

DOI 10.31718/2077-1096.19.3.127
УДК 616.314.17+611.018.2:599.323.4

Єлінська А.М., Старченко І.І., Костенко В.О.

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ РЕДОКСЧУТЛИВИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ НА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*В експерименті на 30 білих щурах досліджено патоморфологічні зміни у тканинах пародонта за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та їхній характер при введенні тваринам водорозчинної форми кверцетину та епігалокатехіну-3-галату. Тварини були розподілені на 3 групи: 1-ша – після системного введення ліпополісахариду *S. typhi* (пірогенал); 2-га та 3-тя групи включали щурів, яким, починаючи з 30-ї доби експерименту, внутрішньоочередово вводили (раз на 3 доби) водорозчинний комплекс кверцетину з полівінілпіролідом (корвітин) у дозі 500 мг/кг (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин) та епігалокатехін-3-галат у дозі 21,1 мг/кг. Пірогенал вводили в дозі 0,4 мкг/кг маси протягом 1-го тижня 3 рази, протягом наступних 7-ми тижнів – 1 раз у тиждень. З парафінових блоків виготовляли зрізи 4-6 мкм завтовшки, які забарвлювали гематоксиліном та еозинном. Виявлено, що експериментальне моделювання системної запальної відповіді призводить до розвитку морфологічних ознак пародонтиту, які проявляються запаленням і деструкцією періодонта, формуванням патологічної періодонтальної кишені, деструктивними змінами в кістковій тканині альвеолярного відростка і в цементі кореня зуба. Використання водорозчинної форми кверцетину та епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту змінює морфологічну картину запально-деструктивних процесів у пародонті: перешкоджає утворенню гнійного ексудату, зменшує ступінь резорбції цементу і кісткової тканини альвеолярного відростка, прискорює утворення і дозрівання грануляційної тканини в стінках пародонтальної кишені, сприяє заміщенню кісткових дефектів сполучною тканиною, сприяє регенерації цементу.*

Ключові слова: пародонтит, системна запальна відповідь, модулятори редоксчутливих транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2, кверцетин, епігалокатехін-3-галат.

Робота є фрагментом НДР «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації 0114U004941).

Раніше ми продемонстрували, що активація транскрипційних чинників NF-κB, AP-1 та STAT-3 суттєво впливає на розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта, збільшує деполімеризацію компонентів його органічного матриксу (колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів) та резорбцію альвеолярного відростка щелеп [1-4]. Всі ці розлади вважаються важливими ланками патогенезу хронічного пародонтиту, що розвивається на тлі ліпополісахарид (ЛПС) - індукованої системної запальної відповіді (СЗВ) [5].

Засобами патогенетичної корекції цих процесів можуть бути інгібітори вказаних транскрипційних чинників, що виключає можливість пакетної експресії низки генів, які кодують такі прооксидантні та прозапальні білки (gp91 phox, ксантиноксидоредуктазу, індубібельну та нейрональну ізоформи NO-синтази, циклооксигеназу 2, ліпоксигеназу 5 та 12, монооксигенази Cyp7b, Cyp2E1, Cyp2C11), гістолітичні ферменти (колагеназу 1 і 3, стромелізін 1, 2 і 3, желатиназу B) та ін. [6]. З цього приводу нами досліджено інгібітори NF-κB (піролідіндитіокарбамат амонію), AP-1 (SR 11302) та STAT-3 (іматинібу мезилат) [1-4].

Іншим підходом є індукція сигнальних систем, що виявляють функціональний антагонізм до наведених вище транскрипційних чинників, зокрема шляху Keap1 / Nrf2, який активує експресію генів за рахунок взаємодії транскрипційного фактора Nrf2 з цис-регуляторним енансером, ві-

домим як антиоксидант-респонсивний елемент (ARE). Так, введення поліфенолу епігалокатехін-3-галату (epigallocatechin-3-gallate – EGCG), механізм дії якого реалізується через активацію Nrf2 внаслідок протеолізу інгібіторного білка Keap1 [7], істотно зменшує у тканинах пародонта генерацію активних форм кисню, знижує сумарну активність NO-синтази та концентрацію пероксинітриду [8], обмежує деградацію органічного матриксу [9].

