

## ТЕРАПЕВТИЧНИЙ РОЗДІЛ

УДК 616.311.2+616.314.17+616.314.19)–002–031.81–02:616.16]–07

**В. М. Зубачик, д. мед. н., Н. В. Яричківська,  
В. В. Довганик**

Львівський національний медичний університет  
ім. Данила Галицького

**ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕНДОТЕЛІНУ  
ТА ОКСИДУ АЗОТУ ЯК МАРКЕРІВ ДИСФУНКЦІЇ  
ЕНДОТЕЛІЮ МІКРОСУДИН ПАРОДОНТА  
У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ  
ПАРОДОНТИТ**

При генералізованому пародонтиті у біологічних рідинах істотно підвищуються показники вазопресора ET-1 та вазодилатора NO, що дає можливість рекомендувати їх маркери для діагностики дисфункції ендотелію мікросудин пародонту. Найбільш інформаційними є результати дослідження пародонтальної крові та ротової рідини, незначними – венозної периферійної крові. Рівень експресії біомаркерів, їх взаємовідношення на пряму залежать від перебігу патологічного процесу і ступеня вираженості дистрофічно-запальних змін у тканинах пародонту. Надмірний рівень NO спричиняє дилатацію мікросудин пародонту.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, ендотеліин-1, оксид азоту, ротова рідина, кров пародонтальна, кров венозна.

**В. М. Зубачик, Н. В. Яричківская, В. В. Довганик**

Львовский национальный медицинский университет  
им. Данила Галицкого

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИНА  
И ОКСИДА АЗОТА КАК МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ  
ЭНДОТЕЛИЯ МИКРОСОСУДОВ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ**

При генерализованном пародонтите в биологических средах существенно увеличиваются показатели вазопресора ET-1 и вазодилатора NO, что позволяет предложить их как маркеры для диагностики дисфункции эндотелия микрососудов пародонта. Наиболее информативными являются результаты исследования пародонтальной крови и ротовой жидкости, незначительными – венозной периферической крови. Уровень экспрессии биомаркеров, их взаимоотношение прямо зависит от течения патологического процесса и степени выраженности дистрофически-воспалительных изменений в тканях пародонта. Превышающий уровень NO вызывает дилатацию микрососудов пародонта.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, эндотелин-1, оксид азота, ротовая жидкость, кровь пародонтальная, кровь венозная.

**V. M. Zubachyk, N. V. Yarychkivska, V. V. Dovhanyk**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**DIAGNOSTIC MEANING OF ENDOTHELIN  
AND NITRIC OXIDE AS MARKERS OF ENDO-  
THELIAL DYSFUNCTION OF PERIODONTAL  
MICROVESSELS IN PATIENTS WITH GENERAL-  
IZED PERIODONTITIS**

**ABSTRACT**

**Urgency.** Endothelium of blood vessels has the fundamental

meaning for the modulation of vascular tone; at disorder of microstructure and secretory function of endothelial cells there is appeared its dysfunction (DE).

**Aim:** to estimate DE by ratio of the vasodilation and vasoconstriction markers in different biological environments and its diagnostic meaning.

**Materials and methods.** There are determined ET-1 level using ELISA by set of reagents and the content of NO – spectrophotometrically with using Grissa reagent in saliva, periodontal and peripheral blood of patients with clinically intact paradontium and generalized periodontitis (GP). The functional status of periodontal microvessels was estimated by the index ratio between vasodilators and vasopressors (Ind.<sub>NO/ET</sub>).

**Results.** At GP in saliva the ET-1 level was increased twice and NO level – fourfold, in periodontal blood the ET-1 level increased by 2,8 times and NO level – by 5,4 times compared to parameters of healthy persons. This significantly reduced the ratio between vasodilators and vasopressors. The aggressiveness GP was accompanied by increasing of both markers DE concentration. In periodontal tissues the severity of changes directly correlates with the level of biomarkers: in saliva ET-1 level was increased by 18,2 % and NO – by 40,9 %. In periodontal blood the ET-1 parameters were increased by 25,1 % and NO – by 22 %. The severity of GP progression is accompanied by a significant increase of parameter Ind.<sub>NO/ET</sub> in both environments due to the increase of level NO. In the peripheral venous blood the significant changes of markers were observed only at severe progression of GP.

**Conclusions.** At GP the vasopressor ET-1 and vasodilator NO parameters significantly are increased, that enables to recommend this parameters and also their ratio as markers for diagnostics DE of periodontal microvessels. The results of periodontal blood and saliva study are the most informative. The level of biomarkers expression and their ratio directly depend on the pathological process progression and the degree of changes intensity in the tissues. Excessive level of NO causes the dilation of periodontal microvessels.

