

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГАНЧЕВ КИРИЛО СЕРГІЙОВИЧ



УДК: 616.379-008-064:616.314-089.87]-06-092.9

**ПАТОГЕНЕЗ ПОРУШЕННЯ МЕХАНІЗМІВ РЕПАРАЦІЇ  
ПАРОДОНТУ ПІСЛЯ ЕКСТРАКЦІЇ ЗУБУ ЗА УМОВ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Запоріжжя – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Абрамов Андрій Володимирович**, професор кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Хара Марія Романівна**, професор кафедри патологічної фізіології ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

доктор медичних наук, професор **Костенко Віталій Олександрович**, завідувач кафедри патологічної фізіології ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава).

Захист відбудеться « 26 » вересня 2019 р. о 13<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.04 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий « <sup>15</sup> » серпня 2019 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



Т.В. Іваненко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** За даними ВООЗ [ВООЗ, 2016], в світі налічується близько чотириста мільйонів хворих на цукровий діабет (ЦД). За останні 10 років він став причиною смерті більшого числа людей, ніж за всі роки воєн разом узятих [ВООЗ, 2012]. Сьогодні ЦД – це проблема, яка привертає пильну увагу не тільки ендокринологів, а й інших фахівців, в тому числі й стоматологів. Актуальність і соціальна значущість даної проблеми пов'язана із тим, що ранні патологічні зміни відбуваються саме у порожнині рота, і стоматологи стають першими, хто діагностує порушення вуглеводного обміну на підставі не лише характерних скарг, а й певної клінічної картини уражень слизової оболонки та тканин пародонту [Reissmann D. R. et al., 2013; Александров Е.И., 2014; Bhardwaj A. et al., 2019].

У хворих на ЦД відмічено зниження витривалості пародонту із розвитком діабетичної пародонтопатії, прогресує остеопороз, зменшується здатність до регенерації кісткової тканини, формуються запальні зміни слизової оболонки [Новицкая И.К. и др., 2014; Румянцева Е.В. и др., 2014]. Вже за декілька місяців після виявлення ЦД практично всі пацієнти мають ознаки пародонтиту [Bastos A.S. et al., 2011; Badiger A. et al., 2019]. Саме ці проблеми хворих на ЦД стають складною перепоною при плануванні стоматологічних хірургічних маніпуляцій. У роботах багатьох дослідників та лікарів-стоматологів є достатньо свідчень того, що видалення зуба хворому на цукровий діабет може спровокувати запальний процес в порожнині рота [Batista M. J. et al., 2014; Jindal A. et al., 2015]. Більш того, сама процедура нерідко викликає декомпенсацію основного захворювання. Клінічні аспекти цієї проблеми обумовлені значною частотою постекстракційних ускладнень і розвитком гнійно-запальних процесів [Гройзик К.Л., 2014; Power D.J. et al., 2019]. Патогенетичні механізми, що призводять до такої ситуації, протікають за типом синдрому взаємного обтяження. При цьому формується своєрідне «порочне коло», при якому порушення обміну і мікроциркуляції уповільнюють перебіг репаративно-регенеративних процесів в альвеолярній лунці, а запалення, що розвивається, негативно впливає на процеси обміну, посилюючи інсулінову недостатність та ацидоз. Такий симбіоз двох станів створює небезпеку розвитку постекстракційних ускладнень, інфекції щелепно-лицевої ділянки та шиї з ураженням прилеглих тканин [Heilmeier U. et al., 2016]. Визначення механізмів їх формування надасть можливість знизити ризик розвитку ускладнень та розробити патогенетично обґрунтовані методи їх лікування.

Необхідно відмітити, що, незважаючи на багаточисельні дослідження та клінічні спостереження, питання окремих ланок патогенезу перебігу запального процесу на фоні цукрового діабету та ускладнень, що формуються

після видалення зубу, досі залишаються нез'ясованими. Досі є суперечливими уявлення про стан та роль системи монооксиду азоту у механізмах репаративних процесів та кісткового метаболізму на тлі цукрового діабету. Не доведено взаємозв'язок ускладнень, що формуються при цукровому діабеті після хірургічних втручань, із особливостями ізоформного профілю синтази оксиду азоту (NOS), кісткового метаболізму, стану місцевого імунітету та проліферативних процесів у слизовій оболонці ротової порожнини. Саме ці практично важливі й недостатньо вивчені патогенетичні особливості репарації постекстракційної альвеолярної лунки при експериментальному цукровому діабеті в різні періоди після видалення зубу викликають в останній час великий інтерес дослідників і стоматологів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Навчального медико-лабораторного центру та кафедри гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету МОЗ України: «Механізми реакції тканин з різними регенераторними властивостями на ушкодження», 2016–2019 рр. (№ державної реєстрації 0116U005352).

**Мета дослідження:** визначити патогенетичні особливості репаративного компоненту постекстракційної альвеолярної лунки за умов експериментального цукрового діабету в залежності від терміну після екстракції зубу.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити особливості стану системи монооксиду азоту слизової оболонки ротової порожнини в ділянці першого моляру мандибули у щурів після його екстракції на 1-у, 7-у та 14-у добу експериментального цукрового діабету (за вмістом, концентрацією та питомою площею імунореактивного матеріалу до відповідної ізоформи ферменту nNOS, eNOS й iNOS та вмістом нітритів у гомогенаті слизової оболонки).

2. Дослідити особливості стану місцевого імунітету слизової оболонки ротової порожнини щурів експериментальних груп за експресією маркеру макрофагів CD68 в ділянці першого моляру мандибули у щурів після його екстракції на 1-у, 7-у та 14-у добу постекстракційного періоду (за вмістом, концентрацією та питомою площею імунореактивного матеріалу до CD68).

3. Визначити характер проліферативних процесів у слизовій оболонці ротової порожнини щурів експериментальних груп за експресією маркеру проліферації Ki-67 в ділянці першого моляру мандибули у щурів після його екстракції на 1-у, 7-у та 14-у добу постекстракційного періоду (за вмістом, концентрацією та питомою площею імунореактивного матеріалу до Ki-67).

4. Оцінити стан кісткової системи зубо-щелепного апарату у щурів після екстракції першого моляру на 1-у, 7-у та 14-у добу постекстракційного періоду

(за результатами аналізу знімків мандибули та визначенням радіологічної щільності альвеолярних лунок у місці видалення першого моляру, тканин коронки та кореня першого, другого й третього молярів й інтеральвеолярних та інтєррадикулярних кісткових перетинок).

5. Довести патогенетичний зв'язок формування постекстракційних ускладнень на фоні експериментального цукрового діабету від особливостей стану системи монооксиду азоту, спрямованості репаративних процесів та кісткового метаболізму, з'ясувати основні ланки репаративних процесів та механізми їх порушення при екстракції зубу на фоні цукрового діабету.

*Об'єкт дослідження:* постекстракційні репараційні механізми за умов експериментального цукрового діабету.

*Предмет дослідження:* стан структур пародонту та кісткової тканини зубо-щелепного апарату, системи монооксиду азоту та проліферативно-репаративних процесів слизової оболонки в ділянці першого моляру мандибули після його екстракції на фоні експериментального цукрового діабету.

*Методи дослідження:* патофізіологічні, імуногістохімічні, біохімічні, радіологічні, морфо-денситометричні дослідження слизової оболонки в ділянці першого моляру мандибули та її кісткової структури для визначення постекстракційних особливостей проліферативно-репаративних процесів за експериментального цукрового діабету; статистичний аналіз результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на моделі експериментального цукрового діабету дана динамічна комплексна характеристика стану системи монооксиду азоту, вродженої ланки місцевого імунітету та особливостей перебігу репаративних процесів тканин пародонту, визначені особливості стану кісткової тканини мандибули, мінералізації емалі й дентину молярів без екстракції зубу та в різні періоди після його видалення.

Вперше визначено, що у слизовій оболонці ротової порожнини щурів із цукровим діабетом формується ізформний дисбаланс ферменту NOS, відмічаються нижчі вихідні значення вмісту та концентрації nNOS та eNOS, але значно вищі – iNOS, на фоні високого вихідного рівню нітритів, концентрація яких зростає після екстракції зубу тільки на 7-у добу, залишаючись сталою до 14-ї доби.

