

В.П.Мищенко, Ю.И.Силенко

## ПАРОДОНТ И ГЕМОСТАЗ



Полтава 2000 г.

ББК

Рецензенты: Борисенко А.В. – заведующий кафедрой терапевтической стоматологии Национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор.

Донский Г.И. – заведующий кафедрой терапевтической стоматологии Донецкого медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор.

Издание одобрено и рекомендовано к печати Ученым советом Украинской медицинской стоматологической академии

Мищенко В.П., Силенко Ю.И.

Пародонт и гемостаз: В.П.Мищенко, Ю.И.Силенко.-2000.-  
Издательство.- 175 с.

В монографии изложены современные данные о процессе гемостаза и его роли в патогенезе пародонтита. Описано сопряжение системы гемостаза с перекисным окислением липидов и иммуногенезом при развитии пародонтита в экспериментальных и клинических условиях. Представлена концепция авторов о необходимости патогенетической терапии заболеваний пародонта препаратами антикоагулянтного, антиоксидантного и иммуномодулирующего действия. Приведены данные о новом классе препаратов комплексного действия – тканевых пептидах пародонта.

Книга предназначена для стоматологов, специалистов изучающих проблемы этиологии и патогенеза пародонтита /патофизиологов, биохимиков, фармакологов и др./, а также для студентов стоматологических факультетов.

ISBN -

В.П.Мищенко, Ю.И.Силенко, 2000

## Список сокращений

1. АГГ – антигемофильный глобулин
2. АДФ – аденозиндифосфат
3. АО – антиоксиданты
4. АОФ – антиоксидантные ферменты
5. АП – активатор плазминогена
6. АТФаза – аденозинтрифосфатаза
7. ВМГ – высокомолекулярный гепарин
8. ВМК – высокомолекулярный кининоген
9. ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
10. ИЛ – интерлейкины
11. ИФ – интерферменты
12. МДА – малоновый диальдегид
13. НАДФН<sub>2</sub> - восстановленный никотинамидаденин-динуклеотидфосфат
14. НМГ – низкомолекулярный гепарин
15. НСТ – нитросиний тетразолий
16. ОЭБС – острый эмоционально-болевой стресс
17. ПОЛ – перекисное окисление липидов
18. ПДФ – продукты деградации фибрина
19. СОД – супероксиддисмутаза
20. СРО – свободно-радикальное окисление
21. ТАП – тканевой активатор плазминогена
22. ТАФ – тромбоцит активирующий фактор
23. ТБК – тиобарбитуровая кислота
24. ТФР – тромбоцитарный фактор роста
25. ФАС – физиологическая антиоксидантная система
26. ФАТ – фактор активирующий тромбоциты
27. цАМФ – циклический аминоксфат
28. ХЭБС – хронический эмоционально болевой стресс
29. ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция
30. ЭБС – эмоционально болевой стресс

## Предисловие

Предлагаемая вниманию читателя книга написана на стыке таких наук, как физиология, гематология, иммунология, патофизиология, морфология и стоматология. Такой подход способен раскрыть проблему и более широко и глубоко.

Круг затронутых в данной книге вопросов действительно весьма широк – от морфологических и биохимических особенностей тканей пародонта при их воспалении, до оценки в патогенезе пародонтита таких сложных реакций организма как перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, гемостаз, иммуногенез, а также механизмов неспецифической резистентности, занимающих промежуточное место между иммунитетом и общей защитой организма.

Авторы оправдано исходят из положения (и убедительно доказывают его на экспериментальном и клиническом материале), что центральным звеном в сложнейших реакциях перечисленных выше механизмов патогенеза пародонтита выступает система гемостаза. Причем аргументировано доказано участие всех его звеньев: сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического. Такая посылка позволяет прийти к заключению о необходимости поиска средств комплексного характера, для лечения пародонтита, влияющих на все звенья гемостаза, так и его сопряжения с перекисными и иммунными реакциями, развивающимися при пародонтите.

Основная часть представленного в книге материала является итогом многолетних экспериментальных работ авторов направленных на вскрытие конкретных механизмов регуляции системой гемостаза, перекисного окисления липидов и иммунитета протекающих в организме, в том числе, и в тканях пародонта. Авторы выдвигают и доказывают положение о том, что в патогенезе пародонтита наблюдается сложный каскад реакций реализуемый в конечном счёте через систему гемостаза. Это установленный факт и фундаментальная значимость его очевидна. Не вызывает сомнений и возможность внедрения полученных авторами данных в клиническую практику, подтверждением чего являются работы последних двух десятилетий.

Книга включает в себя разделы, освещающие современное состояние учения о гемостазе, морфо-функциональных особенностях пародонта в норме и патологии, при воздействии на организм экологически вредных факторов (фторида натрия, ионизирующего облучения), острого и хронического эмоционального стресса, а также реакции гемостаза при различных вариантах пародонтита. С ними с интересом ознакомятся не только стоматологи, но и специалисты разных профессий (физиологи, биохимики, патофизиологи, фармакологи и др.) которые, возможно, найдут ключ к объяснению ряда явлений, до настоящего времени трудно интерпретируемых в связи с полипатогенностью развития заболеваний пародонта.

## Введение

Вопрос о роли системы гемостаза в развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта не случаен. Во-первых, факторы влияющие на гемостаз обнаружены во всех тканях пародонта – десне, в содержимом десневой бороздки, пародонтального кармана, альвеолярного отростка, периодонте. Хорошо известно их соотношение в этих тканях. Например в отличие от многочисленных тканей организма, ткани пародонта практически не обладают антиагрегационными свойствами, что делает их весьма уязвимыми с точки зрения возможности внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. Последствием такой реакции является ишемия тканей со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Во-вторых, факторам гемостаза отводится важная роль в развитии воспалительных процессов. Чем активнее гемостаз, тем больше “шансов” для развития воспаления и его более вялого течения. Это особенно подтверждается при анализе процессов старения (у пожилых и старых людей более выражены гемостатические свойства крови и тканей и более длительно протекают процессы воспаления и заживления, во многом зависящие от системы гемостаза и фибринолиза).

В-третьих, при активации свободно-радикального окисления (СРО) липидов (а это стресс, воздействие экологически неблагоприятных факторов, отравления, процесс старения и многое другое) в связи с повреждающим его действием на мембраны клеток происходит активация гемостаза. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения участие реакции СРО и антиоксидантной обеспеченности организма в течении воспалительных реакций в тканях пародонта.

В-четвёртых, система гемостаза находится в теснейшем сопряжении с иммунными реакциями в организме. Такая взаимосвязь сегодня обнаружена и в тканях пародонта.

В-пятых, система гемостаза имеет отношение и к реакциям неспецифической резистентности организма, которые также имеют место в тканях пародонта.

Из всего сказанного становится очевидным участие системы гемостаза в самых различных патогенетических звеньях воспалительного процесса в тканях пародонта. Именно сфера межсистемных взаимодействий становится более перспективной областью изучения патогенеза пародонтита. Контуры этих взаимоотношений совершенно чётки, фактический материал обширный и в нём мало противоречий. Хотя разобраться в них - нелёгкая задача. Для того, чтобы охватить единым взором весь круг относящихся к этой проблеме явлений мы попытались в этой небольшой книге обобщить современные данные, касающиеся взаимосвязи системы гемостаза со всеми вышеперечисленными реакциями, от которых может зависеть течение воспаления в пародонте.

Не претендуя на охват проблемы в целом, мы сосредоточили своё внимание на тех механизмах взаимоотношения между системой гемостаза, перекисным окислением липидов, антиоксидантной обеспеченностью организма, иммунитетом и неспецифической резистентностью, которые наиболее очевидны для решения как отдельных звеньев пародонтита, так и для его адекватного лечения.

Мы хотели бы акцентировать внимание читателя (специалиста) на исследовании связей в главном треугольнике патогенеза пародонтита (с нашей точки зрения): перекисное окисление липидов – гемостаз – иммунитет. Разумеется, что такой подход не является случайным. В последние годы накоплен значительный материал, свидетельствующий о непосредственной связи этих реакций через макрофаги, лейкоциты, тромбоциты, сосудистую стенку, комплемент, простагландины, лейкотриены и другие реакции при различных физиологических и патологических состояниях организма (ишемической болезни сердца, мозга, заболеваниях почек, печени, легких и других). Часть этого материала, касающегося проблемы пародонтита, мы и выносим на суд читателя стоматолога профессионала.

Такой подход (пародонт и гемостаз) не только расширяет наши представления о патогенезе пародонтита, но и намечает новые пути его терапии.

## Глава 1

### МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРОДОНТА В НОРМЕ И ПРИ ЕГО ВОСПАЛЕНИИ.

**1.1. Пародонт** – комплекс тесно связанных между собой тканей (десна, надкостница, кости альвеолярного отростка, периодонт и покрывающий корень зуба цемент) окружающих и фиксирующих зубы.

Ткани пародонта представляют собой эмбриологическое, физиологическое и патологическое единство. Между развитием, функциями и болезнями пародонта существует тесная связь, несмотря на различные структуры составляющих его элементов.

На эмбриологическую связь указывает то, что все элементы пародонта (за исключением десен) развиваются из соединительной ткани, окружающей зубной зачаток, и имеет общее кровоснабжение.

Физиологическая связь проявляется в фиксирующей функции тканей пародонта. При потере зубов весь пародонт рассасывается.

Патологическая связь заключается в том, что патологические процессы, возникающие в отдельных тканях пародонта, как правило, быстро переходят на остальные его части. Пародонт скорее является функциональным, физиологическим и патологическим понятием, чем анатомическим.

