

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

ЧЕРКАСОВА ОЛЕНА ВІКТОРІВНА

УДК 616.314.17-008.1-031.81-08-092:611-018.7:577.354

**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО
ПАРОДОНТИТУ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

14.01.22 – стоматологія

ДИСЕРТАЦІЯ
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Борисенко Анатолій Васильович,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2013

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.	4
ВСТУП.	5
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.	13
1.1. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування генералізованого пародонтиту. Особливості генералізованого пародонтиту, асоційованого з есенціальною артеріальною гіпертензією.	13
1.2. Вплив гіпотензивних і метаболітних препаратів на стан пародонтального комплексу та інших органів і тканин при артеріальній гіпертензії.	25
1.2.1. Клініко-фармакологічні властивості біпрололу (бісопрололу).	33
1.2.2. Клініко-фармакологічні властивості кверцетину та тіотриазоліну.	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.	50
РОЗДІЛ 3. ПАТОЛОГІЧНИЙ СТАН ЯСЕН ПРИ АРТЕРІАЛЬНИЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ У ТВАРИН ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ БІПРОЛОЛУ; ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЙОГО ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ТІОТРИАЗОЛІНОМ ТА КВЕРЦЕТИНОМ.	57
3.1. Вплив біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину на структурні зміни епітелію та сполучної тканини ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією.	57
3.2. Ультраструктурні зміни судин ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином.	78
3.3. Ультраструктурні зміни нервів ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином.	91

РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З СУПУТНЬОЮ ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.	105
4.1. Особливості методики комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію.	105
4.2. Клінічно-лабораторна оцінка ефективності лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію.	108
4.3. Віддалені результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію.	115
РОЗДІЛ 5. СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ЯСЕН У ХВОРИХ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ І СУПУТНЬОГО ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЗА УМОВ ЇХ КОРЕКЦІЇ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ. .	130
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	162
ВИСНОВКИ.	185
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.	187
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.	189

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

АФК – активні форми кисню

ВРО – вільно радикальне окислення

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

САГ – спонтанна артеріальна гіпертензія

WKR – Wistar Kyoto Rats

SHR – Spontaneously Hypertensive Rats

Актуальність теми.

На сьогоднішній день захворювання пародонта і, зокрема, генералізований пародонтит є головною проблемою сучасної стоматології [5, 7, 31, 44, 82, 85, 102, 139, 297, 303]. За даними ВООЗ, близько 95% дорослого населення планети страждають на захворювання пародонта. Україна належить до країн зі значною розповсюдженістю захворювань пародонта: залежно від регіону та віку обстежених вона досягає 85-95% [7, 68, 102].

Таке прогресування захворювань пародонта (і, зокрема, генералізованого пародонтиту) призводить до ранньої втрати зубів, особливо в молодих осіб найбільш соціально активного віку (35-44 роки).

Відомо, що розвитку генералізованого пародонтиту сприяють різноманітні екзо- та ендогенні чинники і пускові механізми [19, 123, 130, 177, 304], однак існуючі на сьогоднішній день погляди і концепції до кінця не пояснюють наявні відмінності в ідентифікації факторів ризику розвитку і прогресування захворювань пародонта за певних умов перебігу супутніх захворювань.

Висока розповсюдженість генералізованого пародонтиту, рання втрата зубів пацієнтами, пошкоджуючий вплив на загальний стан організму зумовлюють необхідність застосування ефективних методів профілактики та лікування даного захворювання на основі розроблення критеріїв прогнозу його розвитку на тлі супутніх захворювань з урахуванням максимальної індивідуалізації комплексної терапії [31, 61, 309].

Генералізований пародонтит має досить складний патогенез. На його виникнення і розвиток впливають: спадкова схильність [177], зниження резистентності організму і тканин пародонта, порушення системного кісткового метаболізму [123], гіповітамінози, гіпоксія тканин пародонта, гормональні порушення тощо [19, 44, 60, 130, 186, 222, 297, 303, 304,]. З іншого боку захворювання пародонта сприяють виникненню чи ускладнюють перебіг захворювань травного каналу, серцево-судинної системи, ендокринної системи тощо [36, 88, 55, 56, 60, 259, 279, 314].

Серед загальних захворювань у даної категорії пацієнтів часто спостерігається стійка тенденція до підвищення захворюваності на есенціальну артеріальну гіпертензію [14, 36, 101, 140, 224, 235, 259, 309]. Її наявність приводить до ранніх порушень мікроциркуляції у тканинах пародонта і сприяє швидкому прогресуванню генералізованого пародонтиту [93, 259]. На сьогоднішній день загальноприйнятою є точка зору, що ефективне комплексне лікування ураження пародонта неможливе без повноцінного лікування загального захворювання [259, 309].

Підтримання нормального артеріального тиску у пацієнтів, вважають одним із основних напрямів у системі лікувально-профілактичних заходів щодо серцево-судинних захворювань [36]. З цією метою застосовують низку різноманітних медикаментозних препаратів [140]. Проте вважати, що подібне лікування позбавлене певних ускладнень на сьогоднішній день було

б передчасним [166, 175, 176]. У разі застосування гіпотензивних препаратів для лікування хворих на генералізованим пародонтит необхідно їх ретельне експериментальне вивчення та обґрунтування щодо застосування метаболітних препаратів для зменшення проявів небажаних ускладнень фармакотерапії артеріальної гіпертензії [125, 199-207]. Перспективним препаратом для лікування артеріальної гіпертензії та метаболітних порушень є тіотриазолін [125, 197], дія якого може бути підсилена кверцетином.

Враховуючи вищевикладене можна вважати, що одним із шляхів покращання результатів комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих з артеріальною гіпертензією може бути застосування препаратів сорбційно-детоксикаційної дії [30, 31], а також метаболітних препаратів і, зокрема, тіотриазоліну і кверцетину, яким додатково властива протизапальна та антитоксична дія [58, 117, 125, 138, 204, 207]. Таким чином актуальним є обґрунтування застосування та визначення клінічної ефективності гіпотензивних та метаболітних препаратів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР Національного медичного університету імені О.О. Богомольця згідно з планом МОЗ України і є фрагментом НДР кафедри терапевтичної стоматології «Особливості діагностики, лікування та профілактики карієсу, захворювань пародонта та слизової оболонки порожнини рота, що розвиваються на фоні соматичної патології», номер державної реєстрації 0107 U002 901; автор є співвиконавцем зазначеної НДР.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з есенціальною артеріальною гіпертензією на основі обґрунтування застосування у комплексному лікуванні метаболітних препаратів та препаратів сорбційно-детоксикаційної дії.

Завдання дослідження.

1. Встановити базисні структурні механізми альтерації всіх клітинних елементів та позаклітинного матриксу ясен при артеріальній гіпертензії та за умов можливого токсичного впливу на ясна бета-адреноблокатора на експериментальній моделі у щурів з спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ).

2. Виявити та порівняти ефективність фармакологічної корекції патологічного стану ясен у щурів з САГ за умов дії бета-адреноблокатора та метаболітних препаратів. На основі отриманих даних обґрунтувати раціональну патогенетично спрямовану лікувальну схему (алгоритм) комплексної фармакологічної корекції перебігу патології пародонту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією.

3. Визначити терапевтичні ефекти застосування метаболітного препарату та препарату сорбційно-детоксикаційної дії при комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з

супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією.

4. Дослідити структурні зміни ясен у пацієнтів молодого віку з генералізованим пародонтитом і супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією та з'ясувати можливості їх корекції за умов використання при комплексному терапевтичному лікуванні метаболітного препарату та препарату сорбційно-детоксикаційної дії.

Об'єкт дослідження – ефективність застосування препаратів метаболітної, протизапальної, антитоксичної дії у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, асоційованого з есенціальною артеріальною гіпертензією.

Предмет дослідження – гістологічна та ультраструктурна характеристики біоптатів ясен, а також клінічно-лабораторні показники при комплексній одночасній терапії генералізованого пародонтиту та супутньої есенціальної артеріальної гіпертензії.

Методи дослідження: світлова та електронна мікроскопія – для встановлення структурних змін ясен (викликаних чинниками генералізованого пародонтиту, дією підвищеного артеріального тиску та впливом антигіпертензивної фармакотерапії) та для здійснення оцінки їх корекції за умов застосування препаратів детоксикаційної та метаболітної дії; клініко-лабораторні дослідження – для оцінки терапевтичної ефективності застосованого способу лікування (згідно Протоколів надання медичної допомоги за спеціальності «Стоматологія терапевтична» МОЗ України, 2007); математична статистика – для статистичного аналізу отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено, що в експериментальних тварин (щурів з САГ) провідним фактором змін ясен при артеріальній гіпертензії є апоптоз функціонально різних клітин ясен, який посилюється під впливом бета-адреноблокатора біпролола. Виявлені зміни стінок артерій та артеріол ясен, які проявлялися гіпертрофією і гіперплазією міоцитів. Уведення метаболітних препаратів зменшує ці патологічні прояви, а тіотриазолін проявляє свої антиапоптозні властивості (як ізольовано, так і в комбінації з біпрололом). Показано, що під впливом біпрололу відбувається диференціація міоцитів артерій та артеріол з контрактильного у синтетичний фенотип, що призводить до порушень мікроциркуляції. Тіотриазолін проявляє свої адаптогенні властивості (зокрема, як інгібітор клітинної атипії міоцитів). Встановлено, що тіотриазолін при лікуванні генералізованого пародонтиту та супутньої есенціальної артеріальної гіпертензії діє як інгібітор некрозу, апоптозу та зроговіння клітин ясен. З'ясовано, що застосовані препарати (тіотриазолін та «Силікс») діють, як протизапальні препарати, спрямовані на гальмування патологічних реакцій тканинних базофілів (мастоцитів або тучних клітин) ясен – головних ефекторних клітин ініціальної фази альтерації та запалення при генералізованому пародонтиті. Вперше доведено, що тіотриазолін діє на структуру ясен як нейропротектор з нейростабілізуючими та бар'єрозберігаючими властивостями.

Показано, що включення до комплексного лікування захворювань пародонта у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію тіотриазоліну (який має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, протиішемічну, імуномодулюючу, протизапальну та стимулюючу регенерацію клітин дію) забезпечує достатню ефективність лікування захворювань пародонта у даної категорії хворих.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений новий, оригінальний спосіб лікування генералізованого пародонтиту (патент №19695 UA Україна) та новий, оригінальний спосіб діагностики генералізованого пародонтиту (патент № 19694 UA Україна). Вперше з'ясовані структурні механізми розвитку уражень ясен при артеріальній гіпертензії. На основі отриманих в результаті проведених досліджень даних запропоновані патогенетично обґрунтовані схеми лікування генералізованого пародонтиту у хворих на артеріальну гіпертензію з використанням тіотриазоліну. Їх впровадження підвищує ефективність лікування генералізованого пародонтиту.

Розроблені схеми медикаментозного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію впроваджені у лікувальну практику пародонтологічного відділення Стоматологічного медичного центру НМУ імені О.О. Богомольця (м. Київ) пародонтологічного відділення Інституту стоматології НАМНУ (м. Одеса).

Матеріали дисертації використовуються у навчальному процесі кафедри терапевтичної стоматології та кафедри анатомії людини НМУ імені О.О. Богомольця (м. Київ).

Особистий внесок здобувача. Автором разом з науковим керівником визначена програма, напрямок, обсяг, мету і завдання дослідження, обґрунтований вибір методик дослідження, сформульовані основні положення та висновки дисертації. Автором особисто проведений тематичний патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури, виконана експериментальна та клінічна частини роботи, Дисертантом самостійно інтерпретовані отримані результати, здійснена статистична обробка та аналіз отриманих даних, проведена підготовка наукових праць до друку і написана дисертація. Консультативна допомога була отримана від завідувача кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця член-кореспондента НАН та НАМН України професора І.С.Чекмана, від завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця член-кореспондента НАМН України, професора В.З. Нетяженка та від наукового керівника відділу електронної мікроскопії Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця професора Л.О.Стеченко. Консультативна та практична допомога при виконанні окремих фрагментів роботи була одержана від старшого наукового співробітника Інституту проблем патології НМУ імені О.О. Богомольця Т.П.Куфтиревої та завідувача денним стаціонаром ДЗ ДТГО ДКЛ № 2 ст. Київ ПЗЗ лікаря

кардіолога Т.Д.Залевської. Запозичень ідей та розробок співавторів публікації не було.

Апробація результатів дослідження. Дисертація апробована на засіданні кафедри терапевтичної стоматології НМУ та на засіданні апробаційної ради «Стоматологія» Національного медичного університету імені О.О. Богомольця .

Основні положення дисертації повідомлені і обговорені на I [62], на II [64], на III [65] і на IV [66] Міжнародних науково-практичних конгресах студентів і молодих учених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (м. Київ; 2008, 2010, 2011, 2012 роки); на науково-практичній конференції стоматологів Закарпаття з міжнародною участю (м. Ужгород, 2010 р.); на Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров'я (м. Київ, 2012р.); на 3-ому науковому симпозиуму «Анатомо-хірургічні аспекти гастроентерології» (м. Чернівці, 2012р.); на 84 международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных (м. Сімферополь, 2012 р.); на конференції «Медицина та фармація XXI століття – крок у майбутнє» (м. Запоріжжя, 2012 р.); на науково-практичній конференції «Морфологія на сучасному етапі розвитку науки» (м . Тернопіль, 2012 р.); на Міжнародній науково-практичній конференції «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку (м. Львів, 2013 р.); на Міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика XXI століття (м. Київ, 2013 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 20 наукових праць, з яких 9 статей (з них 4 самостійних) у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 11 – у наукових збірниках, тезах конгресів, конференцій та симпозиуму. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 223 сторінках комп'ютерного тексту і складається із вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Список літератури складається із 327 найменувань (229 кирилицею, 98 латиницею). Робота ілюстрована 91 рисунками та 13 таблицями.

РОЗДІЛ 1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування генералізованого пародонтиту. Особливості генералізованого пародонтиту, асоційованого з есенціальною артеріальною гіпертензією

У структурі захворювань пародонта частка генералізованих запальних та дистрофічно – запальних уражень: гінгівітів та генералізованого пародонтиту складає 90-95%. Генералізовані захворювання пародонта є вагомим медико – соціальною проблемою, що обумовлено їх тривалим хронічним перебігом і прогресуванням патологічного процесу [5, 7, 31, 44, 82, 85, 102, 139, 297, 303]. Особливо високий рівень захворюваності характерний для великих міст із техно- та антропогенним забрудненням навколишнього середовища [2]. При цьому слід враховувати, що захворюваність тканин пародонта є важливою складовою характеристики рівня не тільки стоматологічного здоров'я, а й загального здоров'я населення у цілому [7, 82].

Особливо часто захворювання пародонта виникають на фоні уражень кісткової, травної, серцево-судинної, ендокринної систем тощо [61, 66, 109, 123, 188, 192]. Розпочинаючись із запалення ясен, а потім усього пародонта ці ураження неухильно прогресують у дистрофічно-запальний процес – генералізований пародонтит [68, 77, 168]. Він швидко поширюється на фоні загальних захворювань організму і приводить до ранньої втрати зубів, особливо в молодих осіб найбільш соціально активного віку (35-44 роки) [172, 184, 192]. Спадкова схильність до розвитку генералізованого пародонтиту [177] та супутні системні фактори справляють значний негативний вплив і викликають зниження резистентності організму, як загальної, так і місцевої в порожнині рота [13, 63, 64, 129, 131].

Таким чином, серед захворювань пародонта генералізований пародонтит займає одне з провідних місць за своєю значимістю. Необхідно враховувати той факт, що лікування генералізованого пародонтиту потребує значних витрат часу, як лікаря-стоматолога, так і пацієнта. Тому проблема комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит і досі залишається актуальною [31, 60- 62, 70, 85, 130, 190, 193-196]. Проте, якщо лікар-стоматолог не враховує загального стану організму, то навіть таке комплексне лікування не завжди дає бажаний результат. Це викликано значним впливом системних захворювань на загальний стан організму і, у подальшому, на перебіг уражень тканин пародонта. Враховуючи тісний взаємозв'язок між захворюваннями внутрішніх органів і систем та станом пародонта, практично у кожного хворого розвиток ураження пародонта має індивідуальний характер. Звідси і лікування повинне проводитися залежно від його загального стану та реактивності організму [44, 55, 56, 192, 279].

Згідно із сучасними уявленнями [31, 61, 66, 82, 130, 139] генералізований пародонтит представляє собою специфічний дистрофічно-запальний процес (судинно-нервову дистрофію тканин пародонта), який

виникає внаслідок взаємодії різних екзогенних та ендогенних чинників. Для генералізованого пародонтиту характерний прогресуючий перебіг з неухильним руйнуванням комплексу тканин пародонта і подальшою втратою зубів.

Розвиток генералізованого пародонтиту приводить до виражених деструктивних змін у пародонті (особливо його кісткової тканини). Наслідком цього патологічного процесу є передчасна втрата зубів, порушення функції жування, значні зміни зубощелепної системи. Зі свого боку патологічний процес у пародонті негативно впливає на організм людини в цілому, порушує діяльність інших органів та систем. Генералізований пародонтит сприяє порушенню функцій органів травлення, обмінних процесів, виникненню захворювань серцево-судинної системи, інфікуванню і сенсibiliзації організму, утворенню джерел хроніосепсису, що значно знижує працездатність пацієнта [22, 27, 61, 198, 221, 256, 259, 314]. Це викликає дискомфорт у пацієнтів, створює косметичні незручності [112, 130, 195].

Встановлено [184, 185], що генералізований пародонтит в осіб молодого віку вже на ранніх етапах розвивається на тлі зниження місцевих захисних факторів. В 97 % випадків у разі початкового-I ступеня тяжкості ураженням він супроводжується симптоматичним хронічним катаральним гінгівітом. Утворення пародонтальних кишень та їх кількість знаходяться в прямому кореляційному зв'язку з кількістю каріозних уражень контактних і пришийкових ділянок та станом інтердентальної гігієни [171].

Висока поширеність захворювань пародонта, особливо серед молоді [2], свідчить про залежність між станом гігієни порожнини рота та інтенсивністю патологічних процесів у тканинах пародонта. Загальновизнаним є, що використання лише методів лікування генералізованого пародонтиту не в змозі зменшити його розповсюдженість та інтенсивність [4-6, 31]. У вирішенні цієї проблеми важлива роль належить ефективній профілактиці, коли своєчасно усуваються причини, умови виникнення та розвитку цих стоматологічних захворювань [6, 59].

Особливого значення у теперішній час набула проблема комплексного лікування осіб молодого віку, які хворіють на генералізований пародонтит і супутню есенціальну артеріальну гіпертензію. Це пов'язано з низкою медико-соціальних факторів, зокрема, з високою частотою (46-58 %) втрати зубів внаслідок генералізованого пародонтиту у молодих осіб найбільш соціально активного віку (35-44 роки). Саме серед них спостерігається також і тенденція до підвищення захворюваності на артеріальну гіпертензію [36, 101, 140, 191, 224].

На сьогоднішній день вважають, що провідним фактором у виникненні генералізованого пародонтиту є пародонтопатогенна мікрофлора. Вона сконцентрована у зубному нальоту та (найбільше) у зубній бляшці [10, 13, 27, 59, 99, 109, 119, 195, 285].

Подібні системні порушення призводять до змін рівноваги між організмом людини та пародонтопатогенними мікроорганізмами і

викликають захворювання пародонта. Дія пародонтопатогенних мікроорганізмів розглядається в якості ініціального фактора виникнення патології пародонта, здатного діяти в параметрах імунної відповіді організму та при певних умовах зовнішнього середовища [13, 63, 88].

Пародонтопатогенна мікрофлора зубної бляшки (переважно анаеробна) відіграє значну роль у виникненні захворювань пародонта. Проте слід зважати на ті обставини, що існує взаємозв'язок між патологічним вогнищем у пародонті і загальним станом організму (особливо імунної системи) пацієнта [8, 86, 130, 188, 256, 303, 304, 309].

Пародонтопатогенна мікрофлора з поверхні епітелію ясен активно взаємодіє з розташованими під епітелієм ясенної борозни тканинними елементами [162]. Вона має високу інвазивність і здатна проникати у клітини та сполучну тканину. Ці бактерії реалізують свої патогенні властивості шляхом непрямой дії через вплив ендотоксинів та продуктів життєдіяльності, які мають надзвичайно виражену пошкоджуючу дію на тканинні субстрати [94]. Вважають, що доволі висока патогенність цих мікроорганізмів є основним фактором розвитку запальних процесів у тканинах пародонта.

Одним із загальних механізмів розвитку захворювання є сенсibiliзація організму пародонтопатогенною мікрофлорою. Це може також бути пусковим механізмом виникнення аутоімунного процесу в організмі хворого на генералізований пародонтит [55, 60, 119, 182, 304]. Зниженню резистентності і, зокрема, місцевого захисту тканин пародонта і порожнини рота сприяють порушення ензиматичних процесів в організмі [195, 222]. Ці загальні зміни приводять до порушення захисних бар'єрних функцій пародонта і приводять до розповсюдження дистрофічно-запального процесу вглиб його тканин. Одним з механізмів розвитку цих патологічних порушень є зміни мікроциркуляторного русла тканин пародонта, порушення процесів метаболізму тощо [123]. Виникають значні зміни щодо захисту та оновлення клітин пародонта, які в деяких випадках можуть вийти на перший план у розвитку патологічного процесу в пародонті [60, 61]. Зокрема дослідженнями М.Ф. Данилевського, Н.А. Колесової та Н.В. Колесової [67, 93-96] встановлене першочергове значення клітинних механізмів у зниженні репаративно-регенераторних процесів при захворюваннях пародонта.

Загальні фактори здатні значно впливати (а то і порушувати) метаболічні процеси тканин пародонта, посилювати патогенний вплив місцевих чинників [27, 44, 55, 85, 88]. Під впливом вищеперерахованих факторів запускається каскад метаболічних, мікроциркуляторних, імунологічних та функціональних порушень, що призводить до ряду незворотних дистрофічно-запальних та деструктивних змін тканин пародонта

Більшість пародонтопатогенних бактерій секретує у навколишнє середовище різні фактори, які пригнічують хемотаксис лейкоцитів та фагоцитоз. Низка мікроорганізмів секретує кислі та лужні фосфатази, фактори, що гальмують ріст і проліферацію фібробластів та активують остеокласти [190, 285].

Запальний процес приводить до руйнування зубо-епітеліального прикріплення, проліферації епітеліальних тяжів у сполучну тканину. В подальшому вони розпадаються і утворюються пародонтальні кишені. У прилеглий сполучній тканині формується специфічний інфільтрат, який складається з мікроорганізмів, навколо яких утворюється щільний вал нейтрофільних гранулоцитів, макрофагів, лімфоцитів, плазмоцитів тощо. [81, 83, 190, 229].

Одним з об'єктивних маркерів характеристики тканин пародонта у нормі, при генералізованому пародонтиті та після його лікування є стан бар'єрної функції епітелію ясен. Вона безпосередньо пов'язана з морфофункціональним станом багатошарового плоского епітелію і багато в чому визначає можливість патогенної дії мікроорганізмів [94, 133, 164]. У нормі морфофункціональна стабільність епітеліального покриву ясен забезпечує достатній захист тканин пародонта від патогенної дії постійно присутніх у порожнині рота мікроорганізмів. До того ж стан епітеліального бар'єра, виходячи з встановленого у сучасній фізіології і патології факту про чіткі епітеліально-стромальні співвідношення та міжклітинні взаємодії [144], впливає та/або залежить від стану глибше розташованих тканин пародонта. Слід відзначити, що в науковій літературі віддзеркалені лише деякі механізми порушення бар'єрної функції епітелію ясен, які сприяють розвитку запалення, що не дозволяє відтворити цілісну картину цих порушень за умов дії різноманітних екзогенних та ендогенних чинників (і, зокрема, фармацевтичних препаратів, які використовуються для лікування супутніх захворювань різних органів і систем). Розвиток клінічних симптомів генералізованого пародонтиту прямо корелює з характером і ступенем метаболічних та структурних змін покривного епітелію ясен, а також з рівнем завершеності регенераторних процесів у ньому, що в комплексі і визначає стан його захисної функції [95, 159]. Це, зокрема, обґрунтовує впровадження в стоматологічну практику курсів лікування генералізованого пародонтиту препаратами метаболічного типу з антигіпоксичним ефектом [28, 31, 67, 96, 158].

Вважають, що патогенна дія мікроорганізмів реалізується у разі подолання ними епітеліального бар'єру ясен. Саме при наявності у цих мікроорганізмів факторів, здатних порушити епітелій, виникають сприятливі умови для розвитку запального процесу у тканинах пародонта. На сьогоднішній день вивчені певні механізми порушення бар'єрної функції епітелію ясен, які сприяють розвитку запалення. Це зміни процесу кератинізації, локальне порушення диференціювання епітеліоцитів, зменшення вмісту нейтральних глікопротеїнів, катіонних білків, гістидину, цистеїну в клітинах поверхневого та остистого (шипуватого) шарів [67, 94-96, 164]. Але в цих дослідженнях не міститься даних стосовно патологічних змін ясен при артеріальній гіпертензії та за умов її антигіпертензивної терапії.

Мікробний фактор викликає запальний процес у тканинах пародонта. У вогнищі запалення відмічається локальне підвищення вмісту прозапальних

цитокінів. Зокрема підвищується вміст прозапальних цитокінів у ясенній рідині хворих на генералізований пародонтит. Це порушення супроводжується генералізованою активацією клітин імунної системи [164, 228, 229].

Збільшення проникності судин при захворюваннях пародонта сприяє інтенсивному притоку протеїнів гострої фази, комплементу, плазміну. У підлеглу сполучну тканину дифундують поліморфноядерні лейкоцити, що посилює активацію хемокіна IL-8 та призводить до порушення зубоепітеліального прикріплення, утворення пародонтальної кишені. Активовані макрофаги продукують прозапальні цитокіни, що забезпечує накопичення моноцитів і лімфоцитів [83, 229].

На сьогодні відомо, що одним з важливих механізмів розвитку генералізованого пародонтиту є посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) на фоні виснаження резервів фізіологічної антиоксидантної системи. Це призводить до деструкції тканин пародонта, розвитку некрозу та апоптозу [20, 223]. Враховуючи зазначене вище, у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту цілком доцільним є використання антиоксидантів, до яких, зокрема, належать тіотриазолін і кверцетин [57]. Інтенсифікація ПОЛ визнається універсальним чинником ініціації апоптозу [122, 145, 258, 301, 305, 326]. При аналізі даних літератури, робіт щодо впливу тіотриазоліну та кверцетину на перебіг апоптозу та некрозу клітин пародонта при генералізованому пародонтиті у пацієнтів з супутньою артеріальною гіпертензією не виявлено.

Важливим фактором стабільності тканин пародонта, який забезпечує функціонування всього комплексу його тканин (метаболізм, резистентність) є регіонарна гемодинаміка та мікроциркуляція [83, 85].

В судинах пародонта виникають атеросклеротичні зміни: судини пародонта у хворих на генералізований пародонтит і в експериментальних умовах зазнають таких же змін, що й у разі атеросклерозу судин інших органів. Ця точка зору була підтверджена низкою експериментально-морфологічних робіт і клініко-морфологічних досліджень, де відмічене зростання захворювань пародонта у хворих з атеросклеротичними ураженнями судинної системи [85]. Подібні результати виявлені при обстеженні пацієнтів із іншими порушеннями серцево-судинної системи [162, 235].

При генералізованому пародонтиті відмічені наступні реакції в судинах пародонта: стадія функціональних змін (фаза дилатації, фаза спазму судин), стадія органічних змін (фаза зворотних і незворотних змін) [162]. При зростанні тяжкості ступеня генералізованого пародонтиту ступінь змін судин корелює з тяжкістю проявів патологічного процесу в пародонті. Патологічний процес розпочинається з порушення окисно-відновних процесів у стінках капілярів пародонта, зміни їх метаболізму. Розвиваються порушення системи гемостазу, пошкодження судинної стінки, які різко посилюються в результаті мікробної інтоксикації. У подальшому розвиваються морфологічні зміни судин пародонта. В першу чергу

страждають судини мікроциркуляторного русла, які відіграють ключову роль в патогенезі генералізованого пародонтиту. Ці зміни визначають особливості проявів пародонтиту як на початку, так і в процесі розвитку захворювання.

По мірі прогресування патологічного процесу порушення мікроциркуляції наростають, а зміни в мікросудинах набувають генералізованого характеру. Внаслідок них розвивається гіпоксія тканин пародонта, що сприяє виникненню морфологічних змін у судинах і тканинах пародонта [40, 110].

Ендотеліоцити судинної стінки мають здатність секретувати в кровоток природні антиагреганти (азоту оксид, простагліцилін, ендотеліні), антикоагулянти (антитромбін III а 2-макроглобулін, протеїн С, протеїн S, гепарансульфат, дерматансульфат, тромбомодулін, тканинний активатор плазміногену). Це забезпечує антиагрегантні, антикоагулянтні і фібринолітичні властивості ендотелію судинної системи і зменшує ризик виникнення уражень пародонта [60, 81].

Аналізуючи отримані дані можна стверджувати, що мікроциркуляторні розлади та судинні порушення займають провідне місце у виникненні захворювань пародонта. Зважаючи на це, вивчення патоморфологічних змін у тканинах пародонта при судинних ураженнях, зокрема артеріальній гіпертензії, є доцільним для розуміння патологічного процесу в пародонті.

Вивчення морфогенезу запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта дозволяє стверджувати [133, 164], що вже при клінічній картині хронічного симптоматичного гінгівіту в пародонті є морфологічні ознаки розповсюдження активного запального процесу вглиб кісткової тканини коміркового відростку. Це супроводжується цілою гаммою деструктивних змін: резорбцією кісткової речовини, а також лізисом колагенових волокон періодонтальної зв'язки. Відтак, автори роблять висновок, що гінгівіт і пародонтит не є різними захворюваннями, а насправді мова йде про практично єдине загальне захворювання пародонта: хронічний гінгівіт і пародонтит є лише послідовними стадіями одного патологічного процесу.

Проведеними дослідженнями [93-96, 133, 164, 185] показано, що в клінічних умовах ступінь ураження пародонта може бути охарактеризована за допомогою індексної оцінки, ступеня резорбції міжкоміркових перегородок, глибини пародонтальної кишені тощо. Проте доволі тяжко провести кореляцію між клінічними проявами захворювання і специфікою розвитку патологічного процесу у тканинах пародонта. Це актуалізує твердження [60, 95, 159, 190, 191], що особливо інформативним є вивчення структурних змін в тканинах пародонта. В першу чергу це стосується ясен, в яких послідовність патологічних змін обумовлює появу клінічно визначених симптомів ураження пародонта [195]. Тому саме комплексне клініко-морфологічне вивчення тканин ясен дозволить одержати найбільш достовірну оцінку стану тканин пародонта, визначити ефективність застосованої терапії шляхом співставлення морфологічних змін тканин ясен та клінічних симптомів у динаміці лікування.

Ступінь проявів основних симптомокомплексів генералізованого пародонтиту та різноманітність клінічної картини дистрофічно-запального процесу в пародонті залежить від характеру перебігу патологічного процесу [19, 20, 60, 130]. Особливості основних клінічних симптомів генералізованого пародонтиту та глибина поширення патологічного процесу тісно пов'язані із загальним станом організму, його резистентністю, наявністю супутніх (асоційованих) захворювань [5, 6, 22, 61, 154, 155, 279]. У зв'язку із зазначеним специфіка перебігу процесу має велике значення під час вибору комплексу лікувальних втручань (спрямованих на лікування генералізованого пародонтиту та можливих супутніх захворювань) та здійсненні індивідуального підходу до лікування хворого [196].

Комплексне лікування запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта передбачає вплив на різні ланки їх патогенезу і мобілізацію компенсаторно-приспосувальних механізмів організму хворого [20]. Проблема лікування генералізованого пародонтиту пов'язана з тривалістю його перебігу, наявністю супутніх захворювань, значною стійкістю пародонтопатогенної мікрофлори до застосованої терапії, можливістю виникнення побічних реакцій на лікарські препарати, схильністю до рецидивів тощо. Вибір лікувальної тактики у хворих на генералізований пародонтит визначається багатьма обставинами, однак патогенетична скерованість та висока протирецидивна ефективність застосованих препаратів є одними з головних умов ефективних результатів лікування [67].

На сьогодні [6, 31, 196] не викликає сумнівів те, що при комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту мають бути враховані всі наявні зміни патофізіологічних та патоморфологічних процесів, які відбуваються у його тканинах та в організмі в цілому. Оскільки часто генералізований пародонтит виникає на фоні різних соматичних захворювань, то необхідно (поряд з етіотропним, патогенетичним і симптоматичним лікуванням пародонта) проводити лікування супутнього захворювання, тобто здійснювати оздоровлення всього організму [88, 192, 198, 221, 279]. Зрозуміло, що для цього лікар-стоматолог має спиратися на дані низки клініко-лабораторних досліджень, залучати до консилиуму та лікування лікарів інших медичних фахів. З огляду на зазначене, лікування генералізованого пародонтиту у хворих з супутніми захворюваннями має бути комплексним. В ньому має бути передбачене одночасне застосування різних фармацевтичних препаратів, медикаментозне лікування повинно бути етіопатогенетично обґрунтованим і клінічно виваженим.

Загальне лікування рекомендовано проводити з метою підвищення опірності організму, стимуляції процесу регенерації, усунення вогнищ інфекції в організмі хворого [66, 67]. Його слід здійснювати після визначення етіологічних та патогенетичних зв'язків між загальносоматичними хворобами, на тлі яких розвиваються захворювання пародонта, і організаційно-методичних заходів, що зумовлюють зниження їх впливу на пародонт. У механізмі розвитку захворювання задіяна низка чинників, тому у

комплексному лікуванні велику увагу приділяють пригніченню загальних проявів дистрофічно-запального процесу в пародонті, призначенню вітамінних препаратів, застосуванню гіпосенсибілізувальної терапії, засобам неспецифічної стимуляції організму тощо [31].

Одним із шляхів можливого покращання результатів комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією є застосування метаболітних препаратів. Загально визнано, що вони здійснюють оздоровчий вплив на організм хворого, володіють протизапальною і антитоксичною дією. Цим самим ці препарати мають сприяти ефективному лікуванню генералізованого пародонтиту і запобігати розвитку ускладнень антигіпертензивної фармакотерапії. До таких метаболітних препаратів, зокрема, відносять кверцетин та тіотриазолін. Тіотриазолін добре зарекомендував себе в стоматології при місцевому застосуванні у вигляді 2% мазі та 2,5% розчину [28, 37, 38, 160, 219]. Було показано, що включення препарату тіотриазоліну у комплексну терапію хворих на генералізований пародонтит дозволяє більш ефективно пригнічувати дистрофічно-запальний процес у тканинах пародонта [28]. Описане застосування кверцетину для місцевого лікування генералізованого пародонтиту [118]. Окремо слід підкреслити, що в доступній спеціальній літературі нами не було виявлено досліджень щодо ефектів дії тіотриазоліну та кверцетину за умов їх перорального введення (у вигляді порошків та таблеток), яке передбачає одночасний вплив на тканини пародонта та на організм в цілому. Останнє є особливо важливим при лікуванні хворих на генералізований пародонтит з супутньою артеріальною гіпертензією.

Проведений аналіз даних літератури також свідчить, що до цього часу немає повної ясності у розумінні природи морфофункціональних змін в тканинах пародонта, викликаних безпосередньою дією артеріальної гіпертензії. Не визначені механізми впливу антигіпертензивних препаратів на тканини пародонта. Це пов'язано з відсутністю досліджень присвячених вивченню деструкції та репарації функціонально різних утворень та клітин пародонта зокрема: а) за умов наявності артеріальної гіпертензії, б) за умов розвитку генералізованого пародонтиту з супутньою артеріальною гіпертензією, в) за умов застосування антигіпертензивної та / або метаболічної фармакотерапії. Можливим шляхом вирішення цієї проблеми є: 1) патогістологічне вивчення патологічних змін у тканинах пародонта при артеріальній гіпертензії та з'ясування можливостей його фармакологічній корекції на експериментальній моделі у тварин, наявність у яких спонтанного генералізованого пародонтиту обґрунтовано заперечується (що дає змогу здійснити доклінічний добір відповідних фармпрепаратів); 2) розробити комплексне лікування хворих на генералізований пародонтит із супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією; дослідити результати його ефективності при лікуванні пацієнтів молодого віку. Ці та інші наведені у розділі «Аналітичний огляд літератури» дані обумовили потребу виконання даного дисертаційного дослідження, його мету, завдання та послідовність їх вирішення.

1.2 Вплив гіпотензивних і метаболічних препаратів на стан пародонтального комплексу та інших органів і тканин при артеріальній гіпертензії

Незважаючи на великий досвід спостереження, значні досягнення в дослідженні механізмів патогенезу і, відповідно, велику кількість способів корекції, проблема артеріальної гіпертензії на сьогодні не втрачає гостроти. За даними МОЗ 2006 року, в Україні зареєстровано 22 648 688 хворих на серцево-судинні захворювання, з них 7 600 000 – на ішемічну хворобу серця, 10 300 000 – на гіпертонічну хворобу, 48 564 – на гострий інфаркт міокарді, 117 1999 – на інсульт [69].

Головна небезпека, пов'язана з артеріальною гіпертензією, полягає в ураженні головного мозку, серця і нирок. Ризик серцево-судинних ускладнень значною мірою визначається рівнем артеріального тиску і не залежить від інших факторів ризику [175]. Відомо, що чим вищий артеріальний тиск, тим більший ризик виникнення інфаркту міокарда, серцевої недостатності, інсульту. Все це спонукає до пошуку абсолютного розв'язання проблеми корекції артеріального тиску, що понад 100 років не дає спокою лікарям усього світу.

Термін «артеріальна гіпертензія» (АГ) прийнято для визначення підвищення артеріального тиску (АТ) будь-якого походження – 140/90 мм рт. ст. і вище. Біля 20% дорослого населення України [90] страждають підвищенням АТ, серед них у 95% осіб спостерігається есенціальна АГ (первинна гіпертензія або гіпертонічна хвороба), у решти 5% АТ підвищений унаслідок різних захворювань (вторинні гіпертензії). Основна мета лікування АГ – нормалізація АТ, тобто його зниження до рівня, нижчого ніж 140/90 мм рт.ст. Виключення складають особи, що реагують на зниження тиску появою симптомів гіпоперфузії життєво важливих органів. У таких випадках метою лікування є максимально можливе помірне зниження АТ [166].

Згідно досвіду застосування, тактика ведення хворих та метод лікування залежить від рівню АТ, а також наявності супутніх ризик-факторів. Медикаментозну терапію при м'якій та помірній АГ розпочинають [69] з монотерапії одним з препаратів першого ряду, при тяжкій АГ – з комбінованого застосування двох або трьох препаратів.

При АГ мають місце негативні зміни в міокарді та інших органах, що проявляються дилатацією серцевого м'язу та дистрофічними явищами в кардіоміоцитах і гладеньких м'язах судин. Антигіпертензивні засоби, понижуючи артеріальний тиск, дещо зменшують ці негативні прояви [71,175, 176, 179].

Розроблені на теперішній час рекомендації з лікування АГ дозволяють знизити артеріальний тиск, але не мають властивості одночасно повністю попереджати негативні зміни в органах і системах організму, і, зокрема, в судинах [176].

Перш ніж перейти до питань лікування, хочеться в кількох словах згадати про етіологію й патогенез захворювання. Основні патогенетичні механізми АГ демонструє мозаїчна теорія Ірвіна Пейджа, що розглядає захворювання не лише як хронічне підвищення АТ, але й як складний комплекс взаємопов'язаних гемодинамічних, метаболічних і нейрогуморальних порушень. Практична цінність цієї теорії полягає в тому, що вона демонструє складність підбору єдиного, навіть найбільш сучасного препарату, що корегує порушення в усіх цих механізмах. Ситуація залишається складною, оскільки відсутні прогностичні критерії, що дозволяють визначити шлях розвитку АГ у конкретного пацієнта [69].

Отже стає зрозумілим, чому останнім часом все більше дослідників приділяють увагу пошуку способів корекції властивих АГ метаболічних порушень та запобігання засобів токсичного впливу антигіпертензивної терапії на органи і тканин організму.

Запропоновано декілька способів вирішення проблеми оптимізації антигіпертензивної фармакотерапії [90, 91, 166]:

- застосування менш токсичних аналогів антигіпертензивних лікарських засобів;
- застосування комбінованої терапії (комбінація двох-трьох препаратів) з індивідуальним підбором препаратів «основної групи» і доз;
- застосування сучасних метаболічних препаратів рослинного і синтетичного походження, що мають антиоксидантну, комплексоутворюючу та антитоксичну дію (попереджають розвиток ускладнень фармакотерапії) з одночасною органопротекцією (серце, судини, інші органи).

Саме у третьому напрямку проводяться експериментальні та клінічні дослідження, розробляються нові технології проведення антигіпертензивної терапії, зокрема, з застосуванням кверцетину і тіотриазоліну.

Оскільки етичні аспекти не дозволяють проводити експериментальні дослідження на людях, то дослідниками були вивчені трансгенні лінії щурів зі САГ. Щури зі САГ лінії SHR є найкращою моделлю з генетично модифікованою гіпертензією [203, 239, 250, 286, 317]. Гіпертензивні щури лінії SHR дозволяють не лише проводити дослідження патології серцево-судинної системи, що виникає у даної моделі, але й визначити рівень її генетичної детермінації, деталізувати її онтогенетичні аспекти та проводити фармакологічну корекцію [238, 327].

Встановлено, що АГ проявляється не лише підвищенням АТ, але й змінює структуру та функцію органів-мішеней, включаючи гіпертрофію кардіоміоцитів, ішемію та інстерстиціальний фіброз, що в кінцевому результаті призводить до зниження міокардіальної функції, коронарної гемодинаміки та розвитку апоптозу кардіоміоцитів [235, 238, 265, 313].

Результати досліджень деяких авторів пов'язують розвиток екстрацелюлярного міокардіального фіброзу з виникненням діастолічної дисфункції та діастолічними серцевими захворюваннями. Тривала блокада мінералокортикоїдних рецепторів у щурів лінії SHR зменшує виникнення цих порушень [313]. Слід підкреслити, що зміни у шлуночку, які

спостерігались у щурів лінії SHR, не відбуваються у нормотензивних тварин [203].

У молодих та дорослих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією встановлено значне зменшення функції лівого шлуночка, що проявлялося підвищенням часу ізоволемичної релаксації та зниженням швидкості кровотоку. Ці діастолічні функціональні зміни були підтверджені результатами досліджень, які показали підвищення концентрації гідроксипроліну у лівому шлуночку та поширений вентрикулярний фіброз екстрацелюлярного матрикса переважно периваскулярно за відношенням до судин [265].

Згідно результатів досліджень Ю.В. Постнова та співавт. [153] у щурів зі САГ лінії SHR мають місце значні зміни в структурній організації мітохондріального апарата кардіоміоцитів. Доведено також значне посилення властивостей мітохондрій, виділених із тканини серця щурів лінії SHR, акумулювати Ca^{2+} . Зроблене припущення, що зниження властивості мітохондріального апарату кардіоміоцитів синтезувати АТФ є як основною причиною самого феномена гіпертрофії лівого шлуночка серця, так і причиною різкої зміни в щурів лінії SHR характеру споживаного міокардом "палива" (енергоносіїв), а саме зниження утилізації міокардом жирних кислот і збільшення споживання глюкози. Подібне зрушення приносить міокарду енергетичну вигоду, в деякій мірі компенсуючи недолік АТФ, оскільки споживання глюкози замість жирних кислот дає на 10% більш АТФ на кожен 1 моль використаного міокардом кисню. Слід зазначити, що порушення продукції АТФ у мітохондріях кардіоміоцитів, очевидно, не є ізольованим явищем, а може відбуватися й в інших тканинах у щурів лінії SHR. Зокрема, у клітинах жирової тканини (адипоцитах) у щурів зі САГ виявлено більш ніж 1,5-кратне збільшення мітохондріального пула кальцію і відзначене різке підвищення властивості мітохондрій акумулювати кальцій, що означає пригнічення утворення в них АТФ [201, 203].

Нині з'ясовано, що при САГ відбуваються зміни в активності симпатичної нервової та ренін-ангіотензинової системи, підвищення відповіді на вазоактивні фактори, розлади функції імунної системи [234].

У патогенезі АГ суттєве значення надають також порушенням функціонального стану ендотелію [136]. Під ендотеліальною дисфункцією розуміють зниження синтезу вазодилатуючих субстанцій, збільшення продукції і/чи підвищення чутливості гладком'язових клітин судин до звуження, а також розвиток резистентності до ендотелійзалежних вазодилататорів. Підвищення відносної артеріальної ендотелійзалежної релаксації у дорослих щурів лінії SHR є постійною. Зростання відносної артеріальної ендотелійзалежної релаксації у цих тварин спостерігається в коронарних, очеревинних резистентних артеріях та аорті [238].

При спонтанній артеріальній гіпертензії відмічають морфологічні та функціональні зміни в судинах мозку, що призводить до розвитку цереброваскулярних порушень [283]. З'ясовано, що обидві незалежні ендотеліальні функції також знижуються у гіпертензивних щурів. Rho-асоційована кіназа

підвищує чутливість кардіоміоцитів до кальцію і таким чином прискорює вазоконстрикцію, що більш виражено проявляється при АГ. Разом з цими функціональними порушеннями у судинах відбуваються морфологічні зміни такі як гіпертрофія судинної стінки. Такі функціональні та морфологічні зміни мозкових артерій можуть бути головною причиною ішемічних церебро-васкулярних порушень.

Коливання периферичного судинного опору при первинній гіпертензії зазвичай спричинюється підвищенням діаметра просвіту артеріол, що пов'язано з потоншенням медії судин. У тварин зі САГ гіпертрофія судинної стінки розвивається одночасно з підвищенням артеріального тиску та системного судинного опору [317].

Показано, що судинний ендотелій відіграє ключову роль у підтриманні серцево-судинного гомеостазу, сприяє синтезу протеїнів та інших факторів, які мають антитромбогенні властивості для судинної стінки [300]. Водночас, ендотеліальний оксид азоту (NO) безпосередньо регулює ці судинні функції [136].

Результати експериментів показали, що пригнічення NO-синтази сприяє підвищенню артеріального тиску [266].

Місцева інгібіція синтезу NO у корі головного мозку піднімає зниження ліміту ауторегуляції мозкового кровотоку, що свідчить про те, що NO є вазодилататором. Крім того NO має протизапальну, антитромбінову, антиапоптотичну та антипроліферативну дію [317].

Спонтанний артеріальний тонус, який називають ще міогенним, внутрішнім, базальним чи тон спокою є станом часткового скорочення ізольованих артерій, що є фізіологічними властивостями резистентних артерій [263]. Спонтанний тонус є внутрішнім станом клітин гладенької мускулатури судин, котрий може бути спричинений ендотеліальними факторами та включає в себе деполяризацію з подальшим відкриттям вольтаж-залежних кальцієвих каналів (відомих під назвою «зміни у кальцієвій чутливості»). Провідність артерій здорових осіб не показує спонтанного тонусу. Проте спонтанний тонус може бути надмірно підвищений при гіпертензії та при цукровому діабеті.

Проведені останнім часом дослідження продемонстрували підвищення спонтанного тонусу в аорті у різних гризунів з експериментальною гіпертензією, включаючи і щурів зі SHR [312, 323]. Одержані вірогідні дані, що збільшення продукції супероксидного аніона в умовах підвищеного оксидативного стресу спричинює підвищені зміни судинних функцій. O²-інактивується оксидом азоту (NO), знижуючи ендотеліозалежну вазорелаксацію, а також спричинює прямий вазоконстрикторний ефект. Активність НАДФ-оксидази також відіграє важливу роль у розвитку спонтанного артеріального тонусу у SHR [300].

Проведені дослідження дозволили з'ясувати, що у щурів зі спонтанною АГ є зміни вмісту макроергічних фосфатів у функціонально різних тканинах [149]. У тканин з невисокою інтенсивністю енергетичного обміну (печінка, селезінка) має місце зниження енергетичного заряду

системи АТФ-АДФ-АМФ і співвідношення АТФ/АДФ у клітинах цих тканин при спонтанній гіпертензії в порівнянні з нормотензивними щурами контрольної групи. У міокарді, що відрізняється високим рівнем енергетичного обміну і критичною залежністю скорочувальної функції від надходження енергії, подібні зрушення в клітинній енергетиці при гіпертензії менш виразні, незважаючи на робоче перевантаження серця і гіпертрофію міокарда. Це обумовлено тим, що стабільний рівень АТФ підтримується системою креатинфосфата, який відіграє роль енергетичного буфера. Однак, більш глибокі порушення енергетики в міокарді щурів SHR виявляються у вигляді неповного відновлення енергетичного метаболізму при реперфузії серця після його ішемії чи під впливом зростаючого перфузійного перевантаження серця [269].

Таким чином, аналіз досліджень зарубіжних і вітчизняних вчених, а також результати власних наукових робіт свідчать, що при спонтанній артеріальній гіпертензії у щурів мають місце морфо-функціональні зміни в різних органах. Більш детальне вивчення цих змін дозволить розробити ефективні лікарські засоби профілактики та лікування відповідної патології.

Лікарська терапія артеріальної гіпертензії вважається оптимальною, якщо гіпотензивна дія триває протягом доби, і зберігає фізіологічний циркадний ритм АТ [207]. Цим вимогам відповідають бета-адреноблокатори. Результати рандомізованих досліджень показали, що кардіоселективні бета-адреноблокатори (зокрема, біпролол) є високоефективними засобами фармакотерапії [76,179]. Бета-блокатор біпролол (міжнародна назва - бісопролол) застосовується для лікування серцево-судинних захворювань з 1999 року [179]. Основними показаннями для призначення біпрололу є АГ, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, аритмії. Встановлена властивість біпрололу покращувати клінічний перебіг і прогноз виживання хворих [51,143,179].

Нещодавно доведено, що біпролол понижує ФТ у щурів зі САГ [203]. При тривалому застосуванні препарат зменшує АТ з 148 ± 6 , 5 мм. рт. ст. до 121 ± 5 , 3 мм. рт. ст. Тобто має місце статистично значиме зменшення АТ у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. Висловлене припущення, що нормалізуючий ефект від застосування біпрололу у щурів зі САГ може бути обумовлений як зниженням інтенсивності глікозилювання еритроцитарних білків, так і пригніченням функції ліпідів мембран. Відображенням стабілізації клітинних мембран є, на думку дослідників, зростання стійкості еритроцитів до гіпотонічного гемолізу [203].

Дослідженнями останніх років [58, 80] встановлено, що метаболітні препарати кверцетин і тіотриазолін змінюють ефективність антигіпертензивних лікарських засобів щодо показників кардіо- й системної гемодинаміки у щурів із САГ, за якої порушуються властивості мембран еритроцитів, відбувається зниження осмотичної резистентності й підвищення їх проникності. Антигіпертензивні препарати та їх комбінації з метаболітними засобами підвищують резистентність мембран еритроцитів до гіпотонічного лізису й нормалізують їх проникність. У плазмі крові щурів із

САГ підвищується інтенсивність спонтанної хемілюмінесценції. Подібна направленість змін відмічалась у міокарді щурів з аналізованою патологією у рівні низькомолекулярного маркера інтенсивності ПОЛ – ТБКАС, що свідчить про інтенсифікацію перекисного окислення ліпідів. Досліджувані метаболітні препарати виявляють нормалізуючу дію на ці показники. Крім того, досліджувані препарати, включаючи комбінації, відновлюють пул аденілових нуклеотидів.

Аналіз світової літератури свідчить, що метаболітні препарати починають застосовувати в медичній практиці, в тому числі, для лікування АГ [41, 117, 125]. Останнє викликає необхідність експериментального обґрунтування певної збалансованості доз застосованих у комплексі гіпотензивних та метаболітних препаратів (можливі прояви антагонізму та синергізму гіпотензивного та метаболічного впливу). Про актуальність подібних досліджень, зокрема, свідчать дані [201, 202] про те, що у експерименті на щурах зі САГ поєднана дія біпрололу з кверцетином призводить до неоднозначного ефекту: з одного боку, сприяє відновленню крист мітохондрій кардіоміоцитів, а з іншого – призводить до появи електронномікроскопічних ознак гіпоксичного стану та проявів підвищеного перекисного окислення ліпідів.

У вітчизняній та зарубіжній науковій літературі відсутні дані про властивості різних доз кверцетину та тіотриазоліну впливати на гіпотензивну ефективність біпрололу та на токсичні прояви його дії на тканини пародонту.

Виходячи із зазначеного вище, завдання та подальші перспективи нашого дослідження полягають у:

- 1) розробці нових підходів до оцінки наслідків лікування АГ біпрололом та метаболітними препаратами кверцетином і тіотриазоліном;
- 2) структурному обґрунтуванні підбору оптимальних доз і тривалості застосування метаболітних препаратів для досягнення максимального прогнозованого пародонтопротекторного ефекту при лікуванні серцево-судинних захворювань.

1.2.1 Клініко-фармакологічні властивості біпрололу (бісопрололу)

Загальноновизнано, що есенціальна АГ є найбільш поширеним захворюванням серцево-судинної системи, а підвищений артеріальний тиск є найбільш значимим з факторів ризику виникнення ускладнень [137, 309]. На даний час для лікування цього захворювання застосовуються альфа- і бета-адреноблокатори, діуретики, антагоністи кальцію, блокатори ангіотензинових рецепторів [36, 76, 101, 166].

β_1 -кардіоселективні адреноблокатори — атенолол, ацебуталол, бісопролол, метопролол, талінолол – зменшують симпато-адреналові впливи (симпатичних нервів і циркулюючого в крові адреналіну) на рецептори серцевого м'язу [166]. Одночасно знижується збудливість і швидкість проходження імпульсів по провідній системі міокарду. Зменшенням впливу надмірної симпатичної

активності зменшує частоту й знижує силу скорочень серцевого м'язу. Це призводить до зменшення хвилинного об'єму крові й, як наслідок – до зниження потреби серця в кисні, в разі тривалого застосування знижується системний артеріальний тиск. Антигіпертензивна дія β -адреноблокаторів полягає також у блокаді адренорецепторів юкстагломерулоцитів нефрону, внаслідок чого зменшується надходження у кров реніну й утворення ангіотензину II, потужного пресорного гуморального чинника. Властивість β -адреноблокаторів зменшувати збудливість і автоматизм серцевого м'язу практично використовується при серцевих аритміях: синусовій і передсердній тахікардії, миготінні передсердь, шлуночковій екстрасистолії. β -адреноблокада гальмує фосфорилазну активність печінки, прискорюючи утилізацію глюкози. У хворих на цукровий діабет β -адреноблокатори посилюють і подовжують викликану інсуліном гіпоглікемію. Одночасно сповільнюється мобілізація глікогену в скелетних м'язах і жирних кислот із жирових депо [51, 79, 143, 179].

Біпролол (бісопролол) відноситься [179] до нового класу β_1 -кардіоселективних адреноблокаторів, розчиняється як у воді, так і у жирах. Біодоступність становить 80–90%, що дозволяє застосовувати препарат незалежно від прийому їжі. Тривалим є період напіввиведення (10-12 годин), що надає змогу призначати бісопролол 1 раз на добу. З'ясовано, що бісопролол виводиться з плазми крові двома однаково ефективними шляхами, збалансований кліренс 50% препарату виводиться в незміненому вигляді, а 50% — метаболізується в печінці до неактивних метаболітів. Слід відзначити, що β_1 -селективність бісопрололу дещо вища, ніж в інших кардіоселективних β -адреноблокаторів (атенолол, метопролол, бетаксол) [18, 51].

Доведено, що знижуючи частоту серцевих скорочень, ці препарати подовжують діастолу й, відповідно, збільшують час коронарної перфузії. β -адреноблокатори поліпшують метаболізм міокарда за рахунок пригнічення вивільнення жирних кислот із жирової тканини, викликаного катехоламінами. Під дією β -адреноблокаторів поліпшується функція лівого шлуночка, зменшується розмір його порожнини, і збільшується фракція викиду. Антиаритмічний ефект β -адреноблокаторів є результатом прямої електрофізіологічної дії, а також зменшення симпатичного впливу й вираженості ішемії міокарда [232].

Гіпотензивний ефект β -адреноблокаторів пояснюють [179] зменшенням серцевого викиду, пригніченням продукції реніну й ангіотензину II, послабленням центральних адренергічних впливів. Важливу роль серед ефектів β -адреноблокаторів у розвитку антигіпертензивного ефекту відіграє пригнічення прямих кардіотоксичних ефектів катехоламінів. β -адреноблокатори усувають електрофізіологічні ефекти адренергічної стимуляції. Активність первинних та вторинних водіїв ритму зменшується, уповільнюється атріовентрикулярне проведення, і подовжується рефрактерний період атріовентрикулярного вузла. Вплив бісопрололу на електрофізіологічні параметри такий самий, як і в інших β -адреноблокаторів. Основні позитивні ефекти β -адреноблокаторів

реалізуються через β_1 -адренорецептори. Відсутність взаємодії бісопрололу з β_2 -адренорецепторами дозволяє уникнути впливу даного медикаменту на функцію легень, периферичний кровообіг, вміст ліпідів сироватки крові. Стимуляція β_2 -адренорецепторів призводить до дилатації бронхів. Застосування неселективних або β -адреноблокаторів з низькою β_1 -селективністю [69] має певний ризик у пацієнтів зі схильністю до бронхообструкції (хронічний обструктивний бронхіт, бронхіальна астма). Бісопролол не спричинює достовірних змін у ліпідному складі сироватки крові, включаючи холестерин, при довготривалому прийманні. У пацієнтів з діабетом типу 2 при призначенні бісопрололу не виникає потреби в додатковому моніторингу або коригуванні дози пероральних антидіабетичних препаратів [232, 264].

Упродовж останніх років за допомогою багатоцентрових рандомізованих досліджень значно поглибилися розуміння фармакодинамічних і фармакокінетичних ефектів та метаболічних впливів β -адреноблокаторів. Також із позиції доказової медицини кардіоселективні β_1 -адреноблокатори вважаються універсальними кардіопротекторними засобами, ефективність яких встановлена за результатами нещодавно закінчених досліджень [199, 203].

Крім фармакологічних властивостей, суттєве значення для вибору препарату має співвідношення вартості та ефективності лікування. За властивістю поліпшувати прогноз виживання β -адреноблокатори можуть виявитися [179] навіть більш ефективними, ніж інгібітори АПФ. У західних країнах підраховали, що застосування оригінального бісопрололу зменшує загальні витрати, пов'язані з лікуванням хронічної серцевої недостатності, на 5–10 %. Вартість допомоги пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю, для лікування яких застосовують цей препарат, знижується передусім завдяки зменшенню частоти й витрат на госпіталізації. В Україні системи покриття витрат хворих із хронічною серцевою недостатністю на придбання життєво необхідних ліків до цього часу практично не існує. У зв'язку з цим слід визначити, що для поліпшення прогнозу виживання хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні лікування різними β -адреноблокаторами (бісопрололом, метопрололом і карведілолом), визначальним фактором «витратної ефективності» (cost-effectiveness) залишається вартість препарату. За цим критерієм застосування бісопрололу є більш вигідним, ніж використання інших оригінальних β -адреноблокаторів [143].

Результати порівняльного рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження VIMS — Bisoprolol International Multicenter Study (міжнародне багатоцентрове дослідження застосування бісопрололу) — свідчать, що бісопролол більш ефективний, ніж атенолол у пацієнтів молодого віку та курців [251].

Проведений у даному розділі нашої дисертаційної роботи аналіз сучасної літератури свідчить, що біпролол (бісопролол) є ефективним медикаментом для лікування артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, застійної серцевої недостатності незалежно від етіології захворювання

. Препарат добре переноситься пацієнтами різного віку, має високу β_1 -селективність при застосуванні в терапевтичних дозах та протягом усього періоду лікування, Даний препарат має високу біодоступність, добре переноситься хворими. Тому біпролол широко застосовують для лікування захворювань серцево-судинної системи. У той же час слід підкреслити, що негативна дія біпрололу на обмін речовин (метаболічні порушення), структуру епітеліальних і сполучнотканинних клітин, на судини і нерви пародонту (і, зокрема, ясен) не були предметом спеціальних досліджень.

1.2.2. Клініко-фармакологічні властивості кверцетину та тіотриазоліну

В останні роки спостерігається підвищений інтерес до вільнорадикальної патології та шляхів її корекції антиоксидантами [231]. Антиоксиданти це велика група біологічно активних сполук, які не тільки взаємодіють з ліпідними радикалами, але й впливають на процес регенерації активних форм кисню, реактивуючи ферментні структури, що гальмують процеси вільнорадикального утворення. Спектр дії антиоксидантів досить різноманітний і обумовлений, в основному, їх захисними функціями, вираженими в здатності нейтралізувати негативну дію вільних радикалів [9, 16, 20, 52, 57, 114, 121]. Інший механізм, можливо не менш суттєвий, заключається в активації різноманітних ферментів і генів, відповідальних за синтез природних антиоксидантних структур макроорганізму [44, 45].

Перебіг процесів утворення вільних радикалів в організмі регулює ендогенна антиокислювальна система, яка представлена: 1) ферментними антиоксидантами (супероксиддисмутазою, глутатіонпероксидазою, каталазою і глутатіотрансферазою), 2) низькомолекулярними компонентами (флавоноїдами, стероїдними гормонами, тироксином, аскорбіновою кислотою і вітамінами А,Е,К), 3) макромолекулярними неферментативними компонентами (церулоплазміном, гемопоексином і гаптоглобіном). В організмі завжди присутній антиоксидантний статус, який регулює динамічне співвідношення між факторами, що підсилюють процеси перекисного окислення, і системою захисту, що протидіють одна одній [9, 53]. Ферментна антиокислювальна система організму діє в тісному зв'язку з неферментативною ланкою. Одні антиоксиданти є гідрофобними, інші – гідрофільними. Тому комплексна антиокислювальна дія дає можливість одночасного захисту клітин від продуктів вільнорадикального пошкодження як у водному, так і в ліпідному середовищі.

Однією з найпоширеніших груп лікарських препаратів, що володіє потужним антиоксидантним ефектом є група флавоноїдів [204, 206]. Флавоноїдами є поліфенольні з'єднання, які широко поширені в природі. Існує більше 4000 флавоноїдів, багато з яких знаходяться у фруктах, овочах, рослинах і напоях (чай, кава, дуб, виноград, глід, ромашка, цитрусові, пиво, вино та ін.). Флавоноїди викликають великий інтерес через їх потенціал

позитивного впливу на здоров'я людини. Вони мають антимуtagenний, противірусний, протиалергічний, антиагрегатний, антибактеріальний, протизапальний, імуностимулюючий, бактерицидний, протипухлинний, ангіопротекторний та протинабряковий ефект [57, 75, 84, 117].

Одним з найбільш перспективних антиоксидантів рослинного походження, що набуває широких показів до застосування, є визнаний на сьогодні кверцетин, який за своєю активністю поступається лише синтетичному убіхінону [207]. Кверцетин володіє значним спектром фармакологічних ефектів і широко застосовується в медицині. Його антиоксидантна дія обумовлена здатністю гасити вільні радикали, знищувати продукти пероксидації. Причому блокування вільнорадикальної ліпопероксидації пов'язано не тільки зі структурними особливостями препарату, але і з його здатністю взаємодіяти з мембранами і проникати через їх ліпідний шар [41].

Кверцетин (3,5,7,3',4' - пентаоксифлавоон) відноситься до рослинних барвників флавоноїдної будови і був одержаний вперше у 1854 році із флавоноїдного глікозиду кверцетрину. На основі наукових досліджень флавоноїдних сполук, проведених Харківським науково-дослідним хіміко-фармацевтичним інститутом (ХНДХФІ), у 60-х роках минулого сторіччя в СРСР кверцетин був запроваджений до медичного застосування [126].

Застосування кверцетину у медичній практиці показало, що він є активним компонентом антиоксидантної системи, захищає біологічні мембрани від деструкції у вільно-радикальному окисленні (ВРО) та перекисному окисленні ліпідів (ПОЛ). Під його впливом зберігаються життєво важливі константи гомеостазу: pO_2 , pCO_2 , pCl , кислотно-лужна рівновага, транспорт калію/натрію сарколемою, рівні цАМФ і цГМФ в цитоплазмі клітини, активність ВРО, ПОЛ та їх кінцевих продуктів (малоновий діальдегід). Кверцетин проявляє комплексоутворюючі властивості з важкими металами і радіонуклідами (свинцем, ртуттю, стронцієм), що сприяє їх виведенню з організму [89, 97, 108, 115, 120].

Доведено, що кверцетин проявляє репаративні, противірусні, імуностимулюючі властивості, покращує обмін речовин, нормалізує кровообіг, діяльність печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, впливає на дію різних ферментів, обмін ейкозаноїдів та ін. [127].

У результаті експериментального і клінічного вивчення кверцетину в гранулах встановлена різнобічна його дія на організм людини: ранозагоювальна, жовчогінна, протизапальна, кардіо- та гепатопротекторна, детоксуюча, антиоксидантна, мембранопротекторна, протиалергічна, протипроменева та ін. [126-128].

Результати показали, що кверцетин і його арабінорамнозид підвищують неспецифічну резистентність організму до інфекції і в механізмі їх дії суттєве значення має активація макрофагів. Встановлено, що у гранул кверцетину вплив на неспецифічну резистентність значно вищий ніж у окремих складових гранул [75, 113].

Біофлавоноїд кверцетин має також протизапальну дію. Він уповільнює утворення багатьох продуктів, які супроводжують запалення. Цей ефект обумовлений блокадою ферменту 5-ліпоксигенази – ключового ферменту біотрансформації арахідонової кислоти [240]. Під впливом 5-ліпоксигенази в результаті перетворення арахідонової кислоти утворюються лейкотрієни, які володіють у сотні разів більшою запальною дією, ніж гістамін. Вони в значній мірі індукують хемотаксис і хемокінез поліморфноядерних лейкоцитів, підвищують проникність кровоносних і лімфатичних судин.

Пригнічення ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти є одним із засобів гальмування запального процесу. Кверцетин сприяє збільшенню концентрації протизапальних цитокінів, особливо ІЛ-10, знижує швидкість вивільнення гістаміну та інших біологічно активних речовин із тучних клітин (мастоцитів), базофілів, нейтрофілів і макрофагів, виказуючи тим самим протизапальний ефект [41].

Кверцетин знижує проникність капілярів і збільшує резистентність судинної стінки, розширює судини, знижує тонус гладкої мускулатури, володіє спазмолітичною активністю. Кверцетин захищає мембрани клітин, блокуючи дію ферменту альдозоредуктази, відповідального за розвиток цілої низки захворювань, і вільних радикалів екзогенного та ендогенного походження. Володіючи антиоксидантним і мембраностабілізуючим впливом на сполучну тканину судин, кверцетин зміцнює судинну стінку, знижує її проникність. Кверцетин перешкоджає виробленню гістаміну і серотоніну, знижує набряки, ефективно ліквідує потенційну загрозу серцю, внаслідок дії холестерину. Він охороняє ліпопротеїди низької щільності від окислення, знижуючи вигогідність їх накопичення в стінках артерій і всієї судинної системи. Регулярне споживання кверцетину значно знижує ризик виникнення серцево-судинних захворювань [52, 53].

