

Дослідження пародонтопротекторного впливу глікозаміногліканів і визначення біометричних критеріїв ефективності

Investigation of Protective Influence of Glycosaminoglycans on Periodontium by Means of Detecting Biometric Criteria of Efficacy

Годована О.І.¹, к.мед.н., доц.,
Мартовлос А.І.², лікар-стоматолог,
Годованій О.В.³, лікар-інтерн,
Ключівська О.Ю.⁴, провідн. інженер,
Стойка Р.С.⁴, д.біол.н., проф.

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

²Центр стоматологічної імплантації та протезування «ММ»

³Стоматологічний медичний центр Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

⁴Інститут біології клітини НАН України
Hodovana O.I.¹, Martovlos A.I.²,
Godovanyi O.V.³, Klyuchivska O.Yu.⁴,
Stoika R.S.⁴

¹Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

²Dental Implants and Prosthetics Center MM

³Dental Medical Center of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

⁴Institute of Cell Biology NAS of Ukraine

Адреса для кореспонденції:

Годована Олеся Іванівна
e-mail: ohodovana@gmail.com

Мета: Провести порівняльне макроскопічне та біометричне дослідження рівня резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи на експериментальних самках щурів до і після лікування різними остеотропними препаратами. **Методи:** 175 щурів-самок розподілили на 7 груп: до однієї групи увійшли інтактні тварини, а в 6-ти інших групах змодельовали остеопороз скелетних кісток і пародонтит. Фармакологічну корекцію у 4-х групах проводили препаратами Остеогенон, Вітрум® Остеомаг, Бівалос® і Терафлекс®. **Результати:** Найнижчий рівень резорбції кістки альвеолярного відростка нижньої щелепи простежували в групі 6, тварини якої отримували препарат Терафлекс®. Вже через 1 місяць після лікування показник рівня оголення коренів молярів нижньої щелепи становив $45,99 \pm 3,76$ ($p_2 < 0,02$), після двох місяців лікування спостерігали його зниження до $42,05 \pm 3,44$ ($p_2 < 0,002$) та наближення до показника інтактних тварин $38,05 \pm 2,92$ (різниця статистично достовірна, $p_2 < 0,002$), порівняно з $61,01 \pm 5,00$ у тварин зі змодельованим патологічним процесом до лікування. **Висновки:** Препарат на основі хондроїтину сульфату та глюкозаміну гідрохлориду Терафлекс® не лише знижує інтенсивність резорбції кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп при змодельованому генералізованому пародонтиті на тлі системного остеопорозу, але й сприяє оптимізації репаративного остеогенезу.

Ключові слова: експериментальний остеопороз та пародонтит, остеотропні препарати, глікозаміноглікани, нижня щелепа, біометричне дослідження.

Purpose: The research implied comparative macroscopic and biometric investigation of the resorption level of osseous tissue in mandibular alveolar process of experimental animals (rats) before and after treatment with various osteotropic medications. **Methods:** 175 female rats were divided into 7 groups, one of which included intact animals, and in 6 other groups osteoporosis of skeletal bones and periodontitis were modelled. Pharmacological correction in 4 groups was conducted with drugs Osteogenon, Vitrum® Osteomag, Bivalos® and Teraflex®. **Results:** The lowest resorption level of osseous tissue in mandibular alveolar process was observed in group 6, animals of which received medication Teraflex®. In a month after treatment index of the level of molars' exposing in the mandible constituted $45,99 \pm 3,76$ ($p_2 < 0,02$), while after 2 months of treatment this index decreased to $42,05 \pm 3,44$ ($p_2 < 0,002$), being close to $38,05 \pm 2,92$ — index of intact animals (difference is statistically reliable ($p_2 < 0,002$) in comparison with $61,01 \pm 5,00$ in animals with modelled pathological process before treatment). **Conclusions:** Drug on the basis of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride Teraflex® is capable not only of decreasing intensity of the resorption of osseous tissue in alveolar processes of jaws in modelled generalized periodontitis along with systemic osteoporosis, but also promotes optimization of reparative osteogenesis.

Key words: experimental osteoporosis and periodontitis, osteotropic medications, glycosaminoglycans, mandible, biometric investigation.