Разделение жевательного аппарата на зубы и пародонт и выделение понятие пародонта нарушает представление о зубе как об анатомической единице, так как покрывающий корень зуба цемент (хотя он тесно связан с зубом) все же следует отнести к пародонту, ибо его развитие отличается от развития остальных твердых тканей зуба – эмали и дентина. Последние развиваются из зубного зачатка, а цемент – из соединительно-тканной оболочки, окружающей зубной зачаток. Функция цемента состоит в фиксации зуба, в нем прикрепляются фиксирующие



зуб волокна надкостницы. Таким образом, патологические процессы цемента связаны с болезнями пародонта.

Периодонт представляет собой соединительную ткань, находящуюся между стенкой зубной альвеолы и поверхностью корня зуба в так называемой периодонтальной щели. Соединительная ткань периодонта непосредственно связана с костью челюсти, через апикальное отверстие – с пульпой зуба, а у краев зубной лунки – с десной и надкостницей челюсти. Его волокна в виде толстых коллагеновых пучков одним концом вплетаются в цемент, а другим – в альвеолярный отросток. Волокна периодонта натянуты в очень узкой щели, ограниченной корнем зуба и альвеолярным отростком, которая называется периодонтальным пространством.

Структурными компонентами периодонта являются его клетки и межклеточное вещество, которое образовано волокнами и основным аморфным веществом. Клетки периодонта представлены фибробластами, остеобластами, цементобластами, остеокластами, одонтокластами, малодифференцированными клетками, макрофагами, тучными клетками, лейкоцитами. Между пучками волокон имеются промежутки, заполненные рыхлой соединительной тканью, содержащей сосуды и нервные волокна.

Альвеолярные отростки – это отростки верхней и нижней челюсти, несущие зубы. Костные края лунок соответствуют контурам шеек зубов и имеют волнообразную форму, но никогда не доходят до анатомической шейки зуба – границы эмали и цемента корня. Костная ткань альвеолярного отростка по структуре и химическому составу практически не отличается от других костей человеческого скелета. На 60-70% она состоит из минеральных солей и небольшого количества воды, на 30-40% - из органических веществ, главным компонентом которых является коллаген.

Альвеолярный отросток состоит из наружной и внутренней кортикальной пластинок с расположенной между ними губчатой костью – спонгиозной. Губчатая кость образована анастомозирующими трабекулами, распределение которых обычно соответствует направлению сил, действующих на альвеолу

при жевательных движениях. Трабекулы распределяют силы, действующие на собственно альвеолярную кость, кортикальные пластинки. В области боковых стенок альвеол они располагаются преимущественно горизонтально, у их дна имеют более вертикальный ход. Их число варьирует в разных участках альвеолярного отростка, снижается с возрастом и при отсутствии зуба. Между костными трабекулами располагаются костномозговые пространства, заполненные в детстве красным костным мозгом, а у взрослого – желтым костным мозгом. Выделяемая в альвеолярной кости кислая и щелочная фосфатазы играют активную роль в остеогенезе и образовании коллагена.

Десна – это ткани, покрывающие пришеечную часть корня зубов и прилегающий к ней альвеолярный отросток. Её условно делят на две части – подвижную (свободную) и неподвижную (прикреплённую). Свободная прилежит к поверхности зуба, неподвижная прикрепляется за счет волокон собственной оболочки к надкостнице альвеолярного отростка.

Десна покрыта многослойным плоским ороговевающим эпителием. Ороговение эпителия десны является защитной реакцией на механические, термические и химические воздействия. В эпителий десны внедряются высокие соединительнотканые сосочки собственной пластинки слизистой оболочки.

Щелевидное пространство между пришеечной частью зуба и десной называется десневым желобком. Вопрос о способе соединения эпителия десневого желобка с поверхностью эмали окончательно не выяснен. С помощью электронной микроскопии установлено, что поверхностные клетки соединительного эпителия имеют множественные десмосомы и связаны с кристаллами апатита поверхности зуба через тонкий зернистый слой органического материала. Существует и другое мнение, для изложения которого необходимо ознакомиться со свойствами соединительного эпителия. Он обладает очень высокой проницаемостью, обеспечивающей транспорт веществ через него в обоих направлениях. Так, из слюны и с поверхности слизистой оболочки осуществляется массивное поступление антигенов в ткани внутренней среды, что возможно необходимо для адекватной стимуляции функции иммунной системы. В

то же время многие вещества переносятся в обратном направлении – из крови, циркулирующей в сосудах собственной пластинки слизистой оболочки, в эпителий и далее – в просвет десневого кармана и слюну в составе десневой жидкости. Таким путем, например из крови транспортируются электролиты, иммуноглобулины, компоненты комплемента, антибактериальные вещества. Антибиотики некоторых групп (в частности тетрациклинового ряда) при этом не просто переносятся из крови, а накапливаются в десне. Объем десневой жидкости, содержащей белки и электролиты и постоянно выделяемой в просвет десневого желобка, в физиологических условиях ничтожно мал. Однако, посредством макромолекул десневой жидкости осуществляется физико-химическая связь между эпителием и поверхностью зуба. Изменение физико-химических свойств десневой жидкости при воспалении может приводить к снижению адгезии. Нарушение же прочности прикрепления эпителия к кутикулярному слою эмали является первой причиной образования патологического пародонтального кармана.

## **1.2. Функции пародонта**

Пародонт выполняет разнообразные функции: опорно-удерживающую, регулятора жевательного давления, сенсорную, пластическую, трофическую, гомеостатическую, репаративную, защитную, участвует в прорезывании зубов.

Пародонт фиксирует зубы в челюсти. На зубы действует сила как при жевании, так и без жевательной нагрузки, при других функциональных состояниях. Эти силы направлены на смещение зубов со своего места.

Пародонт переносит действующие на зубы силы на челюстные кости. Силы возникающие при сокращении жевательных мышц, называются жевательными. Перенос жевательных сил производится в первую очередь через волокна периодонта, которые расположены в разных направлениях таким образом, что плотно фиксируют зуб в зубной ячейке. Они в основном тянутся в косом направлении под углом  $45^{\circ}$  в сторону верхушки корня – зуб как бы висит в альвеоле. В области шейки зуба эти волокна принимают почти горизонтальное

направление, и сплетаясь с пучками волокон, идущих от вершины альвеолярной перегородки и десны, образуют круговую связку, охватывающую шейку зуба в виде кольца.

В верхушечной части корня, как и в пришеечном отделе периодонта, некоторое количество волокон идет в радиальном направлении, что ограничивает боковые движения зуба. Вертикальное расположение волокон на дне альвеолы в верхушечном отделе периодонта препятствует выдвигению зубов из лунки.

Слегка волнистый ход пучков коллагеновых волокон периодонта делает возможным незначительное смещение зубов, при нагрузке, действующей на зуб, волокна не растягиваются, а выпрямляются, напрягаются. Под влиянием возникшей внезапно большой силы волокна могут разорваться, а часть цемента отколоться от дентина. Направление силы, действующей на зуб, может быть параллельно продольной оси зуба, эта сила вдавливают зуб в альвеолу. Однако, в большинстве случаев при функции жевания, действующая сила образует больший или меньший угол с продольной осью зуба и оказывает опрокидывающее действие.

Давление падающее на какой-либо зуб, распространяется не только по его корням на альвеолярный отросток, но и по межзубным контактам на соседние зубы.

Распределение жевательной силы способствует и то, что большие моляры наклонены в медиальном направлении, а потому силы, действующие при жевании по их продольной оси, отчасти переносятся на малые моляры и резцы. Таким образом, эти зубы воспринимают часть нагрузки больших моляров. С потерей каждого отдельного зуба соседний с ним зуб теряет опору, наклоняется в сторону дефекта. Поэтому удаление зубов весьма нежелательно с точки зрения их фиксации.

Правильное соприкосновение зубов с боковыми (апроксимальными) поверхностями также является существенным фактором в распределении жевательной силы. Если соприкосновение контактными точками нарушено

(смещено в сторону шейки зуба или в боковом направлении), действие жевательной силы может вызвать смещение зубов.

Жевательные движения, создавая повышенное давление в периодонте, вызывают опорожнение кровеносных сосудов. Снижение объема крови, находящейся в сосудах периодонта, уменьшает ширину периодонтальной щели и способствует погружению зуба в лунку. Когда на периодонт не действует давление, сосуды наполняются кровью, и периодонтальная щель восстанавливается до прежних размеров, выдвигая зуб и возвращая его в исходное положение. Таким образом, изменение ширины периодонтальной щели обеспечивает физиологическую подвижность зуба, а изменение объема сосудистого русла создает частичную амортизацию жевательного давления, которое испытывает зуб во время смыкания зубных рядов и разжёвывания пищи. Этому способствует также плотное расположение волокон периодонта и значительное количество рыхлой соединительной ткани в области верхушки корня зуба.

Сила жевательного давления на зуб регулируется механорецепторами – терминальными веточками кустиковых нервных окончаний, расположенных в периодонте. Рецепторы подают сигнал, в частности, на жевательную мускулатуру, что и ограничивает силу жевательного давления на зубы.

Пластическая функция пародонта осуществляется имеющимися в нём клеточными элементами. Так, цементобласты принимают участие в построении вторичного цемента, а остеобласты – образовании кости. Таким образом, утраченные в результате физиологических или патологических процессов ткани восстанавливаются.

Значительно развитая сеть сосудов (капилляры пародонта имеют извилистый ход наподобие клубочков) и нервов пародонта обуславливает его трофическую функцию – питание цемента зуба и стенок альвеолы.

Сенсорная функция пародонта осуществляется благодаря наличию многочисленных сенсорных нервных окончаний. Механорецепторы, воспринимают нагрузки, способствуют регуляции жевательного давления.