Розширені наукові поняття щодо чисельності CD68-імунопозитивних макрофагів та особливостей проліферативних процесів в слизовій оболонці ротової порожнини після екстракції зубу у щурів з цукровим діабетом, які вказують на те, що цим процесам притаманна розповсюджена макрофагальна інфільтрація та висока проліферативна активність фібробластів. При цьому, через 1-у добу після екстракції зубу кількість макрофагів практично не збільшується і стає високою з 7-ї до 14-ї доби постекстракційного періоду, в той час як проліферативна активність фібробластів суттєво збільшується одразу

після видалення зубу, продовжує зростати і сягає максимальних значень на 14-у добу постекстракційного періоду.

Подальшого розвитку набуло положення щодо особливостей радіологічної щільності тканин інтеральвеолярних та інтєррадикулярних кісткових перетинок, коронок та коренів першого, другого й третього молярів. Доведено, що в кістковій тканині мандибули цукровий діабет створює умови до посилення резорбтивних процесів, які характеризуються низькими значеннями радіологічної щільності в області кореня 1-го моляру в 2,27 рази, але високими – в ділянці інтеральвеолярно-радикулярних перетинок всіх трьох нижніх молярів, при цьому загоєння альвеолярної лунки після видалення зубу відбувається неефективно через порушення резорбційно-репаративних взаємин.

**Практичне значення одержаних результатів.** Робота є фундаментальним дослідженням. Її результати розширюють наукові уявлення про патогенетичні особливості стану кісткової тканини мандибули, системи монооксиду азоту, вродженої ланки місцевого імунітету та особливостей перебігу регенерації м'яких тканин пародонту постекстракційної альвеолярної лунки та прилеглих молярів за умов експериментального цукрового діабету в залежності від терміну після екстракції зубу. Отримані результати характеризують динаміку формування та прогресування постекстракційних ускладнень на тлі стійкої гіперглікемії.

Запропонований розрахунковий імунорегуляторний індекс за вмістом CD68 та Ki-67 може застосовуватися для характеристики спрямованості та балансу регенеративного процесу в слизовій оболонці ротової порожнини.

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі загальної патофізіології ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедрі патофізіології Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедрі патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі загальної та клінічної патофізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням автора, науковим керівником визначені тема і складена програма дослідження. Дисертант особисто виконав патентно-інформаційний пошук і аналіз літератури, а також патофізіологічні, імуногістохімічні, біохімічні, радіологічні й морфо-денситометричні дослідження матеріалу всіх щурів; провів статистичний аналіз отриманих даних, систематизував та

інтерпретував отримані результати; написав всі розділи дисертації; сформулював висновки.

**Апробація результатів дисертації** відбулась на засіданні кафедр патологічної фізіології; патологічної анатомії і судової медицини; нормальної фізіології; мікробіології, вірусології та імунології; анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії; гістології, цитології та ембріології; пропедевтичної та хірургічної стоматології Запорізького державного медичного університету МОЗ України 21.05.2019 р.

Основні положення роботи були представлені та обговорені на: всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 50-річчю кафедри патологічної анатомії та кафедри патофізіології ЗДМУ (Запоріжжя, 2015); 70-й науковій конференції студентів-медиків з міжнародною участю «Актуальные проблемы современной медицинской науки» (Самарканд, 2016); Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю: «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції (Харків, 2016); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 105-річчю від дня народження професора Я.Д. Кіршенבלата (Чернівці, 2017); всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації», присвяченій 50-річчю заснування ЗДМУ (Запоріжжя, 2018); VII пленумі українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичній конференції, присвячених 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР проф. М.А. Зайка (Полтава, 2018); 20-му з'їзді Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка (Київ, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання) (Харків, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до сучасної медицини і фармації» (15-16 травня 2019 р., м. Харків), 20-му з'їзді Українського фізіологічного товариства з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка (Київ, 2019).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць: 6 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 2 статті у журналах, які індексуються міжнародними наукометричними базами; та 9 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських з'їздах та науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 169 сторінках машинопису і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків.

Робота ілюстрована 39 рисунками та 11 таблицями. Список літератури містить 191 джерело (55 кирилицею та 136 латиницею).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження проведені на 120 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar віком 8-10 місяців. Тварин утримували у стандартних умовах віварію. Всі експерименти здійснювалися в суворій відповідності з національними «Спільними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з директивою Ради 2010/63EU Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 року з захисту тварин, що використовують для наукових цілей (Council Directive 2010/63EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes). Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету МОЗ України (протокол № 7 від 8.05.2019 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Експериментальні щури були розподілені на вісім груп по 15 тварин у кожній:

- група «Контроль-0» – інтактні щури без екстракції зубу.
- «Контроль-1» – тварини, яким було проведено екстракцію першого нижнього моляру під тіопенталовим наркозом (доза 40 мг/кг) із додатковою місцевою інфільтраційною анестезією «Убістезином» (3М Дойчланд ГмбХ, Німеччина). Виводили тварин з експерименту на першу добу після екстракції зубу під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг ваги, внутрішньочеревинно).
- «Контроль-7» та «Контроль-14», проводилась аналогічна екстракція зубу, з експерименту виводили тварин на сьому та чотирнадцяту добу відповідно.
- «Діабет-0» – щури, яким моделювали експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) введенням внутрішньочеревинно одноразово стрептозотоцину (SIGMA Chemical, США) в дозі 50 мг/кг, розчинного у 0,5 мл 0,1 М цитратного буферу (рН 4,5) *ex tempore*. З експерименту тварин виводили через 21 добу (концентрація глюкози  $22,65 \pm 0,88$  мМ/л), екстракцію зубу не проводили.
- «Діабет-1», «Діабет-7» та «Діабет-14» – щури, яким після індукції ЕЦД на 21-у добу було проведено екстракцію першого нижнього моляру праворуч за попередньо описаним методом. Тварин виводили з експерименту на першу, сьому та чотирнадцяту добу відповідно після екстракції зубу.

Для детального вивчення особливостей перебігу та механізмів формування ускладнень після екстракції зубу на тлі цукрового діабету було проведено комплекс імуногістологічних, радіографічних та біохімічних досліджень, а саме:



Для встановлення особливостей та залежностей формування постекстракційних ускладнень були проаналізовані та досліджені наслідки видалення зубу у щурів із ЕЦД на 1-у, 7-у та 14-у добу постекстракційного періоду шляхом щоденного спостереження протягом 1-14 днів (термін спостереження залежав від характеристики групи: проводилось щоденне зважування, на 1-у, 7-у та 14-у добу після екстракції зуба бралася кров зі стегнової вени для біохімічних досліджень (визначали концентрацію глюкози за допомогою стандартних тест-смужок Test Strip II на глюкометр Glucocard (ARKRAY Inc., Японія), креатиніну, сечовини на біохімічному автоматичному аналізаторі Prestige-24i (Японія), здійснювався збір сечі для визначення рН за допомогою візуальних тест-смужок «рН-тест» (ПВП «Норма», м. Київ), проводився зовнішній огляд постекстракційної лунки.