Іншим перспективним засобом корекції структурно-метаболических порушень у пародонті за умов СЗВ є природний флавоноїд кверцетин, здатний модулювати декілька транскрипційних чинників. З одного боку, він знижує біосинтез компонентів NF-κB, зокрема, p65 [10], а також пригнічує убіквітинзалежний протеоліз комплексу NF-κB з інгібіторним білком IκB [11]. З іншого боку, кверцетин може активувати сигнальний шлях Nrf2 - ARE та залежну від нього гемоксигеназу 1 [11].

Проте у літературних джерелах відсутня верифікація патоморфологічних змін у тканинах пародонта за умов ЛПС-індукованої СЗВ та дані щодо впливу на них модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників.

Метою роботи було вивчення патоморфологічних змін у тканинах пародонта щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та їхнього характеру при введенні тваринам водорозчинної форми кверцетину та епігалокатехіну-3-галату.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на 30 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на 3 групи по 10 тварин: 1-ша – після системного введення ліпополісахариду *S. typhi* (пірогенал, фірма «Медгамал», Росія); 2-га та 3-тя групи включали щурів, яким, починаючи з 30-ї доби експерименту, внутрішньоочередово вводили (раз на 3 доби) водорозчинний комплекс кверцетину з полівінілпіролідом (корвітин) виробництва ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна) у дозі 500 мг/кг (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин) [12] та EGCG (виробництво "Sigma-Aldrich, Inc.", США) в дозі 21,1 мг/кг [13] відповідно.

Пірогенал вводили в дозі 0,4 мкг/кг маси протягом 1-го тижня 3 рази, протягом наступних 7-ми тижнів – 1 раз у тиждень [1]. Тварин декапітували під ефірним наркозом, дотримуючись принципів біомедичної етики.

Перед виготовленням мікропрепаратів проводили фіксацію фрагментів щелеп на рівні молярів у 10% розчині нейтрального формаліну протягом 48 годин. Декальцинацію проводили у 4% розчині трилону Б (етилендіамінтетраацетату). Після цього матеріал проводили через батарею спиртів зростаючої концентрації, через хлороформ та заливали у парафін. З парафінових блоків виготовляли зрізи 4-6 мкм завтовшки, які забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Результати дослідження та їх обговорення

Морфологічні зміни в пародонті при експериментальній ЛПС-індукованій СЗВ. При малих збільшеннях світлового мікроскопа в ділянці зубоясенних з'єднань експериментальних тварин спостерігали значне збільшення глибини зубоясенної борозни, внаслідок чого відбувалося формування патологічного утворення - пародонтальної кишені.

Зовнішня стінка та дно пародонтальної кишені були утворені грануляційною тканиною, у окремих ділянках вистелені багат шаровим плоским епітелієм. Внутрішня стінка кишені представлена покритим цементом коренем зуба (рис. 1).

Пародонтальні кишені в переважній більшості випадків були заповнені пухкими базофільними безструктурними масами, що являють собою гомогенат з некротичної тканини, залишків їжі, з наявністю колоній мікроорганізмів, нейтрофільних лейкоцитів. У більшості спостережень глибина пародонтальної кишені становила 1/4 - 1/3 довжини кореня зуба, в окремих спостереженнях досягала половини його довжини.

Досить часто (у 80% спостережень) пародонтальні кишені були практично повністю заповнені нейтрофільними поліморфноядерними лейкоцитами, багато з яких були частково зруйновані (див. рис. 1).

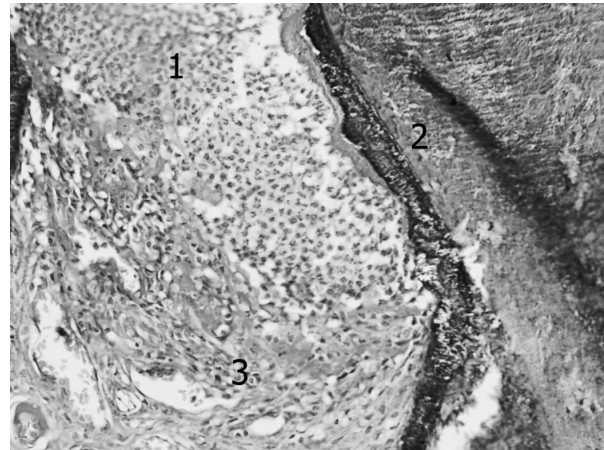


Рис. 1. Будова пародонта 3-го моляра при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 10х. Ок. 10х. 1 – порожнина пародонтальної кишені, заповнена нейтрофільними лейкоцитами; 2 - корінь зуба; 3 - грануляційна тканина.

