 1,15 раза ( $p<0,01$ ), а їх співвідношення (ОМБ<sub>370</sub> / ОМБ<sub>430</sub>) у сироватці крові виявилось підвищеним в 1,08 раза ( $p<0,05$ ). За даних умов вміст ТБК-активних продуктів у сироватці знизився в 1,27 раза ( $p<0,01$ ). Кверцетин також знижував рівень продуктів метаболізму нітроген (II) оксиду в сироватці крові (в 1,82 раза;  $p<0,01$ ).

Застосування антиоксиданта кверцетину призвело до підвищення активності СОД у сироватці крові в 1,13 раза ( $p<0,01$ ), каталази – в 1,54 раза ( $p<0,01$ ), а співвідношення СОД / Каталаза виявилось нижчим (в 1,37 раза;  $p<0,01$ ), порівняно з тим, що спостерігалось на 14-ту добу експерименту без корекції, і меншим у 5,53 раза ( $p<0,01$ ) відносно показників інтактних тварин. Даний факт свідчить про різну співвідносну роль досліджуваних ферментів у системі антиоксидантного захисту. Зокрема, у досліджуваній термін розвитку запального процесу кверцетин не знижував активність каталази, а навіть

продовжував стимулювати, на відміну від супероксиддисмутази. Спостерігалось також зниження вмісту церулоплазміну в плазмі крові порівняно 14-ою добою у тварин без введення препарату (в 1,99 раза;  $p<0,01$ ), підвищувався вміст відновленого глутатіону в сироватці крові в 1,23 раза ( $p<0,01$ ).

Флавонол кверцетин підвищував активність глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази в сироватці крові (в 1,09 раза;  $p<0,01$  та в 1,16 раза;  $p<0,01$ , відповідно), відносно тварин з експериментальним пародонтитом на 14-ту добу без корекції. Разом з тим активність глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази після введення кверцетину не досягала рівня контрольної групи і відповідно були меншими в 1,02 раза ( $p<0,05$ ) та в 1,10 раза ( $p<0,01$ ).

Отже, дослідженні нами дані дають підставу стверджувати, що використання флавонолу кверцетину у формі водорозчинного препарату корвітину, свідчать про його стабілізуючий вплив на процеси вільнорадикального окиснення та виявляють позитивний коригуючий вплив на вміст у сироватці крові ДК і ТК, ТБК-активних продуктів, ОМБ, нітроген (II) оксиду та на активність ферментного і неферментного антиоксидантного захисту за умов експериментального бактеріально-імунного пародонтиту.

Застосування флавонолу кверцетину впродовж 7-ми днів призвело до зниження вмісту Ig A у сироватці крові в 1,10 раза ( $p<0,01$ ), Ig M – в 1,28 раза ( $p<0,01$ ) та Ig G – в 1,27 раза ( $p<0,01$ ) порівняно з групою тварин, що не отримували його. Вміст циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові тварин з пародонтитом, які отримували кверцетин в процесі розвитку запальної реакції, виявився меншим в 1,10 раза ( $p<0,05$ ).

Таким чином, даний флавонол здатний призупиняти і стабілізувати подальший розвиток запальної реакції, деструктивні явища і в такий спосіб послаблювати неадекватну імунну відповідь, пов'язану з даною патологією.

Застосування з лікувальною метою даного флавонолу привело до підвищення вмісту усіх зрілих Т-лімфоцитів (CD3+) в 1,43 раза ( $p<0,01$ ), підвищення вмісту хелперної фракції клітинної ланки імунітету (CD4+) у

крові, зменшення титру CD3<sup>+</sup> клітин по відношенню до аналогічних показників контрольної групи тварин в 1,19 раза ( $p < 0,01$ ), зниження рівня CD8<sup>+</sup> в 1,23 раза ( $p < 0,01$ ), підвищення імунорегуляторного індексу (CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup>), порівняно з таким же терміном у тварин без введення препарату в 1,69 раза ( $p < 0,01$ ).

Що стосується впливу на вміст В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>) у крові експериментальних тварин з пародонтитом за даної моделі запального процесу, то слід зазначити, що кверцетин підвищував їх вміст в 1,23 раза ( $p < 0,01$ ) порівняно з тваринами на 14-ту добу, які не отримували препарат. Відбулося також зниження вмісту NK-клітин в 1,26 раза ( $p < 0,01$ ) у крові.

Застосування флавонолу кверцетину із імунорегуляторними властивостями призвело до зменшення вмісту в сироватці крові підослідних тварин прозапальних цитокінів, зокрема, вміст ІЛ-1 $\beta$  зменшився в 1,25 раза ( $p < 0,01$ ), ФНП- $\alpha$  – в 1,22 раза ( $p < 0,01$ ), але підвищував рівень ІЛ-10 та інтерлейкіну-4 в 1,27 раза ( $p < 0,05$ ), порівняно з такими показниками групи тварин із експериментальним пародонтитом на 14-ту добу, які не отримували кверцетин, що свідчить про його вплив на цитокіногенез. Величина співвідношення про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові виявилася зменшеною в 1,55 раза ( $p < 0,01$ ). Разом з тим співвідношення ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10 в сироватці крові досліджуваної групи тварин залишався на досить високому рівні у порівнянні з контрольними величинами і був вищим в 3,17 раза ( $p < 0,01$ ), що вказувало на значну активацію захисних функцій організму, обумовлених продукцією прозапальних цитокінів при даному пародонтиті.

Отже, застосування флавонолу кверцетину сприяє нормалізації ряду показників гуморального імунного захисту та цитокінового спектру.

Дослідження показників ендогенної інтоксикації у сироватці крові тварин з експериментальним бактеріально-імунним пародонтитом, що отримували кверцетин, показало зниження гідрофільних компонентів ендогенної інтоксикації, зокрема молекул середньої маси MCM<sub>254</sub>, в 1,08 раза, порівняно з даними, що були на 14-ту добу експерименту без введення

флавонолу, та рівня MCM<sub>280</sub> експериментальних тварин з пародонтитом в 1,14 раза. Разом з тим знижувався еритроцитарний індекс інтоксикації в 1,10 раза.

Таким чином, кверцетин виявився здатним у такий спосіб послаблювати підвищений прояв імунної відповіді, модулюючи активність клітинної ланки імунного захисту, та зменшувати прояви синдрому ендогенної інтоксикації організму при експериментальному бактеріально-імунному пародонтиті.

При аналізі результатів мікроскопічного дослідження тканин пародонта у групі тварин з експериментальним пародонтитом за умови його корекції кверцетином було виявлено позитивну динаміку структурної організації порівняно із тваринами, які не підлягали лікуванню протягом даного терміну.

Перш за все покращувалася структуризація епітеліальної пластинки слизової ясен, зокрема її вертикальна та горизонтальна диференціація. Більш чіткою ставала рядність епітеліального шару та зменшувалася кількість дистрофічно змінених клітин. В жодному випадку не спостерігалася глибока десквамація або виразкування. Подібна тенденція була властива для всіх спостережуваних випадків, але все ж таки вона була нерівномірною навіть в межах одного ряду. Частково зберігалися явища паракератозу, акантозу, збільшення рідності. Роговий шар був тонким і неоднорідним, але у більшості випадків лежав на поверхні остистого шару суцільною смужкою. Серед кератиноцитів виявлялися малі лімфоцити у невеликій кількості.

У власній пластинці дещо знижувалася прозорість аморфної речовини, фібрилярна структура колагенових волокон ставала більш чіткою, зменшувалася базofilія. Якщо в період між 7-ою та 14-ою добою у тканинах пародонта тварин із модельованим пародонтитом наростали ознаки дезорганізації сполучної тканини аж до їх повної деструкції, то за умови корекції ці зміни зупинялися на рівні мукоїдного набухання.

Окрім того, що інтенсивність клітинної інфільтрації зменшувалася, зникала тенденція до формування локальних інфільтратів з деструкцією тканини та гранулематозу. При цьому також змінювався клітинний склад самих інфільтратів.

Значно зменшувалася частка нейтрофілів, базофілів та плазмоцитів. Нерідко вони зовсім не візуалізувалися в складі інфільтрату. Лімфогістіоцитарна інфільтрація також ставала менш інтенсивною, але мала місце в усіх дослідженнях. Судини артеріальної та венозної ланки мікроциркуляторного русла мали нерівномірне кровонаповнення. набряк тканин локалізувався перивазально і був слабо вираженим, що свідчило про значне зменшення судинної проникності і пов'язаної з нею трансудацією плазми. Такі явища були цілком логічними в умовах зменшення інтенсивності запальних змін. У сполучній тканині періодонту виявлялася аналогічна тенденція змін. Колагенові волокна мали більш компактне розташування та прослідковувалася їх косо-радіальна направленість. Клітинний склад ставав подібним до такого, що був у контрольній групі, хоча зрідка виявлялися нейтрофіли.

Корекція патологічного процесу сприяла також і кращому збереженню структури альвеолярної кістки. Серед кісткових балочок значно зменшувалася кількість деструктивно змінених, особливо в порівнянні з гістологічною картиною на 14-ту добу досліду. Виразно зменшувалася кількість резорбтивних лакун. У частині випадків дане явище було відсутнім. Мезенхіма при цьому була більш однорідною, осередки дезорганізації зменшувалися, прояви її слабшали. Клітинний компонент включав звичайні для мезенхіми клітини, хоча нерідко зустрічалися лімфоцити, або поодинокі нейтрофіли. Немінералізований матрикс – остеоїд переривчастий, нерівномірної товщини, розташований по краю кісткових пластинок під рядом остеобластів, кількість яких ставала більшою, і відповідно до цього зростала їхня активність. Остеокласти виявлялися нерегулярно. Звапнений матрикс ставав більш однорідним, осейнові волокна в пластинках чітко орієнтовані. Стінки лакун добре контурвалися, забарвлення ядер остеоцитів була помірної інтенсивності. При цьому зменшувалося кровонаповнення судин, а ознаки порушеної реогемодинаміки ставали менш виразними. Переважало нерівномірне кровонаповнення, еритроцити добре контурвалися, що було ознакою обмеження розвитку запального процесу.

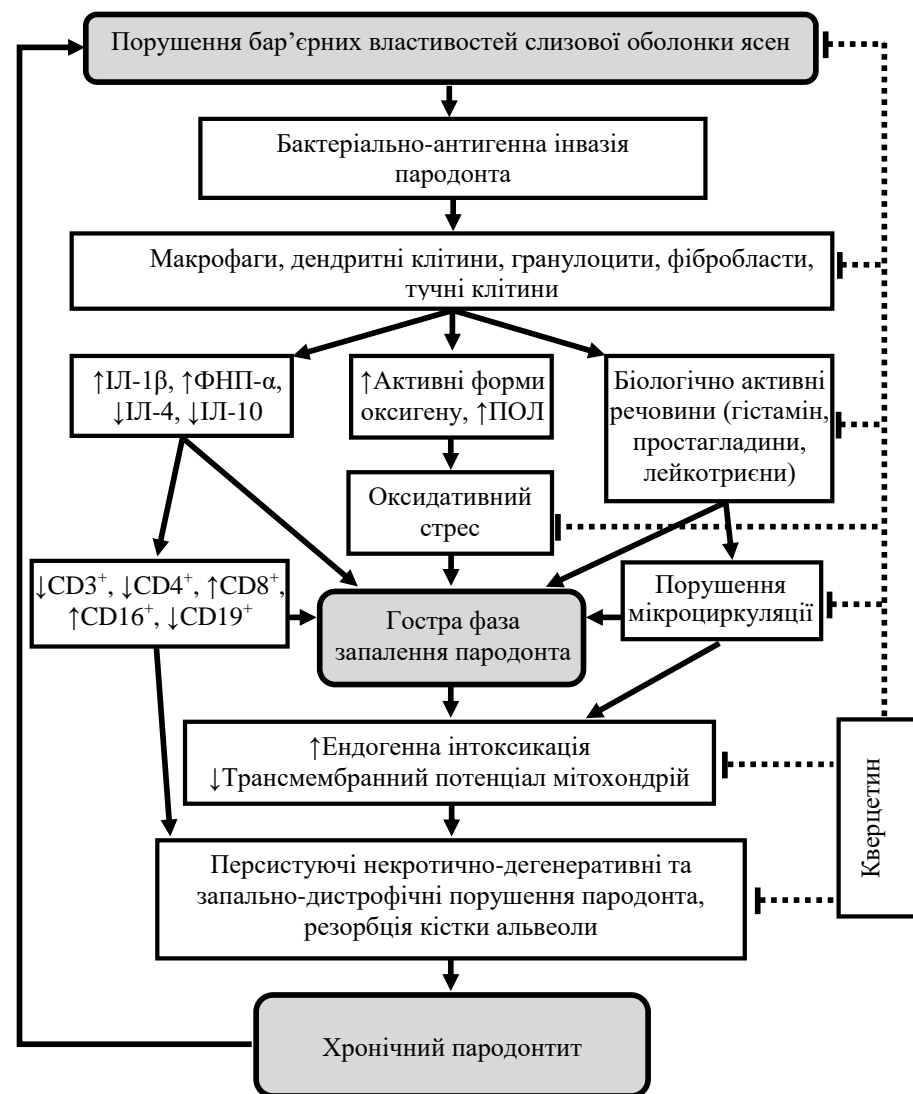


Рисунок 9.1 – Схема патогенезу експериментального бактеріально-імунного пародонтиту

## КОРОТКИЙ ПІДСУМОК

У монографії наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне узагальнення щодо ролі імунно-цитокінових, некротично-апоптичних порушень, оксидативного стресу в механізмах розвитку структурно-дегенеративних та запально-дистрофічних змін у тканинах пародонтального комплексу при експериментальному бактеріально-імунному пародонтиті та ефективність кверцетину в їх корекції.

На підставі експериментального дослідження встановлено закономірну послідовність формування хронічного запального процесу в пародонтальному комплексі та доводить перспективність застосування кверцетину за даної патології. Доведено, що бактеріально-імунна модель експериментального пародонтиту має високий рівень відтворюваності, характеризується прогресуючими змінами в пародонтальному комплексі, що проявляються на 7-му добу виразними явищами гострого запалення з розвитком гіперемії, набряку, вогнищ некрозу, клітинною інфільтрацією у м'яких тканинах, формуванням мікроабсцесів, деструкцією періостальної пластинки.

Встановлено, що у початковому періоді розвитку бактеріально-імунного пародонтиту підвищується фагоцитарна активність гранулоцитів крові за фагоцитарним індексом (в 1,20 раза;  $p < 0,01$ ) та за фагоцитарним числом (в 1,58 раза;  $p < 0,01$ ) і зберігається на високому рівні упродовж періоду формування запального вогнища в пародонтальному комплексі. При цьому підвищується кисень-залежна бактерицидна активність їх за спонтанним НСТ-тестом в 1,83 раза ( $p < 0,01$ ) та активованим НСТ-тестом – в 1,75 раза ( $p < 0,01$ ). У період вираженої активації імунних процесів (14-та, 30-та доби) знижуються резерви оксиген-залежного фагоцитозу, коефіцієнт метаболічної активації нейтрофілів (в 1,79 раза;  $p < 0,01$ ), що є результатом виснаження резервних можливостей даних клітин та порушень процесів фагоцитозу.

Виявлено, що у процесі формування пародонтиту зростає (7-ма доба) кількість моноцитів, що загинули з ознаками раннього апоптозу (в 1,68 раза;

$p < 0,01$ ), зокрема з ознаками раннього апоптозу (в 1,58 раза;  $p < 0,01$ ) та пізнього некрозу / апоптозу (в 2,22 раза;  $p < 0,01$ ). На 30-ту добу індукована загибель моноцитарних фагоцитів перевищує показники контролю за рахунок апоптозу в 1,33 ( $p < 0,01$ ) і некрозу в 1,27 раза ( $p < 0,01$ ). Кількість нейтрофілів з ознаками клітинної загибелі збільшується (в 1,62 раза;  $p < 0,01$ ), переважно з ознаками раннього апоптозу в 1,56 раза ( $p < 0,01$ ) та з ознаками пізнього некрозу / апоптозу в 1,83 раза ( $p < 0,01$ ) відносно контролю. Зростає також відсоток моноцитів крові зі зниженим мітохондріальним трансмембранним потенціалом в 2,37 раза ( $p < 0,01$ ), що свідчить про дестабілізацію електроннотранспортної системи, енергетичну недостатність і розвиток деструктивних явищ.