Гранули кверцетину з успіхом пройшли клінічні випробування в стоматології при лікуванні пародонтозу та в щелепно-лицевій хірургії [31].

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології НМУ імені О.О. Богомольця проводяться дослідження, присвячені вивченню фізико-хімічних, квантово-хімічних, фармакологічних, біохімічних властивостей метаболітичних препаратів [206, 207]. Квантово-хімічними експериментами визначено електронні характеристики молекул кверцетину і тіотриазоліну [58, 84, 201], розмір кутів між зв'язками, розподіл електронної щільності зовнішніх валентних електронів й електростатичного потенціалу в молекулах, загальна енергія молекул, електронна енергія, енергія між'ядерної взаємодії, заряди на атомах, значення дипольного моменту молекул, встановлена локалізація та енергії вищої зайнятої і нижчої вакантної молекулярних орбіталей (ВЗМО, НВМО), значення абсолютної жорсткості методом РМЗ. Виділено структурні елементи сполук, що беруть участь у формуванні зв'язків з рецепторами й елементами біомембран. За допомогою програми PASS Inet здійснено прогноз активності досліджених метаболітичних речовин.

Квантово-фармакологічні дослідження [58] властивостей молекули кверцетину з фізико-хімічних позицій обґрунтовують різнобічну

фармакодинаміку й фармакотерапевтичний спектр препарату й дозволили встановити, що він належить до м'яких реагентів, має нуклеофільні властивості, може реагувати з лужними, ненасиченими й ароматичними сполуками. Значення енергії НВМО кверцетину дає підстави віднести його до відновників, що деякою мірою пояснює антиоксидантні властивості цього препарату.

Важливою особливістю дії кверцетину є відновлення в тканинах рівня оксиду азоту, втраченого при опроміненні або ішемії. На культурі ендотеліальних клітин, з безпосереднім вимірюванням рівня оксиду азоту, було встановлено, що кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в середовищі [134, 135].

Захисна дія препарату також пов'язаний з тим, що він запобігає збільшенню рівня внутріклітинного Ca^{++} в тромбоцитах та значно зменшує їх агрегацію і здатність до тромбоутворення. Кверцетин відновлює механізми активного транспорту Ca^{++} в саркоплазматичний ретикулум, що також зменшує концентрацію цього іона в цитоплазмі клітини [126].

Експериментальні і клінічні дослідження показали, що лікарські форми кверцетину зменшують реперфузійне ушкодження міокарду при тимчасовій ішемії та інфаркті, попереджують розвиток феномену не відновлення кровотоку в коронарних судинах, покращують гемодинаміку, зменшують об'єм некрозу міокарда та проявляють протиаритмічну дію [134, 146, 147]. Важливими є антигіпоксичні властивості кверцетину [41]. Антигіпоксичну дію флавоноїдів пов'язують [201, 202] з їх антиоксидантними властивостями, що реалізуються в стабілізації ліпідного матриксу мембран та оновленні функціональної активності клітин. Особлива роль відводиться антиліпооксигеназним властивостям кверцетину, що дозволяють в умовах гіпоксії знизити вміст в тканинах таких високо агресивних ендогенних прогіпоксантів, як лейкотриєни. Антиоксидантна дія кверцетину обумовлена властивістю "гасити" вільні радикали, що утворюються в результаті перекисного окислення. Біофлавоноїди виступають також у ролі сквенджерів для вільних радикалів, усуваючи продукти пероксидації, та захищають ліпідний бішар клітинних мембран від пошкодження [25, 121].

Можливо, що механізм антигіпоксичної дії препаратів кверцетину пов'язаний з властивістю біофлавоноїдів поліпшувати енергетичний обмін клітин, активізувати енергосинтезуючі функції мітохондрій, активувати власні ферменти антиоксидантного захисту, зокрема, супероксиддисмутазу та каталазу, інгібувати синтез тромбоксану, а також підсилювати синтез простагліцинів, зменшувати рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності [202].

Одним із широко розповсюджених метаболічних препаратів (використовується у клінічній практиці з 1994 року) є високоефективний вітчизняний препарат тіотриазолін [морфоліній-3-метил-1,2,3-тріазолін-5-міацетат]. Завдяки антиоксидантній, мембраностимулюючій, протиішемічній, імуномодельючій, протизапальній та стимулюючій регенерацію клітин дії тіотриазолін застосовують у кардіології, гастроентерології, неврології,

офтальмології, нефрології, ревматології та педіатрії [42, 45, 71, 87, 92, 103, 138, 142, 187]. Доведена також клінічна ефективність місцевого застосування тіотриазоліну у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту [28]. Дослідження А.В. Борисенко і співавт. [28] довели пародонтопротекторну дію тіотриазоліну. Так, при включенні до комплексної медикаментозної терапії препарату тіотриазоліну було відмічено більш значне пригнічення проявів запалення та дистрофічно-запального процесу в пародонті. Гігієнічний індекс за Федоровим-Володкіною становив у середньому $1,3 \pm 0,2$; проба Шіллера-Писарєва була слабо позитивною у 5% хворих. Індекс ПМА у хворих на генералізований пародонтит I-II ступеня становив у середньому $24,5 \pm 0,55\%$. Стійкість судин ясен була значно підвищена, вакуумна гематома утворилась у середньому через $28,5 \pm 1,7$ с.

Тіотриазолін також є кардіопротектором прямої дії, що володіє цитопротекторним ефектом, який реалізується на клітинному рівні й безпосередньо впливає на ішемізовані кардіоміоцити [42, 125].

На сьогодні захищено понад 20 кандидатських і докторських дисертацій за спеціальністю «Кардіологія», в яких показано високу ефективність застосування тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на стенокардію, інфаркт міокарду, постінфарктний кардіосклероз, серцеву недостатність, АГ [14, 45, 49, 78, 105, 106, 108, 156, 160, 169, 183].

Висока ефективність тіотриазоліну в лікуванні серцево-судинних захворювань пояснюється його регуляторним впливом на енергетичний метаболізм і потужним антиоксидантним ефектом [17]. Уперше здатність тіотриазоліну впливати на енергетичні процеси в міокарді була встановлена на доклінічному етапі дослідження препарату й детально висвітлена в дисертаційній роботі В.С. Тишкіним [183]. У низці робіт показано вплив тіотриазоліну на енергетичний обмін, порушення якого є лімітуючою ланкою патогенезу багатьох патологічних станів [43, 45, 47-50, 71-74, 104-107, 150, 152, 174].

Цікавою є екстраполяція механізму дії тіотриазоліну щодо інших кардіопротекторів. Одним із таких препаратів є триметазидин, що інгібує 3-кетоацил-КоА-тіолазу- фермент окислення жирних кислот, тим самим знижуючи рівень жирних кислот [199, 201]. Однак, незначно пригнічуючи карнітин-пальмітоїлтрансферазу I типу (значно слабше порівняно з аміодароном), триметазидин не збільшує захвату й окислення пірувату, не проявляє антиоксидантних властивостей, що, очевидно, зумовило відсутність позитивного результату застосування цього препарату при інфаркті міокарда, як показало багатоцентрове міжнародне подвійне сліпе рандомізоване дослідження EMIP-FR [The European Myocardial Infarction Project – Free Radicals], що включало майже 20 тис. пацієнтів [76].

Окрім коригуючого впливу на енергетичний метаболізм, тіотриазолін володіє високою антиоксидантною активністю. У численних дослідженнях *in vitro* було показано, що у діапазоні концентрацій 10^{-5} – 10^{-7} М він знижує концентрацію таких активних форм кисню (АФК), як супероксидрадикал і

пероксинітрит [16, 17]. Така дія тіотриазоліну зумовлена наявністю у його структурі тіогрупи, що надає усій молекулі високих відновлювальних властивостей і здатна приймати від АФК електрони, причому сірка в тіогрупі переходить із двох- до чотирьохвалентного стану.

Тіотриазолін не лише захоплює АФК за рахунок потужних відновлювальних властивостей тіольної групи, а й здатен гальмувати основні шляхи їх утворення. Насамперед препарат зменшує утворення АФК у мітохондріях завдяки утилізації відновлених форм піридин-нуклеотидів і збереженню окислювальної продукції енергії, а також нормалізації обміну аденілових нуклеотидів у ксантиноксидазній реакції і гальмуванню перетворення ксантиндегідрогенази в ксантинооксидазу під впливом окислювальної дії АФК [43]. Тіотриазолін обмежує вироблення АФК мітохондріями як за рахунок прямої інгібуючої дії на НАДН-оксидазні системи мітохондрій, так і зменшення активуючого впливу метаболічного ацидозу на ці системи. Знижуючи гіперпродукцію таких АФК, як супероксидрадикал і пероксинітрит, він запобігає окислювальній модифікації білкових структур рецепторів, іонних каналів, ферментів і факторів транскрипції. На сьогодні найповніше вивчено протекторну дію тіотриазоліну щодо сульфгідрильних груп цистеїнових і метіонінових фрагментів білкових молекул. Цей препарат конкурує з такими структурами за супероксидрадикал, у результаті чого запобігає як зворотній, так і незворотній модифікації [170, 183].

Так, інгібування зворотної модифікації запобігає утворенню -S-S- зв'язку в цистеїнових ділянках Na^+/K^+ -АТФази, зменшуючи втрату чутливості ферменту до регулюючої дії АТФ [204]. Зниження утворення -S-S- зв'язків у молекулі ксантиндегідрогенази під впливом тіотриазоліну запобігає її перетворенню в ксантинооксидазу й утворенню АФК. Більш значуща за ефективністю його дія реалізується відносно незворотної модифікації під впливом АФК сульфгідрильних груп низки білкових молекул. Тіотриазолін гальмує утворення незворотних сульфоксидів і сульфонових груп, що легко піддаються окисленню. Гальмуючи незворотну окислювальну модифікацію сульфгідрильних груп цистеїнових фрагментів білкових молекул, він нормалізує зсуви red-oxi –регуляції в умовах оксидативного стресу. Передусім тіотриазолін запобігає порушенню рівноваги тіосульфідної системи за умови гіперпродукції АФК, забезпечуючи такі функції, як передачу клітинного сигналу через рецепторно-іонноформний комплекс, зберігаючи активність білків, ферментів і факторів транскрипції.

На підставі проведених квантово-фармакологічних досліджень [204] з'ясовані особливості молекули тіотриазоліну, які мають суттєве значення у прояві фармакологічної активності, а також для розробки фармацевтичних форм медикаменту й встановлення первинної молекулярної реакції цього препарату. Завдяки наявності в молекулі тіотриазоліну як електрофільних центрів (атоми вуглецю карбоксильних груп, атом азоту N1 гетероциклу), так і нуклеофільних центрів (атоми кисню карбоксильних груп, неподілені електронні пари атомів азоту, сірки й вуглецю в гетероциклі) ця сполука

може взаємодіяти з відповідними центрами пептидів – при електростатичному або дисперсійному характері взаємодії субстратів. Завдяки наявності атомів азоту й, особливо, атомів кисню карбоксильної групи, молекула тіотриазоліну може утворювати також водневі зв'язки з відповідними центрами молекул білків і пептидів. Досить суттєва конформаційна лабільність молекули тіотриазоліну й помітна різниця електронодонорних властивостей різних конформерів (які проявляються у змінах в розподілі їх електронних пар) свідчать, що молекули цієї сполуки шляхом конформаційних перетворень можуть ефективно «підстроюватися» під просторову будову відповідних фрагментів білків і досить ефективно з ними взаємодіяти. При такій взаємодії є два важливих чинники, що спричиняють фармакологічну дію препарату: це по-перше, просте просторове «блокування» окремих фрагментів і реакційних центрів білків, рецепторів, каналів, тощо; по-друге, при взаємодії тіотриазоліну з білками, мембранами можливо утворення досить стійких комплексів, що можуть викликати зміни в конформаційних станах субстратів (наприклад, змінювати ступінь згорнутості того чи іншого білка в глобули тощо). Суттєво змінюється будова й властивості аніонної форми тіотриазоліну. Особливо це стосується можливості утворення двох різних депротонованих форм – з наявністю в молекулі або NH, або OH зв'язків.

Під час дослідів *in vitro* при моделюванні оксидативного й нітрозивного стресів реактивом Фентона й надлишком нітропрусиду було встановлено [204], що тіотриазолін у концентраціях 10^{-5} – 10^{-7} М запобігає окисленню цистеїну й утворенню цистеїнсульфоксиду, а також гальмує продукцію нітротирозину. З огляду на це було висунуто гіпотезу, згідно з якою препарат запобігає незворотній інактивації фактора транскрипції NF-карра В, захищаючи від надлишку АФК чутливі рештки цистеїну – Cys 252, Cys 154 і Cys 61 у його ДНК-зв'язуючих доменах. Крім того, тіотриазолін може брати участь у відновленні цих груп при зворотній інактивації, відіграючи роль Redox Faktor-1 [17, 105, 181].

Гальмуючи окислювальну інактивацію фактора транскрипції NF-карра В надлишком АФК, тіотриазолін підсилює активацію експресії редокс-чутливих генів, необхідних для захисту клітин від токсичних ефектів оксидативного стресу. Серед цих генів [254, 270] виявлено гени, відповідальні за синтез супероксиддисмутази, що описано в роботах, де переконливо показано вплив тіотриазоліну на підвищення активності супероксиддисмутази в умовах ішемії та інших екстремальних станів організму [156, 157, 169, 183]. Іншим механізмом підвищення активності цього ферменту може бути захист тіотриазоліном металопротейнового комплексу СОД, що містить мідь, цинк чи марганець, від надлишку пероксинітриду [204].

Дослідженням останніх років [17, 125, 207] підтверджено, що тіотриазолін володіє антиоксидантними, кардіотропними, протиішемічними, мембраностабілізуючими, гепатотропними та імуномодельючими фармакологічними властивостями. В механізмі його терапевтичної дії

виділяють наступні основні напрямки: 1. Активація системи антиоксидантного захисту організму шляхом: а) гальмування процесу ПОЛ в ішемізованих ділянках міокарда; б) реакційної властивості до зв'язування з активними формами кисню і вільними радикалами ліпідів завдяки наявності в структурі молекули тіолу сірки; в) попередження ініціювання утворення активних форм кисню за рахунок реактивації ключових ферментів системи антиоксидантного захисту організму – супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази. 2. Вплив на енергетичний обмін, який характеризується підвищенням компенсаторної активації анаеробного гліколізу, нормалізацією процесів окислення в циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного резерву аденизинтрифосфornoї кислоти. 3. Попередження пошкодження і загибелі гепатоцитів, зниження вираженості жирової інфільтрації та розповсюдження централобулярного некрозу печінки, активація процесів репаративної регенерації гепатоцитів, прискорення синтезу та виділення жовчі з нормалізацією її хімічного складу. 4. Регуляція білкового, ліпідного і вуглеводного обміну речовин, що зумовлює можливість застосування препарату для лікування дистрофічних процесів в органах, зокрема в печінці та міокарді.

Зазначені вище терапевтичні ефекти дії тіотриазоліну були патогенетично обґрунтовані і детально вивчені у щурів зі САГ [80, 204]. Дослідженням М.І.Загороднього і співавт. [80] встановлена підвищена системна активність вільнорадикального переокислення ліпідів в організмі щурів зі спонтанною гіпертензією (інтегруюче середовище організму – плазма крові та тканини печінки) та, вірогідно, як наслідок цього – наявність структурно-функціональних порушень в мембранах кардіоміоцитів, пов'язаних з субстратним дефіцитом тих фракцій ліпідів у структурі фосфоліпідів, які найбільш легко переокислюються. М.І.Загородній і співавт. [80] прийшли до висновку, що застосування тіотриазоліну у щурів зі САГ в якості кардіо- та гепатопротекторного засобу є патогенетично обґрунтованим і спрямованим на корекцію виявлених порушень вільнорадикального гомеостазу в організмі і, внаслідок цього, покращення функціонального стану серцево-судинної системи та печінки.

Здійснений у цьому розділі дисертації аналіз літератури дозволяє прийти до висновку, що тіотриазолін активує власні біоенергетичні процеси у клітині, спрямовуючи їх по природному фізіологічному шляху, знижуючи активність радикал-ініціюючих реакцій та координуючи реакції циклу Кребса. Проте, слід зауважити, що структурні прояви зазначеної метаболічної дії тіотриазоліну щодо пародонту (і, зокрема, ясен) не були предметом спеціальних досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення поставленої мети і задач дисертаційної роботи були проведені експериментальні випробування на щурах, а також патоморфологічні, клінічні, лабораторні і статистичні дослідження щодо хворих на генералізований пародонтит і есенціальну артеріальну гіпертензію.

2.1. Методики експериментальних досліджень.

Для досягнення поставленої мети даної наукової роботи були проведені експериментальні (доклінічне випробування дії препаратів) дослідження. Експериментальне дослідження було виконане на молодих (100 добових) статевозрілих 60 щурах – самцях лінії SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) масою 160 ± 20 г, які перебували в стандартних умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Щурів лінії SHR отримують шляхом схрещення 2 трансгенних штамів. Один з них має ендогенний промотор ангіотензиногену людини, а інший – ендогенний промотор реніну людини [203, 327]. У таких щурів розвивається спонтанна артеріальна гіпертензія, яку визначають за клінічними параметрами та патофізіологічними механізмами. Щурів лінії SHR широко використовують в експериментах з артеріальної гіпертензії, оскільки загальновізнано, що це дозволяє отримувати найбільш вірогідні висновки щодо наявності гіпотензивної активності нових фармацевтичних препаратів [80, 203, 234, 238, 239, 250, 280, 281, 283, 300].

Задіяні в експерименті тварини (табл. 2.1) були поділені на 6 груп (по 10 щурів в кожній групі): 1 – контрольна група; 2 – група щурів, яким вводили тіотриазолін; 3 – група щурів, яким вводили кверцетин; 4 – група щурів, яким вводили біпролол; 5 – група щурів, яким вводили біпролол з кверцетином; 6 – група щурів, яким вводили біпролол з тіотриазоліном. Всі препарати вводили з їжею щодобово (тіотриазолін та кверцетин в дозі 25 мг/кг; біпролол в дозі 20 мг/кг). Тривалість експерименту 90 днів. Окрему групу склали 5 нормотензивних щурів-самців лінії WKR (Wistar Kyoto Rats).

Таблиця 2.1.

Кількісний розподіл тварин в експериментальних групах

Щури лінії SHR						Нормотензивні щури лінії WKR
1 група (контроль)	2 група (тіотриазолін)	3 група (кверцетин)	4 група (біпролол)	5 група (біпролол + кверцетин)	6 група (біпролол + тіотриазолін)	Окрема контрольна група

10 щурів	10 щурів	10 щурів	10 щурів	10 щурів	10 щурів	5 щурів
Разом: 60 щурів						5 щурів

Артеріальний тиск у щурів вимірювали на хвостовій артерії за допомогою плетизмографа. До початку експерименту артеріальний тиск у нормотензивних щурів становить у середньому $104,5 \pm 5,5$ мм рт. ст. і практично не змінювався по закінченню терміну спостережень (через 90 днів – $108,6 \pm 5,6$ мм рт. ст.). У щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) першої групи (контроль) артеріальний тиск дорівнював $152,5 \pm 5,5$ мм рт. ст. і також майже не змінювався через 90 днів ($157,2 \pm 5,3$ мм рт. ст.). Ці обидва значення були істотно вищими, ніж відповідні показники у нормотензивних щурів ($p < 0,05$). Застосування біпрололу упродовж 90 днів (четверта група) призводило до зменшення середнього значення артеріального тиску у щурів лінії SHR із $148,5 \pm 6,5$ (перша доба експерименту) до $120,5 \pm 5,5$ мм рт. ст. Таке зменшення артеріального тиску у щурів із САГ в умовах застосування біпрололу було статистично вірогідним. Ізольоване застосування тіотриазоліну та кверцетину (друга та третя групи) не впливало статистично значуще на показники артеріального тиску у щурів із САГ. В умовах комбінованого впливу біпрололу з метаболітними препаратами (5 та 6 групи) встановлено, що застосування тіотриазоліну викликало додаткове помірно статистично недостовірне зниження артеріального тиску, а кверцетин не впливав на цей показник.

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили відповідно до положення «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), а також керувалися Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовують для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1985). Проведені експериментальні та клінічні наукові дослідження відповідають морально-етичним вимогам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ, законам України та етичному кодексу лікаря України. Відповідність цих положень підтверджена комітетом з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 67 від 28.11.12 р.).

Забір тканин для дослідження проводили після декапітації щурів за умов дії ефірного наркозу. Обробку матеріалу для електронномікроскопічного та гістологічних (забарвлення напівтонких зрізів толуїдиновим синім, забарвленням гістологічних зрізів гематоксиліном та еозином) досліджень здійснювали за загальноприйнятими методиками. Ультратонкі зрізи вивчали і фотографували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125 К. Електронномікроскопічне дослідження виконано на базі відділу електронної мікроскопії (науковий керівник – професор Л.О. Стеченко) Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Ультратонкі зрізи вивчали і фотографували за

допомогою світлового мікроскопа «Olympus BX51» з цифровою камерою «Olympus C3030».

2.2. Методики клінічних досліджень.

Для вирішення поставленої наукової задачі при виконанні клінічної частини роботи було обстежено (табл.2.2) 75 пацієнтів, (з них 46 чоловіків і 29 жінок), хворих на генералізований пародонтит та супутню есенціальну артеріальну гіпертензію I та II ступеню (I-II стадії), які одержували біпролол та тіотриазолін. Біпролол був призначений у дозі 10 мг на добу, а тіотриазолін був призначений, у таблетованій формі по 200 мг тричі на добу упродовж 30 діб.

Окрему клінічну і, одночасно, контрольну групу I склали 25 пацієнтів, хворих на генералізований пародонтит та супутню есенціальну артеріальну гіпертензію, які в свій час одержували різноманітну антигіпертензивну терапію і були охоплені диспансерним стоматологічним наглядом (але їм не був призначений біпролол та/чи тіотриазолін). До контрольної групи II увійшли 5 практично здорових волонтери (зокрема, без клінічних ознак генералізованого пародонтиту і артеріальної гіпертензії). Всі пацієнти основної та контрольних клінічних груп були віком від 23 до 44 років.

Таблиця 2.2.

Кількісний розподіл пацієнтів

Основна група	Контрольні групи	
	I (звичайне антигіпертензивне лікування)	II (норма, волонтери)
біпролол + тіотриазолін		
75 пацієнтів	25 пацієнтів	5 пацієнтів

Усім хворим на генералізований пародонтит та есенціальну артеріальну гіпертензію основної та I контрольної групи було проведене комплексне обстеження стану пародонта. Воно включало ретельне обстеження стану тканин пародонта, оцінку суб'єктивного та об'єктивного статусу хворих. Контрольний огляд пацієнтів з комплексним обстеженням здійснювали після проведеного курсу комплексного лікування в найближчі (10-15 днів) та віддалені (6, 12, 18 місяців) терміни спостереження.

Для постановки діагнозу захворювання пародонта була використана загальноприйнята в Україні класифікація М.Ф. Данилевського (1994). При комплексному обстеженні у пацієнтів ретельно збирали скарги та визначали анамнестичні дані стосовно розвитку захворювання пародонта і загального стану пацієнтів. Виявляли всі місцеві подразники тканин пародонта, які сприяли виникненню дистрофічно-запальних стану в пародонті – генералізованого пародонтиту. Клінічними дослідженнями оцінювали стан

ясен: наявність і виразність гіперемії, набряку, кровоточивості, виразкування, зміни форми ясенних сосочків та маргінальних ясен тощо.

Для об'єктивної оцінки гіперемії ясен використовували пробу Шіллера-Писарєва [148] ступінь та характер кровоточивості ясен встановлювали за допомогою зондування та враховуючи анамнез захворювання. Ступінь кровоточивості ясен оцінювали наступним чином [141]: 0 – кровоточивість відсутня, 1 – слабка кровоточивість (одна крапля при зондуванні), 2 – значна кровоточивість при зондуванні, 3 – спонтанна кровоточивість.

Оцінку гігієнічного стану порожнини рота проводили за допомогою гігієнічного індексу за Green-Vermillion [268]. Для визначення ступеню запалення ясен використовували індекс РМА [306]. Цілісність ясенної борозни визначали за допомогою формалінової проби [306]. Для об'єктивної оцінки стану пародонта використовували пародонтальний індекс РІ [311].

Для визначення наявності та глибини пародонтальних кишень використовували градуйований зонд, виміри проводили з 4-х боків зуба. Проводили оцінку кількості та характеру (серозний, серозно-гнійний) ексудат, який виділявся з пародонтальних кишень. Виявляли та оцінювали ступінь патологічної рухомості зубів за Д.А.Ентіним [225], наявність над – та під'ясенного зубного каменю. Травматичну оклюзію виявляли за допомогою копіювального паперу та проводили її оцінку в центральній, бокових, передній, задній тощо оклюзії.

Стан кісткової тканини, глибину патологічного процесу, характеру патологічних змін у кістковій тканині альвеолярного відростка, а також оцінку стану тканин пародонта при вивченні віддалених результатів проводили за допомогою внутрішньоротової та панорамної рентгенографії [161; 220].

Для визначення стану резистентності кровоносних капілярів застосували вакуумну пробу за В. І. Кулаженком [111].

Паралельно з клінічним обстеженням проводили лабораторні методи дослідження: визначення міграції лейкоцитів у ротову порожнину за методикою М.А.Ясиновського; цитологічне та мікробіологічне (бактеріоскопічне) вивчення мікрофлори пародонтальних кишень [26].

За результатами клінічного обстеження, підтвердженими стандартними показниками та індексами, з групи хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (постановка діагнозу та антигіпертензивна терапія здійснені у денному стаціонарі ДЗ ДТГО ДКЛ №2 ст. Київ ПЗЗ) були відібрані 75 осіб, яким поставлений діагноз генералізованого пародонтиту I-II ступеня та проведене комплексне лікування, за визначеною у даному дослідженні схемою.

Для морфологічного аналізу був проведений забір тканин ясен при проведенні корекції ясенного краю під час комплексного лікування та під'ясенного кюретажу. Тканини ясен забирали до комплексного лікування, а також через 10-15 днів та через 6 місяців після комплексного лікування, за умов місцевого знеболювання 2 % розчином лідокаїну у 15 пацієнтів (

10 пацієнтів основної групи; 5 пацієнтів I контрольної групи). Біоптати від 3 волонтерів II контрольної групи забирали за таких же умов одноразово.

Матеріал (головним чином верхівки міжзубних ясенних сосочків) заключали в епоксидні блоки (суміш епону з аралдітом). З цих блоків виготовляли напівтонкі та ультратонкі зрізи. Ультратонкі зрізи вивчали і фотографували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К. Електронномікроскопічне дослідження виконано на базі відділу електронної мікроскопії (науковий керівник – професор Л.О. Стеченко) Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Напівтонкі зрізи вивчали і фотографували за допомогою світлового мікроскопа «Olympus BX51» з цифровою камерою «Olympus C3030».

2.3. Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів стандартного пакету програм Microsoft Excel і Statistica 8.0 Copyright@Stat Soft.Inc.1984-2008 із застосуванням методів варіаційної статистики шляхом визначення середньої арифметичної величини (M) для кожного ряду, середнього квадратичного відхилення і величини квадратичної похибки (m). Наявність достовірної різниці між середніми арифметичними двох варіаційних рядів визначали за допомогою параметричного t- критерію Стьюдента. Різницю оцінювали, як достовірну, починаючи зі значення $p < 0,05$ [132; 180; 226].

РОЗДІЛ 3

Патологічний стан ясен при артеріальній гіпертензії в експерименті у тварин за умов застосування біпрололу; порівняльна характеристика його фармакологічної корекції тіотриазоліном та кверцетином

3.1. Вплив біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину на структурні зміни епітелію та сполучної тканини ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією

Нами встановлено що для щурів лінії SHR (1 група) типовим є порушення цілісності судинної стінки, крововиливи на тлі некротичних і апоптозних змін (Рис.3.1.1.) а також спазм дрібних артерій (Рис.3.1.2.) та артеріол власної пластинки слизової оболонки ясен.

Цитоплазма апоптозних фібробластів виглядає електроннощільною та виповнена дрібногранулярним матеріалом, що формує скупчення округлої та полігональної форми. Мітохондрії характеризуються нерівномірністю розмірів і щільності матриксу міжмембранного, внутрішньокристого і міжкристого просторів; руйнуванням мітохондріальних крист; порушенням (іноді обширним) цілісності внутрішньої та зовнішньої мітохондріальних мембран.

Ядра апоптозно видозмінених клітин відзначаються надвисоким ступенем конденсації хроматину, мають глибокі інвагінації та перетяжки, які на більш пізніх стадіях уможливають їх фрагментацію.

Опісля фрагментації цитоплазми на апоптозні тіла окремі фрагменти ядра (з неушкодженою нуклеолою) потрапляють в різні апоптозні тіла, зберігаючи характерну структурну організацію хроматину. Ці електроннощільні апоптозні тіла виразно контурують на фоні рештків електроннопрозорої цитоплазми набряклих, вакуолізованих, із зруйнованою плазмолемою некротичнозмінених клітин (Рис.3.1.1.).

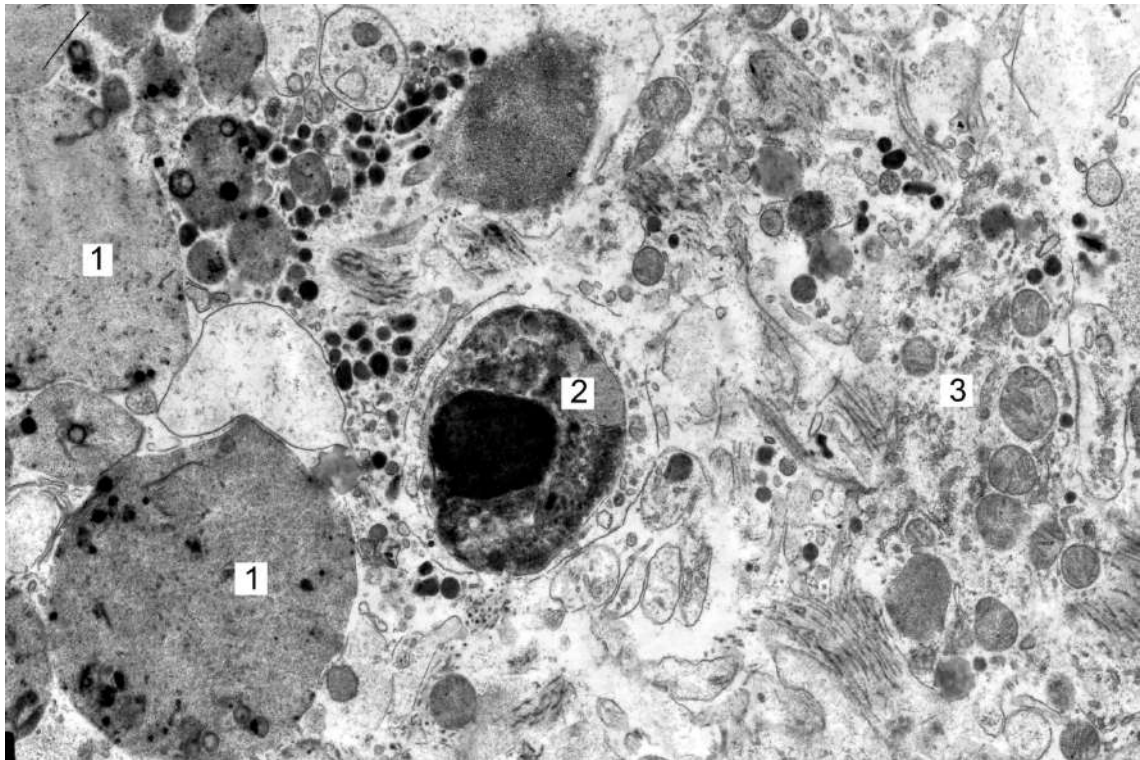


Рис.3.1.1. Клітинний детрит (прилеглий до ділянки крововиливу) у власній пластинці слизової оболонки ясен щура 1 групи. 1 – гемолізований еритроцит ; 2 – апоптозне тіло; 3 – залишки некротичнозмінених клітин. Електронна мікрофотографія. x 7000.

Скорочення міоцитів дрібних артерій та артеріол викликає деформацію ендотеліоцитів, які набувають палисадну форму: їх базальна частина стає вузькою, а люмінальна набирає лопатевий вигляд, завдяки зміщенню сюди ядра овальної форми. Підлеглий субстрат ендотелію спазмованих артерій (представлений базальною мембраною і внутрішньою еластичною мембраною) різко деформується, стає зигзагоподібним і розрихлюється. Внутрішня

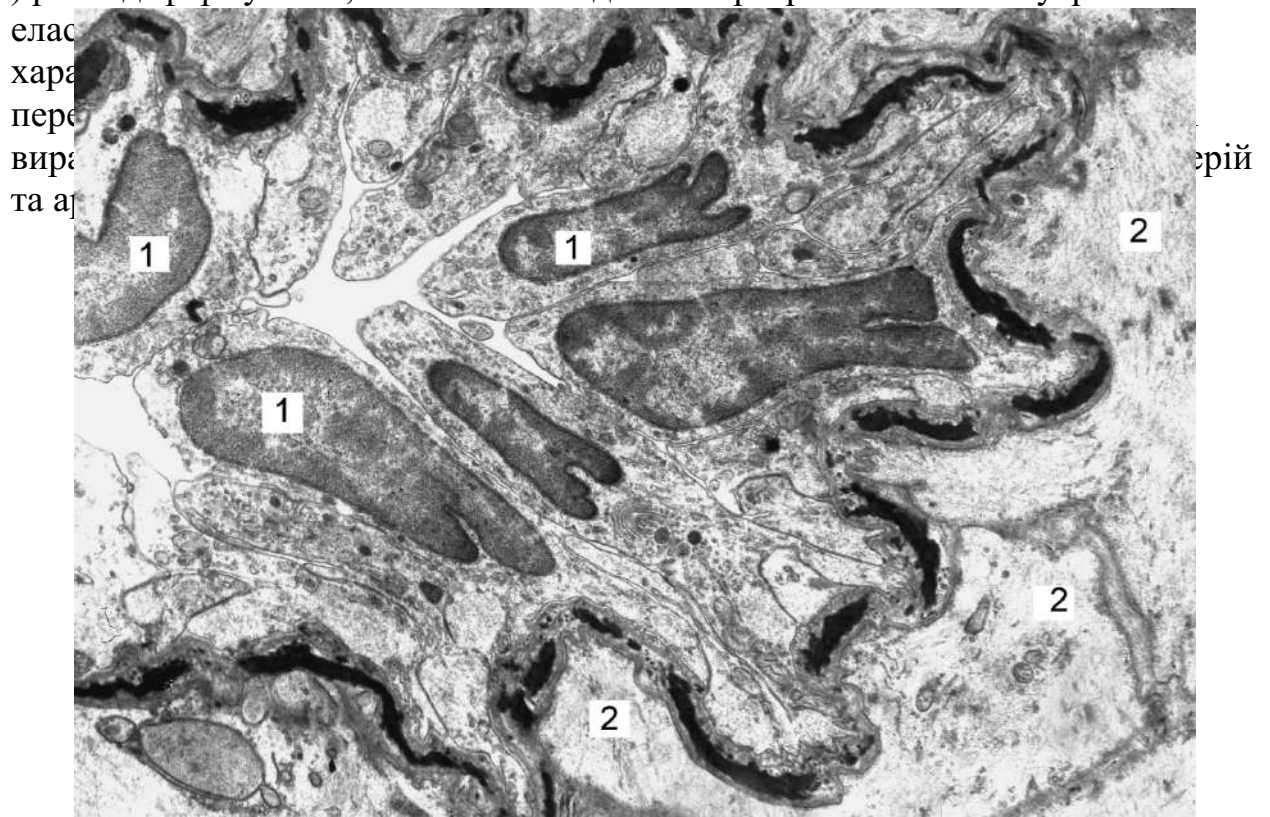


Рис.3.1.2. Спазм дрібної артерії у власній пластинці слизової оболонки ясен щура 1 групи. 1 – ядро ендотеліоцита; 2 – цитоплазма міоцита. Електронна мікрофотографія. x 5000.

Застосування біпрололу (4 група) знімає спазм артерій та артеріол (Рис. 3.1.3), однак, це супроводжується розширенням венулярної ланки гемомікроциркуляторного русла, розвитком периваскулярного набряку (Рис. 3.1.4), підвищенням активності мастоцитів та макрофагів, що фагоцитують залишки некротичних клітин та апоптозні тіла.

З'ясовано, що гістологічна будова слизової оболонки ясен щурів лінії SHR суттєво не відрізняється від слизової оболонки ясен нормотензивних щурів і складається з епітелію, який відокремлений від сполучнотканинної власної пластинки слизової базальною мембраною.



Рис. 3.1.3. Дрібна артерія у власній пластинці слизової оболонки ясен щура 4 групи. 1 – цитоплазма ендотеліоцита; 2 – цитоплазма міоцита. Електронна мікрофотографія. x 5000.

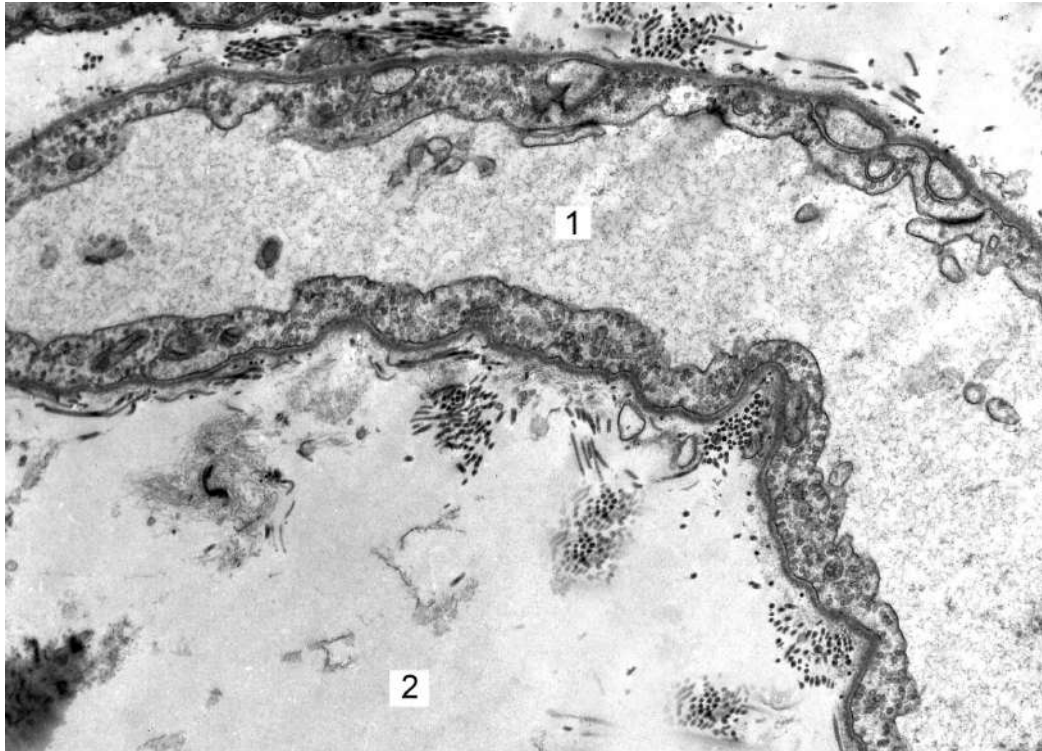


Рис. 3.1.4. Посткапілярна венула у власній пластинці слизової оболонки ясен щура 4 групи. 1 – просвіт венули; 2 – периваскулярний набряк. Електронна мікрофотографія. х 5000.

В ділянці вільної частини ясен визначається багат шаровий плоский зроговілий епітелій; в ділянці прикріпленої частини ясен, ясенної борозни (ділянці між зубом і яснами) та ясенного краю виявляється багат шаровий плоский незроговілий епітелій. Епітелій вільної частини ясен щурів лінії SHR (у порівнянні з таким нормотензивних щурів) виглядає потовщеним за рахунок рогового та зернистого шарів.

У тварин 1 групи нами було відмічено хвилеподібне заглиблення епітелію вільної частини ясен (разом з роговим шаром) в підепітеліальну сполучнотканинну основу власної пластинки слизової оболонки (Рис. 3.1.5). При цьому сполучнотканинні та епітеліальні сосочки ясен суттєво зменшені за висотою у порівнянні з такими у нормотензивних щурів. Ще більші хвилеподібні та лійкоподібні заглиблення виявлені нами у щурів (Рис.3.1.6 , 3.1.7), яким вводили біпролол (4 група). Ці заглиблення зменшуються (Рис.3 .1.8) у тварин, які одержували біпролол з тіотриазоліном (6 група) та практично зникали у тварин, що одержували тільки тіотриазолін (2 група). Вперше описана нами інверсія (від лат. *inversion* – виворіт) епітелію і власної пластинки слизової оболонки ясен пов'язана із суттєвими апоптозними змінами епітеліоцитів і фібробластів та відповідною загальною атрофією ясен. При чому відомі з наукової літератури [189, 223, 273] типові апоптозні зміни іноді відбуваються у великих групах епітеліоцитів на верхівці епітеліального сосочка, а щодо фібробластів, то апоптозні процеси в них виглядають достатньо ізольованими і локальними. Ультраструктурними проявами апоптозу є ущільнення ядра, конденсація та зморшкуватість цитоплазми. Відзначається агрегація ядерного хроматину у вигляді брилок різноманітного розміру та їх концентрація у булавоподібних вип'ячуваннях, формування глибоких інвагінацій та перетяжок, які фрагментують ядро, що набуває вигляд химерних звивистих фігур (Рис. 3.1.9). Окремі фрагменти ядра мають зовнішню і внутрішню ядерні мембрани, розділені вузьким перинуклеарним простором. При цьому ядерні мембрани не сполучаються і не утворюють ядерних пор. Описані зміни закінчуються поділом клітин на апоптозні тіла, які мають сферичну, овоїдну, рідше неправильну форму. Деякі апоптозні тіла містять один (чи більше) фрагмент ядра в оточенні облямівки конденсованої цитоплазми. Інші апоптозні тіла представлені виключно фрагментами цитоплазми. Причому, наявність чи відсутність ядерного фрагмента не пов'язані з розміром апоптозних тіл. Апоптоз фібробластів відбувається разом із активацією макрофагів, яким притаманні чисельні фагосоми, фаголізосоми, залишкові тільця. Фагоцитований макрофагами електроннощільний матеріал (Рис.3.1.10) за його розміщенням, консистенцією і характером може бути ідентифікований як матеріал ядерних фрагментів апоптозних тіл, цитоплазма яких підлягає швидкоплинному лізису.

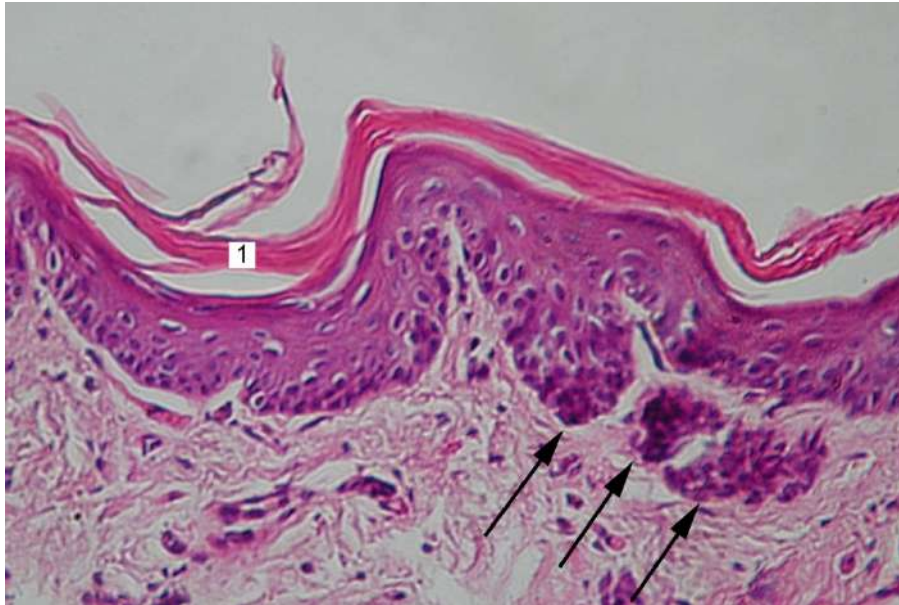


Рис. 3.1.5. Хвилеподібне заглиблення епітелію вільної частини ясен щура 1 групи. 1 – роговий шар. Стрілочками відмічені групи апоптозозмінених епітеліоцитів. Гематоксилін і еозин. х 200.

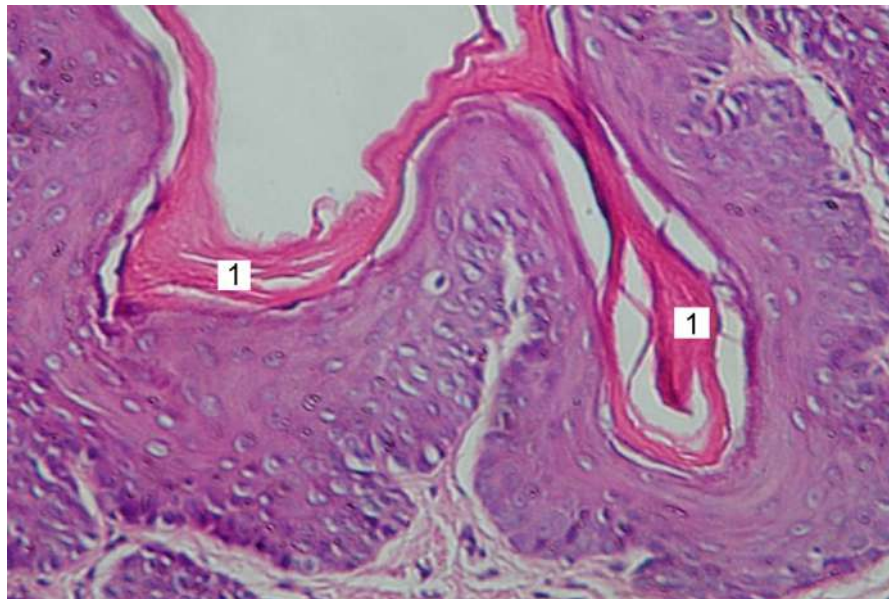


Рис. 3.1.6. Великі лейкоподібні заглиблення епітелію вільної частини ясен щура 4 групи. 1 – роговий шар. Гематоксилін і еозин. х 200.

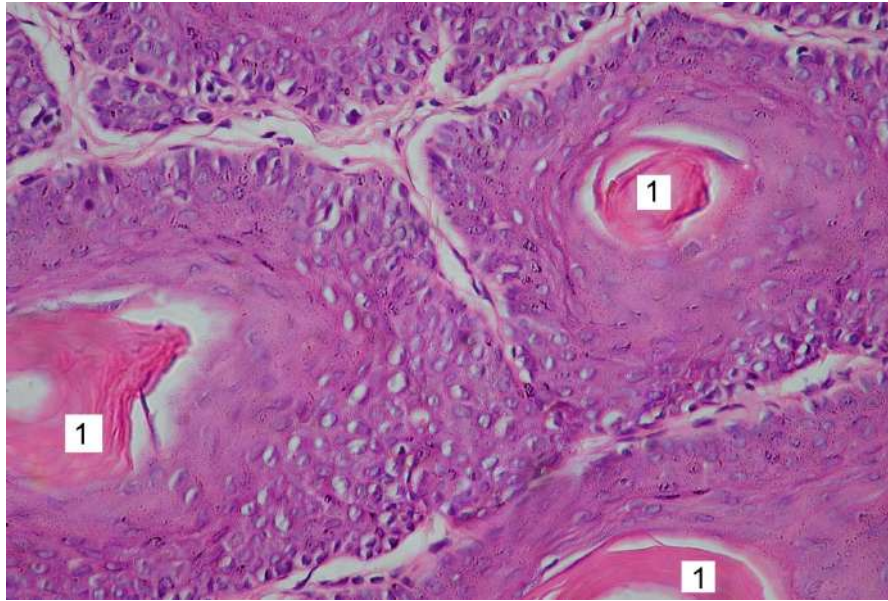


Рис. 3.1.7. Поперечний зріз великих лійкоподібних заглиблень епітелію вільної частини ясен щура 4 групи. 1 – роговий шар. Гематоксилін і еозин. х 200.

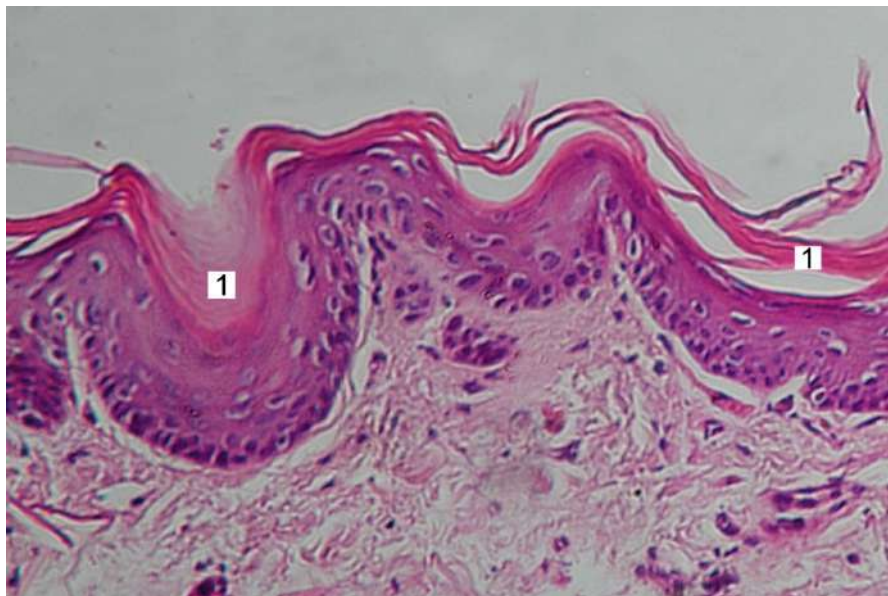


Рис. 3.1.8. Хвилеподібне заглиблення епітелію вільної частини ясен щура 6 групи. 1 – роговий шар. Гематоксилін і еозин. х 200.

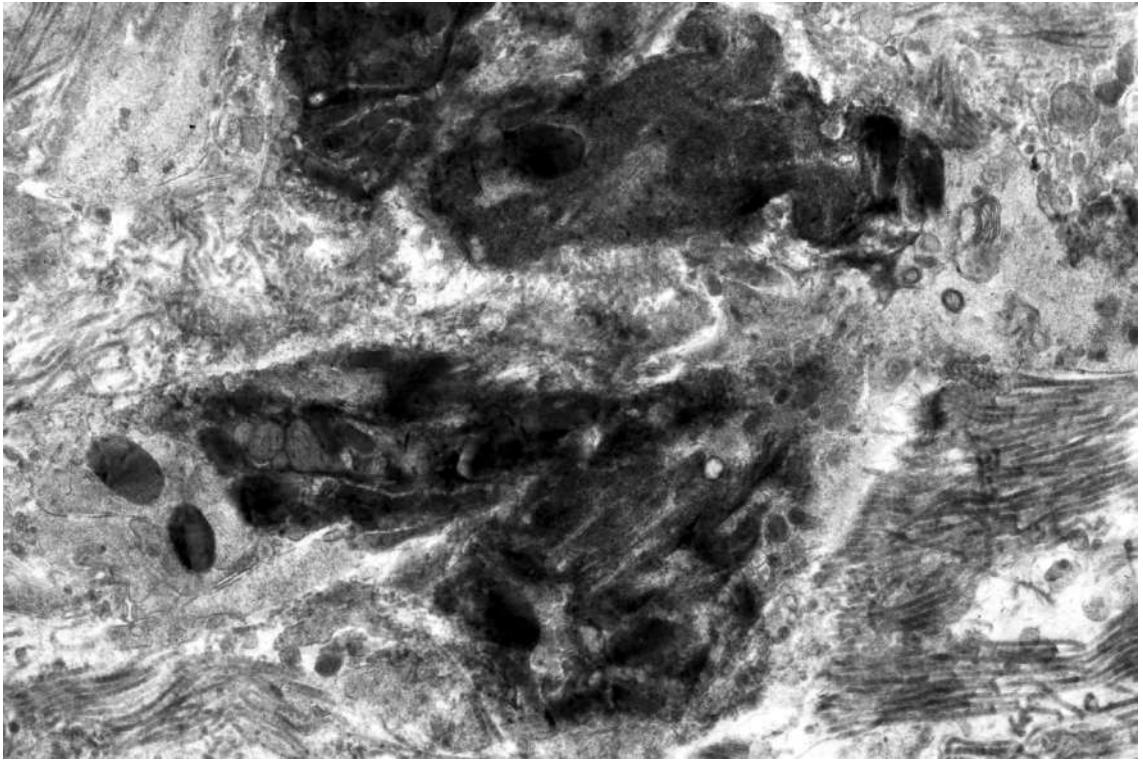


Рис. 3.1.9. Поділ фібробласта у власній пластинці слизової оболонки ясен щура 3 групи на апоптозні тіла. Електронна мікрофотографія. x 10000.

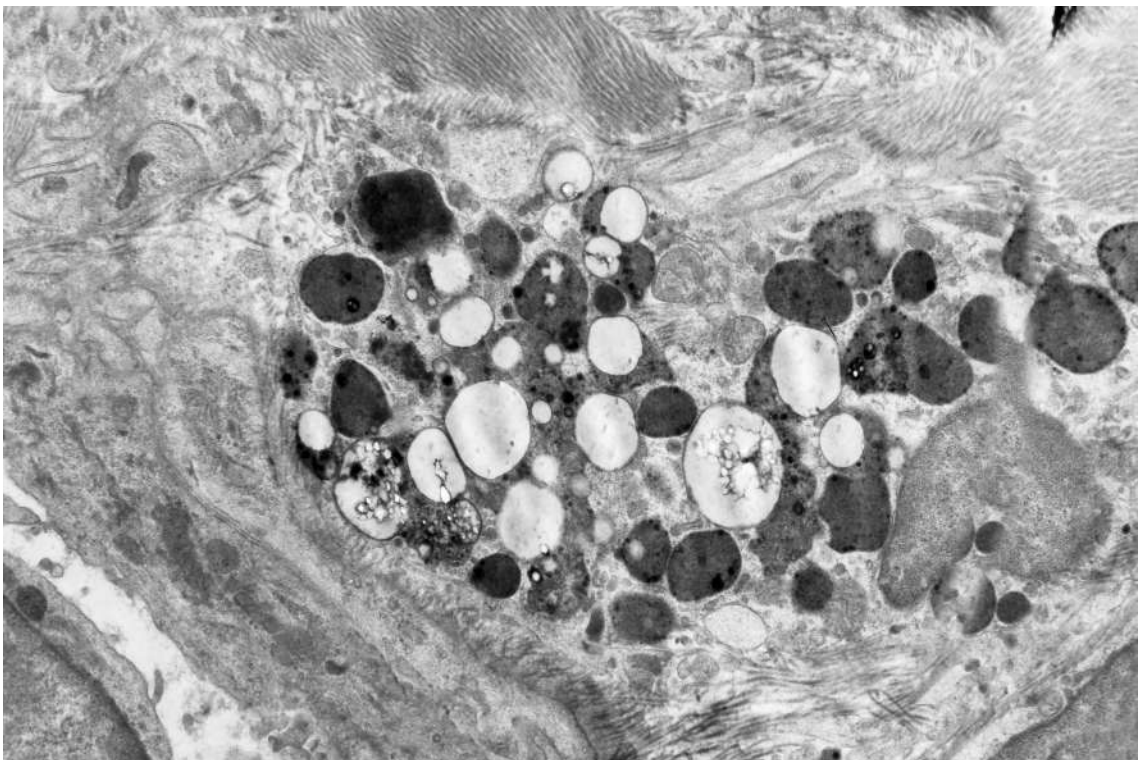


Рис. 3.1.10. Макрофаг у власній пластинці слизової оболонки ясен щура 3 групи, в цитоплазмі якого можна бачити залишки фагоцитованих апоптозних тіл. Електронна мікрофотографія. x 8000.

Ретельне вивчення ультраструктури ясен показало, що базальний шар епітелію вільної та прикріпленої частин ясен, ясенної борозни та ясенного краю нормотензивних щурів принципово не відрізняється за будовою і складається з базальних епітеліоцитів, переважно циліндричної форми, розташованих у один ряд. Базальна поверхня цих клітин має стабільну, конгруентну до прилеглої базальної мембрани конфігурацію (Рис. 3.1.11). Зі сторони цитоплазми базальних епітеліоцитів на клітинній мембрані, яка контактує з базальною мембраною, розміщені напівдесмосоми. Базальні епітеліоцити відрізняються від клітин вищерозташованих шарів меншими розмірами і меншою кількістю десмосом. Цитоплазматичний матрикс цих клітин має середню електронну щільність; в ньому містяться численні мітохондрії (з матриксом високої електронної щільності), елементи гранулярної ендоплазматичної сітки, рибосоми і полісоми, лізосоми і мінливі за формою електроннощільні включення невиясненої функціональної природи. Ядро круглої або овальної форми. Ядерний хроматин сконцентрований по периферії каріоплазми, в якій розміщуються круглої форми компактні ядерця. Тонкофіламенти небагаточисельні, концентруються довколо ядра і у вигляді пучків закінчуються в ділянці десмосом і напівдесмосом.

Базальна мембрана епітелію має вигляд неперервного рівномірного шару електроннощільного матеріалу, в якому при великих збільшеннях електронного мікроскопу можна розрізнити глобулярний (у вигляді гранул високої електронної щільності) і фібрилярний (у вигляді переплетених фібрил меншої електронної щільності) компоненти. Ззовні до базальної мембрани епітелію прилягають колагенові волокна, фібробласти і кровоносні капіляри власної пластинки слизової оболонки ясен.

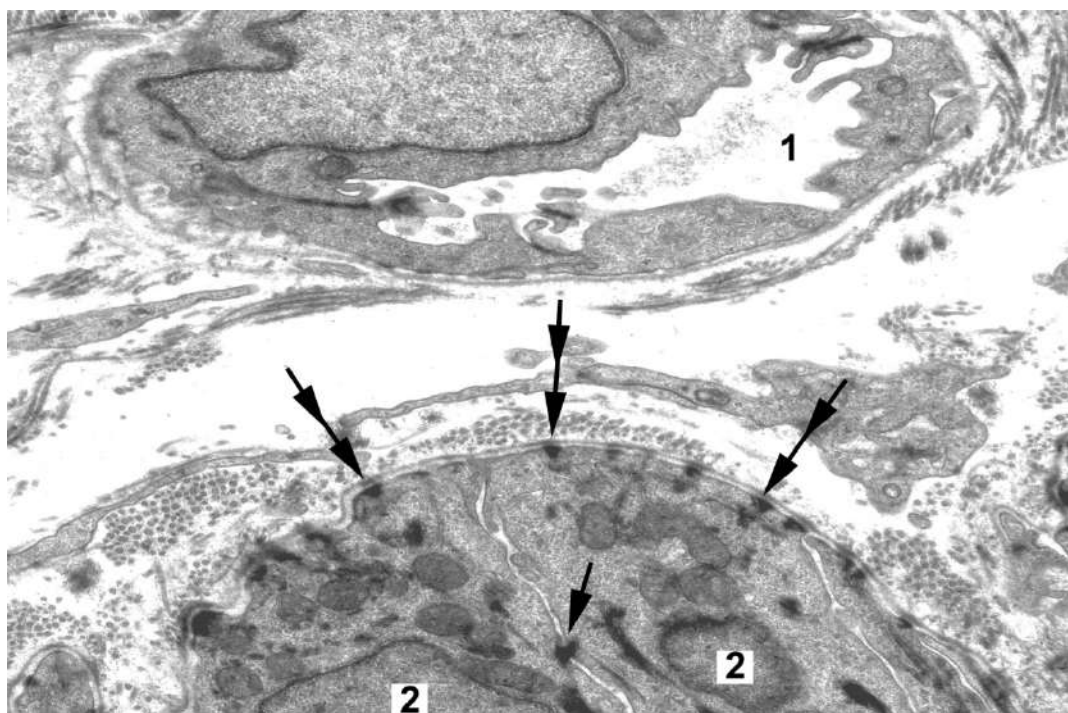


Рис. 3.1.11. Базальні епітеліоцити ясен нормотензивного щура. 1 – просвіт кровоносного капіляра; 2 – ядро базального епітеліоцита. Стрілочкою відмічена десмосома; подвійними стрілочками – напівдесмосоми. Електронна мікрофотографія. х 8 000.

Остистий шар епітелію ясен нормотензивних щурів утворений епітеліоцитами багатокутної форми. Їх межі відокремлюються одна від одної вузькими просторами, пересіченими тонкими відростками, які мають вигляд ості. Сусідні остисті епітеліоцити з'єднані за допомогою багаточисельних десмосом (Рис. 3.1.12). При великих збільшеннях електронного мікроскопа можна бачити, що десмосоми представляють собою переважно симетричні і паралельні ділянки ущільнення сусідніх плазмолем (десмосомальні пластинки). Пластинки розділені проміжком в якому добре помітні центральна і дві бокові ламели дрібнозернистої будови, відокремлені одна від одної та від плазмолемі світлішими проміжками. Бокові ламели – це продовження зовнішнього листка клітинної оболонки. До десмосомальної пластинки зі сторони цитоплазми прилягають тонофіламенти, які з'єднуються з нею поперечними філаментозними нитками.

Остисті епітеліоцити ясен нормотензивних щурів мають велике кулясте ядро, яке може бути електронноосвітлим (за рахунок переважання еухроматину) або мати помірну електронну щільність (за рахунок переважання гетерохроматину). Цитоплазма остистих епітеліоцитів характеризується наявністю добре розвиненого фібрилярного апарату, представленого тонофібрилами та тонофіламентами. Тонофібрили формують пучки різної протяжності. Остисті епітеліоцити, які розміщені ближче до зернистого шару, мають дрібні електроннощільні гранули, що оточені мембраною (кератиносоми). Вміст цих гранул звільняється в міжклітинний простір.

Зернисті клітини епітелію ясен нормотензивних щурів відрізняються електронноосвітлою цитоплазмою, наповненою гранулами кератогіаліну та пучками тонофібрил, а також гранулами, аналогічними гранулам остистих клітин. Гранули кератогіаліна не оточені мембраною і групуються у маси різної конфігурації. Кератогіалінові маси асоційовані з пучками тонофібрил і складають тонофібрилярно-кератогіалінові комплекси (Рис. 3.1.13) часто асоційовані з рибосомами.

Тонофібрилярно-кератогіалінові комплекси (за рахунок того, що кератогіалін просочує тонофібрили) є безпосереднім морфологічним попередником кератинових фібрил лусок рогового шару.

Роговий шар епітелію вільної частини ясен нормотензивних щурів утворений плоскими роговими лусками (Рис. 3.1.14), які не вміщують ядро та органели і заповнені поодинокими мієліноподібними тільцями, вакуолями з електроннопрозорим чи електроннощільним вмістом (залишки деградованих мітохондрій), що розташовані в осміофільному матриксі (Рис. 3.1.15). Цитоплазматичний матрикс має різну щільність за рахунок нерівномірного розподілу кератинових фібрил, розміщення окремих дрібних

кератогіалінових гранул та аморфних пухких скупчень кератогіалінових мас. Плазмолема усіх рогових лусок потовщена, тому (завдяки конгруентному приляганню дотичних плазмолем сусідніх лусок) характерною особливістю рогового шару є упорядкована посмугована шаруватість (стратифікація). Однією з головних ознак цієї стратифікації є градієнт електронної щільності цитоплазматичного матриксу послідовних смуг рогових лусок – щільність матриксу збільшується у напрямку від зернистого шару.

Для епітелію ясен щурів із САГ (1, 3, 4, 5 групи), які не одержували тіотриозаліну, характерним є зменшення (аж до повної втрати) кількості десмосом і напівдесмосом в базальному шарі, в який зміщуються окремі остисті епітеліоцити (як зі збереженою ультраструктурою, так і апоптозозмінені). Втрата епітеліоцитами десмосом і напівдесмосом супроводжується деградацією підлежачого позаклітинного матриксу, який представлений залишками базальної мембрани у вигляді нерегулярно розміщених накопичень пластівчастого і тонкофібрилярного матеріалу, що концентрується біля базальної (часто відросткової за формою) ділянки прилеглих епітеліоцитів. Загалом зазначені зміни призводять до порушення рядності і орієнтації епітеліоцитів остистого і базального шарів (Рис. 3.1.16) та уможливають вихід апоптозних епітеліоцитів у пухку сполучну тканину власної пластинки слизової оболонки, де апоптозні клітини підлягають фагоцитозу.

В епітелії ясен щурів 1, 3, 5 і, особливо, 4 груп відбуваються процеси зморщення і ущільнення цитоплазми остистих епітеліоцитів. За рахунок цього міжклітинні простори розширюються (Рис. 3.1.17), як це буває при спонгіозі (міжклітинному набряку остистого шару). В різних остистих епітеліоцитах цитоплазматичний матрикс має відмінності ступеня електронної щільності, але, у окремих випадках, в певних групах клітин він не відрізняється від ущільненого і деградованого ядерного матриксу. В змінених подібним чином остистих епітеліоцитах неможливо розрізнити органели, тому їх можна назвати «клітинами – тінями», які, згодом, проходять наступні ступені апоптозних перетворень і переміщуються у напрямку до деградованої базальної мембрани.

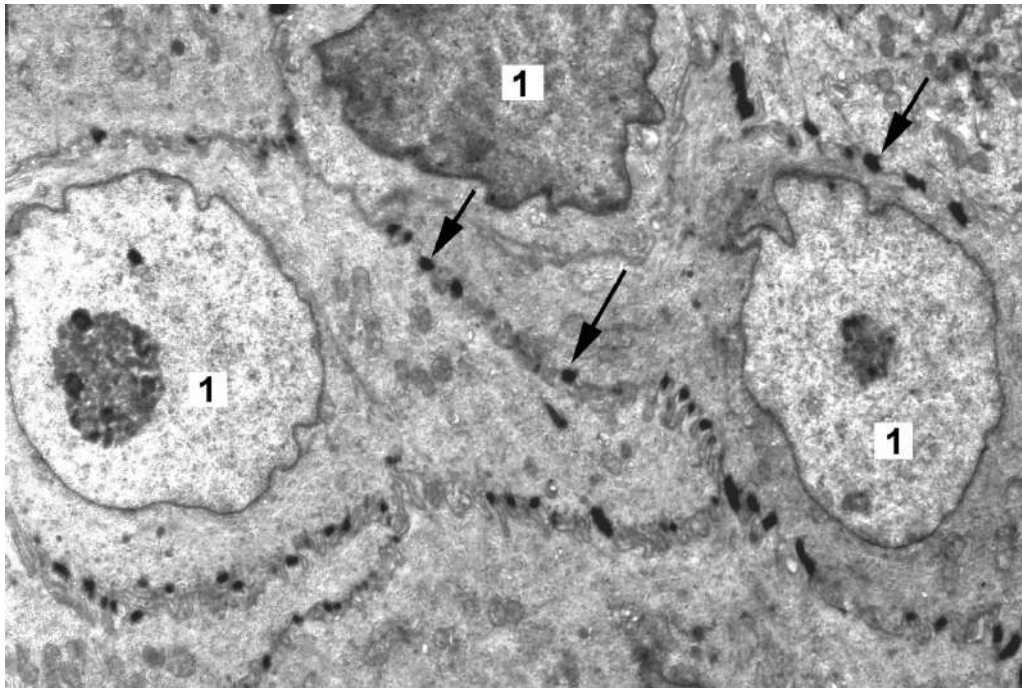


Рис. 3.1.12. Остисті епітеліоцити ясен нормотензивного щура. 1 – ядро остистого епітеліоцита. Стрілочками відмічені численні десмосоми. Електронна мікрофотографія. x 10 000.