Продолжительность нагрузки на зубы, создаваемым жеванием и глотанием, составляет в среднем около получаса в день (не более 2 часов). Во время сна нижняя челюсть обычно опускается, так что зубы не соприкасаются, нагрузки на зубное ложе нет. Величина жевательной силы обычно меняется между 50 и 100 кг, иногда она может быть значительно больше. Действие силы зависит от величины покрытого дёснами и фиксированного в зубной ячейке корня как клинического понятия. Чем длиннее “клинический корень”, тем прочнее опора зуба и его может сместить только значительная сила. С другой стороны, чем больше “клиническая коронка” по сравнению с “клиническим корнем”, тем меньшая сила может сместить зуб из зубной ячейки. Силы действующие при функциональной нагрузке, перестраивают кость.

Костная ткань альвеолярных отростков челюстей также претерпевает постоянные изменения. В ней происходит постоянное образование и разрушение кости. Этот процесс зависит от действующих на зуб сил и от общего состояния организма. При нормальных условиях существует физиологическое равновесие между образованием и разрушением кости, т.е. утраченная кость замещается новой. Повышение давления в физиологических пределах способствует образованию кости. Вокруг хорошо функционирующего зуба возникают обызвествленные, толстые костные трабекулы. В кости ход костных трабекул соответствует направлению сил, действующих на кость, при этом кость фиксирует зуб наиболее сильно. Снижение давления (например, при уменьшении жевания) приводит к изменению костных трабекул к уменьшению их числа и атрофии. Морфофункциональные расстройства в челюстной кости могут иметь различную выраженность. При утрате зубов, не имеющих антагонистов и не выполняющих жевательной функции, уменьшается только количество костных трабекул, но сама зубная ячейка не атрофируется.

Атрофия наблюдается после потери одного или нескольких зубов, при патологических состояниях (пародонтит), а также у людей в возрасте старше 60 лет. Атрофия после удаления зубов возникает сразу и сначала проявляется в

уменьшении высоты лунки на одну треть. В дальнейшем атрофия протекает более медленно, но не прекращается, а лишь несколько замедляется.

В формировании внутренней структуры кости определённую роль играют не только механические факторы, но и другие воздействия со стороны организма. Образование новой кости зависит не только от напряжения и от величины сил действующих на кость, но и от общего состояния организма, от перенесенных общих и местных заболеваний, от интенсивности обмена веществ и прочих причин.

Устойчивость пародонта к нагрузке в онтогенезе увеличивается последовательно, соответственно росту и развитию всех элементов, составляющих зубочелюстную систему. Однако, максимальная вертикальная выносливость пародонта, определяемая гнатодинамометром, не характеризует всех сил, возникающих при жевании и слагающихся из последовательных ритмических раздавливающих и размалывающих движений нижней челюсти. В физиологических условиях пародонт обладает значительным запасом резервных сил, без которых процесс жевания был бы невозможен.

Нагрузка на пародонт, возникающая при жевании, зависит от характера пищи, мышечной силы, вида смыкания челюстей, но почти всегда во время жевания используется только часть возможной выносливости пародонта. Резервные силы пародонта можно увеличить путём пережёвывания грубой пищи, т.е. путём тренировки жевательного аппарата.

При заболеваниях пародонта постепенно исчезают все физиологические резервы, развивается функциональная недостаточность, ведущая к потере зубов.

Пародонт выполняет гомеостатическую функцию, заключающуюся в том, что он принимает участие в регуляции пролиферативной и функциональной активности клеток, процессов обновления коллагена, резорбции и репарации цемента, перестройки альвеолярной кости, т.е. всех механизмов, связанных с непрерывными структурно-функциональными изменениями зуба и его поддерживающего аппарата в условиях роста, выполнения жевательной функции и лечебных воздействий.

Репаративная функция пародонта связана с его участием в восстановительных процессах путём образования цемента как при переломе корня зуба, так и при резорбции его поверхностных слоёв. Он обладает потенциалом собственного восстановления после повреждения.

Защитная функция пародонта обеспечивается макрофагами и лейкоцитами.

### **1.3. Физиологические изменения зубов и пародонта**

Форма, структура зубов и состояние пародонта не постоянны, они изменяются под влиянием различных функциональных условий. Эти изменения проявляются в стирании (абразии) зубов, в появлении их подвижности, в возникновении “травматических узлов окклюзии”, в отслаивании эпителия и в атрофии зубных ячеек.

Стирание наступает как на жевательной, так и на боковой (апроксимальной) поверхностях. В результате стирания жевательные поверхности зубов постепенно отшлифовываются, крутость их бугров уменьшается, фисуры становятся меньше и постепенно исчезают. В результате такого стирания площадь соприкосновения между зубами в положении центральная окклюзии становится значительно больше.

Стирание зависит от типа жевания, от состава пищи и от вида прикуса. Так, при прямом прикусе быстрее стираются жевательные поверхности моляров и премоляров, режущие края резцов и клыков, при глубоком – язычная поверхность фронтальных зубов верхней челюсти и вестибулярная зубов нижней челюсти. Быстрому стиранию подвергаются отдельные зубы или группы их при косом или смешанном прикусе. При утрате какой-либо группы зубов интенсивно стираются сохранившиеся в результате перегрузки.

Выраженная стертость всех зубов ведет к снижению прикуса, в результате чего могут появиться боли в височно-нижнечелюстном суставе.

В результате стирания апроксимальной поверхности зубов меняется характер их соприкосновения. Межзубные контактные пункты сошлифовываются, образуются контактные поверхности. Возникновение



контактной поверхности в определенной мере предотвращает увеличение межзубных пространств и вследствие этого – попадания туда пищевых масс.

Стирание боковых поверхностей вызывает подвижность зубов и смещение их в медиальной направлении. В результате стирания зубная дуга к 40 – летнему возрасту укорачивается приблизительно на 1 см.

Прорезывание зубов и их расположение в зубной дуге называется активным прорезыванием зубов. Выдвижение зубов из челюстных костей продолжается на протяжении всей жизни, хотя и бывает значительно замедленным. Непрерывное прорезывание может сопровождаться образованием кости у края альвеолы и постоянным образованием цемента на корне зуба.

Прикрепление эпителия при прорезывании зуба наблюдается на границе средней и нижней трети коронки зуба. Место прикрепления эпителия, однако, непостоянно и со временем очень медленно смещается по направлению к верхушке корня. Благодаря этому в полости рта появляется все большая часть коронки зуба, а затем и корень. Этот процесс называется пассивным прорезыванием.

В тканях пародонта протекает постоянная перестройка – разрушение и образование клеток и волокон. На корнях функционирующего зуба обнаруживается непрерывное наслоение цемента. На месте погибших волокон пародонта образуются новые волокна. Только на нормально функционирующем зубе обнаруживается характерное распределение волокон пародонта. Если на зуб не действует жевательная сила и он теряет своего антагониста, то на месте косо-проходящей волокнистой соединительной ткани образуется рыхлая соединительная ткань. Если возобновляется функция зуба (замещается антагонист), то первоначальная структура пародонта восстанавливается, и в кости происходит постепенная перестройка соответственно жевательной силе. До тех пор пока регенерация находится в состоянии равновесия и компенсирует разрушения, пародонт остается интактным. Если разрушение преобладает над восстановлением, наступает гибель пародонта.

#### **1.4. Патологические изменения в пародонте**

Одним из наиболее распространенных поражений пародонта является пародонтит, характеризующийся повреждением всего комплекса тканей, входящих в него. Пародонтит обычно начинается с воспаления десен - гингивита.

Возникновение пародонтита связывают с патологическим действием общих (нейротрофических и сосудистых расстройств, стресса, изменением реактивных особенностей организма и тканей пародонта) и местных факторов (зубной налет и камни, аномалии прикуса, микрофлора ротовой полости). Изменение в тканях при пародонтите характеризуется воспалением десен, разрушением зубо-десневого соединения, оголением шеек зубов, образованием патологических зубодесневых карманов. В последних накапливаются остатки пищи, микрофлора, что усиливает воспалительный процесс. Биохимическую основу вышеуказанных изменений при пародонтите составляют нарушения метаболизма в мягких и твердых тканях пародонта. Для пародонтита характерны микроциркуляторные нарушения, деполимеризация коллагена и гликозаминогликанов соединительнотканых структур, резорбция альвеолярного отростка челюстных костей, что приводит к развитию отека, разрушению связочного аппарата, расшатыванию и выпадению зубов.

Ведущую роль в механизме метаболических изменений при пародонтите играет гипоксия, которая развивается вследствие микроциркуляторных расстройств. Вначале возникающие функциональные изменения в сосудах переходят в органические.

Начальным звеном метаболического участка сосудов является нарушение процессов оксидоредукции в их стенках, вызывающее по мере прогрессирования болезни возникновение гипоксии, ведущей к изменению метаболизма сосудистой стенки и развитию в ней дистрофических процессов, и в конечном счете, к склерозу (Н.Ф.Данилевский и соавторы, 1975-1988; А.И.Рыбаков и соавторы, 1975-1984; и др.)

Состояние капиллярного кровотока в пародонте является одним из важнейших факторов, определяющих развитие и течение патологических

процессов в нем (А.И.Евдокимов,1975,1976; А.И.Евдокимов и соавторы, 1977; А.А.Прохончуков и соавторы,1976,1977). Экспериментальноклинические исследования регионального кровообращения показали, что функциональные изменения капиллярной сети пародонта предшествуют пародонтиту, а затем сопровождают его (Н.А.Жижина и соавторы,1981; В.С.Радченко,1962; Г.Я.Чучмай и соавторы,1977), оказывая влияние на течение заболевания.

Нарушения в капиллярном ложе десны при заболеваниях пародонта рассматриваются как основной механизм, определяющий возникновение и течение заболевания. И.Файзиев и соавторы (1985) указывает на важность сосудистого компонента и особый теоретический и практический интерес, выявленных при воспалении уменьшение объема, скорости кровотока в пародонте, повышение проницаемости стенки капилляров, застойные явления.