**Key words:** generalized periodontitis, endothelin-1, nitric oxide, saliva, periodontal blood, venous blood

Кровоносні судини відіграють одну із ключових ролей у виникненні та перебігу генералізованого пародонтиту (ГП) [1, 2]. Ендотелій судин, діючи авто- та паракринно, є своєрідним розпорошеним ендокринним органом, що формує гомеостаз, впливає на стан усіх органів і систем організму. Він виконує не тільки бар'єрну функцію, забезпечуючи гладкість внутрішньої поверхні судин, а й вибірково проникність різних речовин із крові в тканини (на рівні капілярів) і в судинну стінку (на рівня дрібних судин). Ендотелій має фундаментальне значення в модуляції судинного тону і підтриманні структури судинної стінки. У фізіологічних умовах він забезпечує активацію та адгезію тромбоцитів, звертальну активність крові, пригнічує ріст гладком'язевих клітин, запобігає запальним процесам, в основі яких лежить активація й адгезія лейкоцитів. Ендотелій – це кінцева ланка поліфункціональної нейро-гуморальної та серцево-судинної систем (тону і структури стінки судин) [3, 4].

Порушення мікроструктури і секреторної функції ендотеліальних клітин спричиняє дисфункцію ендотелію (ДЕ), найбільш типовими виявами якої є: підвищення проникності ендотеліальної вистилки для плазми і формених елементів крові; порушення вазомоторики з перевагою вазоконстрикції і зниженням релаксації судин; збільшення адгезії та агрегації тромбоцитів і моноцитів на ендотелі; зниження регенерації ендотеліоцитів, апоптоз; зниження антитромботичних властивостей ендотеліальної вистилки. ДЕ може розглядатися як „барометр” судинного здоров'я [5, 6].

Клітини ендотелію здатні сприймати сигнали із плинної крові і виділяти понад 20 біологічно активних речовин протилежно направленої дії, серед яких ендотеліні, зокрема ендотелінін-1 (ЕТ-1) і оксид азоту (NO). Саме відсутність збалансованої взаємодії між вазодилататорами і вазопресорами мікросудин з тенденцією до їх констрикції є однією із основних ендотеліальних дисфункцій. Маркером вазодилатації є NO, який виявляє також вазопротекторну дію, забезпечуючи інгібування факторів росту, блокування адгезії та агрегації тромбоцитів на ендотелі і взаємодію лейкоцитів з ендотелієм [7]. Натомість, загальновищезначимим вазоконстриктором судин є ЕТ-1, який, окрім цього, здатний потенціювати експресію молекул адгезії, стимулювати усі фази гемостазу, починаючи із агрегації тромбоцитів і закінчуючи утворенням червоного тромба [8, 9]. Біохімічні та імунологічні маркери, що присутні у ротовій рідині, сироватці або ясенній рідині, можуть певною мірою визначати ступінь захворювання пародонту, а також прогнозувати його розвиток [10].

**Мета дослідження.** Оцінити ДЕ за співвідношенням маркерів вазодилатації та вазопресії у різних біосередовищах і їх діагностичне значення.

**Матеріал та методи дослідження.** Імунологічні дослідження проводили на пацієнтах з клінічно інтактним пародонтом (група порівняння) і хворих на ГП у віці 20–45 років, які дали письмову інформовану згоду на участь в проведенні дослідження. Критеріями для відбору були пацієнти без супутньої патології, які впродовж останніх 6 місяців не приймали антибіотики та імунодепресанти, попередньо не було втручань на пародонті, мали більше 20 природних зубів.

Забір регіональної пародонтальної крові у хворих основної групи проводили з допомогою автоматичної піпетки (Finnpipette<sup>TM</sup>, ThermoScientific, 5–10 мкл) під час хірургічних втручань на пародонті, а у пацієнтів групи порівняння – під час видалення зубів за ортодонтичними показаннями, також в осіб зі здоровим пародонтом, що потребували видалення третього моляра чи краун-подовження. Периферійну венозну кров забирали стандартним методом, а ротову рідину – ранком натщесерце шляхом спльовування у пробірки. Отримані субстрати (сироватку крові і ротову рідину) центрифугували при 3000 об./хв впродовж 15 хв. Надсадову рідину переносили в епіндорфівські пробірки, які зберігали при температурі -20 °С у рефрижераторі до використання.

Рівень ЕТ-1 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів „Endothelin-1 ELISA system” („Biomedica”, Австрія) у відповідності

до інструкції, а вміст NO у рідинах – спектрофотометрично за вмістом його стабільного метаболіту з використанням реактиву Грісса [11]. Біохімічно функціональний стан мікросудин пародонту оцінювали за запропонованим нами індексом взаємовідношення вазодилататорів до вазопресорів, який вчисляли за формулою:  $\text{Інд.}_{\text{NO/ET}} = (\text{NO мкмоль/л} / \text{ЕТ-1 мкмоль/л}) \times 10^{-6}$ .