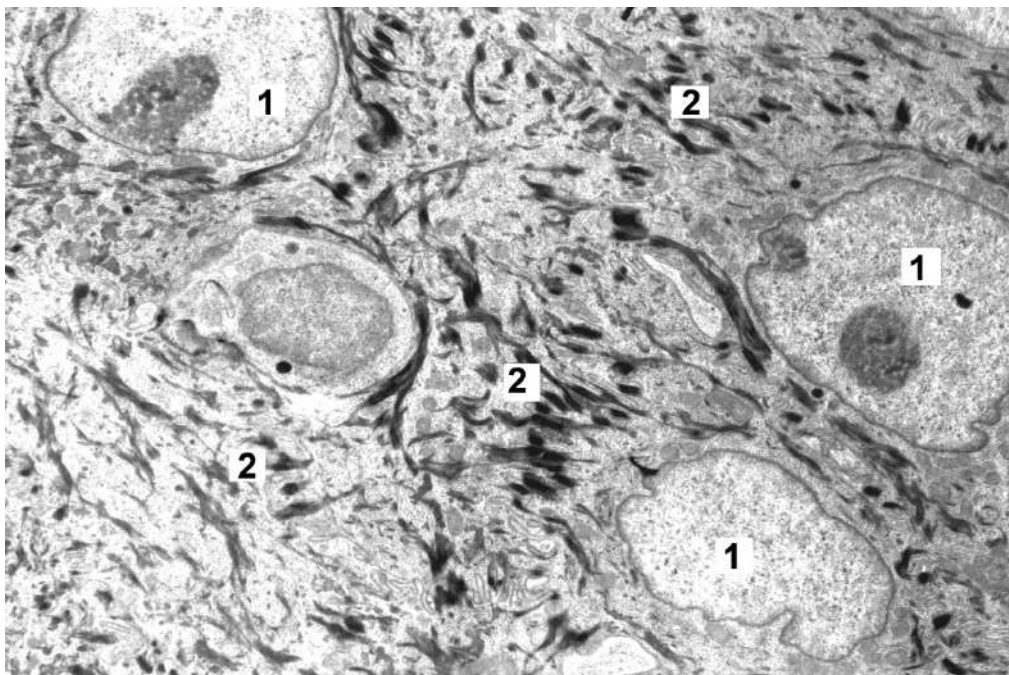


Рис. 3.1.13. Зернисті епітеліоцити вільної частини ясен нормотензивного щура. 1 – ядро зернистого епітеліоцита; 2 – тонофібрилярно-кератогіалінові комплекси. Електронна мікрофотографія. x 10 000.

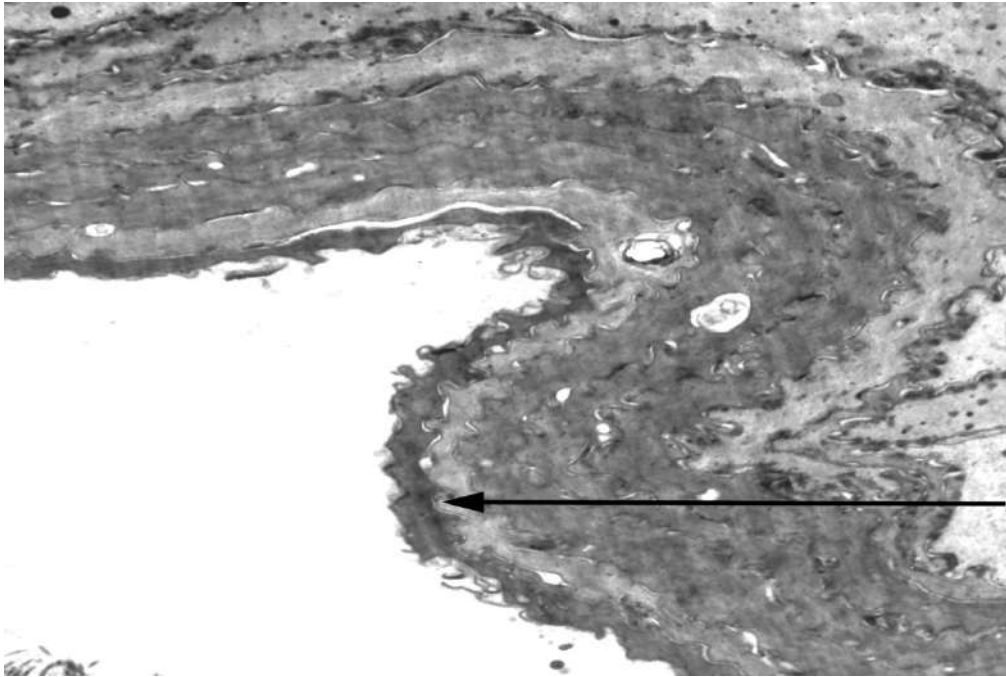


Рис. 3.1.14. Роговий шар епітелію вільної частини ясен нормотензивного щура. Стрілочкою відмічений градієнт електронної щільності цитоплазматичного матриксу послідовних смуг рогових лусок. Електронна мікрофотографія. $\times 5\ 000$.

В зернистому шарі епітелію вільної частини ясен щурів з САГ (на межі з роговим шаром) розташовані зернисті епітеліоцити, в цитоплазмі яких відсутні типові тонофібрилярно-кератогіалінові комплекси. Натомість в рясній цитоплазмі (Рис. 3.1.18) цих клітин розташовані дрібні і середніх розмірів гранули (як оточені мембраною, так і без неї) з пластинчастим вмістом середньої електронної щільності. Ці гранули нагадують за будовою кератиносом зернистих епідермоцитів, які, як відомо, вміщують ферменти та ліпіди. Вміст описаних кератиносом вивільняється за рахунок екзоцитозу в міжклітинний простір, а також безпосередньо в цитоплазму зернистих епітеліоцитів ясен. Крім кератиносом в зазначених клітинах локалізовані різного розміру (аж до дуже великого) не оточені мембраною кератогіалінові гранули високої електронної щільності та кератинові фібрили. В цитоплазмі одних епітеліоцитів переважає фібрилярна складова (і вони виглядають «темними»), в цитоплазмі інших – гранулярна (і вони виглядають «світлими»). Ядро цих епітеліоцитів має звичайну будову, але більшість органел загального призначення (мітохондрії, ендоплазматична сітка, апарат Гольджі) відсутні (Рис. 3.1.18). За рахунок утворення інвагінацій від цих клітин відшаровуються ділянки, що формують луски рогового шару. Ці луски вміщують як типові (описані вище) гранули, так і продукти їх трансформації у вигляді аморфних мас високої та середньої електронної щільності. У щурів 4 (одержували тільки біпролол) та 5 (одержували біпролол з кверцетином) груп відмічена структурна перебудова зроговілого епітелію вільної частини ясен, при якій відбувається переміщення (вихід за межі звичайного розташування) компонентів рогового шару. Це явище можна назвати

транслокацією. В місцях транслокації (Рис. 3.1.19) зрілі рогові луски безпосередньо прилягають до остистого шару епітелію ясен, при цьому порушується описаний вище градієнт електронної щільності цитоплазматичного матриксу послідовних смуг рогових лусок (Рис. 3.1.14). Пояснити зазначену транслокацію можна відшаруванням від остистих епітеліоцитів зернистого шару, клітини якого розділяються на рогові луски (своєрідні апоптозні тіла).

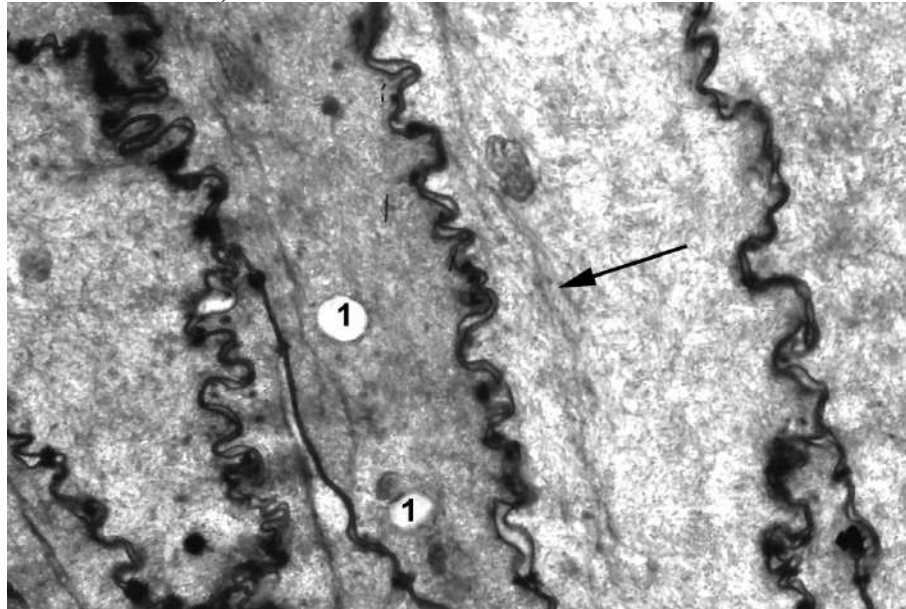


Рис. 3.1.15. Рогові луски епітелію вільної частини ясен нормотензивного щура. 1 – залишки деградованих мітохондрій. Стрілочкою відмічені кератинові фібрили. Електронна мікрофотографія. $\times 20\ 000$.

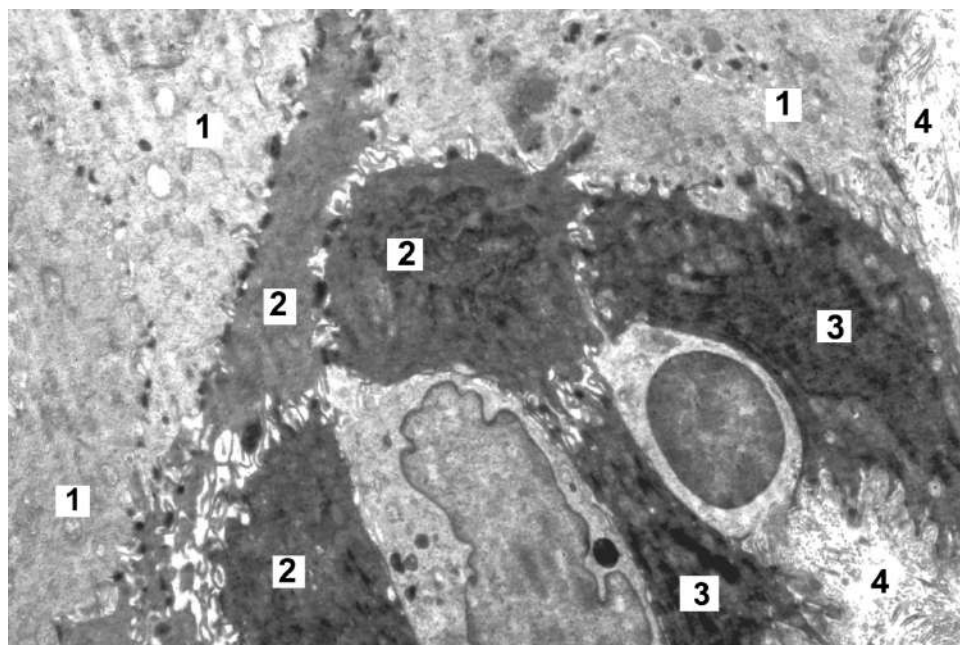


Рис. 3.1.16. Порушення рядності і орієнтації остистих епітеліоцитів (1) за рахунок їх апоптозу (2) та апоптозу епітеліоцитів базального шару (3) епітелію ясен щурів 1 групи. 4 – власна пластинка слизової

оболонки. Електронна мікрофотографія. x 8 000.

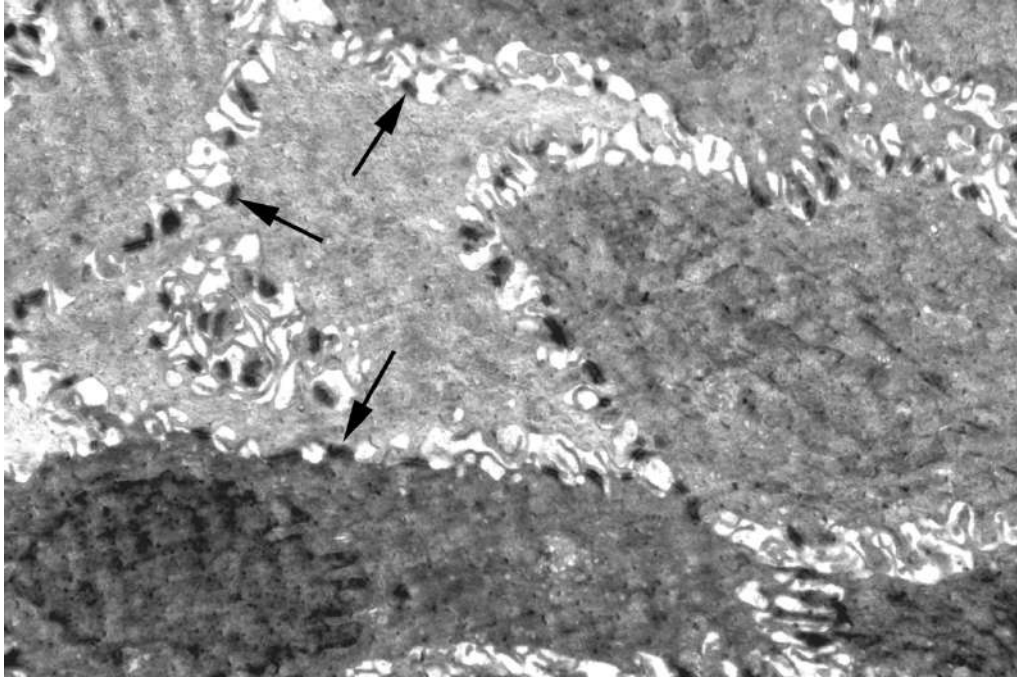


Рис. 3.1.17. Апоптотні зміни (зморщення і ущільнення цитоплазми) остистих епітеліоцитів ясен щура 4 групи. Стрілочками відмічені десмосоми. Електронна мікрофотографія. x 10 000.

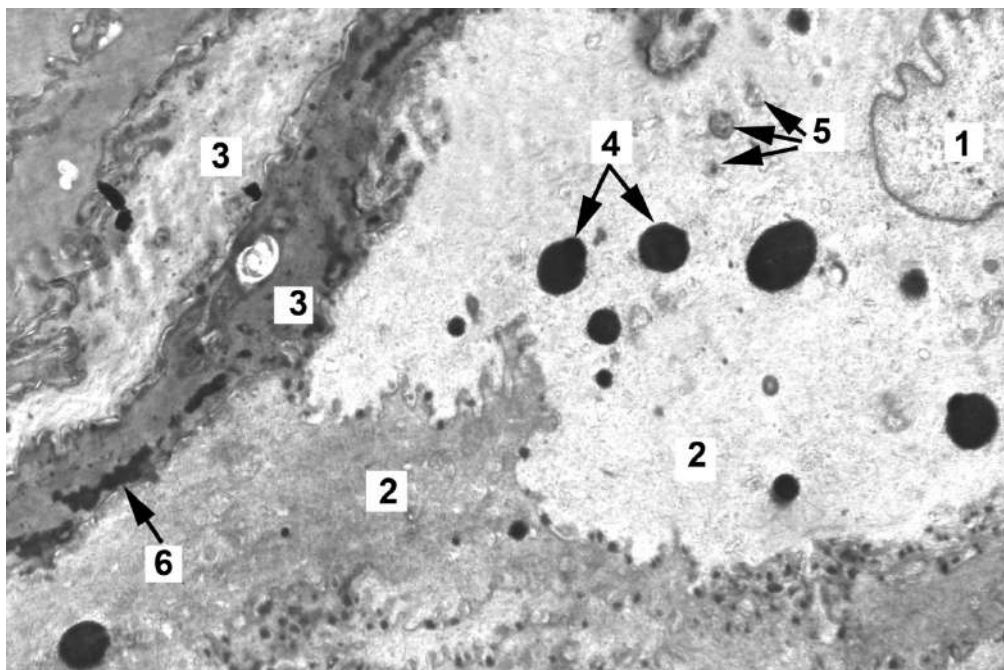


Рис. 3.1.18. Зернисті епітеліоцити на межі з роговим шаром епітелію вільної частини ясен щура 4 групи. 1 – ядро зернистого епітеліоцита; 2 – цитоплазма зернистого епітеліоцита; 3 – рогова луска; 4 – кератогіалінові гранули; 5 – кератиносоми; 6 – кератогіалінові маси високої електронної щільності. Електронна мікрофотографія. x 10 000.

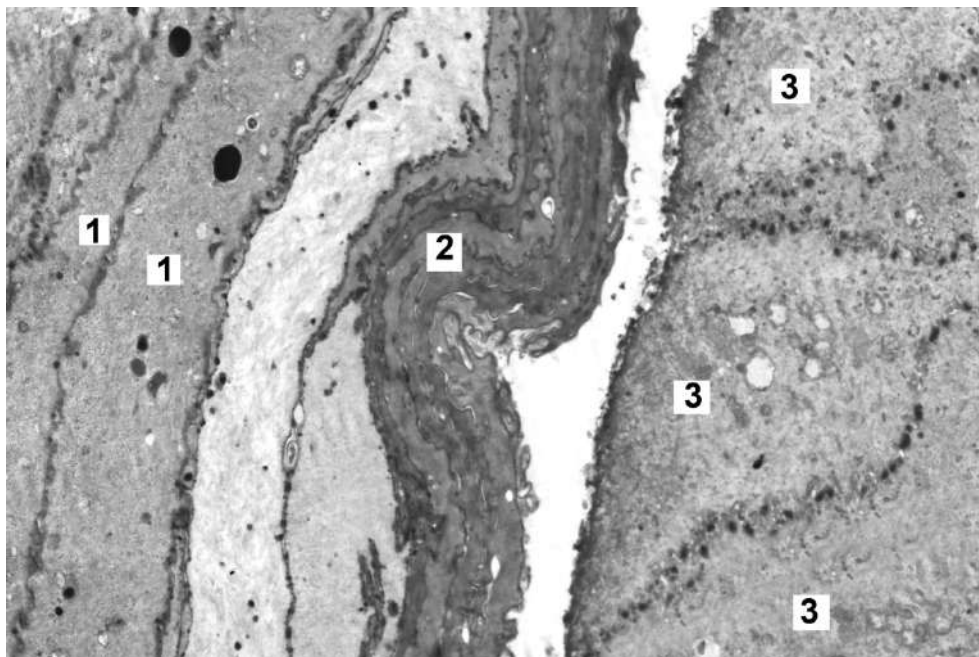


Рис. 3.1.19. Транслокація рогового шару в епітелії вільної частини ясен щура 4 групи. 1 – епітеліоцит зернистого шару; 2 – луски рогового шару; 3 – епітеліоцит остистого шару. Електронна мікрофотографія. $\times 5\ 000$.

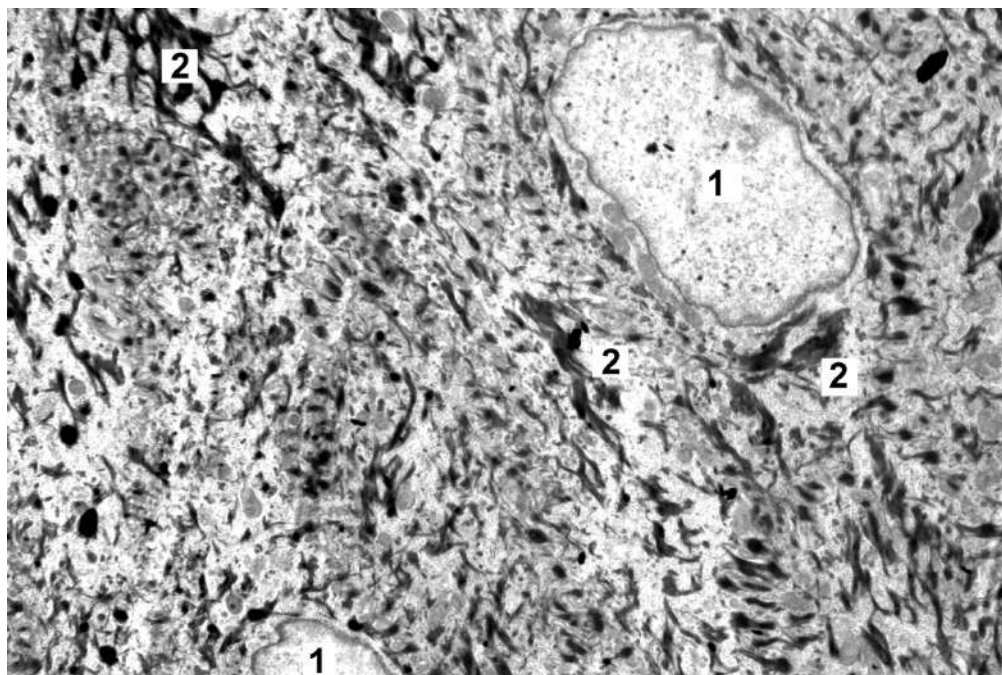


Рис. 3.1.20. Поновлення типової будови епітеліоцитів зернистого шару епітелію вільної частини ясен щура 6 групи. 1 – ядро зернистого епітеліоцита ; 2 – тонофібрилярно-кератогіалінові комплекси. Електронна мікрофотографія. $\times 10\ 000$.

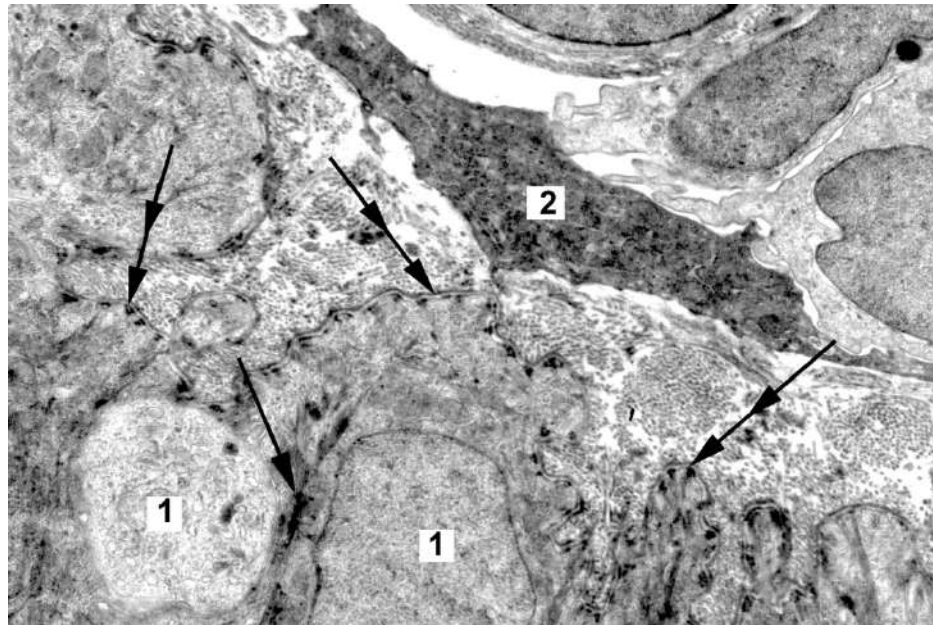


Рис. 3.1.1.21. Поновлення типової будови епітеліоцитів базального шару епітелію вільної частини ясен щура 6 групи. 1 – ядро базального епітеліоцита ; 2 – апоптозне тіло епітеліоцита у власній пластинці слизової оболонки. Стрілочкою відмічена десмосома; подвійними стрілочками – напівдесмосоми . Електронна мікрофотографія. x 8 000.

Застосування тіотриазоліну (6 група щурів) знімає явище транслокації рогового шару вільної частини ясен, при цьому поновлюється типова будова епітеліоцитів зернистого шару (Рис. 3.1.20). У тварин 6 групи (у порівнянні з тваринами 4 та 5 груп) суттєво зменшуються прояви апоптозу остистих та базальних епітеліоцитів, і хоча у власній пластинці слизової оболонки ясен виявляються залишки апоптозних епітеліоцитів у вигляді апоптозних тіл, вони відокремлені від епітелію суцільною гомогенною базальною мембраною. Останнє свідчить про вузько локальний характер пошкодження базальної мембрани, а також про ефективність механізмів її своєчасного поновлення. Контур прилеглих до базальної мембрани епітеліоцитів (Рис . 3.1.21) є звивистим, але конгруентним; напівдесмосоми є численними і зберігають звичайну будову.

Коротке узагальнення

Вивчення патологічного стану епітелію та сполучної тканини ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) та визначення характеру впливу на цей стан біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину дозволили дати клінікоморфологічну характеристику новим встановленим факторам пошкодження та захисту ясен, що виявляється у з'ясуванні залежності альтерації від характеру апоптозу епітеліоцитів і фібробластів.

Загалом одержані дані створюють передумови для нового вирішення важливої наукової проблеми стоматології – патогенезу патологічних змін ясен при артеріальній гіпертензії, а також сприяють розробці ефективної фармакологічної терапії за допомогою гіпотензивних та протекторних

метаболітних препаратів.

Нами виявлено, що провідним фактором структурних змін ясен у щурів зі САГ є апоптоз функціонально різних клітин ясен, який підсилюється під впливом біпрололу. Застосований з лікувальною метою тіотриазолін проявляє свої антиапоптозні властивості (як ізольовано, так і в комбінації з біпрололом).

В проведеному дослідженні показано, що апоптоз епітеліоцитів та фібробластів ясен щурів зі САГ призводить до перебудови архітекtonіки клітинних і волокнистих компонентів ясен, що загалом проявляється хвилеподібним або лійкоподібним заглибленням («інверсією») епітелію вільної частини ясен (разом з роговим шаром) в підепітеліальну сполучнотканинну основу власної пластинки слизової оболонки ясен. Описаний феномен «інверсії» зменшується у щурів зі САГ, які одержували біпролол з тіотриазоліном та зникає у щурів зі САГ, які одержували тільки тіотриазолін.

Результати проведеного дослідження вперше вказують на регіональні (стратифікаційні) особливості структурних проявів апоптозу епітеліоцитів ясен щурів зі САГ.

З'ясовано, що апоптозні зміни базальних та остистих епітеліоцитів супроводжуються: зморщуванням та ущільненням цитоплазми та ядра, втратою спеціалізованих міжклітинних контактів; деградацією базальної мембрани; поділом ущільненої цитоплазми та ядра з формування апоптозних тіл.

Апоптоз зернистих епітеліоцитів призводить до їх перетворення на рогові луски; до локального зникнення зернистого шару; до транслокації рогового шару.

Специфіка дії тіотриазоліну полягає у тому, що цей метаболітний препарат знімає явища феномену транслокації рогового шару і деградації базальної мембрани епітелію.

Матеріали цього розділу наукової роботи висвітлені в працях:

1. Чекман І.С. Вплив біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину на структурні зміни ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією /І.С.Чекман, А.В.Борисенко, М.Ю.Антоненко, О.В.Черкасова, Т.В.Куфтирева // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О . Богомольця . – 2008. – № 3. – С.54-58.

2. Чекман І.С. Вплив біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину на структурні зміни епітелію ясен щурів із спонтанною артеріальною гіпертензією / І.С.Чекман, А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко, О.В.Черкасова, Л. К. Горovenko // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця . – 2008. – № 4. – С. 36-42.

3. Черкасова О.В. Структурні зміни ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією під впливом біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину / О.В.Черкасова, К.В.Сергієнко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 208. – № 3. – С.235.

3.2. Ультраструктурні зміни судин ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином

У власній пластинці слизової оболонки ясен нормотензивних щурів нами виявлені дрібні артерії та артеріоли (в стінці останніх м'язова оболонка представлена моношаром міоцитів або інколи окремими міоцитами).

Міоцити (Рис.3.2.1) характеризуються наявністю розвинених міофіламентів і таких специфічних електроннощільних утворень в цитоплазмі як щільних тілець (розміщених вільно в цитоплазмі) і прикріплених смужок або щільних пластинок (фіксованих на плазмолемі). За рахунок виразної структурованості цих елементів цитоскелета цитоплазма міоцитів є електроннощільною, а їх фенотип може бути визначений як контрактильний.

Як свідчать одержані нами дані, у щурів з САГ 1 контрольної групи та 3 групи у багатьох випадках скорочення міоцитів артерій та артеріол ясен не призводить до повного перекриття або, навіть, суттєвого звуження судинного просвіту. При цьому стан міоцитів можна визначити як «неефективне скорочення» або «перескорочення». Міоцити у стані перескорочення мали численні інвагінації каріолеми і гофрованість цитолемі (Рис. 3.2.2, 3.2.3); прилегли до них ендотеліоцити мали такі ж самі контрактурні зміни.

Застосування біпрололу (4,5,6 групи) не тільки знімало явища скорочення (і перекриття судинного просвіту) та перескорочення (контрактурні зміни) міоцитів артерій та артеріол власної пластинки слизової оболонки ясен, але й змінювало їх фенотип.

Міоцити дрібних артерій та артеріол ясен тих щурів, що одержували біпролол в чистому вигляді та в комбінаціях з тіотриазоліном та кверцетином (4,5,6 групи) можуть бути охарактеризовані як міоцити синтетичного типу (Рис. 3.2.4). Ці міоцити бідні на міофіламенти, в їх цитоплазмі відсутні щільні тільця і прикріплені смужки, натомість знаходиться велика кількість мітохондрій та рибосом, везікули, комплекс Гольджі, окремі каналці ендоплазматичної сітки.

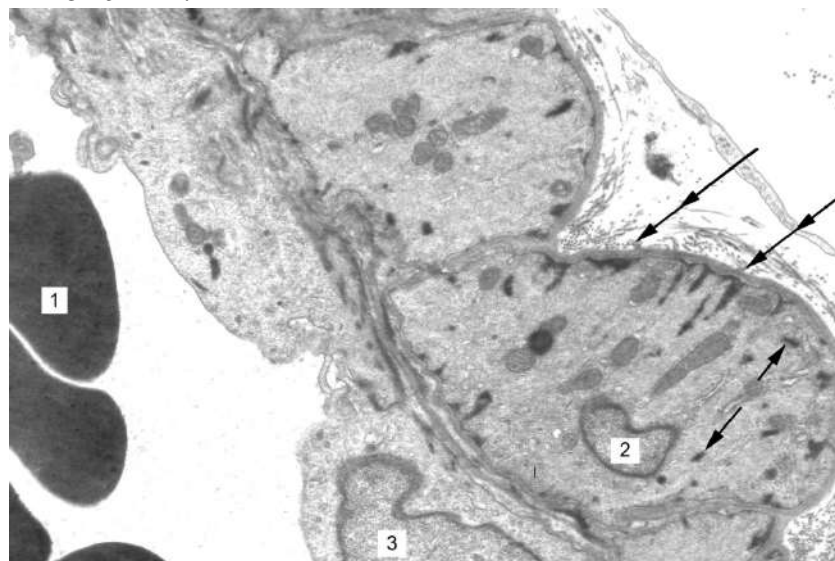


Рис. 3.2.1. Міоцити стінки артеріоли ясен нормотензивного щура. 1 – еритроцит у просвіті артеріоли; 2 – ядро міоцита; 3 – ядро ендотеліюцита. Стрілочками відмічені щільні тільця; подвійними стрілочками – прикріплені смужки. Електронна мікрофотографія. x 14000.

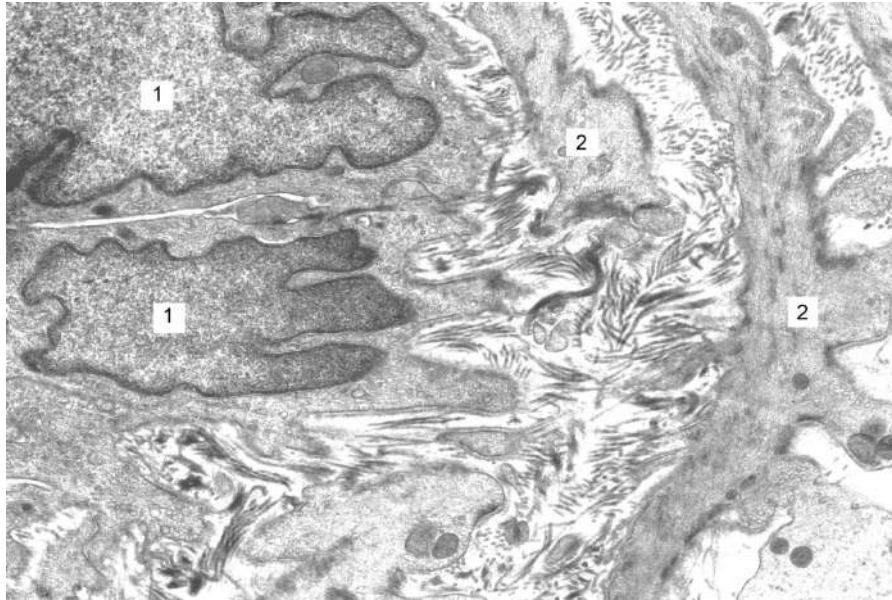


Рис. 3.2.2. Контрактурні зміни міоцитів та ендотеліюцитів стінки дрібної артерії ясен щура 1 групи. 1 – ядро ендотеліюцита; 2 – цитоплазма міоцита. Електронна мікрофотографія. x 12000.

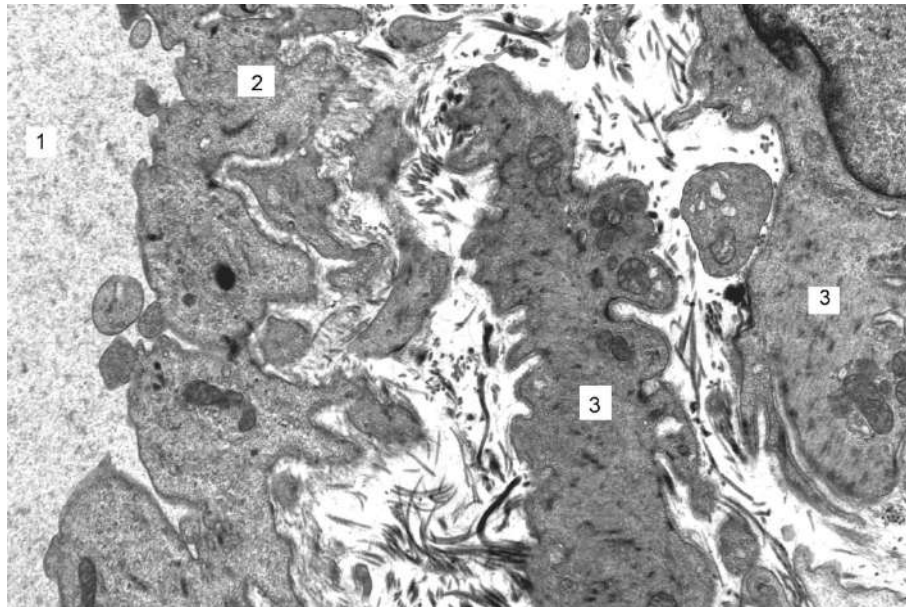


Рис. 3.2.3. Контрактурні зміни міоцитів та ендотеліоцитів стінки дрібної артерії ясен щура 3 групи. 1–просвіт артеріоли; 2– цитоплазма ендотеліоцита; 3 – цитоплазма міоцита. Електронна мікрофотографія. x 10000.

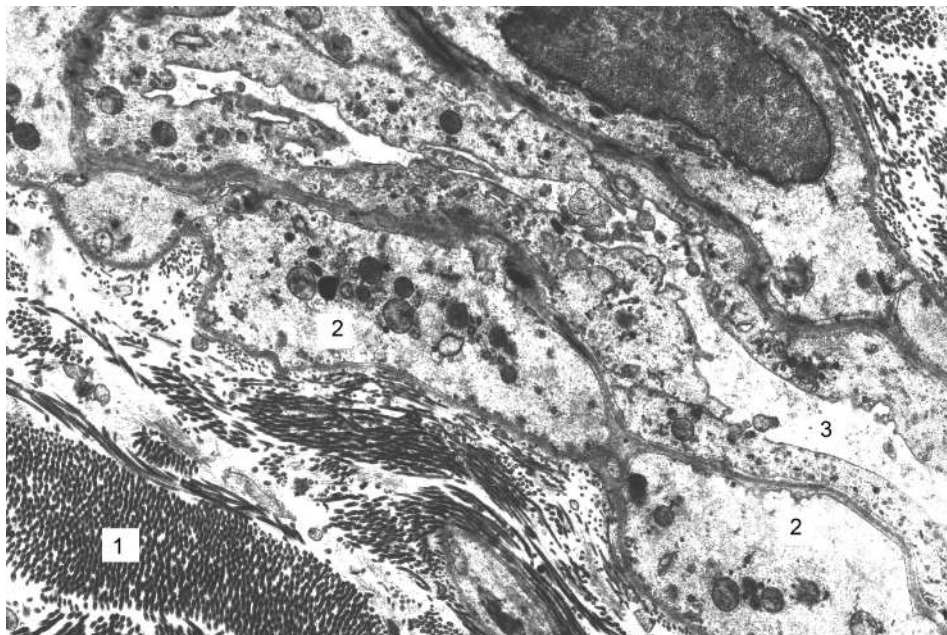


Рис. 3.2.4. Поява міоцитів синтетичного фенотипу в стінці артеріоли ясен щура 4 групи. 1 – колагенові волокна; 2 – цитоплазма міоцита; 3 – просвіт артеріоли. Електронна мікрофотографія. x 10000.

Для описаних міоцитів синтетичного типу характерним є ультраструктурний гетеротипізм залишків скоротливого апарату. У тварин, що одержували біпролол (4 група) та біпролол з кверцетином (5 група) в міоцитах артерій та артеріол була визначена неоднорідність і неупорядкованість розподілу міофіламентів (спостерігались: ділянки цитоплазми повністю позбавлені міофіламентів; ділянки, в яких розміщувались поодинокі філаменти; ділянки, в яких визначались пучки міофіламентів). У тварин, що одержували біпролол з тіотриазоліном (6 група) спостерігався упорядкований розподіл міофіламентів в цитоплазмі міоцитів артерій та артеріол. Тонкі філаменти, звичайно, були орієнтовані уздовж довгої осі клітини і формували пучки і скупчення по її периферії. Не виключено, що описаний гетеротипізм пов'язаний з неоднаковою швидкістю і умовами перебудови скоротливого апарату міоцитів у тварин різних експериментальних груп. У тварин 4 та 5 груп ця перебудова відбувається з проявами деструкції (що є наслідком нерівномірного цитолізу міофіламентів).

За рахунок слабкої структурованості цитоскелету і центрального розташування органел, цитоплазма міоцитів синтетичного фенотипу виглядає менш електроннощільною, ніж така ендотеліоцитів. Такі міоцити синтетичного фенотипу завжди отчені пучками колагенових волокон, що відшаровують їх (разом з пухкою базальною мембраною і електроннощільними залишками спотвореної внутрішньої еластичної мембрани) від ендотелію.

Окремі міозити синтетичного типу (особливо у тварин 4 та 5 груп, що не одержували тіотриазолін) втрачають зв'язки з судинною стінкою (їх базальна мембрана разом з компонентами внутрішньої еластичної мембрани зникає) і розташовуються доволі ізольовано, будучи оточені молодими (без характерної поперечної посмугованості) колагеновими волокнами (Рис. 3.2.5).

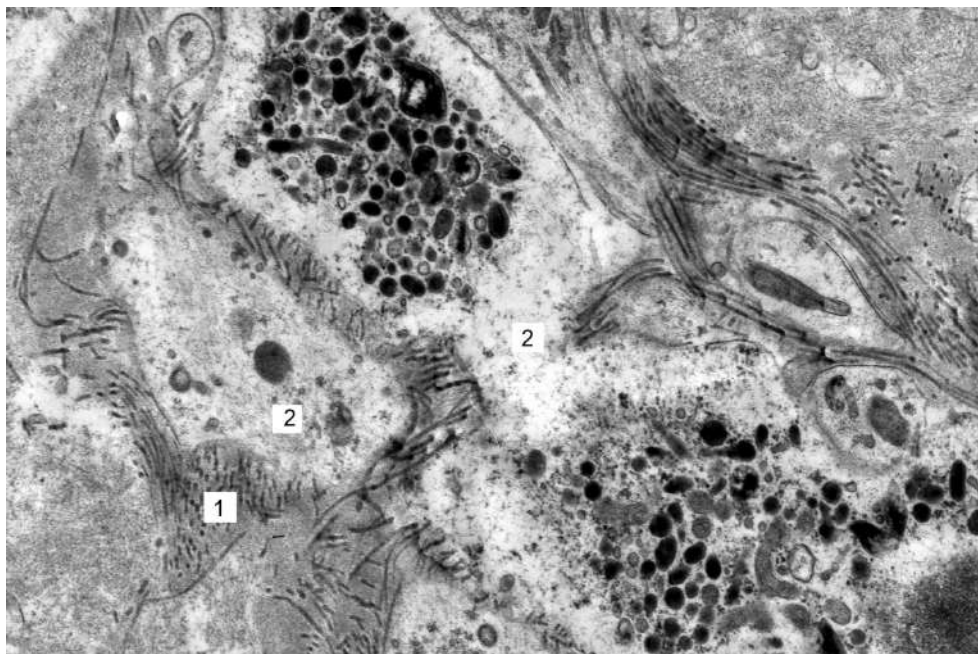


Рис. 3.2.5. Ізольовані від судинної стінки міоцити синтетичного фенотипу, що вільно розташовані у сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки ясен щура 5 групи. 1 – колагенові волокна; 2 – цитоплазма міоцита. Електронна мікрофотографія. x 12000.

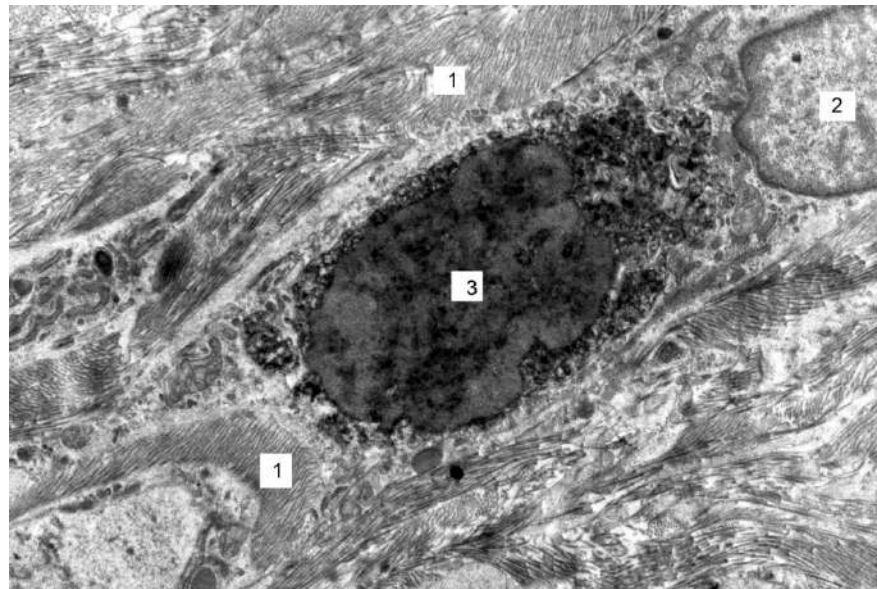


Рис. 3.2.6. Типові фібробласти власної пластинки слизової оболонки ясен щура 5 групи. 1 – колагенові волокна; 2 – ядро фібробласти; 3 – ядро апоптозозміненого фібробласти. Електронна мікрофотографія. x 10000.

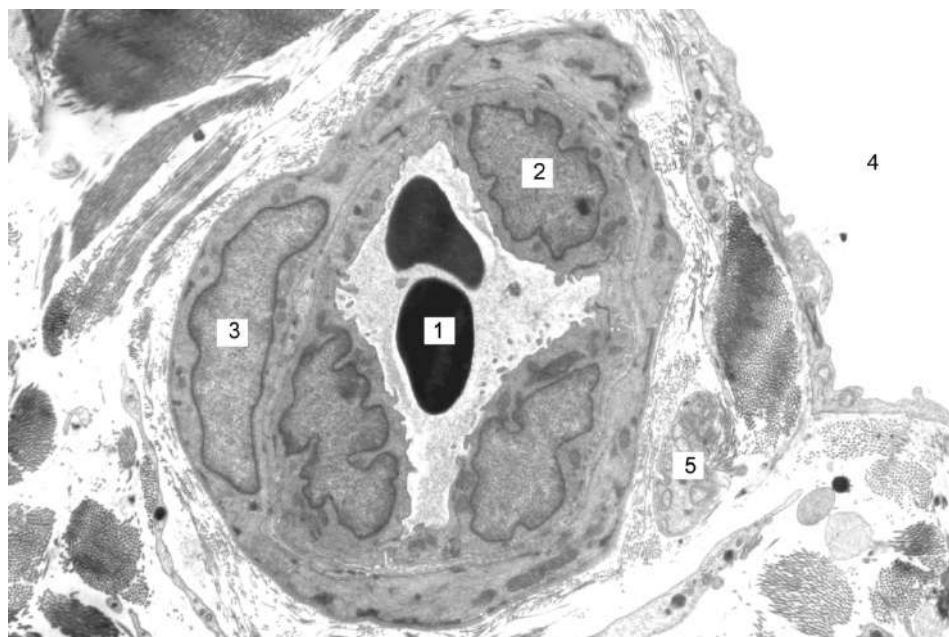


Рис. 3.2.7. Збереження контрактильного фенотипу міоцитів та помірне розширення просвіту артеріоли ясен щура 2 групи. 1 – еритроцит в

просвіті артеріоли; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 – ядро міоцита; 4 – просвіт лімфатичного капіляра; 5 – нервеве волокно. Електронна мікрофотографія. x 6000.

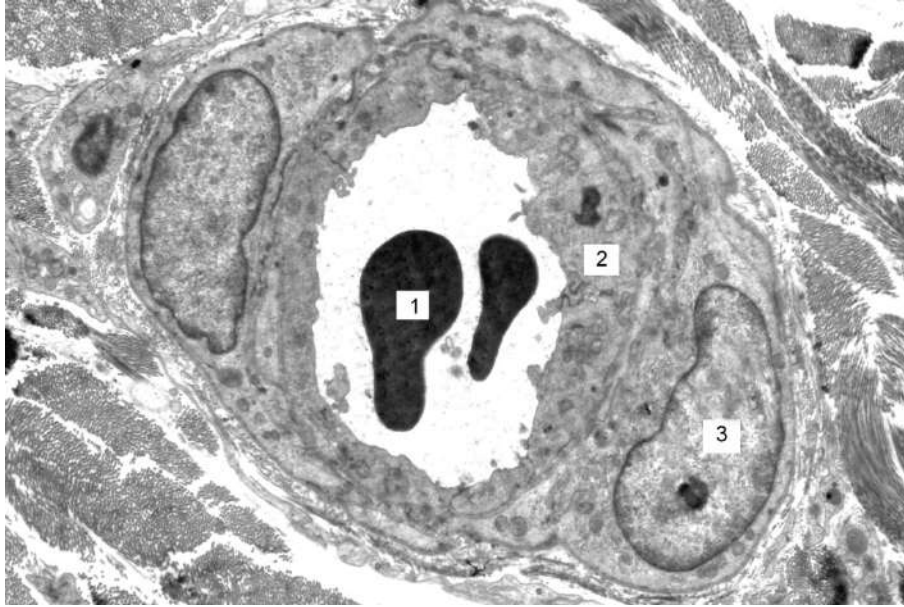


Рис. 3.2.8. Збереження скоротливого апарату міоцитів та розширення просвіту артеріоли ясен щура 6 групи. 1 – еритроцит в просвіті артеріоли; 2– цитоплазма ендотеліоцита; 3 – ядро міоцита. Електронна мікрофотографія. x 6000.

Філаментів в цитоплазмі цих клітин мало, вони не мають визначеної орієнтації. Характерним для цих клітин є наявність великої кількості слабо розгалужених каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, заповнених вмістом різної консистенції та різної електронної щільності. За рахунок скупчення органел в центрі, цитоплазма описаних клітин виглядає менш електроннощільною, ніж така типових фібробластів.

Поява подібних ізольованих (локально або групами розміщених) міоцитів синтетичного фенотипу співпадає з суттєвими типовими апоптозними змінами (Рис. 3.2.6) фібробластів ясен щурів 1,3,4,5 груп тварин, які не одержували тіотриазолін, що свідчить про певну антиапоптозну дію цього метаболітного препарату.

У щурів, які одержували тіотриазолін (2 група), міоцити більшості артерій та артеріол ясен зберігають контрактильний фенотип (Рис. 3.2.7). Просвіт цих судин є помірно розширеним, що можна розцінювати як морфологічне підґрунтя (або наслідок) відміченого нами дуже варіативного зниження артеріального тиску на $5 \pm 3,5$ мм рт.ст. У тварин, яким тіотриазолін вводили з біпрололом (6 група), при помірній структурованості скоротливого апарату міоцитів артерій та артеріол спостерігалась збереженість його компонентів, що співпадало з суттєвим розширенням просвіту цих судин (Рис. 3.2.8). Доречно зауважити, що в цій групі щурів з САГ артеріальний тиск знижувався в середньому на $31 \pm 5,6$ мм рт. ст.

Нами встановлено, що розташовані у власній пластинці слизової оболонки ясен нормотензивних щурів та щурів з САГ лімфатичні капіляри мають стінку, яка побудована тільки з одного шару ендотеліоцитів (базальна мембрана і перицити відсутні); між ендотеліоцитами немає спеціалізованих міжклітинних контактів, вільні краї периферійної зони сусідніх ендотеліоцитів черепицеподібно накладаються один на одного, утворюючи своєрідний клапан для міжклітинного проникнення в просвіт капіляра міжклітинної рідини та інших речовин; ендотелій капіляра оточений серпанком колагенових волокон (Рис. 3.2.9 – 3.2.13). Така конструкція забезпечує тісний контакт лімфатичного капіляра з міжклітинною речовиною і полегшує проникнення рідини між ендотеліальними клітинами в просвіт капіляра. Люмінальна поверхня ендотеліоцитів лімфатичних капілярів ясен нормотензивних щурів гладенька, майже не містить мікроворсинок; ядро ендотеліоцитів, зазвичай, вип'ячується у судинний просвіт, у цитоплазмі міститься чимало мітохондрій, рибосом, елементів гранулярної ендоплазматичної сітки і тонких пучків філаментів, комплекс Гольджі розвинений слабо, є відносно небагато піноцитозних пухирців (Рис. 3.2.9).

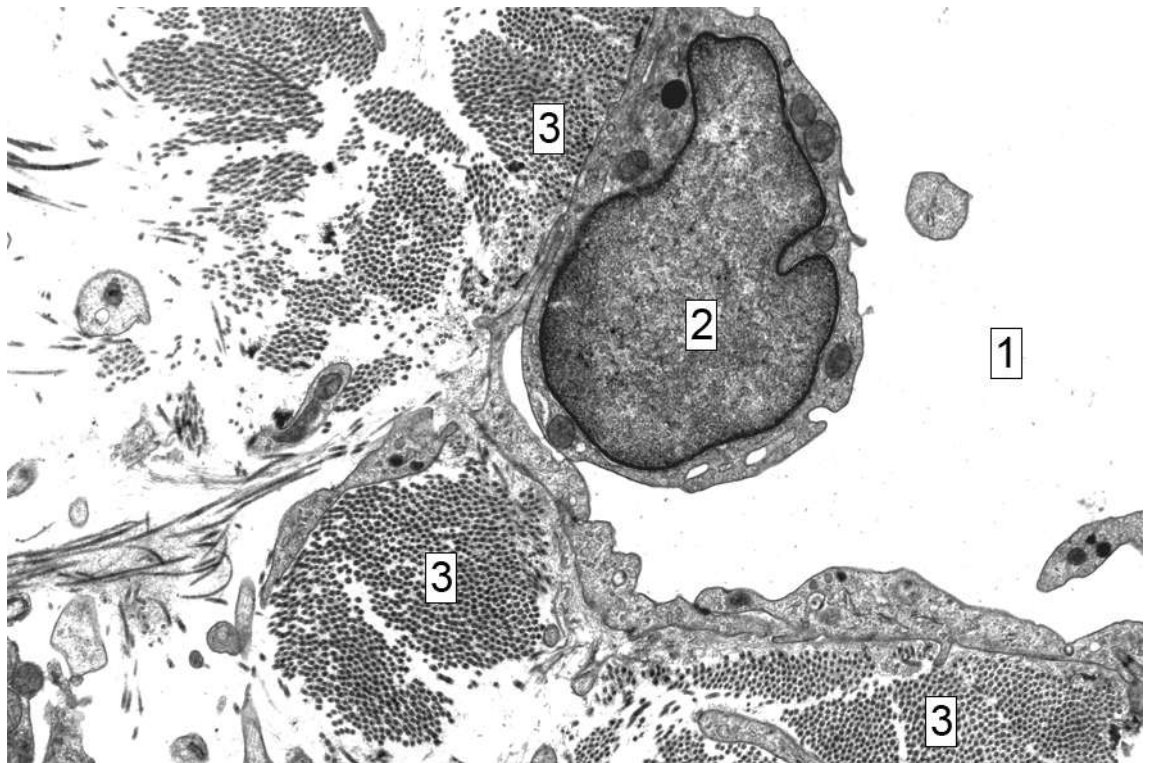


Рис. 3.2.9. Стінка лімфатичного капіляра ясен нормотензивного щура. 1 – просвіт лімфатичного капіляра; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 – колагенові волокна. Електронна мікрофотографія. х 10000.

Лімфатичні капіляри ясен щурів з САГ мають принципово подібну (до описаної вище) будови. У щурів з САГ 1, 2, 3, 4 груп добре виявляє себе зв'язок ендотеліоцитів з суміжними колагеновими волокнами за допомогою пучків тоненьких якірних (стропних) філаментів (Рис. 3.2.10). Якірні філаменти сприяють утворенню міжендотеліальних просторів (Рис. 3.2.10; 3.2.11), розширенню просвіту лімфатичного капіляра і (за умов наявного набряку, спричиненого порушеннями мікроциркуляції і розвитком некрозу клітин ясен) забезпечують відтік міжклітинної рідини у лімфатичну систему.

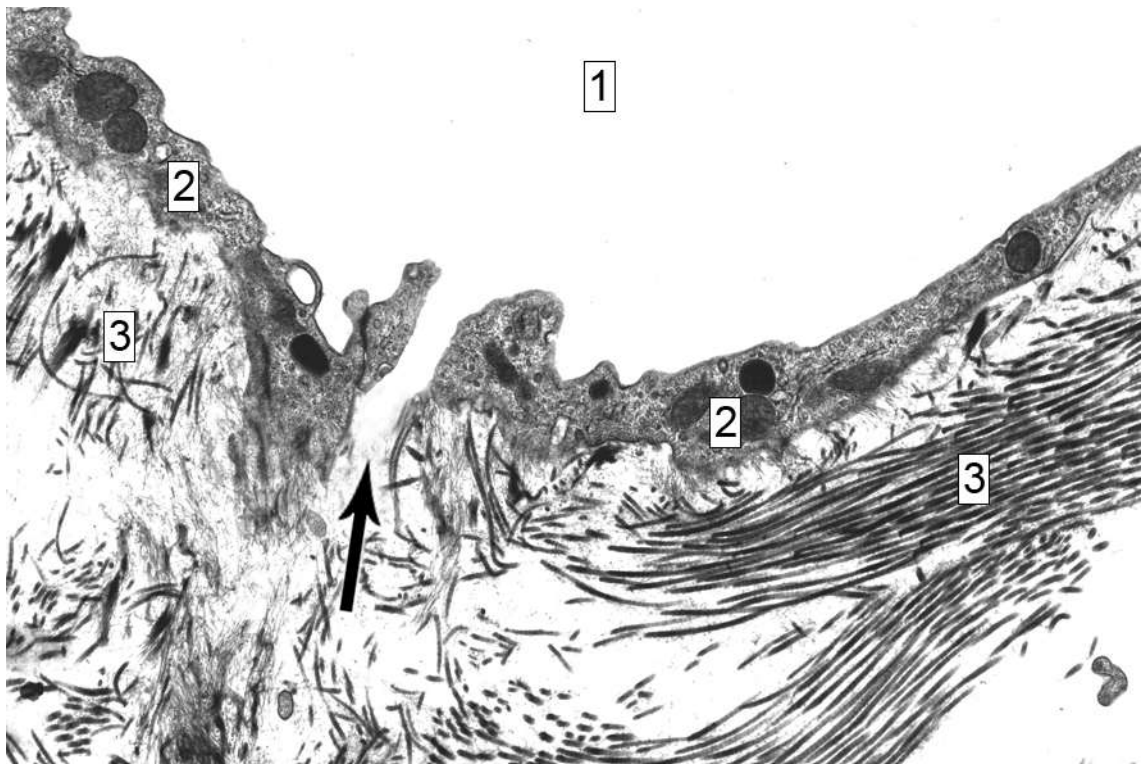


Рис. 3.2.10. Міжєндотеліальний простір (відмічений стрілочкою) в стінці лімфатичного капіляра ясен щура 1 групи. 1 – просвіт лімфатичного капіляра; 2 – цитоплазма ендотеліюцита; 3 – колагенові волокна. Електронна мікрофотографія. x 15000.

В лімфатичних капілярах ясен щурів 5 та 6 груп судинний просвіт суттєво звужується (Рис. 3.2.12; 3.2.13), а судинна стінка, інколи, стає складчатою (Рис. 3.2.12). Варто підкреслити, що прогностично найбільш значущою є корекція морфо-функціонального стану лімфатичних капілярів ясен щурів 6 групи. Свідченням цього є відсутність паравазального набряку та відповідної клітинної реакції.

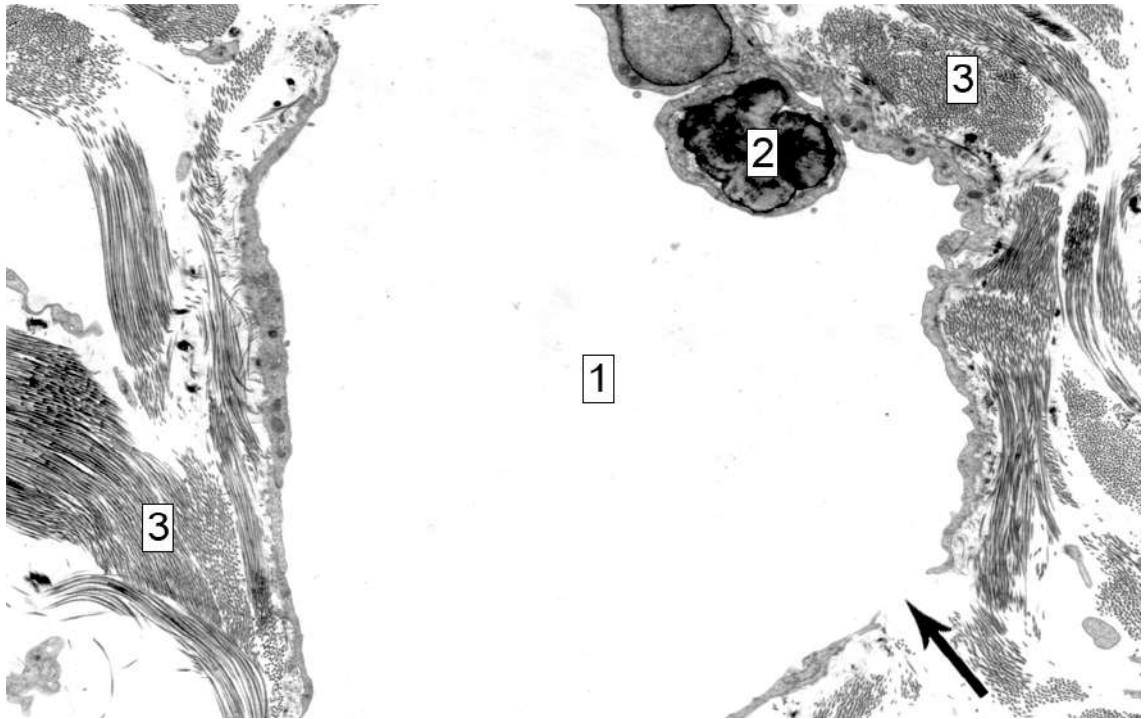


Рис. 3.2.11. Утворення міжендотеліального простору (відмічений стрілочкою) та розширення просвіту лімфатичного капіляра ясен щура 4 групи. 1 – просвіт лімфатичного капіляра; 2 – апоптозне ядро ендотеліюцита; 3 – колагенові волокна. Електронна мікрофотографія. х 5000.

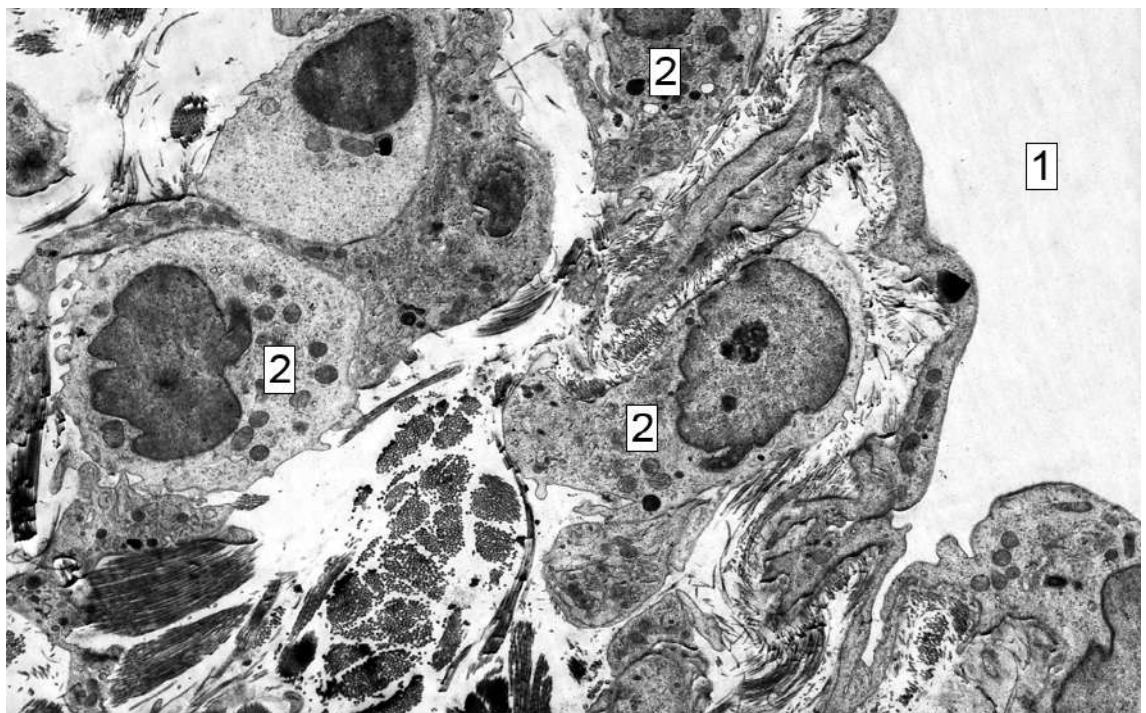


Рис. 3.2.12. Складчата стінка лімфатичного капіляра зі звуженим просвітом та паравазальна сполучна тканина ясен щура 5 групи. 1 – просвіт лімфатичного капіляра; 2 – цитоплазма мастоцита. Електронна мікрофотографія. х 10000.

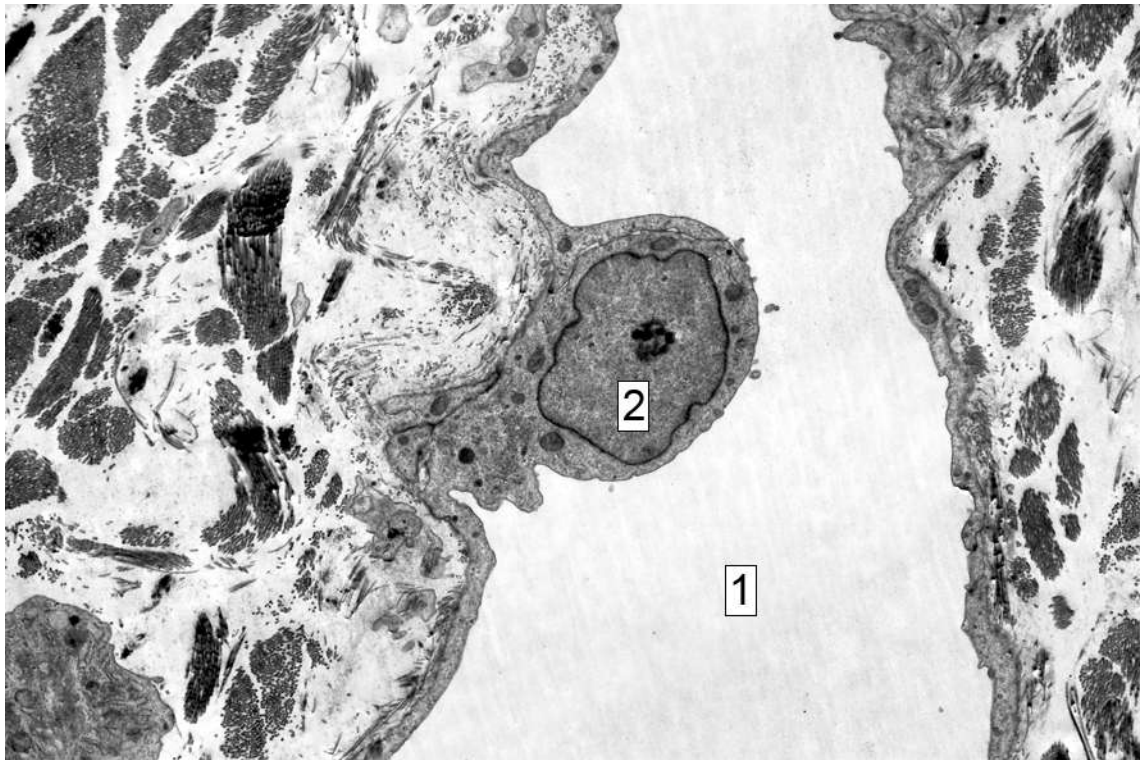


Рис. 3.2.13. Лімфатичний капіляр (з помірним за розміром просвітом та без наявності міжендотеліальних просторів) ясен щура 6 групи. 1 – просвіт лімфатичного капіляра; 2 – ядро ендотеліоцита. Електронна мікрофотографія. x 5000.