У динаміці розвитку запального процесу в пародонтальному комплексі з бактеріально-імунним компонентом нагромаджуються продукти пероксидації ліпідів, які впливають на характер перебігу і завершення запального процесу. Значне збільшення вмісту дієнових кон'югатів (у 2,20 раза;  $p < 0,01$ ), трієнових кон'югатів (в 1,93 раза;  $p < 0,01$ ) і ТБК-активних продуктів (у 4,22 раза;  $p < 0,01$ ) в гострий період (на 7-му добу експерименту) та подальшим підвищенням на 30-ту добу дієнових кон'югатів (у 2,21 раза;  $p < 0,01$ ), трієнових кон'югатів (в 1,53 раза ( $p < 0,01$ ), ТБК-активних продуктів (у 2,84 раза;  $p < 0,01$ ) залежить від періоду домінування бактеріального та імунного компонентів. Збереження на високому рівні продуктів ліпідної пероксидації, метаболітів нітроген (II) оксиду (у 3,64 раза;  $p < 0,01$ ), окисної модифікації білків нейтрального характеру (підвищення на 7-му добу в 1,79 раза ( $p < 0,01$ ) і на 14-ту добу – в 1,35 раза ( $p < 0,01$ )), основного характеру (в 1,75 раза;  $p < 0,01$ ) та на 30-ту добу (в 1,46 раза;  $p < 0,01$ ) є свідченням посилення альтеративних процесів.

Інтенсивність і характер змін антиоксидантного потенціалу плазми крові за умов експериментального пародонтиту залежить від характеру альтеративних процесів у вогнищі запалення, що обумовлюється формуванням спочатку бактеріального, пізніше – імунного процесу, а також тривалості його перебігу. У механізмах розвитку, перебігу та завершення експериментального

пародонтиту провідну роль відіграють динамічні зміни активності антиоксидантної системи, про що свідчить відповідна послідовність і спрямованість змін у різні періоди, від гострого прояву запального процесу і до його хронічного перебігу.

Несприятливому перебігу запального процесу в пародонтальному комплексі тварин сприяє дисфункція Т- та В-клітинної ланки адаптивної імунної системи, зниження вмісту CD3+ клітин (в 1,92 раза;  $p < 0,01$ ) на 7-му добу та 30-ту добу (в 1,34 раза;  $p < 0,01$ ), CD4+ (в 1,34 раза;  $p < 0,01$ ) та збільшення на 7-му добу CD8+ (в 1,34 раза ( $p < 0,01$ )) та в 1,48 раза ( $p < 0,01$ ) на 30-ту добу, CD16+ – в 1,47 раза ( $p < 0,01$ ) на 7-му добу і в 1,28 раза ( $p < 0,01$ ) на 30-ту добу, CD19+ клітин зниження вмісту в 1,62 раза ( $p < 0,01$ ) на 7-му добу та в 1,24 раза ( $p < 0,01$ ) на 30-ту добу, зміна співвідношення популяцій, цитокінового профілю, фазний дисбаланс про- і протизапальних цитокінів: ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4, ІЛ-10, підвищення вмісту Іg А, М, G, циркулюючих імунних комплексів, молекул середньої маси, колагенолізу, дезорганізація сполучної тканини пародонта, резорбція кісткової тканини у період формування запального вогнища в пародонтальному комплексі.

Розвиток запального процесу в пародонтальному комплексі відбувається за участі системи цитокіногенезу, фазного дисбалансу про- і протизапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , та ІЛ-4, ІЛ-10). Упродовж гострого періоду підвищується вміст прозапальних цитокінів першої лінії (ІЛ-1 $\beta$  – в 1,86 раза ( $p < 0,01$ ), ФНП- $\alpha$  – в 1,67 раза,  $p < 0,01$ ); на 14-ту добу (ІЛ-1 $\beta$  – в 3,06 раза ( $p < 0,01$ ), ФНП- $\alpha$  – в 1,47 раза,  $p < 0,01$ ); на 30-ту добу (ІЛ-1 $\beta$  – у 3,47 раза ( $p < 0,01$ ), ФНП- $\alpha$  – в 1,29 раза,  $p < 0,05$ ). Вміст протизапальних цитокінів ІЛ-10 та ІЛ-4 змінюється у протилежному напрямку – у початковому періоді розвитку запалення вміст ІЛ-10 зменшується у 3,36 раза ( $p < 0,01$ ); на 14-ту добу – в 1,61 раза ( $p < 0,01$ ); на 30-ту добу – у 2,43 раза ( $p < 0,01$ ). Вміст ІЛ-4 в сироватці крові тварин з пародонтитом на 7-му добу зменшується в 1,67 раза ( $p < 0,01$ ); на 14-ту добу – в 1,34 раза ( $p < 0,01$ ); на 30-ту добу – в 1,85 раза ( $p < 0,01$ ). Співвідношення ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10 на 7-му добу перевищує в 6,50 раза ( $p < 0,01$ ); на 14-ту добу – у 4,92

раза ( $p < 0,01$ ); на 30-ту добу – у 9,08 раза ( $p < 0,01$ ) показники інтактних тварин. Динамічне підвищення співвідношення ІЛ-1 $\beta$  / ІЛ-10 вказує на прогресуючий розвиток запальної реакції в пародонті.

Формуванню некротично-дегенеративних та запально- дистрофічних порушень у запальному вогнищі пародонтального комплексу сприяє підвищений рівень ендогенної інтоксикації, молекул середньої маси, дезорганізація сполучної тканини пародонта, що супроводжується розпадом колагену м'яких тканин та резорбцією кістки альвеолярних відростків щелепи. Підвищення еритроцитарного індексу інтоксикації на 7-му добу формування пародонтиту в 1,28 раза ( $p < 0,01$ ), на 14-ту добу – в 1,75 раза ( $p < 0,01$ ), на 30-ту добу – у 2,14 раза ( $p < 0,01$ ) свідчить про посилення деструктивних процесів впродовж розвитку та його перебігу.

У структурних компонентах пародонтального комплексу тварин у ранній період розвитку експериментального пародонтиту виникає прогресуюча дезорганізація і деструкція сполучної тканини та стінок зубних альвеол, структурна перебудова епітеліальної вистилки ясен та її власної пластинки, клітинна інфільтрація та мікроциркуляторні розлади. У період найбільш виражених клінічних проявів у структурних компонентах пародонтального комплексу виникають прогресуючі запальні зміни, які проявляються якісною дезорганізацією і деструкцією стінок зубних альвеол, структурною перебудовою власної пластинки. У пізній період переважають дистрофічно-дегенеративні та проліферативні явища з формуванням грануляційної тканини та гранулем, сповільненням і стабілізацією тканинно-судинних та клітинних змін, посиленням склеротичних процесів та резорбцією кістки, що свідчать про хронізацію запального процесу.

Ультраструктурні порушення елементів пародонтального комплексу проявляються дезорганізацією сполучної тканини, деструктивними змінами та фрагментацією колагенових волокон, органел фібробластів і фіброцитів. У власній пластинці слизової оболонки ясен виявляються дрібновогнищеві інфільтрати, що містять лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, плазмоцити та



макрофаги. Цитоплазма макрофагів заповнена фагоцитованим матеріалом. У компонентах мікроциркуляторного русла власної пластинки ясен просвіти капілярів і венул розширені, заповнені еритроцитами, складками еритроцитів у гемокапілярах, значно пошкоджені фібробласти, ендотеліоцити мають багато піноцитозних пухирців.

Кверцетин стабілізує активність клітин вродженого імунітету в процесі перебігу пародонтиту, зменшує кількість фагоцитів крові, які загинули шляхом некрозу / апоптозу, та нормалізує мітохондріальний трансмембранний потенціал, стабілізує активність прооксидантно-антиоксидантної системи, що сприяє зниженню вмісту продуктів пероксидації ліпідів і білків, метаболітів нітроген (II) оксиду, відновленню активності ферментативної і неферментативної ланок антиоксидантної системи. Разом з тим усуває дисфункцію клітинного адаптивного імунітету, зменшує концентрацію імуноглобулінів А, М, G та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові.

Флавонол кверцетин зменшує прояви деструктивних змін сполучної тканини, обмежує макро- та мікрофагальну інфільтрацію, сприяє нормалізації структурної організації тканин пародонта, покращує структуру епітеліальної пластинки слизової ясен, фібрилярну структуру колагенових волокон, зменшує кількість дистрофічно змінених клітин, зберігає ультраструктуру судин мікроциркуляторного русла. Разом з тим зменшує набряк аморфного компонента міжклітинної речовини, деструкцію колагенових волокон, краще зберігає структуру альвеолярної кістки, що є ознакою обмеження подальшого розвитку запального процесу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев О. В. Ступінь активності фосфатаз при експериментальному пародонтиті та за його корекції. *Клінічна стоматологія*. 2013. № 3-4. С. 13-17.
2. Авдеев О. В., Мачоган В. Р. Ефективність використання препарату «Бактулін» в комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит. *Вісник стоматології*. 2011. № 4. С. 10-13.
3. Адамчик А. А., Арутюнов А. В. Оценка иммунологического статуса пациентов при лечении хронического генерализованного пародонтита на фоне иммунокоректора. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 2. С. 14-19.
4. Азарова О. В., Галактионова Л. П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия. *Химия растительного сырья*. 2012. № 4. С. 61-78.
5. Алгоритм виникнення й розвитку генералізованого пародонтиту та пародонтозу схема комплексного лікування генералізованого пародонтиту / Г. М. Мельничук, А. М. Політун, Л. Є. Ковальчук, Г. М. Ерстенюк. *Современная стоматология*. 2013. № 1. С. 35-40.
6. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб. дело*. 1988. № 11. С. 41-43.
7. Арчаков А. И., Михосоев И. М. Модификация белков активным кислородом и их распад. *Биохимия*. 1998. Т. 54, № 2. С. 179-185.
8. Ассоциация полиморфизма генов цитокинов с пародонтитом / А. Н. Петрин и др. *Медицинская генетика*. 2011. Т. 10, № 12. С. 23-27.
9. Ахмедов Г. Д. Клиническая эффективность цитокинотерапии инфекционно-воспалительных осложнений хирургических вмешательств в полости рта. *Стоматология*. 2012. № 3. С. 53-55.
10. Безруков С. Г., Кириченко В. Н. Особенности комплексного лечения генерализованного пародонтита у пациентов страдающих хроническим алкоголизмом. *Вісник стоматології*. 2011. № 4. С. 22-26.
11. Беленова И. А., Кобзева Г. Б. Влияние воспалительных заболеваний пародонта на качество жизни индивидуума, возможности. *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2014. № 1. С. 56.
12. Белозеров А. П. Т-хелперы-17 (Th17) – новая субпопуляция эффекторных CD4+ лимфоцитов и их роль в патологии. *Лабораторная диагностика*. 2011. № 1. С. 57-63.
13. Белозеров Е. С., Макарова Т. А. Преципитационный метод исследования иммунных комплексов у больных вирусным гепатитом В. *Лабораторное дело*. 1982. № 12. С. 37-39.

14. Белоклицкая Г. Ф., Горбань Я. С. Значение этиотропных лечебно-профилактических средств гигиены при проведении ультразвукового скейлинга большим генерализованным пародонтитом. *Современная стоматология*. 2009. № 4. С. 31-36.
15. Белоклицкая Г. Ф., Павленко Э. М., Руденко А. В. Изучение бактерицидной активности препаратов серебра по отношению к возбудителям воспалительных процессов в тканях пародонта. *Современная стоматология*. 2014. № 5. С. 18-22.
16. Бельченко Д. И. Нелимфоидные клетки в поддержании антигенного гомеостаза системы крови. *Гематология и трансфузия*. 2011. Т. 56, № 3. С. 36-40.
17. Бельченко Д. И. Характер участия клеток нелимфоидной системы в иммунопатологических реакциях. *Иммунология*. 2010. Т. 31, № 2. С. 93-97.
18. Биохимические методы исследования в клинике: справочник / С. Г. Аптекарь и др.; под ред. проф. А. А. Покровского. М.: Медицина, 1969. С. 450-452.
19. Білоклицька Г. Ф., Копчак О. В., Воробйова Г. М. Зміни цитокинового профілю і вмісту анти-HSP60 антитіл різної специфічності при генералізованому пародонтиті. *Український стоматологічний альманах*. 2016. № 1. С. 24-28.
20. Бойцанюк С. І. Застосування остеотропних препаратів у профілактиці та лікуванні захворювань пародонта. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 3. С. 85-89.
21. Боначева В. М., Дренин А. А., Ботиров Э. Х. Флавоноиды Equisetum arvense L и Lathyrus pratensis. *Химия растительного сырья*. 2014. № 3. С. 195-199.
22. Бондаренко В. В., Нетухайло Л. Г., Аветіков Д. С. Молекули середньої маси в тканинах слинних залоз при експериментальній опіковій хворобі. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 3, ч. 1 (59). С. 49-50.
23. Борисенко А. В. Вплив захворювань пародонта на загальний стан організму. *Здоров'я суспільства*. 2013. № 1. С. 32-37.
24. Борисенко А. В. Заболевания пародонта. Киев: ВСИ «Медицина», 2013. 455 с.
25. 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.
26. Бутюгин И. А., Корнилова Н. В., Абрамов О. В. Сравнительный анализ эффективности местного применения антиоксидантов в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. *Стоматология*. 2013. Т. 92, № 1. С. 31-34.
27. Видовой состав анаэробной микрофлоры пародонтального кармана в зависимости от стадии пародонтита / Н. В. Зырянова и др. *Стоматология*. 2009. № 4. С. 43-47.
28. Владимиров А. Ю., Гарная С. В. Флавоноиды Fagopyrum sagittatum Gilib. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2014. № 24. С. 239-241.
29. Владимиров Ю. А., Арчаков Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Медицина, 1972. 252 с.
30. Войткова В. В. Изучение апоптоза методом проточной цитофлуориметрии (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2010. № 6 (76), Ч. 1. С. 220-225.
31. Волкова М. Н. Анализ микробного состава поддесневого налета пациентов с хроническим периодонтитом. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2012. №1. С. 138-145.
32. Волотовська Н. В., Гудима А. А. Особливості апоптозу печінкових макрофагів під впливом механічної травми різного ступеня тяжкості в білих щурів. *Клініко-експериментальна патологія*. 2012. Т. 11, № 3 (41). С. 24-26.
33. Волчегорский И. А., Корнилова Н. В., Бутюгин И. А. Сравнительный анализ состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в слюне больных хроническим пародонтитом легкой и средней тяжести. *Стоматология*. 2010. № 6. С. 24-27.
34. Вплив тривалого введення корвітину на протеолітичну активність у щурів з гентаміциновою нефропатією / О. М. Горшко та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. № 4 (1). С. 41-45.
35. Гавжа С. И. Воронина А. И., Шкаредная О. В. Анализ клинико-иммунологического статуса полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести при использовании антибактериальных средств. *Стоматология*. 2010. Т. 89, № 3. С. 30-33.
36. Генетические маркеры пародонтита: обзор литературы / Н. Г. Саркисян и др. *Пародонтология*. 2016. № 1. С. 3-10.
37. Генетические факторы предрасположенности к пародонтиту / А. Н. Петрин и др. *Стоматолог*. 2009. № 4. С. 32-37.
38. Генетические факторы предрасположенности к развитию агрессивного пародонтита: белки матрикса, матриксини и их регуляторы / О. А. Зорина, О. А. Борискина, О. А. Леонович, Д. В. Ребриков. *Стоматология*. 2013. Т. 92, № 1. С. 76-83.
39. Герелюк В. І., Довганич О. В. Вплив стану імунної системи на перебіг генералізованого пародонтиту. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2013. Т. 13, № 3. С. 22-25.
40. Гнідь Р. М., Дирик В. Т. Динаміка показників ендогенної інтоксикації та гематологічних параметрів у щурів з модельованим пародонтитом за впливу пестицидів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. № 1. С. 343-347.

41. Головач Н. Г. Флавоноиды: классификация, структура, механизмы действия. *Вісник Гроддзенскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя Янкі Купалі / Серія 5*. 2015. № 2. С. 139-152.
42. Гордиенко С. М. Современные методические подходы к изучению фагоцитарной активности лейкоцитов. *Лаб. дело*. 1984. № 5. С. 285-289.
43. Григ Н. І. Ендогенна інтоксикація як фактор ризику в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту. *Современная стоматология*. 2015. № 1. С. 28-31.
44. Григорович Э. Ш. Особенности клинического течения хронического генерализованного пародонтита и полиморфизм генов ключевых воспалительных цитокинов il-1 $\beta$ , il-1 $\gamma$ , tnfa, il-4. *Уральский медицинский журнал*. 2015. № 6. С. 26-32.
45. Григорович Э. Ш., Городилов Р. В., Арсентьева К. И. Оценка экспрессии маркеров врожденного и приобретенного иммунитета в биоптатах десны больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне лечения. *Стоматология*. 2015. № 5. С. 17-20.
46. Грималюк Т. Ю., Хохрина Т. Г. Эндо-пародонтальная патология: вариант решения. *Эндодонтия*. 2011. № 1-2. С. 79-82.
47. Гриневиц Ю. А., Алферов А. М. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных. *Лабораторное дело*. 1981. № 8. С. 493-495.
48. Гріндев О. Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка. *Сучасна гастроентерологія*. 2005. № 5. С. 80-83.
49. Громов С. А., Липатова Л. В. Диагностика клинико-нейроиммунологических нарушений у больных эпилепсией с синдромом энцефалопатии, их иммунокоррекция и лечение : методические рекомендации. Санкт-Петербург, 2010. 27 с.
50. Грудянов А. И. Заболевания пародонта. М.: Мед. информ агент, 2009. 328 с.
51. Грудянов А. И., Исаджаниян К. Е., Апхадзе А. Р. Результаты сравнительного изучения состава микробной флоры у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом с использованием различных микробиологических методик (предварительное сообщение). *Стоматология*. 2014. № 5. С. 28-31.
52. Грудянов А. И., Овчинникова В. В. Частота выявления различных представителей пародонтопатогенной микрофлоры при пародонтите разной степени тяжести. *Стоматология*. 2009. № 3. С. 34-37.
53. Грудянов А. И., Фоменко Е. В. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 96 с.
54. Грудянов А., Фоменко Е. Методы консервативного лечения воспалительных заболеваний пародонта. М.: Изд-во «МедИнформАгентство», 2013. 88 с.
55. Гуцин И. С. Патофизиология аллергии. *Российская ринология*. 2004. № 1. С. 6-22.