**Результати досліджень.** Отримані результати засвідчили, що вміст NO у біологічних рідинах пацієнтів із клінічно здоровим пародонтом значно переважає вміст ЕТ-1. Таке співвідношення біомаркерів зумовлено їх функціональною необхідністю за для збереження гомеостазу в організмі. Однак, у хворих на ГП рівень ЕТ-1 та NO як у ротовій рідині, так і в регіональній пародонтальній крові істотно зросли (табл.). Відтак, у ротовій рідині вміст ЕТ-1 підвищився вдвічі від  $0,47 \pm 0,05$  фмоль/мл в осіб з інтактним пародонтом до  $0,96 \pm 0,14$  фмоль/мл у хворих на ГП ( $p < 0,01$ ). Також спостерігали чотириразове збільшення концентрації NO з  $4,95 \pm 0,54$  мкмоль/л до  $19,8 \pm 3,2$  мкмоль/л відповідно ( $p < 0,001$ ). Зважаючи на підвищену експресію клітин, відповідальних за збільшення продукції вазоактивних речовин, а також на активацію метаболізму в тканинах пародонту при ГП, все ж у співвідношенні дилататорів до констрикторів мікросудин переважає суттєве збільшення перших:  $\text{Інд.}_{\text{NO/ET}}$  становить у групи пацієнтів із здоровим пародонтом 10,5, натомість у хворих на ГП – 20,6. Молекули NO мають багатфункціональний характер і у порожнині рота беруть участь у реакції організму на мікробний виклик пригнічуючи розвиток пародонтопатогенів [12, 13]. При цьому висока концентрація NO зосереджена у середовищах з великим вмістом лейкоцитів і інших клітин імунної системи, які є компонентом ясенної рідини. Окрім того, склад ротової рідини формують насамперед слинні залози, продукування NO клітинами яких є найбільшою [14]. Це і складає підвищений вміст вазоактивних речовин у ротовій рідині і їх взаємовідношення, що за розвитку запального процесу в яснах на початковому етапі є ймовірно виврадженим.

У пародонтальній крові пацієнтів з інтактним пародонтом виявляли майже триразово більший вміст ЕТ-1, що складав  $1,34 \pm 0,24$  фмоль/мл ( $p < 0,001$ ), і у 2,3 рази зменшення вмісту NO до  $2,15 \pm 0,26$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ) порівняно з результатами ротової рідини. Такий вміст вазотропних речовин забезпечує адекватне функціонування мікросудин і відповідно – повноцінне живлення тканин пародонту. І як стверджують М. Хьюстон та J.A. Vita [6, 15] здоровий ендотелій при цьому підтримує інтактною люмінальну поверхню і регулює антикоагулянтні, фібринолітичні та антитромботичні механізми. За фізіологічних умов ендотеліальний баланс скерований в бік підтримання вазодилатації (завдяки постійного підтримання низького рівня NO) – здатності протидіяти посиленню тону, що пояснюється постійним напруженням у циркуляційній системі і створенням перфузійного градієнта, завдяки якому проходить обмін в тканинах.

Таблиця

**Маркери дисфункції ендотелію мікросудин пародонту у ротовій рідині та сироватці крові хворих на ГП (M±m)**

Діагноз		Ротова рідина			Регіональна пародонтальна кров			Периферійна венозна кров		
		ЕТ-1, фмоль/мл	NO, мкмоль/л	Інд. NO/ЕТ	ЕТ-1, фмоль/мл	NO, мкмоль/л	Інд. NO/ЕТ	ЕТ-1, фмоль/мл	NO, мкмоль/л	Інд. NO/ЕТ
Інтактний пародонт (n=12)		0,47±0,05	4,95±0,54	10,5	1,34±0,24	2,15±0,26	1,6	1,45±0,29	1,96±0,32	1,4
ГП початк., I ступеня (n=38)	хронічн. (n=28)	0,66±0,07*	9,51±1,50**	14,4	2,71±0,32***	6,51±0,76***	2,4	1,62±0,38	2,90±0,47	1,8
	загостр. (n=10)	0,72±0,09**	12,9±2,0***	17,9	3,14±0,30***	7,74±0,98***	2,5	1,68±0,37	3,22±0,51	1,9
ГП II ступеня (n=35)	хронічн. (n=24)	0,78±0,12*	13,4±2,4***	17,1	3,39±0,41***	7,98±1,01***	2,4	1,76±0,31	3,40±0,57*	1,9
	загостр. (n=11)	0,96±0,14**	19,8±3,2***	20,6	3,80±0,49***	11,6±1,5***	3,1	2,21±0,42	3,85±0,68*	1,7