Для аналізу стану системи монооксиду азоту тканин пародонту щурів із ЕЦД після видалення зубу, визначення у них особливостей ізоформного профілю ферменту NOS та концентрацію кінцевого метаболіту NO (нітритів) було проведено у гістологічних зрізах м'яких тканин пародонту кількісне імуногістохімічне дослідження концентрації, вмісту та питомої площі розподілу ізоформ ферменту nNOS, eNOS і iNOS та визначено вміст нітритів за методом Грися у гомогенатах слизової оболонки з регіону видалення зубу. Для цього одразу після декапітації тварин мандибулу дезартикулювали зі скронево-нижньощелепних суглобів, пересікали симфіз та відсепарували м'які тканини пародонту з латеральної поверхні щік молярної частини та внутрішньої язичної поверхні у ділянці 1-го моляру. Після стандартної гістологічної обробки видалених фрагментів на ротаційному мікромомі MICROM HM325 (Microm, Німеччина) виготовляли серійні 5 мкм зрізи та розподіляли на три групи: першу інкубували з кролячими IgG до nNOS (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:200; другу – з кролячими IgG до eNOS (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:200; третю – з мишачими IgG до iNOS, кон'юговану з FITC (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:64. Алгоритм імуногістохімічного дослідження виконувався згідно з стандартним протоколом виробника антитіл (Santa Cruz Biotechnology, USA). Мікрозображення м'яких тканин пародонту, які було отримано на мікроскопі AXIOSKOP, через високочутливу відеокамеру COHU 4922 (COHU Inc., США) вводилося в комп'ютерну систему цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина) із використанням високоемісійного світлофільтру 38 HE (Zeiss, Німеччина) при спектрі збудження 450-490 нм, спектрі емісії – 500-550 нм. Введені зображення з імунофлюоресценцією оцифровували за денситометричною шкалою з 256 градаціями сірого кольору. В отриманих мікрозображеннях в інтерактивному режимі проводилося визначення зони значущої флуоресценції на яку накладалася «маска». Аналіз

зображення проводився за допомогою пакета прикладних програм VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Німеччина). В ході автоматичного оцифрування зображення визначали: відносну площу імунореактивного матеріалу (%) до однієї з ізоформ NOS, відносно площі «маски» (100%), вміст і концентрацію ферменту в питомій площі, яку займає імунореактивний матеріал до відповідної ізоформи NOS. Дослідженню підлягали не менше ніж 50 полів зору з кожної серії.

*Для дослідження стану вродженої ланки місцевого імунітету, особливостей протікання репаративних процесів в різні терміни постекстракційного періоду було проведено імуногістохімічне визначення рівня проліферації клітин (за експресією Ki-67) та концентрації і вмісту CD68-позитивних макрофагів у слизовій оболонці в ділянці першого моляру мандибули у щурів. Для дослідження експресії CD68 проводилося імуногістохімічне забарвлення первинними кролячими IgG до CD68 (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:200 та вторинними мишачими IgG до повної молекули IgG кроля, кон'югованими з FITC (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:64. Для оцінки проліферативної активності тканин пародонту підготовлені зрізи інкубували в холодовій камері зі специфічними первинними антитілами до Ki-67 (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:200 та подальшої експозиції у термостаті із вторинними антитілами кон'югованими із FITC (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:64 за стандартною методикою та імуногістохімічним протоколом виробника. Введення зображень у комп'ютерну систему та їх аналіз здійснювався аналогічно методу дослідження ізоформного профілю ферменту NOS.*

*Для оцінки стану кісткової тканини зубо-щелепного апарату та мінералізації твердих тканин молярів у щурів експериментальних груп було проаналізовано радіовізіографічні знімки правої напівмандибули та визначено радіологічну щільність альвеолярної лунки видаленого 1-го моляру, коронок молярів та їх коренів, інтеральвеолярних й інтєррадикулярних кісткових перетинок альвеолярного частини на 1-у, 7-у та 14-у добу після видалення зубу. Радіографічні знімки напівмандибули щурів були зроблені після виведення тварин у відповідні періоди з експерименту шляхом одномоментної декапітації під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг ваги). Щелепні кістки негайно відділяли від голови тварини, видаляли м'які тканини і розміщували в холодному розчині NaCl 0,9 %. Візіографію напівмандибули проводили не пізніше ніж через 2-3 години після виділення макропрепарату. Знімки напівмандибул були отримані за допомогою комп'ютерного 3D томографа для проведення конусно-променевої томографії Panoura 18S Panoramic 3D (Японія). Для цифрового аналізу зображення та визначення радіографічної щільності (radiographic*

density – RD) тканин напівмандибули й твердих тканин молярів на отриманих знімках в інтерактивному режимі виділялися «зони інтересу» (area of interest) відповідні альвелярній лунці видаленого 1-го моляра, коронки 1-го, 2-го і 3-го молярів їх коренів і кісткових перетинок альвеолярної частини (інтеральвеолярним та інтєррадикулярним перетинкам (ІАРП)). Підготовлені зображення обраховувались за допомогою програмного забезпечення AxioVision 4.8.2 (Carl Zeiss, Німеччина) та Excel 7.0. Дослідженню підлягали 15 знімків правих напівмандибул з кожної експериментальної групи (рис. 1).

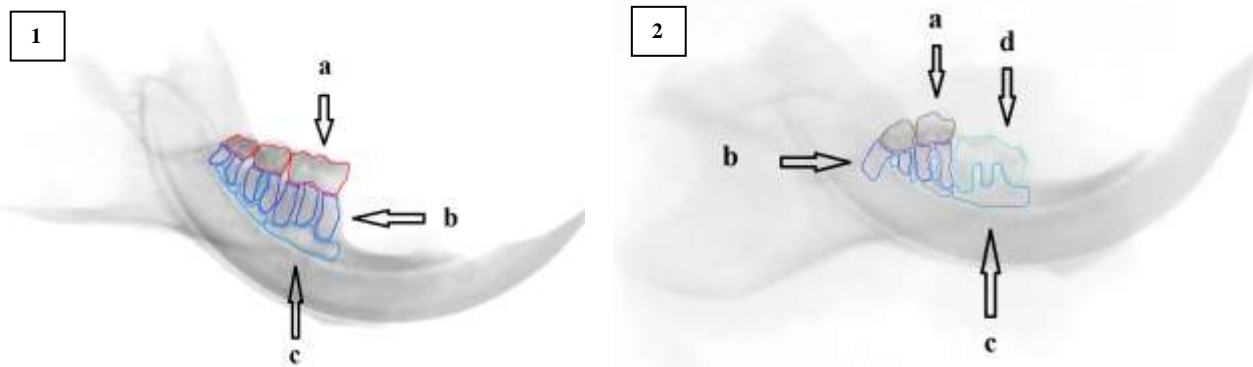


Рисунок 1 – Радіографічний знімок правої напівмандибули щурів до (1) та після екстракції зубу (2)

Примітка. Позначення «зон інтересу» для цифрового аналізу радіографічної щільності досліджуваних показників: коронка зуба – а, корінь зуба – б, інтеральвеолярні та інтєррадикулярні перетинки – с, зона альвеолярної лунки – d

*Статистична обробка отриманих результатів* проводилась на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., США, ліцензія № AXXR712D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки ( $M$ ), її середньоквадратичного відхилення і помилки середньої ( $m$ ). Для виявлення достовірності відмінностей результатів досліджень в експериментальних і контрольних групах щурів проводили обчислення коефіцієнта Ст'юдента ( $t$ ), після чого визначали ймовірність відмінності вибірок ( $p$ ) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Ст'юдента. Достовірними вважали значення, для яких  $p_{St} < 0,05$ .

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

На першому етапі дослідження було проведено спостереження за динамікою вагових характеристик, біохімічних параметрів, рівнем глікемії та ускладнень, що формуються при цукровому діабеті на тлі видалення зубу у тварин в різні періоди спостереження (табл. 1).