56. Демкович А. Е. Зависимость воспалительных заболеваний пародонта от характера микробиоценоза ротовой полости. *Вопросы современной медицинской науки* : матер. 69 научн.-практ. конф. студентов, резидентов магистратуры, клинических ординаторов и молодых ученых. Самарканд, 2015. С. 107.
57. Демкович А. Е. Изменения активности нейтрофилов крови при экспериментальном бактериально-иммунном пародонтите и их коррекция флавонолом. *Доктор ахборотномаси (Вестник врача)*. 2018. № 1. С. 43-47.
58. Демкович А. Е. Изменения активности неспецифического клеточного иммунитета при экспериментальном бактериально-иммунном пародонтите и коррекция их флавонолом. *Проблемы биологии и медицины*. 2018. № 1 (99). С. 162-167.
59. Демкович А. Е. Коррекция нарушений гуморального звена иммунной реактивности флавонолом при экспериментальном пародонтите. *Всероссийский конгресс «Боткинские чтения»* : сб. тезисов конф. Санкт-Петербург, 2018. С. 115-116.
60. Демкович А. Е. Митохондриальный трансмембранный потенциал как маркер окислительного стресса при экспериментальном бактериально-иммунном пародонтите. *Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины* : тезисы докладов XIX Тихоокеанской научн.-практ. конф. студентов и молодых ученых с международным участием. Владивосток, 2018. С. 706-707.
61. Демкович А. Е. Неспецифические патогенетические звенья иммунологической реактивности в развитии и течении пародонтитов. *Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье* : тезисы XVIII междунар. медико-биолог. научн. конф. молодых исследователей, посвященная двадцатилетию медицинского факультета СПбГУ. Санкт-Петербург, 2015. С. 161-162.
62. Демкович А. Е., Бондаренко Ю. И., Сорока Ю. В. Цитокиновые механизмы в поздний период развития экспериментального бактериально-иммунного пародонтита. *Доктор ахборотномаси (Вестник врача)*. 2018. № 4. С. 18-22.
63. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Aggregatibacter actinomycetemcomitans як один із основних збудників у патогенезі хронічних пародонтитів. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матер. підсумкової LVIII наук.-практ. конф. (присвяченої пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, проф. Л. Я. Ковальчука). Тернопіль: Укрмедкнига, 2015. С. 130-131.
64. Демкович А. Є. Бондаренко Ю. І. Зміни вмісту в крові тварин відновленого глутатіону за розвитку та перебігу експериментального пародонтиту. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матер. X наук.-практ. конф. (з міжнародною участю). Тернопіль: Укрмедкнига, 2017. С. 15.

65. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Роль сімейства toll-like рецепторів в імунній відповіді при запальних реакціях у ротовій порожнині. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матер. ІХ наук.-практ. конф. Тернопіль: Укрмедкнига, 2016. С. 24.
66. Демкович А. Є. Зміни показників окиснювальної модифікації білків у щурів в динаміці розвитку експериментального пародонтиту. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини* : зб. тез доповідей V міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених. Суми, 2017. С. 488.
67. Демкович А. Є. Імунопатогенетичні порушення при запальних процесах в пародонтальних тканинах. *Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини* : матер. ХІХ міжнародного наук.-практ. конгр. студентів і молодих вчених, присвячений пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, проф. Л. Я. Ковальчука. Тернопіль, 2015. С. 282.
68. Демкович А. Є. Неприятливі фактори навколишнього середовища як один із компонентів етіології запальних процесів пародонта. *Довкілля і здоров'я* : зб. матер. наук.-практ. конф. Тернопіль: Укрмедкнига, 2015. С. 16-17.
69. Демкович А. Є. Особливості формування мікробіоценозу в розвитку запальних захворювань пародонта. *Інфекційні хвороби*. 2015. № 1 (79). С. 87-92.
70. Демкович А. Є. Патогенетична роль мікробної персистенції зубної бляшки в механізмах розвитку генералізованого пародонтиту. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2015. Т. 3, № 2. С. 174-180.
71. Демкович А. Є. Патогенетичні фактори в механізмах розвитку і перебігу запальних процесів у пародонті. *Медична хімія*. 2015. Т. 17, № 1 (62). С. 107-113.
72. Демкович А. Є. Порушення імунологічної реактивності організму в патогенезі запальних захворювань пародонта. *Клінічна стоматологія*. 2015. № 2 (11). С. 30-37.
73. Демкович А. Є. Порушення цитокінового статусу в патогенезі запальних процесів у пародонті. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини* : зб. тез доповідей ІІІ наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених. Суми, 2015. С. 122.
74. Демкович А. Є. Роль клітинного імунного захисту організму на ранньому етапі розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту. *Art of Medicine*. 2018. № 1 (5). С. 54-58.
75. Демкович А. Є. Фагоцитарна активність лейкоцитів у динаміці розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17, № 4 (60). С. 27-31.
76. Демкович А. Є., Бандрівська О. О. Роль Porphyromonas gingivalis у розвитку інфекційного запального процесу в тканинах пародонта. *Інноваційні технології в стоматології* : матер. VII наук.-практ. конф. Тернопіль, 2015. С. 134.
77. Демкович А. Є., Бандрівська О. О., Беденок О. А. Зміни цитокінового статусу в механізмах розвитку і перебігу запальних процесів пародонта. *Інноваційні технології в стоматології* : матер. VIII наук.-практ. конф. Тернопіль, 2016. С. 20-21.
78. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Активні форми азоту в динаміці розвитку та перебігу експериментального пародонтиту. *Фізіологія і патологія нейроімунноендокринної регуляції* : матер. всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю присвяченій 105-річчю від дня народження проф. Я. Д. Кіршенблата. Чернівці, 2017. С. 35.
79. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Вплив кверцетину на активність колагенолізу в розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матер. ХІ наук.-практ. конф. (з міжнародною участю). Тернопіль: Укрмедкнига, 2018. С. 13.
80. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Дисбаланс системи антиоксидантного захисту в перебігу запальних процесів пародонта. *Актуальні питання сучасної стоматології* : матер. ІV наук.-практ. міжн. стомат. конф. студентів та молодих вчених. Ужгород, 2015. С. 90-91.
81. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Імуномодуючі засоби в комплексній патогенетичній терапії при генералізованому пародонтиті. *Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології* : матер. всеукраїнської наук.-практ. конф. Запоріжжя, 2015. С. 50.
82. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Новий підхід до патогенетично обґрунтованого моделювання пародонтиту. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм* : матер. VIII наук.-практ. конф. Тернопіль, 2015. С. 26.
83. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Основні патогенетичні підходи до профілактики та лікування запальних захворювань пародонта. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 1 (78). С. 4-9.
84. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Патогенетичні основи моделювання пародонтиту у тварин. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2015. № 1 (22). С. 54-57.
85. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 2) : «Спосіб моделювання пародонтиту у лабораторних тварин (щурів)». Реєстраційний № 869/2/15 / ДВНЗ «Тернопіський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». Київ 2016. С. 349-351.

86. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Порушення адаптивного імунітету в механізмах розвитку і перебігу запальних процесів у пародонті. *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2015* : тези доповідей всеукраїнської наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів. Запоріжжя, 2015. С. 51-52.
87. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Спосіб моделювання пародонтиту у лабораторних тварин (щурів) : інформаційний лист / ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Укрмедпатентінформ МОЗ України. Київ, 2015. 4 с.
88. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І. Спосіб моделювання пародонтиту у лабораторних тварин (щурів) : пат. № 82388 Україна : МПК G 09 B 23/28 (2006.01) А 61 В 17/00. № u 2013 03000 ; заявл. 11.03.2013 ; опубл. 25.07.2013, Бюл. № 14.
89. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І., Якимчук М. М. Зміни клітинного імунного захисту організму в процесі хронізації експериментального бактеріально-імунного пародонтиту. *Український стоматологічний альманах*. 2018. № 1. С. 5-8.
90. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І., Якимчук М. М. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 4) : «Спосіб патогенетичної корекції експериментального бактеріально-імунного пародонтиту». Реєстраційний № 376/4/17 / ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». Київ 2018. С. 338-339.
91. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І., Якимчук М. М. Спосіб патогенетичної корекції експериментального бактеріально-імунного пародонтиту : інформаційний лист № 107-2018 / ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Укрмедпатентінформ МОЗ України. Київ, 2018. 8 с.
92. Демкович А. Є., Бондаренко Ю. І., Якимчук М. М. Спосіб патогенетичної корекції експериментального бактеріально-імунного пародонтиту : пат. № 122166 Україна : МПК G 09 B 23/28 (2006.01). № u 2017 07009 ; заявл. 03.07.2017 ; опубл. 26.12.2017, Бюл. № 24/2017.
93. Демкович А. Є., Якимчук М. М. Зміни клітинного адаптивного імунітету при експериментальному пародонтиті та корекція їх флавонолом. *79-та Загальноуніверситетська наукова конференція студентів і молодих вчених ЛНМУ ім. Данила Галицького* : матер. конф. Львів, 2018. С. 261-262.
94. Демкович А. Є., Якимчук М. М. Корекція змін вмісту С-реактивного білка у крові тварин при експериментальному бактеріально-імунному пародонтиті. *Інновації в медицині* : тези доповідей 87 наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених із міжнародною участю. Івано-Франківськ, 2018. С. 81.

95. Джигоева Р. Ф., Лалиева З. В., Ходова Е. Л. Фитотерапія в комплексном леченні хронического пародонтита. *Труды молодых ученых Владикавказского научного центра РАН*. 2015. № 1. С. 53-64.
96. Дзещюх Т. І. Показники ендогенної інтоксикації у щурів з гострим пародонтитом на тлі мерказоліліндукованого гіпотиреозу. *Медична хімія*. 2013. Т. 15, № 1. С. 120-124.
97. Димитрова А. Г., Коленко Ю. Г. Оценка эффективности различных иммуномодуляторов в комплексном лечении генерализованого пародонтита у лиц молодого возраста (18-25 лет). *Современная стоматология*. 2013. № 2. С. 38-39.
98. Динамика иммунологических показателей и исследование апоптоза лимфоцитов небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом на фоне консервативного лечения / Л. В. Мухомедзянова и др. *Вестник оториноларингологии*. 2011. № 3. С. 13-17.
99. Дмитриева Л. А. Пародонтология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 768 с.
100. Дмитриева Л. А., Атрушкевич В. Г., Галиева Д. Т. Сравнительный анализ микробного содержимого корневых каналов и пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и при интактном пародонте. *Эндодонтия Today*. 2010. №2. С. 2-13.
101. Доркина Е. Г. Флавоноиды и окислительный стресс. Волгоград: Изд-во: Волгоградский госуд. мед. университет, 2014. 96 с.
102. Досон Р., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. Пер. с англ. М.: Мир, 1991. 544 с.
103. Дусягіна Л. Х., Седих В. П., Дорофєєва О. В. Вплив депресивних розладів на стан тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота. *Таврический медико-биологический вестник*. 2014. Т. 17, № 1. С. 47-50.
104. Дусягіна Л. Х., Седих В. П., Дорофєєва О. В. Стан системного та місцевого імунітету хворих із одночасним ураженням тканин пародонта і СОПР при поєднанні з депресивними розладами. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. № 2 (1). С. 140-145.
105. Єлінська А. М., Костенко В. О. Вплив водорозчинної форми кверцетину на дезінтеграцію органічного матриксу пародонта щурів за умов системного введення ліпополісахариду salmonella typhi. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2019. № 19 (1). С. 56-60.
106. Заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта у взрослых людей при хронической болезни почек / А. К. Иорданишвили и др. *Пародонтология*. 2015. № 4. С. 40-44.
107. Заболотний Т. Д., Мигаль О. О. Стан тканин пародонту при ревматизмі. *Практична медицина*. 2013. Т. 19, № 1. С. 192-198.

108. Залізник М. С., Сопотницька В. В., Погорецька Х. В. Інтегральний коефіцієнт процесів антиоксидантного захисту – пероксидного окиснення ліпідів у хворих на генералізований пародонтит, поєднаний з остеоартрозом. *Клінічна стоматологія*. 2011. № 4. С. 11-14.
109. Запалення – типовий патологічний процес. Вид. друге, доп. та перер. : монографія / М. С. Регада, Т. М. Бойчук, Ю. І. Бондаренк, М. М. Регада. Львів: ФОП Корпан Б. І., 2013. 149 с.
110. Зміни концентрації NO<sub>2</sub><sup>-</sup> в біологічних рідинах при захворюваннях на рак шлунка / О. Я. Склярів та ін. *Мед. хімія*. 2004. Т. 6, № 3. С. 55-57.
111. Зорина О. А., Борискина О. А., Ребриков Д. В. Взаимосвязь генетических полиморфизмов коллагена типа COL1A1, COL2A1 и COL3A1 с типичными формами пародонтита. *Медицина и качество жизни*. 2011. № 2. С. 33-34.
112. Зорина О. А., Борискина О. А., Ребриков Д. В. Взаимосвязь полиморфизма генов некоторых коллагенов с развитием заболеваний пародонта. *Стоматология*. 2013. № 4. С. 28-30.
113. Зорина О. А., Кулаков А. А., Борискина О. А. Взаимосвязь полиморфизмов генов MMP2 и MMP9 с развитием заболеваний пародонта. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2011. № 2. С. 49-52.
114. Зорина О. А., Кулаков А. А., Грудянов А. И. Микробиоценоз полости рта в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта. *Стоматология*. 2011. № 1. С. 73-78.
115. Зубачик В. М., Лісничук М. В. Місцева гуморальна протибактеріальна резистентність у хворих на генералізований пародонтит. *Современная стоматология*. 2009. №1. С. 38-42.
116. Зубачик В. М., Різник Ю. Б. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонту у формуванні та перебігу генералізованого пародонтиту. *Современная стоматология*. 2013. № 4. С. 50-53.
117. Изменения в микроциркуляции в тканях пародонта на этапах ортопедического лечения больных с патологией пародонта / Е. Ю. Ермак и др. *Российский стоматологический журнал*. 2009. № 3. С. 33-35.
118. Иммуотропная терапия пародонтита у больных с хроническими вирусными и бактериальными инфекциями / Л. А. Соболева и др. *Стоматология*. 2010. Т. 89, № 3. С. 20-23.
119. Ипполитов Ю. А., Коровкин В. В., Коровкина А. Н. Клинико-функциональная оценка состояния тканей пародонта при наличии острого и хронического воспаления. *Пародонтология*. 2015. № 2. С. 19-23.
120. Исследование поглотительной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови у детей раннего возраста / Г. И. Гордиенко, Т. М. Бородин, Т. А. Дудина, Г. А. Самсыгина. *Педиатрия*. 2003. № 5. С. 1-11.

121. Кавушевська Н. С., Тюпка Т. І., Лар'яновська Ю. Б. Вплив нового гелю «Лізостом» на морфологічний стан слизової оболонки рота за умов експериментального гінгівіту. *Фармакологія і лікарська токсикологія*. 2013. № 1 (32). С. 55-59.
122. Кавушевська Н. С., Тюпка Т. І., Маслій Ю. С. Протизапальні властивості різних гелів на основі лізоциму. *Український біофармацевтичний журнал*. 2013. № 2 (25). С. 38-40.
123. Кавушевська Н. С., Тюпка Т. І., Маслій Ю. С. Дослідження антимікробної активності стоматологічних гелів на основі лізоциму. *Український біофармацевтичний журнал*. 2012. № 5-6 (22-23). С. 94-97.
124. Кананович Т. Н. Комплексное лечение генерализованного пародонтита у лиц пожилого и старческого возраста. *Современная стоматология*. 2012. № 3. С. 58-60.
125. Караулов А. В. Клиническая иммунология и аллергология. М.: МИА, 2002. 651 с.
126. Карцева Е. А. Антимикробная фотодинамическая терапия в пародонтологии. *Стоматология*. 2013. Т. 92, № 5. С. 61-63.
127. Киселева Е. А., Те Е. А., Николаева О. Ю. Направленная иммунокоррекция хронического пародонтита. *Клиническая стоматология*. 2011. № 4. С. 80-83.
128. Киселева Н. М., Кузьменко Л. Г., Нкане Нкоза М. М. Стресс и лимфоциты. *Педиатрия*. 2012. Т. 91, № 1. С. 137-143.
129. Клинико-иммунологические особенности осложненного течения одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Е. А. Дурново и др. *Стоматология*. 2010. № 2. С. 29-31.
130. Клинико-функциональная и микробиологическая характеристика пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом / М. С. Алиева и др. *Стоматология для всех*. 2015. № 2. С. 26-30.
131. Клинические варианты хронического генерализованного пародонтита, генетический полиморфизм и системная продукция воспалительных цитокинов / Э. Ш. Григорович, Е. Г. Поморгайло, Е. Ю. Хомутова, С. С. Степанов. *Стоматология*. 2015. № 5. С. 11-16.
132. Ключникова М. О., Ключникова О. Н. Сравнительная эффективность новых методов лечения хронического пародонтита. *Medicus*. 2015. № 2. С. 67-68.
133. Кобрин О. П. Оцінка стану місцевого імунітету та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на генералізований пародонтит із супутньою хламідійною інфекцією. *Буковинський медичний вісник*. 2014. Т. 18, № 4. С. 45-48.
134. Ковалев С. В. Флавоноиды ежевики жестковолосистой. *Вісник фармації*. 2013. № 3. С. 42-44.
135. Козак Д. В., Гудима А. А. Вплив політравми на динаміку пізнього апоптозу тканинних лімфоцитів. *Клінічна хірургія*. 2013. № 9. С. 70-72.