Лімфатичні капіляри ясен щурів 5 групи також характеризуються помірним за розмірами судинним просвітом і відсутністю відкритих міжендотеліальних просторів, але поблизу них, зазвичай, розташовані мастоцити. В цитоплазмі таких паравазальних мастоцитів є невелика кількість гранул різного ступеня зрілості. Відсутність ознак підвищеного гранулоутворення та дегрануляції свідчить про те, що мастоцити не знаходяться в активізованому стані. Однак сам факт їх наявності є структурною ознакою готовності розгортання запального процесу. Зазначене свідчить про більший протизапальний потенціал тіотриазоліну у порівнянні з кверцетином.

Коротке узагальнення

Проведене доклінічне вивчення ефектів впливу біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину на вперше описаний патологічний стан ясен при артеріальній гіпертензії свідчить про доцільність впровадження тіотриазоліну для комплексного лікування захворювань пародонту та супутньої спонтанної (есенціальної) артеріальної гіпертензії.

Нами встановлено, що особливості патогенетичних механізмів розвитку патології ясен при артеріальній гіпертензії полягає у тому, що зміни стінки артерії та артеріол ясен виявляють себе гіпертрофією і гіперплазією міоцитів. Під впливом біпрололу відбувається диференціація міоцитів артерій та артеріол з контрактильного у синтетичний фенотип, що віддзеркалюється проявами порушення мікроциркуляції (за рахунок втрати міоцитами можливості активно регулювати кровоток в мікросудинах). В цих умовах тіотриазолін проявляє свої адаптогенні властивості (зокрема, як інгібітор клітинної атипії міоцитів артерії та артеріол ясен). Крім того тіотриазолін проявляє свої протизапальні властивості (більш виразні, ніж у кверцетину) щодо дії на кровоносні та лімфатичні мікросудин ясен та на їх сполучнотканинне паравазальне оточення.

Матеріали цього розділу наукової роботи висвітлені в працях:

1. Чекман І.С. Ультраструктурні зміни артерій та артеріол ясен щурів із спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / І.С.Чекман, А.В.Борисенко, М.Ю. Антоненко, О.В.Черкасова, Т.В.Куфтирева // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця – 2008. – № 2. – С.61 – 65.

2. Борисенко А.В. Структурні зміни артеріальних кровоносних судин ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В.Борисенко, О.В.Черкасова // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т 12, № 5. – С.155-157.

3. Борисенко А.В. Зміни артеріальних кровоносних судин ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В.Борисенко, О.В. Черкасова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – № 4. – С. 416.

4. Борисенко А.В. Структурні зміни артерій та артеріол ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В. Борисенко, О.В.Черкасова // Актуальні питання профілактики і лікування стоматологічних захворювань. Матеріали науково-практичної конференції стоматологів Закарпаття з міжнародною

участю 16-17 квітня 2010 року. С.66-69.

5. Борисенко А.В. Структурні зміни кровоносних судин ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В.Борисенко, О.В.Черкасова // Новини стоматології. – 2011. – № 1. – С.60-63.

6. Черкасова О.В. Зміни лімфатичних судин ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією під впливом біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину / О.В.Черкасова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. – № 1. – С.284-285.

3.3. Ультраструктурні зміни нервів ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином

У власній пластинці слизової оболонки ясен нормотензивних щурів нами виявлені дрібні нерви, до складу яких входять безмієлінові волокна (Рис. 3.3.1) або/та мієлінові волокна (Рис. 3.3.2). Периневрій побудований з одного-двох шарів епітеліоїдних клітин видовженої і плоскої форми, що з'єднані за допомогою щільних контактів і розташовані в дублюванні розвиненої базальної мембрани. В цитоплазмі клітин периневрія локалізовані численні піноцитозні пухирці. Поверхня нервових волокон також вкрита базальною мембраною. Між базальною мембраною останньої та базальною мембраною периневрія розташований щілиноподібний периневральний простір заповнений колагеновими волокнами. Колагенові волокна також розташовані в епіневрії (між нервовими волокнами).

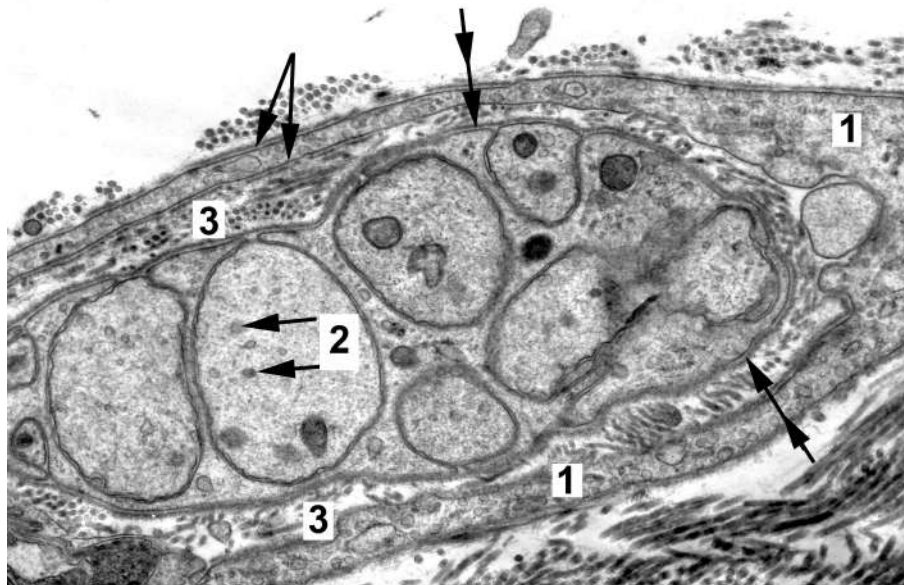


Рис. 3.3.1. Дрібний нерв ясен нормотензивного щура. 1 – клітина периневрія; 2 – мікротрубочки в аксоплазмі без мієлінового нервового волокна; 3 – периневральний простір. Стрілочками відмічена базальна мембрана клітин периневрія; подвійною стрілочкою базальна мембрана нервового волокна. Електронна мікрофотографія. x 14000.

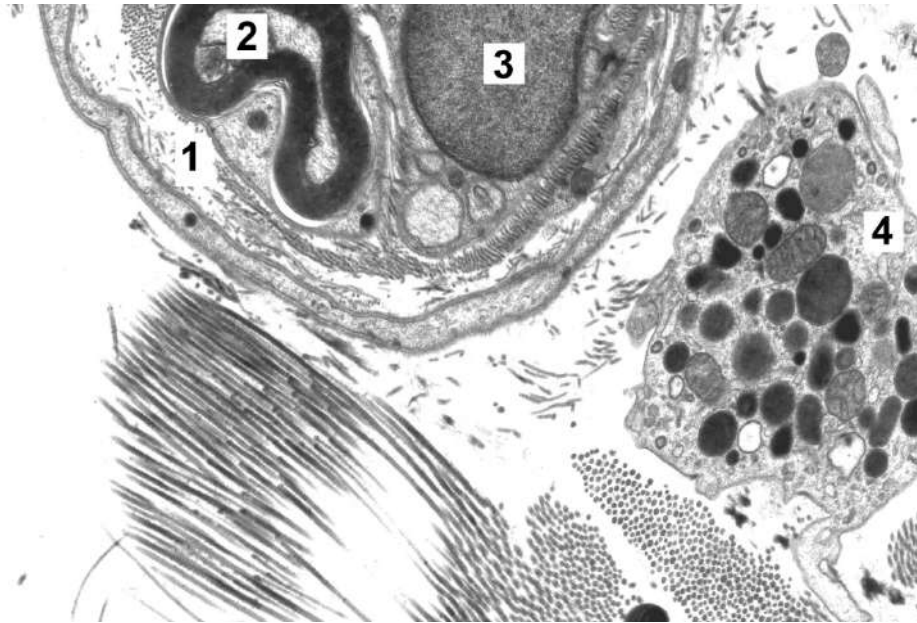


Рис. 3.3.2. Дрібний нерв ясен нормотензивного щура. 1 – периневральний простір; 2 – мієлінове нервеве волокно; 3 – ядро нейролемоцита; 4 – макрофаг. Електронна мікрофотографія. $\times 12000$.

Поблизу від зазначених нервів можна бачити (Рис. 3.3.2) макрофаги, цитоплазма яких має середню електронну щільність і заповнена окремими вакуолями, дрібними первинними лізосомами та численними вторинними лізосомами різних розмірів і різної електронної щільності. Для нервів ясен щурів з САГ 1 (контрольної) групи та 3 експериментальної групи (куди входили щури, які одержували тільки кверцетин) характерним є ендоневральний та більш розвинений периневральний (точніше, субпериневральний) набряк, суттєві зміни ультраструктури мієлінових волокон на фоні мало змінених безмієлінових нервових волокон.

Особливо виразним виглядає субпериневральний набряк в паравазальних нервах ясен щурів 1 (контрольної) групи.

Периневральний простір, в цьому випадку, є різко розширеним у ділянці прилягання до перескорочених (з контрактурними змінами) міоцитів артерій та артеріол (Рис. 3.3.3, 3.1.3.4) і доволі помірним у ділянці прилягання (Рис. 3.3.5) до стінки лімфатичних капілярів чи лімфатичних посткапілярів (останні відрізняються від лімфатичних капілярів тільки наявністю клапанів).

Нами відмічено, що ступень ультраструктурних змін мієлінових нервових волокон обумовлена ступенем субпериневрального набряку і в периартеріальних та периартеріолярних нервах залежить від стану міоцитів (перескорочення або помірне скорочення) артерій та артеріол.

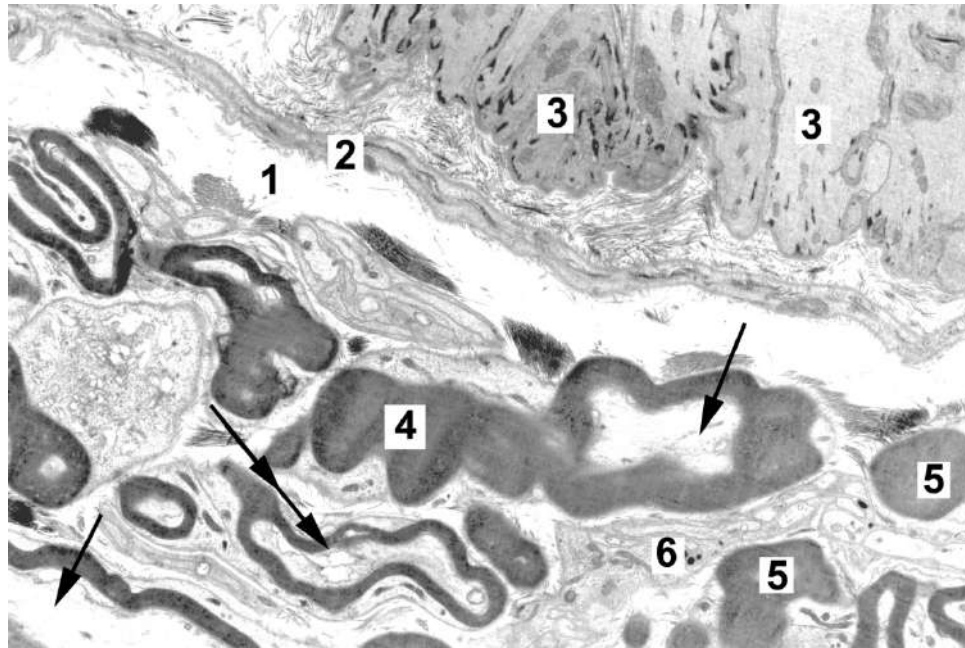


Рис. 3.3.3. Ультраструктурні зміни періартеріолярного нерва ясен щура 1 групи. 1 – периневральний простір; 2 – периневрій; 3 – міоцити артеріоли; 4 – сегментація потовщеної ділянки мієлінової оболонки; 5 – відокремлені фрагменти мієлінової оболонки; 6 – безмієлінове нервово волокно. Стрілочками відмічений тотальний лізис мікротрубочок і нейрофіламентів осьового циліндра; подвійною стрілочкою – вакуолі в аксоплазмі осьового циліндра. Електронна мікрофотографія. х 5000.

Домінуючими для щурів 1 та 3 експериментальних груп є порушення конфігурації мієлінових нервових волокон та їх осьових циліндрів. Волокна на поздовжніх зрізах мають переважно хвилясту форму (Рис. 3.3.3) за рахунок формування випинань та інвагінацій. Внутрішній і зовнішній контури мієлінової оболонки, як правило, чіткі і рівні та, у більшості випадків, конгруентні один до одного (Рис. 3.3.4 – 3.3.6). Товщина мієлінової оболонки не однакова по периметру волокна; її потовщені ділянки сегментуються (Рис. 3.3.3) і ці відокремлені фрагменти можна бачити як в ендоневральній сполучній тканині, так і в цитоплазмі осьового циліндра (Рис. 3.3.5).

У більшості мієлінових нервових волокон визначається періаксолемальний набряк з появою вакуолей, переважно видовженої форми, заповнених електроннопрозорим вмістом. Вони відтісняють осьові циліндри або глибоко проникають в їхню цитоплазму (Рис. 3.3.4 – 3.3.6). В деяких осьових циліндрах має місце порушення орієнтації мікротрубочок і нейрофіламентів, їх локальний або, навіть, тотальний лізис (Рис. 3.3.3).

У щурів 1 та 3 експериментальних груп ультраструктура більшості безмієлінових нервових волокон збережена. Лише в деяких із них спостерігається вогнещеве просвітлення аксоплазми та різьке розширення цистерн агранулярної ендоплазматичної сітки. Нейролемоцити (клітини

Шванна) без суттєвих морфологічних змін. Ядра лемоцитів, частіше, округлої або овальної форми, мають поодинокі неглибокі інвагінації. Хроматин однорідного дрібногранулярного вигляду середньої електронної щільності, рівномірно розподілений в ядрі.

В окремих нейролемоцитах спостерігається розширення і деформація елементів апарату Гольджі, дегрануляція цистерн ендоплазматичної сітки та їх вакуольна трансформація, локальне руйнування мітохондріальних крист, порушення цілісності внутрішньої мітохондріальної мембрани.

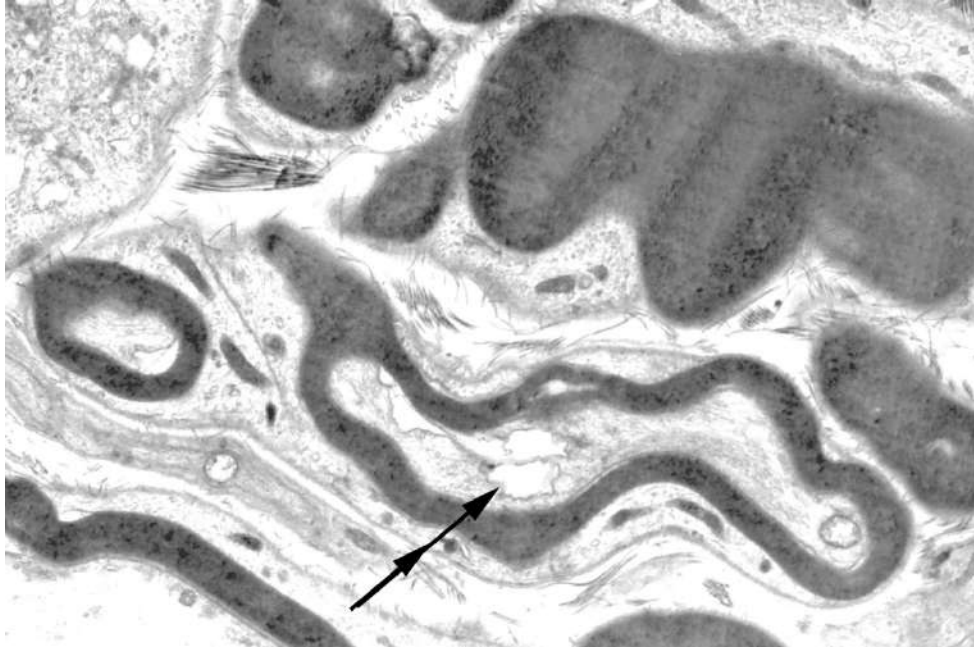


Рис. 3.3.4. Вакуолі в аксоплазмі осьового циліндра мієлінового волокна нерва ясен щура 1 групи (деталь рис. 3.3.3). Електронна мікрофотографія. x 20000.

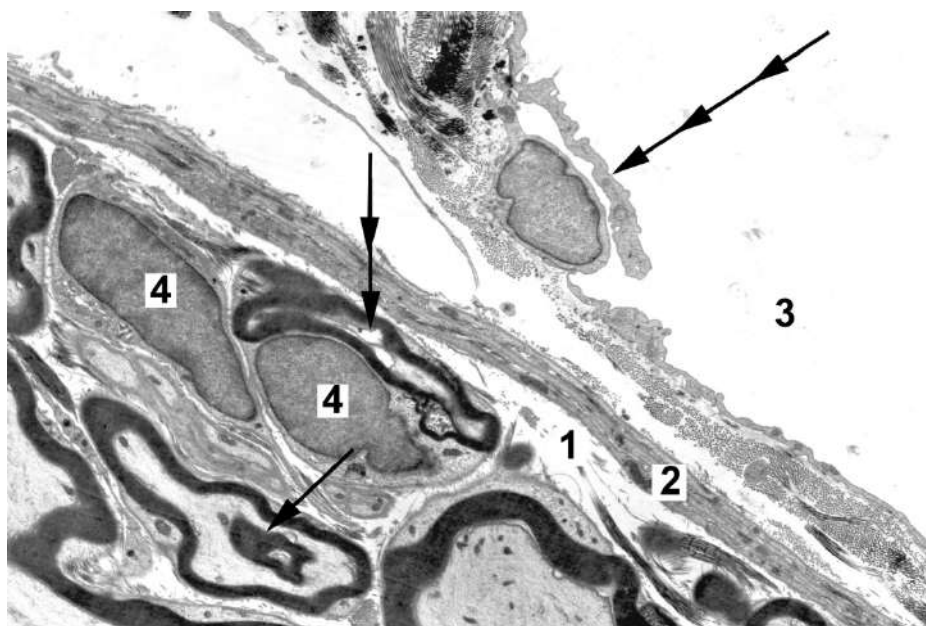


Рис. 3.3.5. Ультраструктурні зміни периферії лімфатичного нерва щура 1 групи. 1 – периневральний простір; 2 – периневрій; 3 – просвіт лімфатичного посткапіляра; 4 – ядро нейролемоцита. Стрілочкою відмічений відокремлений фрагмент мієлінової оболонки в аксоплазмі осьового циліндра; подвійною стрілочкою – вакуолі в аксоплазмі осьового циліндра; потрійною стрілочкою – стулка клапана лімфатичного посткапіляра. Електронна мікрофотографія. $\times 6000$.



Рис. 3.3.6. Вакуолі (відмічені стрілочками) в аксоплазмі осьового циліндра мієлінових волокон нерва ясен щура 3 групи. 1 – ядро нейролемоцита. Електронна мікрофотографія. $\times 3000$.

Одержані нами морфологічні дані свідчать, що застосування біпрололу (4 та 5 група щурів) знімає явища субпериневрального та ендоневрального набряку. Але, натомість, з'являються грубі зміни клітин периневрії, мієлінових оболонок, осьових циліндрів, нейролемоцитів.

В нервах ясен щурів 4 та 5 груп відмічена деградація (аж до повного зникнення) базальної мембрани, що в нормі оточує кожний шар периневральних клітин; тіж процеси відбуваються з базальною мембраною окремих нервових волокон (Рис. 3.3.7 – 3.3.10).

В ділянках нервів, де клітини периневрії перебувають у стані розпаду, периневрій, як такий, є повністю зруйнований.

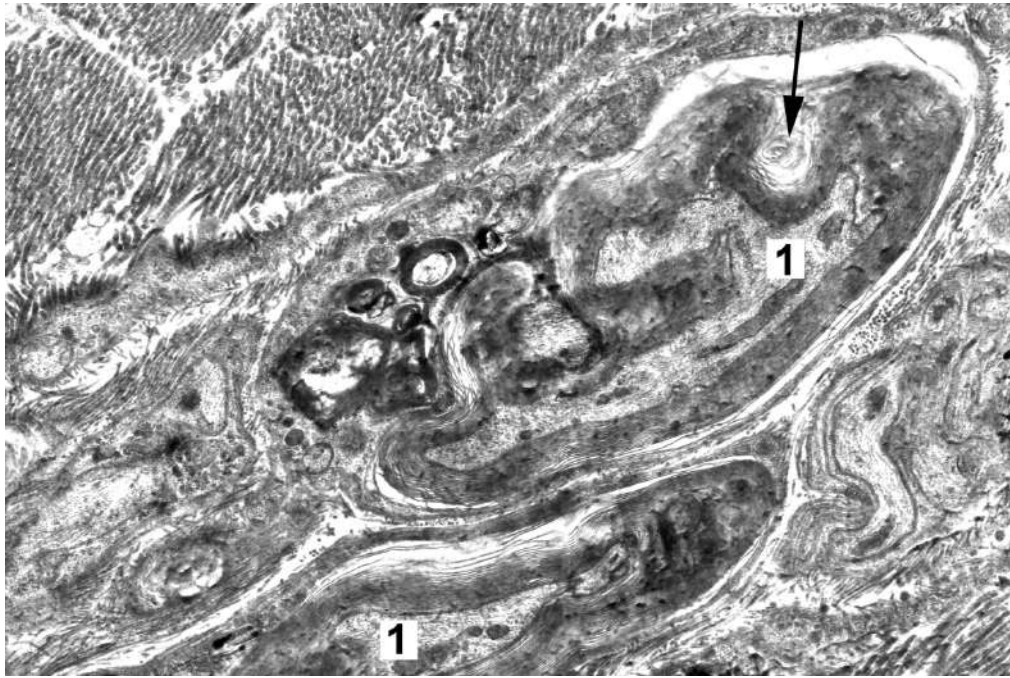


Рис. 3.3.7. Ультраструктурні зміни нерва ясен щура 4 групи. 1 – підвищення структурованості мікротрубочок і нейрофіламентів осьового циліндра. Стрілочкою відмічений фрагмент мієлінової оболонки з концентрично розміщеними пластинками. Електронна мікрофотографія. X 15000.

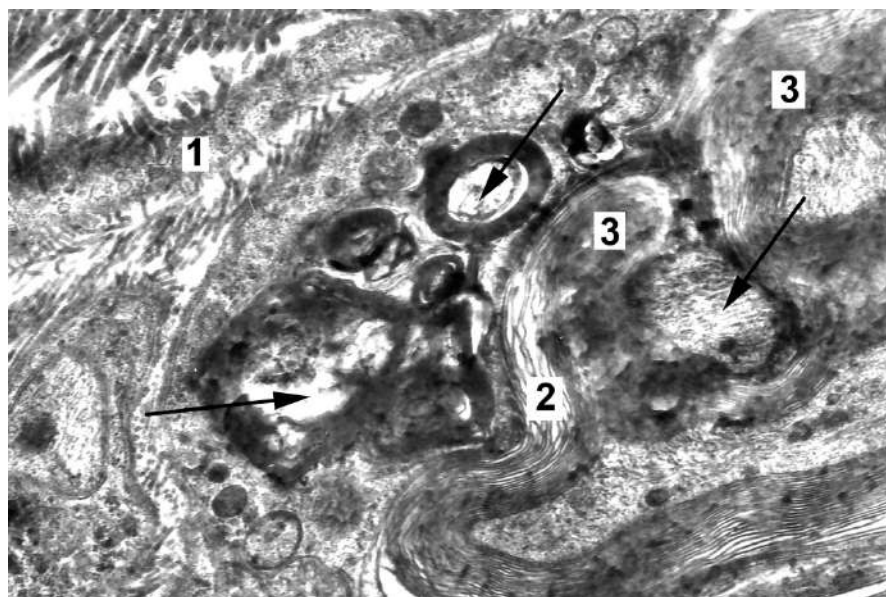


Рис. 3.3.8. Ультраструктурні зміни нерва ясен щура 4 групи (деталь Рис . 3.3.7). 1 – периневральна клітина, яка позбавлена базальної мембрани; 2 – міжламелярні щілини, що відокремлюють деформовані пластинки мієліну . Стрілочками відмічені етапи розподілу осьового циліндра (за рахунок інвагінацій мієлінової оболонки) на окремі фрагменти; подвійною стрілочкою – збережена ділянка базальної мембрани нервового волокна. Електронна мікрофотографія. x 30000.

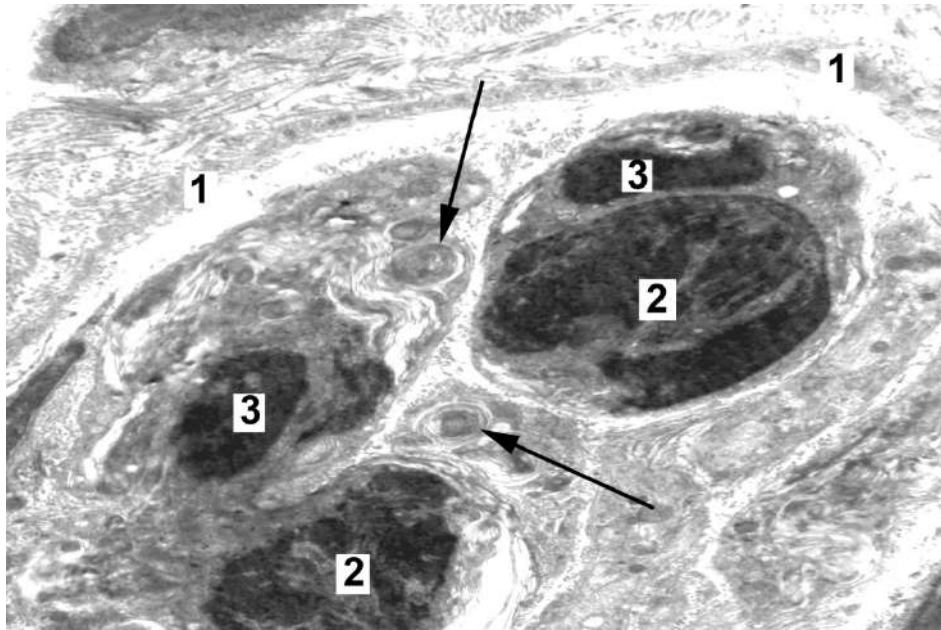


Рис. 3.3.9. Ультраструктурні зміни нерва ясен щура 4 групи. 1 – залишки зруйнованого периневрія; 2 – ядро апоптозного нейролеомоцита; 3 – фрагмент ядра апоптозного тіла, що формується. Стрілочками відмічені фрагменти осьового циліндра. Електронна мікрофотографія. $\times 12000$.

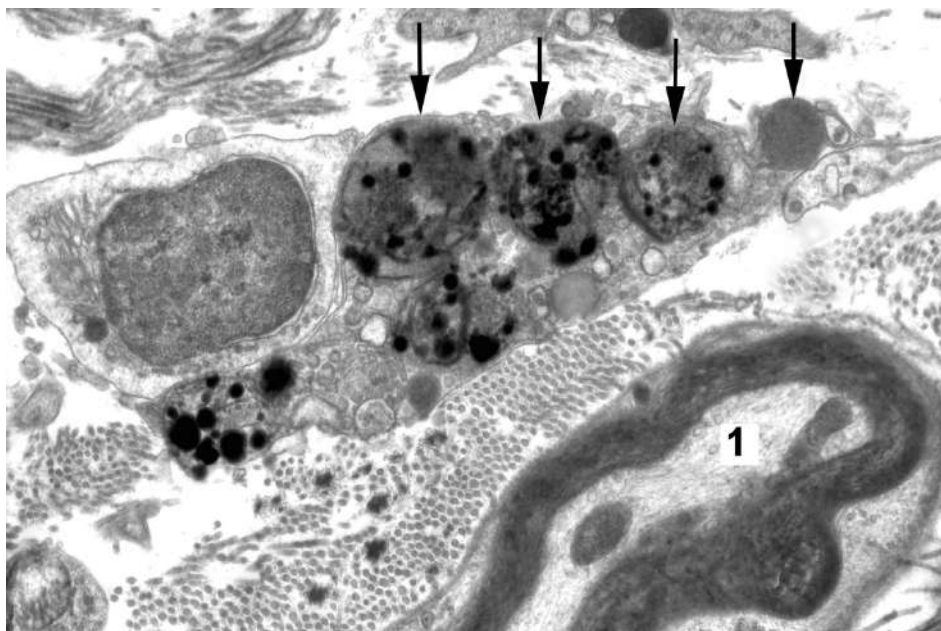


Рис. 3.3.10. Залишки фагоцитованих апоптозних тіл (відмічені стрілочками) в цитоплазмі макрофага ясен щура 4 групи. 1 – тотальний лізис мікротрубочок і нейрофіламентів осьового циліндра мієлінового нервового волокна. Електронна мікрофотографія. $\times 12000$.

Порушується товщина і конфігурація мієлінової оболонки; її внутрішній і зовнішній контури часто втрачають конгруентність.

При цьому мієлінова оболонка дисоціована і містить міжламелярні щілини різних розмірів (Рис. 3.3.7; 3.3.8). На окремих її ділянках на фоні деформації спостерігається гомогенізація пластинок, які втрачають чіткість, а мієлінова оболонка набуває войлокоподібного різко осміюфільного вигляду. В інших ділянках мієлінової оболонки формуються відносно відокремлені фрагменти з концентрично розміщеними пластинками (Рис. 3.3.7).

Мієлінова оболонка утворює численні глибокі інвагінації, які відшнуровуються і особливо вирізняються в аксоплазмі осьових циліндрів на фоні тотального лізису мікротрубочок і нейрофіламентів (Рис. 3.3.10).

Деякі глибокі інвагінації мієлінової оболонки мають примхливий галузистий вигляд і відтискають аксони або розділяють їх (Рис. 3.3.7 – 3.3.8) на окремі фрагменти (клазмосоми).

В аксоплазмі осьових циліндрів нервових волокон (Рис. 3.3.7; 3.3.8) спостерігається локальне зростання електронної щільності гіалоплазми та збільшення ступеня структурованості (підвищення осміюфільності) мікротрубочок і нейрофіламентів.

У більшості осьових циліндрів порушується к тонка організація цитоскелету, а в окремих (Рис. 3.3.10) визначається тотальний лізис мікротрубочок і нейрофіламентів.

В безмієлінових нервових волокнах аксоплазма має нерівномірну електронну щільність. На окремих ділянках кількість мікротрубочок і нейрофіламентів різко знижена.

Для нейроремоцитів нервів щурів 4 та 5 експериментальних груп характерними є апоптозні зміни, ранніми морфологічними проявами яких [273] є ущільнення ядра, конденсація та зморшкуватість цитоплазми. В подальшому суперконденсований осміюфільний хроматин утворює скупчення у вигляді звивистих пластів (Рис. 3.3.9).

Ядро апоптозного нейроремоцита деформується за рахунок глибоких інвагінацій та перетяжок, які на більш пізніх стадіях уможливають його фрагментацію.

Випини ядра відшнуровуються (із збереженням ядерної оболонки), внаслідок цього ядро розділяється на декілька частин, кожна з яких містить брилки суперконденсованого хроматину (Рис. 3.3.9).

Утворюються локуси конденсованої цитоплазми в ділянках групування органел; ці ділянки (разом з фрагментами ядра) відокремлюються з формуванням обмежених мембраною апоптозних тіл.

Поділені на апоптозні тіла нейроремоцити, клазмосомальні залишки осьових циліндрів та фрагменти мієлінової оболонки через зруйнований периневрій потрапляють у аморфний матрикс сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки ясен і підлягають фагоцитозу.

Про це свідчить характерна ультраструктура наявного в цитоплазмі макрофагів фагоцитованого матеріалу (Рис. 3.3.10; 3.3.11).

Вімічено, що в деяких фагоцитованих апоптозних тілах є плямоподібні включення високої електронної щільності (Рис. 3.3.10), а в інших – плямоподібні електроннопрозорі включення (Рис. 3.3.11).

Це (а також поява в цитоплазмі макрофагів жирових крапель), ймовірно, віддзеркалює етапи перетравлення деградованого і, відповідно, фагоцитованого мієліну.

Слід підкреслити, що макрофаги, які фагоцитували залишки нервових волокон, суттєво відрізняються морфологією первинних і вторинних лізосом від таких нормотензивних щурів (Рис. 3.3.2).

Вони також відрізняються у межах 4 та 5 груп щурів від макрофагів власної пластинки слизової оболонки ясен іншої локалізації (Рис. 3.3.12).

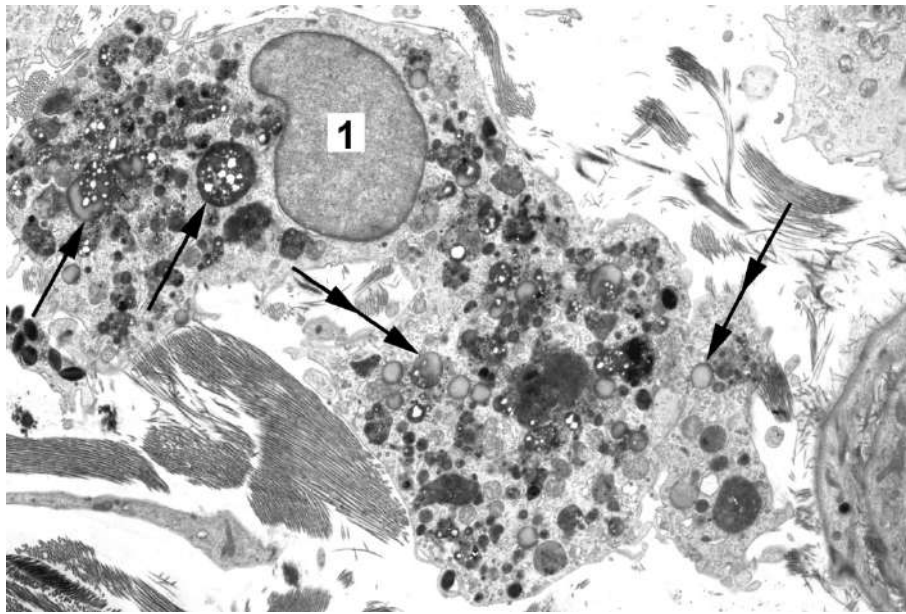


Рис. 3.3.11. Фагоцитований матеріал в цитоплазмі макрофага ясен щура 5 групи. 1 – ядро макрофага. Стрілочками відмічені залишки апоптозних тіл; подвійними стрілочками – жирові краплі. Електронна мікрофотографія. x 5000.

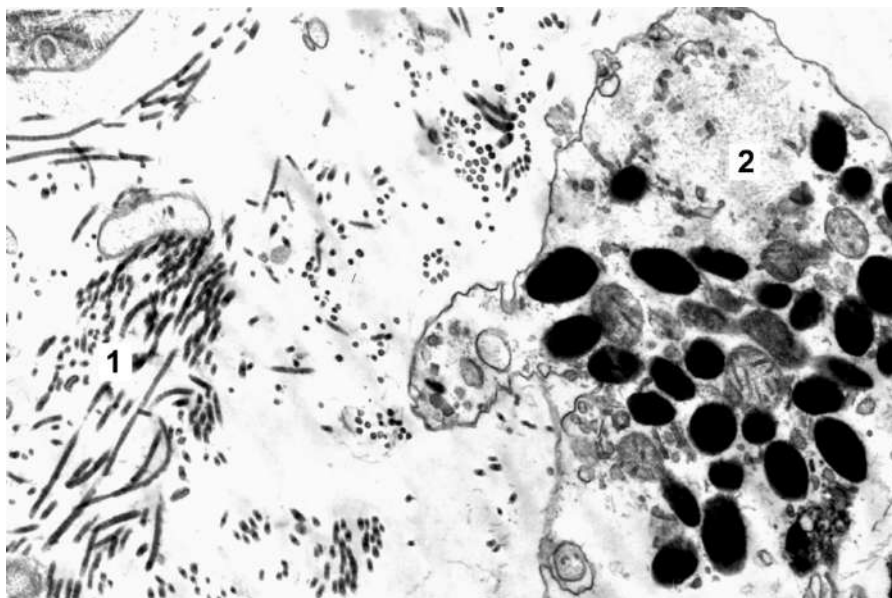


Рис. 3.3.12. Макрофаг ясен щура 4 групи, який фагоцитує деградований позаклітинний матрикс власної пластинки слизової оболонки. 1 – колагенові волокна; 2 – цитоплазма макрофага. Електронна мікрофотографія. x 20000.

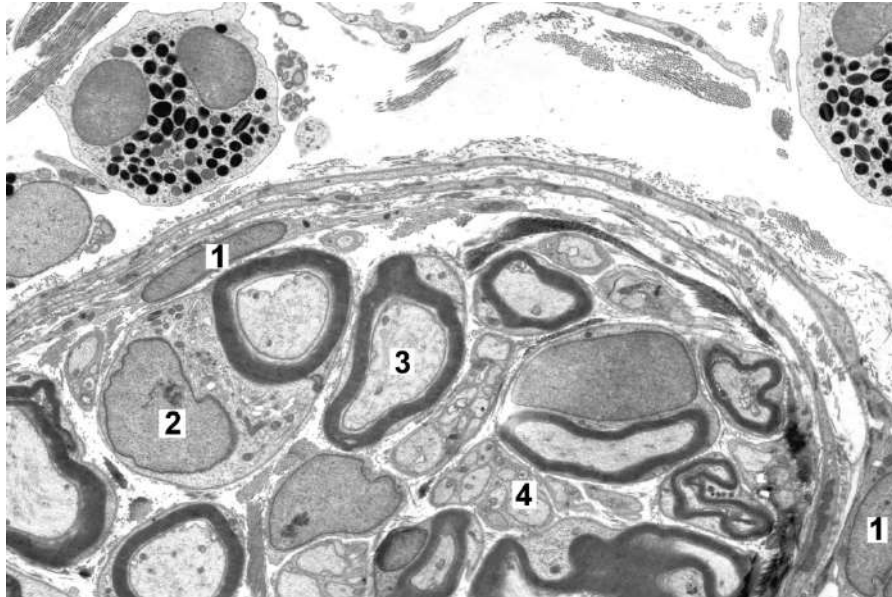


Рис. 3.3.13. Нормалізація будови нерва ясен щура 2 групи. 1 – ядро периневральної клітини; 2 – ядро нейролемоцита; 3 – мілінове нервово волокно; 4 – без мілінове нервово волокно. Електронна мікрофотографія. x 5000.

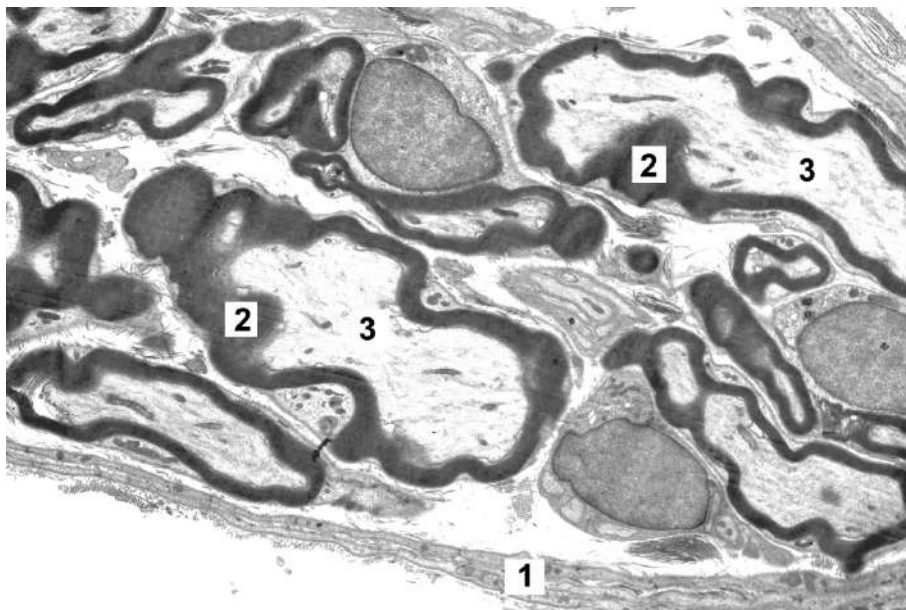


Рис. 3.3.14. Помірні ультраструктурні зміни нерва ясен щура 6 групи. 1 – периневрій; 2 – звивистість мілінової оболонки; 3 – нерівномірний розподіл мікротрубочок і нейрофіламентів. Електронна мікрофотографія. x 10000.

Ультраструктурні зміни нервів ясен щурів 2 та 6 експериментальних груп є доволі помірними (Рис. 3.3.13; 3.3.14) і стосуються головним чином мієлінових нервових волокон. Мієлінові нервові волокна відрізняються характерною звивистістю мієлінової оболонки на фоні нерівномірного розподілу мікротрубочок і нейрофіламентів осьового циліндру у щурів 6 групи (одержували біпролол з тіотриазоліном) і більш рівномірним їх розподілом у щурів 2 групи (одержували тільки тіотриазолін). Ці дані свідчать про антиапоптозну (зокрема, для нейролемоцитів), відповідну мієліностабілізуючу (щодо похідної від нейролемоцитів мієлінової оболонки), нейростабілізуючу (зокрема, для мікротрубочок і нейрофіламентів осьового циліндра) та бар'єрозберігаючу (зокрема, для структур периневрального бар'єру) дію тіотриазоліну. Загалом одержані дані вказують на лікувальну і протекторну (в умовах застосування біпрололу) дію тіотриазоліну щодо описаної нами патології нервів ясен щурів з спонтанною артеріальною гіпертензією. Характерною особливістю цієї патології є зміни нейролемоцитів (та їх апоптоз) і порушення структури мієлінової оболонки, яка, як відомо [39, 144], знаходиться у синергічній взаємодії з осьовим циліндром і, зокрема, з його цитоскелетом.

Коротке узагальнення

Результати нашого дослідження свідчать, що у щурів лінії SHR артеріальна гіпертензія асоційована з патологією ясен. Цю патологію можна визначити як хронічний катаральний гінгівіт з доволі потужною нейро-дистрофічною складовою. Зазначений гінгівіт не супроводжується патологічною рухливістю зубів та / або утворенням пародонтальної кишені (які є обов'язковими ознаками генералізованого пародонтиту). У зв'язку з цим варто підкреслити, що досліджена стоматологічна патологія у щурів лінії SHR може мати інші можливі прояви ураження пародонту крім описаного нами гінгівіту, але у межах застосованих методів виявити їх нам не вдалося. Таким чином логічним на даний час є висновок, що стоматологічна патологія у щурів лінії SHR не є тотожною генералізованому пародонтиту у людини. Все ж таки одержані дані дозволяють рекомендувати пероральне (у вигляді порошку або таблеток) застосування тіотриазоліну для корекції патології ясен при артеріальній гіпертензії, у тому числі завдяки ефективній нейротропній дії препарату.

У даному дослідженні вперше встановлено, що для нервів ясен щурів зі САГ характерними є зміни нейролемоцитів (та їх апоптоз), порушення структури мієлінових оболонок, перебудова і руйнування цитоскелету осьових циліндрів. Ці патологічні прояви нівелюються застосуванням тіотриазоліну, який діє як антиапоптозний (щодо нейролемоцитів), нейростабілізуючий (щодо елементів цитоскелету) та бар'єрозберігаючий (щодо структур периневрального бар'єру) нейропротектор.

Матеріали цього розділу наукової роботи висвітлені в працях:

1. Черкасова О.В. Ультраструктурні зміни в нервах ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією та її модифікації в умовах застосування фармакотерапії / О.В.Черкасова // Neurophysiology / Нейрофізіологія.–2013.–Т.45, № 2 – С.156-161.

РОЗДІЛ 4

Результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією

4.1. Особливості методики комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію

Методика комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію була розроблена на основі даних, отриманих у результаті проведених (описаних у розділі 3) експериментальних досліджень. Були враховані виявлені в експериментальних групах щурів лінії SHR морфологічні порушення тканин ясен: некроз та апоптоз клітин ясен; структурні зміни нервів ясен, порушення мікроциркуляції.

Крім того були встановлені виразні антиапоптозні, протизапальні, а також нейропротекторні властивості тіотриазоліну щодо дії на епітелій, нерви, кровоносні та лімфатичні мікросудин ясен, на їх сполучнотканинне оточення. Враховуючи отримані в експерименті дані саме тіотриазолін був включений у комплексне лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію.

При обстеженні хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію було з'ясовано, що генералізований пародонтит є розповсюдженою супутньою патологією (генералізований пародонтит був виявлений у 100 з 123 обстежених пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією).

Наявне у даної категорії хворих ураження судинної системи потребує відповідної медикаментозної складової у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту із застосуванням препаратів, здатних нормалізувати артеріальний тиск та мінімізувати супутні метаболічні порушення. Ці положення були базовими для розробки схеми комплексного медикаментозного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію.

Для нормалізації наявних у зазначених хворих порушень був обраний комплекс медикаментозних препаратів. До нього входив тіотриазолін, для якого властива, зазначена в розділі I дисертації, антиоксидантна, протиішемічна, мембраностабілізуюча, імуномодулювальна дія.

Важливим моментом застосованого у даному дослідженні лікування хворих на генералізований пародонтит стало навчання їх правилам раціональної гігієни порожнини рота з дворазовим (зранку і ввечері) чищенням зубів і подальшим диспансерним наглядом стоматолога. Для гігієнічного догляду за порожниною рота було рекомендовано є використання лікарсько-профілактичних зубних паст, що містять антибактеріальні та протизапальні засоби. Перед початком комплексного лікування пацієнтам проводили професійну гігієну порожнини рота, яка включала повне видалення зубних відкладень, особливо зубних бляшок. Для

запобігання їх повторного утворення проводили обробку та полірування поверхонь зуба. Для детоксикації оброблених поверхонь зубів використовували фторумісні пасти та лаки.

При лікуванні генералізованого пародонтиту в першу чергу проводили полоскання порожнини рота розчинами антисептиків. Ретельно видаляли всі зубні відкладення: зубний камінь, над'ясенні та під'ясенні зубні бляшки. Їх видалення контролювали за допомогою визначення індексів гігієни. Оголені поверхні зубів досконало обробляли, видаляли некротизований та демінералізований цемент або і дентин. Проводили детоксикацію оброблених поверхонь.

Обов'язковим було усунення всіх місцевих подразників тканин пародонта; виявлення та усунення (вибіркове пришліфовування зубів) травматичної оклюзії. На час медикаментозного лікування при патологічній рухомості зубів I-II ступенів, проводили тимчасове шинування цих зубів. У подальшому здійснювали обов'язкову санацію порожнини рота і (у разі необхідності) раціональне протезування.

Після досягнення бажаного результату професійного чищення зубів – (відповідного гігієнічного стану порожнини рота) проводили аплікації на ясна та введення у пародонтальні кишені обраних медикаментозних препаратів.

- В цілому до комплексного лікування були включені наступні заходи:
- корекція режиму харчування, направлена на профілактику ураження пародонта;
 - навчання раціональній гігієні порожнини рота;
 - призначення найбільш ефективних засобів та методів гігієни;
 - загальне лікування організму хворого;
 - повне видалення подразнюючих пародонт чинників, зубних відкладень з подальшим обробленням і поліруванням поверхонь зубів;
 - санація порожнини рота;
 - медикаментозне лікування симптоматичного гінгівіту (залежно від його виду): аплікації на ясна та інстиляції в пародонтальні кішені за розробленим нами способом [30] препарату «Силікс», а також паст і мазей з антибактеріальними препаратами (залежно від виду мікрофлори);
 - фізіотерапевтичне лікування (гідромасаж та аутомасаж ясен);
 - постійне шинування та раціональне протезування (у разі необхідності).

Препарат сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс» («Біофарма» (Київ, Україна) створений на основі непористого аморфного високодисперсного кремнезему (субсил або кремнію диоксид). Він має високі адсорбційні властивості стосовно білків, екзо- та ендотоксинів (300 – 800 мг на 1 г), мікроорганізмів (до 1010 мікробних тіл на 1 г). Відсутність пор забезпечує високу швидкість перебігу процесів адсорбції (основна маса білка вилучається упродовж 10 хв. контакту, причому швидкість процесу не залежить від виду білка). Препарат максимально активний при рН 4,0-6,0, що

відповідає умовам дистрофічно-запального процесу в пародонті.

У контрольній I групі пацієнтів місцеве лікування було аналогічним, але замість «Силіксу» застосовували мефенаміну натрієву сіль.

Враховуючи наявність у пацієнтів супутнього захворювання серцево-судинної системи, а саме – есенціальної артеріальної гіпертензії, їм було призначене загальне лікування. Зважаючи на значні порушення процесів метаболізму у даній категорії хворих проводили лікування шляхом призначення біпрололу та тіотриазоліну: методику застосування визначав лікар-терапевт згідно наявного конкретного клінічного стану захворювання серцево-судинної системи.

4.2. Клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію

Ефективність лікування генералізованого пародонтиту у 75 хворих основної групи на есенціальну артеріальну гіпертензію з генералізованим пародонтитом I-II ступеня була оцінена на основі клініко-лабораторних досліджень пацієнтів.

Контрольну I групу склали 25 пацієнтів, хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з аналогічним ступенем і характером перебігу генералізованого пародонтиту, яким проводили загальноприйняте традиційне лікування генералізованого пародонтиту із застосуванням пасти на основі мефенаміна натрію.

Загальне лікування їм проводили лікарі-терапевти із використанням традиційних гіпотензивних препаратів.

Оцінка стану тканин пародонта у пацієнтів, які увійшли до основної групи, показала, що суб'єктивні скарги хворих зводились до наявності, неприємних відчуттів в яснах, парестезій, свербіжжю, у певної частини – 6 хворих (8%) виникали больові відчуття в яснах.

Обстежені симптоми частіше проявлялися під час приймання їжі та при чищенні зубів у разі загостреного перебігу захворювання, який був відмічений у 4 (5,3%) пацієнтів.

Ці хворі відмічали посилену кровоточивість ясен, збільшення кількості серозних та серозно-гнійних виділень з пародонтальних кишень, посилення неприємного запаху з рота. Таким чином, у більшості – 71 обстеженого (94,7% пацієнтів) з есенціальною артеріальною гіпертензією відмічений хронічний перебіг захворювання.

Об'єктивно (основна клінічна група) при хронічному перебігу генералізованого пародонтиту відмічали набряк, синюшність та гіперемію ясенних сосочків та маргінальних частин ясен.

Клінічно це відповідало картині симптоматичного хронічного катарального гінгівіту, який клінічно і морфологічно був підтверджений у 65 (86,7%) пацієнтів.

У 6 хворих (8% пацієнтів) відмічалась гіпертрофія ясенних сосочків (у межах I-II ступеня) – симптоматичний гіпертрофічний гінгівіт. Пародонтальні кишені, особливо у фронтальній ділянці, досягали глибини 2-4 мм. У цій ділянці відмічали патологічну рухомість зубів I-II ступеня. При натисканні на ясна з пародонтальних кишень виділялась незначна кількість ексудату серозного або серозно-гнійного характеру.

Позитивний клінічний ефект лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну гіпертензію відмічений у 72 (96%) пацієнтів основної та у 22 (88%) пацієнтів контрольної групи.

Результати лікування оцінювали з урахуванням термінів загальної тривалості лікування, стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті, частоти і характеру рецидивів, тривалості ремісії, динаміки індексних та лабораторних показників стану тканин пародонта.

Лікування пацієнтів вважали закінченим у разі задовільного гігієнічного стану тканин пародонта. Об'єктивно ясна пацієнтів набували більш щільної консистенції, суттєво зменшувалися гіперемія та набряк ясен. Виділення з пародонтальних кишень значно зменшувалися і змінювався їх характер (у бік серозного характеру виділень).

Задовільний клінічний стан ясен підтверджувався показниками проби Шіллера-Писарева: вона була негативною у більшості пацієнтів основної групи і лише у 9 пацієнтів з 75 пролікованих хворих (12%) відмічалось світло-коричневе забарвлення сосочків ясен. Значно зменшувалась глибина пародонтальних кишень та виділення з них.

У пацієнтів I контрольної групи для досягнення ефективних клінічних результатів лікування (припинення кровоточивості ясен, болючості, зменшення глибини пародонтальних кишень і виділень з них) була потрібна більша кількість відвідувань.

Курс лікування закінчували у разі задовільного гігієнічного стану порожнини рота; ущільненні, зникненні гіперемії і набряку ясен, зменшенні або відсутності рухомості зубів, пародонтальних кишень і виділень із них, поліпшенні лабораторних показників стану пародонта.

Ефективність комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію визначали безпосередньо після його проведення і у віддалені терміни спостережень: через 6 та 12 місяців. Усім обстеженим пацієнтам був проведений аналогічний комплекс обстеження, як у основній так і у контрольній I групі.

Безпосередньо після проведеного лікування у пацієнтів основної групи виявлене значне стихання суб'єктивних симптомів захворювання, яке відмічене також і у терміни спостережень 6 місяців.

При обстеженні пацієнтів одержані свідчення негативного впливу біпрололу на перебіг генералізованого пародонтиту, але є певне протиріччя між даними суб'єктивної характеристики та об'єктивними критеріями стану пародонту.

Пацієнти стверджують, що їх загальний (у тому числі стоматологічний) стан при лікуванні біпрололом поліпшується. Завищена суб'єктивна оцінка

самопочуття пацієнтів, можливо, пов'язана з відомим фактом [179] заспокоюючої дії біпрололу на ЦНС (саме тому біпролол, інколи, застосовують театральні актори для зняття стану тривожності, тремору голосу та рук).

Оцінку ефективності лікування проводили на основі даних індексної оцінки стану пародонта, показників функціональних проб (табл. 4.1) та лабораторних досліджень.

Таблиця 4.1.

Динаміка клініко-лабораторних показників під впливом комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (M+m)

Клініко-лабораторні показники	Основна група			Контрольна I група		
	До лікування	Після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	p ₁
Індекс гігієни	2,72±0,12	1,22±0,13 p ₂ >0,05	<0,05	2,75±0,19	1,34±0,13	<0,05
РМА (%)	51,5±1,71	13,6±1,27 p ₂ <0,05	<0,05	53,12±1,81	21,5±1,37	<0,05
Пародонтальний індекс	2,23±0,07	1,46±0,07 p ₂ <0,05	<0,05	2,31±0,08	1,86±0,08	<0,05
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	11,3±0,5	31,6±1,1 p ₂ <0,05	<0,05	9,8±0,5	24,5±1,1	<0,05

Примітка: p₁ - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Порівняно з результатами контрольної I групи індекс РМА знижується майже у 2 рази (p<0,05). Підвищувалася резистентність капілярів ясен. Комплексна терапія генералізованого пародонтиту позитивно впливала на стан тканин пародонта. Відмічене зменшення глибини пародонтальних кишень внаслідок затухання інтенсивності дистрофічно-запального процесу в пародонті. У хворих основної групи ця глибина складала 2,6±0,5 мм, після проведеного комплексного лікування вона зменшилась до 2,1±0,02 мм (p<0,05).

Одним з об'єктивних показників, який характеризує стан тканин пародонта є кількісний і якісний склад нейтрофільних гранулоцитів, що емігрують у порожнину рота (табл. 4.2). Після проведеного лікування їх кількість значно зменшувалася. Відмічена достовірна (p<0,05) різниця в

результатах основної та контрольної груп, істотні відмінності в кількості живих нейтрофільних лейкоцитів, що емігрують у порожнину рота.

Таблиця 4.2.

Динаміка міграції лейкоцитів в порожнину рота під впливом комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (клітин в 1м^3 змивної рідини)

Групи пацієнтів	Час обстеження	Нейтрофільні гранулоцити	p	З них живих%	p	Клітини злушеного епітелію	p
Основна група	До лікування	353,5 \pm 27,5	$p_1 < 0,05$	65,2 \pm 2,3	$p_1 < 0,05$	184,4 \pm 8,2	$p_1 < 0,05$
	Після лікування	186,5 \pm 13,5	$p_2 < 0,05$	81,5 \pm 2,5		67,8 \pm 7,5	$p_2 < 0,05$
Контрольна I група	До лікування	363,4 \pm 25,2	$p_1 < 0,05$	72,6 \pm 2,8	$p_1 > 0,05$	198,2 \pm 8,7	$p_1 < 0,05$
	Після лікування	224,7 \pm 12,3		78,1 \pm 2,6	$p_2 > 0,05$	119,3 \pm 8,4	

Примітка: p_1 - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

p_2 – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування

Позитивні зміни стану тканин пародонта після проведеного комплексного лікування були підтверджені динамікою клініко-лабораторних показників. Цитологічне дослідження вмісту пародонтальних кишень показало, що до лікування у всіх пацієнтів у кишнях були виявлені у переважній більшості – зруйновані нейтрофільні гранулоцити, у меншій кількості - незмінні нейтрофіли.

Після проведеного курсу лікування у пацієнтів основної групи в цитологічному вмісті препаратів пародонтальних кишень (табл. 4.3) відмічали достовірне збільшення кількості незмінених нейтрофільних лейкоцитів з 7,05 \pm 0,5% до 15,33 \pm 0,9%. Відмічене збільшення лейкоцитів, які активно фагоцитували мікроорганізми з 4,33 \pm 0,5% до 6,05 \pm 0,8%.

Таблиця 4.3.

Динаміка цитологічного вмісту пародонтальних кишень під впливом комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (% виявлення)

Клітинні елементи	Основна група			Контрольна I група		
	До лікування	Після лікування	p_1	До лікування	Після лікування	p_1
Епітеліальні	7,05 \pm 0,5	15,33 \pm 0,9 $p_2 < 0,05$	$< 0,05$	4,33 \pm 0,5	6,05 \pm 0,8	$< 0,05$

Нейтрофільні гранулоцити: незмінені	26,15±1,3	37,64±1,33 p ₂ <0,05	<0,05	27,35±1,27	33,33±1,25	<0,05
Фагоцити	0,52±0,12	1,82±0,27 p ₂ <0,05	<0,05	0,48±0,11	1,16±0,14	<0,05
Зруйновані	62,54±2,33	44,22±2,15 p ₂ <0,05	<0,05	62,19±2,81	52,63±2,77	<0,05
Лімфоцити	0,47±0,15	1,38±0,22 p ₂ >0,05	<0,05	0,51±0,18	1,12±0,21	<0,05
Полібласти	0,58±0,15	1,47±0,18 p ₂ >0,05	<0,05	0,52±0,15	1,15±0,15	<0,05

Примітка: **p₁** - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;

p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Аналіз змін цитологічної картини вмісту пародонтальних кишень в основній та контрольній групах показав, що у хворих на генералізований пародонтит та есенціальну артеріальну гіпертензію основної групи показники вмісту пародонтальних кишень ближче до рівня норми, ніж після проведення традиційної терапії у пацієнтів контрольної групи.

Коротке узагальнення

Проведене комплексне лікування хворих на генералізований пародонтит та есенціальну артеріальну гіпертензію із використанням біпрололу та тіотриазоліну дозволило досягти після проведеного курсу лікування значного поліпшення стану тканин пародонта. Запропонована комплексна методика лікування (загального та місцевого) дозволяє значно ефективніше пригнітити прояви ураження пародонта і швидше досягти стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті. У найближчі терміни спостережень відмічена рання та виражена нормалізація клінічних та лабораторних показників, які характеризують дистрофічно-запальний процес у пародонті. Такі результати комплексного лікування свідчать про ефективний сприятливий вплив застосування біпрололу та тіотриазоліну у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит та есенціальну артеріальну гіпертензію.

Матеріали цього розділу наукової роботи висвітлені в працях:

1. Черкасова О.В. Стан ясен у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією за умов їх комплексного лікування / О.В. Черкасова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – Т. 16., № 1. – С. 159-163.
2. Черкасова О.В. Тіотриазолін при комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О. В. Черкасова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2. – С. 161-162.

4.3. Віддалені результати комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію

Аналогічний комплекс обстеження хворих основної та контрольної груп для оцінки результатів лікування був проведений у віддалені терміни спостережень через 6, 12 та 18 місяців. Через 6 місяців було обстежено 75 (100%) хворих основної групи, через 12 місяців 71 (94,7%) та через 18 місяців – 69 (92%) хворих. Для порівняння ефективності отриманих результатів лікування аналогічний комплекс обстеження був проведений у хворих контрольної групи: через 6 місяців було обстежено – 25 (100%) хворих, через 12 місяців - 23 (92%) хворих і через 18 місяців – 22 (88%) хворих.

Досягнення стадії стабілізації дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта констатували у разі відповідності стану пародонта перерахованим вище критеріям. Рентгенологічними ознаками стабілізації патологічного процесу були зменшення явищ остеопорозу альвеолярної кістки, відсутність прогресування втрати кістки міжальвеолярних перегородок. Після лікування з використанням тіотриазоліну задовільний стан пародонта через 6 місяців відмічений у 72 (96%), хворих, через 12 місяців - у 66 (93%) пацієнтів і через 18 – 60 (87%) хворих. Відповідно у контрольній групі задовільні результати лікування виявлені через 6 місяців у 22 (88%) хворих, через 12 місяців – у 19 (82,6%) і через 18 місяців – у 17 (77,3%) обстежених пацієнтів.

Таким чином, за даними віддалених результатів через 6 місяців після комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит і есенціальну артеріальну гіпертензію встановлена виражена тенденція до клініко-рентгенологічної стабілізації у хворих основної групи, яким при лікуванні есенціальної артеріальної гіпертензії були призначені біпролол і тіотриазолін. Через 6 місяців після комплексного лікування у хворих на генералізований пародонтит і есенціальну артеріальну гіпертензію основної групи відмічена майже повна відсутність неприємних суб'єктивних відчуттів у порожнині рота, болючості та кровоточивості ясен, відчуття тяжкості та свербіжу в яснах. У всіх 25 обстежених (100%) проба Шіллера-Писарева мала жовте забарвлення, що свідчить про майже повну відсутність проявів запалення в яснах. Індекс гігієни був майже на тому ж рівні, що і відразу після комплексного лікування $1,29 \pm 0,13$, зменшувався індекс РМА з $51,5 \pm 1,71\%$ до $14,9 \pm 1,27\%$, що свідчило про зменшення рівня запалення в яснах пацієнтів.

На рентгенограмах відмічене зменшення зони остеопорозу в між - альвеолярних перегородках. Подальшої резорбції вершин міжальвеолярних перегородок відмічено не було. Такі дані стосовно ефективності лікування свідчать про сприятливий вплив препаратів (біпролол, тіотриазолін) на стан тканин пародонта пацієнтів. У хворих контрольної групи у 2 пацієнтів (8%) було відмічене загострення патологічного процесу і незначне прогресування

резорбції вершин міжальвеолярних перегородок. Задовільні клінічні результати лікування генералізованого пародонтиту підтверджуються даними лабораторних показників. Проте, як видно з даних таблиць 4.4-4.5, клініко - лабораторні показники в контрольній групі були задовільними, хоча достовірно ($P<0,05$) нижчими, ніж у основній групі хворих.

Через 12 місяців після проведенного лікування було обстежено 71 (94,7%) хворих основної та 23 (92%) хворих контрольної груп. У 66 (93%) пацієнтів основної групи була відмічена відсутність неприємних суб'єктивних відчуттів у порожнині рота, болючості та кровоточивості ясен, відчуття свербіж у яснах. Проба Шіллера-Писарева була слабо жовтою у 57 (80,3%) обстежених. Стан гігієни порожнини рота був задовільним: індекс гігієни з $2,72\pm 0,12$ зменшився у середньому до $1,36\pm 0,17$. Не відмічено подальшого прогресування рівня запалення ясен, про що свідчив індекс РМА – він становив після лікування у середньому $13,6\pm 1,27\%$, а через 12 місяців – $18,9\pm 1,75\%$. Рентгенологічно явища остеопорозу у кістці міжальвеолярних перегородок альвеолярного відростка щелеп були на рівні, як і через 6 місяців після лікування. Проведені клініко-лабораторні обстеження свідчать про продовження стадії стабілізації дистрофічно-запального процесу у тканинах пародонта (табл. 4.6-4.8).

В контрольній групі також отримані достатньо задовільні клінічні, рентгенологічні та лабораторні результати лікування. Проте у 4 (17,4%) з них було відмічене загострення патологічного процесу і незначне прогресування резорбції вершин міжальвеолярних перегородок. Отримані дані лабораторних показників підтверджують стан стабілізації патологічного процесу в пародонті. Дані таблиць 4.4-4.5 показують клініко-лабораторні показники хворих контрольної групи, які були задовільними, хоча достовірно ($P<0,05$) дещо нижчими, ніж у основній групі хворих.

Через 18 місяців після лікування було обстежено 69 (92%) хворих основної та 22 (88%) пацієнтів контрольної групи. У 60 (87%) хворих основної групи виявлена стадія стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті. Слизова оболонка ясен залишалась ущільненою, проба Шіллера-Писарева була негативною у 53 (76,8%) пацієнтів основної та у 15 (68,2%) хворих контрольної групи. Стан гігієни порожнини рота був задовільним. Утримувався на низькому рівні і рівень запалення ясен про що свідчив індекс РМА – у найближчий час після лікування у середньому $13,5\pm 1,28\%$, а через 18 місяців він становив $22,33\pm 1,92\%$. Проведене рентгенографічне обстеження показало наявність незначних вогнищ остеопорозу у міжальвеолярних перегородках, не більше ніж через 6 місяців після лікування. Висота міжальвеолярних перегородок зберігалася на тому ж рівні. Проведене клініко-лабораторне обстеження свідчило про продовження стадії стабілізації дистрофічно-запального процесу у пародонті (табл. 4.9-4.11).

У хворих контрольної групи також отримані відносно задовільні клініко-лабораторні результати лікування. У 5 (22,7%) з них відмічене подальше незначне прогресування патологічного процесу, зазвичай у результаті загострення дистрофічно-запального процесу в пародонті.

Як видно з даних таблиць 4.9-4.11 клініко - лабораторні показники в контрольній групі були задовільними, проте достовірно ($P < 0,05$) нижчими, ніж у основній групі хворих на генералізований пародонтит та есенціальну артеріальну гіпертензію.

Таким чином, певна однорідність і взаємна відповідність результатів типової клінічної характеристики пацієнтів у межах кожної з досліджених груп дозволили обґрунтувати і здійснити інтерактивну індексну оцінку терапевтичного впливу комплексного лікування генералізованого пародонтиту на фоні есенціальної артеріальної гіпертензії. Застосування комплексного лікування забезпечило достовірне ($p < 0,05$) покращення індексних показників. Стабільність цих індексних показників упродовж 6-18 місяців після комплексного лікування свідчить не тільки про довготривалий лікувальний ефект, але також є проявом протекторної дії тіотриазоліну. Є підстави вважати, що саме протекторна дія тіотриазоліну (а, точніше, його протекторна протидія) забезпечує оптимізацію і гармонізацію позитивного впливу біпрололу на серцево-судинну систему в цілому, а також на морфо-функціональний стан тканин пародонта.

Зважаючи на встановлені дані про те, що артеріальна гіпертензія впливає на розвиток генералізованого пародонтиту, невід'ємною складовою профілактики генералізованого пародонтиту (у тому числі за умов застосування бета-адреноблокаторів) є диспансерізація хворих з артеріальною гіпертензією, їх цілеспрямоване стоматологічне обстеження, здійснення комплексних лікувально-профілактичних і соціально-гігієнічних заходів, проведення санітарно-профілактичної роботи. З огляду на одержані та викладені у цьому підрозділі дисертації результати дослідження вивченої категорії пацієнтів, важливим є динамічне спостереження, а також адекватна і максимально індивідуалізована реабілітація їх з призначенням, за потребою, оптимальних повторних курсів лікування.