Таблиця 1 – Динаміка ваги та біохімічних параметрів у постекстракційному періоді у щурів експериментальних груп (M±m)

Досліджувані показники	Експериментальні групи	
	Контроль (n=15)	Діабет (n=15)
До екстракції		
Вага тварин, г	248,1±6,35	198,1±4,89 <sup>1</sup>
Глюкоза плазми, мМ/л	4,06±0,22	22,65±0,88 <sup>1, 2</sup>
Креатинін плазми, мкМ/л	57,3±2,28	83,46±3,9 <sup>1</sup>
Сечовина плазми, мкМ/л	4,61±0,24	9,55±0,57 <sup>1</sup>
рН сечі	6,9±0,12	5,6±0,09 <sup>1</sup>
1-а доба постекстракційного періоду		
Вага тварин, г	230,5±5,26	185,0±5,91 <sup>1</sup>
Глюкоза плазми, мМ/л	4,24±0,2	24,46±1,01 <sup>1</sup>
Креатинін плазми, мкМ/л	60,7±1,52	99,21±4,22 <sup>1</sup>
Сечовина плазми, мкМ/л	4,93±0,25	10,4±0,42 <sup>1</sup>
рН сечі	6,85±0,14	4,85±0,1 <sup>1</sup>
7-а доба постекстракційного періоду		
Вага тварин, г	233±7,26	178,4±4,95 <sup>1</sup>
Глюкоза плазми, мМ/л	4,44±0,17	24,2±0,93 <sup>1</sup>
Креатинін плазми, мкМ/л	63,2±2,48	93,53±3,36 <sup>1</sup>
Сечовина плазми, мкМ/л	4,71±0,23	10,69±0,67 <sup>1</sup>
рН сечі	7,0±0,12	4,65±0,18 <sup>1</sup>
14-а доба постекстракційного періоду		
Вага тварин, г	235±7,3	144,5±2,44 <sup>1, 2</sup>
Глюкоза плазми, мМ/л	4,09±0,24	27,3±0,9 <sup>1, 2</sup>
Креатинін плазми, мкМ/л	64,3±2,31	110,52±4,9 <sup>1</sup>
Сечовина плазми, мкМ/л	5,37±0,28	15,59±1,11 <sup>1</sup>
рН сечі	7,1±0,14	4,45±0,15 <sup>1</sup>

Примітка. (<sup>1</sup>) – достовірні відмінності параметрів ( $p_{st} < 0,05$ ) відносно відповідного контролю

Було визначено, що видалення зубу щурам на тлі цукрового діабету істотно обтяжує стан тварин. Спостерігалось прогресивне збільшення рівня глікемії, зниження ваги щурів, відмічалось суттєве підвищення плазмового рівня креатиніну і сечовини із розвитком ацидозу (див. табл. 1).

Постекстракційні ускладнення у тварин з ЕЦД розвивалися безпосередньо після проведення операції та протягом першої доби (ранні), тоді як віддалені – частіше – з 3-4-ї доби. В контролі в невеликій кількості відмічалися ранні кровотечі, серед віддалених ускладнень були поодинокі кровотечі. Зовсім інша картина формування ускладнень після видалення зубу

спостерігалася у щурів із ЕЦД. Так майже у кожного щура спостерігалися ті чи інші ранні ускладнення, які з часом не тільки не зменшувалися, а, навпаки, наростали, їх характер на 7-14 доби змінювався через активний розвиток запальних процесів (рис. 2).

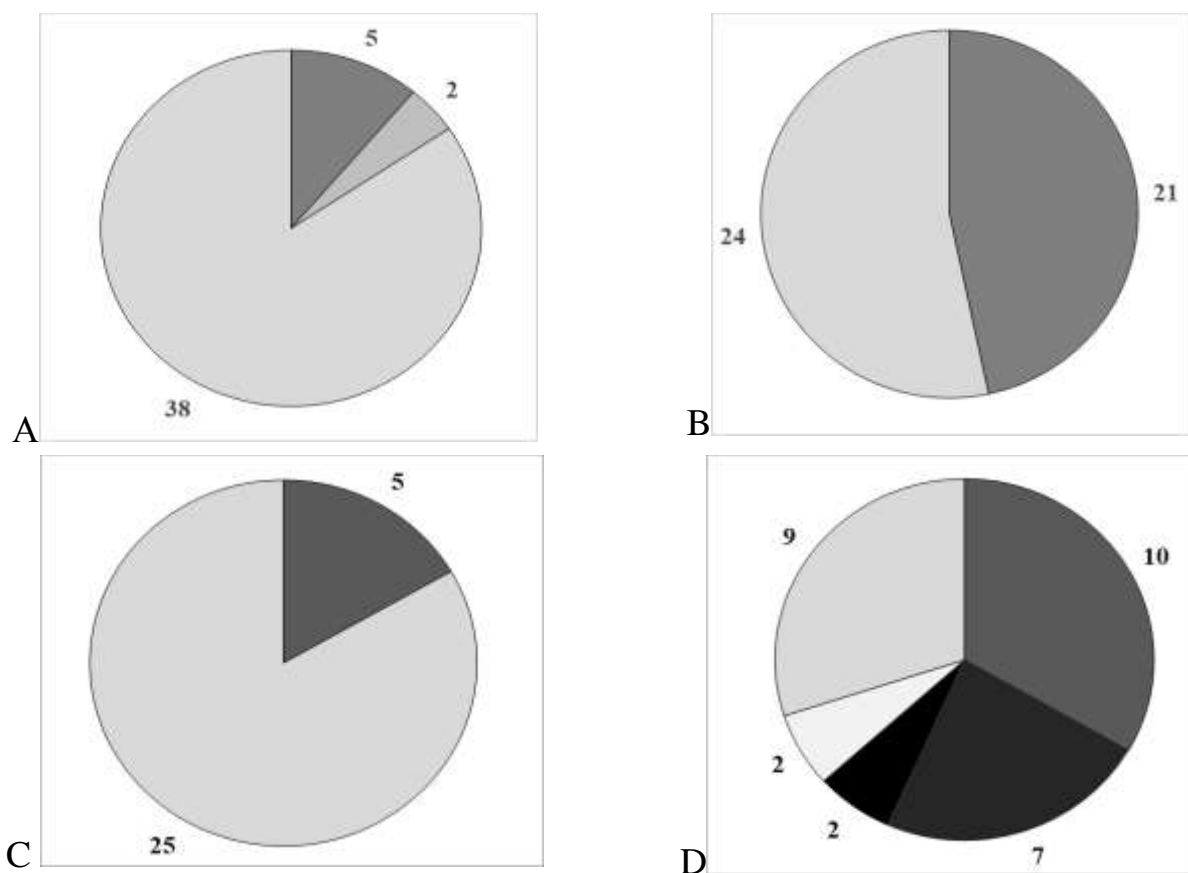


Рисунок 2 – Ранні (А, В) та віддалені (С, D) ускладнення, що пов'язані із патологією постекстракційної альвеолярної лунки у контрольних щурів (А, С) та тварин із ЕЦД (В, D)

Примітка. Позначення відповідають легенді: А, В: – тривала кровотеча, – рясна кровотеча, – без ускладнень; С, D: – віддалена кровотеча, – абсцес, – флегмона, – остеомиєліт, – без ускладнень

Значна кількість та тяжкість ускладнень після видалення зубу на тлі цукрового діабету за думкою більшості дослідників [Беляков Ю.А., 2014; Kanazawa I., 2015] пов'язано із руйнуючим впливом хронічної гіперглікемії на нейротрофічні та репаративні процеси, порушення яких через сформовані нейропатію, мікро- та макроангіопатії стають вагомим підґрунтям їх розвитку [Shi Y. et al., 2017]. Більшість дослідників відмічають [Колесник Ю.М. та ін., 2005; E.D. Costa et al., 2016], що для адекватної трофіки, іннервації та репарації тканин при фізіологічних й патологічних станах важливим є спроможність медіаторних та регуляторних систем, особливо системи NO. Однак виявилось, що універсальний газотрансмітер NO чинить різноспрямовані ефекти, а його

функціональна значущість істотно відрізняється та залежить не тільки від кількісних характеристик. Доведено зв'язок ефектів NO від типу, співвідношення та локалізації ізоформ NOS, що його утворюють [Ishioka M. et al., 2014; Stancic A. et al., 2018].

Підтвердженням цієї думки стали результати порівняльного аналізу показників експресії ізоформ NOS у тканинах пародонту щурів експериментальних груп. Так, у контрольних тварин більш представленою за вмістом та концентрацією була eNOS, тоді як у щурів із ЕЦД відмічено нижчі вихідні значення конститутивних ізоформ NOS, але вищі iNOS (рис. 3 та 4). Вихідний рівень нітритів у них також майже у 2,5 рази був вищим.