ВСТУП

Одним із несприятливих ендогенних факторів, що впливають на структурно-

функціональну організацію скелета, є системний остеопенічний синдром/остеопороз, спричинений порушеннями цілісності кісткової системи різно-

го походження. Доведено існування кореляційного зв'язку між системним остеопоротичним процесом скелетних кісток і локальною резорбцією

альвеолярної кістки щелеп, що значно ускладнює репаративний остеогенез, а відтак суттєво впливає на вибір лікувальної тактики генералізованого пародонтиту, що охоплює використання остеотропних препаратів різного спрямування [1].

Протеоглікани та глікозаміноглікани беруть активну участь у формуванні кісткової тканини [2]. Концентруючись у локусі кальцифікації вони ініціюють мінералізацію і формування міжклітинного матриксу та колагенових фібрил, а також беруть участь в утворенні остеобластів зі стромальних клітин кісткового мозку [3, 4]. Встановили, що структуру пародонтального комплексу підтримують сульфатовані глікозаміноглікани (ГАГ), які виконують трофічну, бар'єрну та пластичну функції. У кістковій тканині альвеолярних відростків щелеп група сульфатованих ГАГ представлена хондроїтинсульфатами, дерматансульфатом, кератансульфатом та гепарансульфатом, основні функції яких порушуються під час перебігу патологічного процесу [5, 6]. Мета роботи – провести макроскопічне та біометричне дослідження кісткової тканини нижньої щелепи щурів із попередньо змодельованими системним остеопорозом та пародонтитом. У порівнянні вивчали вплив на кісткову тканину пародонтального комплексу різних остеотропних препаратів, зокрема створених на основі глікозаміногліканів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Макроскопічний аналіз та біометричне дослідження рівня кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи проводили у 175 білих нелінійних статевозрілих щурів-самок масою 320–350 г. Тварин поділили на 7 груп, до кожної увійшло по 25 особин. Упродовж 2-х місяців у тварин 2, 3, 4, 5, 6 і 7 груп моделювали системний остеопороз і пародонтит, у раціон додавали

Трилон Б (Na_2EDTA , Sigma) [7]. Місцево навколо шийок зубів гострим екскаватором травмували тканину ясен, завершували процедуру аплікацією 6% соляної кислоти.

Згідно з розробленою схемою, до групи 1 увійшло 25 здорових тварин (контрольна група); до групи 2 – 25 тварин, яких після 2-місячного моделювання патологічного процесу, наступні два місяці лікували Трилоном Б для пиття; до групи 3 – 25 тварин, які після моделювання патологічного процесу для фармакологічної корекції отримували препарат Остеогенон («Pierre Fabre Medicament Production», Франція) – осейн-гідроксиапатитний комплекс із дозуванням 0,126 мг/кг добової дози людини на одну тварину; у групі 4 тварини отримували препарат Вітрум® Остеомаг («Unipharm Inc.», США) на основі кальцію, вітаміну D3 та мінералів з дозуванням 0,185 мг/кг на одну тварину; 25 тварини групи 5 отримували препарат Бівалос® («Les Laboratoires Servier Industrie», Франція) на основі Стронцію ранелату з дозуванням 0,125 мг/кг на одну тварину, у групі 6 25 тварин отримували препарат Терафлекс® («Contract Pharmacal Corporation», США; «Bayer Consumer Care AG»; Швейцарія) на основі глюкозаміну гідрохлориду та натрію хондроїтину сульфату з дозуванням 0,094 мг/кг на одну тварину. Група 7 (плацебо) – тварини, які після відміни остеопороз-моделювального фактора пили звичайну воду. Дозування обраних препаратів визначали з урахуванням коефіцієнта видової стійкості, орієнтуючись на добову дозу для людини [8, 9]. Вперше матеріал забирали (нижня щелепа) через місяць після лікування, другий раз – після 2-х місяців лікування. Виводили тварин з експерименту, збільшуючи дозу ефірного наркозу.