Ключевым моментом заболеваний пародонта по данным ряда авторов (Л.Д.Барабаш,1987; С.И.Вольвач и соавторы,1985; Н.А.Жижина и соавторы,1981; А.А.Прохончуков,1976) является нарушение периферической микроциркуляции. М.Коварж и соавторы (1979) отмечают сосудосуживающий эффект стрессовых состояний в регуляции микроциркуляторного русла десны.

Выявленное при всех степенях развития пародонтита повреждение сосудов, играет важную роль в изменении тканевого дыхания и обмена веществ в околозубных тканях, определяя развитие в них дистрофических реакций (Н.Ф.Данилевский и соавторы,1975-1988).

Гипоксия при пародонтите может носить системный или локальный характер. Нередко пародонтит развивается вследствие заболеваний различных внутренних органов, однако независимо от происхождения недостаток кислорода в тканях пародонта ведет к снижению интенсивности тканевого дыхания и дефициту энергии, что лежит в основе как структурных, так и функциональных нарушений в них и определяет тяжесть пародонтита (Л.М.Тарасенко и соавторы,1994).

Прежде всего, мы хотели бы обратить внимание на структурные изменения в эпителии, так как нарушение связи между эпителиальными клетками, между

эпителием десны и зубом лежит в основе образования патологического зубодесневого кармана.

В процессе развития пародонтита поражаются клетки всех слоев эпителия, начиная с поверхностного, для которого наиболее характерно замедление процесса ороговения. Неороговевшие поверхностные клетки эпителия усиленно отторгаются. Очевидно отторжение клеток связано с нарушением целостности структур межклеточной фиксации. Сами десмосомы подвержены дегенерации, свидетельством этого является наблюдаемая гомогенизация межмембранного слоя. Дезорганизация белковых компонентов в десмосомах обуславливает уменьшение прочности фиксации контактирующих мембран и разрушение межклеточных связей поверхностного слоя эпителия. Уменьшение количества и деградация фибрилл, прикрепленных к контактирующим в десмосомах мембран также, по-видимому, является причиной расширения межклеточных промежутков эпителия десны, пораженной пародонтитом.

Малодифференцированные клетки шиповидного слоя эпителия десны у больных пародонтитом часто фиксированы между собой только контактами, менее прочными, чем десмосомы. Смещение клеток, вследствие нарушения межклеточных связей и развитие отека, обуславливает расширение межклеточных пространств. Это, очевидно, приводит к изменению проницаемости слизистой десны для жидкой части крови и некоторых ее форменных элементов, в частности, лейкоцитов. Явление десквамации клеток эпителия и повышенная миграция лейкоцитов из слизистой через эпителий в ротовую жидкость имеют общие патогенетические механизмы.

В самих клетках эпителия также происходят структурные изменения: поражены энергосинтезирующие структуры – митохондрии, появляются мелкие вакуоли в периферической протоплазме, увеличено содержание гликогена, количество фибрилл в клетках уменьшено, а часть их гомогенизирована, ядра деформированы.

Морфологические изменения базального эпителия проявляются резким полиморфизмом ядер клеток, пикнозом ядер даже в недифференцированных

клетках. Появляются клетки атипичного строения: в их цитоплазме много не собранных в пучки фибрилл и рутенийположительных включений, а в ядрах – обилие конденсированного хроматина.

У больных пародонтитом базальная мембрана подвержена ряду изменений, нередко она разрыхлена, а местами отсутствует; на отдельных участках она глубоко выпячена (вместе с отростками эпителия) в подлежащий собственный слой десны; вблизи мембран количество коллагеновых волокон иногда увеличено, а иногда имеются очаги коллагенолиза при сохранении целостности мембран. Очевидно, что и коллагенолиз и фибринация перикапиллярных пространств нарушают проницаемость гистогематических барьеров.

Рассматривая ультраструктурные изменения, которые происходят в коллагеновой субстанции соединительной ткани десны Н.А.Кодола и соавторы (1980) неоднократно акцентировали внимание на дисфибриллогенезе, коллагенолизе и фибринации перикапиллярных зон, базальных мембран клеток и самих сосудов, на функции проницаемости сосудов, которая играет существенную роль в процессах обмена. Нарушение фибриллогенеза может проявляться в демаскировании тонких фибрилл (рутений-положительные компоненты – гликозаминогликаны вообще исчезают с поверхности фибрилл), что, как было отмечено, повышает их чувствительность к действию протеаз. Известно, что гликозаминогликановые компоненты препятствуют действию собственных протеаз лизосом (О.А.Хомутовский и другие, 1978).

Это положение базируется на том, что гликозаминогликановый слой обнаружен на внутренней поверхности мембран лизосом. Не исключено, что одной из функций рутенийположительного компонента основного вещества соединительной ткани является защита белковых структур, в том числе коллагеновых волокон, от действия тканевых протеаз.

При пародонтите “обнажаются” не только коллагеновые волокна, но и тонкие фибриллы, входящие в состав базальных слоев капилляров и примембранных слоев клеток (например, эндотелия). Именно поэтому они становятся доступными действию протеаз, вызывающих их деградацию. В связи с

изложенным, можно полагать, что высокая протеолитическая активность в тканях десен является одной из причин нарушения проницаемости гисто-гематических барьеров пародонта.

Их проницаемость, по данным И.С.Мащенко (1972) прямопорционально зависит от содержания гиалуронидазы (тканевой и микробной) в пародонте. Повышение протеолитической активности в десне происходит за счет увеличения количества тучных клеток и лейкоцитов. В норме тучные клетки участвуют в регуляции лизосомальных ферментов (Clark I. et al,1968), путем их связывания компонентами гранул. При пародонтите этот механизм нарушен, а содержащиеся (или образующиеся) в гранулах тучных клеток протеазы повышают протеолитическую активность ткани. Так как протеазы разрушают гиалуроновую кислоту входящую в состав примембранных слоев клеток и базальных слоев капилляров (Kozłowska K. et al,1977), то именно это может обусловить нарушение проницаемости гисто-гематических барьеров, вследствие чего и развиваются перикапиллярные и внутриклеточные отеки (эпителия). Повышенная в результате действия протеаз гранул тучных клеток протеолитическая активность ткани может обусловить появление участков разжижения основного вещества соединительной ткани и коллагеновых волокон в десне. Известно, что разрушение гиалуроновой кислоты сопровождается потерей эластичности гелей коллагена (Angener W. et al, 1971). Коллагенолиз возникает возможно, вследствие уменьшения количества рутенийположительных компонентов возле коллагеновых структур (протеолитические ферменты устраняют защитный фактор коллагеновых структур и сообщают им высокую реакционную способность).

Протеолитические ферменты ткани при воспалительных процессах стимулируют образование кининов, а последние усиливают сосудистую реакцию: расширяют мелкие сосуды, капилляры и одновременно повышают их проницаемость (Melmon R. et al,1967). Такие явления при пародонтите могут развиваться вследствие повышения содержания в тканях биогенных аминов (гистамина, серотонина, гепарина) в результате дегрануляции тучных клеток, в свою очередь, это может усилить действие вазоактивных полипептидов —

кининов, которые способствуют эмиграции лейкоцитов (Л.К.Обухова и соавторы, 1984). В конечном счете эти взаимообусловленные сдвиги могут вызвать стойкие изменения функций капилляров и содержание протеаз в тканях. Активация протеолиза в этих условиях вызывает увеличение концентрации большинства свободных аминокислот в ротовой жидкости, что может быть одним из диагностических тестов данного заболевания (Л.М.Тарасенко и другие, 1994). Методом хроматографии установлено увеличение в ротовой жидкости при пародонтите уровня лизина, гистидина, глицина, аланина, аспарагиновой и глутаминовой кислот, трионина, метионина, фенилаланина, валина (Р.А.Юхновец и соавторы, 1974).

Повышение содержания кининов в тканях может способствовать и активация фактора Хагемана (XII фактор свертывания крови, содержащийся в плазме крови) коллагеном, который при пародонтите интенсивно синтезируется фибробластами. Взаимодействовать с этим фактором могут тонкие фибриллы, входящие в состав базальных слоев капилляров и примембранных слоев клеток, например, эндотелия. При пародонтите, в процессах катаболизма принимают участие две протеолитические системы: первая осуществляет преимущественно протеолиз деградирующих структур, а вторая, более сложная, участвует в образовании веществ типа кининов путем воздействия на полипептиды. Кинины в норме поддерживают гемодинамическое равновесие, но при патологических процессах в организме нарушают его. Все протеолитические системы в организме тесно взаимосвязаны (Г.А.Яровая,1969; В.П.Балуда и соавторы,1981; Б.И.Кузник и соавторы, 1986; В.П.Мищенко,1998).

Функция фибробластов при пародонтите может нарушаться, в результате чего изменяется процесс образования коллагена, его свойства и структура. Происходит изменение функции тучных клеток соединительной ткани: замедляется превращение гепарина в гиалуроновую кислоту, в соединительной ткани отклоняется от нормы содержание глюкуроновой кислоты, кислой и щелочной фосфатаз, аскорбиновой кислоты – извращение иммунного ответа, так

как гранулы тучных клеток содержат фактор, участвующий в иммунопатологических процессах и активирующих тромбоциты (Camussi G. et al, 1983).

Для пародонтита характерно увеличение свободно-радикальных процессов. Атака свободными радикалами биологических мембран, в том числе митохондрий, вызывает их повреждение и нарушение биоэнергетической функции, увеличивает дефицит энергии. Получены убедительные данные о роли активации свободно-радикального окисления (СРО) в патогенезе пародонтита (Л.М.Тарасенко,1985-1995). Хроническая антиоксидантная недостаточность сопровождается активацией СРО в мягких тканях, уменьшением содержания кальция в костной ткани, резорбцией альвеолярного ортростка челюстей и выпадением зубов. Изменения в пародонте при дефиците антиоксидантов во многом схожи с возрастной инволюцией пародонта (Л.М.Тарасенко, 1985).