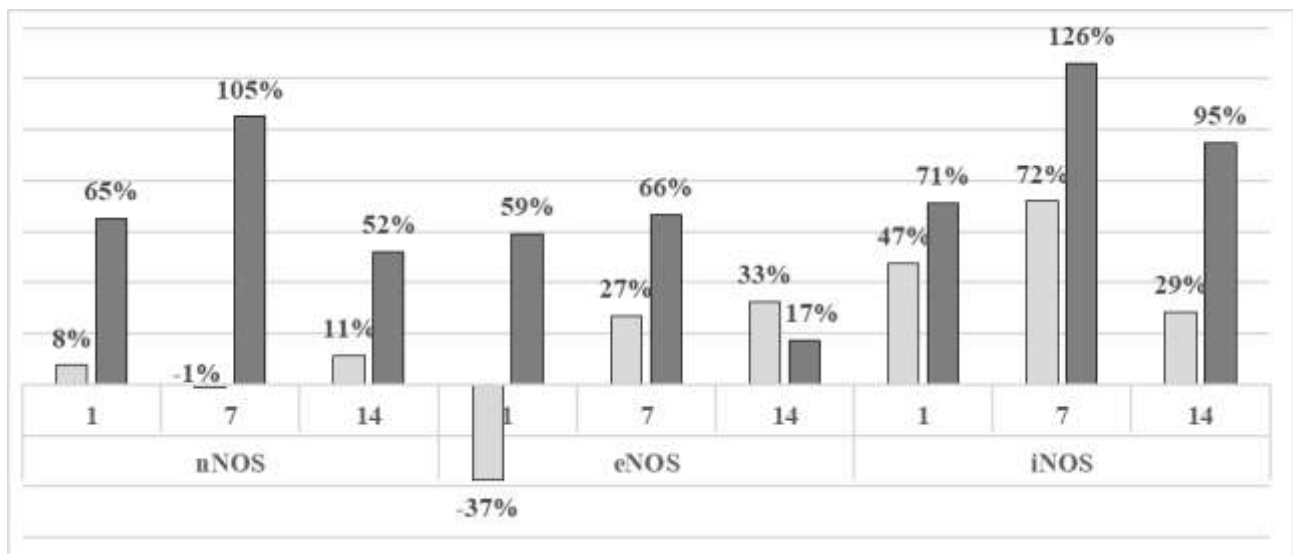


Рисунок 3 – Вміст імунореактивного матеріалу до ізоформ NOS у пародонті щурів експериментальних груп у різні терміни після екстракції зубу, % від рівня контролю

Примітка: □ – Контроль, ■ – Діабет

Після екстракції зубу в групі контрольних щурів на 1-у добу відбулося очікуване зменшення концентрації eNOS та nNOS із підвищенням експресії iNOS; 7-а доба характеризувалася помірним зниженням вмісту nNOS, але підвищенням eNOS та iNOS. Заключний постекстракційний період – 14-а доба показала збільшення вмісту nNOS та суттєве підвищення експресії eNOS. Разом з цим, на фоні ЕЦД екстракція зубу показала помірне збільшення показників експресії eNOS та nNOS з 1-ї до 7-ї доби із зниженням на 14-у добу. Показники експресії iNOS на 1-у та 7-у добу збільшувалися більш ніж у 2 рази, однак очікуваного зниження її експресії на 14-у добу, як у контролі, не відбулося (див. рис. 3 та 4), що слід розглядати, як можливий показник пролонгації запальної реакції через надмірну вторинну альтерацію надлишком NO [Stavniichuk R. et al., 2014].

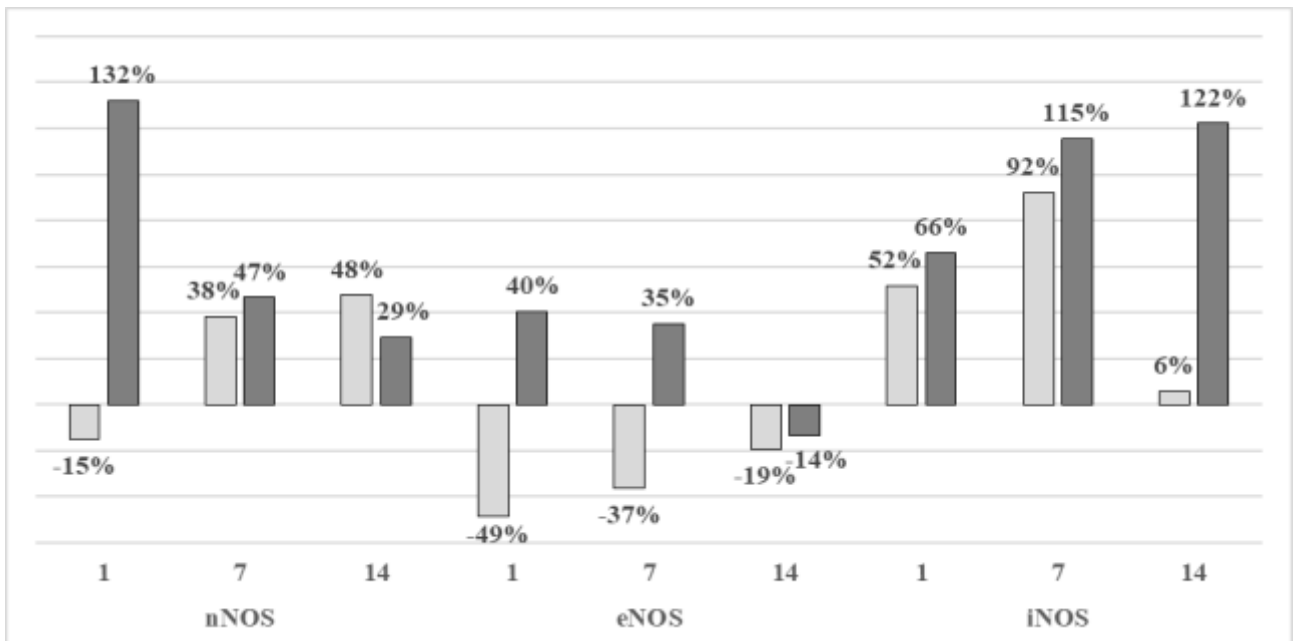


Рисунок 4 – Концентрація імунореактивного матеріалу до ізоформ NOS у пародонті щурів експериментальних груп у різні терміни після екстракції зубу, % від рівня контролю

Примітка: □ – Контроль, ■ – Діабет

Аналіз проліферативно-репаративних взаємин показав, що в інтактному пародонті практично відсутні макрофаги та дуже низька проліферативна активність, при ЕЦД, навпаки, спостерігалися вихідна значна дифузна інфільтрація CD68-імунопозитивними клітинами та висока експресія Ki-67. За добу після видалення зубу у контрольних щурів та тварин із ЕЦД вміст ІРМ до білку CD68 достовірно не змінювався, тоді як експресія Ki-67 – суттєво зростала. 7-а доба показала збільшення параметрів експресії до CD68 та Ki-67 в контролі більш ніж на третину, але незначно при діабеті. 14-а доба в контролі показала зниження CD68 та Ki-67, тоді як при ЕЦД площа ІРМ до CD68 ставала дещо більшою, що можна розглядати, як важливий показник пролонгації запального процесу із поширенням інфільтрації тканин пародонту активованими макрофагами. У цей же період – 14-у добу показники експресії Ki-67 у тварин з ЕЦД не зменшувалися, як у тварин контрольної групи, а, навпаки, збільшувалися. Так, при порівнянні із відповідним контролем (14-а доба) вміст Ki-67 у 2,26 разів та концентрація у 2,4 рази були вищими. Порівнюючи показники експресії Ki-67 із значеннями тварин з ЕЦД попереднього терміну (7-а доба) встановлено їх переважання майже на третину. Результат проведеного дослідження показав, що при цукровому діабеті після видалення зубу висока вихідна проліферативна активність клітин пародонту зберігається та навіть стає ще більшою протягом тривалого часу. Однак ефективність такої проліферації низька, ремоделювання альвеолярної лунки не завершується через постійне підтримання запального процесу, про що свідчили

високий вміст iNOS та збільшена чисельність CD68-імунопозитивних клітин.

Проведений аналіз рентгенівських знімків напівмандибул показав, що сформований цукровий діабет у щурів навіть без хірургічних втручань призводить до посилення резорбтивних процесів в кістковій тканині, що проявлялося зниженням RD в області кореня 1-го моляру й ІАРП всіх трьох нижніх молярів (табл. 2).