Після скелетування нижньої щелепи проводили макроскопічне дослі-

дження стану альвеолярного відростка. Кісткову тканину оцінювали методом біометрії за ступенем резорбції альвеолярного відростка нижньої щелепи. Визначали коефіцієнт оголення коренів молярів правої половини нижньої щелепи за індексом Ніколаєвої–Розовської [10]. Вимірювання проводили за допомогою мікроскопа МБС-10 («ЛЗОС», Росія) (ок. $\times 8$, лупа $\times 2$, заг. зб. $\times 16$). Досліди на тваринах проводили із дотриманням міжнародних норм «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для наукових експериментів або в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.) [11] відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених Першим національним конгресом із біоетики (Київ, 2001). Протокол дослідження №7 від 24 вересня 2012 р., затверджений комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Статистично обробляли результати з використанням пакета стандартних прикладних програм для аналізу даних медико-біологічних досліджень. Результати представляли як середнє значення досліджуваного показника (M), стандартної похибки відхилення досліджуваного показника (m) і показника достовірності (p) [12]. Різницю вважали достовірною, якщо $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При макроскопічному дослідженні скелетної кістки нижньої щелепи у 25-ти щурів групи 1, до якої увійшли здорові тварини з інтактним пародонтитом, у ділянці обстежених 150 молярів нижньої щелепи справа кісткова тканина альвеолярного відростка з язикового боку переважно сягала емалево-цементної межі (межі фізіологічної норми – $38,05 \pm 2,92$ (табл. 1). Верхівки

міжзубних перегородок альвеол мали заокруглену форму та широку основу. В усіх зразках міжзубні перегородки були вищими за міжкореневі і повністю заповнювали «арку» ділянок фуркації, створюючи ефект валикоподібних напливів на ділянки часткового оголення окремих коренів молярів, яке у статевозрілих щурів настає внаслідок фізіологічних вікових змін. Альвеолярна дуга мала виражений фестончастий малюнок (мал. 1).

Аналіз показників скелетних кісток нижньої щелепи 25 щурів групи 2 з генералізованим пародонтитом II–III ступенів на тлі системного остеопорозу дозволив встановити патологічні зміни кісткової складової пародонтального комплексу. Моделювання патологічного процесу зумовлювало рівномірне зниження висоти міжзубних перегородок, верхівки яких нівелювалися і були плоскими. Міжзубні проміжки зяяли та у більшості зразків локалі-

зувалися нижче рівня міжкореневих перегородок. Внаслідок вертикальної, а у деяких ділянках і горизонтальної атрофії, верхівки міжкореневих перегородок набували загостреної форми та звужувалися, що призводило до формування фуркаційних дефектів різного ступеня важкості. Корені повністю оголювалися, внаслідок чого альвеолярний край втрачав свій фестончастий вигляд ($61,01 \pm 5,00$ проти $38,05 \pm 2,92$ – у тварин з інтактним пародонтом, $p < 0,001$) (мал. 2, табл. 1). У групі 2, тварини якої після 2-місячного моделювання патологічного процесу надалі отримували Трилон Б, вже після 3-го місяця спостерігали суттєве посилення резорбційних процесів альвеолярної кістки і повну втрату молярів нижньої щелепи (мал. 3). З огляду на це, біометричне дослідження у вказаний період не проводили.

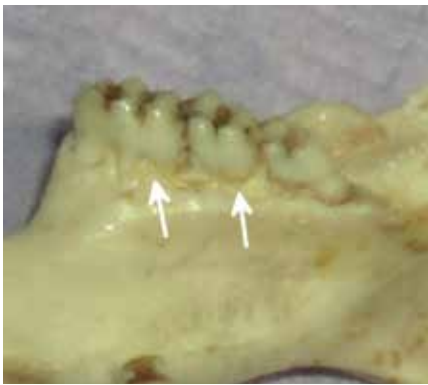
У групі 3, до якої входили тварини, яким проводили фармакологічну корекцію

патологічного стану препаратом Остеогенон («Pierre Fabre Medicament Production», Франція), через місяць відзначали поступове призупинення остеопоротичних явищ, на тлі яких діагностували розм'якшення твердих тканин зубів та перебіг процесу, схожого на карієс емалі, коронкового та кореневого дентину (мал. 4 а). Простежували зменшення рівня оголення коренів молярів до $55,18 \pm 4,74$, порівняно з показниками тварин з інтактним пародонтом ($38,05 \pm 2,92$, $p_1 < 0,002$) і тварин із пародонтитом та системним остеопорозом до лікування ($61,01 \pm 5,00$). Через два місяці спостерігали покращення клінічної картини кісткової структури, що супроводжувалося посиленням осифікації та стабілізації кістки альвеолярного відростка нижньої щелепи – $49,80 \pm 4,38$, $p_1 < 0,05$ (мал. 4 б, табл. 1). У групі 4, тварини якої отримували препарат Вітрум® Остеомаг («Unipharm Inc.», США), показники оголення коренів