Пародонтит часто развивается при старении: большинство авторов связывают его развитие с атеросклеротическими изменениями сосудов пародонта (А.И.Евдокимов, 1975; Т.В.Никитина, 1982). При экспериментальном моделировании атеросклероза воспроизводятся начальные проявления пародонтита, сопровождающиеся резорбцией межзубных и межкорневых перегородок (А.В.Николаева и соавторы, 1965). В русле перекисной концепции патогенеза атеросклероза в ряде работ рассматривается роль СРО липидов в происхождении пародонтита (В.Н.Бобырев, 1989; О.Н.Воскресенский и соавторы, 1991; М.Я.Нидзельский, 1987).

Костная ткань пародонта может в разной степени втягиваться в патологический процесс. Характерное проявление нарушения его метаболизма – остеопороз альвеолярных отростков. Его развитие в значительной мере зависит от ферментов зубного налета и гингивальной жидкости, а также медиаторов воспаления. Они вызывают деполимеризацию субстратов круговой связки зуба, возникновение пародонтальных карманов, по которым микроорганизмы, ферменты, разрушенные лейкоциты, продукты тканевого распада достигают зубных альвеол (Л.М.Тарасенко и соавторы, 1994).



Возрастающий остеолитический способствует постепенному уменьшению межальвеолярных перегородок, расшатыванию и выпадению зубов. Очаги остеопороза при пародонтите могут чередоваться с очагами остеосклероза. Увеличению метаболических и соответственно деструктивных изменений в тканях пародонта способствуют гиповитаминозы, системные нарушения кровообращения, нервной и эндокринной систем, пищеварения и крови. Изменения в последней особенно касаются системы гемостаза. И это не случайно, ибо уже выше упомянутые факторы: тучные клетки (гепарин, гистамин, гиалуроновая кислота), коллаген, кинины, фактор XII, СРО, иммунные реакции находятся в теснейшем взаимоотношении и взаимосвязи между собой. Чтобы это взаимоотношение было более наглядным, а также для более полного понимания роли системы гемостаза в развитии патологических процессов в пародонте мы сочли необходимым дать краткие (основные) сведения об этой реакции в организме и показать ее контактные места с другими защитными системами организма.

## Глава 2

### **ГЕМОСТАЗ И ЕГО СВЯЗЬ С ДРУГИМИ ЗАЩИТНЫМИ СИСТЕМАМИ ОРГАНИЗМА**

Гемостаз – это остановка кровотечения из поврежденных сосудов с последующим восстановлением их целостности и проходимости для циркулирующей в сосудах крови.

В зависимости от размеров поврежденного сосуда и роли отдельных факторов и звеньев системы гемостаза в ограничении кровопотери при травме сосудов различают два основных механизма гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный (микроциркуляторный, первичный), который имеет место при остановке кровотечения из мелких сосудов (артериол, прекапилляров, капилляров и венул) и коагуляционный, имеющий большое значение при травме артерий и вен вслед за ограничением кровопотери в результате спазма сосудов, в особенности, мышечного типа.

Деление гемостаза на эти два вида несколько условное, так как при коагуляционном всегда имеется и сосудисто-тромбоцитарный, но с клинической позиции это важно, так как расстройства сосудисто-тромбоцитарного гемостаза занимают большой удельный вес среди многочисленных его нарушений. Это имеет большое значение и в плане рассматриваемой нами проблемы пародонтита.

### **2.1. Сосудисто-тромбоцитарный или микроциркуляторный гемостаз**

В реакциях этого типа гемостаза принимают участие два основных объекта: сосудистая стенка и тромбоциты. Этот тип гемостаза довольно детально описан в известных работах Б.И.Кузника и сотрудников (1972-1995); Д.М.Зубаирова и соавторов (1972-1994); В.П.Балуды и соавторов (1972-1991); В.П.Мищенко и соавторов, (1972-1998), что избавляет нас от излишних повторений и подробностей.

Первый этап сосудисто-тромбоцитарного гемостаза связан с реакцией сосудистой стенки на повреждение и он получил название временный спазм кровеносных сосудов. Локальная вазоконстрикция ограничивает кровопотерю при повреждении сосудов, например, при приеме пищи и ранениях, связанных с этим. Первичная вазоконстрикция является результатом стимуляции симпатических нервных окончаний в сосудах и рефлекторного действия травматического фактора. Несколько позже возникает повторная аналогичная реакция, связанная с активацией тромбоцитов у места повреждения и выброса из них серотонина, адреналина, тромбоксана  $A_2$  и других эндогенных индукторов вазоконстрикции.

Следующий этап сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – это адгезия, агрегация тромбоцитов и образование тромбоцитарного тромба. Адгезия – прилипание тромбоцитов к поврежденной поверхности. Важными факторами адгезии тромбоцитов являются: коллаген и степень его полимеризации, фактор Виллебранда,  $Ca^{++}$ , скорость кровотока, диаметр сосуда и другие.

В процессе адгезии трмбоциты из дисковидной формы превращаются в шишковидную-сферическую, происходит изменение их ультраструктуры, наружная мембрана становится более эластичной, что способствует контакту их с другими структурами.

Увеличение адгезии тромбоцитов наблюдается при атеросклерозе, травмах, оперативных вмешательствах, возрастании показателя трения крови и стенки сосудов, вязкости крови.

Параллельно с адгезией тромбоцитов происходит их агрегация. Это скопление, соединение тромбоцитов друг с другом.

Активация тромбоцитов при повреждении эндотелия обусловлена действием ряда индукторов. Первичным из них является коллаген, обнажаемый при повреждении сосудов. К этой же группе относят катехоламины, тромбин. Вторичным является АДФ, серотонин, тромбоксан  $A_2$ , тромбоцитарный активирующий фактор (ТАФ), гидроперекиси полиненасыщенных жирных кислот, образующихся при СРО фосфолипидов и другие.

ТАФ является медиатором воспаления и аллергических реакций, продуцируется он эндотелиальными клетками, стимулируют его образование лейкотриены  $C_4$  и  $D_4$ , тромбин, ангиотензин II, вазопрессин.

ТАФ имеет отношение к развитию атерогенеза (В.П.Балуда и соавторы, 1995).

К агрегации тромбоцитов причастны и индукторы, освобождаемые ими на разных этапах их активации: АДФ, адреналин,  $Ca^{++}$  (инициирует это выделение ц-АМФ), тромбоксаны, серотонин, тромбоспондин и другие. Для агрегации тромбоцитов нужен фибриноген плазмы.

В целом, процесс агрегации при действии на тромбоциты индукторов, связан со следующими основными механизмами: внутриклеточным обменом  $Ca^{++}$ , циклическими нуклеотидами и простагландинами. При взаимодействии активированных тромбоцитов они прилипают друг к другу – агрегируют, что ведет к образованию на поврежденной поверхности сосудов и в крови тромбоцитарных агрегатов. Они образуются через кальций-зависимые внутритромбоцитарные связи с фибриногеном. Реакция тромбоцит-тромбоцит может моделироваться рядом факторов, например, протеинами альфа-гранул тромбоцитов – фибронектином, тромбоспондином. Регуляция рецепторов к

фибриногену на мембране тромбоцитов играет важную роль в модифицировании их функций.

Агрегация тромбоцитов может быть обратимой и необратимой. При действии сильных агрегирующих агентов (большие дозы АДФ, тромбина, коллагена, тромбоксана  $A_2$ ) агрегация носит необратимый характер. Дезагрегация тромбоцитов сопровождается восстановлением их формы из шаровидной (сферической) в дисковидную, в результате чего они перестают контактировать друг с другом и тромбоцитарный тромб распадается. Важную роль в дезагрегации тромбоцитов играет тромбоцитарный фактор роста (ТФР). Это соединение, влияя на эндотелиоциты, стимулирует в них синтез простаглицина самого мощного в организме ингибитора агрегации тромбоцитов. Это действие связано с активацией циклооксигеназы.

Простаглицин образуется из арахидоновой кислоты. Когда на сосудистую стенку действуют вещества, индуцирующие синтез простаглицина (брадикинин, тромбин, гистамин, калликреин, ангиотензин II, вазопрессин, лейкотриены С и Д, полипептидный фактор роста и др.), из фосфолипидов мембран под влиянием фосфолипазы освобождается арахидоновая кислота. На втором этапе при действии на нее фермента циклооксигеназы образуются эндоперекиси простаглицандинов и на третьем под влиянием фермента простаглицинсинтетазы образуется простаглицин. Мощным ингибитором простаглицинсинтетазы являются перекиси и свободные радикалы, которые индуцируют развитие атеросклероза и других заболеваний (в том числе и пародонтита).

Простаглицин является коротко живущим физиологически активным веществом, он ингибирует адгезию, агрегацию тромбоцитов, обладает сосудорасширяющим действием, расслабляет гладкие мышцы сосудов, обладает противосклеротическим и антиульцерогенным действием (В.П.Балуда и соавторы, 1995).

Адгезия и агрегация тромбоцитов, в результате которых образуется тромбоцитарный тромб, еще недостаточны для окончательной остановки кровотечения, так как при высоком давлении нежные тромбоцитарные тромбы

будут пропускать кровь. Для полной остановки кровотечения необходима еще ретракция тромбоцитарного тромба. Этот процесс осуществляется за счет сближения тромбоцитов, обусловленного сократительными элементами кровяных пластинок. К ним относится комплекс контрактильных белков, выделяемый тромбоцитами.

Нарушение взаимоотношения различных факторов влияющих на состояние микроциркуляторного гемостаза, находящихся в сосудистой стенке и тромбоцитах может лежать в основе патогенетических признаков многих заолеваний. Так, например, снижение антиагрегационной (уменьшение уровня простаглицлина) активности соудистой стенки будет способствовать внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, образованию тромбоцитарных агрегатов, реакции освобождения из них факторов, влияющих на гемостаз. Это может иметь место при атеросклерозе, сахарном диабете, злокачественных образованиях, курении (В.П.Балуда и соавторы,1987).