Таблиця 4.4.

Динаміка клініко-лабораторних показників під впливом комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію через 6 місяців після лікування (M+m)

Клініко-лабораторні показники	Основна група				Контрольна I група			
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців після лікування	p ₁
Індекс гігієни	2,72±0,12	1,22±0,13 p ₂ >0,05	1,29±0,17 p ₂ >0,05	<0,05	2,75±0,19	1,34±0,13	1,42±0,13	<0,05
РМА (%)	51,5±1,71	13,6±1,27 p ₂ <0,05	14,9±1,27 p ₂ <0,05	<0,05	53,12±1,81	21,5±1,37	27,5±1,77	<0,05
Пародонтальний індекс	2,31±0,07	1,46±0,07 p ₂ >0,05	1,53±0,07 p ₂ <0,05	<0,05	2,31±0,08	1,86±0,08	2,19±0,09	<0,05
Вакуумна проба за В. І.Кулаженком (с)	11,3±0,5	31,6±1,1 p ₂ <0,05	32,7±1,8 p ₂ <0,05	<0,05	9,8±0,5	24,5±1,1	23,4±1,1	<0,05

Примітка: p₁ - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;
p₂ - показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Таблиця 4.5.

Динаміка цитологічного вмісту пародонтальних кишень під впливом комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію через 6 місяців після лікування (% виявлення)

Клітинні елементи	Основна група				Контрольна I група			
	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	Через 6 місяців після лікування	p ₁
Епітеліальні	7,05±0,5	15,33±0,9 p ₂ <0,05	13,65±0,9 p ₂ <0,05	<0,05	4,33±0,5	6,05±0,8	9,95±0,8	<0,05
Нейтрофільні гранулоцити незмінені фагоцити	26,15±1,3	37,64±1,33 p ₂ <0,05	36,25±1,35 p ₂ <0,05	<0,05	27,35±1,27	33,33±1,25	30,34±1,25	<0,05
зруйновані	0,52±0,12	1,82±0,27 p ₂ <0,05	1,67±0,27 p ₂ <0,05	<0,05	0,48±0,11	1,16±0,14	0,87±0,14	<0,05
Лімфоцити	62,54±2,33	44,22±2,15 p ₂ <0,05	42,96±2,18 p ₂ <0,05	<0,05	62,19±2,81	52,63±2,77	56,67±2,77	<0,05
Полібласти	0,47±0,15	1,38±0,22 p ₂ >0,05	1,34±0,21 p ₂ >0,05	<0,05	0,51±0,18	1,12±0,21	1,14±0,21	<0,05
	0,58±0,15	1,47±0,18 p ₂ >0,05	1,38±0,16 p ₂ >0,05	<0,05	0,52±0,15	1,15±0,15	1,06±0,15	<0,05

Примітка: p₁ - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;
p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Таблиця 4.6.

Динаміка клініко-лабораторних показників під впливом комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію через 12 місяців після лікування (M±m)

Основна група	Контрольна група
---------------	------------------

Клініко-лабораторні показники	До лікування	Після лікування	Через 12 місяців після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	Через 12 місяців після лікування	p ₁
Індекс гігієни	2,72±0,12	1,22±0,13 p ₂ >0,05	1,32±0,17 p ₂ >0,05	<0,05	2,75±0,19	1,34±0,13	1,63±0,15	<0,05
РМА (%)	51,5±1,71	13,6±1,27 p ₂ <0,05	17,9±1,35 p ₂ <0,05	<0,05	53,12±1,81	21,5±1,37	29,5±1,75	<0,05
Пародонталь-ний індекс	2,31±0,07	1,46±0,07 p ₂ >0,05	1,63±0,08 p ₂ <0,05	<0,05	2,31±0,08	1,86±0,08	2,17±0,08	<0,05
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	11,3±0,5	31,6±1,1 p ₂ <0,05	31,7±1,8 p ₂ <0,05	<0,05	9,8±0,5	24,5±1,1	23,2±1,1	<0,05

Примітка: p₁ - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та лікування;
p₂ - показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Таблиця 4.7.

Динаміка еміграції лейкоцитів у порожнину рота під впливом комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію через 12 місяців після лікування (клітин в 1 мм³ змивної рідини)

Групи пацієнтів	Час обстеження	Нейтрофільні гранулоцити	p ₁	З них живих%	p ₁	Клітини злуценого	p ₁
	До лікування	353,5±27,5		65,2±2,3		184,4±8,2	

Основна група	Після лікування	186,5±13,5 p ₂ <0,05	<0,05	81,5±2,5 p ₂ >0,05	<0,05	67,8±7,5 p ₂ <0,05	<0,05
	Через 12 місяців після лікування	228,5±13,7 p ₂ >0,05	<0,05	81,2±2,5 p ₂ >0,05	<0,05	69,5±7,5 p ₂ <0,05	<0,05
Контрольна група	До лікування	363,4±25,2	<0,05	72,6±2,8	>0,05	198,2±8,7	<0,05
	Після	224,7±12,3		72,6±2,8		119,3±8,4	
	Через 12 місяців після лікування	252,7±11,1	<0,05	72,4±2,6	>0,05	114,5±8,4	<0,05

Примітка: p₁ - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;
p₂ - показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування

Таблиця 4.8.

Динаміка цитологічного вмісту пародонтальних кишень під впливом комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію через 12 місяців після лікування (% виявлення).

Клітинні елементи	Основна група				Контрольна група			
	До лікування	Після лікування	Через 12 місяців після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	Через 12 місяців після лікування	p ₁
Епітеліальні	7,05±0,5	15,33±0,9 p ₂ <0,05	11,67±0,9 p ₂ >0,05	<0,05	4,33±0,5	6,05±0,8	9,47±0,8	<0,05

Нейтрофільні гранулоцити: незмінені	26,15±1,3	37,64±1,33 p ₂ <0,05	34,48±1,35 p ₂ >0,05	<0,05	27,35±1,27	33,33±1,25	32,54±1,25	<0,05
Фагоцити	0,52±0,12	1,82±0,27 p ₂ <0,05	0,95±0,27 p ₂ >0,05	<0,05	0,48±0,11	1,16±0,14	0,92±0,14	<0,05
Зруйновані	62,54±2,33	44,22±2,15 p ₂ <0,05	43,67±2,18 p ₂ <0,05	<0,05	62,19±2,81	52,63±2,77	50,33±2,77	<0,05
Лімфоцити	0,47±0,15	1,38±0,22 p ₂ >0,05	1,25±0,21 p ₂ >0,05	<0,05	0,51±0,18	1,12±0,21	1,19±0,21	<0,05
Полібласти	0,58±0,15	1,47±0,18 p ₂ >0,05	1,47±0,16 p ₂ >0,05	<0,05	0,52±0,15	1,15±0,15	1,25±0,15	<0,05

Примітка: **p₁** - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;
p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Таблиця 4.9.

Динаміка клініко-лабораторних показників під впливом комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію через 18 місяців після лікування (M+m)

Клініко-лабораторні показники	Основна група				Контрольна група			
	До лікування	Після лікування	Через 18 місяців після лікування	p ₁	До лікування	Після лікування	Через 18 місяців після лікування	p ₁
Індекс гігієни	2,72±0,12	1,22±0,13 p ₂ >0,05	1,49±0,17 p ₂ >0,05	<0,05	2,75±0,19	1,34±0,13	1,68±0,19	<0,05

РМА (%)	51,5±1,71	13,6±1,27 p ₂ <0,05	19,9±1,75 p ₂ <0,05	<0,05	53,12±1,81	21,5±1,37	32,4±1,75	<0,05
Пародонтальний індекс	2,31±0,07	1,46±0,07 p ₂ >0,05	1,67±0,08 p ₂ <0,05	<0,05	2,31±0,08	1,86±0,08	2,01±0,08	<0,05
Вакуумна проба за В.І.Кулаженком (с)	11,3±0,5	31,6±1,1 p ₂ <0,05	30,7±1,8 p ₂ <0,05	<0,05	9,8±0,5	24,5±1,1	22,8±1,1	<0,05

Примітка: **p₁** - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;
p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Таблиця 4.10.

Динаміка еміграції лейкоцитів у порожнину рота під впливом комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію через 18 місяців після лікування (клітин в 1 мм³ змивної рідини)

Групи пацієнтів	Час обстеження	Нейтрофільні гранулоцити	p₁	З них живих%	p₁	Клітини злушеного	p₁
Основна група	До лікування	353,5±27,5	<0,05	65,2±2,3	<0,05	184,4±8,2	<0,05
	Після лікування	186,5±13,5 p ₂ <0,05		81,5±2,5 p ₂ >0,05		67,8±7,5 p ₂ <0,05	
	Через 18 місяців після лікування	226,7±13,7 p ₂ >0,05	<0,05	82,5±2,5 p ₂ >0,05	<0,05	80,3±7,5 p ₂ <0,05	<0,05
	До лікування	363,4±25,2		72,6±2,8		198,2±8,7	

Контрольна група	Після лікування	224,7 \pm 12,3	<0,05	72,6 \pm 2,8	>0,05	119,3 \pm 8,4	<0,05
	Через 18 місяців після лікування	248,7 \pm 13,1	<0,05	76,5 \pm 2,6	>0,05	95,6 \pm 8,4	<0,05

Примітка: p_1 - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;
 p_2 – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Таблиця 4.11.

Динаміка цитологічного вмісту пародонтальних кишень під впливом комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих есенціальну артеріальну гіпертензію через 18 місяців після лікування (% виявлення)

Клітинні елементи	Основна група				Контрольна група			
	До лікування	Після лікування	Через 18 місяців після лікування	P_1	До лікування	Після лікування	Через 18 місяців після лікування	p_1
Епітеліальні	7,05 \pm 0,5	15,33 \pm 0,9 $p_2 < 0,05$	12,46 \pm 0,9 $p_2 > 0,05$	<0,05	4,33 \pm 0,5	6,05 \pm 0,8	9,87 \pm 0,8	<0,05
Нейтрофільні гранулоцити: незмінені	26,15 \pm 1,3	37,64 \pm 1,33 $p_2 < 0,05$	30,48 \pm 1,35 $p_2 > 0,05$	<0,05	27,35 \pm 1,27	33,33 \pm 1,25	33,67 \pm 1,25	<0,05
Фагоцити	0,52 \pm 0,12	1,82 \pm 0,27 $p_2 < 0,05$	1,05 \pm 0,27 $p_2 > 0,05$	<0,05	0,48 \pm 0,11	1,16 \pm 0,14	0,97 \pm 0,14	<0,05
Зруйновані	62,54 \pm 2,33	44,22 \pm 2,15 $p_2 < 0,05$	48,33 \pm 2,18 $p_2 < 0,05$	<0,05	62,19 \pm 2,81	52,63 \pm 2,77	53,35 \pm 2,77	<0,05
Лімфоцити	0,47 \pm 0,15	1,38 \pm 0,22 $p_2 > 0,05$	1,21 \pm 0,21 $p_2 > 0,05$	<0,05	0,51 \pm 0,18	1,12 \pm 0,21	1,21 \pm 0,21	<0,05

Полібласти	0,58±0,15	1,47±0,18 p ₂ >0,05	1,52±0,16 p ₂ >0,05	<0,05	0,52±0,15	1,15±0,15	1,28±0,15	<0,05
-------------------	-----------	-----------------------------------	-----------------------------------	-------	-----------	-----------	-----------	-------

Примітка: **p₁** - показник достовірності відмінності даних у основній та контрольній групах до та після лікування;
p₂ – показник достовірності відмінності між даними основної та контрольної груп після лікування.

Коротке узагальнення

Результати дослідження свідчать, що за умов здійсненого комплексного лікування покращився індекс гігієни, РМА, пародонтальний індекс, вакуумна проба, лабораторні показники.

Одержані дані є інтегральним показником покращання стану гігієни ротової порожнини, суттєвого пригнічення дистрофічно-запального процесу і досягнення його стабілізації, підвищення резистентності мікросудин, дієвої репарації тканин пародонта. Це загалом віддзеркалює терапевтичну ефективність застосованого комплексного лікування, є важливим прогностичним чинником поліпшення перебігу генералізованого пародонтиту, а також є свідченням нових можливостей його лікування у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію.

Одержані у проведеному дослідженні дані підтверджують точку зору, що розроблені на теперішній час рекомендації по лікуванню артеріальної гіпертензії дозволяють знизити артеріальний тиск, але не мають властивості одночасно повністю запобігати побічним негативним змінам в органах цілісного організму.

Результати дослідження свідчать, що раціональне поєднання загального і місцевого лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією дає змогу досягти більшої ефективності комплексного лікування. Це дозволяє рекомендувати лікарю-стоматологу і терапевту – кардіологу раціонально використовувати наявний арсенал медикаментозних засобів для лікування артеріальної гіпертензії, враховуючи у кожному індивідуальному випадку механізм їхньої дії, зокрема, і на тканини пародонта.

Враховуючи, що патологічні процеси в пародонті розвиваються на тлі артеріальної гіпертензії, комплексне (етіотропне, патогенетичне, симптоматичне) лікування хворих слід спрямовувати не лише на ліквідацію патологічного процесу в тканинах пародонта (місцеве лікування), а й на реабілітацію загального стану, відновлення нормального артеріального тиску, стимулювання захисних сил організму (загальне лікування).

Проведена патогенетично скерована оптимізація комплексної терапії генералізованого пародонтиту I-II ступеня у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією (застосування біпрололу, тіотриазоліну у таблетованій формі, комплексне лікування генералізованого пародонтиту) дозволила досягти високої ефективності лікування у найближчі та віддалені терміни лікування, що є підставою стверджувати про її високу терапевтичну ефективність.

Матеріали цього розділу наукової роботи висвітлені у наступних працях:

1. Черкасова О. В. Морфологічні та клінічні прояви ефективності тіотриазоліну при лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О. В. Черкасова // Анатомо-хірургічні аспекти дитячої

гастроентерології. Матеріали 3-го наукового симпозіуму. – Чернівці: БДМУ, 2012. – С. 197-198.

2. Черкасова О. В. Ефективність тіотриазоліну при лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О. В. Черкасова // Теоретические и практические аспекты современной медицины. Материалы 84-й международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, Симферополь, 2012. – С. 244.

3. Черкасова О. В. Комплексний підхід при лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О. В. Черкасова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. - № 1. – С. 295.

4. Черкасова О. В. Тіотриазолін при комплексному лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О. В. Черкасова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2. – С. 161-162.

5. Черкасова О. В. Стан ясен у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією за умов їх комплексного лікування / О. В. Черкасова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – Т. 16, № 1. – С.159-163.

6. Черкасова О. В. Ефективність лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією за допомогою тіотриазоліну / О. В. Черкасова // Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. – Львів, 2013. – С. 60-63.

7. Черкасова О. В. Лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією за допомогою тіотриазоліну / О. В. Черкасова // Медична наука та практика ХХІ століття. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції. – Київ, 2013. – С. 76-77.

РОЗДІЛ 5

Структурні зміни ясен у хворих з генералізованим пародонтитом і супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією за умови їх корекції при комплексному лікуванні

Проведеними морфологічними дослідженнями встановлено, що загальним проявом патологічного процесу в яснах пацієнтів при генералізованому пародонтиті I-II ступеня з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією є дистрофічно-запальні зміни. Серед ознак запального процесу переважають некротичні зміни епітелію ясен, гіперемія, набряк, лейкоцитарна та/або лімфоїдна інфільтрація. Виявлені також апоптозні зміни епітелію. Це, зокрема, співпадає з даними попередніх експериментальних досліджень щодо дії бета-адреноблокатора біпролола на тканини пародонта щурів лінії SHR.

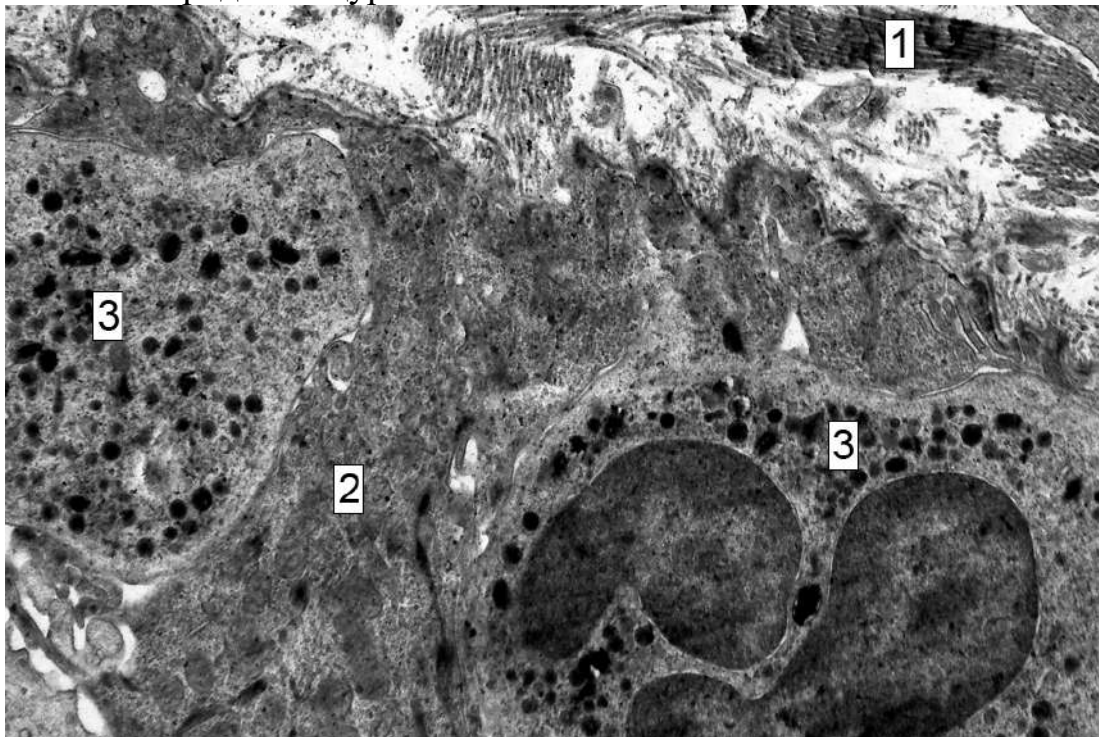


Рис. 5.1. Лейкоцити в базальному шарі епітелію ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. 1—колагенові волокна у власній пластинці слизової оболонки ясен; 2—цитоплазма базального епітеліоцита; 3—цитоплазма еозинофільного гранулоцита. Електронна мікрофотографія x 9 000.

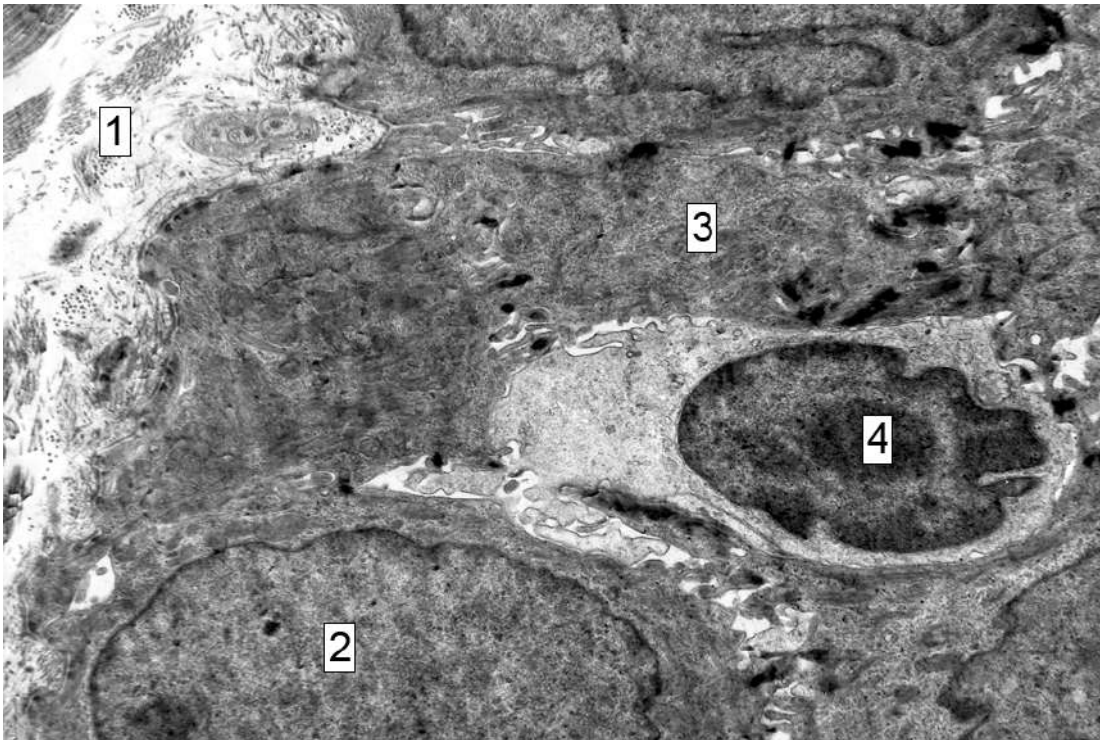


Рис. 5.2. Лімфоцит в базальному шарі епітелію ясен пацієнта основної групи до лікування. 1 – колагенові волокна у власній пластинці слизової оболонки ясен; 2 – ядро базального епітеліоцита; 3 – цитоплазма базального епітеліоцита; 4 – ядро лімфоцита. Електронна мікрофотографія. x 9000.

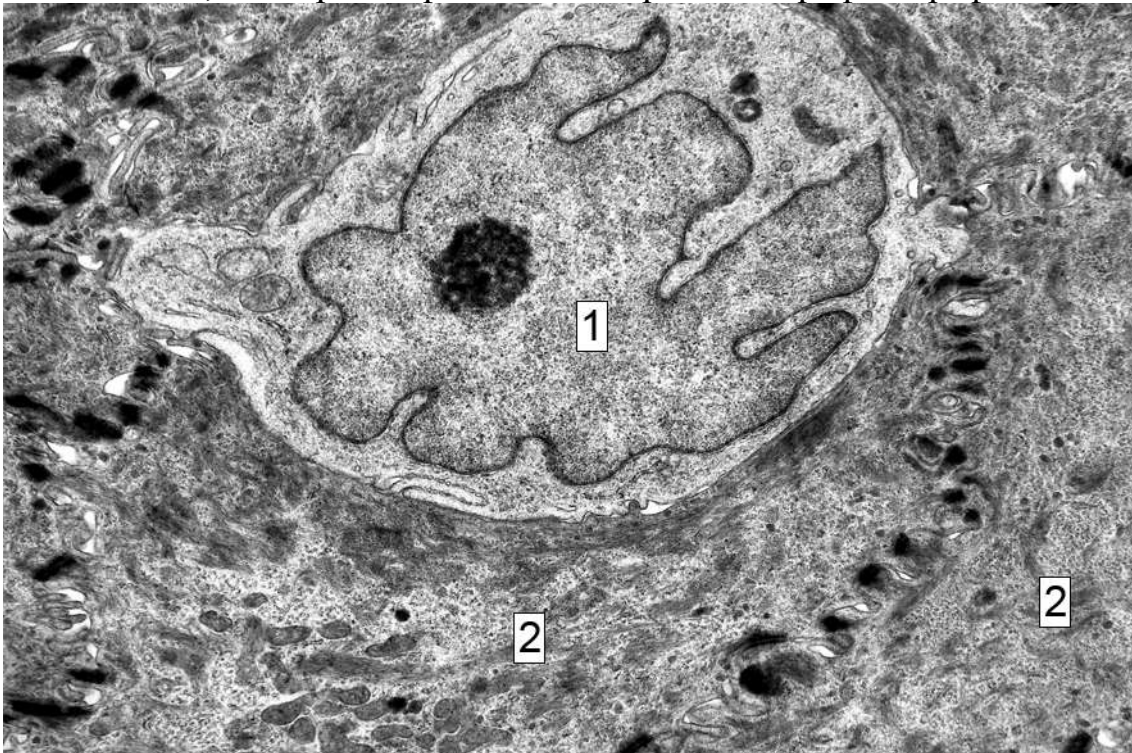


Рис. 5.3. Лімфоцит в остистому шарі епітелію ясен пацієнта основної групи до лікування через 6 місяців спостереження. 1 – ядро лімфоцита; 2 – цитоплазма епітеліоцита остистого шару. Електронна мікрофотографія. x 12000.

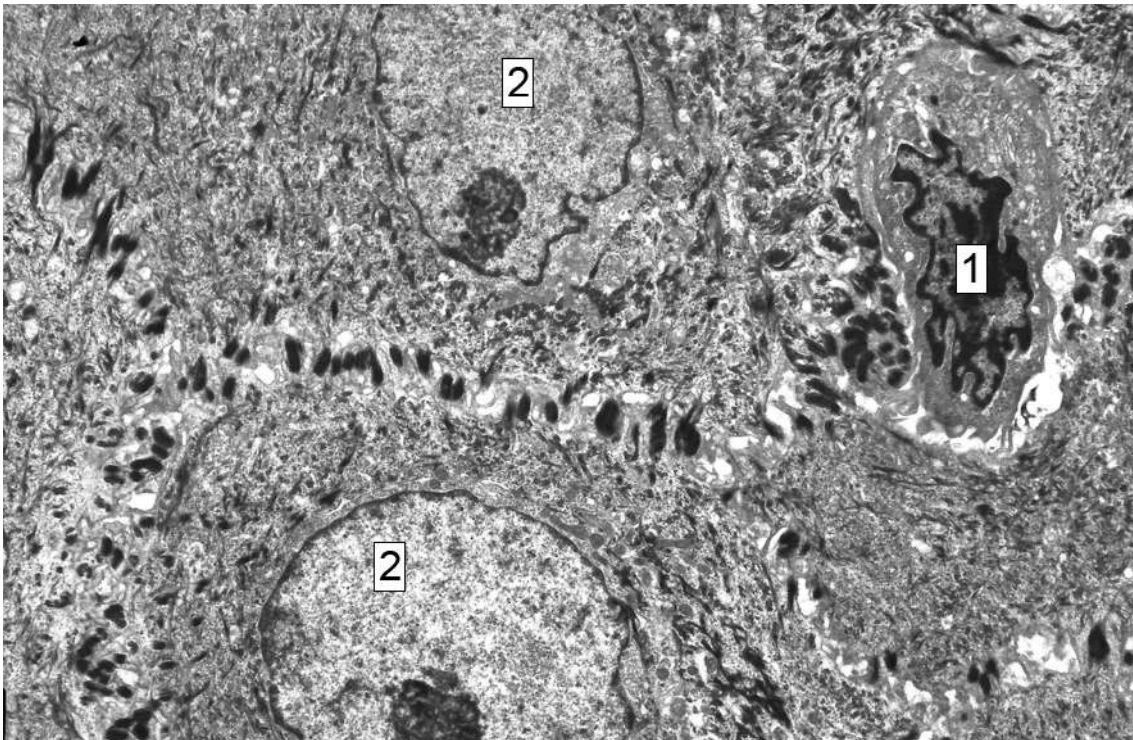


Рис. 5.4. Лімфоцит в остистому шарі епітелію ясен пацієнта основної групи до лікування. 1 – ядро лімфоцита; 2 – ядро епітеліоцита остистого шару. Електронна мікрофотографія. x 8000.

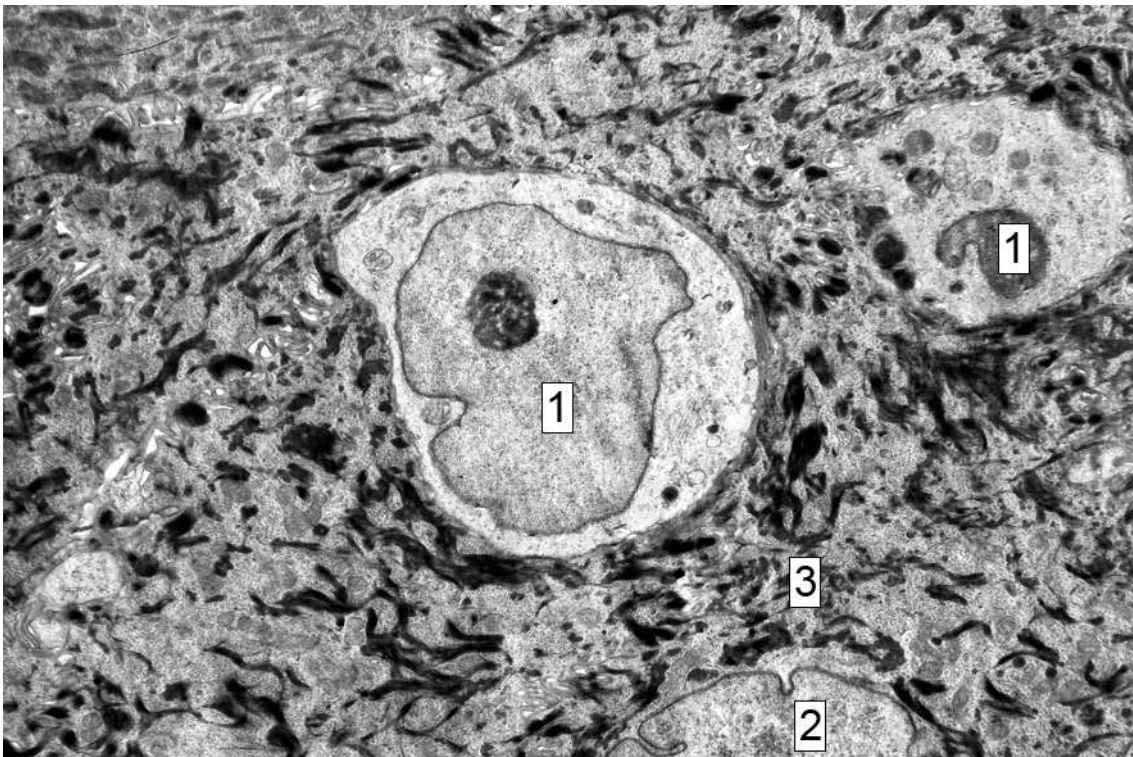


Рис. 5.5. Лімфоцити в зернистому шарі епітелію ясен пацієнта основної групи до лікування через 6 місяців спостереження. 1– ядро лімфоцита; 2–ядро епітеліоцита зернистого шару; 3 –тонофібрилярно-кератогіалінові комплекси . Електронна мікрофотографія. x 10000.

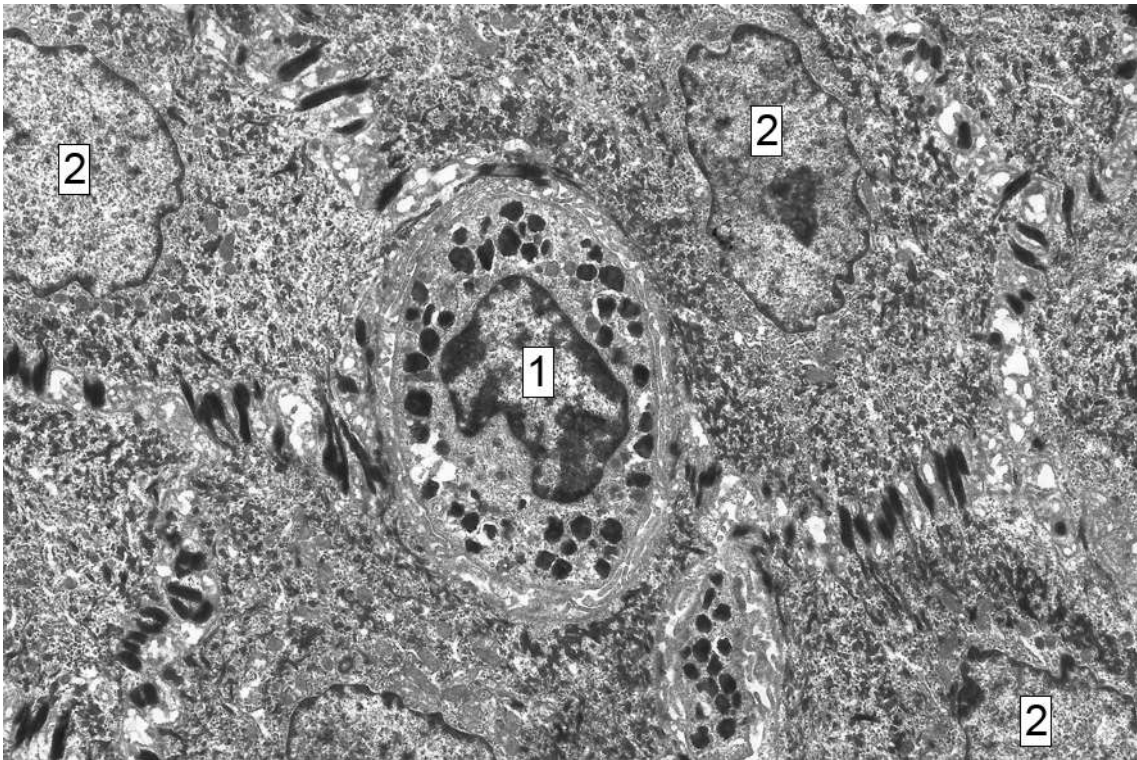


Рис. 5.6. Лейкоцити в остистому шарі епітелію ясен пацієнта I групи. 1 – ядро базофільного гранулоцита; 2 – ядро епітеліоцита остистого шару. Електронна мікрофотографія. x 8000.

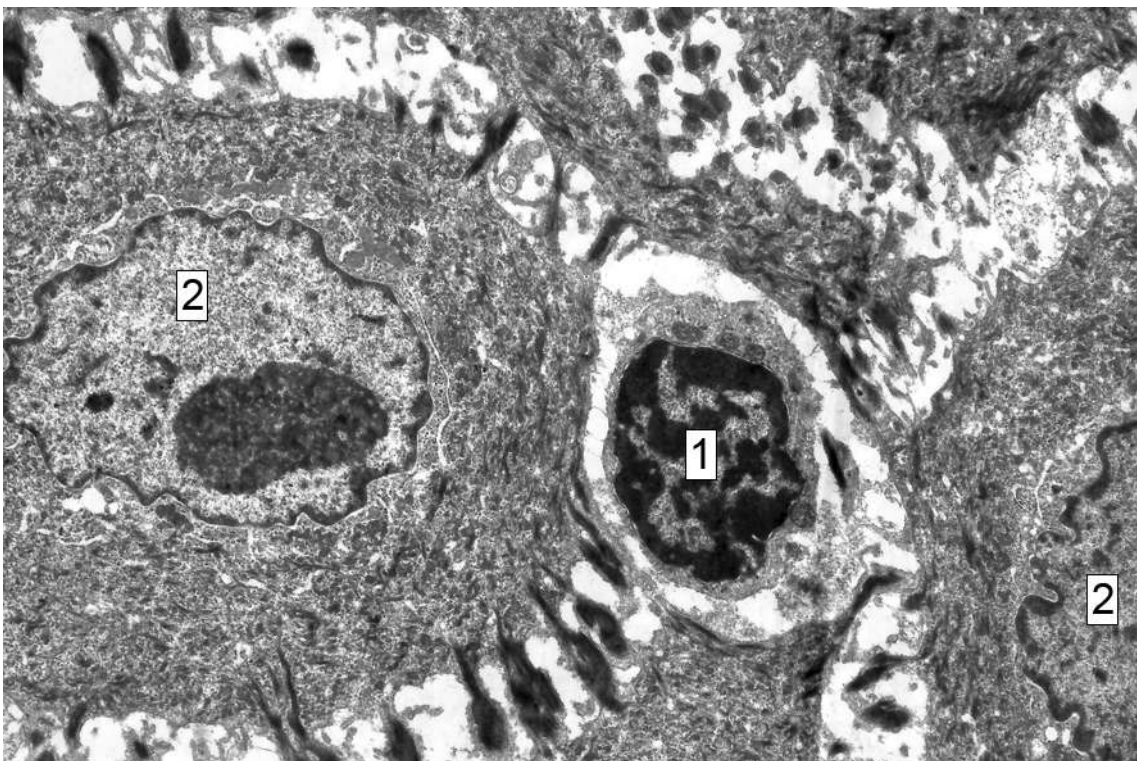


Рис. 5.7. Лімфоцит в остистому шарі епітелію ясен пацієнта I групи через 6 місяців спостереження. 1 – ядро лімфоцита; 2 – ядро епітеліоцита остистого шару. Електронна мікрофотографія. x 8000.

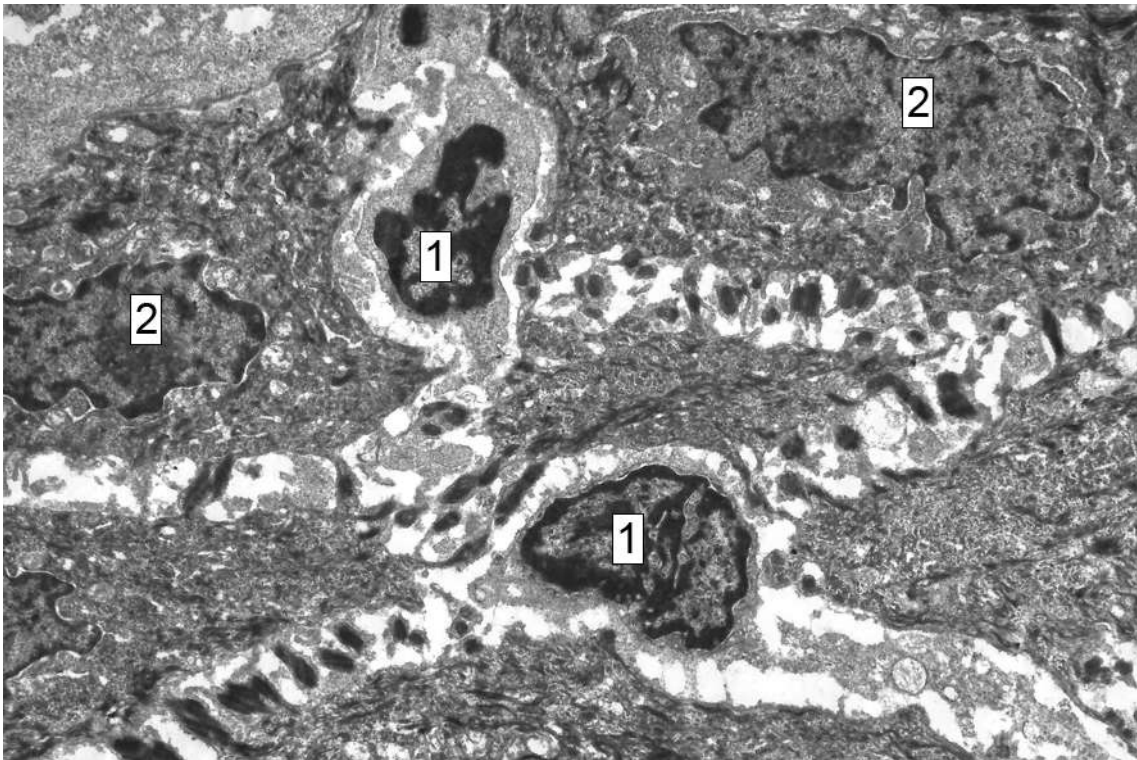


Рис. 5.8. Лімфоцити в остистому шарі епітелію ясен пацієнта I групи через 6 місяців спостереження. 1 – ядро лімфоцита; 2 – ядро епітеліоцита остистого шару. Електронна мікрофотографія. х 6000.

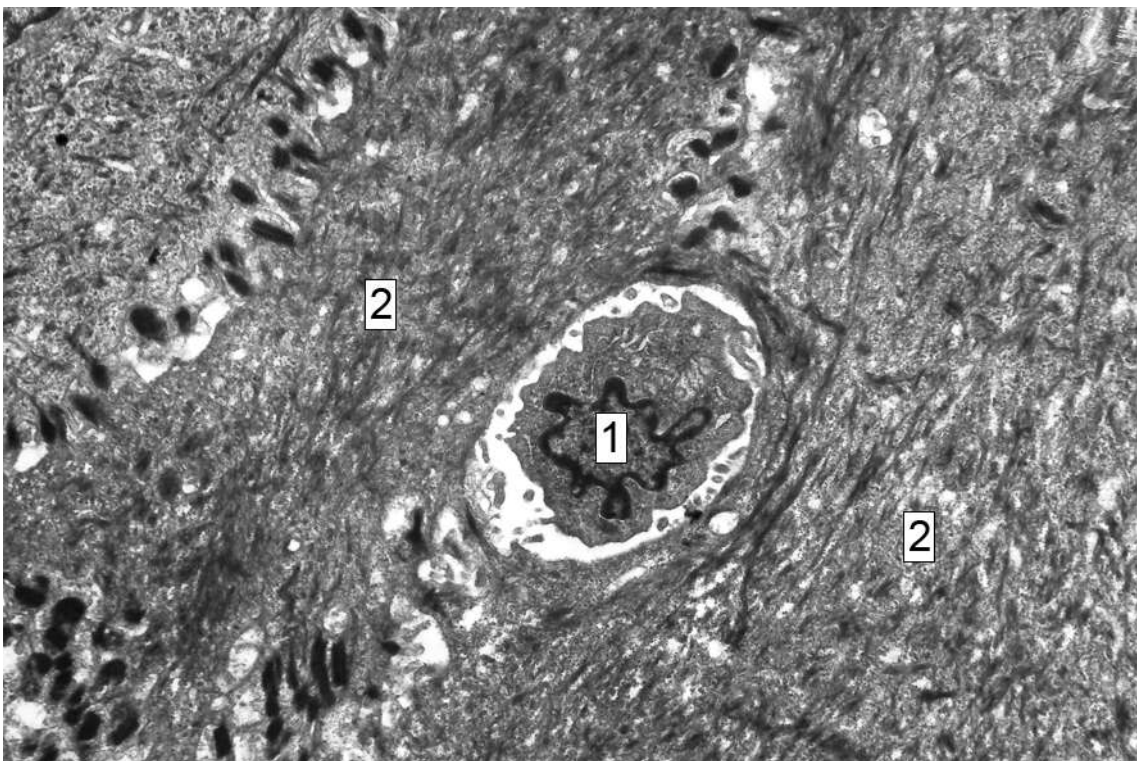


Рис. 5.9. Лімфоцит в зернистому шарі епітелію ясен пацієнта I групи через 6 місяців спостереження. 1 – ядро лімфоцита; 2 – цитоплазма епітеліоцита зернистого шару. Електронна мікрофотографія. х 6000.

Лімфо-плазмоцитарна інфільтрація маргінальних ясен є нормальним її станом, що забезпечує захист пародонта від проникнення патогенних мікроорганізмів. Лейкоцитарна та лімфоїдна інфільтрація епітелію ясен є характерною ознакою хронічного симптоматичного гінгівіту, яка виявлена у пацієнтів основної групи до комплексного лікування та у деяких пацієнтів І групи (Рис.5.1 – 5.9).

У пацієнтів основної групи до комплексного лікування була виявлена вакуольна дистрофія епітеліоцитів остистого шару, а також порушення їх рядності та орієнтації (Рис. 5.10). У деяких випадках у межах остистого шару локалізуються вогнища некрозу клітин (Рис.5.11), утворення яких пов'язане з руйнуванням та тотальною втратою їх цитолемі та каріолеми. Внаслідок цього групи епітеліоцитів набувають вигляду гомогенних мас різної електронної щільності.

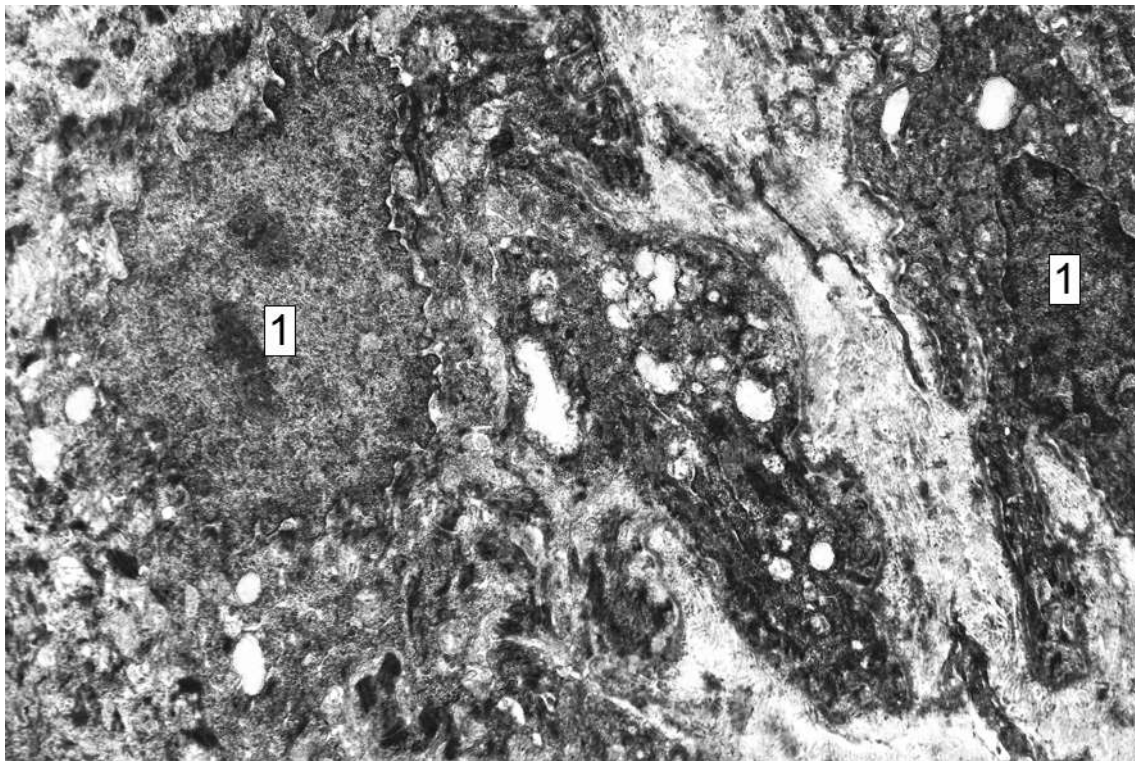


Рис.5.10. Порушення рядності, орієнтації та вакуольна дистрофія епітеліоцитів остистого шару ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. 1 – ядро епітеліоцита. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

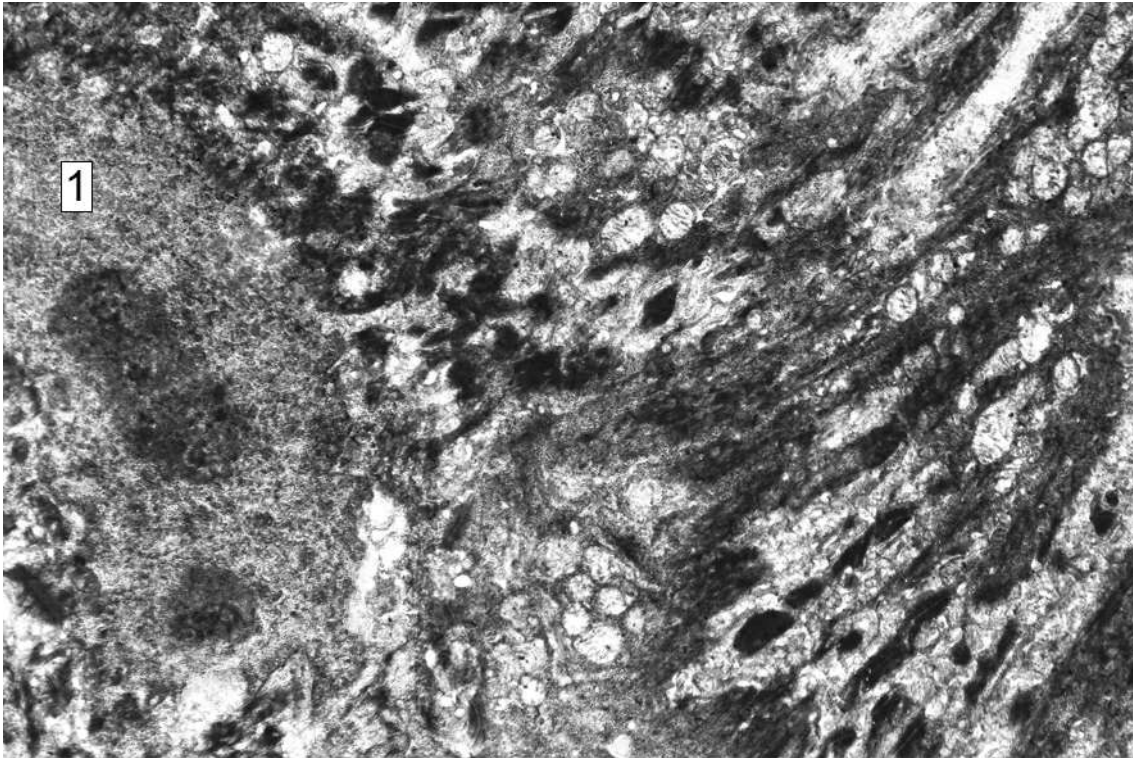


Рис.5.11. Вогнище некрозу клітин та утворення гомогенної маси клітинного детриту в остистому шарі епітелію ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. 1 – залишки ядра. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

Структурні зміни епітелію ясен пацієнтів основної групи до комплексного лікування відрізняються апоптозними змінами (різного ступеня: від помірного до виразного) клітин усіх шарів епітелію. В базальному шарі епітелію ясен пацієнтів цієї групи спостерігається підвищення електронної щільності цитоплазматичного матриксу (Рис.5.12), розширення міжклітинних просторів, «зморщування» цитоплазми (унаслідок чого базальні епітеліоцити «відриваються» від базальної мембрани епітелію). У остистому шарі епітелію ясен цих пацієнтів (Рис.5.13) також відбуваються процеси «зморщування» і ущільнення цитоплазми клітин та розширення міжклітинних просторів (своєрідний спонгіоз). Завдяки спонгіозу відростки епітеліоцитів остистого шару витягуються у довжину, закручуються у спіралі, набувають складної конфігурації (Рис.5.14). Складається враження, що більшість клітин остистого шару втрачає усі міжклітинні контакти крім десмосом, які виявляються у вигляді потужного комплексу високої електронної щільності. Різний ступінь втрати міжклітинних контактів корелює з різною щільністю «зморщених» остистих епітеліоцитів (Рис.5.15). Повна втрата міжклітинних контактів спостерігається у клітин з деградованим цитоплазматичним та ядерним матриксом високої електронної щільності, що є визнаною морфологічною ознакою такого різновиду апоптозу, як анойкіс. За визначенням Номенклатурного комітету з клітинної смерті (NCCD) анойкіс є варіантом апоптозу, викликаного втратою

прикріплення клітини до підлеглого субстрату (наприклад – базальної мембрани) або до інших клітин [288]. Загальновизнано, що (окрім специфічної форми індукції) молекулярний механізм анойкісу – асоційованої клітинної смерті відповідає процесам, що відбуваються при розвитку класичного апоптозу [302].

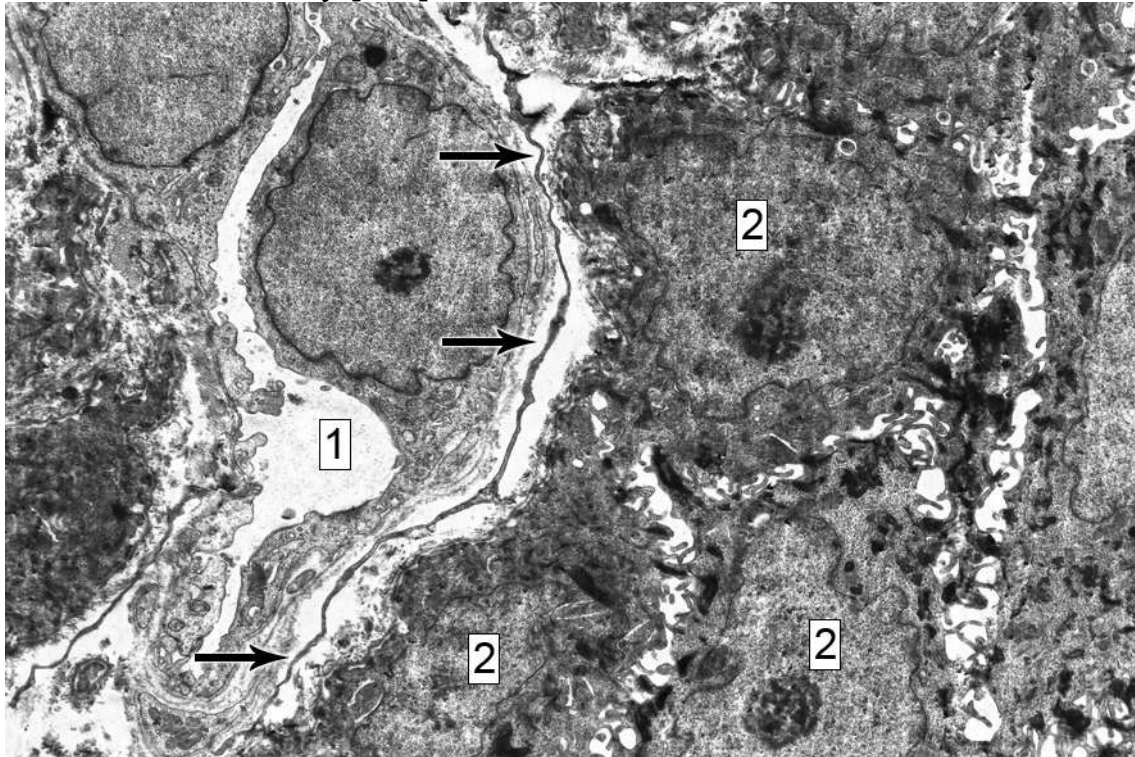


Рис.5.12. Підвищення електронної щільності цитоплазматичного матриксу, розширення міжклітинних просторів і «відрив» базальних епітеліоцитів ясен від базальної мембрани пацієнта основної групи до комплексного лікування. Стрілочками відмічена базальна мембрана епітелію. 1 – просвіт кровноносного капіляра, розташованого у власній пластинці слизової оболонки ясен; 2–ядро базального епітеліоцита. Електронна мікрофотографія . × 8000.

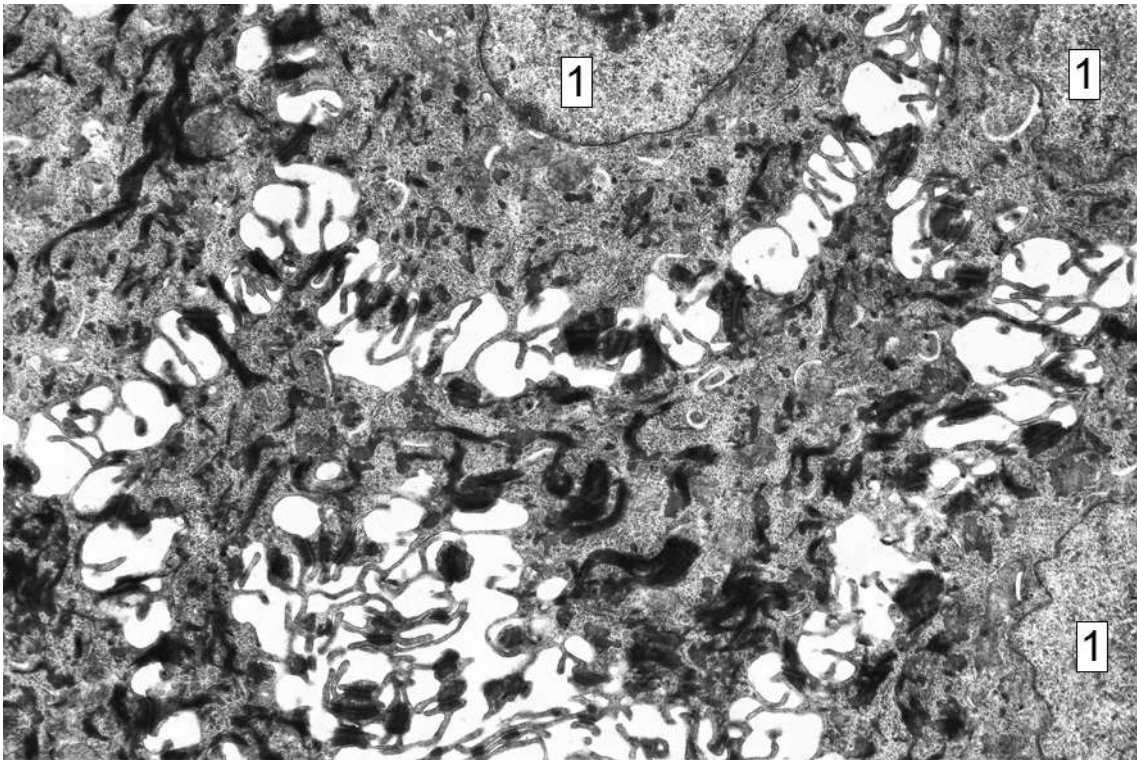


Рис.5.13. «Зморщування» та ущільнення цитоплазми клітин, а також спонгіоз у остистому шарі епітелію ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. 1 – ядро епітеліоцита. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

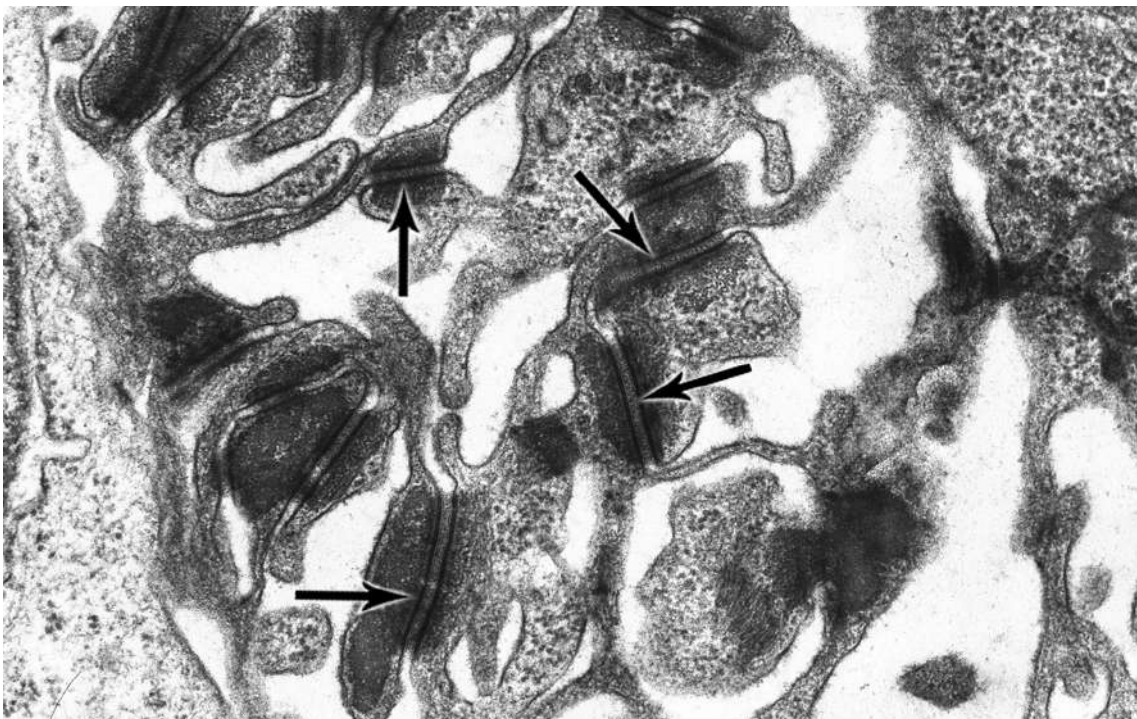


Рис. 5.14. Численні десмосоми високої електронної щільності (відмічені стрілочками) між відростками клітин остистого шару епітелію ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. Електронна мікрофотографія. $\times 30000$.

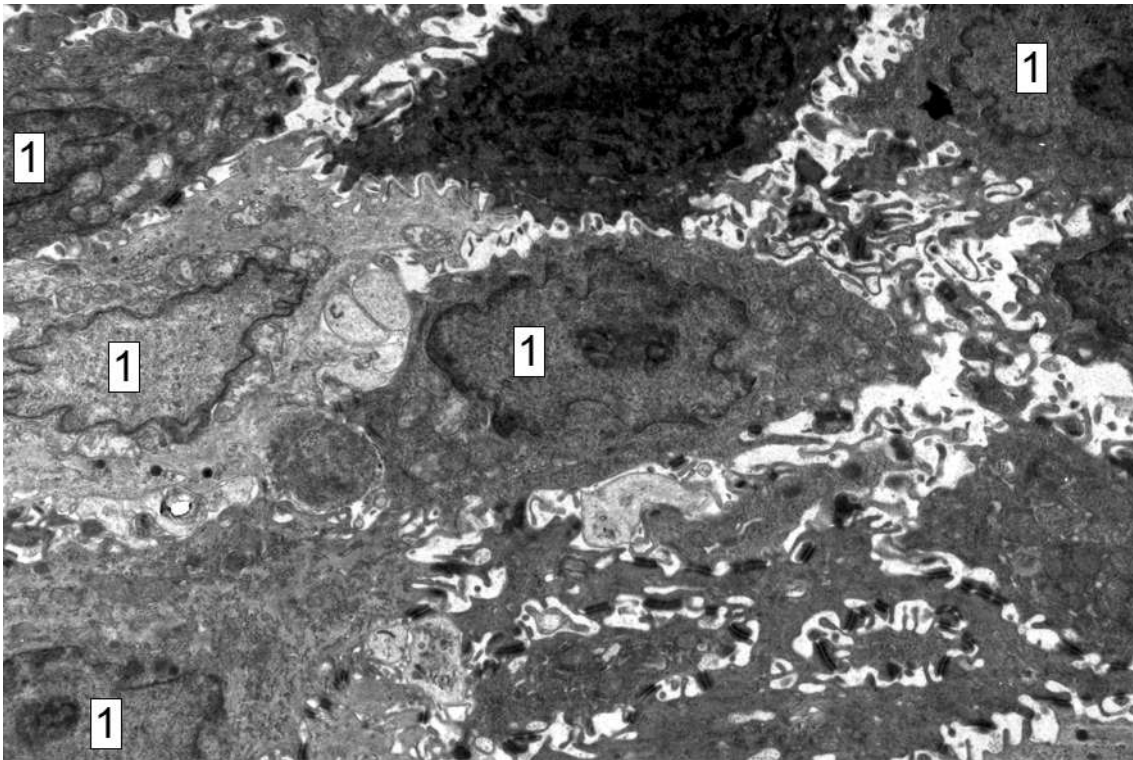


Рис. 5.15. Апоптозні зміни («зморщення» та ущільнення цитоплазми і ядра, втрата міжклітинних контактів) епітеліоцитів остистого шару ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. 1 – ядро епітеліоцита. Електронна мікрофотографія. $\times 8000$.

В епітелії ясен (де у нормі визначається багатошаровий плоский зроговілий епітелій) у пацієнтів основної групи до лікування та у пацієнтів I групи спостерігаються порушення зроговіння. Зокрема, на тлі підвищення кількості послідовних смуг (пластів) рогових лусочок (загальне підвищення зроговіння) втрачається градієнт їх електронної щільності (Рис.5.16), який, іноді, зберігається (Рис.5.17) в епітелії ясен (також за умов загального підвищення зроговіння). Сутність цього явища полягає у тому, що за умов норми електронна щільність рогових лусочок збільшується у напрямку від зернистого до рогового шару. Послідовні смуги рогових лусочок в епітелії ясен основної групи до лікування та пацієнтів I групи втрачають своє упорядковане (майже паралельне) розташування, набувають різну конфігурацію і різноманітну електронну щільність. Загалом можна стверджувати, що епітеліоцити ясен за умов генералізованого пародонтиту, поєднаного з артеріальною гіпертензією, проявляють різну ступень готовності до зроговіння, яке часто відбувається у неналежному місці та у неналежний час.

Зазначений вище феномен особливо яскраво проявляє себе у віддалені (6 місяців) терміни спостереження. На світлооптичному рівні відмічені локуси відшарування епітелію та транслокації рогового шару в слизовій оболонці ясен пацієнтів I групи (Рис. 5.18, Рис.5.19). Іноді на світлооптичному рівні спостерігається різке потоншення усіх шарів епітелію слизової оболонки

ясен при збереженні (Рис.5.20) градієнта електронної щільності послідовних смуг рогових лусок. Зазначені прояви дистрофії епітелію є особливо виразні при порівнянні з епітелієм практично нормальних ясен (Рис.5.21).