Таблиця 1. Оголення коренів молярів нижньої щелепи щурів під час експерименту, $M \pm m$

Стан тканин пародонта до і після моделювання системного остеопорозу та пародонтиту	Групи обстежених тварин								
	Рівень оголення коренів молярів нижньої щелепи справа (середній показник)								
	група 1			група 2					
	абс.	$M \pm m$	p	абс.	$M \pm m$				
	150	$38,05 \pm 2,92$	$< 0,001$	150	$61,01 \pm 5,00$				
Групи обстежених тварин									
Рівень оголення коренів молярів нижньої щелепи справа	група 3			група 4					
	абс.	$M \pm m$	p_1	абс.	$M \pm m$	p_1			
Через 1 місяць після лікування	136	$55,18 \pm 4,74$	$< 0,002$	128	$58,61 \pm 4,86$	$< 0,001$			
Через 2 місяці після лікування	130	$49,80 \pm 4,38$	$< 0,05$	126	$58,42 \pm 5,18$	$< 0,001$			
Групи обстежених тварин									
Рівень оголення коренів молярів нижньої щелепи справа	група 5			група 6			група 7		
	абс.	$M \pm m$	p_1	абс.	$M \pm m$	p_2	абс.	$M \pm m$	p_1
Через 1 місяць після лікування	105	$59,47 \pm 5,81$	$< 0,001$	150	$45,99 \pm 3,76$	$< 0,02$	90	$65,20 \pm 6,91$	$< 0,001$
Через 2 місяці після лікування	96	$56,47 \pm 5,79$	$< 0,01$	150	$42,05 \pm 3,44$	$< 0,002$	60	$67,55 \pm 8,77$	$< 0,002$

Примітка: абс. — загальна кількість обстежених коренів молярів нижньої щелепи справа у 25-ти тварин; p — достовірність різниці між групою 1 (інтактні тварини до моделювання системного остеопорозу і пародонтиту) та групою 2 (після моделювання системного остеопорозу і пародонтиту); p_1 — достовірність різниці між групами 3, 4, 5, 7 (після лікування) та групою 1 (інтактні тварини до моделювання системного остеопорозу і пародонтиту); p_2 — достовірність різниці між групою 6 (після лікування) та групою 2 (після моделювання системного остеопорозу і пародонтиту)



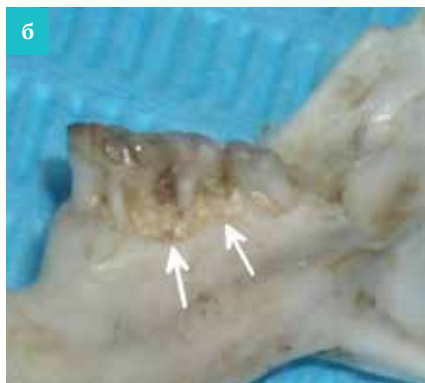
Мал. 1. Макроскопічна характеристика стану альвеолярного відростка та молярів нижньої щелепи щура у нормі



Мал. 2. Резорбція кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи щура після моделювання системного остеопорозу та пародонтиту (макропрепарат)



Мал. 3. Втрата молярів нижньої щелепи після вживання Трилону Б упродовж 3 місяців (макропрепарат)



Мал. 4. Вигляд остеопоротично зміненої кісткової тканини нижньої щелепи щура: а — через 1 місяць після вживання препарату Osteogenon; б — через 2 місяці після вживання препарату Osteogenon (макропрепарат)