Така морфологічна картина свідчила про розвиток гострої стадії запального процесу, яка, як відомо, клінічно проявляється виділенням гною з пародонтальних кишень – альвеолярною піореєю [14].

В 20% випадків пародонтальні кишені мали мінімальну кількість описаного вище патологічного вмісту, в якому практично не були виявлені нейтрофільні лейкоцити. У складі зовнішньої і нижньої стінок подібних утворень спостерігали товстий шар зрілої грануляційної тканини, для якої було характерним переважання малоспеціалізованих форм клітинних елементів фібробластичного ряду і помірна кількість кровоносних мікросудин, що типово при ремісії та хронізації запального процесу.

Навколо коренів молярів, в типових випадках, мало місце розширення пародонтальної щілини, в тканинах пародонта виявляли мукоїдне та фібриноїдне набухання колагенових волокон, явища набряку, виражене повнокров'я кровоносних мікросудин, появу клітинних інфільтратів, що склалися переважно з лейкоцитів і макрофагів (рис. 2).

У кістковій тканині альвеолярного відростка мали місце деструктивні зміни кісткової тканини, які проявлялися явищами вертикального і лакунарного розсмоктування. Для вертикальної резорбції була характерною поява вогнищ розсмоктування кісткової тканини уздовж зубного кореня, по периферії пародонта. Лакунарна резорбція характеризувалася появою в кістковій тканині своєрідних порожнин – лакун, у яких розташовувалися остеокласти. Зміни, подібні до описаних вище, доводилося, в окремих випадках, спостерігати і в цементі коренів молярів. Унаслідок резорбції цементу відмічалася оголення в коренях молярів дентину з формуванням «цементних ніш».

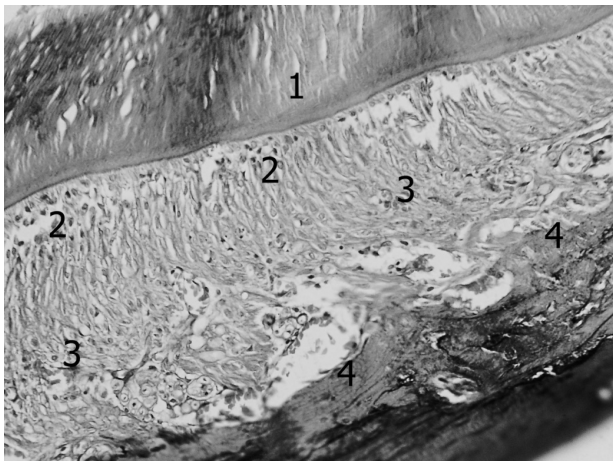


Рис. 2. Будова пародонта 3-го моляра при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 10х. Ок. 10х. 1 - корінь зуба; 2 - запальна інфільтрація в періодонті; 3 - кровоносні судини періодонта з явищами повнокров'я; 4 - кісткова тканина альвеолярного відростка з деструктивними змінами.

В епітелії ясен спостерігали явища балонної дистрофії та некрозу епітеліоцитів. В окремих випадках зменшувалася кількість шарів епітелію. У власній пластинці мали місце дифузна лімфоцитарна інфільтрація, явища набряку, повнокров'я судин.

Вплив інгібітора водорозчинної форми кверцетину на патоморфологічні зміни тканин пародонта за умов експерименту. При застосуванні корвітину на тлі моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді у 60% спостережень відбувалося формування пародонтальної кишені. В середньому її глибина складала 1/4 довжини кореня. В 40% спостережень утворення пародонтальної кишені не спостерігалось.

У типових випадках в пародонтальних кишнях визначали незначну кількість патологічного вмісту з домішками нейтрофільних лейкоцитів. Зовнішня стінка і дно пародонтальної кишені були утворені грануляційною тканиною різного ступеня зрілості. У більшості спостережень переважала зріла сполучна тканина, в деяких випадках по периферії останньої виявляли відносно тонкий шар зрілої волокнистої сполучної тканини з добре сформованим фібрилярним компонентом і помірною кількістю клітинних елементів, переважно фібробластів.