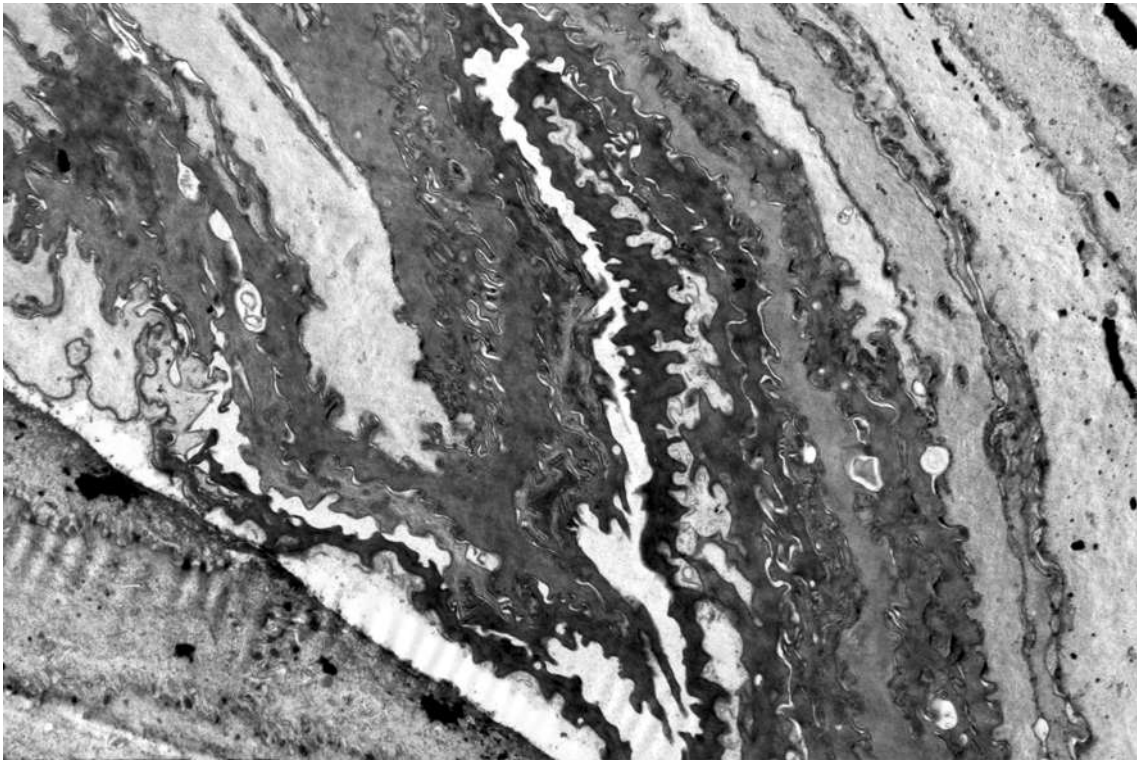


Рис.5.16. Втрата градієнта електронної щільності послідовних смуг рогових лусочок, втрата їх упорядкованого розташування, зміни конфігурації та електронної щільності рогових лусочок епітелію ясен пацієнта I групи. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

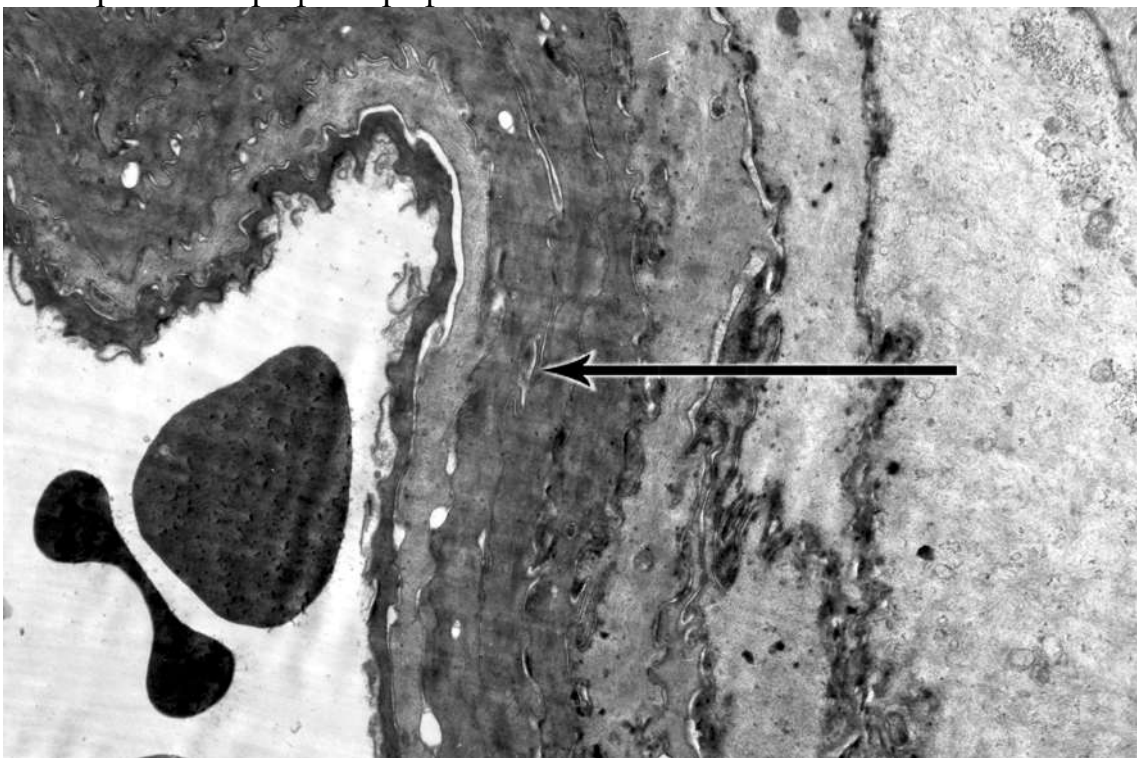


Рис.5.17. Збереження градієнта електронної щільності (відмічений стрілочкою) упорядковано розташованих послідовних смуг рогових лусочок характерної конфігурації в епітелії ясен пацієнта I групи. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

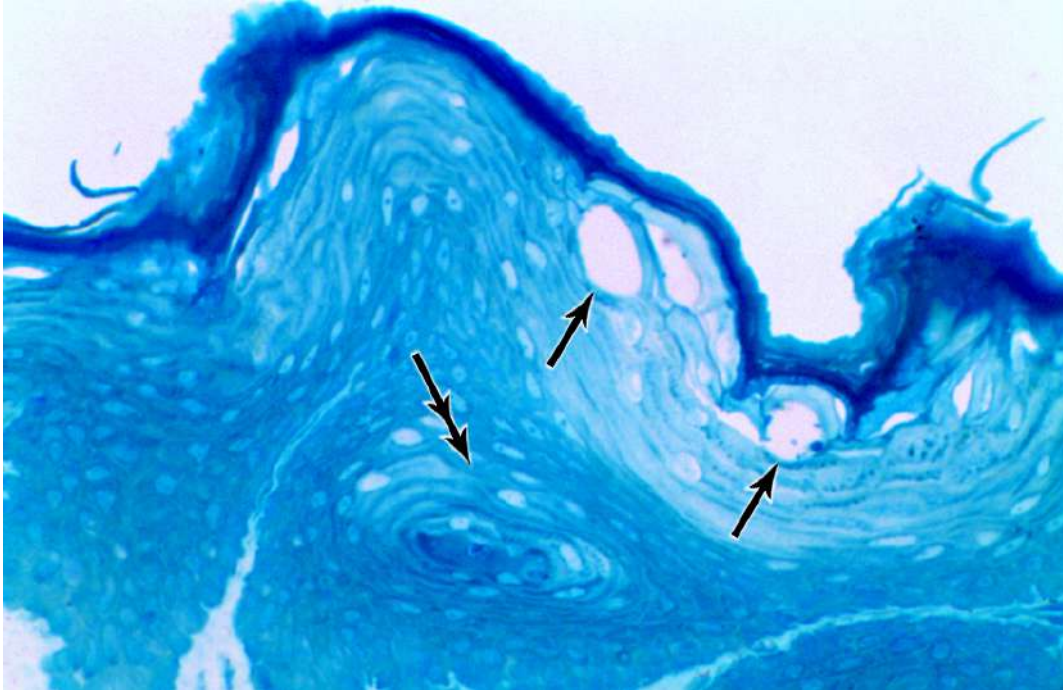


Рис. 5.18. Локуси відшарування епітелію (відмічені одинарними стрілочками) та транслокації рогового шару (відмічений подвійною стрілочкою) в слизовій оболонці ясен пацієнта I групи через 6 місяців спостереження. Напівтонкий зріз. Толуїдиновий синій. $\times 200$.

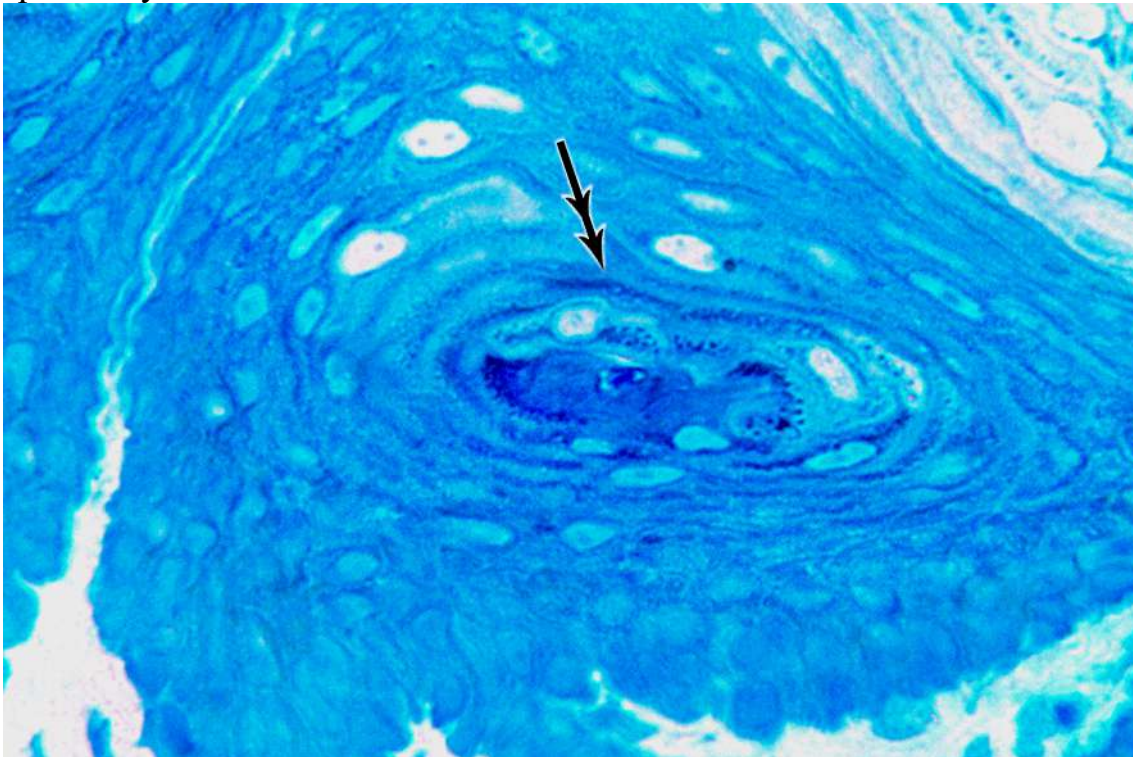


Рис. 5.19. Локус транслокації рогового шару (відмічений подвійною стрілочкою) в епітелії слизової оболонки ясен пацієнта I групи через

6 місяців спостереження (фрагмент Рис. 5.18). Напівтонкий зріз. Толуїдиновий синій. x 400.

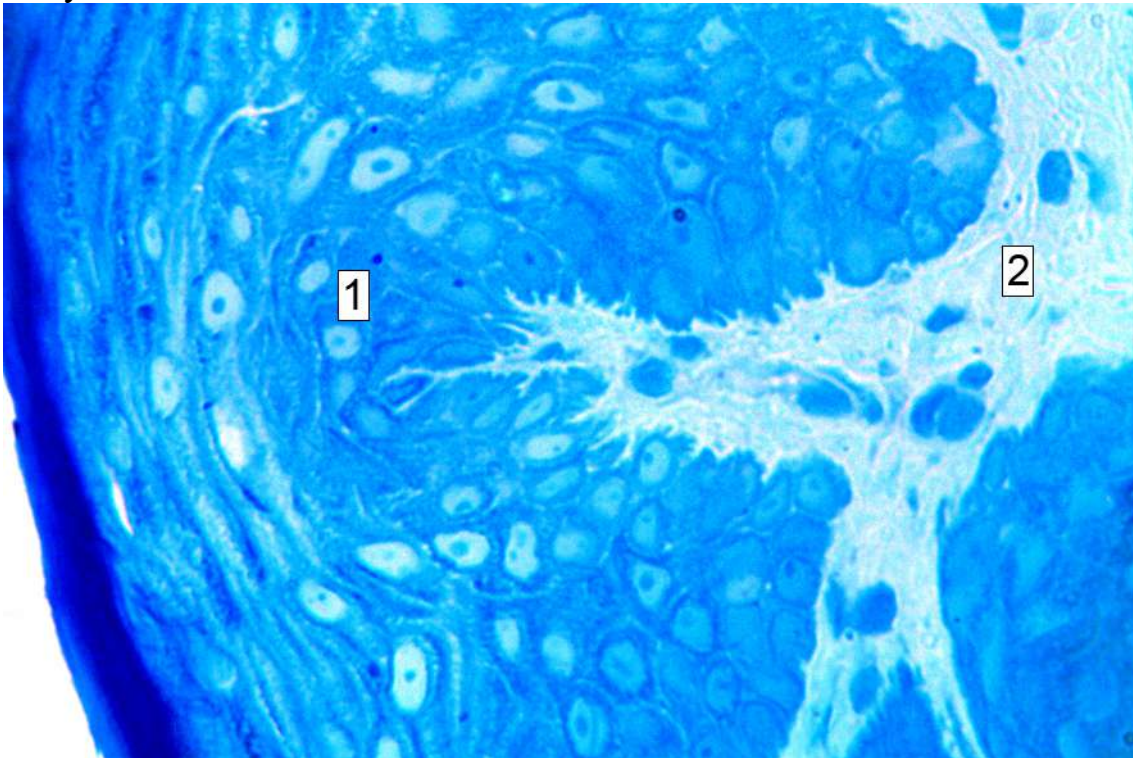


Рис. 5.20. Різке стоншення усіх шарів епітелію слизової оболонки ясен пацієнта I групи через 6 місяців спостереження. 1 – епітелій; 2 – власна пластинка слизової оболонки. Напівтонкий зріз. Толуїдиновий синій. x 400.

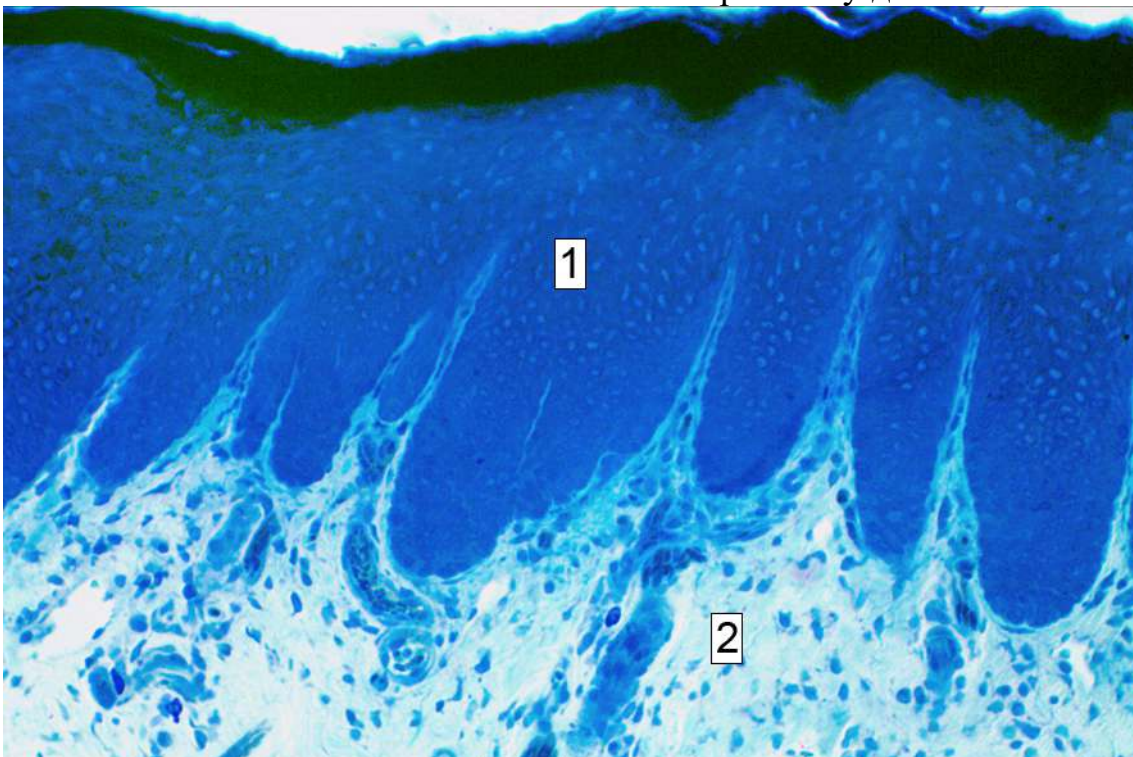


Рис. 5.21. Структурна організація слизової оболонки ясен пацієнта II групи (норма, волонтер). 1 – епітелій; 2 – власна пластинка слизової оболонки.

Напівтонкий зріз. Толуїдиновий синій. х 100.

За сучасними уявленнями [288] зроговіння (cornification) або кератинізація – це специфічна форма програмованої смерті клітин, котра має місце в зроговілому епітелії у нормі і морфологічно та біохімічно відрізняється від апоптозу. Зроговіння призводить до утворення рогового (поверхневого) шару, який складається з корнеоцитів – загиблих кератиноцитів, що містять специфічні білки (кератини, лорикрин, інволюкрин та інші) [299]. Зазначена організація забезпечує такі властивості як механічна стійкість, еластичність, гідрофобність, структурна стабільність, тощо. Зроговіння часто розглядається як реалізація програми термінальної диференціації, аналогічної тій, що існує в деяких інших тканинах (кришталікові волокна, зрілі еритроцити).

У глибоких пародонтальних кишнях ясен пацієнтів основної групи до комплексного лікування виявленій клітинний детрит, лейкоцити, лімфоцити, плазмоцити, вилужені та структурно збережені еритроцити, гіалінові маси (залишки гіалінових тромбів), нитки фібрину (Рис. 5.22), а також (Рис. 5.23) бактерії (іноді, у значній кількості).

У проведених попередніх експериментальних дослідженнях на щурах лінії SHR [32, 33, 35, 200, 205] було показано, що за умов артеріальної гіпертензії відбуваються суттєві дистрофічно-запальні зміни в яснах, особливістю яких є поєднання процесів апоптозу та некрозу клітин. Встановлено, що бета-адреноблокатор біпролол ефективно знижує артеріальний тиск, але має виразну апоптогенну дію на клітини ясен. Застосування тіотриазоліну у цій ситуації гальмує розвиток апоптозу в яснах і, у зв'язку з цим, є більш оптимальним ніж застосування кверцетину, який не має антиапоптозного впливу. Загалом дистрофічно-запальний процес (гінгівіт) у яснах щурів лінії SHR є своєрідним, але у всіх випадках він не супроводжується формуванням пародонтальної кишні та появою патологічної рухомості зубів.

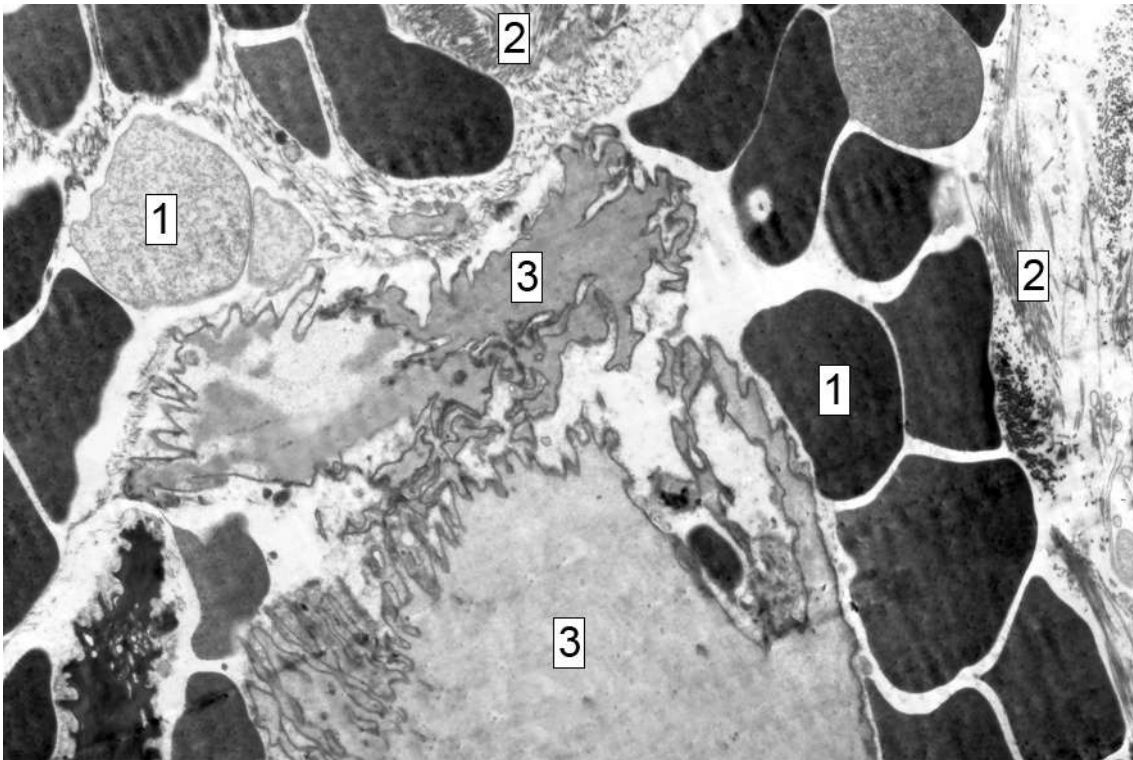


Рис. 5.22. Вміст пародонтальної кишені ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. 1 – еритроцит; 2 – нитки фібрину; 3 – гіалінова маса . Електронна мікрофотографія. $\times 8000$.

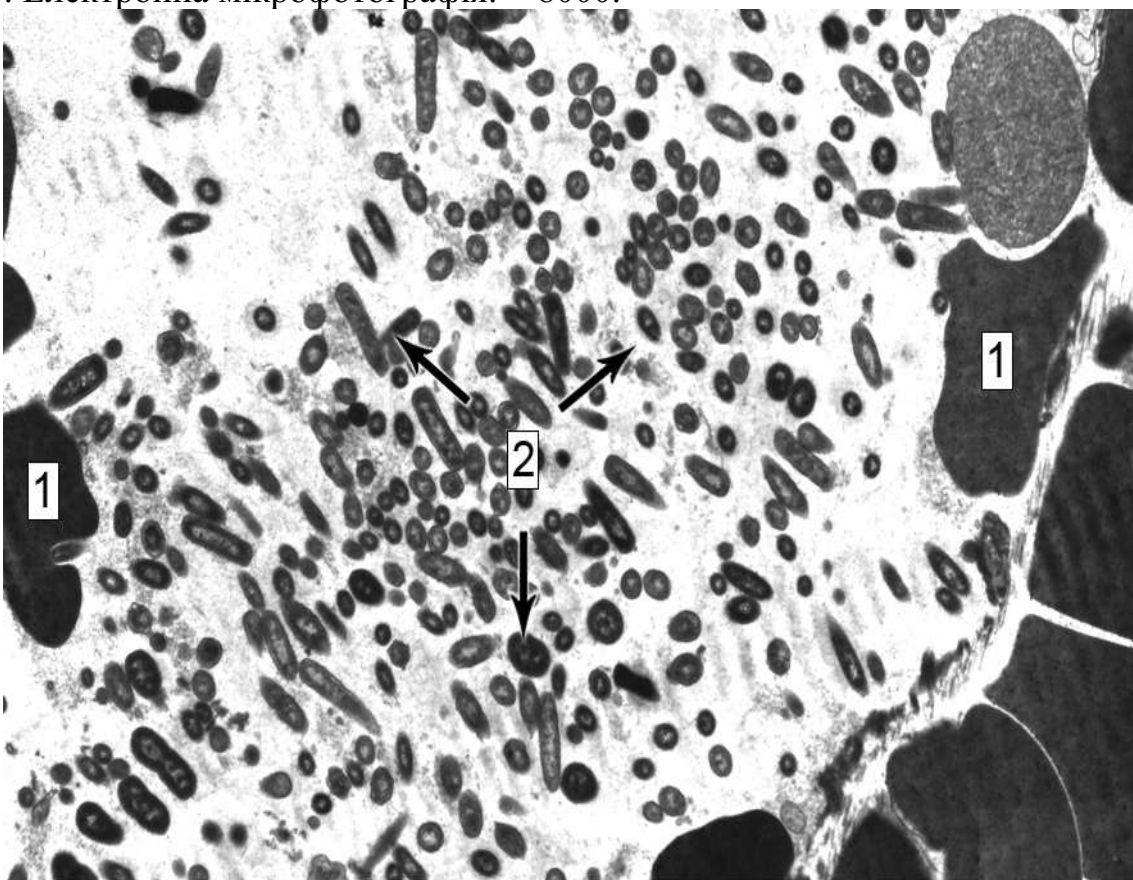


Рис. 5.23. Вміст пародонтальної кишені ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. 1 – еритроцит; 2 – скупчення бактерій. Електронна

мікрофотографія. $\times 8000$.

У досліджених пацієнтів есенціальна артеріальна гіпертензія поєднувалась з генералізованим пародонтитом I-II ступенів, обов'язковими складовими якого є: симптоматичний гінгівіт; пародонтальна кишенья; травматична оклюзія; прогресивна резорбція кістки коміркового відростка щелеп.

Поновлення типової будови ясен у пацієнтів основної групи відбувається в найближчі після комплексного лікування терміни спостереження (10-15 днів). В епітелії ефективно відновлюється зернистий шар (Рис. 5.24) і встановлюється типовий для норми градієнт електронної щільності послідовних смуг рогових лусочок (Рис. 5.25).

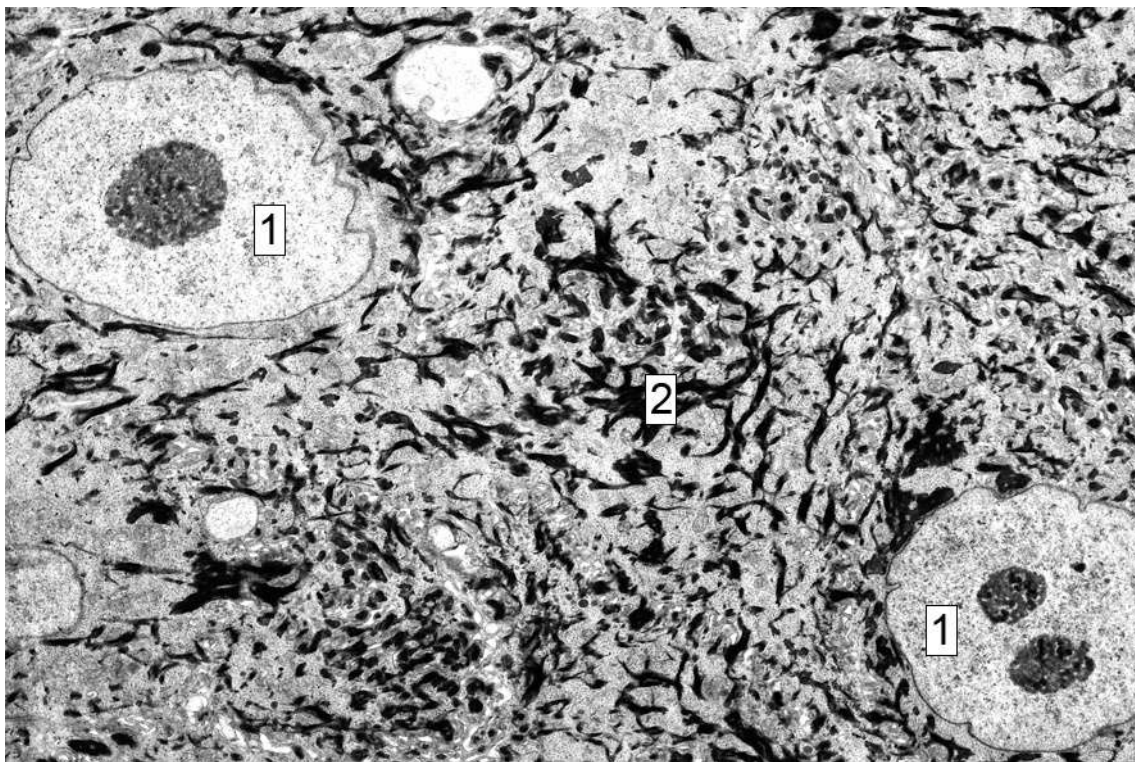


Рис. 5.24. Відновлення епітеліоцитів зернистого шару в яснах пацієнта основної групи через 10 днів після комплексного лікування. 1 – ядро епітеліоцита зернистого шару; 2 – тонофібрилярно-кератогіалінові комплекси. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.



Рис.5.25. Типовий для норми градієнт (відмічений стрілочкою) електронної щільності послідовних смуг рогових лусок в епітелії ясен пацієнта основної групи через 10 днів після комплексного лікування. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

Загальне потоншення усіх шарів епітелію ясен зберігається у пацієнтів основної групи відразу після лікування (Рис.5.26), а через 6 місяців (відтермінований ефект дії комплексного лікування) спостерігається (Рис.5.27) нормалізація структури слизової оболонки ясен.

У пацієнтів основної груп, які отримували лікування за визначеним у дослідженні алгоритмом, одержані морфологічні свідчення нормалізації будови базального (Рис.5.28), остистого (Рис.5.29), зернистого (Рис.5.30) та рогового шарів епітелію ясен. Вони пов'язані з гальмуванням розвитку клітинної смерті: некрозу, апоптозу та зроговіння. В неглибоких (0,5-1,0 мм) пародонтальних кишнях (Рис.5.31) ясен пацієнтів цієї групи міститься помірна кількість клітинного детриту та серозна (електроннопрозора) рідина.

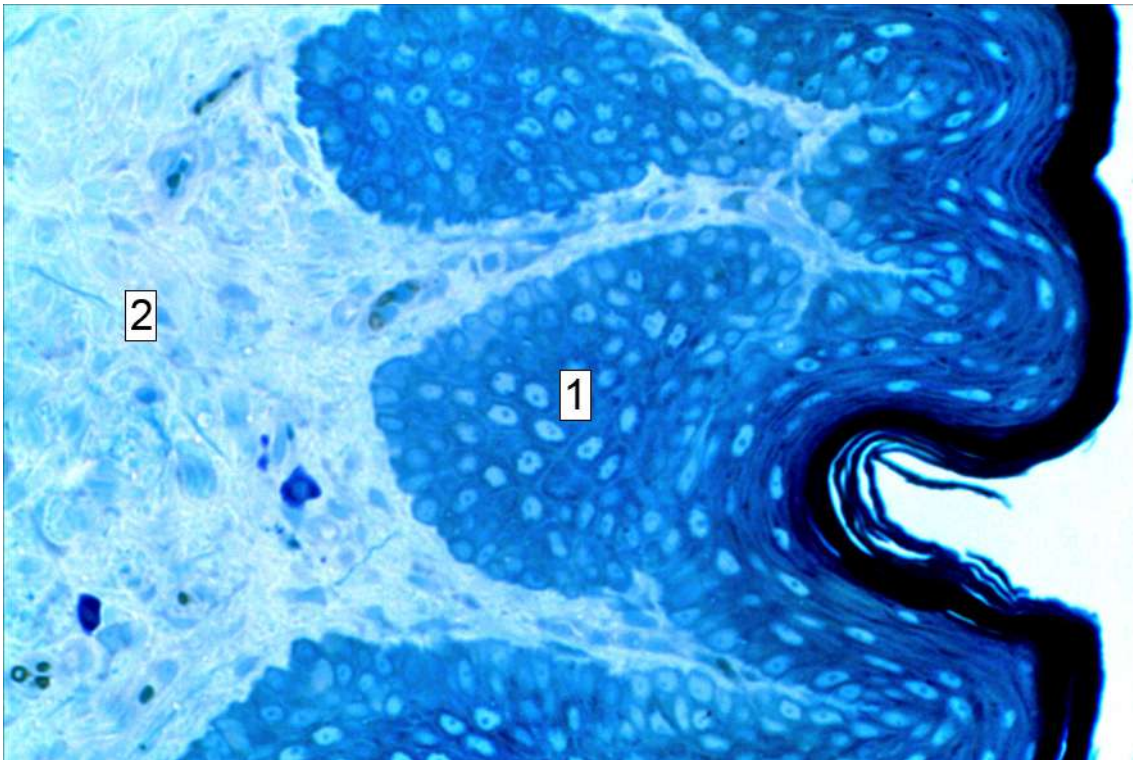


Рис. 5.26. Загальне стоншення усіх шарів епітелію ясен пацієнта основної групи через 10 днів після комплексного лікування. 1 – епітелій; 2 – власна пластинка слизової оболонки. Напівтонкий зріз. Толуїдиновий синій. $\times 200$.

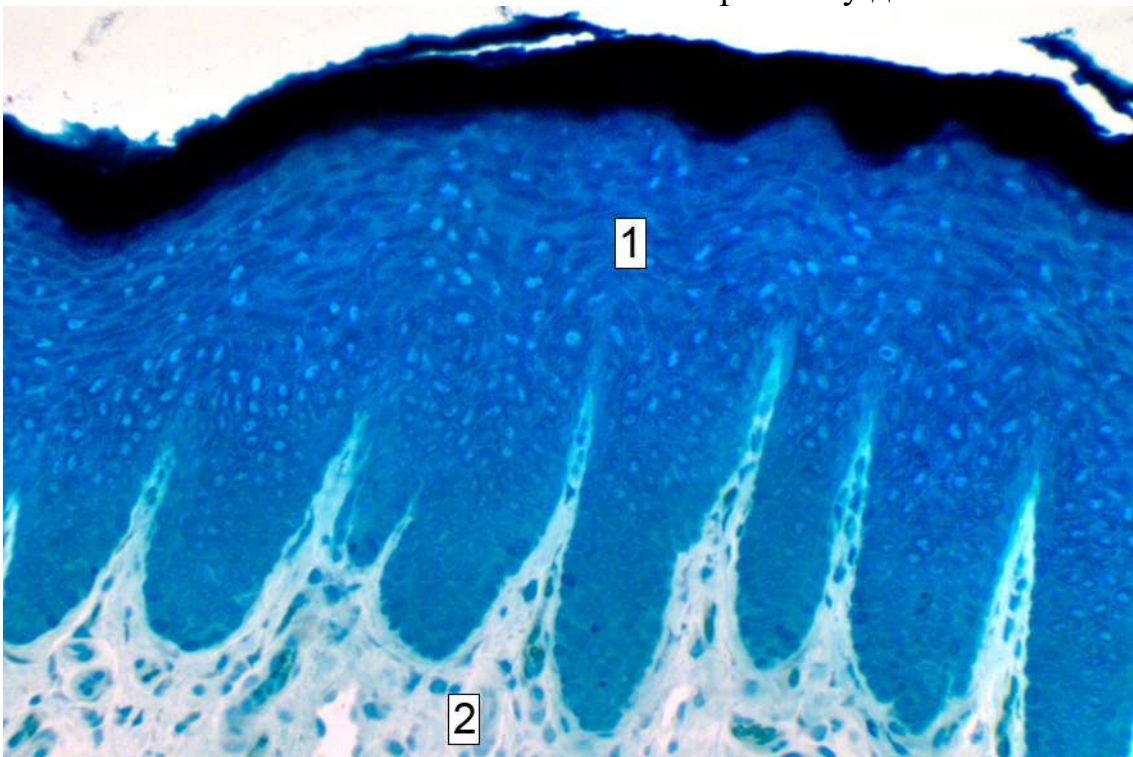


Рис. 5.27. Нормалізація структури слизової оболонки ясен пацієнта основної групи через 6 місяців після комплексного лікування. 1 – епітелій; 2 – власна пластинка слизової оболонки. Напівтонкий зріз. Толуїдиновий синій. $\times 100$.

Одержані дані свідчать, що своєрідним плацдармом розгортання альтерації та запалення є власна пластинка слизової оболонки ясен. У пацієнтів основної групи до комплексного лікування відмічена лімфоїдно-лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки ясен (Рис. 5.32, Рис. 5.33) на фоні паравазального набряку, утворення відкритих міжклеточних просторів та розширення просвіту лімфатичних капілярів (Рис. 5.34). У відзначеному лімфоїдно-лейкоцитарному інфільтраті серед інших клітин переважають тканинні базофіли, еозинофільні гранулоцити та макрофаги (Рис. 5.32; Рис. 5.33).

При генералізованому пародонтиті поєднаному з артеріальною гіпертензією відмічена певна характерна динаміка типів дегрануляції тканинних базофілів ясен, їх ушкодження та загибелі.

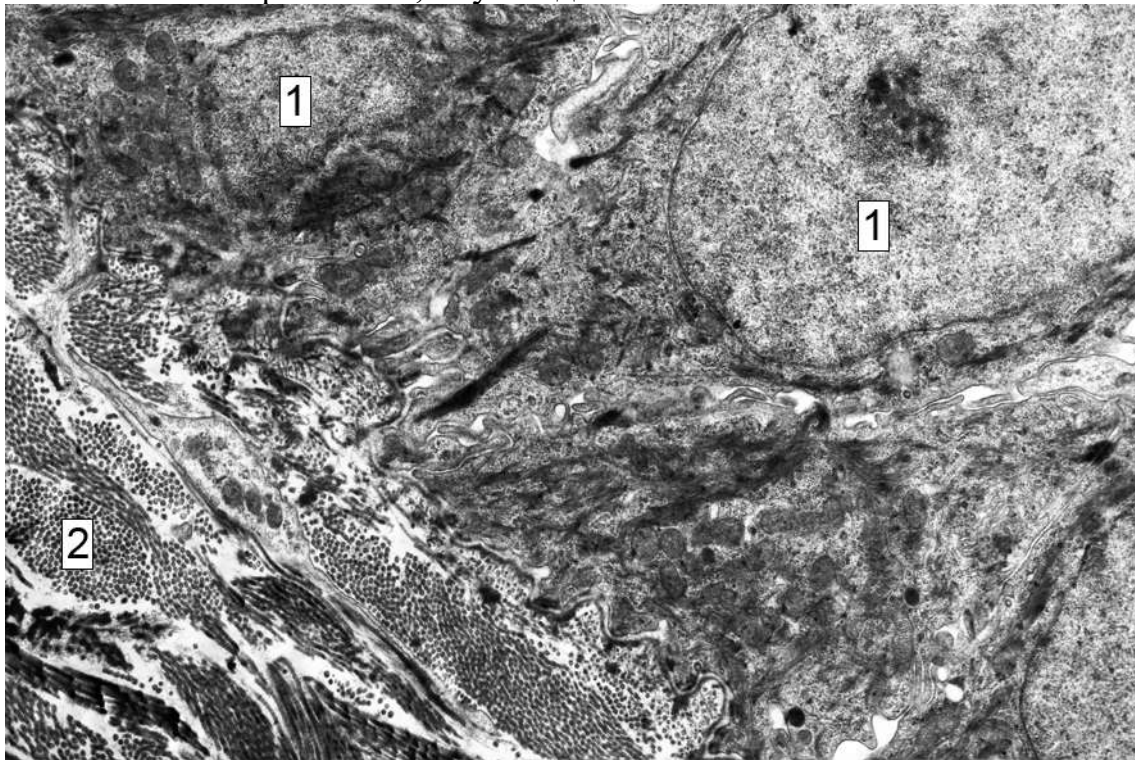


Рис. 5.28. Нормалізація будови епітеліоцитів базального шару епітелію ясен пацієнта основної групи через 10 днів після комплексного лікування. 1 – ядро епітеліоцита базального шару; 2 – колагенові волокна у власній пластинці слизової оболонки ясен. Електронна мікрофотографія. $\times 15000$.

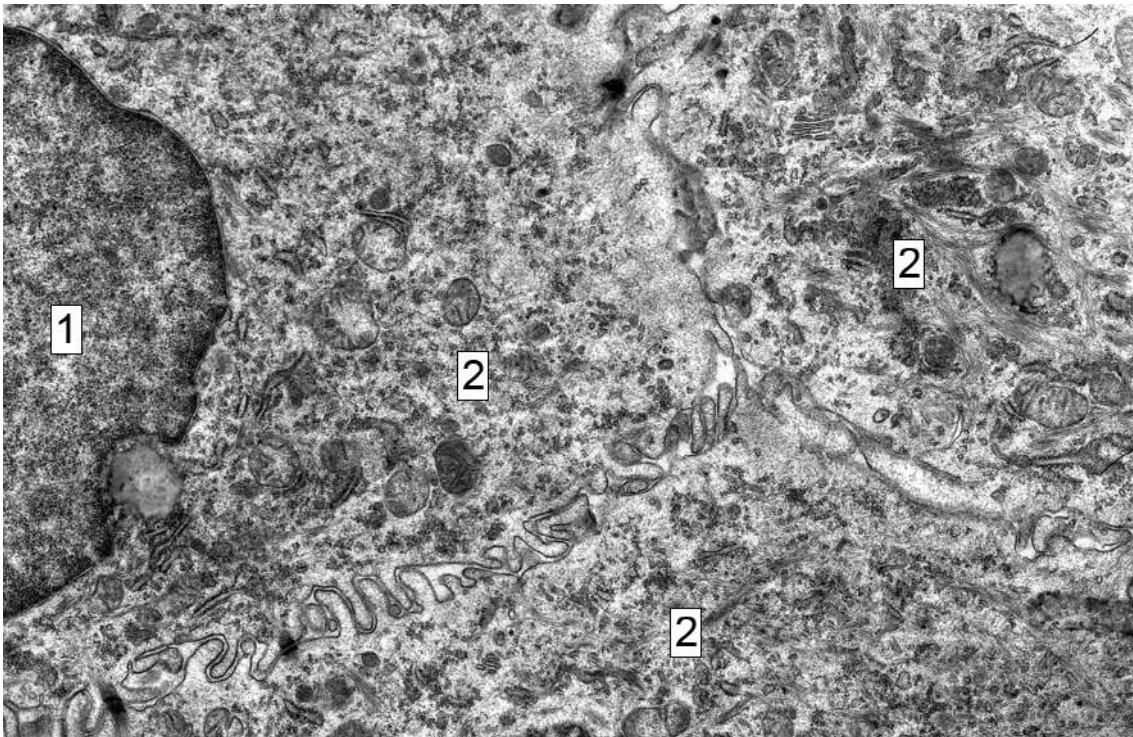


Рис. 5.29. Поновлення типової будови епітеліоцитів остистого шару ясен пацієнта основної групи через 10 днів після комплексного лікування. 1 – ядро епітеліоцита остистого шару; 2 – цитоплазма епітеліоцита остистого шару. Електронна мікрофотографія. $\times 15000$.

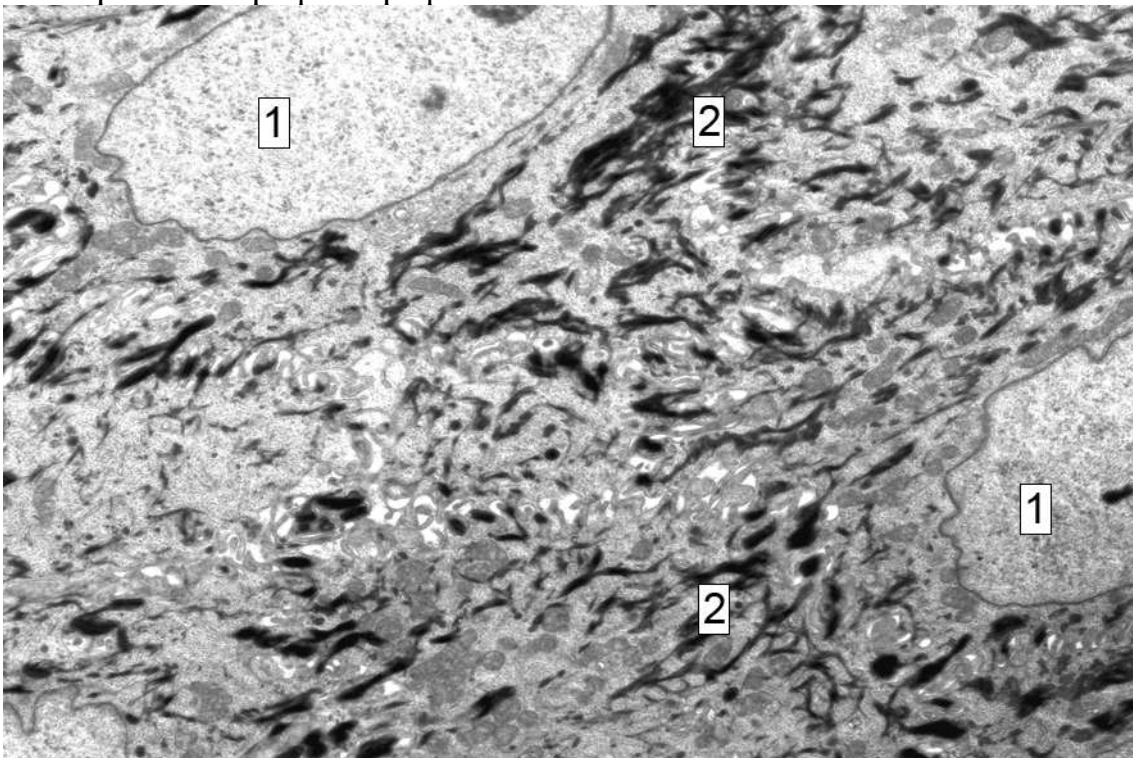


Рис. 5.30. Поновлення типової будови епітеліоцитів зернистого шару епітелію ясен пацієнта основної групи через 10 днів після комплексного лікування. 1 – ядро епітеліоцита зернистого шару; 2 – тонофібрилярно-кератоглікогенні комплекси. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

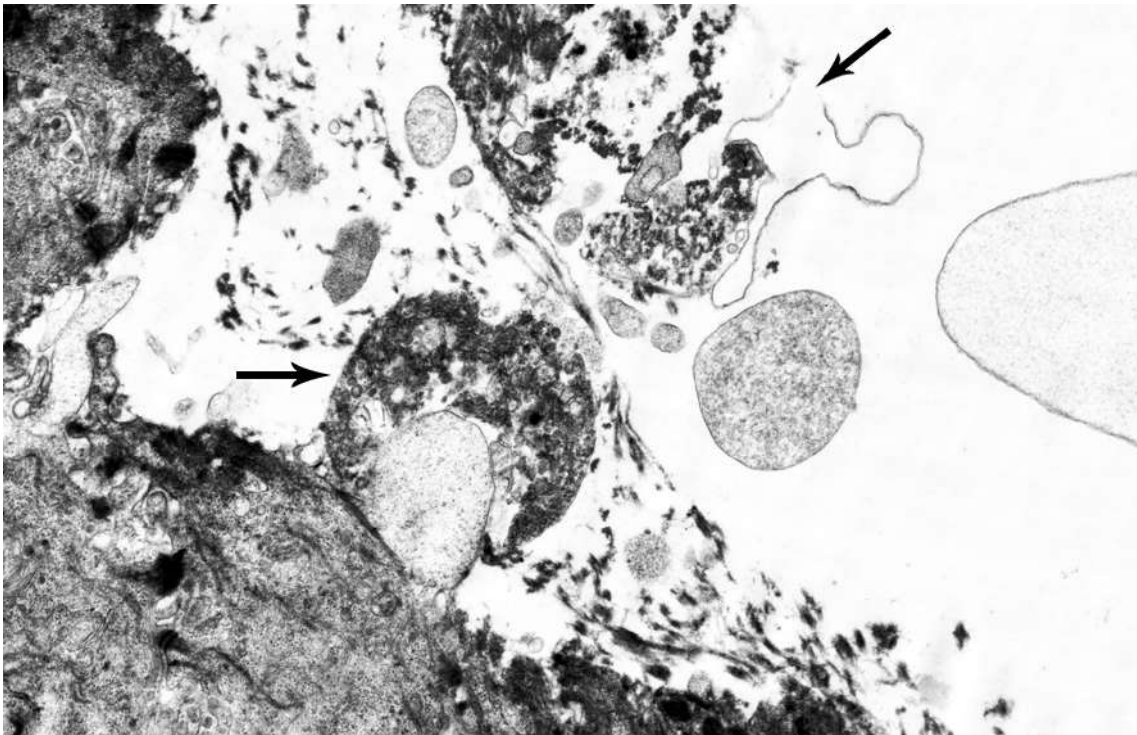


Рис. 5.31. Вміст пародонтальної кишені ясен пацієнта основної групи через 10 днів після комплексного лікування. Стрілочками відмічений клітинний детрит у просвіті кишені. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

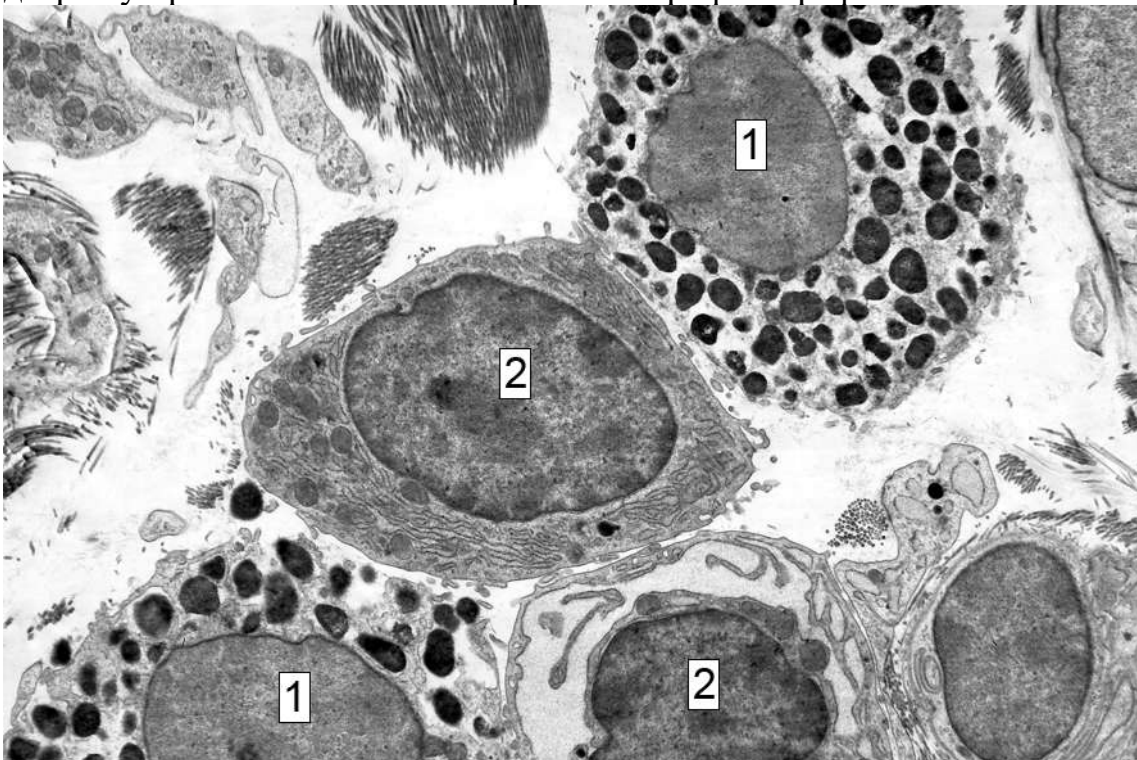


Рис. 5.32. Масована дегрануляція тканинних базофілів з деструкцією їх цитолемі у власній пластинці слизової оболонки ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. 1 – ядро тканинного базофіла; 2 – ядро плазмоцита. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

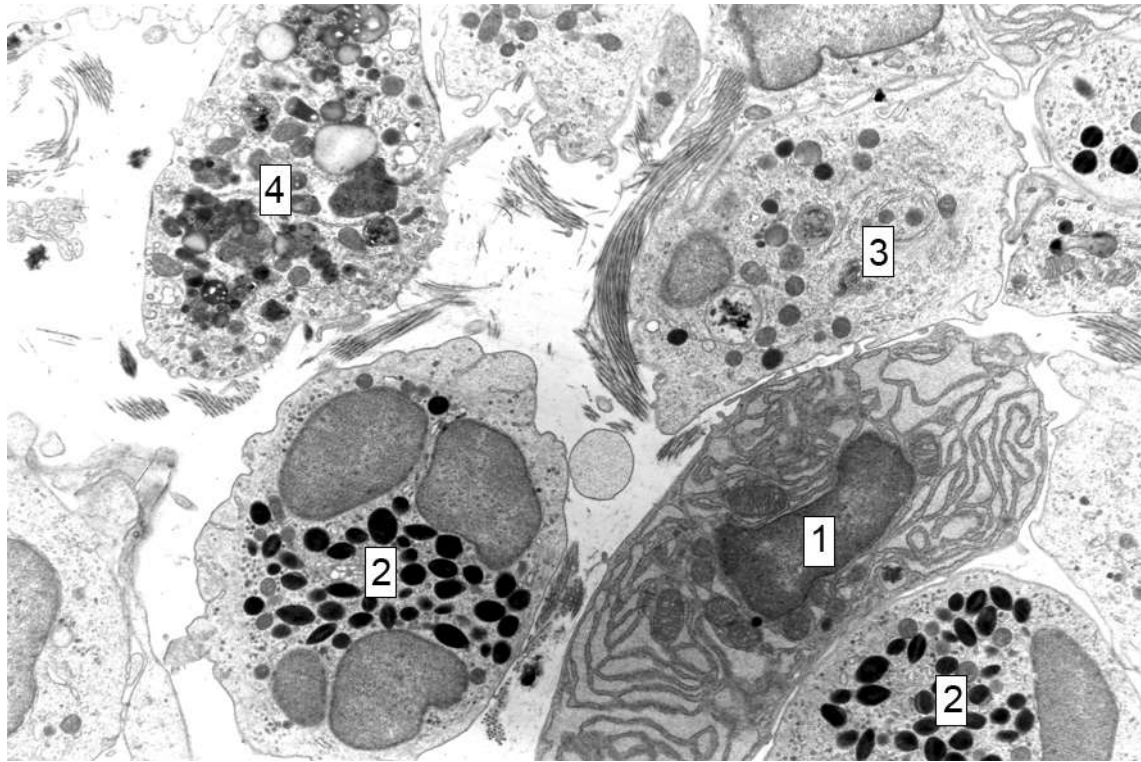


Рис. 5.33. Лімфоїдно-лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. 1 – ядро плазмоцита; 2 – цитоплазма еозинофільного гранулоцита; 3 – цитоплазма тканинного базофіла; 4 – цитоплазма макрофага. Електронна мікрофотографія. $\times 9000$.

Встановлено, що у нормі дегрануляція в тканинних базофілах здійснюється за рахунок везикулярної секреції (феномен повільної дегрануляції). За цих умов малі дози біологічно активних речовин, що синтезовані у тканинних базофілах, обумовлюють [272] локальні фізіологічні регуляторні реакції, спрямовані на підтримку гомеостазу (переважно на зміни проникності судин і, відповідно, активності тканинної трофіки та водно-сольового балансу). Масована дегрануляція, що відмічена нами в тканинних базофілах ясен при характерному для генералізованого пародонтиту симптоматичному хронічному катаральному гінгівіті, здійснюється за рахунок екзоцитозу і часто супроводжується (або закінчується) частковою або тотальною деструкцією цитолемі. Результатом подібної дегрануляції є розширення просвіту (вазопарез) артеріол і венул власної пластинки слизової оболонки ясен, підвищення їх проникності (про що свідчить паравазальний набряк), пошкодження прилеглих сполучної та епітеліальної тканин. Зареєстрована у цьому випадку поява паравазальних еозинофільних гранулоцитів, лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів є загальноновизнаним проявом гіперергічної імунної реакції сповільненого типу, що пов'язана з порушенням тканинного імунітету [272, 308]. Відомо, що зазначені клітини (залучені за рахунок різноманітних біологічно активних речовин тканинних базофілів) секретують низку власних медіаторів, які здатні притягувати нові клітини, підтримуючи або поглиблюючи ушкодження тканин [308].

У власній пластинці слизової оболонки ясен пацієнтів основної групи до комплексного лікування и поблизу дрібних нервів (до складу яких входять безмієлінові та/або мієлінові волокна) виявлені тканинні базофіли та еозинофільні гранулоцити на різних етапах активної дегрануляції (Рис. 5.35).

З урахуванням зазначеного, саме за рахунок надлишкової секреції локалізованих біля нервів гранулоцитів та тканинних базофілів з часом відбуваються характерні для нейро-дистрофічного процесу структурні зміни (ендоневральний та периневральний набряк; лізис мікротрубочок і нейрофіламенів осьового циліндру; дисоціація мієлінової оболонки та її фрагментація; фагоцитоз вільно розташованих у інтерстиції фрагментів мієлінової оболонки).

В нервах ясен пацієнтів основної групи до комплексного лікування мієлінова оболонка дисоційована і містить міжламелярні щілини різних розмірів. Порушується товщина і конфігурація мієлінової оболонки; її зовнішній контур має зубчастий та/або хвилястий вигляд (Рис.5.36). Окремі фрагменти («зубці») мієлінової оболонки відшаровуються в інтерстицій та вільно розподіляються в ньому у вигляді овальних та/або кулястих електроннощільних утворів. Ці фрагменти мієлінової оболонки підлягають фагоцитозу, який здійснюють параневральної макрофаги. Особливість фагоцитарної реакції зазначених макрофагів полягає у тому, що фагоцитовані фрагменти мієлінової оболонки виявляються у цитоплазмі макрофагів практично у незміненому стані (Рис.5.37), а фагоцитоз не супроводжується виразною лізосомальною реакцією (утворення первинних та вторинних лізосом, жирових крапель тощо).

За умов застосування комплексного лікування основної групи відбувається нормалізація типової структури нервів ясен та її стабілізація. Про останнє свідчить морфологічний аналіз повторних біопсій навіть у пацієнтів з найважчими структурними пошкодженнями нервів ясен (Рис.5.38).

Усі описані вище структурні зміни ясен корелюють зі станом дрібних артерій та артеріол ясен. У I контрольної групи пацієнтів, які пройшли курс антигіпертензивної терапії, не був виявлений спазм артеріальних судин ясен. У той же час характерною ознакою цих судин є гофрований вигляд міоцитів, складчастість зовнішнього і внутрішнього контурів судинної стінки, а також їх загальна майже полігональна форма на поперечних та косих перерізах (Рис .5.39; Рис.5. 40). Можливе пояснення цього феномену полягає у визнанні того, що міоцитарне покриття артеріальних судин ясен у цьому випадку не здатне до оптимального повного розслаблення (або до ефективного скорочення). Інша картина виявлена при дослідженні артеріальних судин ясен у пацієнтів, які пройшли курс комплексного лікування (основна група). В яснах цих пацієнтів міоцити стінки артеріальних судин (Рис.5.41; Рис.5.42; Рис.5.43) мають типову веретеноподібну форму, зовнішній та внутрішній контури судинної стінки є майже гладенькими і конгруентними, а форма судин на поперечних та косих перерізах є округлою.

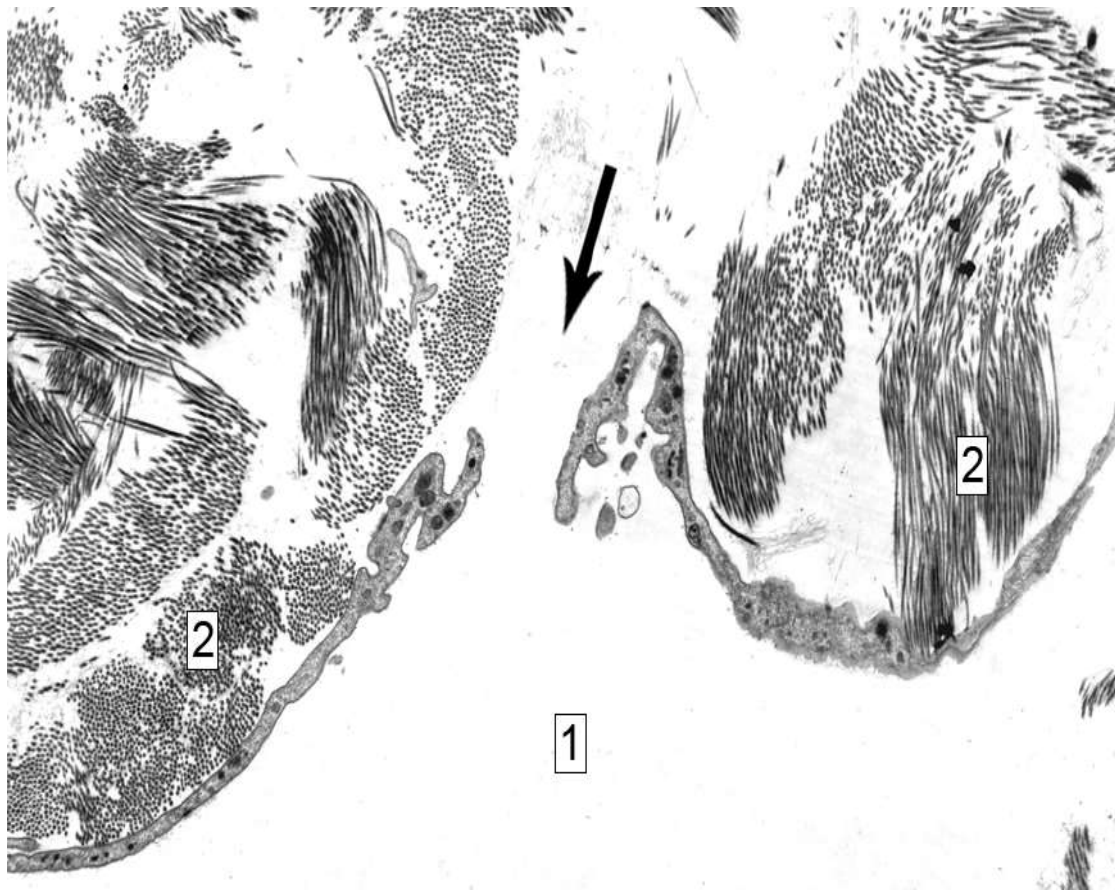


Рис.5.34. Утворення відкритого міжендотеліального простору (відмічений стрілочкою) та розширення просвіту лімфатичного капіляра ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. 1 – просвіт лімфатичного капіляра; 2 – колагенові волокна. Електронна мікрофотографія. $\times 5000$.



Рис.5.35. Еозинофільний гранулоцит і тканинний базофіл поблизу дрібного нерва у власній пластинці слизової оболонки ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. 1 – нерв; 2 – цитоплазма еозинофільного гранулоцита; 3 – цитоплазма тканинного базофіла. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

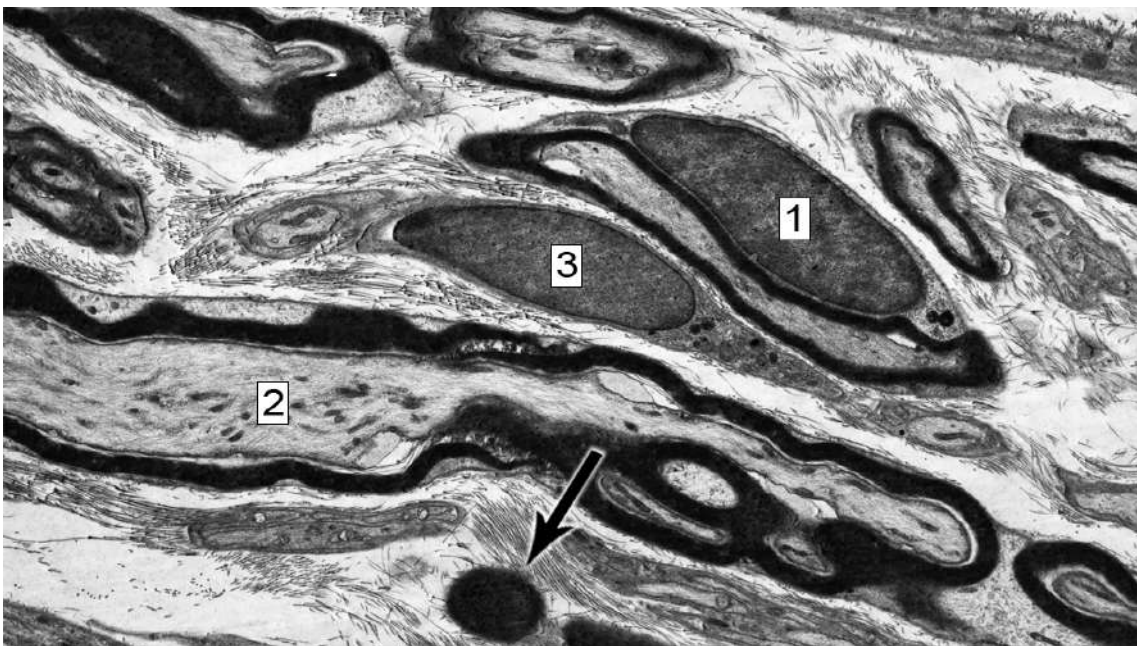


Рис.5.36. Порушення товщини, конфігурації та фрагментація мієлінової оболонки нервів ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. Стрілочкою відмічений фрагмент мієлінової оболонки, який вільно розташований у інтерстиції. 1 – ядро нейролемоцита; 2 – осьовий циліндр; 3 – ядро фібробласта. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

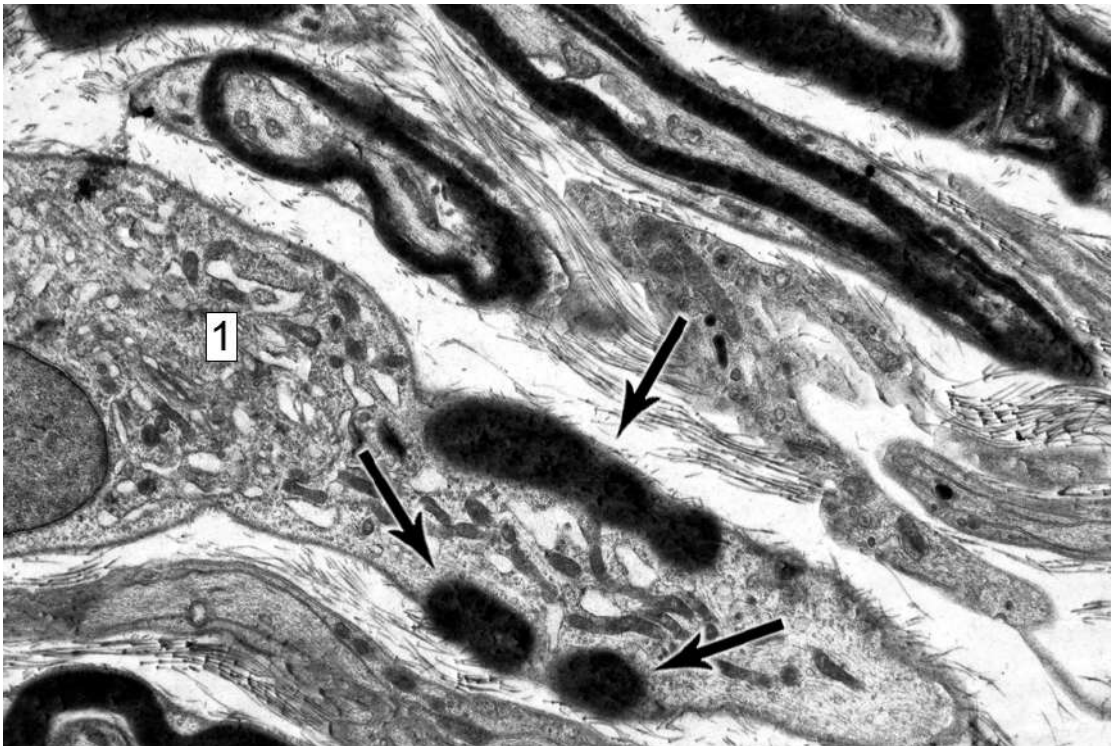


Рис.5.37. Фагоцитовані фрагменти (відмічені стрілочками) мієлінової оболонки нерва ясен пацієнта основної групи до комплексного лікування. 1 – цитоплазма макрофага. Електронна мікрофотографія. $\times 12000$.