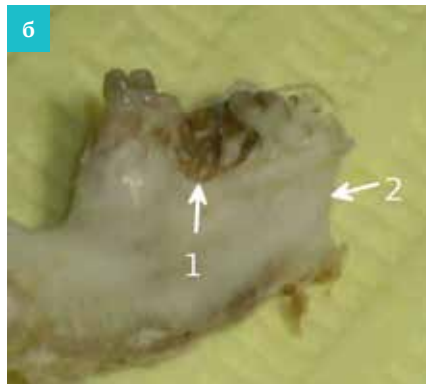
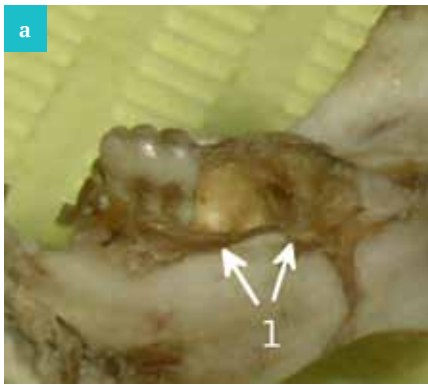
Мал. 5. Стан кісткової складової пародонта нижньої щелепи щура: а — через 1 місяць вживання препарату Вітрум® Osteомаг; б — через 2 місяці після вживання препарату Вітрум® Osteомаг (макропрепарат)

молярів перебували на одному рівні упродовж 1-го та 2-го місяців, що доводило відсутність покращання клінічного стану ($58,61 \pm 4,86$ та $58,42 \pm 5,18$, $p_1 < 0,001$) (мал. 5 а, б, табл. 1).

Через місяць після вживання препарату Бівалос® («Les Laboratoires Servier Industrie», Франція) у тварин групи 5 також простежували відсутність позитивних змін клінічної картини з одночасним посиленням рухомості зубів та

подальшої втрати молярів (мал. 6 а). Показник рівня оголення коренів молярів становив $59,47 \pm 5,81$ ($p_1 < 0,001$). Через 2 місяці після забору матеріалу виявляли підвищену крихкість щелепних кісток на тлі відсутності істотного покращення результатів біометричних досліджень — $56,47 \pm 5,79$, $p_1 < 0,01$ (мал. 6 б, табл. 1). Отримані дані підтверджують відсутність пародонтопротекторних властивостей препарату Бівалос®

(«Les Laboratoires Servier Industrie», Франція), що вказує на недоцільність його використання у пацієнтів із пародонтологічними захворюваннями. Найнижчий рівень резорбції кістки альвеолярного відростка нижньої щелепи виявили у групі 6, тварини якої отримували препарат Терафлекс® («Contract Pharmacal Corporation», США; «Bayer Consumer Care AG», Швейцарія). Після першого місяця



Мал. 6. Стан кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи щура: а — через 1 місяць після вживання препарату Бівалос®; 1 — випадіння 2-го і 3-го молярів; б — через 2 місяці після вживання препарату Бівалос®: 1 — випадіння молярів, 2 — злам гілки нижньої щелепи внаслідок підвищеної крихкості кісткової тканини (макропрепарат)



Мал. 7. Покращання клінічних показників кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи щура: а — через 1 місяць після вживання препарату Терафлекс®; б — через 2 місяці після вживання препарату Терафлекс®



Мал. 8. Прогресування резорбції остеопоритично зміненої кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів групи 7: а — через 1 місяць при відсутності лікувальних заходів (макропрепарат); б — через 2 місяці при відсутності лікувальних заходів, що супроводжувалося інтенсивним випадінням молярів

лікування показник рівня оголення коренів молярів нижньої щелепи становив $45,99 \pm 3,76$ ($p_2 < 0,02$) (мал. 7 а), натомість після другого місяця лікування показник знизився до $42,05 \pm 3,44$ ($p_2 < 0,002$) та достовірно наблизився до показника $38,05 \pm 2,92$ в інтактних тварин при $61,01 \pm 5,00$ у тварин зі змодельованим патологічним процесом (табл. 1). У тварин групи 6 не відзначали втрати молярів, спостерігали виражене підняття рівня кісткової тканини міжзубних та міжкореневих перегородок, що підтверджувало закриття фуркаційних дефектів (мал. 7 б). Після двомісячного моделювання системного остеопору та пародон-