*Примітка.* \* – показник вірогідності різниці порівняно з результатами пацієнтів із інтактним пародонтом при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$ ; \*\*\* – при  $p < 0,001$

У хворих на ГП максимальна концентрація біомаркерів у регіональній крові становила для ET-1 –  $3,80 \pm 0,49$  фмоль/мл, а для NO –  $11,6 \pm 1,5$  мкмоль/л, що у 2,8 раза і 5,4 раза відповідно перевищувало показники в осіб із клінічно здоровим пародонтом ( $p < 0,001$ ). Це суттєво зменшило співвідношення між вазодилататорами і вазоконстрикторами в тканинах пародонту (показники  $\text{Ind}_{\text{NO/ET}}$  були в діапазоні 1,6-3,1). Отже, одночасне підвищення показників суттєво активує метаболізм в тканинах, а за тривалого перебігу патологічного процесу надлишково накопичується NO, що може викликати вазодилатацію [15] і спричинити застійні явища в судинах. Клінічно це виявляється стійкою гіперемією з явищами ціанозу.

Загострення перебігу ГП супроводжувалося підвищенням концентрації обох маркерів ДЕ в біологічних рідинах. Наприклад, при ГП початкового та I ступеня показники ET-1 у ротовій рідині зросли на 9 % ( $p > 0,1$ ), що мало тенденційний характер, натомість у пародонтальній крові зміни були вагоміші і становили 16 %. Експресія NO у ротовій рідині з активацією хвороби зросла на 35,6 %, а у сироватці крові – на 18,9 %. Тяжкість патологічного процесу в пародонті зумовлювала значне збільшення цієї різниці. Найбільші зміни показників  $\text{Ind}_{\text{NO/ET}}$  за умов загострення хронічного ГП відбулися у ротовій рідині усіх хворих, а в пародонтальній крові – лише у хворих II ступеня ГП. Часті загострення патологічного процесу в пародонті чи тривалий агресивний його перебіг зумовлюють суттєве збільшення активності насамперед NO, що може мати не тільки захисний характер як у ротовій чи ясенній рідинах [16], суттєво не впливати на перебіг ГП [17], а й викликати деструкційні зміни в тканинах пародонту [18]. Вплив NO неоднозначний та різнонаправлений, а ефект дії визначається не тільки його концентрацією [15], а також залежить і від стадії розвитку ішемічного процесу та його клітинних джерел [19]. Це було підґрунтям до застосування в клініці для лікування ГП як власне самого NO [20] чи субстрату для його утворення – L-аргініну [21], так і блокаторів NO та NO-синтаз [22, 23].

Тяжкість змін у тканинах пародонту прямо корелює з рівнем біомаркерів функціонального стану кровоносних судин мікроциркуляторного русла. Так, у ротовій рідині за умов хронічного перебігу ГП II ступеня порівняно з початковим та I ступенем концентрація ET-1 зростає на 18,2 % (з  $0,66 \pm 0,07$  фмоль/мл до  $0,78 \pm 0,12$  фмоль/мл), а NO – на 40,9 % (з  $9,51 \pm 1,50$  мкмоль/л до  $13,4 \pm 2,4$  мкмоль/л). Ідентична закономірність спостерігається і у пародонтальній крові: збільшення показників ET-1 на 25,1 % (з  $2,71 \pm 0,32$  фмоль/мл до  $3,39 \pm 0,41$  фмоль/мл) і NO – на 22 % (з  $6,51 \pm 0,76$  мкмоль/л до  $7,98 \pm 1,01$  мкмоль/л). Тяжкість перебігу ГП супроводжується істотним збільшенням показника  $\text{Ind}_{\text{NO/ET}}$  в обох рідких середовищах і насамперед за рахунок зростання величини NO.

Результати дослідження біомаркерів ДЕ у периферійній венозній крові пацієнтів з інтактним пародонтом засвідчили, що їх рівень був наближений до показників у капілярній пародонтальній крові з тенденцією до підвищення рівня ET-1 і зниження NO, про що свідчить спад показника  $\text{Ind}_{\text{NO/ET}}$  від 1,6 до 1,4.