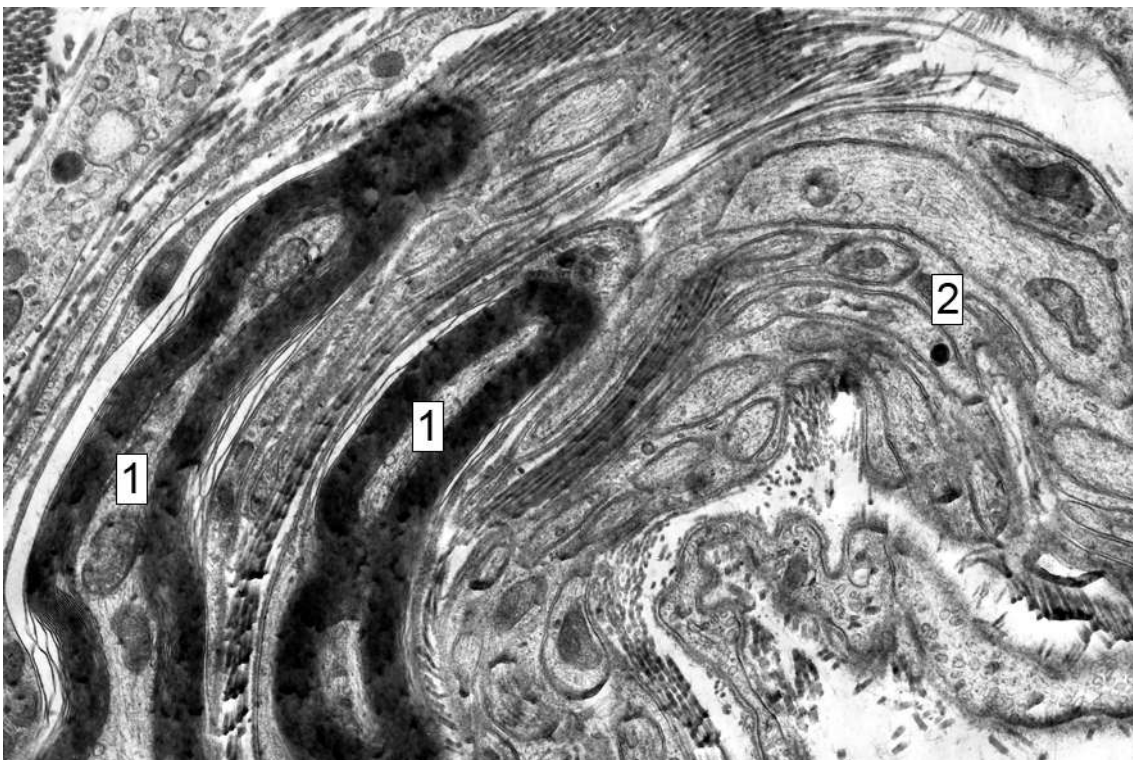


Рис.5.38. Нормалізація та стабілізація структури нерва ясен пацієнта основної групи через 6 місяців після комплексного лікування. 1 – мієлінове нервові волокно; 2 – без мієлінові нервові волокна. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

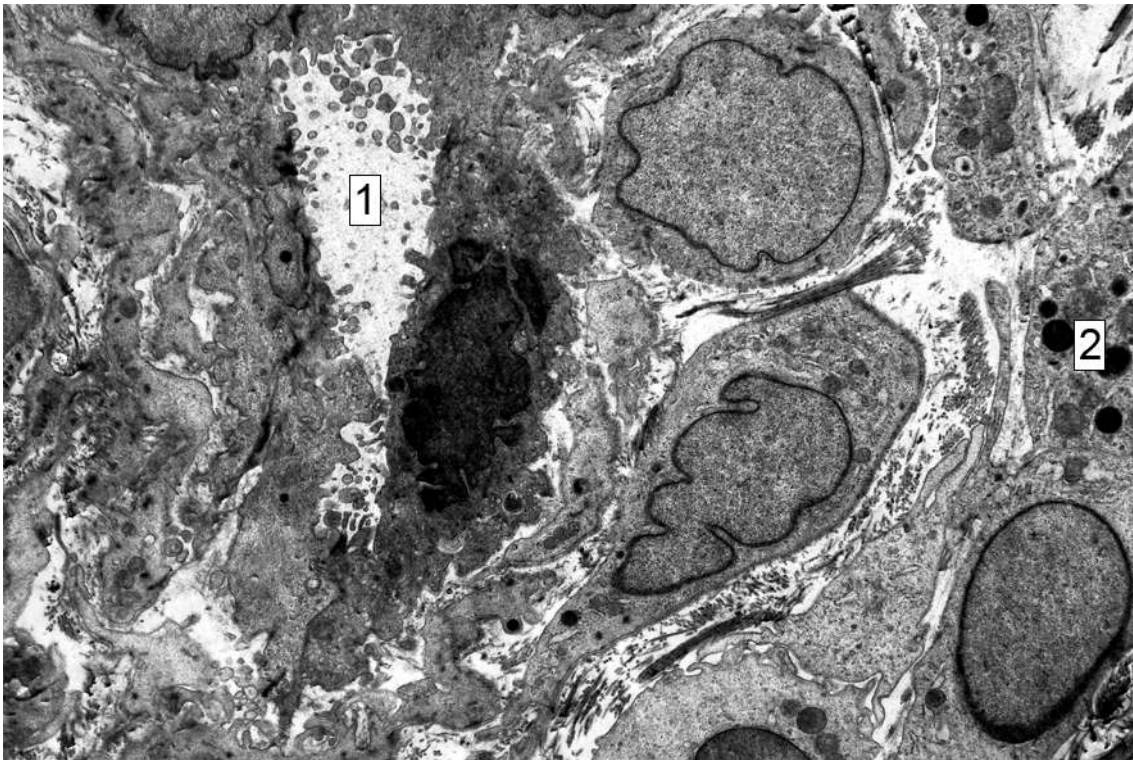


Рис.5.39. Артеріола у власній пластинці слизової оболонки ясен пацієнта I групи. 1 – просвіт артеріоли; 2 – цитопlasма тканинного базофіла. Електронна мікрофотографія. $\times 7000$.

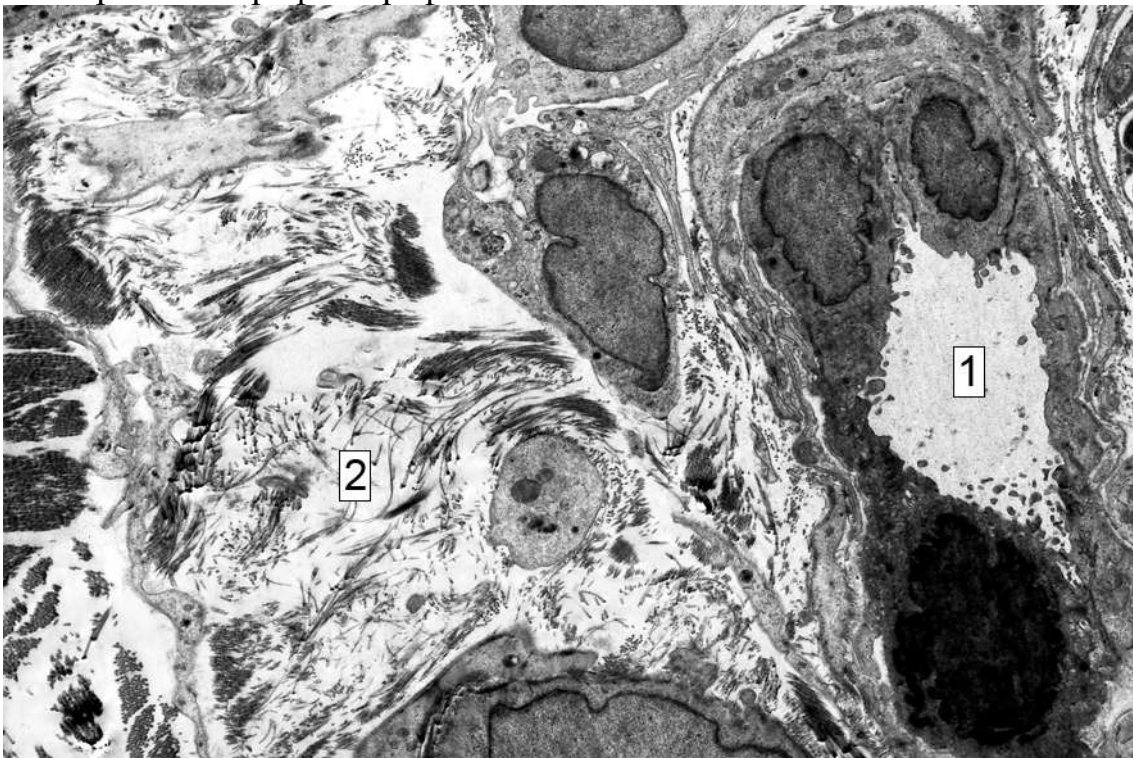


Рис.5.40. Артеріола у власній пластинці слизової оболонки ясен пацієнта I групи через 6 місяців спостереження. 1 – просвіт артеріоли; 2 – колагенові волокна. Електронна мікрофотографія. $\times 7000$.

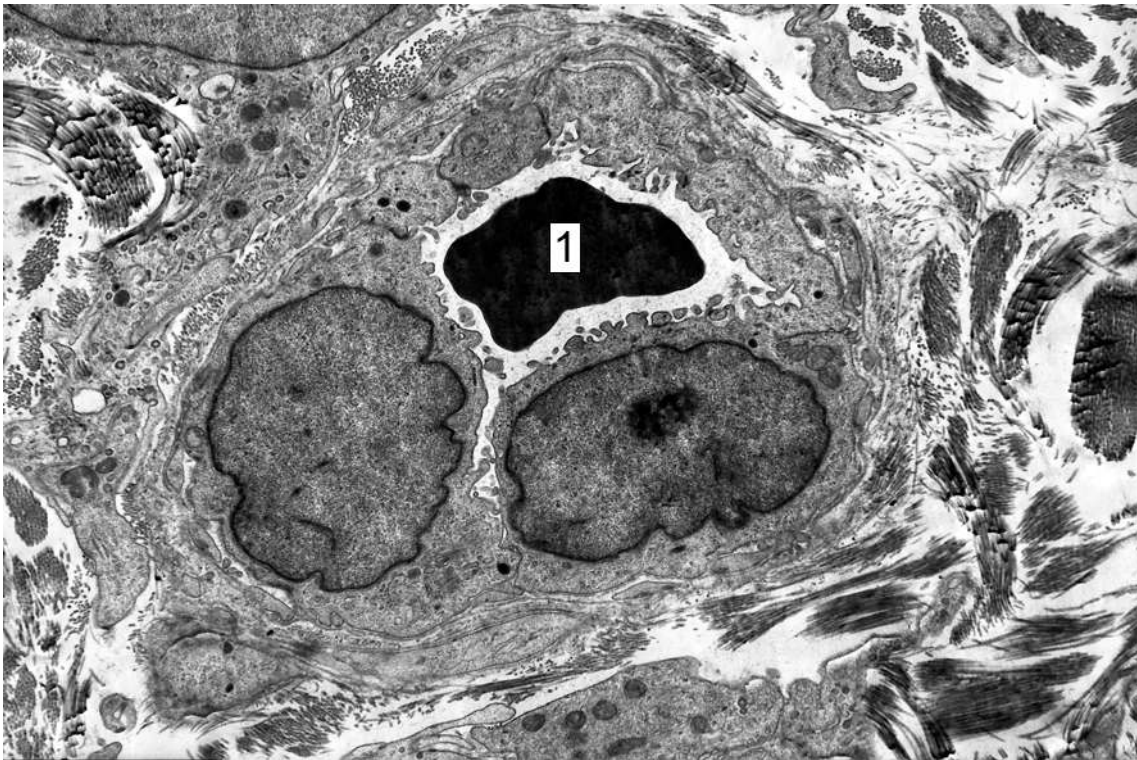


Рис.5.41. Артеріола у власній пластинці слизової оболонки ясен пацієнта основної групи через 10 днів після комплексного лікування. 1 – еритроцит у просвіті артеріоли. Електронна мікрофотографія. $\times 8000$.

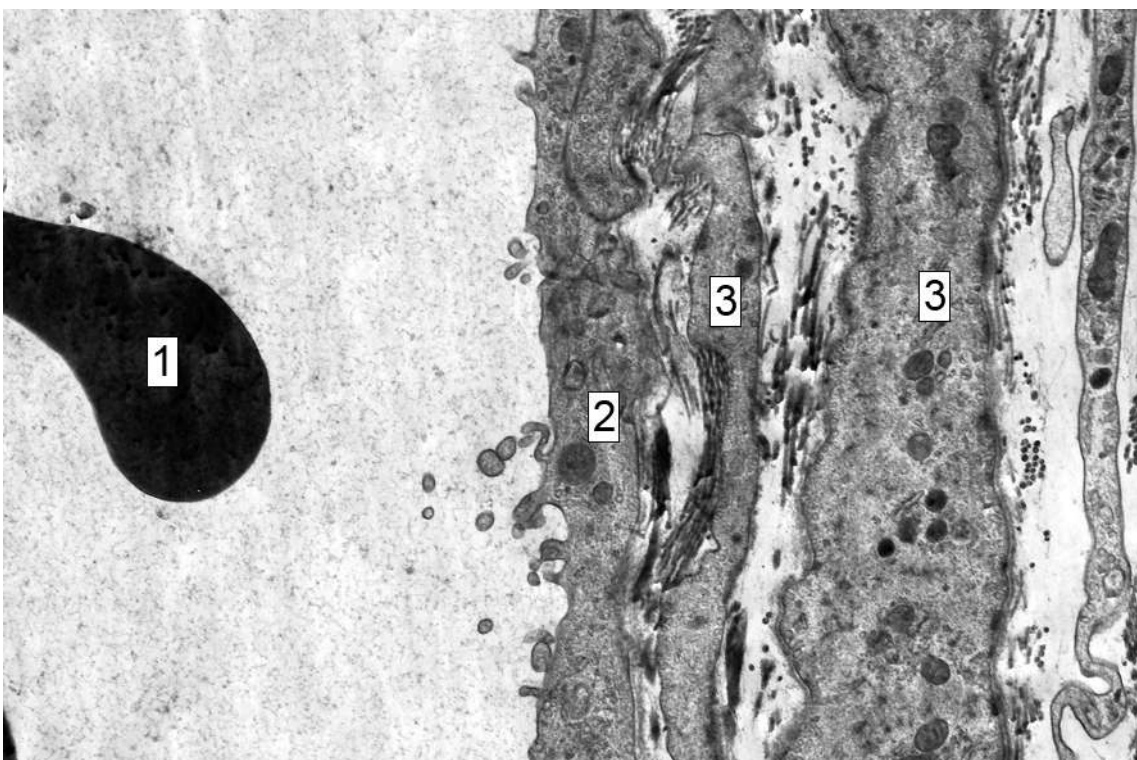


Рис.5.42. Стінка дрібної артерії ясен пацієнта основної групи через 15 днів після комплексного лікування. 1 – еритроцит у просвіті артерії; 2 – цитоплазма ендотеліоцита; 3 – цитоплазма міоцита. Електронна мікрофотографія. $\times 10000$.

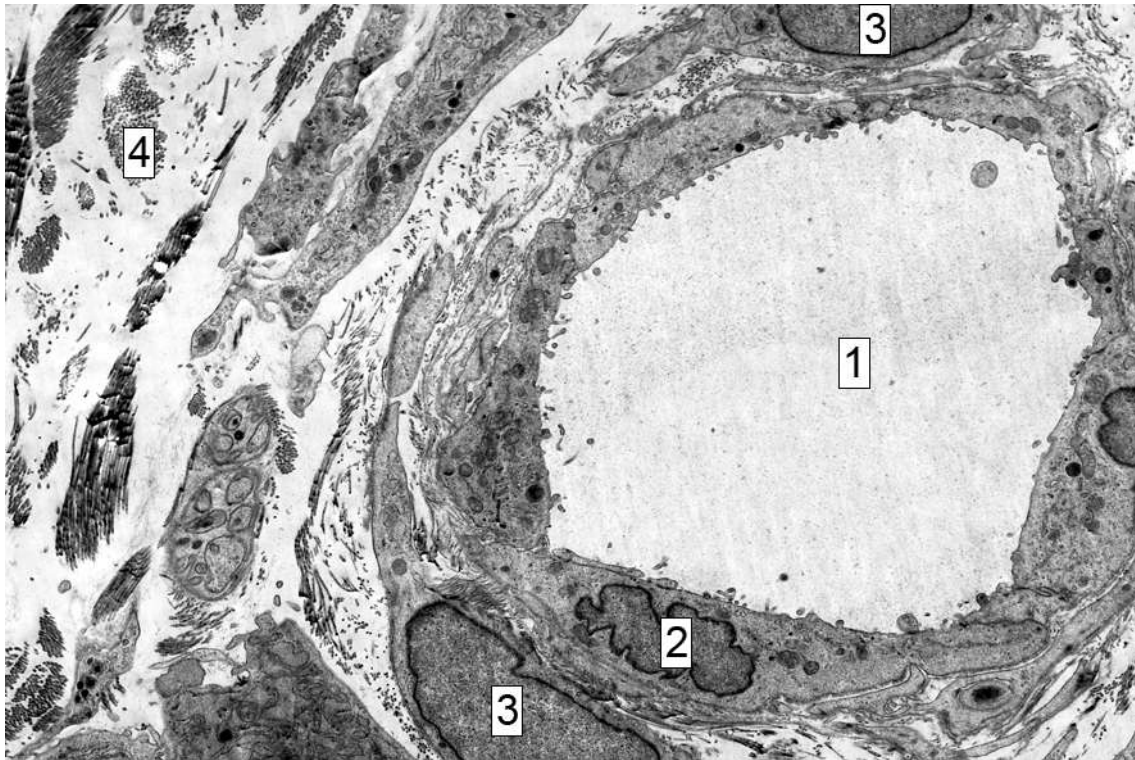


Рис.5.43. Артеріола у власній пластинці слизової оболонки ясен пацієнта основної групи через 6 місяців після комплексного лікування групи. 1 – просвіт артеріоли; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 – ядро міоцита; 4 – колагенові волокна. Електронна мікрофотографія. $\times 6000$.

Коротке узагальнення

Результати дослідження свідчать, що застосовані у комплексному лікуванні тіотриазолін та «Силікс» діють як протизапальні препарати, спрямовані на пригнічення патологічних реакцій тканинних базофілів ясен – головних ефektorних клітин ініціальної фази альтерації при оксидативному стресі [231] та запаленні слизових оболонок [272, 308].

При порівнянні одержаних даних з результатами попередніх експериментальних досліджень дії бета-адреноблокатора біпролола і тіотриазоліна на структуру епітелію та кровоносних судин ясен щурів лінії SHR [32, 35, 200, 205] можна зроби низку висновків. Зокрема застосування тіотриазоліну, який має антиоксидантну, комплексоутворюючу та антитоксичну дію [125, 204], сприяє лікуванню генералізованого пародонтиту і запобігає розвитку ускладнень антигіпертензивної фармакотерапії. Загалом, проведена оптимізація комплексної (одночасної) терапії генералізованого пародонтиту та супутньої артеріальної гіпертензії позитивно впливає на всі патологічні симптомокомплекси генералізованого пародонтиту, особливо на пригнічення симптомів симптоматичного гінгівіту та зменшення глибини пародонтальної кишені.

Одержані результати свідчать, що пацієнти добре переносять тіотриазолін, він не виявляє побічних ефектів, тому може застосовуватись в комплексній терапії у хворих з генералізованим пародонтитом, поєднаним з

есенціальною артеріальною гіпертензією. За цих умов тіотриазолін діє як інгібітор некрозу, апоптозу та зроговіння в епітелії ясен.

Матеріали цього розділу наукової роботи висвітлені в працях:

1. Антоненко М.Ю. Патент 19694 UA Україна, А 61810/00. Спосіб діагностики генералізованого пародонтиту / М.Ю. Антоненко, В.Г.Черкасов, О.В. Черкасова // Офіційний бюлетень Інтелектуальна власність. – 2006. – книга 1, № 12. – С.5.241.

2. Борисенко А.В. Патент 19695 UA Україна, А 61К31/695. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту / А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко, О.В. Черкасова // Офіційний бюлетень Інтелектуальна власність. – 2006. – книга 1, N 12. – С. 5. 241.

3. Черкасова О.В. Комплексний підход при лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.В.Черкасова // Український науково-медичний журнал. – 2012. – № 1. – С.295.

4. Черкасова О.В. Тіотриазолін при комплексному лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.В.Черкасова //Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.– 2012. – № 2. – С. 161-162.

5. Черкасова О.В. Стан ясен у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та супутньою есенціальною гіпертензією за умов їх комплексного лікування / О.В.Черкасова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – Т.16, № 1. – С. 159-163.

6. Черкасова О.В. Структурні зміни ясен при лікуванні генералізованого пародонтиту у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією за допомогою тіотриазоліну / О.В.Черкасова // Biomedical and biosocial antropology. – 2012. – № 18. – С. 33-35.

7. Черкасова О.В. Ультраструктура ясен у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та супутньою артеріальною гіпертензією за умов їх комплексного лікування / О.В.Черкасова // Український морфологічний журнал. – 2012. – Т. 10. № 2. – С. 169-174.

8. Черкасова О.В. Вплив мастоцитів на структуру ясен у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією за умов їх комплексного лікування / О.В.Черкасова – Тернопіль.

9. Черкасова О.В. Морфологічні та клінічні прояви ефективності тіотриазоліну при лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.В.Черкасова // Анатоми-хірургічні аспекти дитячої

гастроентерології. Матеріали 3-го наукового симпозиуму. – Чернівці, 2012. – С. 197-198.

10. Черкасова О.В. Ефективність тіотриазоліну при лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.В.Черкасова // Теоретические и практические аспекты современной медицины. Материалы 84-й международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, Симферополь, 2012. – С. 244.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Генералізований пародонтит має тенденцію виникати на фоні різних загальних захворювань та порушень систем організму. Серед цих загальних захворювань доволі часто трапляються ураження серцево-судинної системи. На сьогоднішній день відмічається стійка тенденція до підвищення захворюваності на артеріальну гіпертензію [36, 100, 101, 140, 151, 224]. Її наявність приводить до ранніх порушень мікроциркуляції у тканинах пародонта і сприяє швидкому прогресуванню генералізованого пародонтиту [235, 259]. Враховуючи вищевикладене можна вважати, що одним із шляхів покращання результатів комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих з артеріальною гіпертензією може бути застосування препаратів сорбційно-детоксикаційної дії [30], а також метаболічних препаратів і, зокрема, тіотриазоліну і кверцетину, яким додатково властива протизапальна та антитоксична дія [28, 30 - 35, 58, 117, 125, 136, 138, 200, 204].

В експериментальній частині роботи на щурах з спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) нами було проведене доклінічне випробування дії біпрололу, тіотриазоліну і кверцетину на стан ясен у щурів з САГ. Отримані дані підтвердили точку зору, що розроблені на теперішній час рекомендації по лікуванню артеріальної гіпертензії дозволяють знизити артеріальний тиск, але не мають властивості одночасно повністю запобігати негативним змінам в органах тварин.

Встановлений факт виразної апоптозної дії артеріальної гіпертензії на клітини ясен. Біпролол, який знімає артеріальну гіпертензію, діє парадоксальним чином, підсилюючи апоптоз. Це призводить до суттєвої структурної перебудови та зміни архітектоніки клітинних і волокнистих компонентів ясен (описана нами інверсія). В свою чергу тіотриазолін, фармакологічні ефекти якого володіють протиішемічними, мембраностабілізуючими, антиоксидантними та імуномодельючими властивостями, проявляє свої антиапоптозні протекторні якості (як ізольовано, так і в комбінації з біпрололом). Структурних проявів описаної в науковій літературі [41, 58, 117] антиоксидантної дії кверцетину, що повинна була б проявитися у протекторних ефектах щодо клітин ясен, нами виявлено не було.

Недостатню ефективність застосування кверцетину за умов артеріальної гіпертензії у щурів лінії SHR і переваги високоефективного використання тіотриазоліну, як антиоксидантного препарату з антиапоптозними протекторними властивостями щодо клітин ясен, можна пояснити високою конформативною лабільністю молекули тіотриазоліну.

Проведеними у останній час квантово-хімічними дослідженнями [201] встановлено, що завдяки наявності атомів азоту та особливо атомів кисню карбоксильної групи, молекула тіотриазоліну може утворювати водневі зв'язки з відповідними центрами молекул білків та пептидів. Досить суттєва конформаційна лабільність молекули тіотриазоліну та помітна різниця у електронодонорних властивостях різних конформерів свідчать, що молекули цього препарату можуть шляхом конформаційних перетворень ефективно «підстроюватися» під просторову структуру відповідних фрагментів білків та досить ефективно з ними взаємодіяти. Тобто можна стверджувати про наявність досить широкого спектру фармакологічної дії тіотризаоліну на різні органи і тканини, а також про можливість її відповідної модуляції за умов супутньої дії різних медикаментозних препаратів.

На користь цієї точки зору свідчать дані [80] про те, що застосування у щурів зі САГ протягом 90 днів тіотриазоліну призводило до реалізації його чіткого антиоксидантного ефекту відносно активності системи вільнорадикального перекисного окислення ліпідів в плазмі крові з певними ознаками надлишковості. Надлишковий антиоксидантний ефект тіотриазоліну був більш чітко виражений в тканині печінки щурів. В той же час, його вплив на міокард щурів, який характеризувався певними структурно-функціональними особливостями мембран кардіоміоцитів, проявлявся незначним прооксидантним ефектом.

При проведенні експерименту нами було встановлено, що характерною особливістю базального епітелію ясен щурів з САГ є апоптозні зміни різного ступеня виразності. Особливо значно вони виражені у щурів, які не одержували тіотриазолін. Цим змінам передують і надалі їх супроводжують наступні прояви: 1) руйнування (розпушення, втрата електронної щільності, локальний лізис) базальної мембрани епітелію; 2) дезорганізація (втрата упорядкованої структури) базального шару епітелію, розпад десмосом і напівдесмосом. Як відомо, десмосоми підтримують структурну цілісність епітелію, з'єднуючи клітини між собою, а також в комплексі з проміжними філаментами надають епітелію пружності і підтримують в ньому зусилля натягу. Напівдесмосоми – це спеціалізовані клітинні контакти епітеліальних клітин, які стабілізують епітеліальний шар і зумовлюють його адгезію до підлеглої базальної мембрани і сполучної тканини [144]. Напівдесмосоми визначають просторову організацію клітин епітелію, вони виконують системоутворюючу функцію: надають сукупності контактуючих клітин нову властивість – перетворюють їх у тканинну систему. Важливу роль в цьому процесі виконує базальна мембрана, яка представляє собою супрамолекулярний комплекс, що впливає на диференціацію, проліферацію,

організацію і прикріплення клітин.

Зважаючи на наведені вище дані, руйнування міжклітинних контактів та зв'язків з базальною мембраною (у тому числі за рахунок її деградації) обумовлює наступний апоптоз єдиного джерела оновлення епітелію ясен. Ним є базальні епітеліоцити, апоптоз яких призводить до порушень оновлення і до зміни загальної цитоархітектоніки епітелію.

В остистому шарі ясен щурів з САГ, що не одержували тіотриазолін, спостерігаються апоптозні зміни (раннім проявом яких є «псевдоспонгіоз»), порушення рядності і орієнтації остистих епітеліоцитів. Таким чином, головною причиною змін цитоархітектоніки епітелію ясен щурів є апоптоз епітеліоцитів.

У щурів з САГ, у вільній частині ясен було відмічено порушення зроговіння епітелію, яскравим проявом якого є транслокація рогового шару епітелію у щурів 4 групи, які одержували біпролол. Нині в науковій літературі обговорюється питання про те, чи є кератинізація епітеліоцитів класичним різновидом апоптозу [288]. Визнано, що кератин виникає як продукт хімічного перетворення білків цитоплазми, а сам процес розглядають [299] як диференціювання або фізіологічну дистрофію. Парадокс ситуації полягає у тому, що остання повинна була б супроводжуватися некрозом, а, насправді, супроводжується апоптозом.

Одержані нами дані свідчать, що виявлені при проведенні експерименту у щурів з САГ морфологічні прояви змін кератинізації та утворення рогових лусочок є залежними від апоптозу епітелію ясен, який посилюється під дією біпрололу.

При цьому нами з'ясовано, що апоптозні зміни базальних та остистих епітеліоцитів відбуваються за класичною схемою апоптозу: втрата спеціалізованих міжклітинних контактів; зморщення і ущільнення цитоплазми та ядра; їх поділ з формуванням апоптозних тіл. В той же час зернисті епітеліоцити йдуть по іншому шляху змін, який можна визнати інваріантом апоптозу. Цей шлях передбачає: перетворення зернистих епітеліоцитів на рогові лусочки; локальне зникнення зернистого шару; транслокацію рогового шару.

Застосування тіотриазоліну не дозволяє повністю нівелювати прояви апоптозу епітеліоцитів ясен, але знімає явище встановленого нами феномену транслокації рогового шару і деградації базальної мембрани епітелію. Ці зміни є важливою прогностичною ознакою небажаних ускладнень фармакотерапевтичної дії біпрололу.

Проведене дослідження показало, що міоцити дрібних артерій та артеріол власної пластинки слизової облонки ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією при її фармакологічній корекції біпрололом в поєднанні з кверцетином та тіотриазоліном зазнають зміни ультраструктури і тканинної організації, що віддзеркалює їх диференціацію з контрактильного в синтетичний фенотип. Суттєвим моментом такої диференціації є розвиток органел синтетичного апарату і зміна представництва та розподілу компонентів цитоскелету (повна втрата щільних тілець і прикріплених

смужок, зменшення кількості і ступеня упорядкування міофіламентів). Відомо [39], що щільні тільця і прикріплені смужки містять альфа-актинін і виконують функцію своєрідної опори для актинових філаментів, які до них прикріплюються. Втрата цих елементів цитоскелету призводить до порушень скоротливої функції міоцитів. В результаті складова активного пристосування міоцитів артерій та артеріол до розтягування і стискування (як реакція на збільшення гемодинамічних навантажень) поступається складовій достатньо пасивного підтримання параметрів гемодинаміки.

Як зазначалось вище, окремі міоцити синтетичного фенотипу відокремлюються від судинної стінки, втрачають базальну мембрану, і, локалізуючись доволі ізольовано, функціонують як колагенопродукуючі клітини. Їх можна охарактеризувати як «міофіброласти», приймаючи, однак, до уваги, що за походженнями та ультраструктурою вони не є ідентичними до фіброblastів. Можна припустити, що ці «міофіброласти» забезпечують заміщення функції тих фіброblastів, що зазнали апоптичних змін.

Проведені нами дослідження вказують на антиапоптичний (зокрема для фіброblastів) ефект застосування тіотриазоліну, однак характерний для дії біпрололу феномен диференціації міоцитів артерій та артеріол з контрактильного в синтетичний фенотип повністю не зникає, а лише зменшується ступень його виразності та поширеності.

Поява в стінці артерій та артеріол міоцитів синтетичного типу можна оцінити як позитивний фактор, що уможливорює відновлення пошкодженого підлеглого матриксу. Це відноситься і до появи «міофіброblastів», які забезпечують поновлення клітинної та волокнистої архітектоники сполучнотканинної основи ясен. Однак слід прийняти до уваги застереження, що у зв'язку з зазначеними структурними перебудовами, дрібні артерії та артеріоли ясен не можуть виконувати роль ефективного регулятора місцевої гемодинаміки.

Зміни будови стінки артерій та артеріол ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією у різних досліджуваних групах можна розцінювати як прояви адаптації до змін артеріального тиску. Ці адаптивні зміни мають проявлятися вазомоцією – адекватною функціональною реакцією. Адаптивні зміни стінки артерій та артеріол ясен у контрольної групи щурів SHR (1 група) виявили себе гіпертрофією (збільшення розмірів) і гіперплазією (збільшення кількості елементів цитоскелету) міоцитів. Проявом адаптації до зниження артеріального тиску під впливом біпрололу (4,5,6 групи) є диференціація міоцитів судинної стінки з контрактильного в синтетичний фенотип. Однак, слід підкреслити, що функціональна роль описаних структурних змін є неоднозначною. Ці зміни не впливають позитивно на стан мікроциркуляції в яснах, який змінюється залежно від коливань артеріального тиску, але залишається патологічним. Таким чином можна казати про зрив адаптації у щурів SHR на 90 день експерименту, який піддається корекції тіотриазоліном. В цих умовах тіотриазолін проявляє свої адаптогенні властивості (зокрема, як інгібітор клітинної атипії міоцитів артерій та артеріол ясен).

Основним висновком проведеного нами дослідження є визнання факту ефективного спазмолітичного впливу біпрололу на артерії та артеріоли ясен. Однак ультраструктурна складова цього впливу свідчить про те, що вазоконстрикція артерій та артеріол ясен за умов застосування біпрололу в значних дозах може бути втрачена незворотно. Слід підкреслити, що описані зміни міоцитів артерій та артеріол ясен при фармакологічній корекції артеріальної гіпертензії можна визначити як прояви лікувального патоморфозу – суттєвих змін ультраструктурної патології ясен під дією біпрололу і тіотриазоліну.

Таким чином, при проведенні експерименту нами були виявлені наступні ефекти дії тіотриазоліну: 1) лікувальний (головним чином, антиапоптозний) ефект застосування тіотриазоліну, що забезпечує збереженість упорядкованої структури нервів ясен; 2) лікувальний і нейропротекторний ефект тіотриазоліну при застосуванні його з біпрололом (який проявляє описані нами апоптогенні властивості) у комплексній терапії спонтанної артеріальної гіпертензії у щурів лінії SHR.

На підставі отриманих даних можна зробити висновок, що провідною ознакою структурних змін ясен щурів зі САГ є апоптоз функціонально різних клітин ясен, який підсилюється під впливом біпрололу. Цей апоптоз має виразні особливості, але й характеризується певними загальними структурними проявами. На початкових етапах реалізації апоптозу в клітинах відзначається деяке перебезування та концентрація органел в окремі компактні групи. Спостерігаються також істотне ускладнення контурів плазмолемі і локальні зміни щільності цитоплазматичного матриксу, в результаті чого цитоплазма набуває “плямистого” вигляду.

Визначальною морфологічною ознакою апоптозу є “колапс” ядра. Хроматин, що у нормі представлений конденсованими і деконденсованими ділянками, стає суперконденсованим, головним чином, по периферії ядра. На початкових стадіях апоптозу спостерігається ускладнення профілю та зморщування ядерної оболонки, відбувається агрегація хроматину з утворенням зубців вздовж ядерної оболонки і закриттям ядерних пор. В подальшому ядерні оболонки відмежовують такі зубці та формують “міхури” суперконденсованого хроматину. Останній утворює скупчення у вигляді характерних зубців, або ж і повністю займає всю нуклеоплазму. В такому випадку ядро виглядає практично невпізнаним на фоні облямівки електроннощільної цитоплазми. Згодом зморщені клітини фагоцитуються макрофагами повністю, або відокремлюють у собі острівці мембранозв’язаних сегментів “апоптозних тіл”, частина яких містить фрагменти ядра.

Визнано [258, 275, 288], що набагато складнішими (та, водночас, навіть краще вивченими) є багатогранні молекулярні події, що відбуваються під час апоптозу. Без сумніву, все що відбувається в клітині при апоптозі заслуговує на увагу, однак в плані незворотності змін у першу чергу варто ретельно розібратися з молекулярним підґрунтям послідовних морфологічних змін у клітинному ядрі.

У цьому аспекті найбільшу увагу в сучасній науковій літературі приділяють деградації ДНК, оскільки власне вона серед інших ознак є найбільш вірогідним доказом загибелі клітини. Вважається, що деградація розвивається поетапно і залежить від активності різних ендонуклеаз, в якості яких можуть виступати різні ферменти, котрі можуть також мати і інші функції [24].

Встановлено, що при апоптозі спочатку відбувається утворення великих фрагментів ДНК; які містять близько 300 000 пар основ, згодом менших – 30 000 – 50 000 пар основ. Утворення таких фрагментів пов'язують з протеолітичним розщепленням специфічного білка топоізомерази-II. Вважається, що топоізомераза-II специфічно розщеплюється ефекторною каспазою – 3 [265], і в чисельних експериментах показано можливість такого ефекту внаслідок активності різних протеаз [244, 245].

Встановлено, що наступний етап деградації ДНК характеризується утворенням міжнуклеосомних розривів з утворенням фрагментів, які містять 180 пар основ (відповідає довжині нитки ДНК у нуклеосомі) або ж кратних їм по величині [24]. Пояснюють це протеолізом гістону H1, який захищає ДНК від дії ендонуклеаз на міжнуклеосомному рівні, та паралельною безпосередньою активацією Ca^{++} , Mg^{++} -залежної ендонуклеази відповідно іонами Ca^{++} та Mg^{++} . Такою ендонуклеазою може бути ДНК-фрагментуючий фактор – DNA Fragmentation Factor (N-terminus) та DFF – гетеродимер, котрий складається з 40 та 45 kDa субодиниць, який після розщеплення каспазою -3 активується через від'єднання 45 kDa активної субодиниці, яка в свою чергу розщеплює хроматин у нуклеосомальних фрагментах.

Вищенаведені факти дозволяють припустити, що ключову роль у регуляції процесів деградації хроматину посідають каспази [244-247, 258, 268, 275]. Однак, це є вірним лише відносно. Зокрема, вже відомо, що апоптоз-індукуючий фактор (AIF) зовсім незалежно від каспаз може вивільнятися з інтермембранного простору мітохондрій в цитозоль (ініціатор такого виходу – протеїн Bax), звідти надходити до ядра, зв'язуватися з ДНК і безпосередньо викликати конденсацію хроматину [268, 273, 302]. Також незалежно від каспаз ДНК руйнується ендонуклеазою G, наприклад такою як HtrA2, яка активується сериновими протеїназами [305].

Як свідчать результати досліджень, в процесі незворотного руйнування ДНК при апоптозі має значення не тільки сам процес деградації ДНК (він відбувається в клітині і за звичайних умов як прояв функцій клітини), але і порушення процесів відновлення пошкодженої ДНК. Відомо, що при апоптозі відбувається відщеплення каспазами каталітичних одиниць PARP, в результаті чого вона інактивується [24]. Наслідком такої інактивації PARP є порушення відновлення гістону H1, HMG-протеїну, топоізомерази I і II. Також процеси протеолізу при апоптозі призводять до інактивації самих протеїніназ.

Таким чином, за сучасними даними наукової літератури руйнування ДНК при апоптозі може регулюватися різними факторами, головними серед яких є каспази, AIF та, можливо, інші протеолітичні ферменти, а також іони

Ca⁺⁺ та Mg⁺⁺.

У теперішній час встановлено, що, незважаючи на кардинальні морфологічні зміни в клітинах під час апоптозу, в них, як правило, не відбувається тотального протеолізу внутрішньоклітинного вмісту й лише окремі білки підлягають протеолітичному розщепленню [273]. Деякі з цих білкових мішеней було ідентифіковано та, окрім цього, проаналізовано їх розщеплення на усіх етапах апоптозної трансформації. Оскільки в кожному з цих випадків протеолітичне розщеплення відбувається в місцях поліпептидного ланцюга після аспарагінової кислоти, вважають, що в цьому обов'язково задіяні специфічні каспази. Слід також зазначити, що за даними літератури [268, 275] мішенями дії каспаз можуть бути не лише регуляторні, але і структурні білки ядра та цитоскелету.

При цьому визнається, що каспази можуть брати посильну участь у регуляції таких важливих функцій клітин як: 1) зупинка клітинного циклу; 2) інгібування гомеостатичних та репаративних механізмів; 3) відділення клітин від оточуючих їх тканинних структур; 4) деградація структурних і регуляторних компонентів клітини; 5) ідентифікація вмираючих клітин для їх подальшого поглинання іншими клітинами, зокрема макрофагами.

В проведеному нами експериментальному дослідженні було встановлено, що клітини ясен при пародонтиті підлягають зворотним та незворотним (апоптоз, некроз, зроговіння) змінам. У той же час слід зазначити, що питання, пов'язані з критеріями зворотності і незворотності патологічних змін клітини, її старінням і смертю більше 100 років викликають зацікавленість дослідників в галузі біології та медицини, так як мають принципове значення для адекватного трактування явищ, що відбуваються в організмі тварин і людини.

У 90-х роках минулого сторіччя був створений номенклатурний комітет з клітинної смерті (The Nomenclature Committee on Cell Death – NCCD), який для запобігання гальмування прогресу в галузі вивчення клітинної смерті закликав авторів наукових видань дотримуватись для визначення клітинної смерті і її видів уніфікованих критеріїв і оцінювати клітинну смерть та інші катаболічні події за можливості більш ніж одним способом. В 2005 році в журналі «Cell death and differentiation» був опублікований перший варіант рекомендацій NCCD з цього питання [287]. В останні роки в галузі досліджень механізмів гибелі клітини було досягнуто значного прогресу, зокрема було описано нові види клітинної смерті. У зв'язку з цим в 2009 році з'явився новий варіант рекомендацій NCCD [285], метою якого є створення термінологічних засад для взаєморозуміння дослідників, які мають «говорити спільною мовою».

Слід зазначити, що у даний час [267, 293, 299, 301, 302, 305, 320, 322, 325, 326] за основу класифікації клітинної смерті беруть як морфологічні прояви (апоптична, некротична, автофагійна загибель і т.д.), так і біохімічні критерії (за участі чи без участі нуклеаз або певних типів протеаз, таких як каспази, кальпаїни, катепсини і трансглутамінази відбувається клітинна смерть), функціональні аспекти (запрограмована чи спонтанна клітинна

загибель, фізіологічна чи патологічна), а також з'ясовують імунологічні характеристики (імуногенна, не імуногенна).

Більшість дослідників погоджуються з тим, що процес до якого залучаються клітини, що гинуть, є зворотнім до тих пір, поки вони не входять в першу незворотню фазу або не проходять «точку незворотності». Припускається, що цей етап може бути представлений масованою активацією каспаз, втратою мітохондріального трансмембранного потенціалу (МТП), повною проникністю зовнішньої мембрани мітохондрій або експозицією на зовнішньому боці цитолемі залишків фосфатидилсерину (PS), що емітують (передають) сигнал «з'їж мене» для розміщених поряд нормальних клітин або макрофагів [236, 240, 242, 246, 247, 249]. Проте існують десятки прикладів коли активація каспаз не призводить до клітинної смерті, а експонування PS може бути зворотнім, наприклад в нейтрофільних гранулоцитах [293].

Так як біохімічний критерій критичної точки незворотності поки чітко не визначений, NCCD припускає, що клітину варто розглядати як загиблу, коли зустрічається хочаб одна із наступних молекулярних чи морфологічних ознак: 1) клітина втратила цілісність цитоплазматичної мембрани, що виявляється *in vitro* шляхом додавання вітальних барвників (наприклад PI); 2) клітина, включно з ядром, повністю фрагментована до дискретних тілець (котрі називають апоптичними тільцями); 3) мертва клітина фагоцитується сусідніми клітинами *in vivo*. Таким чином, справді «мертві» клітини варто відрізнити від «тих, що гинуть», для яких смерть ще не наступила.

В цитованих рекомендаціях [287, 288] підкреслюється, що терміни «програмована клітинна смерть» і «апоптоз» не завжди є синонімами. Дійсно, смерть клітини, що настає в процесі природного фізіологічного розвитку, може мати прояви ознак неапоптотичного походження; зокрема слід врахувати деякі варіанти клітинної гибелі через термінальну диференціацію (наприклад, кератинізація, утворення кришталікових волокон і інші).

У сучасній науковій літературі загально визнано, що некротична клітинна смерть або некроз, являє з себе морфологічно визначений тип клітинної смерті, за якого спостерігається пошкодження плазматичної мембрани, що призводить до порушення здатності клітини зберігати свій іонний гомеостаз (набряк мітохондрій і клітини у цілому), і, як наслідок, відбувається руйнування клітини шляхом лізису. Некротична смерть клітини за умов *in vivo* супроводжується значним пошкодженням тканини, що сприяє розвитку активного запального процесу *in situ*. Як правило, некроз відбувається у тих випадках, коли клітини піддаються дії екстремальних чинників, таких, як наприклад, гіпоксія, гіпертермія, дія токсинів, літичних вірусів та ін. [293, 301].

Протягом довгого часу некроз розглядали як раптову, неконтрольовану форму клітинної смерті, втім до нашого часу накопичились свідчення того, що некротична смерть може бути запрограмованою. Так, показано, що рецептори домену смерті (наприклад TNFR1, Fas/CD95 і TRAIL-R) і Toll-подібні рецептори (наприклад TLR3 і TLR4) сприяють виникненню некрозу,

зокрема в присутності інгібіторів каспаз або при інгібування кінази RIP-1 (receptor-interacting protein) за допомогою так званих некростатинів – невеликих пептидних молекул [252]. Деякі автори пропонують термін «некроптоз» для позначення регульованого (на противагу випадковому) некрозу [248, 322].

До біохімічних маркерів некрозу можна віднести падіння рівня АТФ в клітині, вивільнення протизапального цитокіна HMGB-1, збільшення проникності мітохондріальних і лізосомальних мембран, надмірне утворення активних форм кисню, гіперактивацію ядерної PARP-1 (полі-АДФ рибозополімерази) і супутній гідроліз НАД/НАД⁺, деградацію ліпідів (внаслідок активації фосфоліпаз, ліпооксигеназ і сфінгомеліназ), підвищення концентрації кальцію в цитозолі, що призводить до перенавантаження мітохондрій і активації некаспазних протеаз (наприклад кальпаїнів і катепсинів) [322]. У випадках регульованої некротичної загибелі клітин показана провідна роль серин-треонінової кінази RIP-1 [249]. Однак досі не існує єдиної думки про те, які біохімічні критерії можуть бути використані для однозначної ідентифікації некрозу.

Термін «автофагія» використовують для опису клітинної загибелі, що відбувається при явищах автофагії [233]. Морфологічно автофагійна клітинна смерть визначається (переважно шляхом трансмісійної електронної мікроскопії) як тип клітинної смерті, що відбувається за відсутності конденсації хроматину, але супроводжується масованою автофагійною вакуолізацією цитоплазми. На противагу апоптозу клітини, що гинуть з морфологічними ознаками автофагії, не асоційовані або слабо асоційовані з фагоцитами. Макроавтофагія характеризується секвестрацією цитоплазматичного матеріалу в автофагосомі. Автофагосомі за визначенням є двомембранними (або мультимембранними) структурами, які містять цитоплазматичні органели, що руйнуються і/чи цитозолі, що дозволяє відрізнити їх за допомогою трансмісійної електронної мікроскопії від інших типів везикул, таких як ендосоми, лізосоми або апоптотичні пухирці. Злиття автофагосом з лізосомами призводить до утворення автолізосом з наступним руйнуванням вмісту порожнини і внутрішньої мембрани за допомогою кислих лізосомальних гідролаз [236]. Коли злиття автофагосом і лізосом блокується, автофагосомі накопичуються, не дивлячись на інгібування автофагії. Отже значне збільшення кількості автофагосом ні в якому разі не доводить індукцію автофагійного шляху клітинної загибелі, і для підтвердження факту автофагії необхідне проведення функціональних тестів. Варто підкреслити, що в певних межах автофагія є нормальним процесом, що приймає участь у видаленні пошкоджених органел і цитоплазматичного вмісту, і, на думку ряду авторів, нерідко сприяє виживанню клітин.

За сучасними уявленнями [288] зроговіння (cornification), або кератинізація – це специфічна форма програмованої смерті клітин, котра має місце в епідермісі і деяких слизових оболонках і морфологічно та біохімічно відрізняється від апоптозу. Зроговіння призводить до утворення рогівкового (поверхневого) шару, який складається з корнеоцитів – загиблих

кератиноцитів, що містять специфічні білки (кератини, лорикрин, інволюкрин та інші) [299]. Така організація необхідна для функціонування шкіри: вона забезпечує такі її властивості як механічна стійкість, еластичність, гідрофобність, структурна стабільність, тощо. Зроговіння часто розглядається як реалізація програми термінальної диференціації, аналогічної тій, що існує в деяких інших тканинах (кришталікові волокна, зрілі еритроцити).

На молекулярному рівні зроговіння відбувається в результаті функціонування специфічного механізму диференціації епітеліальних клітин, в ході якого кератиноцити експресують всі ферменти і субстрати, що необхідні для побудови епітеліального бар'єру, котрий дозволяє ізолювати організм від навколишнього середовища. Ефект досягається: 1) шляхом перехресного зв'язування трансглютамінами 1,3 і 5-го типів кількох субстратів, таких як лорикрин, кератин, інволюкрин, SPR і SPR100; 2) шляхом синтезу специфічних ліпідів, що вивільнюються у позаклітинний простір, де вони ковалентно зв'язуються з білками зроговілої оболонки і обмежують проникність бар'єру; 3) шляхом синтезу протеаз, що необхідні для десквамації рогових пластів [299]. Морфологічними ознаками зроговіння можуть слугувати: елімінація органел, накопичення лорикрина і філагрина відповідно в L- і F- кератогіалінових гранулах, вивільнення ліпідів із ламелярних (пластинчастих) тілець в позаклітинний простір і десквамація корнеоцитів шляхом активації протеаз. Біохімічними критеріями зроговіння прийнято вважати підсилення експресії трансглютамінази і їх субстратів, а також підсилення перехресного зв'язування вищевказаних білків [285].

Таким чином, навіть короткий огляд сучасних уявлень про морфологію клітинної смерті дає можливість відмітити, що не дивлячись на надзвичайну важливість обговорюваного питання, біохімічних критеріїв для визначення різних варіантів клітинної смерті поки явно недостатньо, а встановлені морфологічні критерії є більш вірогідними, але, як правило, стосуються лише пізніх стадій процесів. З цієї причини застосування морфологічних методів для ідентифікації шляхів та послідовних етапів клітинної гибелі стає все більш актуальним. Не дивлячись на те, що вивчення механізмів розвитку більшості катаболічних шляхів ще далеко від завершення, запропоноване NCCD поєднання морфологічних і біохімічних критеріїв має сприяти більш точній констатації типу клітинної смерті в кожному конкретному випадку. Варто відмітити, що морфологічні прояви апоптозу або некрозу часто залежать від інтенсивності стимулу, котрий викликав клітинну загибель. В зв'язку з цим в літературі зустрічаються такі терміни як апонекроз, некрозоподібна (nekrosis-like) чи апоптозоподібна (apoptosis-like) форми клітинної смерті [301, 302, 326]. Знахідки останніх років дозволяють розділити некроз на спонтанний (нерегульований) і програмований (регульований) – некроптоз, за участі регуляторного білку RIP-1 [248, 252, 322]. Автофагія також може бути фізіологічною, що існує в нормі і сприяє виживаності клітин, і патологічною яка призводить в екстремальних умовах до загибелі клітини [233, 236]. Можливо більш глибоке вивчення

молекулярних механізмів, що лежать в основі цих процесів, дозволить в подальшому дати більш детальну класифікацію типів клітинної смерті. Поки NCCD не рекомендує широко використовувати такі терміни як «апонекроз», «некроптоз» і інші вищезгадані варіанти змішаної загибелі, щоб не створювати плутанини у визначенні типів клітинної смерті [287, 288]. Втім варто відмітити, що вперше описана нами морфологічна картина клітинної смерті при пародонтиті доволі часто характеризується поєднанням апоптозу та зроговіння. Це важливо враховувати для вивчення стадій патологічного каскаду, оскільки дає можливість запропонувати адекватні терапевтичні і фармакологічні підходи для патогенетичних способів лікування пародонтиту. Методичні можливості дослідників в області клітинної біології в наш час значно розширились, у зв'язку з чим можна сподіватись на суттєвий прогрес в обговорюваній області знань.

В проведеному нами експериментальному дослідженні [32-35, 200, 205, 208-218] були встановлені структурні прояви антиапоптозної дії тіотриазоліну на функціонально різні клітини ясен. Антиапоптозну дію тіотриазоліну можна пояснити [204] здатністю тіотриазоліну зберігати тіосульфідну рівновагу завдяки як прямій конкуренції зі сульфідгидрильними сполуками за супероксидрадикал і піроксинітрил, так і активуючій дії на систему глутатіонпероксидаза-глутатіонредуктаза, що сприяє збереженню рівноваги пари тіоредоксин – окислений тіоредоксин, відновлений в умовах надлишку АФК. Зменшуючи накопичення надлишкової кількості окисленого тіоредоксину, препарат гальмує MAP-кінезний каскад проапоптичної системи JNK, тим самим знижуючи ініціювання апоптозу.

Таким чином, зменшуючи концентрацію таких АФК, як супероксидрадикал і пероксинітрил як за рахунок прямої взаємодії, так і за рахунок гальмування шляхів їх утворення, тіотриазолін знижує ступінь окислювальної модифікації низки білкових структур (антиоксидантних ферментів, рецепторів, ферментів енергетичних реакцій), зберігає тіосульфідну рівновагу в системі red-oxi регуляції, сприяючи посиленню синтезу факторів, що підвищують стійкість клітин до екстремального впливу (антиоксидантні ферменти, фактори транскрипції, білки транспортної системи).

У контексті викладеного вище слід зазначити, що перспектива подальших досліджень у даному напрямку полягає у застосуванні кількісних методів оцінки показників апоптозу та у вивченні його конкретних для даного випадку молекулярних механізмів.

Аналіз одержаних нами експериментальних даних та пов'язаних з ними даних сучасної наукової літератури дозволяє прийти до узагальнення про те, що з'ясування патогенетичних механізмів розвитку патології ясен при АГ та впровадження раціональної фармакотерапії дозволяє підвищити ефективність лікування, а також зменшити кількість і прояви небажаних ускладнень фармакотерапії артеріальної гіпертензії. Зрозуміло, що з урахуванням нових одержаних результатів, терапевтичне лікування генералізованого пародонтиту та супутньої есенціальної артеріальної

гіпертензії має бути комплексним і обов'язково включати такий препарат як тіотриазолін (причому за умов його загальної дії на цілісний організм, що передбачає його пероральне застосування у таблетованій формі) і препарат місцевої детоксикаційної дії (у якості якого ми, свого часу, запропонували «Силікс»).

Загальноприйнятим [31, 61, 66, 82, 130] є визначення генералізованого пародонтиту як специфічного дистрофічно-запального процесу (судинно-нервової дистрофії тканин пародонту), що відповідним чином проявляється у розвитку симптоматичного гінгівіту, який є своєрідним інтерфейсом перебігу генералізованого пародонтиту. Нами з'ясовано, що патогенетичні механізми розвитку гінгівіту за умов супутньої артеріальної гіпертензії та антигіпертензивної терапії полягають у діалектичній взаємодії двох здавалося би несумісних процесів, які відбуваються одночасно: некрозу (і розвитку запального процесу) та апоптозу (і розвитку дистрофії та атрофії). Дослідження структури ясен у щурів з САГ свідчать, що провідною ознакою патології ясен (своєрідного гінгівіту) за умов артеріальної гіпертензії є апоптоз (який підсилюється при застосуванні антигіпертензивної терапії). На противагу цьому, при розвитку характерного для генералізованого пародонтиту симптоматичного гінгівіту головним ушкоджуючим фактором є поширення запального процесу (і пов'язані з ним судинний та нервовий компоненти). Принциповим у цьому порівнянні є визнання того, що розвиток гінгівіту у щурів з САГ не супроводжується появою інших характерних для генералізованого пародонтиту ознак (і зокрема – патологічної рухливості зубів та утворення пародонтальних кишень); в той час, коли при стоматологічному обстеженні пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією нам вдалося швидко відібрати групу молодих осіб з типовим генералізованим пародонтитом I – II ступенів.

Загальновизнано [66], що лікування пацієнтів із генералізованим пародонтитом має бути насамперед етіотропним, потім патогенетичним і, нарешті, симптоматичним. З огляду на це, раціональне поєднання загального і місцевого лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією визначається рівнем знань про причини та механізми розвитку обох захворювань і значною мірою обізнаністю лікаря-стоматолога щодо арсеналу медикаментозних засобів, які використовуються для лікування артеріальної гіпертензії у кожному індивідуальному випадку та механізмів їх дії на пародонт. Ураховуючи, що патологічні процеси в пародонті розвиваються на тлі артеріальної гіпертензії, комплексне (етіотропне, патогенетичне, симптоматичне) лікування хворих слід спрямовувати не лише на ліквідацію патологічного процесу в тканинах пародонту (місцеве лікування), а й на реабілітацію загального стану, відновлення нормального артеріального тиску, стимулювання захисних сил організму (загальне лікування). Зрозуміло, що терміни «місцеве» та «загальне» лікування є досить умовними поняттями в ситуації, коли (як з'ясовано) артеріальна гіпертензія викликає патологічні зміни в тканинах пародонту, біпролол має апоптогенний ефект дії на клітини ясен, а

тіотриазолін чинить комплексний вплив на артеріальну гіпертензію, генералізований пародонтит та оптимізує дію антигіпертензивної терапії.

У межах застосованих методів експериментального та клінічного досліджень ми не змогли визначити чіткі критерії ступеня залежності розвитку генералізованого пародонтиту від супутньої артеріальної гіпертензії, але є усі підстави стверджувати про залежність перебігу генералізованого пародонтиту від застосованого терапевтичного лікування, що повинне спричиняти комплексний ефект, обов'язковим компонентом якого має бути попередження розвитку ускладнень антигіпертензивної терапії. Крім того варто підкреслити, що особи молодого віку з есенціальною артеріальною гіпертензією (яким були чи будуть призначені бета-адреноблокатори і, зокрема, біпролол) повинні залучатися до системи стоматологічного диспансерного спостереження у «групу ризику» щодо розвитку захворювань пародонта.

Виходячи з викладених вище загальних уявлень про розвиток захворювань пародонта та базуючись на даних експериментального дослідження була проведена клінічна частина роботи, яка полягала у стоматологічному обстеженні хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію молодих людей і відборі з їх числа пацієнтів з генералізованим пародонтитом I – II ступеня. Встановлені клініко-лабораторні показники та здійснений морфологічний аналіз біоптатів ясен (світлова та електронна мікроскопія) свідчать про ефективність запропонованого алгоритму комплексного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією, який (застосований одночасно з антигіпертензивною терапією) передбачає: професійну гігієну порожнини рота; усунення подразнюючих факторів і травматичної оклюзії; застосування тіотриазоліну у таблетованій формі та препарату сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс» у вигляді аплікацій на ясна та інстиляції в пародонтальні кішені.

Проведене комплексне лікування хворих на генералізований пародонтит ті есенціальну артеріальну гіпертензію із використанням біпрололу та тіотриазоліну дозволило досягти після проведеного курсу лікування значного поліпшення стану тканин пародонта. Запропонована комплексна методика лікування (загального та місцевого) дозволяє значно ефективніше пригнітити прояви ураження пародонта і швидше досягти стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті. У найближчі терміни спостережень відмічена більш рання та виражена нормалізація клінічних та лабораторних показників, які характеризують дистрофічно-запальний процес у пародонті. Такі результати комплексного лікування свідчать про виражений сприятливий вплив застосування біпрололу та тіотриазоліну у комплексному лікуванні хворих на генералізований пародонтит та есенціальну артеріальну гіпертензію.

Після лікування з використанням тіотриазоліну задовільний стан пародонта через 6 місяців відмічений у 72 (96%), хворих, через 12 місяців - у 66 (93%) пацієнтів і через 18 – у 60 (87%) хворих. Відповідно у контрольній групі задовільні результати лікування виявлені через 6 місяців у 22 (88%)

хворих, через 12 місяців – у 19 (82,6%) і через 18 місяців – у 17 (77,3%) обстежених пацієнтів.

Таким чином, за даними віддалених результатів через 6 місяців після комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит і есенціальну артеріальну гіпертензію встановлена виражена тенденція до клініко-морфологічної стабілізації саме у пацієнтів основної групи, яким при лікуванні есенціальної артеріальної гіпертензії призначали біпролол і тіотриазолін.

Через 12 місяців після проведеного лікування було обстежено 71 (94,7%) хворих основної та 23 (92%) хворих контрольної груп. У 66 (93%) пацієнтів основної групи була відмічена відсутність неприємних суб'єктивних відчуттів у порожнині рота, болючості та кровоточивості ясен, відчуття свербіжу в яснах. В контрольній групі також отримані достатньо задовільні клінічні, рентгенологічні та лабораторні результати лікування. Проте у 1 (4,4%) з них було відмічене загострення патологічного процесу і незначне прогресування резорбції вершин міжальвеолярних перегородок.

Через 18 місяців після лікування було обстежено 69 (92%) хворих основної та 22 (88%) пацієнтів контрольної групи. У 60 (87%) хворих основної групи виявлена стадія стабілізації дистрофічно-запального процесу в пародонті. У хворих контрольної групи також отримані відносно задовільні клініко-лабораторні результати лікування. У 5 (22,7%) з них відмічене подальше незначне прогресування патологічного процесу, зазвичай у результаті загострення дистрофічно-запального процесу в пародонті.

Одержані у проведеному дослідженні дані підтверджують точку зору, що розроблені на теперішній час рекомендації по лікуванню артеріальної гіпертензії дозволяють знизити артеріальний тиск, але не мають властивості одночасно повністю запобігати побічним негативним змінам в органах цілісного організму. Результати дослідження свідчать, що раціональне поєднання загального і місцевого лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією дає змогу досягти більшої ефективності комплексного лікування.

Варто зауважити, що досліджені нами клінічні показники є інтегративними і віддзеркалюють не тільки активність запального процесу в яснах, але й свідчать про загальний характер перебігу генералізованого пародонтиту. Для морфологічної верифікації перебігу генералізованого пародонтиту були вивчені біоптати міжзубного ясенного сосочка. У теперішній час дослідники визнають не тільки доступність, простоту, легкість та клінічну безпеку одержання біопсійного матеріалу з ясенного сосочка, але й підкреслюють [60, 133, 164, 223], що структурні зміни в ньому повністю відповідають стереотипним та/або специфічним реакціям перебігу дистрофічно-запального процесу при генералізованому пародонтиті.

За результатами проведеного нами клінічного дослідження, було визначено, що запропонована оптимізація комплексної одночасної терапії генералізованого пародонтиту та супутньої артеріальної гіпертензії (

з включенням тіотриазоліну і «Силіксу») позитивно впливає на основні симптомокомплекси генералізованого пародонтиту і має особливо виразну дію на симптоматичний гінгівіт та пародонтальну кишеню. Відомо, що гомеостаз тканин, зокрема, епітелію зубо-ясневого прикріплення [113, 223], забезпечується рівновагою між новоутворенням клітин (мітоз) і їх загибеллю (апоптоз та некроз). Перевага (абсолютна і відносна) апоптозів над мітозами, поширення некрозу ведуть до атрофії та деструкції не тільки епітеліальних клітин, а й базальної мембрани, що, у свою чергу, призводить до незворотньої втрати бар'єрної функції епітелію та подальшого формування пародонтальної кишені.

В дослідженнях Н. В. Колесової [67, 94-96] показано, що збереження міжклітинних контактів, а також цілісність підепітеліальної базальної мембрани прямо пов'язана зі стабільним метаболічним профілем клітин епітелію ясен. Дослідження показали, що при генералізованому пародонтиті початкового та I ступеня змінюється метаболічний профіль епітелію ясен. Уже на цьому етапі розвитку генералізованого пародонтиту співвідношення процесів дихання та гліколізу в епітелії ясен змінюються на користь достовірного переважання останнього: 43,2% і 56,8% відповідно. Ці дані разом з іншими показниками свідчать про розвиток у тканинах пародонта гіпоксії, яка є одним з пускових механізмів каскаду реакцій перекисного окислення ліпідів, що зумовлює появу клітинних та неклітинних альтеративних процесів у пародонті та розвиток клінічних проявів генералізованого пародонтиту.

У зв'язку із зазначеним особливо важливим є вперше встановлений нами факт про те, що тіотриазолін при лікуванні генералізованого пародонтиту та супутньої артеріальної гіпертензії діє як інгібітор некрозу, апоптозу та зрощування клітин ясен. Доведено також, що застосовані у комплексному лікуванні тіотриазолін та «Силікс» діють, як протизапальні препарати, спрямовані на гальмування патологічних реакцій мастоцитів ясен – головних ефекторних клітин ініціальної фази альтерації та запалення при генералізованому пародонтиті.

Вивчення патологічного стану ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією та визначення характеру впливу на цей стан біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину дозволили дати клініко-морфологічну характеристику новим встановленим факторам пошкодження та захисту ясен, що виявляється у з'ясуванні залежності альтерації від характеру апоптозу, від фенотипових змін міоцитів дрібних артерій та артеріол ясен, від розладів мікроциркуляції, від ураження нервів. Загалом одержані дані створили передумови для нового вирішення важливої наукової задачі терапевтичної стоматології-патогенезу патологічних змін ясен при артеріальній гіпертензії, а також мають сприяти розробці ефективної фармакологічної терапії за допомогою гіпотензивних та протекторних метаболічних препаратів.

Проведене експериментальне дослідження дало змогу на великому за обсягом біопсійному матеріалі з'ясувати протекторні властивості

тіотриазоліну щодо епітеліальних та сполучнотканинних клітин, судин та нервів ясен. Клінічні дослідження довели ефективність застосування метаболітного препарату тіотриазоліну та препарату сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс» у комплексному терапевтичному лікуванні генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією.

Результати роботи свідчать, що незважаючи на те, що генералізований пародонтит (за визначенням) є хронічним захворюванням, в основі якого лежать прогресуючі альтеративні зміни тканин пародонта і досягти повного їх відновлення неможливо, впровадження запропонованого нами лікувального алгоритму із застосуванням тіотриазоліну та «Силіксу» забезпечує клініко-морфологічну нормалізацію та стабілізацію стану тканин пародонта у пацієнтів з супутньою артеріальною гіпертензією.

Дані, отримані в результаті проведених клініко-лабораторних досліджень, їх аналіз та співставлення у різні терміни динамічного спостереження дозволяють зробити ряд узагальнень та висновків. Основні з них наведено у висновках та практичних рекомендаціях дисертаційної роботи.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено експериментально, морфологічно та клінічно обґрунтоване нове вирішення актуальної задачі стоматології –підвищення ефективності комплексного терапевтичного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів молодого віку з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією на підставі вивчення особливостей механізмів розвитку генералізованого пародонтиту і застосуванням метаболітних препаратів, що сприяють лікуванню пародонтиту і запобігають появі ускладнень антигіпертензивної фармакотерапії.

1. Проведеними експериментальними морфологічними дослідженнями показано, що провідним фактором структурних змін ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією є апоптоз функціонально різних клітин ясен, який посилюється під впливом біпрололу, викликаючи лійкоподібні заглиблення епітелію ясен. Вони зменшуються у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, які одержували біпролол з тіотриазоліном та зникають у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, які одержували тільки тіотриазолін. Застосування тіотриазоліну знімає явища феномену транслокації рогового шару і деградації базальної мембрани епітелію.

2. Зміни стінки артерій та артеріол ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією виявляють себе гіпертрофією і гіперплазією міоцитів. Під впливом біпрололу відбувається диференціація міоцитів артерій та артеріол з контрактильного у синтетичний фенотип, що віддзеркалюється проявами порушення мікроциркуляції (за рахунок втрати міоцитами можливості активно регулювати кровоток в мікросудинах). В цих умовах тіотриазолін проявляє свої

адаптогенні властивості (зокрема, як інгібітор клітинної атипії міоцитів артерій та артеріол ясен).

3. Для нервів ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією характерними є зміни нейролемоцитів (та їх апоптоз), порушення структури мієлінових оболонок, перебудова і руйнування цитоскелету осьових циліндрів, які підсилюються за умов впливу біпрололу. Ці патологічні прояви нівелюються застосуванням тіотриазоліну, який діє як антиапоптозний (щодо нейролемоцитів), нейростабілізує (щодо елементів цитоскелету) та бар'єрозберігаючий (щодо структур периневрального бар'єру) нейропротектор. Одержані дані доводять доцільність застосування тіотриазоліну для корекції судинно-нервової дистрофії пародонта і, таким чином, для лікування генералізованого пародонтиту.

4. Клініко-лабораторна оцінка запропонованого комплексного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією показала, що його використання є ефективним у найближчі терміни спостереження і дозволяє досягти тривалої стабілізації процесу в пародонті. Через 6 місяців стабільний клінічний ефект лікування встановлено у 96%, хворих, через 12 місяців - у 93% пацієнтів і через 18 – у 87% хворих на генералізований пародонтит (в контрольній групі відповідно - у 88 %, 82,6%, 77,3% пацієнтів).