Таблиця 2 – Радіографічна щільність тканин мандибули після екстракції зубу у щурів експериментальних груп ( $M \pm m$ )

Контрольні групи		Радіографічна щільність, уОд			
Щури із ЕЦД		Без екстракції, n=15	1-доба після екстракції, n=15	7-доба після екстракції, n=15	14-доба після екстракції, n=15
1-й моляр	коронка зубу	0,518±0,011 <b>0,509±0,008</b>	альвеолярна лунка 1-го моляру		
	корінь зубу	0,469±0,014 <b>0,425±0,009</b>	0,172±0,006 <sup>1</sup> <b>0,187±0,005<sup>1</sup></b>	0,182±0,006 <sup>1</sup> <b>0,198±0,007<sup>1</sup></b>	0,280±0,006 <sup>1,2</sup> <b>0,154±0,008<sup>1,2</sup></b>
	ІАРП	0,408±0,012 <b>0,320±0,006</b>	0,247±0,008 <sup>1</sup> <b>0,391±0,016</b>	0,356±0,012 <sup>1,2</sup> <b>0,387±0,009<sup>1,2</sup></b>	0,367±0,015 <sup>1</sup> <b>0,291±0,009<sup>1,2</sup></b>
	коронка зубу	0,527±0,018 <b>0,515±0,009</b>	0,432±0,011 <sup>1</sup> <b>0,521±0,008</b>	0,508±0,012 <sup>2</sup> <b>0,496±0,011<sup>1,2</sup></b>	0,522±0,011 <b>0,458±0,008<sup>2</sup></b>
2-й моляр	корінь зубу	0,481±0,017 <b>0,476±0,015</b>	0,450±0,012 <b>0,485±0,013</b>	0,463±0,009 <b>0,427±0,012<sup>1,2</sup></b>	0,471±0,013 <b>0,356±0,009<sup>1,2</sup></b>
	ІАРП	0,392±0,016 <b>0,325±0,006</b>	0,315±0,007 <sup>1</sup> <b>0,396±0,007<sup>1</sup></b>	0,368±0,009 <sup>2</sup> <b>0,318±0,019</b>	0,370±0,012 <b>0,269±0,007<sup>1,2</sup></b>
	коронка зубу	0,511±0,016 <b>0,491±0,009</b>	0,484±0,012 <b>0,472±0,017</b>	0,499±0,014 <b>0,469±0,013</b>	0,492±0,014 <b>0,481±0,008</b>
3-й моляр	корінь зубу	0,474±0,014 <b>0,478±0,013</b>	0,435±0,015 <b>0,453±0,013</b>	0,455±0,016 <b>0,476±0,011</b>	0,467±0,009 <b>0,411±0,013<sup>1,2</sup></b>
	ІАРП	0,384±0,014 <b>0,316±0,014</b>	0,341±0,012 <sup>1</sup> <b>0,374±0,015<sup>1</sup></b>	0,369±0,014 <b>0,275±0,011<sup>1,2</sup></b>	0,397±0,015 <b>0,269±0,011<sup>1</sup></b>

Примітка 1. (<sup>1</sup>) Достовірні відмінності показників груп після видалення зубу ( $p_{st} < 0,05$ ) відносно відповідного «Контроль-0» та «Діабет-0»

Примітка 2. (<sup>2</sup>) Достовірні відмінності показників груп після видалення зубу ( $p_{st} < 0,05$ ) відносно відповідної групи попереднього терміну

Встановлений факт попередньо сформованої остеопенії при ЦД багато дослідників розглядають як один з головних несприятливих факторів, що впливає на перебіг післяопераційного періоду у хворих. Так за результатами



численних клінічних спостережень та експериментальних досліджень у хворих на ЦД були виділені патологічні зміни кісткової тканини, істотні мікроциркуляторні розлади та нейротрофічні порушення. При цьому вважають, що остеопенія та остеопороз, як найбільш розповсюджені патологічні зміни кісткової тканини, носять дифузний характер, оскільки «страждають» як губчасті, так і трубчасті кістки [Фомичев Е.В. и др., 2014].

Видалення зубу контрольним щурам супроводжувалось динамічними змінами RD не тільки в області екстракції, запальний процес зачіпав оточуючі 2-й та 3-й моляри, призводячи до зниження радіологічної щільності в ділянках ІАРП. У щурів з ЕЦД навпаки відбувалося підвищенням RD в зоні ІАРП 1-го, 2-го та 3-го молярів, що, ймовірно, було пов'язано із виразним набряком. На 7-у добу у контрольних щурів рання резорбтивна фаза місцевої запальної реакції закінчувалась, тоді як у тварин з діабетом вона продовжувалась та характеризувалась зниженням радіологічної щільності в області ІАРП 2-го й 3-го молярів та у ділянці кореня 2-го моляра на 13,5%. 14-а доба спостереження показала в контролі завершення, а при діабеті пролонгацію запального процесу тому що відбулося зниження показника RD в області альвеолярної лунки та ІАРП 1-го моляра, коронки та кореня 2-го моляру та кореня 3-го моляру (див. табл. 2).

Ґрунтуючись на даних літератури та проведених досліджень можна стверджувати, що у патогенезі формування ускладнень при ЦД після хірургічних втручань, ключову роль відіграють порушення стану локальної системи монооксиду азоту слизової оболонки із надмірним утворенням iNOS, що у поєднанні із макрофагальною інфільтрацією CD68-імунопозитивними клітинами, пролонгує вторинну альтерацію, порушує васкуляризацію та іннервацію тканин. Результатом цього стає хронізація запального процесу, неефективна проліферація із порушенням резорбційно-репаративних взаємин та кісткової мінералізації.

## ВИСНОВКИ

Цукровий діабет являє собою стоматологічну проблему, оскільки впливає на стан зубо-щелепної системи. До теперішнього часу недостатньо вивчені механізми розвитку ускладнень після екстракції зубів у хворих на цукровий діабет, зважаючи на особливості стану системи монооксиду азоту, місцевого імунітету, спрямованості репаративних процесів та кісткового метаболізму. Не з'ясовані основні ланки репаративних процесів та механізмів їх порушення при екстракції зубу на тлі цукрового діабету. В дисертаційній роботі вирішується актуальне питання сучасної патологічної фізіології щодо патогенетичних особливостей репаративного компонента постекстракційної альвеолярної лунки за умов експериментального цукрового діабету в залежності від терміну після екстракції зубу.

1. У тканинах пародонту контрольних щурів більш представленою за вмістом, концентрацією та питомою площею є eNOS, в той час, як у щурів із експериментальним цукровим діабетом відмічено нижчі вихідні значення конститутивних NOS (ендотеліальної та нейрональної), але вищі – iNOS. Постекстракційний період в групі контрольних щурів має типовий перебіг, характеризується на 1-у добу підвищенням рівня нітритів у 1,8 раз, зменшенням концентрації eNOS та pNOS із підвищенням експресії iNOS; на 7-у добу визначається помірне зниження концентрації нітритів та вмісту pNOS, але підвищення вмісту eNOS та iNOS. На 14-у добу у заключному постекстракційному періоді має місце подальше зниження рівня нітритів та iNOS на фоні збільшення вмісту pNOS та суттєвого підвищення експресії eNOS.

2. Екстракція зубу на тлі експериментального цукрового діабету характеризується помірним збільшенням показників експресії eNOS та pNOS з 1-ї до 7-ї доби із зниженням цих показників на 14-у добу. Показники експресії iNOS на 1-у та 7-у добу збільшуються більш ніж у 2 рази, однак очікуваного зниження її експресії на 14-у добу, як у контролі, не відбувається. Рівень нітритів, через високу вихідну концентрацію у м'яких тканинах пародонту, на 1-у добу постекстракційного періоду не змінюється, 7-а доба характеризується достовірним зростанням їх концентрації на 20,3% і залишається сталою до 14-ї доби.