У періодонті спостерігали явища вираженого набряку, в окремих випадках деструктивні зміни колагенових волокон, повнокров'я судин. Досить часто в безпосередній близькості від кровоносних судин виявляли вогнищеві клітинні інфільтрати, що здебільшого склалися з клітинних елементів макрофагально-моноцитарного ряду, лімфоцитів і плазматичних клітин (рис. 3).

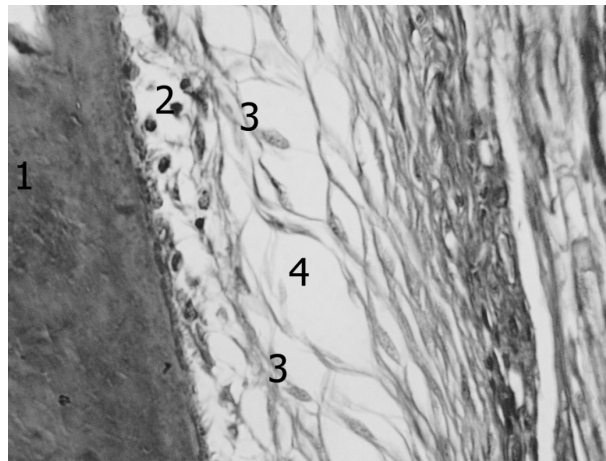


Рис. 3. Будова пародонта 3-го моляра при застосуванні корвітину на тлі моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 40х. Ок. 10х. 1 - корінь зуба; 2 - клітинні елементи макрофагально-моноцитарного ряду; 3 - клітинні елементи фібробластичного ряду; 4 - явища набряку в тканині періодонта.

У періодонті виявляли значну кількість мало-диференційованих клітинних елементів фібробластичного ряду на різних стадіях дозрівання. У прикореневій ділянці мала місце проліферація цементацитів і цементобластів, при цьому резорбція цементу була виражена вкрай слабо. Деструктивні зміни в кістковій тканині альвеолярного відростка також були виражені незначно і проявлялися переважно лакунарною резорбцією, про що свідчило відносно збільшення кількості остеокластів.

У епітелії ясен мали місце дистрофічні зміни, досить часто траплялися інтраепітеліальні лейкоцити, збільшення кількості яких вважається достовірною ознакою запального процесу. В той же час відмічали підвищену мітотичну активність базальних епітеліоцитів, що свідчить про активацію репаративних процесів. У власній пластинці практично постійно візуалізувалися явища помірного повнокров'я судин, набряку, наявність дрібновогнищевих клітинних лімфоцитарно-плазматичних інфільтратів.

Вплив індуктора системи Keap1 / Nrf2 / ARE на патоморфологічні зміни тканин пародонта за умов експерименту. При застосуванні EGCG на тлі моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді також мало місце формування патологічної пародонтальної кишені, будова якої, при детальному вивченні, мала деякі відмінності в порівнянні з групою з відтворенням СЗВ. Так, її глибина була меншою, і корені зубів оголювалися у значно меншій мірі. В середньому глибина оголення кореня становила 1/4 його довжини і лише у одиничних зразках досягала 1/3.

У більшості спостережень зовнішня стінка і дно пародонтальної кишені були утворені зрілою грануляційною та рубоволокнистою сполучною

тканиною з деякою перевагою в кількісному відношенні останньої. У переважній більшості випадків в порожнині пародонтальної кишені патологічного вмісту не було.

У 60% спостережень пародонтальні кишені відсутні і зубоясенні з'єднання мали будову, характерну для тварин інтактної групи.

У тканинах періодонта виявляли повнокров'я судин, місцями періодонт був дещо потовщений порівняно з інтактним. Очевидно, ця обставина може бути пов'язаною з процесом репаративної регенерації, при якому зруйновані елементи заміщуються волокнистою сполучною тканиною.

Серед клітинних форм у періодонті спостерігали збільшення кількості розташованих у безпосередній близькості до кореня зуба цементоцитів і цементобластів. Цей факт може свідчити про активацію процесу утворення цементу з розвитком гіперцементозу, внаслідок чого відбувається відновлення зруйнованого цементу.