136. Козак Д. В., Гудима А. А. Вплив політравми на динаміку раннього апоптозу тканинних лімфоцитів. *Медична хімія*. 2012. Т. 14, № 3 (52). С. 86-88.
137. Козовий Р. В. Перевірка гіпотези про наявність зв'язку між показниками функціонального стану геному епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини, лімфоцитів та нейтрофільних гранулоцитів крові у довгожителів за допомогою кореляційного аналізу. *Галицький лікарський вісник*. 2013. Т. 20, № 4. С. 29-31.
138. Колісник М. І., Колісник Г. В., Влізло В. В. Активні форми кисню та їх роль у метаболізмі клітин. *Біологія*. 2009. Т. 11, № 1. С. 58-69.
139. Кравець Б. Б., Регеда М. С. Роль корвітину в корекції порушень процесів пероксидного окиснення ліпідів, активності антиоксидантної системи в крові морських свинок при експериментальному бактеріальному кератиті на тлі бронхіальної астми та пневмонії. *Медична та клінічна хімія*. 2015. № 17 (2). С. 69-71.
140. Кресюн В. Й., Добрянський С. Б., Регеда М. С. Роль порушень функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи в селезінці морських свинок у патогенезі алергічного альвеоліту та їх корекція тіотриазоліном. *Одеський медичний журнал*. 2010. № 6 (122). С. 37-39.
141. Кривенко Л. С., Огурцов А. С. Фотодинамическая терапия в комплексе мероприятий профессиональной гигиены полости рта. *Современная педиатрия*. 2012. № 6. С. 169-170.
142. Кругликова Г. О., Штутман І. М. Глутатіонпероксидазна і глутатіонредуктазна активність печінки щурів після введення селеніту натрію. *Укр. біохім. журн.* 1976. Т. 48, № 2. 227-233.
143. Кузенко Є. В., Романюк А. М. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез : монографія. Суми: Сумський державний університет, 2016. 137 с.
144. Кузняк Н. Б., Бойцанюк С. І., Суховолець І. О. Використання біохімічних маркерів кісткового метаболізму в стоматології. *Клінічна стоматологія*. 2015. № 1. С. 99-104.
145. Кузьмина Э. М., Васина С. А., Борчалинская К. К. Эффективность применения зубной пасты, содержащей антиоксиданты и экстракты лекарственных растений, у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. *Dental forum*. 2015. № 2. С. 54-56.
146. Кулаков А. А., Зорина О. А., Борискина О. А. Генетические факторы в развитии заболеваний пародонта. *Рос. Стомат. журнал*. 2011. № 1. С. 48-51.
147. Кулаков А. А., Зорина О. А., Борискина О. А. Роль защитных факторов организма в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. *Стоматология*. 2010. № 6. С. 72-77.
148. Кулигіна В. М., Пудяк В. Є. Пародонтологічний статус працівників, зайнятих у виробництві побутової хімії. *Вісник стоматології*. 2011. № 4. С. 8-10.

149. Кунин А. А., Беленова И. А., Кобзева Г. Б. Повышение эффективности комплексного лечения хронического пародонтита с помощью фотодинамотерапии. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2013. № 2. С. 265-268.
150. Купчак О. І. Аналіз мікробного складу кореневого каналу у осіб з хронічним апікальним періодонтитом і запальними захворюваннями пародонта. *Світ медицини та біології*. 2014. № 2. С. 47-50.
151. Куркин В. А., Куркина А. В., Авдеева Е. В. Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 11-9. С. 1897-1901.
152. Куцевляк В. І., Куцевляк В. Ф. Віддалені результати застосування аутологічних стовбурових клітин в імплантології і пародонтології. *Імплантологія, пародонтологія, остеологія*. 2009. № 3. С. 54-56.
153. Лабораторна діагностика хронічної гранульоматозної хвороби: порівняння двох методів / В. П. Чернишов та ін. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2016. № 2. С. 77-83.
154. Лапатина А. В., Абдусаламова Б. Ф., Паздникова Н. К. Применение препарата с натуральными растительными компонентами у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. *Dental forum*. 2015. № 1. С. 45-47.
155. Левицький А. П., Громов О. В. Возрастные изменения функционального состояния и регенераторной способности костной ткани альвеолярного отростка. *Современная стоматология*. 2010. № 2. С. 154-156.
156. Лобзин, Ю. В., Позняк А. Л., Сидорчук С. Н. Хламидийные инфекции. Диагностика, клиника, лечение, реабилитация. СПб.: Фолиант, 2010. 488 с.
157. Лоскутова І. В., Копельян Н. М. Імуноterapia генералізованого пародонтиту. *Фітотерапія*. 2011. № 2. С. 63-66.
158. Мазлоев А. Б. Фармакологические свойства современных зубных паст. Их влияние на воспалительные процессы в полости рта. *Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке*. 2014. № 10. С. 31-32.
159. Мазур І. П., Леоненко П. В. Применение ибандроновой кислоты в комплексном лечении при генерализованном пародонтите в стадии обострения. *Український медичний часопис*. 2013. № 1. С. 65-72.
160. Мазур І. П., Слободяник М. В. Системные антибактериальные препараты в пародонтологии. *Современная стоматология*. 2016. № 1. С. 38-42.
161. Мазур І. П., Білозецький І. І. Особливості перебігу генералізованого пародонтиту при ревматоїдному артриті. *Український ревматологічний журнал*. 2014. № 3. С. 59-63.

162. Макаренко Е. В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени. *Лаб. дело*. 1988. № 11. С. 48-50.
163. Малежик Л. П., Пинелис Ю. И., Малежик М. С. Некоторые аспекты иммунных реакций при хроническом генерализованном пародонтите у пожилых людей. *Стоматология*. 2011. № 6. С. 8-10.
164. Матриксные металлопротеиназы и воспалительные цитокины в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом с различными конструкционными материалами / Е. А. Соловых, Т. Б. Караогланова, Н. Е. Кушлинский, О. О. Янушевич. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. № 10. С. 18-21.
165. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах / Л. Н. Рогова, Н. В. Шестернина, Т. В. Замечник, И. А. Фасчтова. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011. Т. 18, № 2. С. 86.
166. Машенко І. С., Самойленко В. А., Пиндус Т. О. Діагностична та прогностична значущість показників біоценозу та локального імунітету при хронічному генералізованому катаральному гінгівіті в юнаків. *Современная стоматология*. 2012. № 3. С. 54-57.
167. Медикаментозне лікування хвороб пародонта. Групи препаратів, механізм дії, показання та протипоказання до використання. Частина VII. Антибіотики / Р. С. Кашівська, Г. М. Мельничук, А. С. Мельничук, А. М. Кирилюк. *Галицький лікарський вісник*. 2014. Т. 21, № 4. С. 122-128.
168. Мельников О. Ф., Шматко В. І., Тимченко С. В. Спосіб моделювання пародонтиту у щурів : пат. № 26455 Україна : А 61 К 6/00, А 61 К 39/00. № u 2007 04342 ; заявл. 19.04.07 ; опубл. 25.09.07, Бюл. № 15.
169. Мельничук А. С., Рожко М. М. Зміни показників мікроциркуляції тканин пародонта під впливом комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит. *Галицький лікарський вісник*. 2013. Т. 20, № 1. С. 57-60.
170. Мельничук Г. М. Дослідження впливу комплексного лікування на цитокиновий профіль ротової рідини у разі генералізованого пародонтиту. *Світ біології і медицини*. 2011. № 1. С. 134-138.
171. Мельничук Г. М. Зміни в цитокиновому спектрі сироватки крові на фоні комплексного лікування генералізованого пародонтиту із застосуванням спіруліни. *Новини стоматології*. 2011. № 1. С. 48-52.
172. Мельничук Г. М. Корекція епігенетичних порушень у хворих на генералізований пародонтит під впливом комплексного лікування. *Современная стоматология*. 2011. № 2. С. 18-22.
173. Мельничук Г. М. Регуляція показників функціонального стану геному у віддалені терміни після комплексного лікування генералізованого пародонтиту. *Галицький лікарський вісник*. 2011. № 1. С. 69-73.
174. Мельничук Г. М. Цитогенетичні маркери хвороб пародонту. *Современная стоматология*. 2011. № 1. С. 47-51.
175. Мельничук Г. М. Цитокиновий спектр ротової рідини у хворих на генералізований пародонтит. *Дентальні технології*. 2010. № 3-4. С. 18-20.
176. Мельничук Г. М., Ковальчук Л. С., Політун А. М. Перспективи профілактики захворювань пародонту на основі вивчення маркерів спадкової схильності до виникнення і розвитку генералізованого пародонтиту й пародонтозу. *Современная стоматология*. 2011. № 3. С. 36-41.
177. Мельничук Г. М., Костюк І. Р. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в сироватці крові дітей, хворих на гранулюючий періодонтит постійних зубів хронічного та загостреного перебігу, під впливом лікування. *Современная стоматология*. 2012. № 3. С. 25-28.
178. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16-18.
179. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Л. В. Беркало, О. В. Бобович, Н. О. Боброва та ін.; під ред. І. П. Кайдашева. Полтава: Полімет, 2003. 320 с.
180. Методическое пособие по изучению процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты организма животных / В. С. Бузлама, М. И. Рецкий, Н. П. Мещеряков, Т. Е. Рогачева. Воронеж, 1997. 35 с.
181. Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми крові. *Буковинський медичний вісник*. 1998. Т. 2, № 1. С. 156-158.
182. Микробиология и иммунология для стоматологов / Дж. Ламонт, М. С. Лантц, Р.А. Берне, Дж. Лебланк. М.: Практическая медицина, 2010. 504 с.
183. Микробные биопленки и хронические воспалительные заболевания пародонта (Обзор литературы) / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Д. А. Наконечный, М. М. Нестерова. *Пародонтология*. 2015. № 3. С. 3-6.
184. Мисула І. Р., Суховолець І. О. Зміна показників пероксидного окиснення ліпідів при поєднанні пародонтиту з адреналіновою кардіоміодистрофією за нормергічного типу запальної реакції. *Клінічна стоматологія*. 2011. № 4. С. 56-58.
185. Мікроелементний спектр цільної крові та ротової рідини у разі захворювань тканин пародонта / Г. М. Мельничук та ін. *Галицький лікарський вісник*. 2009. № 4. С. 63-65.
186. Мозговая Л. А., Шмідт Д. В., Новиков А. Ю. Эффективность лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием инфракрасного лазерного света. *Стоматология*. 2011. № 6. С. 11-16.
187. Мудра В. М. Вивчення рівня прозапальних цитокинів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ ) у сироватці крові та їхньої продукції в культурах мононуклеїв хворих на



- хронічний генералізований пародонтит, які потребують дентальної імплантації. *Імплантологія, пародонтологія, остеологія*. 2011. № 4. С. 10-16.
188. Мудра В. М. Вплив Галавіту на показники фагоцитарної активності моноцитів у хворих на хронічний генералізований пародонтит, які підлягають проведенню дентальної імплантації. *Імплантологія, пародонтологія, остеологія*. 2012. № 3. С. 56-60.
189. Мудра В. М. Концентрація прозапальних цитокінів (ФНПа, ІЛ-1 $\beta$ ) у сироватці крові та їхня продукція в культурах мононуклеарів хворих на хронічний генералізований пародонтит, які підлягають дентальній імплантації. *Український морфологічний альманах*. 2011. Т. 9, № 1. С. 85-88.
190. Мхитарян А. К., Агранович Н. В. Вопросы организации профилактических мероприятий стоматологических заболеваний и взаимосвязь между состоянием тканей пародонта и уровнем индивидуальной гигиены полости рта. *Российский стоматологический журнал*. 2014. № 2. С. 51-53.
191. Нагірний Я. П., Стефанів І. В., Горбань Є. М. Основні тенденції у розробці нових препаратів для лікування пародонтиту і гінгівіту. *Клінічна стоматологія*. 2011. № 4. С. 22-26.
192. Назаренко З. Ю. Сучасні аспекти епідеміології, етіології та патогенезу хронічних форм періодонтиті. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. № 1. С. 23-27.
193. Назаренко З. Ю. Сучасні аспекти епідеміології, етіології та патогенезу хронічних форм періодонтиті. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. № 1. С. 23-27.
194. Немедикаментозные методы лечения воспалительных заболеваний пародонта / М. В. Журавлева и др. *Пародонтология*. 2015. № 2. С. 65-67.
195. Неспрядько В. П., Жданович І. О. Особливості імунологічної адаптації при генералізованому пародонтиті. *Современная стоматология*. 2011. № 3. С. 60-62.
196. Нестеров Ю. В., Турченко Н. В. Структурные особенности аэрогемагического барьера легких в условиях острого гипо- и гипероксического стресса. *Естественные науки*. 2010. № 3. С. 112-116.
197. Николаева Е. Н., Царев В. Н., Ипполитов Е. В. Пародонтопатогенные бактерии – индикаторы риска возникновения и развития пародонтита. Ч. 2. *Стоматология для всех*. 2011. № 4. С. 4-7.
198. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких – роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов / С. В. Лямина, С. В. Круглов, Т. Ю. Веденикин, И. Ю. Мальшев. *Фундаментальные исследования*. 2011. №1. С. 90-98.
199. Обґрунтування методологічних підходів та систематизація номенклатури лікарських засобів для лікування запальних захворювань пародонта / О. П. Шматенко та ін. *Фармакологія та лікар. токсикологія*. 2012. № 3. С. 75-78.
200. Обоснование и оценка эффективности местной комбинированной (противовоспалительной, антибактериальной и иммуностропной) терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Н. В. Плескановская и др. *Стоматология*. 2013. № 1. С. 26-30.
201. Обоснование комплекса лечебных мероприятий для пациентов с пародонтитом / Т. Н. Модина и др. *Клиническая стоматология*. 2012. № 4. С. 56-60.
202. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита / И. А. Омаров и др. *Стоматология*. 2011. Т. 90, № 1. С. 10-17.
203. Орехова Л. Ю., Мусаева Р. С., Бармашева А. А. Значимость компонентов метаболического синдрома в возникновении микроциркуляторных нарушений в тканях пародонта. *Современная стоматология*. 2013. № 2. С. 131-133.
204. Орлов А. И. Математика случая: Вероятность и статистика – основные факты: Учебное пособие. М.: МЗ-Пресс, 2004. 110 с.
205. Особенности индукции провоспалительных генов в дендритных клетках и макрофагах под действием глюкозаминилмурамилтрипептида грамотрицательных бактерий / М. В. Пашенков, Б. И. Алзахова, В. Л. Львов, Б. В. Пинегин. *Иммунология*. 2013. № 1. С. 10-15.
206. Особенности фагоцитарной и миграционной активности альвеолярных макрофагов M1 и M2 фенотипов / С. В. Лямина и др. *Фундаментальные исследования*. 2011. № 11. С. 536-539.
207. Особливості клінічних проявів патологічних процесів пародонта у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / М. І. Гуменюк та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2015. № 1. С. 40-44.
208. Особливості клінічного перебігу захворювань пародонта у хворих із різною супутньою патологією / С. І. Бойцанюк та ін. *Клінічна стоматологія*. 2016. № 2. С. 14-19.
209. Отсутствие гена SP-D приводит к усилению ЛПС-индуцированного синтеза HSP70 в M2, но не в M1 фенотипе перитонеальных макрофагов: возможная роль интерлейкина-10 / Е. Н. Вассерман и др. *Fundamental research*. 2010. № 6. С. 19-27.
210. Павелко Н. М. Патогенетичні механізми ураження судин та напрямки оптимізації терапії хворих на генералізований пародонтит. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2013. Т. 13, № 3. С. 66-68.
211. Павленко О. В., Антонечко М. Ю., Сідельников П. В. Планування лікувально-профілактично допомоги хворим на генералізований пародонтит на основі оцінки ризику ураження пародонту. *Современная стоматология*. 2009. № 1. С. 56-60.