Большое значение в возникновении приобретенных форм тромботических расстройств, обусловленных или высоким синтезом тромбосана  $A_2$  или сниженным синтезом простаглицлина, имеет не только в патогенезе сосудистых катастроф: но и других заболеваний (пневмонии, бронхита, бронхоспазма (Ю.М.Гольденберг, 1980-1994) у ликвидаторов аварии на ЧАЭС (Б.Пшеничников, 1992).

На адгезивную и агрегационную активность тромбоцитов оказывает влияние режим труда и быта. Так, эмоциональное напряжение, стресс, гиперкатехолемиа, потребление в больших количествах жира, курение, прием оральных контрацептивов повышает агрегацию тромбоцитов, могут привести к внутрисосудистой агрегации.

В крупных кровеносных сосудах параллельно с вышеописанным механизмом гемостаза осуществляется коагуляционный или свертывание крови.

## **2.2. Свертывание крови**

Остановка кровотечения при повреждении более крупных сосудов происходит за счет образования фибринового сгустка. В этом принимают участие:

плазменные (сывороточные), тромбоцитарные, эритроцитарные, лейкоцитарные, тканевые факторы свертывания крови. Их характеристика подробно изложена в известных трудах Б.И.Кузника и соавторов (1972-1986), Д.М.Зубаирова и сотрудников (1978-1986), В.П.Балуды и соавторов (1983-1995), А.Ш.Бышевского и соавторов (1990), В.П.Мищенко (1998), что избавляет нас от необходимости детального описания каждого из них.

Плазменные и/или сывороточные факторы свертывания крови имеют наибольшее значение для осуществления этого процесса.

Фактор I, фибриноген – образуется в гепатоцитах и мегакариоцитах, представляет собой бетта-глобулин, в процессе свертывания крови переходит в фибрин.

Фактор II, протромбин – образуется в гепатоцитах с участием витамина К, альфа-глобулин, в процессе гемостаза переходит в тромбин.

Фактор III, тромбопластин – фосфолиппротеид, состоящий из белка апопротеина III и комплекса фосфолипидов, он является матрицей для образования протромбиназы.

Фактор IV,  $Ca^{++}$  - необходим для осуществления всех этапов свертывания крови, агрегации тромбоцитов, ретракции сгустка.

Фактор V, акцелератор-глобулин – образуется в печени, бетта-глобулин, необходим для образования протромбиназы.

Фактор VII, проконвертин – синтезируется в гепатоцитах при участии витамина К, альфа-глобулин, необходим для образования протромбиназы.

Фактор VIII, антигемофильный глобулин, АГГ – образуется в печени, селезенке, лейкоцитах, сосудистой стенке, принимает участие в образовании протромбиназы.

Фактор IX, Кристмасса – образуется в гепатоцитах при участии витамина К, альфа-глобулин, необходим для образования протромбиназы, есть в сыворотке.

Фактор X, Стюарт-Прауэра – синтезируется в гепатоцитах при участии витамина К, альфа-глобулин, необходим для образования протромбиназы, имеется в сыворотке.

Фактор XI, предшественник тромбопластина плазмы, ПТП – образуется в гепатоцитах, гамма-глобулин, необходим для образования протромбиназы, есть в сыворотке.

Фактор XII, Хагемана, контактный – синтезируется эндотелиоцитами, лейкоцитами, макрофагами, бетта-глобулин, необходим для образования протромбиназы, есть в сыворотке.

Фактор XIII, фибринстабилизирующий фактор, фибриназа – синтезируется в гепатоцитах, мегакариоцитах, фибробластах, бетта-глобулин, принимает участие в переходе фибриногена в фибрин.

Фактор Флетчера, прекалликреин – гамма-глобулин, переходит в калликреин, необходим для образования протромбиназы.

Фактор Фитцджеральда-Фложе – высокомолекулярный кининоген (ВМК) – альфа-глобулин, образуется в тканях, переходит в кинин, необходим для образования протромбиназы.

Среди факторов свертывания крови, находящихся в форменных элементах наибольшее значение имеют тромбоцитарные. Они также имеют цифровое обозначение (арабскими цифрами). Большинство из них имеют те же функции, что и плазменные. Особо стоит выделить фактор 8 тромбоцитов – тромбостенин – комплекс kontraktilных белков, от которого зависит ретракция как тромбоцитарного, так и фибринового сгустка. Тромбоцитарный фактор роста – обладает свойством связываться со специфическими рецепторами клеток, способных к делению, и индуцировать пролиферацию. Он вызывает увеличение числа мультипотентных колониеобразующих единиц, усиливает миграцию макрофагов и гранулоцитов, оказывает влияние на обмен фосфолипидов, синтез белка и простаглицлина, активирует циклооксигеназу, увеличивает доступность арахидоновой кислоты для этого фермента. Этот фактор может иметь важное значение в развитии злокачественных новообразований.

Эритроцитарные факторы свертывания крови подробно описаны в работах В.П.Балуды и сотрудников (1995), Б.И.Кузника и сотрудников (1962-1974), И.Я.Ашкинази (1977, 1986), А.И.Грицюка и соавторов (1994). Они не имеют

цифровых обозначений. Многие из них напоминают тромбоцитарные факторы. В физиологических условиях их роль не столь существенна, а вот при разрушении эритроцитов (гемолизе) они могут играть важную роль в регуляции гемостаза.

Лейкоцитарные факторы свертывания крови также в физиологических условиях большой роли не играют, а при заболеваниях, связанных с их увеличением они могут существенно повлиять на течение реакций гемостаза. Это особенно важно в воспалительном очаге, куда устремляются лейкоциты. В них имеются вещества усиливающие и ослабляющие свертывание крови, а также влияющие на фибринолиз.

Особую группу составляют тканевые факторы свертывания крови, детально описаны в работах Astrup T. et al (1958-1966), Б.И.Кузника и соавторов (1964-1986), В.П.Скипетрова и соавторов (1970-1986), Ю.П.Никитина и соавторов (1965-1970) и других. Все ткани и жидкости организма содержат вещества влияющие на гемостаз. Так как ткани пародонта постоянно соприкасаются с ротовой жидкостью, то мы сочли необходимым более подробно остановиться на ее свойствах.

Коагулирующие свойства слюны были описаны в 1928 году Hunter I. К настоящему времени известно, что в слюне имеется много веществ, активирующих процесс свертывания крови. Работами Доки Н. (1960-1964), П.П.Беликова (1970), И.С.Пинелис (1977), С.П.Чупина (1975), Г.Д.Брук и В.П.Ярославцева (1975), С.И.Новиковой (1994), М.В.Хребор (1999) и другими доказано, что в слюне здоровых людей имеется тромбопластин. Тромбопластической активностью обладают все виды слюны. Наибольшую способность в этом отношении проявляет смешанная слюна (ротовая жидкость), меньшую слюна подчелюстных и подъязычных желез и еще меньшую – околоушной слюнной железы.

Однако Carcia R. (1971) считал, что слюна действует подобно неполному тромбопластину, ее гемокоагулирующие свойства он приписывал больше кальцию и лизоциму, имеющихся в слюне.



Более обстоятельное объяснение тромбопластических свойств слюны дано в работах Б.И.Кузника и сотрудников (1970-1977), И.С.Пинелис (1977), Т.П.Пинелис (1978). Они считают, что тромбопластическая активность наиболее высока в смешанной слюне, что обусловлено наличием в ней эпителиальных клеток и форменных элементов крови. Последнее подтверждается снижением концентрации тромбопластических компонентов в слюне после ее центрифугирования. Вместе с тем, паротидная слюна тоже обладает такой активностью, хотя в меньшей степени. Это наводит на мысль, что источником тромбопластина в слюне является не только слущенный эпителий, форменные элементы крови, но и собственно железистая ткань. Тромбопластической активностью обладает не только слюна человека, но и собак (П.П.Беликов, 1970; Г.А.Крохмаль, Ю.К.Сахаров, 1975; Ю.К.Сахаров, 1975-1977).

Кроме тромбопластической, слюна обладает и другими коагулирующими свойствами. Стимулирующее влияние слюны на свертывание крови обусловлено наличием в ней антигепариновой субстанции. Ее активность выше в смешанной слюне (П.П.Беликов, 1971; И.С.Пинелис, 1977; В.П.Мищенко и соавторы, 1977). Это же соединение обнаружено и в паротидной слюне собак (П.П.Беликов, 1970; Ю.К.Сахаров, 1977).

Слюна может заменить плазменные факторы VIII и IX в тесте генерации тромбопластина (Njug-Eldin F. et al, 1957). Она обладает свойствами факторов V, VII, X (П.П.Беликов, 1970; И.С.Пинелис, 1977; Т.П.Пинелис, 1978). По данным И.С.Пинелис (1977), соединения напоминающие факторы V, VII, X имеются в цельной, смешанной центрифугированной и даже паротидной слюне здоровых людей. Можно согласиться с его предположением, что вещества подобные этим факторам, в основном фильтруются в ротовой секрет из плазмы крови. Однако, данные последних лет убеждают нас в том, что такие факторы как V, VII, VIII и X могут иметь и тканевое происхождение и их появление в слюне также свидетельствует о железистом происхождении.

В слюнном секрете обнаружено соединение со свойствами XIII фактора плазмы (П.П.Беликов, 1970; И.С.Пинелис, 1975, 1977; В.П.Мищенко и соавторы,

1977; Ю.К.Сахаров, 1977). У людей фибриназа выявлена в цельной слюне, центрифугированной и паротидной. Большой активностью в этом отношении обладала смешанная слюна, меньшей паротидная (И.С.Пинелис, 1977). Обнаружено это соединение в паротидной слюне, ткани ее железы и протоке собак, что дает основание для заключения о тканевом происхождении фибриназы (Ю.К.Сахаров, 1975 – 1977).