5. Морфологічна оцінка комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією показала, що тіотриазолін діє як інгібітор апоптозу, некрозу, надлишкового зроговіння в епітелії ясен та здійснює корекцію несприятливого впливу антигіпертензивної терапії на тканини ясен. Відмічається гальмування патологічних реакцій тканинних базofilів ясен – головних ефекторних клітин ініціальної фази альтерації та запалення слизової оболонки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підставі отриманих результатів проведеної наукової роботи щодо вивчення впливу артеріальної гіпертензії на стан ясен щурів лінії SHR та його змін за умов дії біпрололу, тіотриазоліну і кверцетину, а також даних клініко-морфологічного дослідження патогенетично скерованої фармакорекції структурних проявів та клініко-лабораторних показників перебігу генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією запропоновані наступні практичні рекомендації:

1. Ураховуючи, що патологічні процеси в пародонті розвиваються на тлі артеріальної гіпертензії, комплексне (етіотропне, патогенетичне, симптоматичне) лікування хворих слід спрямовувати не лише на ліквідацію патологічного процесу в тканинах пародонта (місцеве лікування), а й на реабілітацію загального стану, відновлення нормального артеріального тиску, стимулювання захисних сил організму (загальне лікування). Раціональне поєднання загального і місцевого лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією дозволяє

досягти високої ефективності лікування.

2. Розроблена схема комплексного терапевтичного лікування генералізованого пародонтиту у пацієнтів з супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією, яка передбачає застосування метаболітного препарату тіотриазоліну (200 мг тричі на добу впродовж 30 діб) запобігає розвитку небажаних стоматологічних ускладнень антигіпертензивної терапії.

3. Для місцевого лікування генералізованого пародонтиту ефективним є застосування ентеросорбенту «Силікс» (патент 19694 UA Україна) для аплікацій на ясна та інстиляцій в пародонт альні кишені у концентрації від 40 до 60% впродовж 20 хвилин 1 раз на день протягом 10 сеансів.

4. При лікуванні генералізованого пародонтиту у молодих (віком 23-44 роки) пацієнтів із супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією з використанням бета-адреноблокаторів, які стимулюють апоптоз клітин ясен, доцільним є застосування тіотриазоліну – препарату з особливо виразними щодо клітин ясен антиапоптозними властивостями.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденных миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е. Н. Амосова // Укр. кардіол. журнал. – 2000. – № 4. – С. 86-92.
2. Антоненко М. Ю. Клініко-економічний аналіз медичної допомоги в Україні / М. Ю. Антоненко // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2006. – № 2. – С. 66 – 69.
3. Антоненко М. Ю. Патент 19694 UA Україна, А 61810/00. Спосіб діагностики генералізованого пародонтиту / М. Ю. Антоненко, В.Г.Черкасов, О. В. Черкасова // Офіційний бюлетень Інтелектуальна власність. – 2006. – Книга 1, № 12. – С. 5. 241.
4. Антоненко М. Ю. Ефективність гігієнічних засобів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / М. Ю. Антоненко, І.Г. Дікова, А. Г. Ткаченко // Вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. «Стоматологія здоров'я – дітям України». – 2007. – С. 21 – 23.
5. Антоненко М. Ю. Шляхи оптимізації комплексної профілактики захворювань пародонта / М. Ю. Антоненко // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2006. – № 4. – С. 213 – 218.
6. Антоненко М. Ю. Сучасні технології оптимізації комплексної профілактики захворювань пародонта / М. Ю. Антоненко, Л. Ф. Сідельнікова // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2010. – № 1. – С. 84 – 89.

7. Антоненко М.Ю. Наукове обґрунтування сучасної стратегії профілактики захворювань пародонта в Україні: Автореф. дисю. ...д-ра мед. наук. – Полтава, 2012. – 40 с.
8. Ассоциативное участие различных систем организма в развитии патологии / А.М. Земсков, В.М. Земсков, В.И. Золоедов [и др.] // Успехи современной биологии. – 2003. - № 2. – С.138-146.
9. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой // – К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. – Ч. 2. – 200 с.
10. Бактериологический спектр содержимого пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом / В.П.Широбоков, А.В. Борисенко, Л.И.Тивоненко [и др.] // Современная стоматология . - 2003. - № 2. – С. 29-32.
11. Безбородько Б. Н. Применение тиотриазолина в комплексном лечении больных ИБС с постинфарктным и атеросклеротическим кардиосклерозом, осложненным мерцательной аритмией / Б. Н. Безбородько, О. В. Величко, В. Г.Косовский //Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання фармацевтичної науки та практики». – Запоріжжя, 1995. – С. 43-44.
12. Безбородько Б. Н. Тиотриазолин и наджелудочковая экстрасистолия / Б.Н . Безбородько, В.Г. Косовский, И.А. Мазур // Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання фармацевтичної науки та практики». – Запоріжжя, 1995. – С. 44-45.
13. Безрукова И.В. Микробиологические и иммунологические аспекты этиопатогенеза быстро прогрессирующего пародонтита / И.В. Безрукова // Пародонтология. – 2000. – № 3. – С. 3 – 6.
14. Бела́й И.М. Экспериментально-клинические исследование эффективности фармако- и фитотерапии атеросклероза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 1999. – 43 с.
15. Бела́й И.М. Влияние нового препарата тиотриазолин на липидный обмен и перекисное окисление при экспериментальном атеросклерозе / И.М.Бела́й // «Актуальні питання фармацевтичної науки та практики ». – Запоріжжя, 1997 – Вип.1. – С.183-187.
16. Беленичев И.Ф. Классификация, механизмы действия и перспективы создания антиоксидантных средств / И.Ф. Беленичев, С.И. Коваленко, И.А . Мазур // «Актуальні питання фармацевтичної науки та практики»: Зб.наук. ст. – Запорожжя, 1999 . Вип. IV. – С. 61-75.
17. Беленичев И.Ф. Механизмы энерготропного и антиоксидантного действия тиотриазолина / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, Н.А. Волошин // Фармакологія і лікарська токсикологія. – 2010. – № 1-2. – С. 19-21.
18. Беленков Ю.Н. Клинико-гемодинамические и нейрогормональные эффекты длительной терапии β -адреноблокатором биспрололом у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью / Ю.Н . Беленков, А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2003.- № 10. – С . 10-21.

19. Белоклицкая Г.Ф. Клинико – патогенетическое обоснование дифференцированной фармакотерапии генерализованного пародонтита: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.22. – Одесса. 1996. – 338 с.
20. Белоклицкая Г. Ф. Возможности антиоксидантной коррекции перекисного окисления липидов при заболеваниях пародонта разной тяжести / Г.Ф. Белоклицкая // Современная стоматология. – 2000. – № 1. – С. 38-41.
21. Белоклицкая Г. Ф. Использование лечебно-профилактической зубной пасты «Пародонтакс – Ф» на этапе реабилитации больных генерализованным пародонтитом / Г.Ф.Белоклицкая, В.П.Саливон // Современная стоматология. – 2005. – № 3. – С. 32-35.
22. Белоклицкая Г. Ф. Клинико-иммунологические особенности генерализованного пародонтита, ассоциированного с разными формами ревматоидного артрита / Г.Ф. Белоклицкая, А.М. Воробьева, Н.В. Цецура // Пародонтология. – 2010. – № 4. – С. 3-6.
23. Белоконь Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей / Н.А. Белоконь, М . Б. Кубергер. – М.: Медицина, 1987. – Т.1. – 447 с.
24. Белушкин Н. Н. Молекулярные основы патологии апоптоза / Н.Н . Белушкин, С.Е. Северин // Архив патологии. – 2001. – Т.63, № 1. – С. 51-60.
25. Белін Г. В. Досвід використання кверцетину в кардіології / Г.В. Белін // Клінічна фармація. – 2005- Т.9, № 1. – С. 4-9.
26. Бенюмова И.А. Цитологическая картина выделений из патологических карманов при пародонтозе до и после лечения / И.А.Бенюмова // Вопросы патогенеза, клиники и лечения пародонтоза. – К., 1962. – С. 155-164.
27. Борисенко А.В. Взаимосвязь микрофлоры пародонтальных карманов с течением генерализованного пародонтита у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки / А.В. Борисенко, Ю.Г.Коленко, О.В . Линовицкая // Современная стоматология. – 2002. – № 1. – С. 39-42.
28. Борисенко А. В. Застосування препарату «Тіоріазолін» у комплексній терапії генералізованого пародонтиту / А. В. Борисенко, М. Ю. Антоненко, О. І. Васильченко. //Вісник Національного медичного університету імені О.О . Богомольця. – 2007. – № 1. – С. 146 – 150.
29. Борисенко А. В. Модифікація класифікації захворювань пародонта у дорослих і дітей / А. В. Борисенко // Вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. «Стоматологія здоров'я – дітям України». – 2007. – С. 41 – 45.
30. Борисенко А. В. Патент 19695 UA Україна, А 61 К 31/695. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту / А. В. Борисенко, М . Ю. Антоненко, О.В. Черкасова // Офіційний бюлетень Інтелектуальна власність. – 2006. – книга 1, № 12. – С. 5. 241.
31. Борисенко А. В. Практична пародонтологія / А. В. Борисенко, М .Ю.Антоненко, Л. Ф.Сідельнікова. – К.: ТОВ «Доктор Медіа», 2011.– 472 с.
32. Борисенко А. В. Структурні зміни артеріальних кровоносних судин ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином /А.Б. Борисенко, О. В. Черкасова

// Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т 12, № 5. – С. 155-157.

33. Борисенко А. В. Структурні зміни артерій та артеріол ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В. Борисенко, О.В. Черкасова // Актуальні питання профілактики і лікування стоматологічних захворювань. Матеріали науково-практичної конференції стоматологів Закарпаття з міжнародною участю 16-17 квітня 2010 року. – С. 66-69.

34. Борисенко А.В. Структурні зміни кровоносних судин ясен у молодих щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В. Борисенко, О.В. Черкасова // Новини стоматології. – 2011. – № 1. – С. 60-63.

35. Борисенко А. В. Ультраструктурні зміни нервів ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / А.В. Борисенко, О.В. Черкасова // Вісник морфології. – 2008. - № 14 (2). – С. 275-280.

36. Бубнов В. С. Гипертоническая болезнь у мужчин молодого возраста: возможности лечения / В. С. Бубнов, И. И. Шапошник, Н. Н. Палько // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 62-65.

37. Бурковська А.Ю. Вплив тіотриазоліну на регенеративні процеси слизівки ясен / А. Ю. Бурковська // «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики»: Зб.наук.ст. – Запоріжжя, 1999. – Вип. 3. – С. 83-85.

38. Бурковська А. Ю. Ефективність застосування 2% мазі тіотриазоліну в комплексному лікуванні катарального гінгівіту / А.Ю. Бурковська, М.В. Голейко, Д.М.Голейко // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики: Збірник наукових статей. – Запоріжжя: Видавництво ЗДМУ, 2002. – С. 138-141.

39. Быков В. Л. Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека) / В.Л. Быков . – СПб.: СОТИС, 1998 . – 520 с.

40. Весгейм Л. Д. Состояние вопроса о влиянии соматических заболеваний на клинику и лечение больных с пародонтитом / Л.Д. Весгейм, Е.В. Люмкис // Новое в стоматологии. – 2004. – № 6. – С. 75-77.

41. Вигівська О. А. Дослідження антигіпоксичних властивостей препаратів кверцетину / О. А. Вигівська // Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця – 2007. – № 1. – С. 41- 44.

42. Визир В. А. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике / В. А. Визир, И . Н. Волошина, Н. А. Волошин // Метод. рекомендации. – Запорожье, 2006. – 34 с.

43. Візир А. Д. Новий антиоксидант – тіотриазолін у комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію серця / А. Д. Візир, З. Є. Григор'єва, С. В. Полівода // Ліки. – 1994. – № 5-6ж – С. 80-84.

44. Вишня Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит) / Г.Н. Вишня. – К., Здоров'я, 1999. – 216 с.

45. Гагаріна А. А. Кардіопротектори метаболічного ряду тіотриазолін, цитохром, мілдронат в комплексній теарпії аритмій серця при некоронарогенних захворюваннях міокарда: Автореф. дис....канд.мед. наук. – Сімферополь, 2001. – 20 с.
46. Гацура В.В. Кардиопротективное действие препаратов биотехнологического цитохрома С при острой ишемии миокарда / В.В. Гацура, А.Н. Серов, Е.П. Давыдова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1998. – Т. 61, № 12. – С. 22-29.
47. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда / В. В. Гацура. – М.: Антекс, 1993. – 252 с.
48. Георпевский Г.В. Аналіз і стандартизація препарату «Тіотриазолін» та його лікарських форм / Г. В. Георпевский, О. І. Гризодуб, І. А. Мазур // Фарм. журн. – 1995. – № 2. – С. 86-88.
49. Геруш О. В. Вплив тіотриазоліну на показники функції нирок та водно-сольового обміну: Автореф. дис.... канд. мед.наук. – Х., 2004. – 21 с.
50. Геруш О. В. Ренальні ефекти тіотриазоліну / О. В. Геруш, Р.Б. Косуба, О. Р. Піняжко // Метод. рекомендації. – К., 2003. – 21 с.
51. Глезер М. Г. Возрастные различия в эффекте биспролола при лечении больных с сердечной недостаточностью / М. Г. Глезер, К. Э. Соболев, Н. Б. Павлова // Клинич. геронтология. – 2002. – № 2. – С. 31-37.
52. Голенко-Ярошевський П. А. Очерки метаболической фармакологии / П. А. Голенко-Ярошевський, И. С. Чекман, Н. А. Горчакова // М.: Медицина, 2001. – 240 с.
53. Голиков А. П. Свободнорадикальное окисление и сердечно - сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С.70-74.
54. Горбачева И.А. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита / И.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л. Ю. Орехова // Стоматология. – 2001. –№ 2 – С. 26-34.
55. Горбачева И. А. Взаимосвязи заболеваний внутренних органов и генерализованного пародонтита /И.А.Горбачева // Пародонтология. – 2003. – № 1 (26). – С. 15-17.
56. Горчакова И. А. Особенности минерального обмена у больных генерализованным пародонтитом на фоне различных заболеваний внутренних органов / И.А. Горбачева, А.И. Кирсанов, Л.Ю. Орехова // Пародонтология. – 2003. – № 1. – С. 8 – 12.
57. Горчакова Н. А. Антиоксидантные средства, необходимая компонента комплексной фармакотерапии / Н. А. Горчакова, С.А. Олейник, Е. Г. Гаркавая // Фитотерапия в Украине. – 2000. – № 1. – С. 7-12.
58. Горчакова Н. О. Метаболітні засоби в комбінованій фармакотерапії / Горчакова Н. О., Мазур І. А., Небесна Т. Ю. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 26-27.
59. Григ Н. І. Обґрунтування та особливості проведення професійної гігієни порожнини рота на етапі передопераційної підготовки хворих на генералізований пародонтит / Н. І. Григ // Науковий вісник

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2011. – № 1. – С. 112-115.

60. Григорьян А.С. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфологического метода исследований / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов // *Стоматология*. – 2001. – № 1. – С. 5-9.

61. Грудянов А. И. Заболевания пародонта / А. И. Грудянов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 336 с.

62. Грудянов А. И. Заболевания пародонта и меры их профилактики / А. И. Грудянов, О. А. Фролова // *Лечащий врач*. – 2001. – № 4. – С. 56-60.

63. Гударьян А.А. Диагностика и коррекция нарушений микробиоценоза пародонтальных тканей у больных генерализованным пародонти том / А.А. Гударьян, К.В. Скидан // *Вісник стоматології*. – 2005. № 3. – С.19-23.

64. Гудар'ян О.О. Обґрунтування диференційованих методів лікування генералізованого пародонтиту при цукровому діабеті 2 типу: Автореферат дис....д-ра мед. наук. – Київ, 2010. – 36 с.

65. Данилевський Н.Ф. Система болезней пародонта / Н.Ф. Данилевський // *Вісник стоматології*. – 1994. – № 1. – С. 17-21.

66. Данилевский Н. Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. – К. : Здоров'я, 2000. – 464 с.

67. Данилевский Н. Ф. Особенности лечения генерализованного пародонтита, обусловленные стадийностью патологического процесса / Н. Ф. Данилевский, Н. Ф. Колесова // *Вісник стоматології* – 2001. – № 4. – С. 17-20.

68. Данилевський Н.Ф. Распространенность основных стоматологических заболеваний и состояние гигиены полости рта у населения различных регионов Украины / Н.Ф. Данилевский, Л.Ф. Сидельникова, А.Г. Ткаченко // *Современная стоматология*. – 2006. – № 2. – С. 14-16.

69. Дзяк Г. В. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії / Г. В. Дзяк // *Внутрішня медицина*. – 2008 – № 3 (9). – С. 8-12.

70. Дмитриева Л.А. Пародонтит / Л.А. Дмитриева. – М.: МЕДпресс – информ, 2007. – С. 100 – 163.

71. Доценко С. Я. Структурно-функціональний стан артерій та добові величини артеріального тиску під впливом комплексної антигіпертензивної терапії з тіотриазоліном у хворих на гіпертонічну хворобу / С. Я. Доценко, Т. Г. Шеховцева, О. В. Кулиниг // *Запорожский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 28-31.

72. Дунаев В. В. Оценка фармакодинамических эффектов тиотриазолина при гиперлипидемии / В.В. Дунаев, И.М. Белай, И.А. Мазур // «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики»: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. – Вип. 8. – С. 70-73.

73. Дунаев В. В. Применение нового кардиопротекторного средства тиотриазолина в терапии ишемической болезни сердца у лиц старшего возраста / В.В. Дунаев, О.В. Крайдашенко, А.Е. Березин // *Эксперим. и клин. фармакология*. – 1996. – № 1. – С. 21-23.

74. Дунаев В. В. Фармакобиохимические аспекты противоишемического действия препарата тиотриазолин в условиях эксперимента / В.В. Дунаев, И. Ф. Беленичев, И.А. Мазур // «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики»: Зб.наук.ст. – Запоріжжя, 2002. – Вип. 8. – С. 73-81.
75. Дупліщева А. П. Визначення імуностимулюючої активності флавоноїдів / А. П. Дупліщева, О. І. Ромашевська, Н.П. Синілова // Фармац.журнал. – 1987. – № 5 . – С. 67-69.
76. Європейська база даних «Здоров'я для всіх» (<http://www.euro.who.int/hfadblanguage=Russian>)
77. Ерохина Н.И. Анализ распространенности патологии пародонта среди пациентов, обратившихся в муниципальную стоматологическую поликлинику / Н.И. Ерохина // Пародонтология. – 2006. – № 3. – С. 3-6.
78. Жабель В. Н. Вікові особливості оксидантної та антиоксидантної систем у хворих на ішемічну хворобу серця і гіпертонічну хворобу, шляхи корекції: Автореф. дис.... д-ра. мед. наук. – К., 1995. – 45 с.
79. Жарінов О. Й. Переносність та клініко-фармакодинамічні ефекти бісопрололу у хворих з хронічною серцевою недостатністю / О.Й. Жарінов, О . Є. Клітура // Укр.кардіол. журн. – 2004. – № 3 – С. 54-50.
80. Загородний М. І. Вплив тіотриазоліну на систему вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у шурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М. І. Загородний, В. А. Стежка, В. В. Москаленко // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2010. – № 2. – С. 21-28.
81. Зубачик В.М. Мембранні механізми патогенезу та терапії запальних процесів пародонту: Автореф. дис.... д-ра мед.наук. – Львів, 2005. – 40 с.
82. Иванов В. С. Заболевания пародонта / В. С. Иванов. – М.: МИА. – 2007. – 299 с.
83. Иванчук Л.В.. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Л.В.Иванчук // Стоматология. – 2000. – № 4. – С. 13-16.
84. Казак Л. І. Клініко-фармакологічні властивості лікарських засобів метаболічної дії / Л. І. Казак, І. С. Чекман, Н. Д. Реплянчук // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2011. – № 1. – С. 189-193.
85. Канкян А.П., Болезни пародонта. Новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении. / А.П. Канкян, В.К . Леонтьев . – Ереван: Тигран Мен, 1998. – 360 с.
86. Карпенко И.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита / И.Н. Карпенко, Н.В. Булкина, Е.В . Понукалина // Архив патологии. – 2009. – Т. 71, № 1. – С. 57-60.
87. Каюшов У. К. Новые перспективы применения тиотриазолина в общей врачебной практике / У. К. Каюшов // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 34-36.
88. Кирсанов А.И. Подходы к лечению генерализованного пародонтита как симптоматического проявления патологии внутренних органов / А.И

- . Кирсанов, И.А. Горбачева // Ученые записки. – 2000. – № 2. – С. 18-26.
89. Климочкина Е. М. Изучения влияния некоторых мембраномодуляторов на активность фагоцитов: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Киев. – 1992 . – 19 с.
90. Коваленко В. М. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення. Аналітично-статистичний посібник для лікарів – кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / В.М. Коваленко . – К. , 2004. – 124 с.
91. Коваленко В.М. Стан здоров'я народу України у зв'язку з хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання. Аналітично-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / В. М. Коваленко. – К., 2004. – 124 с.
92. Ковешников В. Г. Экспериментальное исследование влияния тиотриазолина на органы и системы организма / В. Г. Ковешников, К . А. Фомина, В. Н. Волошин // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т . 12, № 5. – С. 174-176.
93. Колесова Н.А. Структурные основы дистрофических и воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – М., 1985. – 43 с.
94. Колесова Н. В. Особенности нарушения барьерной функции эпителия десны при генерализованном пародонтите / Н.В. Колесова // Вісник стоматології. – 2001. – № 3. – С. 42-45.
95. Колесова Н. В. Особливості альтерації і репаративної регенерації епітелію ясен при генералізованому пародонтиті та їхня фармакологічна корекція: Автореф.... дис. канд. мед. наук. – Київ. – 2001. – 20 с.
96. Колесова Н.В. Фармакологическая коррекция репаративной регенерации эпителия десны при генерализованном пародонтите/ Н.В.Колесова // Современная стоматология. – 2001. – № 4. – С. 26-30.
97. Колчин Ю. М. Вплив розчинної форми кверцетину на перебіг експериментального інфаркту міокарда у щурів / Ю.М. Колчин, О.О . Мойбенко, Н.П. Максютіна // Ліки – 1995. – №6. – С. 50-57.
98. Кольтовер В. К. Спиновые метки и зонды в исследованиях модельных и биологических мембран / В.К. Кольтовер // «Итоги науки и техники». ВИНТИ. – Биофизика. – 1999 . – Т.11. – С. 10-100.
99. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Т.П. Иванюшко, Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук [и др.] // Стоматология. – 2000. –№ 4. – С. 13-16.
100. Конради А. О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка / А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т.11, № 2. – С.105-109.
101. Конради А. О. Обновление Европейский рекомендаций по лечению артериальной гипертензии / А.О. Конради // Артериальная гипертензия. 2010. – Т. 16, № 1. – С. 4-42.
102. Косенко К.М. Епідеміологія основних стоматологічних захворювань у населення України і шляхи їх профілактики: Автореф. дис.... д-ра мед.наук. – Київ, 1994. – 45 с.

103. Кошля В. И. Роль тиотриазолина в комплексном лечении больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной артериальными гипертензиями / В. И. Кошля, С. М. Дмитриева, Л. М. Зеленская // Медицина світу. – 2004 (додаток). – С. 5-10.
104. Кошля В. І. Корекція стану стану перекисного окислення ліпідів та антиперекисних факторів в хворих з хронічною серцевою недостатністю на тлі симптоматичної ниркової артеріальної гіпертензії / В.І.Кошля, С.М.Дмитрієва, С.Г.Пузік. // «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики» Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. – Вип. 8. – С. 168-169.
105. Кошля О.В. Особливості системної гемодинаміки та перекисного окислення ліпідів у хворих серцевою недостатністю в процесі їх лікування ділтіаземом, нітратом та тіотриазоліном: – Автореф. дис..... канд. мед. наук. – Запоріжжя, 2000. – 21 с.
106. Крайдашенко О. В. Клініко-фармакологічна оцінка ефективності засобів метаболічної корекції в комбінованій терапії ішемічної хвороби серця у осіб похилого та старечого віку: Автореф. дис.... д-ра мед.наук.- Запоріжжя, 1997. – 28 с.
107. Крайдашенко О. В. Применение тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца / О. В. Крайдашенко // Вестн.биологии и медицины. – 1996. – № 5. – С. 67-70.
108. Крючкова Т. О. Клініко-імунологічна характеристика ГРВІ у часто хворіючих дітей і терапевтичний ефект кверцетину: Автореф. дис.... канд. мед.наук.- Луганськ.-1993. – 23 с.
109. Кузнецов Е.В. Микробная флора полости рта и ее роль в развитии патологических процессов // Терапевтическая стоматология: учебн. пособие / Е.В. Кузнецов, В.Н. Царев; под. ред.. Г.А. Дмитриевой. – М.: МЕДпресс –информ., 2003. – С. 178-212.
110. Кукурудза Н.І. Вивчення кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану геному епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота і нейтрофільних гранулоцитів крові у хворих на генералізований пародонтит/ Н.І. Кукурудза // Інтегративна антропологія. – 2006. – № 2 (8). – С. 7-12.
111. Кулаженко В.И. Пародонтоз и его лечение с применением вакуума. /В.И. Кулаженко – Одесса, 1960. – 145 с.
112. Курякина Н.В. Заболевания пародонта / Н.В. Курякина. – М.: Медкнига – НГМА, 2005. – 43 с.
113. Лазарева Д. Н. Стимуляторы иммунитета / Д. Н. Лазарева. – М.: Медицина. – 1998 – 201 с.
114. Ланкин В. З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихадзе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – Т.40 № 7 – С.48-61.
115. Ларионов Г. М. Мембраномодулирующая активность пентаоксифлавона кверцетина при гипоксии клеток при вторичных иммунодефицитах / Г. М. Ларионов, Т. П. Гарник // Фітотерапія в Україні. К.: – 1998, – № 2-3. – С 22-23.

116. Ларионов Г. М. Мембраномодуляция в медицине / Г. М. Ларионов. – Днепропетровск : Пороги – 1997. – 193 с.
117. Левицький В. Біофлавоноїди як регулятори фізіологічних функцій / В. Левицький // Вісник стоматології, 2001. – №1. – С. 71-76.
118. Леснухина Г.Л. Комплексне лікування генералізованого пародонту з корекцією порушень перекисного окислення ліпідів: Автореф. дис.....канд. мед. наук. – Київ, 2000. – 20с.
119. Лобань Г.А. Роль резидентної мікрофлори в розвитку патологічних процесів порожнини рота / Г.А. Лобань // Український стоматологічний альманах. – 2009. – № 3. – С. 3-4.
120. Лук'янчук В. Д. Моделювання мембранної проникності кверцетину та його комбінацій з ацетилсаліциловою кислотою / В. Д. Лук'янчук, О. П. Гудзенко, Н. М. Царевська // Вісник фармації. – 1998. – № 1 (17). – С. 93 – 96.
121. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия / Л.Д. Лукьянова // Вестн. Рос. АМН. – 1999. – № 3. С. 18-25.
122. Лушников Е. Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е. Ф. Лушников, А. Ю. Абросимов. – М.: Медицина. – 2001. – 102 с.
123. Мазур І.П. Клініка – патогенетичні особливості перебігу захворювань пародонта при порушенні системного кісткового метаболізму та їх корекція: Автореф. дис.....д-ра мед.наук. – Одеса, 2006. – 32 с.
124. Мазур І.П. Фармакологічні засоби для місцевого лікування тканин пародонту / І.П.Мазур, В.А.Передрій, С.В.Дулько // Современная стоматология. – 2010. – № 5. – С.47 – 52.
125. Мазур И. А. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, В. А. Визир. – Запорожье: Печатный мир, 2012. – 300 с.
126. Максютіна Н. П. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях / Н. П. Максютіна, О.О. Мойбенко, О. М. Пархоменко // (Метод.реком.). – К.: 2000.- 13 с.
127. Максютіна Н. П. Застосування гранул кверцетину в комплексній терапії гнійно - запальних захворювань м'яких тканин у дітей / Н. П. Максютіна, О. Р. Пилипчик // Ліки. – 1998. – № 2. – С. 37-41.
128. Максютіна Н.П. Новий лікарський препарат «Гранули кверцетину» і його застосування в онкології / Н. П. Максютіна, Т. П. Сиваченко, Р. А. Абизов // Ліки. – 1996. – № 4.- С. 75-80.
129. Мальцева В. И. Клинические испытания лекарств / Под ред. В. И. Мальцева, Т. Е. Ефримцевой, Ю. Б. Белоусова, В. Н. Коваленко. –К.: Морион, 2002 . – 352 с.
130. Мащенко И.С. Заболевания пародонта / И.С. Мащенко. –Днепропетровск: Коло, 2003. – 271 с.
131. МащенкоИ.С. Диагностика и коррекция нарушений иммуномикробиоценоза у больных генерализованным пародонтитом / И.С. Мащенко, К.В. Скидан, Е.Н. Рябоконт //Вісник стоматології. – 2005. –

№ 1.

132. Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации: учеб. пособие / Минцер О.П., Угарова Б.Н., Власов В.В. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Выща шк., 1991. – 271 с.

133. Михалева Л.М. Хронический пародонтит. Клиническая морфология и иммунология / Л. М. Михалева, В. Д. Шаповалов, Т. Г. Бархина. – М., 2004. – 126 с.

134. Мойбенко А. А. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST / А. А. Мойбенко, А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Журнал АМН України. – 2003. – Т. 9. – № 2. – С. 361-370.

135. Мойбенко О.О. Нові технології кардіопротекції / О.О. Мойбенко // Фізіол. журнал – 2002. – № 4. – С. 72-76.

136. Моисеева О. М. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни / О.М. Моисеева, Л. А. Александрова, И. В. Емельянов // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, № 6. – С.14-23.

137. Москаленко В. Ф. Чинники ризику як концептуальна основа глобальних стратегій профілактичних програм / В.Ф.Москаленко // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця . – 2009 . – № 1. – С.9-24.

138. Мытник З. Н. Тиотриазолин гордость отечественной медицины и фармации / З.Н. Мытник, Ю.А. Колесник // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 7-9.

139. Мюллер Х. Пародонтология / Х. Мюллер. – Львов: ГалДент, 2004 . – 256 с.

140. Нетяженко В.З. Артеріальна гіпертензія як фактор кардіоваскулярного ризику / В.З. Нетяженко // Внутрішня медицина. – 2009 . – № 1-2. – С. 9-27.

141. Никитин Т.В. Индексная система оценки эффективности профилактики болезней пародонта / Т.В.Никитин, А.Н. Балашов // Эксперим. и клин. стоматология: Тр. ЦНИИС. – М., 1980. – Т. 10, ч. 2. – С. 33 – 37.

142. Новак А. А. Применение тиотриазолина при восстановительном лечении в санатории больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией / А. А. Новак, В. Г. Дейнега, Н. Ф. Шапран // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 60-66.

143. Ольбинская Л.И. Применение кардиоселективного β -адреноблокатора бисопролола у больных хронической сердечной недостаточностью / Л. И. Ольбинская, С. Б. Игнатенко // Кардиология. – 2003 . – №2. – С.57-59.

144. Пальцев М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов. – М.: Медицина. – 1995. – 224 с.

145. Пальцев М. А. Молекулярные основы апоптоза / М. А. Пальцев // Вестн. РАМН. – 2002. – Т.72, № 1. – С.13-21.

146. Пархоменко А. Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии – реперфузии в эксперименте и клинической практике / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, С. Н. Кожухов // Ліки України. – 2002. – № 7-8. – С. 2-11.
147. Пархоменко А. Н. Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализации концепции открытой коронарной артерии / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Ліки України. – 2000. – № 10. – С. 48-51.
148. Писарев Ю. Лечение и профилактика на амфодонтопатии с колоидно-электролитен раствор под формата на гревръзка, плакнене и зубна паста /Ю.Писарев //Стоматология (София). – 1958. – №1. – С.12-18.
149. Писаренко О. Н. Особенности энергетического состояния тканей при спонтанной гипертензии крыс (SHR) / О. Н. Писаренко, И. М. Студнева, А. Ю. Постнов // Кардиология. – 1998. – № 12. – С.37-40.
150. Подсевахіна С. Л. Вплив тіотриазоліну на стан гемокоагуляції і фібринолізу у хворих на хронічний пієлонефрит / С. Л. Подсевахіна // Мед. перспективи. – 1999.- №2. – С. 43-46.
151. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я України за 2006-2007 роки. // К.: Центр медичної статистики МОЗ України. – 2008. – 328 с.
152. Поливода С. Н. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью: эффективность и патофизиологическое обоснование применения тиотриазолина / С. Н. Поливода, А. А. Черепок, Р. В. Сычев // «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики»: Зб.наук.ст.- Запоріжжя, 2002. – Вип.8. – С. 193-196.
153. Постнов Ю. В. Нарушение ультраструктуры митохондриального аппарата кардиомиоцитов крыс со спонтанной гипертензией (SHR) / Ю . В. Постнов, Л. Е. Бакеева, В. Г. Цыпленкова // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 63-66.
154. Пузин М. Н. Комплексная оценка неспецифических факторов риска при генерализованном пародонтите / М. Н. Пузин, Е. С. Кипарисова, Л. А. Боднева // Российский стоматологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 29-35.
155. Пузин М. Н. Этиопатогенетические аспекты хронического генерализованного пародонти та / М. Н. Пузин, Е. С. Кипарисова, В . Д. Вагнер // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 29-35.
156. Пузік С. Г. Особливості застосування капотену, карділу та тіотриазоліну у хворих із хронічною серцевою недостатністю, що перебігає на фоні гіпертонічної хвороби і симптоматичної ниркової артеріальної гіпертензії: Автореф. дис.... канд.мед.наук.- Запоріжжя, 2000. – 20 с.
157. Пузік С.Г. Тіотриазолін в комплексному лікуванні хронічної серцевої недостатності, обумовленої артеріальною гіпертензією / С. Г. Пузік // Журн. практ. лікаря. – 2003. – № 2. – С. 58-61.

158. Пупін Т. І. Лікування генералізованого пародонтиту у працівників теплиць / Т. І. Пупін // Новини стоматології. – 2007. – № 3. – С. 80-82.
159. Пупін Т.І. Метаболічні та структурні основи розвитку захворювань пародонта у робітників, що тривало контактують з пестицидами / Т.І. Пупін // Практична медицина. – 2005. – Т. 11, № 3. С. 62-66.
160. Пупін Т. І. Особливості патогенезу, клініки, лікування і профілактики захворювань пародонта, що розвиваються в умовах виробничого контакту з пестицидами: Автореф.дис.... канд.мед.наук. – Київ. – 2009. – 24 с.
161. Рабухина Н.А. Рентгенодиагностика в стоматології /Н.А . Рабухина, А.П. Аржанцев - М.: ООО МИА, 2003 – 452 с
162. Рисованный С.И. Функциональная оценка состояния микроциркуляции при высокоинтенсивной лазерной терапии хронического пародонтита / С.И. Рисованный// Рос. стоматол. журнал. – 2001. – № 5. – С. 13.
163. Самойленко А.В. Патогенетическое значение различных парадонтальных микроорганизмов в развитии иммунологических и клинических нарушений у больных генерализованным пародонтитом /Л.В. Самойленко // Український стоматологічний альманах. – 2001. – № 6. – С. 44 – 47.
164. Самойлов К. О. Цитоморфологические аспекты хронического катарального гингивита при дисплазии соединительной ткани / К . О. Самойлов, В. А. Шкурупий, Г. Н. Верещагина . – Новосибирск. – 2000 . – 176 с.
165. Саварков Д. Пародонтопатии (этиология, клиника и лечение) /Д. Саварков, Е.Атанасова. – София: Государственное издательство «Медицина и литература», 1962. – 212с.
166. Свищенко Е. П. Атериальная гипертензия. Практическое руководство / Под. ред. Е. П. Свищенко, В.Н. Коваленко. – Киев: Морион, 2001.- 528 с.
167. Свищенко Е. П. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. / Под ред. Е. П. Свищенко, В.Н. Коваленко. – Киев: Либідь, 2002.-504 с.
168. Сивовол С.И. Клинические аспекты пародонтологии / С.И. Сивовол. – М.: Триада – Х, 2001. – 168 с.
169. Сиволап В.В. Зміни кардіогемодинаміки, процесів перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної активності у хворих на ранню післяінфарктну стенокардію під впливом лікування: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Запоріжжя, 1994. – 20 с.
170. Сиволап В. В. Комплексне лікування ранньої післяінфарктної стенокардії з використанням тіотриазоліну / В. В. Сиволап // Інформ. лист. – МОЗ України, Респ. центр. наук. мед. інформації. – К., 1994.- 2 с.
171. Сидельникова Л. Ф. Местная медикаментозная терапия генерализованного пародонтита / Л. Ф. Сидельникова, А. Г. Ткаченко, М . Б. Лукашевич // Дентальные технологии. – 2002. – № 1. – С. 29-31.

172. Сидельникова Л.Ф. Обоснованная и контролируемая индивидуальная гигиена полости рта – важный фактор стабилизации патологического процесса при генерализованном пародонтите / Л.Ф. Сидельникова, А.Г. Ткаченко // Современная стоматология. – 2006. - № 2. – С. 46 – 48.
173. Синовецька О. Б. Ефективність антиоксидантної терапії тіотриазоліном у хворих на хронічний обструктивний бронхіт зі супутньою ішемічною хворобою серця / О. Б. Синовецька // Галицький лік. вісн. – 2000. – Т.7, № 1. – С. 59-61.
174. Синовецька О.Б. Ультразвуковий моніторинг стану гемодинаміки при формуванні постінфарктного серця під впливом тіотриазоліну / О. Б. Синовецька // Укр. терапевт. журн. – 1999. – Т.1, № 1 (Додаток). – С. 20-21.
175. Сиренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія: виявлення та стратифікація ризику / Ю. М. Сиренко // Практична ангіологія. – 2005. – № 1. – С. 62-66.
176. Сиренко Ю.М. Лечение специальных групп пациентов с артериальной гипертензией / Ю. М. Сиренко // Ліки. – 2004. – № 6 – С. 7-13.
177. Соколова І.І. Особливості патогенезу, клініки, діагностики і лікування генералізованого пародонтиту в осіб зі спадковою схильністю до його розвитку: Автореф.дис....д-ра мед. наук, - Київ, 2008. – 40с.
178. Соколова І.І. Системная антибактериальная терапия генерализованного пародонтита / И.И. Соколова // Український медичний альманах. – 2005. - №3. – С. 155-157.
179. Стаднюк Л. А. Кардіоселективний β-адреноблокатор бісопролол / Л. А. Стаднюк, О. В. Лапшин // Здоров'я України. – 2003. – №11. – С.10-11.
180. Стентон Гланц. Медико- биолгическая статистика /Стентон Гланц. – Пер. с. англ. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
181. Таловерова Л. І. Перекисне окислення ліпідів при неревматичному міокардиті у дітей, які часто хворіють на ГРВІ, та ефективність тіотриазоліну у комплексній терапії / Л.І. Таловерова //Педіатрія, акушерство та гінекологія .– 2000. – №1. – С. 62-65.
182. Тарасенко Л.М. Стресс и пародонт /Л.М.Тарасенко, Т.Петрушанко. – Полтава, 1999. - 192 с.
183. Тишкин В. С. Клинико-экспериментальное исследование эффективности средств метаболической коррекции в комбинированной терапии острого инфаркта миокарда: Автореф. дис..... д-ра мед. наук. – М., 1990. – 48 с.
184. Ткаченко А. Г. Профилактика лекарственной нагрузки на пародонт при лечении генерализованного пародонти та у лиц молодого возраста / А. Г. Ткаченко // Современная стоматология. – 2005. – № 2. С. 77-79.
185. Ткаченко А.Г. Особливості клінічного, лікування та профілактики генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку 18- 25 років: Автореферат дис. ... канд. мед. наук . – Київ, 2006. – 20 с.

186. Ткаченко Е.К. Роль гормональных регуляторов при экспериментальной патологии пародонта /Е.К.Ткаченко //Вісник стоматології, - 1997. - № 2 (14). – С. 173 – 138.
187. Толстикова Т.Г. Некоторые аспекты метаболитотропного механизма кардио-протекторного действия тиотриазолина при артериальной гипертензии / Т.Г. Толстикова, М.В. Хвостиков, А.О. Бризгалов // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 74-76.
188. Факторы агрессии и факторы защиты в патологии пародонта воспалительного характера (обзор литературы) / А.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.А. Михеева [и др.] // Пародонтология. – 2004. – №1 (30). – С. 3 – 7.
189. Фільченков О.О. Апоптоз і рак: від теорії до практики / О. О. Фільченков, Р. С. Стойко. – Тернопіль: ТДМУ, 2006. – 524 с.
190. Хоружая Р.Е. Современные представления об этиопатогенезе заболевания пародонта (аналитический обзор литературы) / Р.Е. Хоружая, Е. В. Комаревская // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2002. – Т. 11, № 3. - С. 84 – 86.
191. Хрус Е. М. Количественные критерии диагноза артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования артериального давления / Е. М. Хрус, П. В. Андреев, А. В. Поддубная // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, №1. – С. 104-109.
192. Цепов Л.М. Патология пародонта как проявление соматических заболеваний (обзор литературы) /Л.М.Цепов, А.И. Николаев // Пародонтология. – 1998. - № 1 (7). – С. 28 – 32.
193. Цепов Л.М. Комплексный подход к диагностике и лечению хронического генерализованного пародонтита / Л.М. Цепов, В. Г. Морозов, А . И. Николаев // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 35-37.
194. Цепов Л. М. Диагностика и лечение заболеваний пародонта / Л .М. Цепов, А. И. Николаев. – М.: «Медпресс-информ», 2002. – 192 с.
195. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л. М. Цепов. – М., 2006. – 192 с.
196. Цепов Л. М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Е. А. Михеева. – М.: МЕДпресс-информ. 2008. – 272 с.
197. Цепов Л.М. Проблемы здоровья, нормы, качества жизни и патологии в стоматологии / Л. М. Цепов, А. И. Николаев // Пародонтология. – 2001. – № 3. – С. 25-29.
198. Чайковська І.В. Порушення систем гомеостазу та шляхи його корекції на етапах комплексного лікування хворих на генералізований пародонтит: Автореферат дис.....доктора мед. наук. – Одеса. 2010.- 36с.
199. Чекман И. С. Кардиопротекторы – клинико-фармакологические аспекты / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 6 (38). – С. 18-25.
200. Чекман І.С. Вплив біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину на структурні зміни ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / І.С. Чекман, А.В.Борисенко, М.Ю. Антоненко, О.В. Черкасова, Т.В. Куфтирева //

Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця . – 2008. – № 3. – С. 54-58.

201. Чекман І.С. Кардіопротектори метаболічної дії: доцільність експериментального і клінічного вивчення / І. С. Чекман, Н.А. Горчакова, М. І. Загородний // Запорозж. мед. журн. – 2003. – № 2. – С.251-252.

202. Чекман І. С. Метаболічні препарати в сучасній експериментальній та клінічній фармакології / І.С. Чекман // «Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики»: Зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. Вип. 8. – С. 11-17.

203. Чекман І. С. Спонтанна артеріальна гіпертензія у щурів: патогенетичні механізми розвитку / І. С. Чекман, Я. М. Корнійкова, Р. С. Довгань // Ліки. – 2007. – №1 – 2. – С.10-15.

204. Чекман І.С. Тіотриазолін: квантово-хімічні, фармакологічні властивості, ефективність у комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії / І.С. Чекман, А.С. Свінціцький, І.А. Мазур // Запорозжский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 202-206.

205. Чекман І. С. Ультраструктурні зміни артерій та артеріол ясен у щурів за спонтанною артеріальною гіпертензією за умов її корекції біпрололом, тіотриазоліном та кверцетином / І.С. Чекман, А.В. Борисенко, М. Ю. Антоненко, О.В. Черкасова, Т.В. Куфтирева // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця . – 2008. – № 2. – С.61-65.

206. Чекман І.С. Флавоноїди – клініко-фармакологічний аспект / І. С. Чекман // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 2. – С. 3-5.

207. Чекман І.С. Метаболитные и метаболитропные препараты в системе кардио – и органопротекции / И. С. Чекман, Н.А. Горчакова, С. Б. Французова.– К.: Полиграф плюс, 2009. – 155 с.

208. Черкасова О. В. Вплив мастоцитів на структуру ясен у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією за умов їх комплексного лікування / О.В. Черкасова //Морфологія на сучасному стані розвитку науки. Матеріали науково-практичної конференції. –Тернопіль, 2013. – С. 211-213.

209. Черкасова О.В. Ефективність тіотриазоліну при лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.В. Черкасова // Теоретические и практические аспекты современной медицины. Материалы 84-й международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, Симферополь, 2012. – С. 244.

210. Черкасова О.В. Зміни лімфатичних судин ясен щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією під впливом біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину / О.В. Черкасова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. – № 1. – С. 284-285.

211. Черкасова О. В. Комплексний підхід при лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.В. Черкасова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 1. – С. 295.

212. Черкасова О.В. Морфологічні та клінічні прояви ефективності тіотриазоліну при лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.В. Черкасова // Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології. Матеріали 3-го наукового симпозиуму. – Чернівці, 2012. – С. 197-198.

213. Черкасова О.В. Стан ясен у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та супутньою есенціальною артеріальною гіпертензією за умов їх комплексного лікування / О.В. Черкасова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 159-163.

214. Черкасова О. В. Структурні зміни ясен при лікуванні генералізованого пародонтиту у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією за допомогою тіотриазоліну / О.В. Черкасова // Biomedical and biosocial antropology. – 2012. – N 18. – С. 33-35.

215. Черкасова О. В. Структурні зміни ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією під впливом біпрололу, тіотриазоліну та кверцетину / О. В. Черкасова, К. В. Сергієнко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2008. – № 3. – С. 235.

216. Черкасова О. В. Тіотриазолін при комплексному лікуванні пародонтиту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / О.В. Черкасова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2. – С. 161-162.

217. Черкасова О. В. Ультраструктура ясен у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та супутньою артеріальною гіпертензією за умов їх комплексного лікування / О.В. Черкасова // Український морфологічний журнал. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 169-174.

218. Черкасова О.В. Ультраструктурні зміни в нервах ясен у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією та їх модифікація в умовах застосування фармакотерапії / О.В. Черкасова, // Neurophysiology / Нейрофізіологія. – 2013. – Т.45, № 2. – С.156-161.

219. Чулак Л. Д. Застосування мазі з тіотриазоліном при протезних стоматитах у хворих на метаболічний синдром / Л. Д. Чулак, Д.О. Якименко // Ортопедична стоматологія. – 2008. – № 1 (54). – С. 64-67.

220. Чибисова М.А. Цифровая рентгенография в практической стоматологии / М.А. Чибисова, В.В. Позняк – Чуман. – Санкт-Петербургский институт стоматологии, 2001. – 48 с.

221. Чумакова Ю.Г. Патогенетичне обґрунтування методів комплексного лікування генералізованого пародонтиту: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – Одеса, 2008. – 37с.

222. Шаповалов В.Д. Роль иммунных и сосудистых реакций в патогенезе пародонтита: Автореф. дис. ... канд. мед.наук.– М., 1995. – 20с.

223. Шаповалов В. Д. Апоптоз в патогенезе хронических воспалительных заболеваний пародонта / В. Д. Шаповалов // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 50-51.

224. Шапошников И. И. Артериальная гипертензия в молодом возрасте / И. И. Шапошников, С. П. Сеницын, В. С. Бубнов. – М.: Медпрактика – М,

2011. – 140 с.

225. Энтин Д.А. Пути развития и перспективы изучения амфодонтозной болезни. / Д.А. Энтин // Труды Военно-медицинской академии – 1957. – Т.66 – С. 143-201.

226. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб. : ВмедА, 2002. – 266с.

227. Яковлева О.О. Антиоксидантна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця / О.О. Яковлева, Н. П. Савченко, О. В. Стопінчук // Медицина світу. – 2004 (додаток). – С. 1-4.

228. Янишевський К.А. Изменения энергетического облика эпителия десны – как показатель уровня кислородной обеспеченности тканей пародонта у больных ишемической болезнью сердца / К.А. Янишевський, Г.Н. Вишняк, Н.А. Колесова // Вісник стоматології. – 1997 - № 1. – С. 63-67.

229. Ярова С.П. Современные представления о ведущих патогенетических факторах в возникновении и развитии пародонтита / С.П. Ярова, Т.С. Осипенкова // Современная стоматология. – 2000. - № 4. – С. 78-80.

230. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina // J.A.C.C. – 1999. – Vol. 33. – P. 2092-2197.

231. Adly A. Oxidative stress and disease: an updated review/ A. Adly // Res. J. Immunol. – 2010. – Vol. 3 (2). – P. 129-145.

232. Asmar R. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension / R. Asmar // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol.68. – P.61-64.

233. Bachrecke E. H. Autophagy: dual roles in life and death / E. H. Bachrecke // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2005. – Vol.6. – P.505 – 510.

234. Bagby S.P. Serial rennin-ANG studies in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto normotensive rats. Transition from normal- to high-renin status during the established phase of spontaneous hypertension / S.P. Bagby, R.D. Donald // Hypertension. – 1999. – Vol. 1. – P. 347-354.

235. Beck J.D. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state of science review/Beck J.D., Offenbacer S.//J. Periodontol. – 2001. – Vol.6. №1. – P.9-16.

236. Boya P. Inhibition of macroautophagy triggers apoptosis / P. Boya, R. A. Gonzalez – Polo, N. Casares // Mol. Cell. Biol. – 2005. – Vol. 25. P. 30-35.

237. Burt J. Uncoupling of cardiac cells by fatty acids: structure-activity relationships / J. Burt, K. Massey, B. Minnich // Amer. J. Physiology. – 1991. – Vol. 260. – № 3, Pt.1. – P. 439-448.

238. Cacanyiova S. Comparison of vascular function and structure of iliac artery in spontaneously hypertensive and hereditary hypertriglyceridemic rats / S. Cacanyiova, M. Cebova, J. Kunes // J. Physiol. – 2006. – Vol. 55, №1. – P. 80-83.

239. Campbell D.J. Angiotensin peptides in spontaneously hypertensive and normotensive rats / D.J. Campbell, A. Duncan, A. Kladis // Hypertension. – 1995. – Vol.25. – P. 928-934.

240. Carvalho K. The natural flavonoid quercetin ameliorates cerulein – induced acute pancreatitis in mice / K. Carvalho, T. Morais, T. Melo // *Biol. Pharm . Bull.* – 2010. – Vol. 33 (8). – P. 1534-1539.
241. Castedo M. Cell death by mitotic catastrophe: molecular definition / M. Castedo, J. L. Perfettini, T. Roumier // *Oncogene.* – 2004. – Vol. 23. – P. 2825-2837.
242. Castedo M. Quantitation of mitochondrial alterations associated with apoptosis / M. Castedo, K. Ferri, T. Roumier // *J. Immunol Methods.* – 2002. – Vol . 265. – P. 39-47.
243. Chandra D.D. Early mitochondrial activation and cytochrome C up-regulation during apoptosis / D.D. Chandra, J.-W. Liu, D.G. Tang // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol.277.N 53. -P.50842-50854. 4 201.
244. Chang D.W. Oligomerization is a general mechanism for the activation initiator and inflammatory procaspases / D.W. Chang, D. Ditsworth, H. Liu // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol.278, N 19. – P.16466-16469. 202.
245. Chang H. Y. Proteases for cell suicide: functions and regulation of caspases / H. Y. Chang, X. Yang // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2000. – Vol.64, N 4. – P.821-846.
246. Characteristics of periodontal microflora in acute myocardial infarction / B. Dogan, E. Buduneli, G.Emingil [et al.] // *J. Periodontol.* – 2005. Vol. 76, N 5. – p. 740-748.
247. Chipuk J. E. Do inducers of apoptosis trigger caspase-independent cell death? / J. E. Chipuk, D. R. Green // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 268-275.
248. Christofferson D. E. Necroptosis as an alternative form of programmed cell death / D. E. Christofferson // *Curr Opin Cell Biol.* – 2010. – Vol. 22 (2). – P. 263-268.
249. Cory S. The Bcl 2 family: regulators of the cellular life – or – death switch / S. Cory, J. M. Adams // *Nat Rev Cancer.* – 2002. – Vol. 2. – P. 647-656.
250. Cosson E. Aortic stiffness and pulse pressure amplification in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats / E. Cosson, M. Herisse, D. Laude // *Am. J. Physiol. Heart Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 2506.
251. Cowie M. Incidence and etiology of heart failure / M. Cowie, D.A. A.J. Coats // *Eur. Heart J.* -1999. – Vol.6, № 20.-P.421-442.
252. Degtrev A. Identification of RIP 1 kinase as a specific cellular target of necrostatins / A. Degtrev, J. Hitomi, M. Germscheid // *Nat Chem Biol.* – 2008. – Vol. 4 (5). – P. 313-321.
253. Detry J.M. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angine comparison with propranolol in patients stable angine. Trimetazidine European Multicenter Study Group / J.M. Detry, P. Sellier, S. Pennaforte // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 37. – P. 279-288.
254. Dhalla N.S. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases / N.S . Dhalla, R.M. Temsah, T. Netticadan // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18. – P. 655-673.

255. Diaz R. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA Glucose Insulin Potassium Pilot Trial / R. Diaz, E. Paolasso, L. Piegas // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 2227-2234.

256. Diomedes M. The role of chronic infection and inflammation in the pathogenesis of cardiovascular and cerebrovascular disease / V. Diomedes, G. Leone, A. Renna // *Timely Top. Med. Cardiovasc. Dis.* – 2006. – Vol. 1. – P. 10 – 16.

257. Distelhorst C. W. Bcl-2 and calcium: controversy beneath the surface / C. W. Distelhorst, C. C. Shore // *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23. – P. 2875-2880.

258. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death / S. Elmore // *Toxicol. Pathol.* – 2007. – Vol. 35 (4). – P. 495-516.

259. European workshop in periodontal and cardiovascular disease – scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature / M. Sanz, F. D'Aiuto, J. Deanfield, F. Fernandez-Avilés // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 12. Suppl. – P. 109-112.

260. Fabiani J. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery / J. Fabiani, M. Ponzio, M. Emerit // *Cardiovasc. Surg.* – 1992. – Vol. 33. – P. 486-491.

261. Fath-Ordoubadi F. Glucose-Insulin-Potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo controlled trials / F. Fath-Ordoubadi, K. Beatt // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 1152-1156.

262. Fletcher A. E. Evaluation of quality of life in clinical trials of cardiovascular disease / A.E. Fletcher, B.M. Hunt, C.J. Bulpitt // *J. Chron. Dis.* – 1997. – Vol. 40. – P. 557-566.

263. Folkow B. Myogenic mechanisms in the control of systemic resistance, introduction and historical background / B. Folkow // *J. Hypertens.* – 1989. – Vol. 7. – P. 1-4.

264. Frithz G. Long-term effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension / G. Frithz, L. Wfeiner // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996. – Vol. 11. – P. 134-133.

265. Frohlich E. Sodium directly impairs organ function in hypertension / E. Frohlich, J. Vagaric // *Current Opinion in Cardiology*. – 2005, №20. – P. 424-429.

266. Gerova M. Nitric oxide-compromised hypertension: facts and enigmas / M. Gerova // *Physiol. Res.* 2000. – Vol. 49. – P. 17-35.

267. Godvadze V. Analysis of mitochondrial dysfunction during cell death / V. Godvadze, S. Orrenius, B. Zhivotovsky // *Curr Protoc Cell Biol.* – 2003. – Chapter 18: Unit 18.5. – P. 209-216.

268. J.C.Green, J.R. Vermillion. The simplified oral hygiene index // *J. Am. Dent. Assoc.* – 1964. – V. 68. – P. 7 – 10.

269. Griendling K.K. Oxidative stress and cardiovascular injury. Animal and human studies / K.K. Griendling // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2034-2040.

270. Grynberg A. Fatty acid oxidation in the heart / A. Grynberg, L. Demaison // *Cardiovasc. Pharmacol.* – 1996. – 28 (suppl. 1). – P. 11-17.

271. Guidelines on management of stable angina pectoris – The Task Force on the Management of stable angina pectoris on the European Society of Cardiology //

Eur. Heart. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341-1381.

272. Gurish M. F. Mast cells: ontogeny, homing and recruitment of unique innate effector cell / M. Gurish, J. A. Boyce // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 1285-1294.

273. Hacker G. The morphology of apoptosis / G. Hacker // *Cell Tissue Res.* – 2000. – Vol. 301. – P. 5 – 17.

274. Hamdan M. Inhibition of mitochondrial carnitine palmitoyltransferase-1 by a trimetazidine derivative S-15176 / M. Hamdan, S. Urien, H. Le Louet // *Pharmacol. Res.* – 2001. – 44(2). – P. 99-104.

275. Hengarten O. M. The biochemistry of apoptosis / O. M. Hengarten // *Nature.* – 2000. – V. 407. – P. 770-775.

276. Hiceto S. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the l-carnitine Ecocardiografia Digitlizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial / S. Hiceto, D. Scrutinio, P. Bruzzi // *Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 380-387.

277. Hoogwerf B.J. The HOPE study: ramipril lowered cardiovascular risk, but vitamin E did not / B.J. Hoogwerf, J.B. Young // *Cleveland Clin. J. Med.* – 2000. – Vol. 67. – P. 287-293.

278. Hornig B. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure / B. Hornig, N. Arakawa, H. Drexler // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 363-368.

279. Iacopino A.M. Pathophysiological relationships between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids / A.M. Iacopino, C.W. Cutler // *J. Periodontol.* – 2000. – Vol.71, №8. – P.1375 -1384.

280. Jalicks L.A. Intracellular free magnesium and high energy phosphates in the perfused normotensive and spontaneously hypertensive rat heart – a ³¹P NMR study / L.A. Jalicks, K.K. Uupta // *Am. J. Hypertension.* – 1991. – Vol. 4.-P. 131-136.

281. Jun-ichikeda. Effects of benidipine along-lasting dihydropyridine-Ca²⁺ channel blocker, on cerebral blood flow autoregulation in spontaneously hypertensive rats / Jun-ichikeda, Yao Kozo, Matsubara Masahiro // *Biol. Pharm. Bull.* – 2006. – Vol. 29, № 11. – P. 2222 – 2225.

282. Kerr J. F. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics / J. F. R. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie // *Br J Cancer.* – 1972. – Vol. 26. – P. 239-257.

283. Kitayama J. Long-term effects of benidipine on cerebral vasoreactivity in hypertensive rats / J. Kitayama, T. Kitazono, H. Ooboshi // *European Journal of Pharmacology.* – 2002. – Vol. 438. – P. 153-158.

284. Kober G. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effect of trimetazidine / G. Kober, T. Buck, H. Sievert // *Eur. Heart J.* – 1992. – Vol. 13. – P. 1109-1115.

285. Kornman K.S. The role of local factors in the etiology of periodontal disease / K.S. Kornman // *Periodontology.* – 2000. – Vol.2, №1. – P. 83-97.

286. Kristek F. Long-term effects of early administered sildenafil and no donor on the cardiovascular system of SHR / F. Kristek, R. Koprdoва, M. Cebova //

Journal of Physiology and Pharmacology. – 2007. – Vol.58, №1. – P.33-43.

287. Kroemer G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death / G. Kroemer, W. El-Deiry, J. Colstein // Cell Death Differ. – 2005. – Vol. 12. – P. 1463-1467.

288. Kroemer G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 / G. Kroemer, L. Galuzzi, P. Vandenabeele // Cell Death Differ. – 2009. – Vol. 16. – P. 1-3.

289. Kroemer G. Mitochondrial control of apoptosis / G. Kroemer, S.A. Susin // Immunol. Today. T,09.Mandic il – 1997.-Vol.18.-P.44-51.

290. Kroemer G. Mitochondrial control of cell death / G.Kroemer, J.C. Reed // Nat. Med. -2000. – Vol.6.-P.513-519.

291. Kroemer G. Pathophysiological implications of mitochondrial cell death control / G. Kroemer // Bull Mem Acad R Med Belg. – 2010. – Vol. 165 (3-4). – P. 205-210.

292. Kuzuya T. Neurophil-inducel myocardial cell damage and active oxygen metabolitas / T. Kuzuya, H. Fuji, S. Hoshida // Jpn. Circ. J. – 1991. – Vol. 55, N. 11. – P. 1127-1131.

293. Labbe K. Cell death in the host response to infection / K. Labbe, M. Saleh // Cell Death Differ. – 2008. – Vol. 15. – P. 1339-1349.

294. Lafont A. Decreased free radical scavengers with reperfusion after coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction / A. Lafont, T.H. Marwick, G.M. Chisolm // Am. Heart J. – 1996. – Vol. 131. – P. 219-223.

295. Leite C.L. Experimental -inducedperiodontitis is vexacerbated in spontaneously hypertensive rats / C.L. Leite, C. A. Redins, E. C. Vasques // Clin. Exp. Hypertens. – 2005. – V.27, №6. – P. 523-525.

296. Levine G.N. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease / G.N. Levine, B. Frei, S.N. Koulouris // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1107-1113.

297. Lindhe S. Textbook of clinical periodontology and implant dentistry / S. Lindhe, T. Karring, N.P. Lang. – Copengagen: Munksgaard, 1997. – 840p.

298. Lewandovski E. D. Metabolic mechanisms associated with angina therapy / E. D. Lewandovski // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 487-489.

299. Lippens S. Cell death in the skin / S. Lippens, E. Hoste, P. Vandenabeele // Apoptosis. – 2009. – Vol. 14 (4). – P. 549-569.

300. Ma X.L. Oxidative inactivation of nitric oxide and endothelial dysfunction in stroke-prone spontaneous hypertensive rats / X.L. Ma, F. Gao, A.H. Nelson // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2001. -\bl. 298, №3. – P. 879-885.

301. Majno G. Apoptosis, oncosis and necrosis. An overview of cell death / G. Majno, I. Joris // Am. J Pathol. – 1995. – Vol. 146. – P. 3-15.

302. Melino G. How many ways to die? How many different models of cell death? / G. Melino, R. A. Knight, P. Nicotera // Cell Death Differ. – 2005. – Vol. 12. – P. 1457-1462.

303. Newman M.G. Carranza's Clinical Periodontology / M.G. Newman, H.H. Takei, F.A. Carranza. – Philadelphia: ELSEVIER, Saunders Inc., 2012. – 826 p.

304. Ohlrich E. J. The immunopathogenesis of periodontal disease / E.J. Ohlrich, M.P. Cullinan, G.J. Seymour // *Aust. Dent. J.* – 2009. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. s2-10
305. Orrenius S. Cell death mechanisms and their implications in toxicology / S. Orrenius, P. Nicotera, B. Zhivotovsky // *Toxicol. Sci.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1131-1137.
306. Parma C. Parodontopathien / C. Parma. – I.A. Verlag, Leipzig, 1960. – 203 s.
307. Progression of destructive periodontal diseases in three urban minority populations: role of clinical and demographic factors / R.G. Craig, J.K. Yip, D. Q. Mijares [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 2003. – Vol. 30, 12. – P. 1075-1083.
308. Pejler G. Mast cell proteases: multifaced regulators of inflammatory disease / G. Pegler, E. Ronberg, E. Waern // *Blood.* – 2010. – Vol. 115 (24). – P. 4981-4990.
309. Periodontitis and cardiovascular disease: floss and reduce a potential risk / Khaled Abou El Fadl, Nivine Ragy, Mona El Batran [et al.] // *Angiology.* – 2011, Vol. 62. – P. 62 – 67.
310. Perlstein M. I. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats / M. I. Perlstein, N. F. Bissada // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 1977. – V. 43, №7. – P. 707 – 719.
311. Russel A.L. A system of classification and scoring for prevalence surveys of periodontal disease / A.L. Russel // *J. Dent. Res.* – 1956. – V.36. – P.922 – 925.
312. Sunano S. Attenuation of intrinsic active tone by endothelium-derived nitric oxide in aorta of spontaneously hypertensive rats with different levels of blood pressure / S. Sunano, E. Sekiguchi, K. Takeuchi // *Clin Exp. Hypertens.* – 1996. – Vol. 18. – P. 873-890.
313. Susic D. Long-term mineralocorticoid receptor blockade reduces fibrosis and improves cardiac performance and coronary hemodynamics in elderly SHR / D. Susic, J. Vagaric, J. Ahn // *Am J Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 175-179.
314. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease / J. Detert, N. Pischon, G.R. Burmester [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2010. – Vol. 12, N 5. – P. 218.
315. Timmermans RB. Angiotensin I receptors and angiotensin N receptors antagonists / RB. Timmermans, R. Wong, A. Chiu // *Pharmacol. Rev.* – 1993. – Vol. 45. – P. 206-251.
316. Ting J. NLRs at the intersection of cell death and immunity / J. Ting, S. B. Willingham, D. T. Bergstrahe // *Nat Rev Immunol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 372-379.
317. Torok J. Functional and structural pattern of arterial responses in hereditary hypertriglyceridemic and spontaneously hypertensive rats in early stage of experimental hypertension / J. Torok, R. Koprdoва, M. Cebova // *Physiol. Res.* – 2006. – Vol.55, № 1. – P. S65-S71.
318. Unger T. The role of rennin-angiotensin system in genetic hypertension: analysis of the impact on blood pressure and cardiovascular disease / T. Unger // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 3-10.

319. Vagaric J. Myocardial fibrosis, impaired coronary hemodynamic and biventricular dysfunction in salt-loaded SHR / J. Vagaric, E. Ffohlich, J. Diez // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P 1503-1509.
320. Valkifahmetoglu H. Death trough a tragedy: mitotic catastrophe / H. Valkifahmetoglu, M. Olsson, B. Zhivotovsky // *Cell Death Differ.* – 2008. – Vol. 15. – P. 1153-1162.
321. Vallance P. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man / P. Vallance, J. Collier, S. Moncada // *Lancet.* – 1989. – Vol. 2. – P. 997-999.
322. Vandenabeele P. Molecular mechanisms of necroptosis: an order cellular explosion / P. Vandenabeele, L. Galluzzi, T. Vandenberghe // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2010. – Vol. 11 (10). – P. 700-714.
323. Veerareddy S. Gender differences in myogenic tone in superoxidodismutase knockout mouse: animal model of oxidative stress / S. Veerareddy, L.M. Cooke C, P. N. Baker // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. 40-45.
324. Yan H. The possible role of hydrogen sulfide on the pathogenesis of spontaneous hypertension in rats / H. Yan, J. Du, C. Tang // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2004. – Vol. 313. – P. 22-27.
325. Zhivotovsky B. Cell cycle and cell death in disease: past, present and future / B. Zhivotovsky, S. Orrenius // *J. Intern Med.* – 2010. – Vol. 268. (5). – P. 395-409.
326. Zhivotovsky B. Cell death mechanisms: cross-talk and role in disease / B. Zhivotovsky, S. Orrenius // *Exp Cell Res.* – 2010. – Vol. 316 (8). – P. 1374-1383.
327. Zicha J. Ontogenetic aspects of hypertension development: analysis in the rats / J. Zicha, J. Kunes // *Physiol. Rev.* – 1999.-Vol. 79. – P. 1227-1282.