донтиту, переведення тварин групи 7 (плацебо) на споживання звичайної води та відсутність будь-яких лікувальних заходів проявилось подальшим прогресуванням резорбції кістки альвеолярного відростка нижньої щелепи. Через 1 місяць за відсутності лікування показники рівня оголення коренів молярів сягали $65,20 \pm 6,91$, $p_1 < 0,001$ (мал. 8 а), а через 2 місяці — $67,55 \pm 8,77$, $p_1 < 0,002$, що перевищувало показники групи 2 зі змодельованим патологічним процесом — $61,01 \pm 5,00$ (табл. 1). Через 2 місяці спостерігали інтенсивну втрату молярів (мал. 8 б). Застосування біометричного методу дає можливість високоточно простежувати у цифрових показниках динаміку

процесів, що відбуваються у кістковій тканині альвеолярного відростка тварин під час експерименту та визначати ступінь ефективності застосування певного препарату. Найвираженішу пародонтопротекторну дію мав препарат на основі хондроїтину сульфату та глюкозаміну гідрохлориду Терафлекс® («Contract Pharmacal Corporation», США; «Bayer Consumer Care AG», Швейцарія), що корелює з даними джерел літератури стосовно трьох напрямків протекторного впливу сульфатованих ГАГ на кісткову тканину. Перший напрям полягає у посиленні міцності та еластичності сполучної тканини, оптимізації кровопостачання; другий напрям — у стимуляції анаболітичних

і регенераційних процесів сполучної тканини. Третім напрямом протекторної дії сульфатованих ГАГ є інгібування активності лізосомальних ферментів, що руйнують сполучну тканину [13, 14]. За даними літератури, хондроїтин сульфат збільшує експресію OPG в остеобластах субхондральної кістки людини, що впливає на підвищення співвідношення OPG/RANKL та зумовлює зниження кісткової резорбції [15,

16]. Це доводить, що остеопоротичний процес кісткової тканини в основі має запальний генез, що суттєво гальмує репаративні процеси, зокрема в альвеолярному відростковій щелепних кісток [17].

ВИСНОВКИ

За отриманими даними, препарат на основі хондроїтину сульфату та глюко-

заміну гідрохлориду не лише знижує інтенсивність резорбції кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп під час змодельованого генералізованого пародонтиту на тлі системного остеопорозу, але й сприяє оптимізації репаративного остеогенезу. Підтвердженням цього є суттєве збільшення рівня кісткової тканини пародонтального комплексу у групі тварин 6, які отримували препарат Терафлекс®.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Поворознюк В.В. Костная система и заболевания пародонта / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур. — К., 2003. — 446 с.
2. Iozzo R.V. Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function / R.V. Iozzo // *Annu. Rev. Biochem.* — 1998. — Vol. 67. — P. 609–652.
3. Chen X.D. The small leucine-rich proteoglycan biglycan modulates BMP-4-induced osteoblast differentiation / X.D. Chen, L.W. Fisher, P.G. Robey [et al.] // *FASEB J.* — 2004. — №18. — P. 948–958.
4. Manton K.J. Disruption of heparin and chondroitin sulfate signaling enhances mesenchymal stem cell-derived osteogenic differentiation via bone morphogenetic protein signaling pathways / K.J. Manton, D.F. Leong, S.M. Cool [et al.] // *Stem. Cells.* — 2007. — Vol. 25. — №11. — P. 2845–2854.
5. Giannobile W.V. Glycosaminoglycans and periodontal disease: analysis of GCF / W.V. Giannobile, G.R. Riviere, J.P. Gorski, D.E. Tira // *J. Periodontal Res.* — 1993. — Vol. 64. — №3. — P. 186–190.
6. Сукманський О.І. Глікозаміноглікани (ГАГ) і кісткова тканина / О.І. Сукманський, В.Н. Горохівський // *Вісник стоматології.* — 2009. — №3. — С. 113–118.
7. Пат. 2070031 С1 Россия А61К6/02. Способ лечения генерализованного пародонтита / Г.Н. Вишняк, Ю.Г. Григоров, В.В. Поворознюк [и др.] (РФ). — №93035895/14; заявл. 12.07.93; опубл. 10.12.96; ФИПС. — 1996.
8. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // *Журнал АМН СССР.* — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513–1516.
9. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авісена, 2001 — 528 с.
10. Николаева А.В. Экспериментальная дистрофия тканей пародонта / А.В. Николаева, Е.С. Розовская // *Бюлл. exper. биол. и мед.* — 1965. — Т. 60, №7. — С. 46–49.
11. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 квітня 1996 року: офіційний переклад [Електронний ресурс] Верховна Рада України. — Офіц. веб-сайт (міжнародний документ Ради Європи). — Режим доступу: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137.
12. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: ВмедА, 2002. — 266 с.
13. Oksala O. Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing / O. Oksala, T. Salo, R. Tammi [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* — 1995. — Vol. 43. — P. 125–135.
14. Tat S.K. Chondroitin and glucosamin sulfate in combination Decrease the proresorptive properties of human osteoarthritis subchondralbone osteoblasts: abasic science study / S.K. Tat, J.P. Pelletier, J. Verges [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2007. — Vol. 9. — №6. — P. 117.
15. Iovu M. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate / M. Iovu, G. Dumais, P. Souich // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2008. — Vol. 16 (Suppl. 3). — P. 14–18.
16. Souich P. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate / P. Souich // *Eur. Musculoskel. Rev.* — 2009. — Vol. 4 (2). — P. 8–10.
17. Wilkin N.J. Changing perception in osteoporosis / N.J. Wilkin // *Brit. Med. J.* — 1999. — Vol. 318. — P. 862–864.