По данным С.П.Чупина (1977), факторы гемокоагуляции выделяются в слюну не путем секреции, а непосредственно клетками слизистой оболочки, особенно этот процесс усиливается при их повреждении. Мы уже указывали на тот факт, что тромбопластические (и другие прокоагулянтные) свойства слюны наиболее высоки в смешанной слюне. Действительно, более высокая прокоагулянтная активность ротового секрета по сравнению с чистой железистой слюной (например, околоушной) дает основание для заключения о возможности эпителиальных клеток и форменных элементов крови влиять на эти свойства слюны. Последнее подтверждается опытами с центрифугированием слюны, когда прокоагулянтные свойства ее значительно уменьшаются. Однако способность паротидной слюны ускорять процесс гемокоагуляции может быть объяснена также железистым происхождением прокоагулянтов. Это особенно убедительно в связи с тем, что сама железистая ткань и ее протоки обладают такими же свойствами. Наконец, нельзя отрицать и тот факт, что ряд веществ, влияющих на процесс гемокоагуляции, содержащихся в слюне, фильтруется из крови. Об этом часто свидетельствует полученный в опытах параллелизм в содержании ряда факторов свертывания в крови и слюне. Но так или иначе, наличие факторов гемокоагуляции в слюне имеет важное значение в обеспечении надежного местного гемостаза, а также в течении процессов воспаления и репарации тканей полости рта, в частности, и пародонта (П.П.Беликов, 1970; Б.И.Кузник, П.П.Беликов, 1976; И.С.Пинелис, 1977; Т.П.Пинелис, 1977; В.П.Мищенко и сотрудники, 1977-1998, Ю.И.Силенко 1991-1999).

Эти же вещества содержатся во всех тканях полости рта, в том числе и пародонтальных, а также в сосудах, где они непосредственно контактируют с кровью, принимая участие в поддержании реакций гемостаза.

Несмотря на обилие факторов, влияющих на свертывание крови, она, тем не менее, находится в жидком состоянии. Для ее активации необходимы условия, коагуляционные факторы в норме находятся в неактивном состоянии. Процесс свертывания крови протекает по механизму ферментного каскада, при котором происходит многократное усиление процесса на каждой стадии, ибо в ферментативных реакциях количество образующегося продукта обычно превосходит количество катализатора.

Свертывание крови может быть индуцировано двумя путями; внешним и внутренним. Внешний путь считается физиологически более значимым, он осуществляется на осколках клеточных мембран, выполняющих роль тканевого тромбопластина. Внешний механизм свертывания или образования протромбиназы начинается с присоединения фактора VII к апопротеину, в результате чего образуется комплекс – фактор VIIa – тканевой тромбопластин. Далее быстро активируется фактор X, с его участием фактор V становится активным. Фактор Xa, Ca<sup>++</sup>, Va и тромбопластин образуют комплексное соединение – протромбиназу.

Внутренний механизм образования протромбиназы запускается при гипердреналинемии, повреждении эндотелия, это приводит к активации XII фактора. Вместе с высокомолекулярным кининогеном он переводит XI в XIa, последний действует на IX, переводя его в IXa. В этом ему помогает VIIIa (под влиянием тромбина, IXa и Xa – VIII становится VIIIa). IXa активирует X и далее все также как и при внешнем механизме образования протромбиназы, с той лишь разницей, что здесь вместо тромбопластина происходит взаимодействие фосфолипидов форменных элементов крови (чаще всего тромбоцитарного).

Образуемая протромбиназа переводит протромбин в тромбин (вторая стадия свертывания крови), а тромбин способствует превращению фибриногена в

фибрин (третья стадия свертывания крови). Превращение фибриногена в фибрин протекает в два этапа: на первом – тромбин взаимодействует с фибриногеном и преобразует его в фибрин-мономер (растворимый), а далее под влиянием фибриназы (активируется тромбином и  $\text{Ca}^{++}$ ) фибрин-мономер переходит в фибрин-полимер (нерастворимый).

С образованием нерастворимого фибрина кровотечение может не закончиться. Окончательная его остановка возможна после ретракции кровяного сгустка. Это процесс сокращения сгустка при котором происходит уменьшение его объема и выделение сыворотки. Ретракция является заключительным этапом гемостаза. Фундаментальную роль в ретракции играют тромбоциты, выделяя сократительный комплекс белков.

Физиологическая роль ретракции кровяного сгустка заключается в том, что отделившаяся сыворотка, богатая тромбином, ведет к дальнейшему местному свертыванию крови и укреплению тромба. Сокращение тромбоцитарных агрегатов и сгустка способствует гемостазу и, предупреждает полную окклюзию сосудов, восстанавливает кровоток. Этот процесс, по видимому, имеет отношение и к течению репаративных реакций.

Весь цикл описанных реакций представлен в виде схемы на рисунке 1.

#### I фаза – образование протромбиназы:

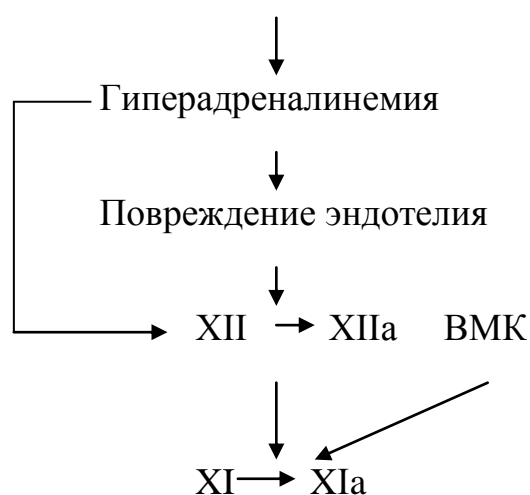
Внешний путь образования

#### ПРОТРОМБИНАЗЫ



Внутренний путь образования

#### ПРОТРОМБИНАЗЫ



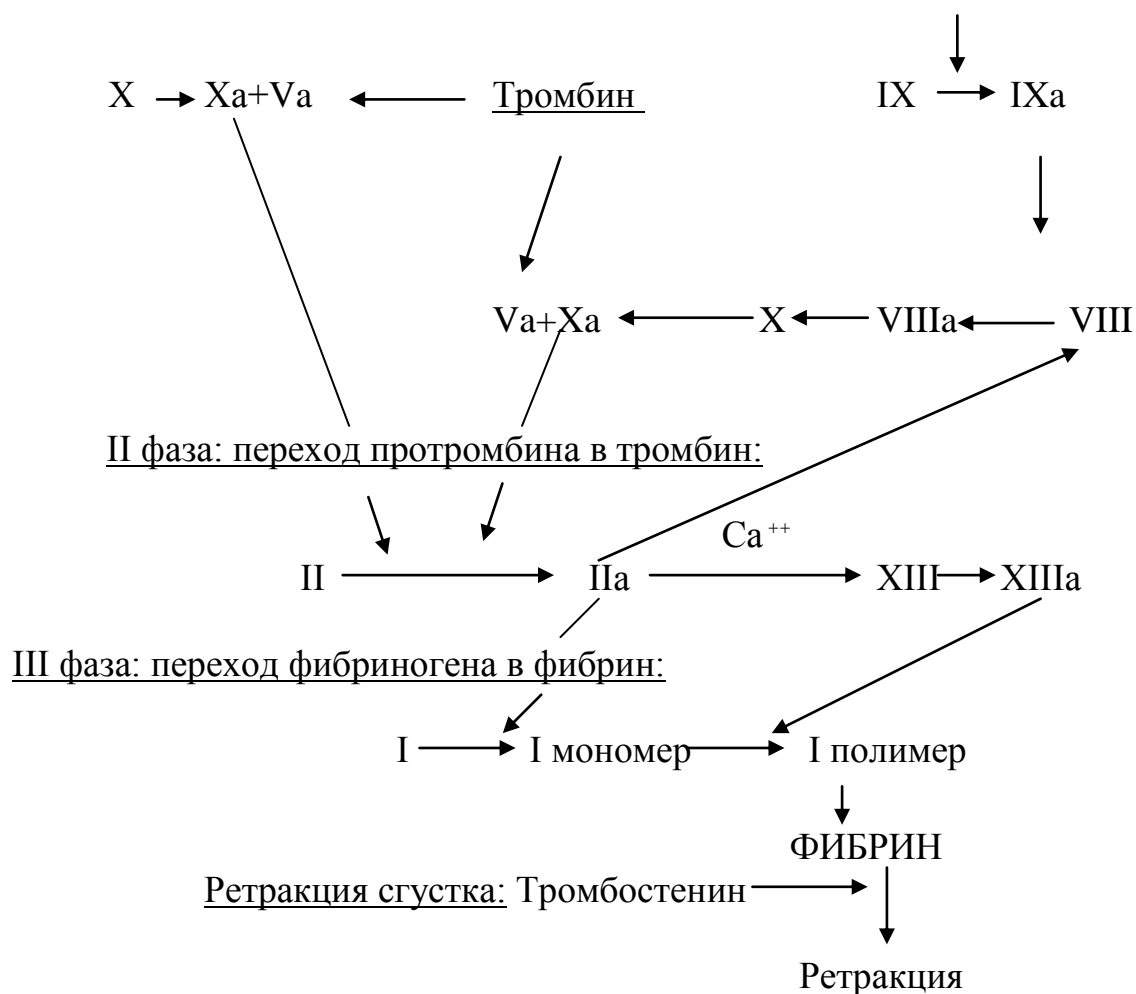


Рис.1 Схема свертывания крови

### 2.3. Антикоагулянтное звено системы гемостаза

Кровь в сосудах находится в жидком состоянии не только потому, что в ней факторы свертывания крови неактивны, а еще и по причине действия на нее антикоагулянтов (веществ ингибирующих этот процесс).