Натомість їх концентрація істотно відрізнялася від аналогічних показників у ротовій рідині: вміст ET-1 у периферійній крові був втричі більшим –  $1,45 \pm 0,29$  фмоль/мл ( $p < 0,01$ ), а NO залишався в 2,5 раза меншим –  $1,96 \pm 0,32$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ). Максимальне зростання показників ET-1 в 1,5 раза та NO в 2 рази відмічали лише у хворих з тяжчим перебігом ГП і при його загостренні. При цьому результати аналізу показників ET-1 не були вірогідними зважаючи як на тяжкість хвороби, так і на її перебіг, а при оцінці NO істотні зміни спостерігали лише при ГП II ступеня де вони становили  $3,40 \pm 0,57$  мкмоль/л за хронічного перебігу ГП ( $p < 0,05$ ) і при його загостренні –  $3,85 \pm 0,68$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Діагностували значне розходження результатів (істотне відхилення середньоарифметичної похибки), що також спричиняло отримання недостовірних результатів ( $p > 0,1$ ), що, очевидно, зумовлено впливом різних екзогенних чинників на організм, його внутрішнім станом і віковими змінами [3, 4, 15]. Тому для характеристики ДЕ мікросудин пародонту дослідження середовища венозної крові за допомогою біомаркерів ET-1 та NO є мало інформаційним порівняно з використанням пародонтальної крові та ротової рідини.

Аналізуючи результати дослідження маркерів антагоністичної спрямованості вазотропної дії слід зазначити, що реакція кровоносних судин у вогнищі запалення суттєво видозмінюється: тривалий перебіг ГП супроводжується зміною тону судин і напруженістю стінок, посиленою активністю ендотелію та надмірною експресією NO. За умови латентного формування дистрофічно-запального процесу в навкол зубних тканинах і хронічного його перебігу артеріальна вазоконстрикція завдяки пресорної дії ET-1 найімовірніше не розвивається хоча спазм дрібних артерій та артеріол може виникати внаслідок подразнення симпатичних нервових волокон токсинами життєдіяльності мікроорганізмів, а в подальшому – на пошкодження власне судин чи безпосереднє подразнення їх внутрішніх стінок, про що свідчить підвищений вміст ET-1 у ротовій рідині і особливо в капілярній крові ясен. При цьому одним із основних механізмів дії ендотелінів є вивільнення кальцію, який спричиняє скорочення та ріст гладких м'язів судин, що зумовлює потовщення стінок і зменшення їх діаметра [15]. Виникаюча при цьому ішімізація тканин на початковому етапі супроводжується обмеженим постачанням кисню та субстратів, внаслідок чого у клітинах слабне тканинне дихання, посилюється анаеробний гліколіз і виникає ацидоз, що зумовлює появу медіаторів запалення [24]. Активна гіперемія під час загострення запального процесу супроводжується значною активністю NO-синтаз [25] і за нашими спостереженнями – найвищими показниками NO, а клінічно – почервонінням тканин і підвищеною температурою ясен. Наростання патологічного процесу в тканинах пародонту спричиняє не тільки дилатацію артеріол, а також значною мірою розширення капілярів і венул. Поступово настає пасивна гіперемія з переважно венозною дилатацією і зменшення швидкості кровоплину. Хоча експресія клітин ендотелію підвищується (вміст ET-1 та NO у ротовій рідині та сироватці крові

ясен зростає), однак різкого збільшення NO порівняно з ET-1 не виявлено. Генералізований характер пародонтиту і тяжкість процесу спричиняють зміни в усьому організмі, про що свідчать судинні маркери NO та ET-1 у периферійній крові. Їх рівень та співвідношення можуть бути корисними для діагностики та моніторингу пародонтиту, а також кращого розуміння механізмів, за допомогою яких хвороби пародонту можуть модулюватися.

**Висновки.** 1. ET-1 та NO є високоінформаційними біомаркерами ендотеліальної дисфункції, а також можуть бути біохімічними показниками ГП на різних етапах його розвитку. Ротова рідина і особливо регіональна пародонтальна кров є оптимальними середовищами для оцінки рівня маркерів ДЕ мікросудин пародонту, а показники периферійної венозної крові істотно менш придатні для її характеристики.

2. У хворих на ГП рівень вазодилататорів і вазопресорів істотно збільшується. Ступінь вираженості ДЕ судин пародонту наростає із загостренням і тяжкістю ГП. Запропонований біохімічний індекс функціонального стану судин –  $Ind_{NO/ET}$  об'єктивніше відображає динаміку активності ендотеліальних клітин. ДЕ можна також розглядати як неадекватне (підвищення або зниження) утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин.

3. При оцінці тонуусу судин пародонту у біологічних середовищах суттєво переважає вміст NO над ET-1, що змінює функціональний стан мікросудин і спричиняє дилатацію та розширення артеріол, капілярів і венул. Вираженої вазоконстрикції мікросудин пародонту шляхом вазопресії при ГП не наступає.