3. У інтактному пародонті практично відсутні CD68-імунопозитивні макрофаги, при експериментальному цукровому діабеті, навпаки, спостерігається вихідна значна дифузна інфільтрація. Через добу після видалення зубу у контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом вміст та концентрація імунореактивного матеріалу до CD68 достовірно не змінюються; на 7-у добу після екстракції зубу у контрольних тварин показники експресії CD68 збільшуються більш ніж на третину, а у щурів з експериментальним цукровим діабетом – збільшуються тільки на 13%; на 14-у добу у контрольних тварин показники експресії CD68 знижуються, а у щурів з цукровим діабетом спостерігається достовірне збільшення площі експресії на 6,2% порівняно із відповідним контролем.

4. У щурів контрольної групи без екстракції зубу проліферативна активність у м'яких тканинах пародонту дуже низька, візуально виявляються поодинокі клітини із експресією Ki-67. При експериментальному цукровому діабеті, навпаки, у пародонті характерна висока проліферативна активність переважно фібробластів. Екстракція зубу контрольним щурам призводить до підвищення експресії Ki-67 вже на 1-у добу постекстракційного періоду, показники досягають пікових значень на 7-у добу із їх зниженням на 14-у добу. Екстракція зубу тваринам із експериментальним цукровим діабетом вже на 1-у добу призводить до суттєвого підвищення експресії Ki-67, з 7-ї до 14-ї доби показники

експресії Ki-67 не зменшуються, а збільшуються, перевищуючи показники 7-ї доби майже на третину, а у порівнянні з 14-денним контролем інтенсивність експресії збільшується більш ніж у 2 рази за вмістом та концентрацією.

5. У щурів групи контролю без екстракції зубу відсутні достовірні відмінності радіологічної щільності тканин інтеральвеолярних та інтєррадикулярних кісткових перетинок, коронок та коренів першого, другого й третього молярів. Видалення їм зубу супроводжується динамічними змінами радіологічної щільності не тільки в зоні екстракції, запальний процес розповсюджується на 2-й та 3-й моляри, призводячи до зниження радіологічної щільності в ділянках інтеральвеолярних та інтєррадикулярних кісткових перетинок зубів. За цих умов, рання резорбтивна фаза місцевої запальної реакції закінчується до 7-ї доби постекстракційного періоду і змінюється до 14-ї доби на репаративну фазу, яка характеризується відновленням показника радіологічної щільності до вихідних значень.

6. Сформований цукровий діабет у щурів навіть без хірургічних втручань призводить до посилення резорбтивних процесів в кістковій тканині мандибули, що проявляється зниженням радіологічної щільності в зоні кореня 1-го моляру й інтєррадикулярних та інтеральвеолярних кісткових перетинок всіх трьох нижніх молярів. Після екстракції зубу у щурів з експериментальним цукровим діабетом на 1-у добу спостерігається підвищення радіологічної щільності в зоні інтеральвеолярних та інтєррадикулярних кісткових перетинок 1-го, 2-го та 3-го молярів, на 7-у добу – зниження радіологічної щільності в зоні інтеральвеолярних та інтєррадикулярних кісткових перетинок 2-го й 3-го молярів та у ділянці кореня 2-го моляра на 13,5%. На 14-у добу відмічається пролонгація запального процесу, оскільки показник радіологічної щільності знижується в зоні альвеолярної лунки та інтеральвеолярних та інтєррадикулярних кісткових перетинок 1-го моляра, коронки та кореня 2-го моляру та кореня 3-го моляру.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Абрамов А.В., Ганчев К.С. Зависимость постэкстракционных осложнений от степени тяжести экспериментального сахарного диабета. *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2014. Т. 14, №3 (47). С. 180-184. (Дисертант виконав набір матеріалу, біохімічні дослідження та статистичну обробку результатів).

2. Ганчев К.С., Абрамов А.В., Грекова Т.А. Індуцибельна синтаза монооксиду азоту – її роль у формуванні пост екстракційних ускладнень при експериментальному цукровому діабеті». *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17, вип. 4 (60), ч. 2. С. 29-32. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічні дослідження та статистичну обробку результатів).

3. Абрамов А.В., Ганчев К.С. Порухення експресії конститутивних ізоформ синтаз монооксиду азоту, як патогенетичний фактор ускладнень репарації після екстракції зуба на фоні експериментального цукрового діабету. *Патологія*. 2018. Т. 15, №2 (43). С. 148-152. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічні дослідження та статистичну обробку результатів).

4. Абрамов А.В., Ганчев К.С. Кількісний аналіз проліферативної активності тканин пародонту щурів після екстракції зуба на фоні експериментального цукрового діабету. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. Т. 18, №1 (67). С. 10-15. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічні дослідження та статистичну обробку результатів).

5. Abramov A.V., Hanchev K.S., Kadzharian Ye.V. Specific aspects of the radiographic morphometric and densitometric characteristics of mandible of the rats with experimental diabetes mellitus after tooth extraction. *Патологія*. 2019. Т. 16, №1 (45). С. 87-93. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічні дослідження та статистичну обробку результатів).

6. Ганчев К.С. Характеристика стану вродженої ланки місцевого імунітету тканин пародонту щурів після екстракції зуба на фоні цукрового діабету за показниками експресії CD68. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2019. Т. 19, вип. 1 (65). С. 52-56.

7. Ганчев К.С. Цукровий діабет, як ключовий фактор постекстракційних ускладнень в стоматології. *Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології* : зб. тез наук. робіт уч. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., м. Запоріжжя, 28-29 трав. 2015 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2015. С. 36-37. (Дисертант виконав моделювання діабету та видалення зубів щурам, виконав біохімічні дослідження та аналіз їх результатів).

8. Ганчев К.С. Поздние постэкстракционные осложнения у крыс при экспериментальном сахарном диабете. *Актуальные проблемы современной медицины* : сб. материалов междунар. 70-й научн.-практ. конф. студентов-медиков и молодых ученых, г. Самарканд, 27 мая 2016 г. Самарканд, 2016. С. 296.

9. Абрамов А.В., Ганчев К.С., Василенко Г.В., Ковалев Н.М. Экспериментальный сахарный диабет и постэкстракционные осложнения в стоматологии. *Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції* : матеріали VII Національного з'їзду патофізіологів України, м. Харків, 5-7 жовт. 2016 р. Харків, 2016. С. 26. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

10. Абрамов А.В., Ганчев К.С., Вородєєва Ю.І. Залежність постекстракційних ускладнень при експериментальному цукровому діабеті від ступеню важкості та терміну перебігу патології. *Фізіологія і патологія нейро-*

*імуно-ендокринної регуляції* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Чернівці, 5-6 жовт. 2017 р. *Клінічна та експериментальна патологія*. Т. 16, № 3 (61), ч. 2. С. 8. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

11. Ганчев К.С. Внесок порушення балансу конститутивних ізоформ NOS у формування ускладнень після екстракції зуба на фоні експериментального цукрового діабету. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. до 50-річчя заснування ЗДМУ, м. Запоріжжя, 30 трав. 2018 р. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. С. 3.

12. Ганчев К.С., Абрамов А.В. Баланс ізоформ NOS у пародонті щурів з експериментальним цукровим діабетом : матеріали VII пленуму укр. наук. товариства патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячених 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН України проф. М.Н. Зайка, м. Полтава, 11-12 жовт. 2018 р. Полтава : УМСА, 2018. С. 18-19. (Дисертант виконав набір матеріалу, імуногістохімічні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

13. Абрамов А.В., Ганчев К.С. Патогенетичні особливості проліферативної активності тканин пародонту щурів із експериментальним цукровим діабетом після екстракції зуба. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (Вісімнадцяті Данилевські читання)* : матеріали щорічної наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 28 лют. – 1 бер. 2019 р. Харків, 2019. С. 18. (Дисертантом самостійно проведено аналіз даних та сформульовані висновки, постерна доповідь).

14. Ганчев К.С. Характеристика проліферативної активності тканин пародонту щурів після екстракції зуба на фоні експериментального цукрового діабету. *Від експериментальної та клінічної патофізіології до сучасної медицини і фармації* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих вчених з міжнар. участю, м. Харків, 15 трав. 2019 р. Харків : ХНМУ та НФУ, 2019. С. 59.