212. Палійчук І. В. Стан місцевого імунітету та мікробіоценозу ротової порожнини у хворих на алергічний і токсичний протезний стоматит. *Современная стоматология*. 2011. № 2. С. 52-56.
213. Палійчук І. В., Куцик Р. В., Рожко М. М. Динаміка показників стану місцевого імунітету та мікробіоценозу ротової порожнини при лікуванні хворих з кандидозним протезним стоматитом. *Современная стоматология*. 2012. № 3. С. 76-79.
214. Позняк Л. Ф. Прогностическое значений диопроотеинемии, СРБ, ФСОЭ, фагоцитарной активности лейкоцитов и моноцитограммы у больных острыми одонтогенными воспалительными процессами челюстно-лицевой локализации. *Актуальные вопросы стоматологии*: тез. Докл. респ. науч. конф. врачей-стоматол., посвящ. 50-летию Полтавск. стомат. инст. Полтава: 1981. С. 78-79.
215. Політун А. М. Ферментна активність сироватки крові при захворюваннях тканин пародонту за показниками активності металоферментів та металозалежних ферментів / А. М. Політун та ін. *Імплантологія, пародонтологія, остеологія*. 2009. № 4. С. 67-69.
216. Полторак Н. В. Взаимосвязь степени воспаления в пародонте и некоторых клинико-функциональных и лабораторных показателей тяжести ишемической болезни сердца. *Мастро стоматологи*. 2009. № 35. С. 73-75.
217. Порівняльний аналіз структурних змін пародонту при експериментальному генералізованому пародонтиті та за умови корекції корвітином / Т. К. Головата, Т. В. Дацко, А. Є. Демкович, А. З. Миколенко, А. М. Пришляк. *Перспективи розвитку сучасної патології* : матер. X конгр. патологів України. Івано-Франківськ, 2018. С. 52-53.
218. Посохова К. А., Стечишин І. П., Подгирный В. В. Влияние кверцетиносодержащих соединений на состояние миокарда при сахарном диабете 2 типа. *Достижения клинической і экспериментальной медицины*. 2014. № 2. С. 17-21.
219. Прилуцкая Т. В., Корчажжина Н. Б., Михайлова А. А. Применение фармако-физиотерапии при хроническом пародонтите. *Физиотерапевт*. 2014. № 3. С. 44-53.
220. Проць Г. Б., Рожко М. М., Пюрик В. П. Сучасні аспекти хірургічного лікування хворих на генералізований пародонтит. *Галицький лікарський вісник*. 2013. Т. 20, № 4. С. 48-51.
221. Пупін Т. І. Стан клітинного та гуморального імунітету при лікуванні генералізованого пародонтиту хворих із захворюванням гепатобіліарної системи моршинською мінеральною водою. *Практична медицина*. 2012. Т. 18, № 1. С. 52-56.
222. Пупін Т. І., Шкребнюк Р. Ю. Поширеність генералізованого пародонтиту в пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу на фоні діабетичної кардіоміопатії. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 65-67.
223. Разина И. Н., Чеснокова М. Г., Недосеко В. Б. Клинико-микробиологическое обоснование проведения лазерной дээпителлизации пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом. *Стоматология*. 2015. № 5. С. 21-24.
224. Ревазова З. Э. Сравнительная оценка эффективности нехирургических и хирургических методов лечения пародонтита. *Институт стоматологии*. 2015. № 2. С. 84-86.
225. Роль некоторых пародонтопатогенных микроорганизмов и Asp299Gly полиморфизма гена TLR4 в патогенезе атеросклероза / О. В. Скочко, Н. А. Боброва, О. В. Измайлова, И. П. Кайдашев. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2011. № 5. С. 83-86.
226. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А. Г. Соловьева и др. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2016. № 1 (53). С. 228-233.
227. Роль средств гигиены при лечении заболеваний пародонта / С. Б. Улитовский, Е. С. Алексеева, А. А. Васянина, В. А. Григорьев. *Пародонтология*. 2015. № 2. С. 37-42.
228. Росоловська С. О. Статеві аспекти метаболічних змін у тканинах пародонта при його патології. *Клінічна стоматологія*. 2015. № 2. С. 57-64.
229. Савельева Н. Н. Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у больных хроническим генерализованным пародонтитом I-II степени тяжести на фоне паразитозов. *Имунопатология, аллергол, инфектол*. 2017. № 2. С. 45-50.
230. Савичук Н. О. Роль и место ополаскивателей в профилактике стоматологических заболеваний. *Современная стоматология*. 2014. № 1. С. 13-15.
231. Савчук З. Л. Показники ендогенної інтоксикації у кролів з хімічним опіком рогівки на тлі мерказоліл-індукованого гіпотирозу. *Світ медицини та біології*. 2015. № 2. С. 177-182.
232. Сажина О. С. Комплексный подход к диагностике и лечению генерализованного пародонтита с использованием гипербарической оксигенации. *Современная стоматология*. 2013. № 2. С. 34-36.
233. Сажина О. С. Отдаленные результаты лечения больных генерализованным пародонтитом методом гипербарической оксигенации. *Современная стоматология*. 2013. № 3. С. 40-42.
234. Сажина О. С., Яворская Л. В., Колосова О. С. Комплексный подход к лечению генерализованного пародонтита, ассоциированного с заболеваниями внутренних органов. *Актуальные вопросы стоматологии*. 2018. № 1. С. 354-359.

235. Саркисов Д. С., Перов Ю. Л. Микроскопическая техника. Руководство. М.: Медицина, 1996. 544 с.
236. Саркисян Н. Г., Ронь Г. И., Тузанкина И. А. Оценка концентрации секреторного и сывороточного иммуноглобулина А при пародонтите. *Пародонтология*. 2014. № 2. С. 6-8.
237. Сатурська Г. С., Бондаренко Ю. І. Особливості метаболізму сполучної тканини при експериментальному дифузному ішемічно – некротичному кардіосклерозі у щурів із різною стійкістю до гіпоксії. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2014. Т. 18, № 2. С. 425-429.
238. Свиринов В. В., Богданова В. О., Ардатская М. Д. Изучение состояния микробиоценоза полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта и оценка возможности его коррекции с помощью стоматидина. *Фарматека*. 2009. № 19. С. 56-63.
239. Сенников С. В., Силков А. Н. Методы определения цитокинов. *Цитокины и воспаление*. 2005. Т. 4, № 1. С. 22-27.
240. Сергеева И. В. Показатели местного иммунитета у больных генерализованным пародонтитом. *Вісник стоматології*. 2011. №1. С. 32-36.
241. Сергеева И. Е. Гуморальные факторы неспецифического иммунитета у больных генерализованным пародонтитом. *Вісник стоматології*. 2011. № 4. С. 108-109.
242. Сергеева И. Е. Диагностические показатели локального иммунного ответа у больных генерализованным пародонтитом. *Лікарська справа*. 2011. № 1-2. С. 132-135.
243. Сергеева И. Е. Исследование функциональных особенностей клеток иммунной системы у больных генерализованным пародонтитом. *Запорожский медицинский журнал*. 2010. Т. 12, № 3. С. 48-50.
244. Сергеева И. Е. Клинико-патофизиологические аспекты эффективности ферментных препаратов при лечении больных генерализованным пародонтитом. *Вісник стоматології*. 2011. № 2. С. 20-25.
245. Сергеева И. Е., Борисенко А. В. Диагностическое определение секретируемых лейкоцитами ингибиторов протеиназ в патогенезе генерализованного пародонтита. *Дентальные технологии*. 2010. № 1. С. 5-9.
246. Сергеева И. Е. Обгрунтування мембраностабілізуючої терапії при комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит. *Новини стоматології*. 2011. № 4. С. 48-51.
247. Сидельникова Л. Ф., Димитрова А. Г., Коленко Ю. Г. Оценка эффективности применения иммуномодулятора в комплексном лечении генерализованного пародонтита. *Стоматология: от науки до практики*. 2013. № 1. С. 86.

248. Слобода М. Т. Фактори вірулентності пародонтопатогенної мікрофлори як етіопатогенний фактор розвитку пародонтиту та гінгівіту в осіб молодого віку. *Клінічна стоматологія*. 2015. № 1. С. 69-74.
249. Сміян С. І., Мазур І. П., Білозецький І. І. Генералізований пародонтит і ревматоїдний артрит: імунологічні аспекти взаємообтяження. *Патологія*. 2014. № 3. С. 16-21.
250. Соколова И. И., Денисова Е. Г., Стоян Е. Ю. Комбинированное консервативное лечение пролиферативных заболеваний пародонта. *Современная стоматология*. 2013. № 3. С. 44-46.
251. Соколова И. И., Савельева Н. Н. Роль возрастного фактора в развитии заболеваний пародонта. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2013. № 2. С. 164-169.
252. Соловых Е. А., Караогланова Т. Б., Кушлинский Н. Е. Матриксные металлопротеиназы и заболевания пародонта. *Молекулярная медицина*. 2014. № 1. С. 47-58.
253. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лифшиц. *Вопр. мед. химии*. 1989. № 1. С. 127-130.
254. Сорочинников А. Г., Доросевич А. Е. Гистологическая и микроскопическая техника. Смоленск: САУ, 2000. 480 с.
255. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун, Р. М. Карибжанова. *Лаб. дело*. 1988. № 9. С. 22-24.
256. Средние молекулы как вероятные регуляторы системы эритрона у спортсменов-лыжников / И. А. Волчегорский и др. *Физиология человека*. 1996. Т. 22, № 3. С. 136-137.
257. Тактика місцевого лікування хворих на хронічний генералізований пародонтит I–II ступенів тяжкості / Т. О. Петрушанко, П. М. Скрипников, І. Ю. Литовченко, С. В. Коломієць. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. № 4. С. 351-353.
258. Теблочева Л. М., Гуревич К. Г. Остеоиммунология и пародонтит. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014. № 3. С. 67-72.
259. Теблочева Л. М., Гуревич К. Г. Факторы риска развития хронического генерализованного пародонтита. *Институт стоматологии*. 2014. № 2. С. 54-56.
260. Тетянец С. С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови. *Лаб. дело*. 1985. №1. С. 61-62.

261. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Изд 4-е, перераб. и доп. Киев: ООО "Червона Рута-Туре", 2004. 1062 с.
262. Тимофеев А. А., Грохотов В. А. Выраженность микробной сенсibilизации у больных с альвеоли тами. *Современная стоматология*. 2006. № 2. С. 84-86.
263. Тюпка Т. І., Лабунець А. І. Гематологічні показники на стан пероксидації ліпідів при експериментальному стоматиті та їх корекція. *Фармакологія і лікарська токсикологія*. 2010. № 1-2. С. 79-81.
264. Улитовский С. Б., Алексеева Е. С., Васянина А. А. Проблемы пародонтологии и современные пути их решения. *Пародонтология*. 2015. № 3. С. 33-36.
265. Уштан С. В., Лаповець Л. Є., Горицький В. М. Вміст цитокінів у крові при травматичних ушкодженнях слинних залоз. *Новини стоматології*. 2012. № 1. С. 28-30.
266. Фагоцитарная защита пародонта и способы ее активации / Ш. Л. Шиманский и др. *Стоматология*. 2013. Т. 92, № 5. С. 64-69.
267. Фесенко В. І., Швець С. В. Клініко-імунологічний статус хворих на генералізований пародонтит на тлі вірусного гепатиту В. *Український стоматологічний альманах*. 2016. № 4. С. 28-31.
268. Флавоноиды как потенциальные иммуносупрессанты, воздействующие на внутриклеточные сигнальные пути (обзор) / С. И. Павлова и др. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. № 10. С. 3-10.
269. Флавоноиды лекарственных растений: прогноз антиоксидантной активности / В. А. Куркин и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 2. С. 517.
270. Хомич Н. М., Огоновський Р. З. Інтерлейкіни як маркери запального процесу у післяопераційному періоді атипичного видалення нижніх третіх молярів. *Буковинський медичний вісник*. 2016. № 20 (1). С. 173-175.
271. Хронічний генералізований пародонтит як наслідок порушення біоплівки біотопу порожнини рота / К. С. Непорада та ін. *Современная стоматология*. 2013. № 3. С. 22-25.
272. Хронический генерализованный пародонтит как фактор риска развития хронической обструктивной болезни легких тяжелого течения / В. Ю. Чеснокова, Е. А. Волков, А. Г. Малявин, Б. А. Эль Зейн. *Доктор Ру*. 2015. № 3-4. С. 22-24.
273. Царев В. Н., Николаева Е. Н. Полиморфизм генов ИЛ 1-альфа и ИЛ 1-бета и бактериальная инвазия у больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Стоматология*. 2010. Т. 89, № 6. С. 19-23.
274. Цвинтарна І. Я., Мисула І. Р. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи при різних типах запальної реакції в пародонті. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2014. № 2. С. 43-47.
275. Цитокиновий профіль мононуклеарів у хворих на гострий інфаркт міокарда, ускладнений серцевою недостатністю / Т. І. Гавриленко та ін. *Фізіол. журнал*. 2012. Т. 58, № 6. С. 13-28.
276. Цымбалов О. В., Бузьмин М. И., Акопова Л. В. Оценка диагностических тестов в верификации состояния и эффективности лечения пародонтита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015. № 1. С. 124-127.
277. Чайковская И. В. Применение цитокиндепрессивных препаратов в комплексном лечении хронического течения генерализованного пародонтита. *Вісник стоматології*. 2009. № 4. С. 65-68.
278. Чайковская И. В. Эффективность проведения этиопатогенетического лечения больных с хроническим течением генерализованного пародонтита III степени. *Український стоматологічний альманах*. 2009. № 6. С. 31-37.
279. Чернушенко Е. Ф., Когосова П. С. Иммунологические методы исследований в клинике. К.: Здоров'я, 1978. 159 с.
280. Чумакова Ю. Г. Роль місцевих чинників порожнини рота в резорбції альвеолярної кістки у хворих на пародонтит. *Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія*. 2010. № 4. С. 79-84.
281. 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.
282. Шинкевич В. І. Хронічний пародонтит як фактор ризику інших запальних захворювань людини. *Проблеми екології та медицини*. 2014. Т. 18, № 3-4. С. 49-57.
283. Шмаров Д. А., Погорелов В. М., Козинец Г. И. Современные аспекты оценки пролиферации и апоптоза в клинико-лабораторной диагностике (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. № 1. С. 36-39.
284. Щерба В. В., Корда М. М. Патогенетичні особливості перебігу пародонтиту на фоні хронічного гепатиту. *Медична хімія*. 2012. Т. 14, № 2. С. 64-68.
285. Щерба В. В., Корда М. М. Вплив інгібіторів NO-синтази на експресію цитокінів і стан сполучної тканини при пародонтиті на фоні супутнього хронічного гепатиту. *Ліки України*. 2013. № 5. С. 55-58.
286. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза. Метод. рекомендации / А. П. Левицкий и др. Киев: ГФЦ МЗ Украины, 2005. 50 с.
287. Эффективность медикаментозной терапии у пациентов с осложнённым пародонтологическим статусом, нуждающихся в ортопедическом лечении / Е. В. Комаревская, Н. В. Мозговая, И. В. Чайковская, Т. И. Осокина. *Український стоматологічний альманах*. 2010. № 1. С. 24-26.
288. Ярова С. П., Максютенко А. С., Максютенко С. І. Лікування генералізованого пародонтиту у ВІЛ-інфікованих. *Вісник стоматології*. 2011. № 4. С. 44-46.

289. Ярова С. П., Саноян В. В. Межфазная реология сыворотки крови у больных генерализованным пародонтитом с сопутствующей соматической патологией и без неё. *Актуальны проблеми сучаснонь медицини: Вісник Укр. мед. стомат. академії*. 2009. Т. 9, № 3. С. 103-105.

290. A review of the literature: antibiotic usage and its relevance to the infection in periodontal flaps / Y. Liu et al. *Acta Odontol. Scand.* 2017. Vol. 75, № 4. P. 288-293.

291. A study to assess and compare the peripheral blood neutrophil chemotaxis in smokers and non smokers with healthy periodontium, gingivitis, and chronic periodontitis / M. Srinivas et al. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2012. № 16. P. 54-58.

292. Actions of Quercetin, a Polyphenol, on Blood Pressure / Y. Marunaka et al. *Molecules*. 2017. Vol. 2, № 22. P. 209.

293. Activated neutrophils induce epithelial cell apoptosis through oxidant-dependent tyrosine dephosphorylation of caspase-8 / S. H. Jia et al. *Am. J. Pathol.* 2014. Vol. 184, № 4. P. 1030-1040.

294. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease / J. L. Ebersole et al. *Periodontol 2000*. 2016. Vol. 1, № 72. P. 54-75.

295. Alleviation of Ig M monoclonal protein interference in nephelometric assays by sample treatment with reducing agent in a chaotropic salt solution / A. Schnebelen, K. Sweat, J. Marshall, J. Bornhorst. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012. Vol. 137, № 1. P. 26-28.