Значно частіше у порівнянні з попередньою групою зустрічалися малодиференційовані форми фібробластів. Останні були представлені досить поліморфною клітинної популяцією, що, вочевидь, відображає різні етапи розвитку і диференціювання цих клітинних елементів. Так, досить часто зустрічалися відносно невеликі клітини округлої форми, ядро яких займало більшу частину цитоплазми. У той же час, були виявлені клітинні елементи великих розмірів, переважно овальної форми, в цитоплазмі яких також розташовувалися округлі ядра, що займали набагато менший обсяг внутрішньоклітинного простору.

Зрідка, навколо кровоносних мікросудин періодонта, мали місце дрібновогнищеві крововиливи та інфільтрати клітинними елементами лімфоцитарно-плазмоцитарного ряду. Кровоносні судини характеризувалися явищами повнокров'я, плазморагій, зрідка спостерігалася маргінація формених елементів. У тканинах періодонта практично скрізь відмічали явища набряку, дистрофічні зміни колагенових волокон, які проявлялися зміною їх тинкторіальних властивостей (рис. 4).

У кістковій тканині альвеолярного відростка періодично виявляли осередки гіпермінералізації, які характеризувалися інтенсивною базофільєю. У безпосередній близькості від періодонта траплялися лакуни, окремі з яких були дещо розширені. В їхніх межах розташовувалися клітини кісткової тканини - остеобласти і остеокласти. У порівнянні з експериментальною групою з відтворенням СЗВ кількість остеокластів була незначною, що свідчить про меншу інтенсивність резорбтивних процесів у кістковій тканині. Морфологічні ознаки руйнування цементу (цементолізу) нами виявлено не було.

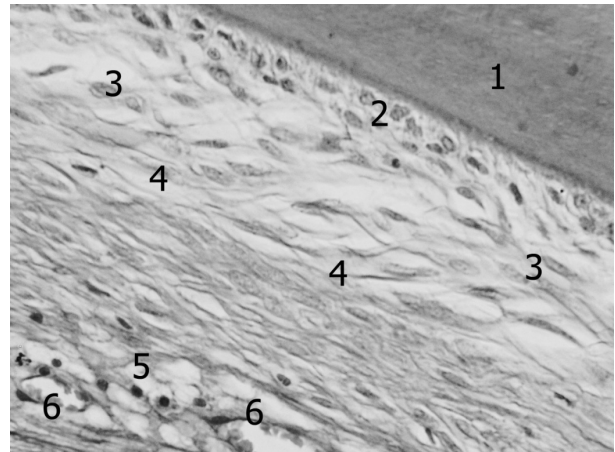


Рис. 4. Будова парадонта 3-го моляра при застосуванні EGCG на тлі моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Мікропрепарат.

Забарвлення гематоксилін-еозином. Об. 25х. Ок. 10х.

1 - корінь зуба; 2 - цементоцити та цементобласти;

3 - клітинні елементи фібробластичного ряду;

4 - явища набряку в тканинах періодонта;

5 - вогнищева запальна інфільтрація; 6 - кровоносні судини з крайовим стоянням формених елементів.

Таким чином, наше дослідження підтверджує розвиток морфологічних ознак пародонтиту, які проявляються, в першу чергу, запаленням і деструкцією періодонта, формуванням патологічної пародонтальної кишені, деструктивними змінами в кістковій тканині альвеолярного відростка і в цементі кореня зуба. Це у повній мірі узгоджується з раніше виявленими метаболічними та структурними розладами у пародонті за таких самих умов експерименту: розвитком окисно-нітрозативного стресу, деполімеризацією сполучної тканини пародонта (колагену, протеогліканів, сіалоглікопротеїнів), збільшенням коефіцієнту оголення коренів молярів [8, 9, 15]. Пригнічення NF-κB та індукція сигнального шляху Nrf2 - ARE обмежує реалізацію цих механізмів пошкодження пародонта, що попереджує розвиток морфологічних ознак пародонтиту.

Висновки

1. Експериментальне моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді призводить до розвитку морфологічних ознак пародонтиту, які проявляються запаленням і деструкцією періодонта, формуванням патологічної пародонтальної кишені, деструктивними змінами в кістковій тканині альвеолярного відростка і в цементі кореня зуба.