### Список літератури

1. Різник Ю. Б. Ультраструктурні порушення гемомікроциркуляції ясен у хворих на генералізований пародонтит / Ю.Б. Різник, І. В. Челпанова, О.В. Наконечна // Практична медицина. – 2011. – Т. XVII, № 4. – С. 3–9.
2. Ярова С. П. Роль судинних змін у розвитку і перебігу генералізованого пародонтиту / С. П. Ярова, Н. В. Мозгова // Український стоматологічний альманах. – 2004. – № 3-4. – С. 23-26.
3. Кудряшева О. В. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений / О.В. Кудряшева, Д.А. Затеишиков // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 8. – С. 65-70.
4. Quyyumi A. A. Endothelial function in disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease / A.A. Quyyumi // Am. J. Med. – 2001. – Vol. 105. – P. 32-39.
5. Зубачик В. М. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонту у формуванні та перебігу генералізованого пародонтиту / В.М. Зубачик, Ю.В. Різник // Современная стоматология. – 2013. – № 4 (68). – С. 50–53.
6. Vita J. A. Endothelial function: abarometer for cardiovascular risk / J.A. Vita, J.F. Keaney // Circulat. – 2002. – Vol. 106. – P. 640-642.
7. Зубачик В. М. Роль оксиду азоту в гомеостазі тканин пародонту (огляд літератури) / В.М. Зубачик, Н.В. Яричківська // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 2 (78).
8. Гомазков О. А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50-58.
9. Rizvi M. A. The effects of endothelin-1 on collagen type I and type III synthesis in cultured porcine coronary artery vascular smooth muscle cell / M.A. Rizvi, D. P. Katwa // J. Moll. Cell. Cardiol. – 1999. – Vol. 28. – P. 342–352.
10. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers / N. Ozmeric // Clin. Chim. Acta. – 2004. – Vol. 343. – P. 1-16.
11. Green L. C. Analysis of nitrate, nitrite and (1515) nitrate in biological fluids / L.C. Green, A.W. David // Anal. Biochem. – 1982. – Vol. 126. – P. 131–138.

12. De Groote M. A. NO inhibitions: antimicrobial properties of nitric oxide / M.A. De Groote, F.C. Fang // Clin. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 21. – P. 162–165.

13. Regulation of adrenomedullin and nitric oxide production by periodontal bacteria / Q.A. Hussain, I.J. McKay, C. Gonzales-Marin, R.P. Allaker // J. Periodontal. Res. – 2014. – Vol. 50. – P. 650–657.

14. Detection of adrenomedullin and nitric oxide in different forms of periodontal disease / Q.A. Hussain, I.J. Mc Kay, C. Gonzales-Marin, R.P. Allaker // J. of Periodontal Research. – 2016. – Vol. 51, № 1. – P. 16–25.

15. Хьюстон М. Сосудистая биология в клинической практике / М. Хьюстон. – Львов: Видавництво „Мс”, 2007. – 166 с.

16. Акопов С. Э. Инактивация оксида азота (NO) полиморфноядерными лейкоцитами как механизм развития пораженных пародонта / С.Э. Акопов, А.П. Канканыя // Стоматология. – 1996. – № 2. – С. 12-14.

17. Comparison of the Salivary and the Serum Nitric Oxide Levels in Chronic and Aggressive Periodontitis: A Biochemical Study / N. Mani Sundar, V. Krishnan, S. Krishnaraj [et al.] // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2013. – Vol. 7, № 6. – P. 1223-1227.

18. Kendall H. K. Nitric oxide and tissue destruction / H.K. Kendall, R.I. Marshall, P.M. Bartold // Oral Dis. – 2001. – Vol. 7, № 2. – P. 2–10.

19. Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury / C. Iadecola // Trends neurosci. – 1997. – Vol. 20, № 3. – P. 132-139.

20. Гордеева Е. Б. Морфофункциональные изменения в тканях десны при катаральном гингивите у подростков и их корреляция оксидом азота: автореф. дисс. на соиск. ученой степени канд. мед. наук; спец.14.00.21 „Стоматология” / Е.Б. Гордеева. – М, 2002. – 19 с.

21. Kuvayev A. S. Experimental and clinical substantiation of nitric oxide metabolism correction in the complex therapy of patients with generalized periodontitis / A.S. Kuvayev, A.V. Borysenko, A.V. Viderskaya // Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. – 2015. – Vol. 91, № 4. – P. 108-112.

22. Locally applied isosorbide decreases bone resorption in experimental periodontitis in rats / R.F. Leitão, F.A. Rocha, H.V. Chaves [et al.] // J Periodontol. – 2004. – Vol. 75. – P. 1227-1232.

23. Nitric oxide synthase inhibition prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats / R.F. Leitão, R.A. Ribeiro, H.V. Chaves [et al.] // J. Periodontol. – 2005. – Vol. 76. – P. 956-963.

24. Воспаление. Руководство для врачей / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.