REFERENCES

1. Povorozniuk, V.V., Mazur, I.P. (2003). *Kostnaja sistema i zabojevanija parodonta*. Kyiv (in Russian).
2. Iozzo, R. (1998). *Annu. Rev. Biochem.*, Vol. 67, 609–652 (in English).
3. Chen, X., Fisher, P., & Robey, P. (2004). *Faseb J.*, Vol. 18, 948–958 (in English).
4. Manton, K., Leong, D., & Cool, S. (2007). *Stem. Cells.*, Vol. 25, 11, 2845–2854 (in English).
5. Giannobile, W., Riviere, G., Gorski, J. & Tira, D. (1993). *J. Periodontal Res.*, Vol. 64, 3, 186–190 (in English).
6. Sukmanskyi, O., Horokhivskiy, V. (2009). *Visnyk Stomatolohii*, Vol. 3, 114–118 (in Ukrainian).
7. Vishniak, G., Grigorov, I., Povorozniuk, V. (1996). *Patent 20070031 C1 A61K6/02. №93035895/14; zayavl. 12.07.93; opublik. 10.12.96; Russija: FIPS* (in Russian).
8. Rybolovlev, I., Rybolovlev, R. (1979). *Zhurnal AMN SSSR*, Vol. 247, 6, 1513–1516 (in Russian).
9. Stefanov, O.V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv. Metodichni rekomendacii*. Kyiv: Avitsena (in Ukrainian).
10. Nikolaeva, A., Rozovskaia, E. (1965). *Bjulleten' eksperimental'noj biologii i medicini*, Vol. 60, 7, 46–49 (in Russian).
11. Verkhovna Rada Ukrainy. (1996). *Yevropeiska konventsija pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiutsia dia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsilei*. Ofitsiyniy veb-sait. (Mizhnarodnyi dokument Rady Yevropy). http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137. Strasburh (in Ukrainian).
12. Yunkero, V.I., Grigor'ev S.G. (2002). *Matematiko-statisticheskaja obrabotka dannykh meditsynskikh issledovanij*. SPb.: JeLBI-SPb (in Russian).
13. Oksala, O., Salo, T., Tammi, R. (1995). *J. Histochem. Cytochem.*, Vol. 43, 125–135 (in English).
14. Tat, S., Pelletier, J., Verges, J. (2007). *Arthritis Res. Ther.*, Vol. 9, 6, 117. (in English)
15. Iovu, M., Dumais, G., Souich, P. (2008). *Osteoarthritis Cartilage*, Vol. 16, 3, 14–18. (in English)
16. Souich, P. (2009). *Eur. Musculoskel. Rev.*, Vol. 4, 2, 8–10. (in English)
17. Wilkin, N. (1999). *Brit. Med. J.*, Vol. 318, 862–864. (in English)

Стаття надійшла в редакцію 9 вересня 2015 року