15. Ганчев К.С., Абрамов А.В. Динаміка проліферативної активності тканин пародонту щурів після екстракції зуба. *Фізіологічний журнал* : матеріали 20-го з'їзду Укр. фізіологічного тов.-ва з міжнар. участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка, м. Київ, 27-30 трав. 2019 р. Київ : НАН України, Українське фізіологічне товариство ім. П.Г. Костюка, Наукова Рада Президії НАН України з проблеми «Фізіологія людини і тварин» та Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. 2019. *Фізіологічний журнал*. Т. 65, № 3 (дод.). С. 110. (Дисертантом самостійно проведено аналіз даних та сформульовані висновки, постерна доповідь).

## АНОТАЦІЯ

**Ганчев К.С. Патогенез порушення механізмів репарації пародонту після екстракції зубу за умов експериментального цукрового діабету. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2019.

У роботі встановлено патогенетичні особливості стану системи монооксиду азоту, вродженої ланки місцевого імунітету та особливостей протікання регенерації тканин пародонту, визначені особливості стану кісткової тканини мандибули, мінералізації емалі й дентину молярів без екстракції зубу в різні періоди після його видалення на тлі експериментального цукрового діабету. Визначено, що у слизовій оболонці ротової порожнини щурів із цукровим діабетом формується ізозформний дисбаланс ферменту NOS, відмічаються нижчі вихідні значення вмісту та концентрації nNOS та eNOS, але значно вищі – iNOS, на фоні високого вихідного рівню нітритів. Доведено особливості експресії CD68 та Ki-67 в слизовій оболонці ротової порожнини щурів, які вказують на те, що цукровому діабету притаманна розповсюджена макрофагальна інфільтрація та висока проліферативна активність фібробластів, через що екстракція зубу незначно збільшує чисельність CD68-імунопозитивних макрофагів, але характеризується високою проліферативною активністю одразу після видалення зубу із максимальними значеннями Ki-67 на 14-у добу постекстракційного періоду. При цукровому діабеті загоєння альвеолярної лунки після видалення зубу відбувається неефективно через порушення резорбційно-репаративних взаємин, що проявляється зниженням показника радіологічної щільності в області альвеолярної лунки та інтеральвеолярно-радикулярних кісткових перетинок 1-го моляра, коронки та кореня 2-го моляру та кореня 3-го моляру.

**Ключові слова:** експериментальний цукровий діабет, екстракція зубу, пародонт, репарація, система монооксиду азоту, Ki-67, CD68, щури.

## АННОТАЦИЯ

**Ганчев К.С. Патогенез нарушения механизмов репарации пародонта после экстракции зуба в условиях экспериментального сахарного диабета. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2019.

В работе установлено патогенетические особенности состояния системы монооксида азота, врожденного звена местного иммунитета и особенностей протекания регенерации тканей пародонта, определены особенности состояния костной ткани мандибулы, минерализации эмали и дентина моляров без экстракции зуба и в разные периоды после его удаления в условиях экспериментального сахарного диабета. Установлено, что в слизистой оболочке ротовой полости крыс с сахарным диабетом формируется изоформный дисбаланс фермента NOS, отмечаются более низкие исходные значения содержания и концентрации nNOS и eNOS, но значительно выше – iNOS, на фоне высокого исходного уровня нитритов. Доказано особенности экспрессии CD68 и Ki-67 в слизистой оболочке ротовой полости крыс, указывающие на то, что сахарному диабету присуща распространенная макрофагальная инфильтрация и высокая пролиферативная активность фибробластов, из-за чего экстракция зуба незначительно увеличивает экспрессию CD68, но характеризуется высокой пролиферативной активностью сразу после удаления зуба с максимальными значениями Ki-67 на 14-е сутки постэкстракционного периода. При сахарном диабете заживление альвеолярной лунки после удаления зуба происходит неэффективно из-за нарушения резорбционно-репаративных взаимоотношений, проявляется снижением показателя радиологической плотности в области альвеолярной лунки, интеральвеолярных и интеррадикулярных костных перегородок 1-го моляра, коронки и корня 2-го моляра и корня 3-го моляра.

**Ключевые слова:** экспериментальный сахарный диабет, экстракция зуба, пародонт, репарация, система монооксида азота, Ki-67, CD68, крысы.

## ABSTRACT

**Hanchev K.S. Pathogenesis periodontal repair mechanisms disorders after the extraction of a tooth in conditions of experimental diabetes mellitus. – Qualification scientific work as the manuscript.**

Thesis for a Candidate of Medical degree by specialty 14.03.04 “Pathological physiology”. – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2019.

In scientific work is defined dynamic complex characteristic of the state of the nitrogen monoxide system, of the innate link of the local immunity and of the peculiarities of the regeneration of periodontium soft tissues, were determined the specific features of mandible bone tissue, mineralization of enamel and dentin of molars without extraction of the tooth, and in different periods after its extraction. It was proved that in the mucous membrane of the oral cavity of rats with diabetes mellitus is forming an isoformal imbalance and a high initial level of nitrites, the

concentration of which increases after the extraction of the tooth only on the 7th day and remains stable until the 14th day.

According to the results of immunohistochemical studies, it was established that for diabetes mellitus is typical widespread macrophage infiltration, because extraction of the tooth slightly increases the expression of CD68, the process is slow, but is characterized by prolongation in the long-term period.

The correlation of NOS isoforms in the oral mucosal membrane of rats with experimental diabetes mellitus is characterized by lower initial values of the content and concentration of nNOS and eNOS, but significantly higher iNOS. It was proved that the tooth extraction on the background of experimental diabetes mellitus is characterized by a moderate increase in the expression of eNOS and nNOS from the 1st till the 7th day, but the decrease on the 14th day.

High levels of expression of CD68 and Ki-67 proteins that characterize proliferative and reparative relations in the mucous membrane of the rats' oral cavity, are also typical for diabetes mellitus. It was found that activated macrophages and proliferative active cells are almost absent in the intact periodontium. At experimental diabetes mellitus, on the contrary, is observed a significant diffuse infiltration of the periodontium soft tissue by macrophages and high proliferative activity; on the 1st day after the extraction of the tooth quantitative characteristics of expression of CD68 don't change, and Ki-67 significantly increase.

In accordance with the results of the radiologic study of the semi mandible of the control group of rats, it was determined that the extraction of the tooth of the rats of control groups with normal carbohydrate metabolism parameters is accompanied by dynamic changes in the radiological density not only in the extraction area, the inflammatory process affects the surrounding 2nd and 3rd molars, resulting in its decrease in areas of inter alveolar and inter radicular septums.

The further development received the idea regarding the radiological density of tissues of inter alveolar and inter radicular septums, crowns and roots of the first, second and third molars. It was proved that in mandible bone tissue diabetes mellitus favours the strengthening of resorptive processes characterized by low values of radiological density in the area of the root of the 1st molar by 2.27 times, but high in the area of the inter alveolar and inter radicular septums of all three lower molars, at the same time the alveolus healing after the tooth extraction is happening ineffective because of the damage of resorptive and reparative relations.

**Key words:** experimental diabetes mellitus, tooth extraction, periodontium, reparation, nitrogen monoxide system, Ki-67, CD68, rats.



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ВООЗ	–	всесвітня організація охорони здоров'я
ЕЦД	–	експериментальний цукровий діабет
IAPП	–	інтеральвеолярні та інтєррадикулярні кісткові перетинки
ІРМ	–	імунореактивний матеріал
уОд	–	умовна одиниця
CD68	–	кластер диференціювання, макросіалін, маркер макрофагів
eNOS	–	ендотеліальна ізоформа синтази оксиду азоту
iNOS	–	індуцибельна ізоформа синтази оксиду азоту
Ki-67	–	білок-регулятор клітинного циклу, маркер проліферації
nNOS	–	нейрональна ізоформа синтази оксиду азоту
NO	–	монооксид азоту
NOS	–	фермент синтаза оксиду азоту
RD	–	радіографічна щільність



Підписано до друку 12.08.2019. Гарнітура Times New Roman  
Папір друкарський. Формат 60 90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9  
Наклад – 100 прим. Замовлення № 8450.  
Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.