25. Inducible nitric oxide synthase expression in periodontitis / D.F. Lappin, M. Kjeldsen, L. Sander, D.F. Kinane // J. Periodontal. Res. – 2000. – Vol. 35. – P. 369-373.

### REFERENCES

1. Riznyk Yu. B., Chelpanova I. V., Nakonechna O. V. Ultrastructural disorders of gum hemomicrocirculation in patients with generalized periodontitis. *Praktychna medytsyna*. 2011; 4 (XVII): P. 3–9.
2. Yarova S. P., Mozhova N. V. The role of vascular changes in development and progression of generalized periodontitis. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2004; 3-4: 23-26.
3. Kudryasheva O. V., Zateyschikov D. A. Endothelial homeostasis: thrombomodulin system and its role in the development of atherosclerosis and its complications. *Kardiologiya*. 2000; 8 (40): P. 65-70.
4. Quyyumi A. A. Endothelial function in disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2001; 105: 32-39.
5. Zubachyk V.M., Riznyk Yu.B. The pathogenetic meaning of endothelial dysfunction of vascular periodontal microcirculation in formation and progression of generalized periodontitis. *Sovremennaya stomatologiya*. 2013; 4 (68): 50–53.
6. Vita J. A., Keaney J. F. Endothelial function: abarometer for cardiovascular risk. *Circulat*. 2002; 106: 640-642.
7. Zubachyk V. M., Yarychkiivska N. V. The role of nitric oxide in homeostasis of periodontal tissue (review). *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2016; 2 (20).
8. Gomazkov O. A. Endothelin in cardiology: molecular, physiological and pathological aspects. *Kardiologiya*. 2001; 2: 50-58.
9. Rizvi M. A., Katwa D. P. The effects of endothelin-1 on collagen type I and type III synthesis in cultured porcine coronary artery vascular smooth muscle cell. *J. Moll. Cell. Cardiol*. 1999; 28: 342–352.
10. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin. Chim. Acta*. 2004; 343: 1-16.

11. Green L. C., David A. W. Analysis of nitrate, nitrite and (1515) nitrate in biological fluids. Anal. Biochem.– 1982; 126: 131–138.
12. De Groote M. A., Fang F. C. NO inhibitions: antimicrobial properties of nitric oxide. Clin. Infect. Dis. 1995; 21: 162–165.
13. Hussain Q. A., McKay I. J., Gonzales-Marin C., Allaker R. P. Regulation of adrenomedullin and nitric oxide production by periodontal bacteria. J. Periodontol. Res. 2014; 50: 650–657.
14. Hussain Q. A., Mc Kay I. J., Gonzales-Marin C., Allaker R. P. Detection of adrenomedullin and nitric oxide in different forms of periodontal disease. J. of Periodontal Research. 2016; 1 (51): P. 16–25.
15. Hyuston M. *Sosudestaya biologiya v klinicheskoy praktike* [Vascular biology in clinical practice] L'vov: Vydavnytvo „Ms", 2007. 166 p.
16. Akopov S. E., Kankanyan A. P. The inactivation of nitric oxide (NO) by polymorphonuclear leukocytes as a mechanism of periodontal lesions development. *Stomatologiya*. 1996; 2: 12-14.
17. Mani Sundar N., Krishnan V., Krishnaraj S., Hemalatha V.T., Md Nazish Alam. Comparison of the Salivary and the Serum Nitric Oxide Levels in Chronic and Aggressive Periodontitis: A Biochemical Study. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2013; 6 (7): 1223-1227.
18. Kendall H. K., Marshall R. I., Bartold P. M. Nitric oxide and tissue destruction. Oral Dis. 2001; 2 (7): 2–10.
19. Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends neurosci*. 1997; 3 (20): 132-139.
20. Gordeeva E. B. *Morfofunktsionalnye izmeneniya v tkanyakh desny pri kataralnom gingivite v podrostkov i ikh korelyatsiya s oksydom azota* [Morphological and functional changes in the gingival tissues at catarrhal gingivitis in teens and their correlation with nitric oxide]. *Moskva*. 2002. 19 p.
21. Kuvayev A.S., Borysenko A.V., Vidarskaya A.V. Experimental and clinical substantiation of nitric oxide metabolism correction in the complex therapy of patients with generalized periodontitis. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2015; 4 (91): 108-112.
22. Leitão R.F., Rocha F.A., Chaves H.V. [et al.]. Locally applied isosorbide decreases bone resorption in experimental periodontitis in rats. J Periodontol. 2004; 75: 1227-1232.
23. Leitao R.F., Ribeiro R.A., Chaves H.V., Rocha F.A., Lima V., Brito G.A. Nitric oxide synthase inhibition prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. J. Periodontol. 2005; 76: 956-963.
24. Serov V.V., Paukov V.S. *Vospaleniye. Rukovodstvo dlia vrachey* [Inflammation. Guidelines for doctors]. *Moskva, Meditsina*, 1995. 640 p.
25. Lappin D.F., Kjeldsen M., Sander L., Kinane D.F. Inducible nitric oxide synthase expression in periodontitis. J. Periodontol. Res. 2000; 35: 369-373.