296. Alveolar epithelial cells are critical in protection of the respiratory tract by secretion of factors able to modulate the activity of pulmonary macrophages and directly control bacterial growth / O. D. Chuquimia, D. H. Petursdottir, N. Periolo, C. Fernandez. *Infect. Immun.* 2013. Vol. 81, № 1. P. 381-389.

297. Analisis of nitrate, nitrite and (15N) nitrate in biological fluids / C. Green et al. *Anal. Biochem.* 1982. Vol. 126, № 1. P. 131-138.

298. Antibiofouling potential of quercetin compound from marine-derived actinobacterium, *Streptomyces fradiae* PE7 and its characterization / V. Gopikrishnan et al. *Environ Sci. Pollut. Res. Int.* 2016. Vol. 23, № 14. P. 13832-13842.

299. Antimicrobial peptides and nitric oxide production by neutrophils from periodontitis subjects / F. S. Mariano et al. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2012. Vol. 45, № 11. P. 1017-1024.

300. Antioxidant properties of mesenchymal stem cells against oxidative stress in a murine model of colitis / F. da Costa Gonçalves et al. *Biotechnol. Lett.* 2017. Vol. 39, № 4. P. 613-622.

301. Antioxidant status and oxidative stress in patients with chronic ITP / C. Q. Jin et al. *Scand. J. Immunol.* 2013. Vol. 77, № 6. P. 482-487.

302. Anti-proliferative effects of quercetin and catechin metabolites / L. Delgado et al. *Food Funct.* 2014. Vol. 5, № 4. P. 797-803.

303. Apoptosis of neutrophils / N. A. Maianski, A. N. Maianski, T. W. Kuijpers, D. Roos. *Acta Haematol.* 2004. Vol. 111, № 1-2. P. 56-66.

304. Arazi A., Neumann A. U. Modeling immune complex-mediated autoimmune inflammation. *J. Theor. Biol.* 2010. Vol. 263, № 3. P. 426-436.

305. Ascorbate and  $\alpha$ -tocopherol differentially modulate reactive oxygen species generation by neutrophils in response to Fc $\gamma$ R and TLR agonists / I. L. Chapple et al. *Innate Immun.* 2013. Vol. 19, № 2. P. 152-159.

306. Assessment of C-reactive Proteins, Cytokines, and Plasma Protein Levels in Hypertensive Patients with Apical Periodontitis / N. Rashmi et al. *Contemp. Dent. Pract.* 2017. Vol. 18, № 6. P. 516-521.

307. Assessment of the periodontal state in subjects with metabolic syndrome / M. Kowalski et al. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2009. Vol. 26, № 156. P. 620-625.

308. Association between apical periodontitis lesions and plasmatic levels of C-reactive protein, interleukin 6 and fibrinogen in hypertensive patients / F. Vidal, T. V. Fontes, T. V. Marques, L. S. Gonçalves. *Int. Endod. J.* 2016. Vol. 49, № 12. P. 1107-1115.

309. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women / J. K. Yip et al. *J. Clin. Periodontol.* 2012. Vol. 39, № 4. P. 408-414.

310. Association of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with chronic and aggressive periodontitis / S. M. Jaradat et al. *Oral Dis.* 2012. Vol. 18, № 3. P. 271-279.

311. Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes, and chronic periodontitis / S. Trivedi et al. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2015. Vol. 35, № 2. P. 14-19.

312. Atieh M. A. Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med. Sci.* 2010. № 25. P. 605-613.

313. Autophagy in periodontitis patients and gingival fibroblasts: unraveling the link between chronic diseases and inflammation / P. Bullon et al. *BMC Med.* 2012. № 17. P. 10-122.

314. Bains V. K., Bains R. The antioxidant master glutathione and periodontal health. *Dent. Res. J.* 2015. Vol. 12, № 5. 389-405.

315. Bally F., Quach A. Chlamydia: from population screening to individual repeated screening. *Rev. Med. Suisse.* 2014. Vol. 445, № 10. P. 1882-1886.

316. Beneficial effects of hormone replacement therapy on periodontitis are vitamin D associated / D. Jönsson, P. Aggarwal, B. O. Nilsson, R. T. Demmer. *J. Periodontol.* 2013. Vol. 84, № 8. P. 1048-1057.

317. Berger R. L., Casella G. Statistical Inference. Second Edition. Florida: Duxbury Press, 2001. 374 p.

318. Bioavailability of the flavonol quercetin in neonatal calves after oral administration of quercetin aglycone or rutin / J. Maciej et al. *J. Dairy Sci.* 2015. Vol. 98, № 6. P. 3906-3917.

319. Biochemical markers as predictors of bone remodelling in dental disorders: a narrative description of literature / M. Duvina et al. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 2012. Vol. 9, № 2. P. 100-106.
320. Bogatov V. V., Burova N. M. Use of data of expected duration of treatment and estimation of severity level for selection of rational therapy in patients with acute inflammatory diseases of maxillofacial region. *Stomatology.* 2011. Vol. 90, № 1. P. 49-51.
321. Bunders M., Cortina-Borja M., Newell M. L. Age-related standards for total lymphocyte, CD4+ and CD8+ T cell counts in children born in Europe. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005. Vol. 24, № 7. P. 595-600.
322. Cardioprotective and cardiotoxic effects of quercetin and two of its in vivo metabolites on differentiated h9c2 cardiomyocytes / J. Daubney, P. L. Bonner, A. J. Hargreaves, J. M. Dickenson. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2015. Vol. 116, № 2. P. 96-109.
323. Cellular actors, Toll-like receptors, and local cytokine profile in acute coronary syndromes / C. A. Wyss et al. *Eur. Heart J.* 2010. № 31. P. 1457-1469.
324. Cementum and Periodontal Ligament Regeneration / D. Menicanin et al. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. № 881. P. 207-236.
325. Cerutti A., Chen K., Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annu Rev. Immunol.* 2011. № 29. P. 273-194.
326. Chan J. K. The wonderful colors of the hematoxylin-eosin stain in diagnostic surgical pathology. *Int. J. Surg. Pathol.* 2014. Vol. 22, № 1. P. 12-32.
327. Characterization of the osteogenic potential of mesenchymal stem cells from human periodontal ligament based on cell surface markers / R. Alvarez, H. L. Lee, C. Y. Wang, C. Hong. *Int. J. Oral Sci.* 2015. Vol. 7, № 4 P. 213-219.
328. Chemokine in inflamed periodontal tissues activates healthy periodontal-ligament stem cell migration / J. S. Lee et al. *J. Clin. Periodontol.* 2017. Vol. 44, № 5. P. 530-539.
329. Chronic ingestion of Porphyromonas gingivalis induces systemic nitric oxide response in mice / A. Nemeč et al. *Oral Microbiol. Immunol.* 2009. № 24. P. 204-210.
330. Circulating dentinal antigen-antibody immune complexes during orthodontic tooth movement in rats / T. M. Costa et al. *J. Oral. Pathol. Med.* 2016. Vol. 45, № 7. P. 546-550.
331. Clinical and microbiological effects of the initial periodontal therapy / T. Predin et al. *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2014. Vol. 142, № 1-2. P. 10-16.
332. Clinical investigation of bacterial species and endotoxin in endodontic infection and evaluation of root canal content activity against macrophages by cytokine production / F. C. Martinho et al. *Clin. Oral Investig.* 2014. Vol. 18, № 9. P. 2095-2102.
333. Colin S., Chinetti-Gbaguidi G., Staels B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis. *Immunol. Rev.* 2014. Vol. 262, № 1. P. 153-166.
334. Collagen/glycosaminoglycan coatings enhance new bone formation in a critical size bone defect – A pilot study in rats / Y. Förster et al. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol.* 2017. № 71. P. 84-92.
335. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines / T. Sorsa et al. *Pharmacol. Res.* 2011. Vol. 63, № 2. P. 108-113.
336. Comparing primary and secondary wound healing discomfort after mandibular third molar surgery: a randomized, double-blind clinical trial / Y. Refo'a, N. Ouatik, F. Golchin, N. Mahboobi. *Gen. Dent.* 2011. Vol. 59, № 4. P. 310-313.
337. Content of matrix metalloproteinase-8 and matrix metalloproteinase-9 in oral fluid of patients with chronic generalized periodontitis / N. E. Kushlinskii et al. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011. № 152. P. 240-244.
338. Correlation of MCP-4 and high-sensitivity C-reactive protein as marker of inflammation in obesity and chronic periodontitis / A. R. Praddep, M. Kumari, N. Kalra, N. Priyanka. *Cytokine.* 2013. Vol. 61, № 3. P. 772-777.
339. Costa P. P., Trevisan G. L., Macedo G. O. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *Journal Periodontol.* 2010. Vol. 81, № 3. P. 384-391.
340. Costalonga M., Herzberg M. C. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol. Lett.* 2014. Vol. 162, № 2. P. 22-38.
341. C-reactive Protein in Periodontitis and its Comparison with Body Mass Index and Smoking Behaviour / S. Gupta et al. *JNMA J. Nepal Med. Assoc.* 2017. Vol. 56, № 206. P. 226-233.
342. Cutaneous infection with Aggregatibacter actinomycetemcomitans / J. Böhme, T. E. Glaenz, A. Kaiser, Allmacher. *Hautarzt.* 2014. Vol. 65, № 9. P. 810-813.
343. Cytokines during periodontal wound healing: potential application for new therapeutic approach / D. N. Morand et al. *Oral Dis.* 2017. Vol. 23, № 3. P. 300-311.
344. D'Andrea G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia.* 2015. № 106. P. 256-271.
345. Darveau R. P. Porphyromonas gingivalis neutrophil manipulation: risk factor for periodontitis? *Trends Microbiol.* 2014. Vol. 22, № 8. P. 428-429.
346. De Paoli F., Staels B., Chinetti-Gbaguidi G. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis. *Circ. J.* 2014. Vol. 78, № 8. P. 1775-1781.
347. Demkovich A. Effects of flavonol quercetin on activity of lipid peroxide oxidation in experimental bacterial-immune periodontitis. *Interventional Medicine and Applied Science.* 2019. Vol. 11, № 1. P. 55-59.
348. Demkovich A. The role of immune complexes in experimental bacterial-immune periodontitis development. *Актуальные проблемы современной стоматологии :*

матер. научн.-практ. конф. с международным участием. Самарканд, 2017. С. 172-173.

349. Demkovych A. Ye. Endogenic intoxication and its correction by flavonol in the mechanisms of bacterial-immune periodontitis development. *Ternopil Dental Summit* : матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Тернопіль, 2019. С. 10-11.

350. Demkovych A. Ye. Features of structural alteration in periodontal complex components at the early stage of the experimental bacterial-immune periodontitis development. *Проблеми біології і медицини*. 2018. № 2 (100). С. 163-169.

351. Demkovych A. Ye. Necrotic and apoptotic changes of neutrophils and monocytes of blood in experimental periodontitis and their corrections by quercetin. *Фізіологічний журнал*. 2018. Т. 64, № 4. С. 33-40.

352. Demkovych A. Ye. Reactive oxygen and nitrogen species role in experimental periodontitis development. *International Journal of Medicine and Medical Research*. 2018. Vol. 4, № 1. P. 45-51.

353. Demkovych A. Ye. The necrotic-apoptotic changes in blood mononuclear phagocytes in the experimental bacterial-immune periodontitis development. *Світ медицини та біології*. 2018. № 1 (63). С. 120-122.

354. Demkovych A. Ye. The role of necrotic and apoptotic changes in neutrophilic granulocytes in the development of experimental bacterial-immune periodontitis. *Світ медицини та біології*. 2018. № 2 (64). С. 138-142.

355. Demkovych A. Ye. The role of oxidative modification of proteins in the experimental periodontitis development. *Актуальные проблемы современной медицины* : матер. 71 научн.-практ. конф. конференция студентов и молодых ученых с международным участием. Самарканд, 2017. С. 111.

356. Demkovych A. Ye. Zmiany wskaźników humoralnych i immunologicznej ochrony w badaniu procesu zapalnego przyzębia. *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine* : proceedings of international research and practice conference. Lublin, 2017. P. 38-41.

357. Demkovych A. Ye., Bondarenko Yu. I. Changes of antioxidant potential under the experimental periodontitis development. *Фізіологічний журнал*. 2018. Т. 64, № 3. С. 43-51.

358. Demkovych A. Ye., Bondarenko Yu. I. Peroxidation disorders in the dynamics of experimental periodontitis development. *Ternopil Dental Summit* : матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 60-ти річчю ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». Тернопіль, 2017. С. 171-172.

359. Demkovych A. Ye., Bondarenko Yu. I., Hasiuk P. A. The humoral link of immune defense in experimental bacterial-immune periodontitis. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. № 1 (143). С. 351-355.

360. Demkovych A. Ye., Bondarenko Yu. I., Holovata T. K. Pathomorphological changes in the periodontal complex tissues in the period of experimental bacterial-immune periodontitis chronization. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 6 (111). С. 827-831.

361. Demkovych A. Ye., Bondarenko Yu. I., Machogan V. R. Pathomorphological changes of the periodontal complex in experimental bacterial-immune periodontitis and their correction by flavonol. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018. Т. 6, № 2. С. 260-267.

362. Demkovych A. Ye., Bondarenko Yu. I., Stakhanska O. O. The effects of quercetin to glutathione system in the bacterial-immune periodontitis development. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 4 (13). С. 20-24.

363. Demkovych A. Ye., Bondarenko Yu. I., Yuriyiv K. Ye. Cytokine mechanisms for early period of experimental bacterial-immune periodontitis development. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 3 (92). С. 130-133.

364. Demkovych A., Bondarenko Y., Lisnychuk N. The role of lipid peroxidation disorders and antioxidant protection enzymes in the dynamics of experimental periodontitis development. *Journal of Public Health, Nursing and Medical Rescue*. 2017. № 1. P. 21-24.

365. Demkovych A., Bondarenko Yu., Hasiuk P. A. Oxidative modification of proteins in the process of experimental periodontitis development. *Interventional Medicine and Applied Science*. 2017. Vol. 9, № 4. P. 218-221.

366. Demkovych A., Bondarenko Yu., Hasiuk P. Effects of quercetin on antioxidant potential in the experimental periodontitis development. *Interventional Medicine and Applied Science*. 2019. Vol. 11, № 1. P. 60-64.

367. Demkovych A., Bondarenko Yu., Hasiuk P. Humoral immune reactivity disorders in experimental periodontitis and their correction by flavonol. *Світ медицини та біології*. 2017. № 3 (61). С. 97-100.

368. Differential analysis of bactericidal systems of blood serum with recombinant luminescent Escherichia coli and Bacillus subtilis strains / D. G. Deryabin et al. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. Vol. 154, № 1. P. 59-63.

369. Dinarello C. A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu. Rev. Immunol.* 2009. № 27. P. 519-550.

370. Dobrikova A. G., Apostolova E. L. Damage and protection of the photosynthetic apparatus from UV-B radiation. II. Effect of quercetin at different pH. *J. Plant Physiol.* 2015. № 184. P. 98-105.

371. Duran-Pinedo A. E., Baker V. D., Frias-Lopez J. The periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis induces expression of transposases and cell death of Streptococcus mitis in a biofilm model. *Infect. Immun.* 2014. Vol. 82, № 8. P. 3374-3382.