2. Використання водорозчинної форми кверцетину та епігалокатехін-3-галату на тлі моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді змінює морфологічну картину запально-деструктивних процесів у пародонті: перешкоджає утворенню гнійного ексудату, зменшує ступінь резорбції цементу і кісткової тканини альвеолярного відростка, прискорює утворення і дозрівання грануляційної тканини в стінках пародонтальної кишені, сприяє заміщенню кісткових дефектів сполучною тканиною, сприяє регенерації цементу.

Література

1. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Vplyv pirolydyndyotokarbamatu amoniyu na produktsiyu aktyvnykh form kysnyu i azotu v tkanyakh parodonta ta slynykh zaloz shchuriv za umov systemnoho vvedennya lipopolisakharydu [Influence of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate on the production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands in rats exposed to Salmonella typhi lipopolisaccharide]. *Fiziol Zh.* 2018;64(5):63-69. (Ukrainian)
2. Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr Biochim J.* 2019;91(1):80-85.
3. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Vplyv inhibitora faktora transkryptsiyi AP-1 na depolimeryzatsiyu bilkiv spoluchnoyi tkany ny parodonta shchuriv za umov systemnoyi zapal'noyi vidpovidy [Influence of AP-1 transcription factor inhibitors on the protein depolymerization in periodontal connective tissue of rats under systemic inflammatory response]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad.* 2018;18(2):335-339. (Ukrainian).
4. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Vplyv inhibitora transkryptsynoho faktora STAT-3 na pokaznyky oksyno-nitrozatyvnoho stresu v tkanyakh parodonta shchuriv za umov systemnoho vvedennya lipopolisakharydu [Influence of STAT-3 transcription factor inhibitor on oxidative and nitrosative stress parameters in periodontal tissues of rats exposed to systemic lipopolisaccharide administration. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad.* 2018;18(4):102-106. (Ukrainian).
5. Ambili R, Janam P. A critique on nuclear factor-kappa B and signal transducer and activator of transcription 3: The key transcription factors in periodontal pathogenesis. *J Indian Soc Periodontol.* 2017 Sep-Oct;21(5):350-356.
6. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kB signaling. *Cell Res.* 2011 Jan;21(1):103-115.
7. Kanlaya R, Khamchun S, Kapincharanon C, Thongboonkerd V. Protective effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) via Nrf2 pathway against oxalate-induced epithelial mesenchymal transition (EMT) of renal tubular cells. *Sci Rep.* 2016 Jul 25;6:30233.
8. Yelins'ka AM, Liashenko LI, Kostenko VO. Quercetin potentiates antiradical properties of epigallocatechin-3-gallate in periodontium of rats under systemic and local administration of lipopolisaccharide of Salmonella typhi. *Wiad Lek.* 2019;72(8):1499-1503.
9. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Epigallocatechin-3-gallate prevents disruption of connective tissue in periodontium and salivary glands of rats during systemic inflammation. *Wiad Lek.* 2018;71(4):869-873.
10. Lai WW, Hsu SC, Chueh FS et al. Quercetin inhibits migration and invasion of SAS human oral cancer cells through inhibition of NF-kB and matrix metalloproteinase-2/-9 signaling pathways. *Anticancer Res.* 2013 May;33(5):1941-1950.
11. Kang CH, Choi YH, Moon SK et al. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF-kB pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol.* 2013 Nov; 17(3):808-813.
12. Khmil' DO, Kostenko VO. Poyednany vplyv L-arhyninu ta vodorozchynnoyi formy kvertsetynu na markery oksyno-nitrozatyvnoho stresu v shkiri shchuriv za umov nadlyshkovoho nadkhodzhenya v orhanizm nitratu natriyu [Combined effect of L-arginine and water-soluble form of quercetin on markers of oxidative-nitrosative stress in skin of rats exposed to excessive sodium nitrate]. *Fiziol Zh.* 2017;63(6):53-59. (Ukrainian).
13. Ramachandran B, Jayavelu S, Murhekar K, Rajkumar T. Repeated dose studies with pure Epigallocatechin-3-gallate demonstrated dose and route dependant hepatotoxicity with associated dyslipidemia. *Toxicol Rep.* 2016 Mar 5;3:336-345.
14. Silva N, Abusleme L, Bravo D et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci.* 2015 May-Jun;23(3):329-355.
15. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Vplyv vodorozchynnoyi formy kvertsetynu na dezintehratsiyu orhanichnoho matryksu parodonta shchuriv za umov systemnoho vvedennya lipopolisakharydu Salmonella typhi [Effect of a water-soluble form of quercetin on the disintegration of periodontal organic matrix in rats exposed to the systemic administration of Salmonella typhi lipopolysaccharide]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi.* 2019;19(1):56-60. (Ukrainian).