Надійшла 07.06.16



УДК 577.1:311.4+612.015.31+616-002(616.311):616.314.17-008.11

**А. В. Николаева, к. мед. н., Е. К. Ткаченко к. биол. н.  
К. В. Николаенко**

Государственное учреждение «Институт стоматологии  
Национальной академии медицинских наук Украины»

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА, СОСТОЯНИЯ  
СОЕДИНИТЕЛЬНО-ТКАННОГО МАТРИКСА  
И ИНТЕНСИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ТКАНЕЙ  
ПАРОДОНТА У ЖЕНЩИН ПРИ РАЗНОМ  
УРОВНЕ ЭСТРОГЕНОВ В КРОВИ**

**Цель исследования.** Изучение механизмов развития деструктивных процессов в пародонте у женщин с нормальным уровнем эстрогенов в крови, гипо- и гиперэстрогенией с применением биохимических методов.

**Материалы и методы исследования.** В исследованиях при-

няли участие 30 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста с заболеваниями пародонта. Было сформировано три группы: 1-я – с нормальным уровнем эстрогенов в крови, 2-я – с гипоестрогенией и 3-я – с гиперэстрогенией. Объектом исследования служила ротовая жидкость.

**Результаты исследования.** По сравнению с группой «норма» в ротовой жидкости активность щелочной фосфатазы в группах «гипоестрогения» и «гиперэстрогения» была значительно выше, а кальция значительно ниже; содержание оксипролина и глюкозаминогликанов, активность кислой фосфатазы и содержание малонового диальдегида – промежуточного продукта перекисного окисления липидов не отличались. По сравнению с группой «норма» наблюдалось снижение активности каталазы в группе «гипоестрогения»; глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы – в группе «гиперэстрогения».

**Ключевые слова:** пародонт, биохимические маркеры деструкции, женщины, гипоестрогения, гиперэстрогения

**Г. В. Николаева, Є. К. Ткаченко, К. В. Ніколаєнко**

Державна установа «Інститут стоматології Національної академії медичних наук України»

**БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ МІНЕРАЛЬНОГО  
ОБМІНУ, СТАНИ СПОЛУЧНО-ТКАНИННОГО  
МАТРИКСУ І ІНТЕНСИВНОСТІ ЗАПАЛЕННЯ  
ТКАНИН ПАРОДОНТУ ЖІНОК ПРИ РІЗНОМУ  
РІВНІ ЕСТРОГЕНІВ КРОВІ**

**Мета дослідження** полягала у вивченні механізмів розвитку деструктивних процесів в пародонті у жінок з нормальним рівнем естрогену в крові, гіпо- і гіперестрогенією із застосуванням біохімічних методів.

**Матеріали і методи дослідження.** У дослідженнях взяли участь 30 жінок репродуктивного і перименопаузального віку із захворюваннями пародонту. Об'єктом дослідження була ротова рідина

**Результати дослідження.** В порівнянні з групою "норма" в ротовій рідині активність лужної фосфатази в групах "гіпоестрогенія" і "гіперестрогенія" була значно вища, а кальцію значно нижча; вміст оксипроліну і глюкозаминогликанів, активність кислої фосфатази і вміст малонового діальдегіду – проміжного продукту перекисного окислення липидов не відрізнялися. В порівнянні з групою "норма" спостерігалось зниження активності каталази в групі "гіпоестрогенія"; глутатионредуктази і глутатионпероксидази - в групі "гіперестрогенія".

**Ключові слова:** пародонт, біохімічні маркери деструкції, жінки, гіпоестрогенія, гіперестрогенія.

**A.V. Nikolaeva, E. K. Tkachenko, K.V. Nikolaenko**

State Establishment "the Institute of Stomatology of the National Academy of Medical Science of Ukraine"

**THE BIOCHEMICAL INDICES OF THE MINERAL  
METABOLISM, STATE OF CONNECTIVE TISSUE  
MATRIX AND THE INTENSITY  
OF THE INFLAMMATION OF TISSUES  
OF PERIODONTIUM IN WOMEN  
AT THE DIFFERENT LEVEL OF ESTROGENS  
IN BLOOD**

**ABSTRACT**

**The aim of the investigation.** The study of the mechanisms of development of the destructive processes in periodontium of women with the normal level of estrogens in blood, hypo- and hyperestrogenism with the application of biochemical methods.