372. Ebrahimpour S., Esmaeili A., Beheshti S. Effect of quercetin-conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Int. J. Nanomedicine*. 2018. № 13. P. 6311-6324.
373. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease / S. Y. Zhou, X. Q. Duan, R. Hu, X. Y. Ouyang. *Chin. J. Dent. Res.* 2013. Vol. 16, № 2. P. 145-151.
374. Effect of photodynamic therapy, diode laser, and deep scaling on cytokine and acute-phase protein levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets / C. Giannopoulou et al. *J. Periodontol.* 2012. Vol. 83, № 8. P. 1018-1027.
375. Effect of Porphyromonas gingivalis-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis / P. M. Bartold, V. Marino, M. Cantley, D. R. Haynes. *J. Clin. Periodontol.* 2010. Vol. 37, № 5. P. 405-411.
376. Effects of Functional Groups and Sugar Composition of Quercetin Derivatives on Their Radical Scavenging Properties / K. Kato, M. Ninomiya, K. Tanaka, M. Koketsu. *J. Nat. Prod.* 2016. Vol. 79, № 7. P. 1808-1814.
377. Effects of low-dose doxycycline and bisphosphonate clodronate on alveolar bone loss and gingival levels of matrix metalloproteinase-9 and interleukin-1 $\beta$  in rats with diabetes: a histomorphometric and immunohistochemical study / S. P. Ozdemir et al. *J. Periodontol.* 2012. Vol. 83, № 9. P. 1172-1182.
378. Effects of periodontal therapy on phagocytic activity of peripheral blood neutrophils – evidence for an extrinsic cellular defect / V. M. Carneiro, A. C. Bezerra, M. C. Guimaraes, M. I. Muniz-Junqueira. *Oral Health Prev. Dent.* 2012. Vol. 10, № 2. P. 195-203.
379. Eid H. M., Haddad P. S. The Antidiabetic Potential of Quercetin: Underlying Mechanisms. *Curr. Med. Chem.* 2017. Vol. 24, № 4. P. 355-364.
380. Elumalai P., Lakshmi S. Role of Quercetin Benefits in Neurodegeneration. *Adv. Neurobiol.* 2016. № 12. P. 229-245.
381. Endothelin-1 stimulates proinflammatory cytokine expression in human periodontal ligament cells via mitogen-activated protein kinase pathway / L. Liang et al. *J. Periodontol.* 2014. Vol. 85, № 4. P. 618-626.
382. Enhanced m1/m2 macrophage ratio promotes orthodontic root resorption / D. He et al. *Journal Dent. Res.* 2015. Vol. 94, № 1. P. 129-139.
383. Enhancement of gingival inflammation induced by synergism of IL-1 $\beta$  and IL-6 / S. Sawada, N. Chosa, A. Ishisaki, K. Naruishi. *Biomed. Res.* 2013. Vol. 43, № 1. P. 31-40.
384. Epigenetic regulation of TNFA expression in periodontal disease / S. Zhang et al. *J. Periodontol.* 2013. Vol. 84, № 11. P. 1606-1616.
385. Evaluation of systemic levels of neutrophilic enzymes in patients with hypertension and chronic periodontitis / O. Turkoglu et al. *J. Periodontol.* 2014. Vol. 85, № 7. P. 908-916.
386. Expression analysis of matrix metalloproteinase-9 in epithelialized and nonepithelialized apical periodontitis lesions / E. Carneiro et al. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2009. Vol. 107, № 1. P. 127-132.
387. Flavonoids, antioxidant activity and aroma compounds analysis from different kinds of tartary buckwheat tea / L. X. Peng et al. *Indian. J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 77, № 6. P. 661-667.
388. Flavonoids, Antioxidant Potential, and Acetylcholinesterase Inhibition Activity of the Extracts from the Gametophyte and Archegoniophore of Marchantia polymorpha L. / X. Wang et al. *Molecules.* 2016. Vol. 21, № 3. P. 299-301.
389. Formica J. V., Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem. Toxicol.* 1995. Vol. 33, № 12. P. 1061-1080.
390. Gao H., Li B., Zhao L., Jin Y. Influence of nanotopography on periodontal ligament stem cell functions and cell sheet based periodontal regeneration. *Int. J. Nanomedicine.* 2015. № 10. P. 4009-4027.
391. Garcés S., Demengeot J., Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72, № 12. P. 1947-1955.
392. Genco R., Borgnakke W. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol.* 2000. 2013. № 62. P. 59-94.
393. Genco R.J., Garcia W.S., Compton R. Risk factors for periodontal disease. Risk assessment and periodontal prevention in primary care. *Periodontol.* 2000. 2016. Vol. 71, № 1. P. 10-21.
394. Germolec D. R., Frawley R. P., Evans E. Markers of inflammation. *Methods Mol. Biol.* 2010. № 598. P. 53-73.
395. Gingival tissue transcriptomes identify distinct periodontitis phenotypes / M. Kebschull et al. *J. Dent. Res.* 2014. Vol. 93, № 5. P. 459-468.
396. Gleichmann M., Mattson M. P. Neuronal Calcium Homeostasis and Dysregulation. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2011. Vol. 14, № 7. C. 1261-1273.
397. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects / V. Masola et al. *Int. Angiol.* 2014. Vol. 33, № 3. P. 243-254.
398. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol.* 2014. Vol. 35, № 1. P. 3-11.
399. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol. Oral Microbiol.* 2014. Vol. 29, № 6. P. 248-257.
400. Hajishengallis G., Sahingur S. E. Novel inflammatory pathways in periodontitis. *Adv. Dent. Res.* 2014. Vol. 26, № 1. P. 23-29.
401. Harutyunyan A. Comparative evaluation of indicators of local, humoral immunity and nonspecific resistance in patients with different pathology of the cervix. *Georgian Med. News.* 2011. № 190. P. 7-15.



402. Hauck A. K., Bernlohr D. A. Oxidative stress and lipotoxicity. *Journal of Lipid Research*. 2016. Vol. 57, № 11. P. 1976-1986.
403. Heled Y., Fleischmann C., Epstein Y. Cytokines and their role in hyperthermia and heat stroke. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2013. Vol. 24, № 2. P. 85-96.
404. Heptamethoxyflavone, a citrus flavonoid, suppresses inflammatory osteoclastogenesis and alveolar bone resorption / C. Matsumoto et al. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2015. Vol. 79, № 1. P. 155-158.
405. Herrmann J. M., Meyle J. Neutrophil activation and periodontal tissue injury. *Periodontol. 2000.* 2015. Vol. 69, № 1. P. 111-127.
406. Hirschfeld J. Dynamic interactions of neutrophils and biofilms. *J. Oral. Microbiol.* 2014. № 6. P. 26102.
407. Hodovana O. Investigation of the level of mineral density of skeletal osseous tissue in patients with periodontal tissue diseases. *Lik. Sprava.* 2015. № 7-8. P. 123-128.
408. Höhn A., Jung T., Grune T. Pathophysiological importance of aggregated damaged proteins. *Free Radic. Biol. Med.* 2014. № 71. P. 70-89.
409. How much is too much? Interleukin-6 and its signaling in atherosclerosis / H. Schuett et al. *Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 102, № 2. P. 215-222.
410. Hua J., Scott R.W., Diamond G. Activity of antimicrobial peptide mimetics in the oral cavity: II. Activity against periopathogenic biofilms and anti-inflammatory activity. *Mol. Oral Microbiol.* 2010. Vol. 25, № 6. P. 426-432.
411. IL-8 and cardiovascular disease / S. Apostolakis, K. Vogiatzi, V. Amanatidou, D. A. Spandidos. *Cardiovasc. Res.* 2009. № 84. P. 353-360.
412. Immunogenetic predisposition to chronic nonspecific inflammatory bowel disease / L. B. Lazebnik et al. *Exp. Clin. Gastroenterol.* 2012. № 3. P. 20-34.
413. Immunophenotyping in saliva as an alternative approach for evaluation of immunopathogenesis in chronic periodontitis / P. F. Naiff et al. *J. Periodontol.* 2014. Vol. 85, № 5. P. 111-120.
414. Impact of oral commensal bacteria on degradation of periodontal connective tissue in mice / K. Irie et al. *J. Periodontol.* 2015. Vol. 86, №7. P. 899-905.
415. Induction of immune response and prevention of alveolar bone loss with recombinant Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase / C. Zhu et al. *Arch. Oral Biol.* 2013. Vol. 58, № 12. P. 1777-1783.
416. Inflammatory cytokines IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-13 and TNF- $\alpha$  alterations in schistosomiasis: a meta-analysis / L. Yu et al. *Parasitol. Res.* 2012. Vol. 110, № 4. P. 1547-1552.
417. Influence of metals on cytokines production in connection with successful implantation therapy in dentistry / S. Podzimek et al. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2010. Vol. 31, № 5. P. 657-662.
418. Interleukin-10 facilitates both cholesterol uptake and efflux in macrophages / X. Han et al. *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284, № 47. P. 32950-32958.
419. Interleukin-6 inhibits endothelial nitric oxide synthase activation and increases endothelial nitric oxide synthase binding to stabilized caveolin-1 in human vascular endothelial cells / M. J. Hung et al. *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28, № 5. P. 940-951.
420. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration / S. A. Eming, M. Hammerschmidt, T. Krieg, A. Roers. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2009. Vol. 20, № 5. P. 517-527.
421. Intracellular Ca<sup>2+</sup> signaling and Ca<sup>2+</sup> microdomains in the control of cell survival, apoptosis and autophagy / R. M. L. Rovere La, G. Roest, G. Bultynck, J. B. Parys. *Cell Calcium.* 2016. Vol. 60, № 2. P. 74-87.
422. Introducing cut-points for salivary nitric oxide to distinguish periodontitis from the normal periodontium / M. Khorsavi Samani, Mir A. Poorsattar Bejeh, M. Kashiri, D. Gujeq. *Minerva Stomatol.* 2012. Vol. 61, № 10. P. 443-448.
423. Inverse Association of Plasma IgG Antibody to Aggregatibacter actinomycetemcomitans and High C-Reactive Protein Levels in Patients with Metabolic Syndrome and Periodontitis / S. Thanakun et al. *PLoS One.* 2016. Vol. 11, № 2. E. 0148638.
424. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses / T. Krausgruber et al. *Nat. Immunol.* 2011. Vol. 12, № 3. P. 231-238.
425. Issaranggun Na Ayuthaya B., Satravaha P., Pavasant P. Interleukin-12 modulates the immunomodulatory properties of human periodontal ligament cells. *J. Periodontal Res.* 2017. Vol. 52, № 3. P. 546-555.
426. Kading N., Szaszák M., Rupp J. Imaging of Chlamydia and host cell metabolism. *Future Microbiol.* 2014. Vol. 9, № 4. P. 509-521.
427. Kaplan J. B. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications and potential therapeutic uses. *J. Dent. Res.* 2010. Vol. 89, № 3. P. 205-218.
428. Karpenko I. N., Bulkina N. V., Ponukalina E. V. Present views of the etiology and pathogenesis of rapidly progressive periodontitis. *Arkh. Patol.* 2009. Vol. 71, № 1. P. 57-60.
429. Khocht A., Albandar J. M. Aggressive forms of periodontitis secondary to systemic disorders. *Periodontol. 2000.* 2014. Vol. 65, № 1. P. 134-148.
430. Klingler C. H. Glycosaminoglycans: how much do we know about their role in the bladder? *Urologia.* 2016. Vol. 83, № 1. P. 11-14.
431. Kohlhoff S. A., Hammerschlag M. R. Treatment of chlamydial infections: 2014 update. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015. Vol. 16, № 2. P. 205-212.
432. Kumar S., Pandey A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal.* 2013. № 2013. P. 16.
433. Kumar S., Pandey A. K. Free radicals: health implications and their mitigation by herbals. *British Journal of Medicine and Medical Research.* 2015. Vol. 7, № 6. P. 438-457.

434. Laraki M., Chbicheb S., El Wady W. Alveolitis: review of the literature. *Odontostomatol. Trop.* 2012. Vol. 35, № 139. P. 19-25.
435. Leite A. C., Carneiro V. M., Guimaraes Mdo C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2014. Vol. 29, № 1. P. 69-77.
436. Lin N. Y., Stefanica A., Distler J. H. Autophagy: a key pathway of TNF-induced inflammatory bone loss. *Autophagy.* 2013. Vol. 9, № 8. P. 1253-1255.
437. Linden G. J., Lyons A., Scannapieco F. A. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J. Clin. Periodontol.* 2013. Vol. 40, Suppl. 14. P. 8-19.
438. Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia: a systematic review // S. Gupta et al. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2009. Vol. 64, № 11. P. 750-759.
439. Liu Y., Nascimento M., Burne R. A. Progress toward understanding the contribution of alkali generation in dental biofilms to inhibition of dental caries. *International Journal of Oral Science.* 2012. № 4. P. 135-140.
440. Long-term clinical and hematologic effects of non-surgical treatment on aggressive periodontitis / X. E. Wang et al. *Zhonghua Kou Qiang.* 2013. Vol. 48, № 8. P. 467-471.
441. Looney M. R., Matthay M. A. Neutrophil sandwiches injure the microcirculation. *Nat. Med.* 2009. Vol. 15, № 4. P. 364-366.
442. Loos B. G., Papantonopoulos G. Molecular biotypes for periodontal diseases? *J. Dent. Res.* 2013. Vol. 92, № 12. P. 1056-1057.
443. Machavariani A., Mazmishvili K., Grdzeldze T. Use of osteoplastic material to guide bone tissue regeneration defect. *Georgian. Med. News.* 2011. № 201. P. 70-73.
444. Madrid C., Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin. Oral. Implants. Res.* 2009. № 4. P. 87-95.
445. Maiyo F. C., Moodley R., Singh M. Cytotoxicity, Antioxidant and Apoptosis Studies of Quercetin-3-O Glucoside and 4-( $\beta$ -D-Glucopyranosyl-1 $\rightarrow$ 4- $\alpha$ -L-Rhamnopyranosyloxy)-Benzyl Isothiocyanate from *Moringa oleifera*. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2016. Vol. 16, № 5. P. 648-656.
446. Malik R., Manocha A., Suresh D. K. Photodynamic therapy – a strategic review. *Jornal Dent. Res.* 2010. Vol. 21, № 2. P. 285-291.
447. Mechanisms of IL-8 suppression by *Treponema denticola* in gingival epithelial cells / A. R. Jo, K. J. Baek, J. E. Shin, Y. Choi. *Immunol. Cell Biol.* 2014. Vol. 92, № 2. P. 139-147.
448. Mechanisms of neuroprotection by Quercetin: counteracting oxidative stress and more / L. G. Costa, J. M. Garrick, P. J. Roquè, C. Pellacani. *Oxid. Med Cell. Longev.* 2016. № 7. P. 1-10.
449. Mechanisms of Neuroprotection by Quercetin: Counteracting Oxidative Stress and More / L. G. Costa, J. M. Garrick, P. J. Roquè, C. Pellacani. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016. № 2016. P. 2986796.
450. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries / P. Timonen et al. *J. Dent. Res.* 2010. Vol. 10, № 89. P. 1068-1073.
451. Michalowicz B. Perio causes everything? Perspectives on the association of oral health and systemic disease. *Northwest Dent.* 2012. Vol. 91, № 1. P. 15-20.
452. Miles S. L., McFarland M., Niles R. M. Molecular and physiological actions of quercetin: need for clinical trials to assess its benefits in human disease. *Nutrition Reviews.* 2014. Vol. 72, № 11. P. 720-734.
453. Miyata R., van Eeden S. F. The innate and adaptive immune response induced by alveolar macrophages exposed to ambient particulate matter. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011. Vol. 257, № 2. P. 209-226.
454. Miyazaki H., Takabe K., Yeudall W. A. Chemokines, chemokine receptors and the gastrointestinal system. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, № 19. P. 2847-2863.
455. Mkhize N. V. P., Qulu L., Mabandla M. V. The Effect of Quercetin on Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in a Prenatally Stressed Rat Model of Febrile Seizures. *J. Exp. Neurosci.* 2017. № 11. P. 1179069517704668.
456. MMP-9/TIMP-1 imbalance induced in human dendritic cells by *Porphyromonas gingivalis* / R. Jotwani, S. V. Eswaran, S. Moonga, C. W. Cutler. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2010. Vol. 58, № 3. P. 314-321.
457. Moffat J. A., Armstrong P. W., Marks G. S. Investigations into the role of sulfhydryl groups in the mechanism of action of the nitrates. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* 1982. Vol. 60, № 10. P. 1261-1266.
458. Mongardini C., Di Tanna G. L., Piloni A. Light-activated disinfection using a light-emitting diode lamp in the red spectrum: clinical and microbiological short-term findings on periodontitis patients in maintenance. A randomized controlled split-mouth clinical trial. *Lasers Med. Sci.* 2014. Vol. 29, № 1. P. 1-8.
459. Mukherjee S., Kundu D. Study of neutrophils isolated from peripheral blood of patients suffering from aggressive periodontitis at the cellular level: Receptors and cytoskeletal reorganization. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2012. Vol. 16, № 1. P. 59-64.
460. Nauseef W. M. Proteases, neutrophils, and periodontitis: the NET effect. *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124, № 10. P. 4237-4239.
461. Neuroprotective Effects of Quercetin: From Chemistry to Medicine / D. Barreca et al. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2016. № 15 (8). P. 964-975.
462. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review / P. J. Pérez-Chaparro et al. *J. Dent. Res.* 2014. Vol. 93, № 9. P. 846-858.
463. Nitric oxide and oral cancer: a review / S. Korde Choudhari, G. Sridharan, A. Gadball, V. Poornima. *Oral Oncol.* 2012. Vol. 48, № 6. P. 475-483.
464. Novaes A. B., Schwartz-Filho H. O., Oliveira R. R. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: microbiological profile. *Lasers Med. Sci.* 2012. Vol. 27, № 2. P. 389-395.