Реферат

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕДОКСЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРОДОНТА КРЫС В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Елинская А.Н., Старченко И.И., Костенко В.А.

Ключевые слова: пародонтит, системный воспалительный ответ, модуляторы редоксчувствительных транскрипционных факторов NF-kB и Nrf2, кверцетин, эпигаллокатехин-3-галлат.

В эксперименте на 30 белых крысах исследованы патоморфологические изменения в тканях пародонта в условиях липополисахарид-индуцированного системного воспалительного ответа и их характер при введении животным водорастворимой формы кверцетина и эпигаллокатехин-3-галлата. Животные были разделены на 4 группы: 1-я - после системного введения липополисахарида *S. typhi* (пирогенал); 2-я и 3-я – животным, начиная с 30-го дня эксперимента, внутривентриально вводили (раз в 3 суток) водорастворимую форму кверцетина (10 мг/кг) и эпигаллокатехин-3-галлат (21,1 мг/кг). Пирогенал вводили в дозе 0,4 мкг/кг в течение 1-й недели 3 раза, в течение следующих 7-ми недель - 1 раз в неделю. Из парафиновых блоков изготавливали срезы 4-6 мкм толщиной, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Выявили, что экспериментальное моделирование системного воспалительного ответа приводит к развитию морфологических признаков пародонтита, которые проявляются, воспалением и деструкцией пародонта, формированием патологических пародонтальных карманов, деструктивными изменениями в костной ткани альвеолярного отростка и в цементе корня зуба. Использование водорастворимой формы кверцетина и эпигаллокатехин-3-галлата в условиях эксперимента меняет морфологическую картину воспалительно-деструктивных процессов в пародонте: препятствует образованию гнойного экссудата, уменьшает степень резорбции цемента и костной ткани альвеолярного отростка, ускоряет образование и созревание грануляционной ткани в стенках пародонтального кармана, способствует замещению костных дефектов соединительной тканью, способствует регенерации цемента.

Summary

EFFECT OF MODULATORS OF REDOX-SENSITIVE TRANSCRIPTIONAL TRANSCRIPTION FACTORS ON MORPHOLOGICAL CHANGES IN PERIODONTIUM OF RATS DURING SYSTEM INFLAMMATORY RESPONSE

Yelins'ka A.M., Starchenko I.I., Kostenko V.O.

Key words: periodontitis, systemic inflammatory response, modulators of redox-sensitive transcription factors NF-kB and Nrf2, quercetin, epigallocatechin-3-gallate.

The experiment carried out on 30 white rats was aimed at studying pathomorphological changes in periodontal tissues during lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response and their nature when a water-soluble form of quercetin and epigallocatechin-3-gallate was administered to the animals. The rats

were divided into 4 groups: the 1st group included animals after systemic administration of *S. typhi* lipopolysaccharide (pyrogenal); the 2nd and 3rd group involved animals, which were injected with a water-soluble form of quercetin (10 mg/kg) and epigallocatechin-3-gallate (21.1 mg/kg) intraperitoneally (every 3 days) starting from the 30th day of the experiment. Pyrogenal was administered in a dose of 0.4 µg/kg 3 times during the 1st week and once a week for the next 7 weeks. Sections of 4–6 µm thick were cut from paraffin blocks and stained with hematoxylin and eosin. It has been found out that experimental modeling of a systemic inflammatory response leads to the development of morphological signs of periodontitis, which are manifested by inflammation and destruction of periodontal pockets, the formation of pathological periodontal pockets, destructive changes in bone tissues of the alveolar process and in the cementum of the dental root. The use of the water-soluble form of quercetin and epigallocatechin-3-gallate in the experimental conditions changes the morphological picture of inflammatory and destructive processes in the periodontium: it prevents the formation of purulent exudate, reduces the intensity of the resorption of cementum and bone tissue of the alveolar process, accelerates the development and maturation of granulation tissue in the walls of periodontium, promotes the replacement of bone defects with connective tissue, and enhances the regeneration of cementum.