465. Novel quercetin derivatives: From redox properties to promising treatment of oxidative stress related diseases / P. Zizkova et al. *Chem. Biol. Interact.* 2017. № 265. P. 36-46.
466. Odontogenic Orofacial Infections / D. Bertossi et al. *J. Craniofac. Surg.* 2017. Vol. 28, № 1. 197-202.
467. Oral biofilm models for mechanical plaque removal / M. J. Verkaik et al. *Clin. Oral Invest.* 2010. № 14. P. 403-409.
468. Origin of galactose-deficient immunoglobulin g in gingival crevicular fluid in periodontitis / Y. Komiyama et al. *J. Periodontol.* 2014. Vol. 85, № 2. P. 1779-1785.
469. Orrenius S., Gogvadze V., Zhivotovsky B. Calcium and mitochondria in the regulation of cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2015. Vol. 460, № 1. P. 72-81.
470. Osteoclasts lose innate inflammatory reactivity to metal and polymer implant debris compared to monocytes/macrophages / J. Yadav et al. *Open Orthop. J.* 2013. Vol. 18, № 7. P. 605-613.
471. Oxidative Modification and Its Implications for the Neurodegeneration of Parkinson's Disease / J. Zhao et al. *Mol. Neurobiol.* 2017. Vol. 54, № 2. P. 1404-1418.
472. Oxidative stress and antioxidant status in patients with autoimmune liver diseases / E. T. Kaffe et al. *Redox Rep.* 2015. Vol. 20, № 1. P. 33-41.
473. Oxidative stress in asthma / U. M. Sahiner et al. *World Allergy Organ.* 2011. Vol. 4, № 10. P. 151-158.
474. Palaska I. Papanthasiou E., Theoharides T. C. Use of polyphenols in periodontal inflammation. *Eur. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 720, № 1-3. P. 77-83.
475. Palmer L. G., Chapple I. L., Wright H. J. Extracellular deoxyribonuclease production by periodontal bacteria. *J. Periodontal Res.* 2012. Vol. 47, № 4. P. 439-445.
476. Peptidyl arginine deiminase from Porphyromonas gingivalis abolishes anaphylatoxin C5a activity / E. Bielecka et al. *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289, № 47. P. 32481-32487.
477. Periodontal and peri-implant diseases: identical or fraternal infections? / N. Robitaille, D. N. Reed, J. D. Walters, P. S. Kumar. *Mol. Oral. Microbiol.* 2016. Vol. 31, №4. P. 285-301.
478. Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw / V. Thumbigere-Math et al. *J. Periodontol.* 2014. Vol. 85, № 2. P. 226-233.
479. Periodontitis and osteoporosis / M. Straka, M. Straka-Trapezanlidis, J. Deglovic, I. Varga // *Endocrinol. Lett.* 2015. Vol. 36, № 5. P. 401-406.
480. Periodontitis in rats induces systemic oxidative stress that is controlled by bone-targeted antiresorptives / S. Oktay et al. *J. Periodontol.* 2015. Vol. 86, № 1. P. 137-145.
481. Pharmacokinetics of quercetin-loaded nanodroplets with ultrasound activation and their use for bioimaging / L. W. Changet al. *Int. J. Nanomedicine.* 2015. № 10. P. 3031-3042.
482. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration / A. Albanese, M. E. Licata, B. Polizzi, G. Campisi. *Immun. Ageing.* 2013. Vol. 10, № 1. P. 23.
483. Plessas A. Nonsurgical periodontal treatment: review of the evidence. *Oral Health Dent Manag.* 2014. Vol. 13, № 1. P. 71-80.
484. Polyphenols and Volatile Compounds in Commercial Chokeberry (Aronia melanocarpa) Products / A. Romani, P. Vignolini, F. Ieri, D. Heimler. *Nat. Prod. Commun.* 2016. Vol. 11, № 1. P. 99-102.
485. Poor dental hygiene and periodontal health in nursing home residents with dementia: an observational study / A. Zenthöfer et al. *Odontology.* 2016. Vol. 17, № 5. P. 511-513.
486. Porphyromonas gingivalis Gingipain-Dependently Enhances IL-33 Production in Human Gingival Epithelial Cells / H. Tada et al. *PLoS One.* 2016. Vol. 11, № 4. P. 432-438.
487. Predominant immunoreactivity of Porphyromonas gingivalis heat shock protein in autoimmune diseases / E. Jeong, J. Y. Lee, S. J. Kim, L. Choi. *Periodontal Res.* 2012. Vol. 47, № 6. P. 811-816.
488. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis / I. L. Chapple et al. *J. Clin. Periodontol.* 2015. № 6. P. 71-76.
489. Probing the mechanical properties of TNF- $\alpha$  stimulated endothelial cell with atomic force microscopy / S. Y. Lee et al. *Int. J. Nanomedicine.* 2011. № 6. P. 179-195.
490. Progression of periodontal inflammation in adolescents is associated with increased number of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Tannerella forsythensis, and Fusobacterium nucleatum / N. Y. Yang et al. *Int. J. Paediatr. Dent.* 2014. Vol. 24, № 3. P. 226-233.
491. Prosthodontic rehabilitation of a patient with aggressive periodontitis / D. Livingstone, V. Murthy, V. K. Reddy, A. Pillai. *BMJ Case Rep.* 2015. № 5. P. 2015.
492. Protective role of macrophage-derived ceruloplasmin in inflammatory bowel disease / B. Bakhautdin et al. *Gut.* 2013. Vol. 62, № 2. P. 209-219.
493. Proteomics for the discovery of biomarkers and diagnosis of periodontitis: a critical review / Y. A. Guzman, D. Sakellari, M. Arsenakis, C. A. Floudas. *Expert Rev. Proteomics.* 2014. Vol. 11, № 1. P. 31-41.
494. Protocols to Study the Physiology of Oral Biofilms / J. A. Lemos et al. *Methods Mol. Biol.* 2010. № 666. P. 87-102.
495. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive

- oxygen species mechanisms / A. Valavanidis, T. Vlachogianni, K. Fiotakis, S. Loidas. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2013. Vol. 10, № 9. P. 3886-3907.
496. Quercetin and derivatives: useful tools in inflammation and pain management / G. Carullo et al. *Future Med. Chem.* 2017. Vol. 9, № 1. P. 79-93.
497. Quercetin induced cell apoptosis and altered gene expression in AGS human gastric cancer cells / H. S. Shang et al. *Environ. Toxicol.* 2018. Vol. 33, № 11. P. 1168-1181.
498. Quercetin protects gastric epithelial cell from oxidative damage in vitro and in vivo / X. T. Hu, C. Ding, N. Zhou, C. Xu. *Eur. J. Pharmacol.* 2015. № 754. P. 115-124.
499. Quercetin, Inflammation and Immunity / Y. Li et al. *Nutrients*. 2016. Vol. 8, № 3. P. 167.
500. Raja M., Ummer F., Dhivakar C. P. Aggregatibacter actinomycetemcomitans – a tooth killer? *J. Clin. Diagn. Res.* 2014. Vol. 8, № 8. P. 13-16.
501. Ramamoorthy R. D., Nallasamy V., Reddy R. A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine. *Journal Pharm. Bioallied. Sci.* 2012. № 4. P. 422-426.
502. Ray P., Huang B., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal.* 2012. Vol. 24, № 5. P. 981-990.
503. Reactive oxygen species in periodontitis / P. Dahiya et al. *J. Indian. Soc. Periodontol.* 2013. Vol. 17, № 4. P. 411-416.
504. Reduced methacholine-induced submandibular salivary secretion in rats with experimental periodontitis / M. Amer et al. *Arch. Oral Biol.* 2011. Vol. 56, № 5. P. 421-427.
505. Relationship between expression of human gingival beta-defensins and levels of periodontopathogens in subgingival plaque / P. Wang et al. *J. Periodontal Res.* 2015. Vol. 50, № 1. P. 113-122.
506. Relationship between gingival angiopoietin-1 concentrations and depth of the adjacent gingival sulcus / S. R. Lester et al. *J. Periodontol.* 2009. Vol. 80, № 9. P. 1447-1453.
507. Research Progress in the Modification of Quercetin Leading to Anticancer Agents / A. Massi et al. *Molecules*. 2017. Vol. 22, № 8. P. 1270.
508. Role of complement in host-microbe homeostasis of the periodontium / G. Hajishengallis et al. *Semin. Immunol.* 2013. Vol. 25, № 1. P. 65-72.
509. Role of interleukin-1 in pathogenesis of radicular cyst / Wu Qureshi, M. Asif, I. H. Qari, J. A. Qazi. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. 2010. Vol. 22, № 2. P. 86-87.
510. Romanova Y. G., Tsushko I. A. The role microbiocenosis oral health in young people of alimentary – constitutional. *Journal of Health Sciences*. 2014. Vol. 4, № 7. P. 83-92.
511. Salivary and serum procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of periodontitis in United States veterans with osteoarthritis or rheumatoid arthritis / R. S. Redman et al. *Biotech. Histochem.* 2016. Vol. 91, № 2. P. 77-85.
512. Salivary levels of matrix metalloproteinase (MMP)-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP)-1: a pilot study about the relationship with periodontal status and MMP-9 (-1562C/T) gene promoter polymorphism / D. M. Isaza-Guzman, C. Arias-Osorio, M. C. Martinez-Pabon, S. I. Tabon-Arroyave. *Arch. Oral. Biol.* 2011. Vol. 56, № 4. P. 401-411.
513. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis / U. K. Gursoy et al. *J. Clin. Periodontol.* 2010. Vol. 37, № 6. P. 487-493.
514. Santos L., Escande C., Denicola A. Potential Modulation of Sirtuins by Oxidative Stress. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016. № 2016. P. 9831825.
515. Scope of photodynamic therapy in periodontics and other fields of dentistry / V. Shivakumar, M. Shanmugam, G. Sudhir, S. Pavithra Priyadarshoni. *J. Interdiscip. Dentistry*. 2012. № 2. P. 78-83.
516. Scott D. A., Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Front. Oral Biol.* 2012. № 15. P. 56-83.
517. Sculean A., Gruber R., Bosshardt D. D. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *J. Clin. Periodontol.* 2014. № 15. P. 6-22.
518. Shantsila E., Lip G. Monocytes in acute coronary syndromes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. № 29. P. 1433-1438.
519. Sharma A., Pradeep A. R. Clinical efficacy of 1% alendronate gel in adjunct to mechanotherapy in the treatment of aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J. Periodontol.* 2012. Vol. 83, № 1. P. 19-26.
520. Siqueira J. F., Rocas I. N. Microbiology and treatment of acute apical abscesses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013. Vol. 26, № 2. P. 255-273.
521. Smoking affects diagnostic salivary periodontal disease biomarker levels in adolescents / A. M. Heikkinen et al. *Journal Periodontol.* 2010. Vol. 81, № 9. P. 1299-1307.
522. Sokos D., Everts V., de Vries T. J. Role of periodontal ligament fibroblasts in osteoclastogenesis: a review. *J. Periodontal Res.* 2015. Vol. 50, № 2. P. 152-159.
523. Souza P. P., Lerner U. H. The role of cytokines in inflammatory bone loss. *Immunol. Invest.* 2013. Vol. 42, № 7. P. 555-622.
524. SP-D контролирует баланс Th1 и Th2-цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора репрограммирования макрофагов / Е. Н. Вассерман и др. *Fundamental research*. 2010. № 6. С. 28-36.
525. Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis / N. Tamaki et al. *J. Clin. Periodontol.* 2011. Vol. 38, № 11. P. 1015-1020.
526. Sulugodu Ramachandra S. Low levels of caries in aggressive periodontitis: A literature review. *Saudi Dent. J.* 2014. Vol. 26, № 2. P. 47-49.
527. Synthesis and Anti-Proliferative Effects of Quercetin Derivatives S. M. Al Jabbanet al. *Nat. Prod. Commun.* 2015. Vol. 10, № 12. P. 2113-2118.

528. Systemic use of selective iNOS inhibitor 1400W or non-selective NOS inhibitor L-NAME differently affects systemic nitric oxide formation after oral Porphyromonas gingivalis inoculation in mice / A. Nemeč et al. *Arch. Oral. Biol.* 2010. Vol. 55, № 7. P. 509-514.
529. Targeting cystalysin, a virulence factor of treponema denticola-supported periodontitis / F. Spyraakis et al. *ChemMedChem.* 2014. Vol. 9, № 7. P. 1501-1511.
530. Teles R., Wang C. Y. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Dis.* 2011. №17. P. 450-461.
531. Terao J. Factors modulating bioavailability of quercetin-related flavonoids and the consequences of their vascular function. *Biochem. Pharmacol.* 2017. № 139. P. 15-23.
532. The activation of CD14, TLR4 and TLR2 by mmLDL induces IL-1, IL-6 and IL-10 secretion in human monocytes and macrophages / L. Chaves-Sanches et al. *Lipid. Health. Dis.* 2010. № 9. P. 117-119.
533. The adjunctive effect of tenoxicam during non-surgical periodontal treatment on clinical parameters and gingival crevicular fluid levels of MMP-8 and TNF- $\alpha$  in patients with chronic periodontitis – randomized, double-blind clinical trial / O. Ozgören et al. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol. 23, № 4. P. 559-565.
534. The association of metabolic syndrome with periodontal disease is confounded by age and smoking in a Korean population: the Shiwha-Banwol Environmental Health Study / D. H. Han et al. *J. Clin. Periodontol.* 2010. Vol. 7, № 37. P. 609-616.
535. The effect of a single episode of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of experimental periodontitis. Microbiological profile and cytokine pattern in the dog mandible / R. R. Oliveira et al. *Lasers Med. Sci.* 2011. Vol. 26, № 3. P. 357-367.
536. The effect of glycosaminoglycan content on polyethylenimine-based gene delivery within three-dimensional collagen-GAG scaffolds / R. A. Hortensius, J. R. Becraft, D. W. Pack, B. A. Harley. *Biomater. Sci.* 2015. Vol. 3, № 4. P. 645-654.
537. The flavonoid quercetin induces acute vasodilator effects in healthy volunteers: correlation with beta-glucuronidase activity / A. Perez et al. *Pharmacol. Res.* 2014. № 89. P. 11-18.
538. The host cytokine response to Porphyromonas gingivalis is modified by gingipains / P. G. Stathopoulou, M. R. Benakanakere, J. C. Galicia, D. F. Kinane. *Oral Microbiol. Immunol.* 2009. Vol. 24, № 1. P. 11-17.
539. The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss / M. A. Eskan et al. *Nat. Immunol.* 2012. Vol. 25, № 13. P. 465-473.
540. The mitochondrial network of human neutrophils: role in chemotaxis, phagocytosis, respiratory burst activation, and commitment to apoptosis / G. Fossati et al. *J. Immunol.* 2003. Vol. 170, № 4. P. 1964-1972.
541. The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence? / A. D. G. Fedoce et al. *Free Radic. Res.* 2018. Vol. 52, № 7. P. 737-750.
542. The versatile subepithelial connective tissue graft: a literature update / B. V. Karthikeyan, D. Khanna, K. Y. Chowdhary, M. L. Prabhuji. *Gen. Dent.* 2016. Vol. 64, № 6. P. 28-33.
543. Therapeutic effect of quercetin in collagen-induced arthritis / N. Haleagrahara et al. *Biomed. Pharmacother.* 2017. № 90. P. 38-46.
544. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent / R. V. Patel et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. № 155. P. 889-904.
545. Use of aminoguanidine, a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor, to evaluate the role of nitric oxide in periapical inflammation / A. R. Farhad, S. Razavi, S. Jahadi, M. Saatchi. *J. Oral Sci.* 2011. Vol. 53, № 2. P. 225-230.
546. Van Dyke. The impact of genotypes and immune reactivity on peri-implant inflammation: Identification and therapeutic use of anti-inflammatory drugs and immunomodulators. *Eur. J. Oral Implantol.* 2012. № 5. P. 51-60.
547. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor in macular edema with central retinal vein occlusion / H. Noma et al. *Ophthalmology.* 2009. Vol. 116, № 1. P. 87-93.
548. Wilson E. B., Brooks D. G. The role of IL-10 in regulating immunity to persistent viral infections. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2011. № 350. P. 39-65.
549. Wrigly B. J., Lip G. Y., Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2011. Vol. 13, № 11. P. 1161-1171.
550. Xiao Y., Lee I. S. Microbial transformation of quercetin and its prenylated derivatives. *Nat. Prod. Res.* 2018. Vol. 32, № 8. P. 902-908.
551. Youn Y., Sung I. K., Lee I. G. The role of cytokines in seizures: interleukin IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-8, and IL-10. *Korean J. Pediatr.* 2013. Vol. 57, № 6. P. 271-274.
552. Yuvaraj V., Krishnan B. Anterior chest wall abscess an unusual complication of an odontogenic infection. *Oral Maxillofac. Surg.* 2010. Vol. 14, № 4. P. 239-241.
553. Zhao R. Immune regulation of osteoclast function in postmenopausal osteoporosis: a critical interdisciplinary perspective. *Int. J. Med. Sci.* 2012. Vol. 9, № 9. P. 825-832.
554. Zoellner H. Vascular response in chronic periodontitis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 3, № 37. P. 181-182.

*Наукове видання*

**Демкович Андрій Євгенович  
Бондаренко Юрій Іванович  
Корда Михайло Михайлович**

**Патогенез хронічного пародонтиту  
та фармакотерапія флавоноїдами**

Монографія

Технічний редактор     *С. Т. Демчишин*  
Дизайн обкладинки     *П. С. Кушик*  
Комп'ютерне верстання    *З. В. Яскілка*

Підп. до друку 30.12.2020. Формат 60×84/16.  
Папір офсет. № 1. Гарн. “Times”. Друк офсет.  
Ум. друк. арк. 15,58. Обл.-вид. арк. 10,28.  
Тираж 300 пр. Зам. № 230

Видавець і виготовлювач  
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 № 2215 від 16.06.2005