Естественные антикоагулянты подразделяются на первичные (синтезируемые в организме) и вторичные (являющиеся продуктами реакций превращения крови).

К первичным относятся: ингибиторы образования протромбиназы, специфической активации тромбина и превращения фибриногена.

К ингибиторам образования протромбиназы принадлежат: антифактор XII (такую функцию выполняет лизоцим, цитохром, рибонуклеаза, АТФ-аза,

трасилол, метиленовый синий, ингибитор эстеразы, I компонент комплемента); антифактор XI (поликлональный иммуноглобулин V подкласса, антитромбин III); антифактор IX (ингибиторы иммунной природы и антитромбин III); антифактор VIII (ингибиторы иммунной природы); антифактор VII (компонент альбуминовой фракции комплекса VII-тромбостенин-кальций); антифактор V (иммуноглобулиновой природы); антифактор Ха (антитромбин III).

К ингибиторам тромбина относят: антитромбин III (наиболее мощный ингибитор свертывания крови, на его долю приходится 75-90% всей антикоагулянтной активности; он нейтрализует тромбин, факторы XII, IXa, Ха и калликреин; его биосинтез осуществляется в печени и эндотелиальных клетках; является кофактором гепарина);  $\alpha_2$  макроглобулин быстродействующий ингибитор, нейтрализует тромбин, химотрипсин, трипсин, коллагеназу, кининоген; гепарин (различают высокомолекулярный - ВМГ и низкомолекулярный - НМГ; оба требуют для своего действия антитромбин III; ВМГ блокирует тромбин, а НМГ - фактор Ха, прокоагулянтную активность поврежденного эндотелия, некоторых протеаз, выделяемых гранулоцитами и макрофагами, не вызывает агрегацию тромбоцитов); комплекс естественных антикоагулянтов - протеин С, протеин S и тромбомодулин (протеин С - ингибитор Va, VIIIa; проявляет антикоагулянтные свойства в присутствии протеина S, кальция и фосфолипидов, реакцию ускоряет белок поверхности эндотелиальных клеток - тромбомодулин; связывает тромбин).

К группе вторичных антикоагулянтов мы относим отработанные факторы свертывания крови и их фрагменты (фибрин или антитромбин I, адсорбирует на своей поверхности тромбин; продукты фибринолиза - продукты деградации фибриногена (фибрина), антитромбин VI).

Таким образом, важной особенностью ферментативного каскада свертывания крови является то, что каждому из участников процесса фибринообразования противостоят специфические ингибиторы, значительная

часть из которых имеет иммунную природу. Некоторые из них образуются в самой крови, другие поступают туда из тканей.

Не является в этом отношении исключением и ротовая жидкость (слюна). Ещё в 1964 году Gertner Н. и соавторы обнаружили в слюне человека антитромбины. Позже П.П.Беликов (1970), Ю.К.Сахаров (1977), С.Ч.Новикова (1994) М.В.Хребор (1999) показали, что слюна содержит такие естественные антикоагулянты, как антитромбопластины и антитромбин. У здоровых людей антикоагулянтной активностью в большей степени обладает паротидная слюна, в меньшей смешанная.

Антикоагулянты имеются и в паротидной слюне собак (П.П.Беликов, 1970; Ю.К.Сахаров, Г.А.Крохмаль, 1975; Ю.К.Сахаров,1977). Наличие антикоагулянтов в паротидной слюне (её ткани и протоке) свидетельствует о возможном поступлении этих веществ в слюну из тканей.

#### **2.4. Фибринолитическое звено системы гемостаза**

Под фибринолизом понимают ферментативное расщепление фибриновых волокон на растворимые фрагменты различного размера, которые в последующем удаляются из сосудистого русла. Проблеме фибринолиза посвящено много работ (Г.В.Андреев,1967,1981; В.В.Жыла, Ю.И.Кушнирук,1986; Д.Гаффни,1982; Г.Н.Дранник и соавторы,1987, и другие).

Среди фибринолитических компонентов различают: плазминоген, активаторы и ингибиторы плазминогена.

Плазминоген -  $\beta$ -глобулин, синтезируется в печени, костном мозге, почке, обладает выраженным сродством к фибрину, под влиянием активаторов переходит в плазмин.

Активаторы плазминогена – тканевой активатор плазминогена (ТАП) обнаружен в стенке сосудов, во всех тканях, основной его источник это эндотелий, поступление ТАП увеличивается при различных реакциях – боль, эмоциональное напряжение, физическая нагрузка и другие; урокиназа – вырабатывается в почках, поджелудочной железе, тимусе, селезенке, плаценте; активаторы в форменных элементах крови (эритрокиназа – в эритроцитах,

имеется активатор в лейкоцитах и тромбоцитах); активаторы в экскретах – в молоке, слюне, слезах, семенной жидкости, моче, синовиальной жидкости: XIIa – выполняет роль активатора плазминогена; комплемент-медиаторный (фрагменты комплемента C3 и C8 имеют отношение к реакциям фибринолиза).

Ингибиторы плазминогена – антиплазины ( $\alpha_2$ - антиплазмин,  $\alpha_2$ - макроглобулин,  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_1$ - химотрипсин, комплекс антитромбин III- гепарин, C1-ингибитор); антиактиваторы (ингибитор активации плазминогена -  $\alpha_2$ -макроглобулин, C1-ингибитор, ингибиторы урокиназы, ингибитор активации плазминогена – I-эндотелиальный тип – синтезируется не только эндотелием, но и гепатоцитами, моноцитами, фибробластами, являются ингибиторами сериновых протеаз, принадлежит к белкам острой фазы воспаления).

Вещества фибринолитической природы обнаружены и в слюне. Ещё в 1931 году Voss O. установил, что секрет околоушных слюнных желез обладает свойствами трипсиноподобного протеолитического фермента. В дальнейшем было показано, что слюна проявляет фибринолитические свойства. Наивысшей фибринолитической активностью обладает смешанная слюна, в меньшей – слюна подчелюстной железы и самой низкой – паротидный секрет (Nour-Eldin F. et al, 1957; Schultz W. et al, 1967; П.П.Беликов, 1970).

Фибринолитические компоненты слюны достаточно изучены. Обнаружено, что в слюне имеется плазминоген и проактиватор плазминогена (Albrexten C. et al, 1955; П.П.Беликов, 1970). Проактиватор плазминогена слюны неустойчив к нагреванию, оптимум его действия при pH-7,0, он ингибируется эпсилонаминокапроновой кислотой (Utah et al, 1967).

В слюне обнаружен активатор плазминогена. Этот фибринолитический агент имеется не только в смешанной, но и в паротидной слюне людей (П.П.Беликов, 1970), собак (П.П.Беликов, 1970; Ю.К.Сахаров, 1977) и вампиров (Gartwing T., 1974). В отличие от проактиватора, изменение в содержании активатора плазминогена в плазме крови и слюне не параллельны (Schultz W. et al, 1967).



По мнению Г.В.Андреевко (1975) значение активатора плазминогена в слюне заключается в сохранении проходимости слюнного протока. Это соединение обнаружено в ткани околоушной слюнной железы и ее протоке (Ю.К.Сахаров, 1975, 1977).

Кроме активаторов слюна содержит и ингибиторы фибринолиза. К ним относятся антиплазмин. Его активность в смешаной слюне выше, чем в паротидной (П.П.Беликов, 1970; И.С.Пинелис, 1977). Так как наличие ингибиторов фибринолиза в слюне подвергается сомнению некоторыми авторами, то мы более подробно приведем опыты П.П.Беликова (1970) которыми он доказывает наличие антиплазмينا в смешаной и паротидной слюне здоровых людей. Им, в частности, показано, что если добавить слюну к растворенному в борате осадку эуглобулинов плазмы и свернуть его кальцием, то время растворения фибринового сгустка, по сравнению с контролем, удлиняется. Если же слюну ввести в плазму до осаждения эуглобулинов, то фибринолиз усиливается. Обнаруженные факты могут найти следующее объяснение. Как известно, эуглобулиновая фракция в значительной степени лишена ингибиторов фибринолиза. Если же слюну добавлять в эуглобулиновую фракцию после ее осаждения, то проявляется действие ингибиторов фибринолиза.

Наличие антиплазмينا в смешаной и паротидной слюне здоровых людей показано также в опытах с применением стандартных фибриновых пластин (П.П.Беликов, 1970; И.С.Пинелис, 1977). Антиплазмин обнаружен в паротидной слюне собак, в тканях околоушной железы и ее протоке (Ю.К.Сахаров, 1975, 1977).

Вопрос о происхождении фибринолитических свойств слюны достаточно сложен. Так, Nour-Eldin F. et al (1957), Fordi A. (1967) связывают фибринолитическую способность слюны со свободными клеточными элементами и бактериями полости рта, а также различными протеазами крови. Вместе с тем Schultz W. et al (1967) нашли повышенную фибринолитическую активность в стерильном пунктате кисты слюнной железы и сделали заключение о железистом происхождении активаторов фибринолиза слюны.

Если Schultz W. et al (1967) считают, что проактиватор плазминогена не принадлежит к собственным частям слюны и его источником являются бактерии и клеточные элементы полости рта, то японские авторы Nitta H. et al (1967) убеждены в том, что компонент фибринолитической системы отборочно фильтруется из плазмы крови в слюну.

Мы также придерживаемся мнения, что фибринолитическая активность слюны обусловлена наличием в ней форменных элементов крови, слущенного эпителия и микробов. Однако, мы хотели бы дополнить его и другими фактами, свидетельствующими о том, что появление фибринолитической активности слюны зависит не только от содержимого ротовой полости. В частности, то обстоятельство, что в чистой (паротидной) слюне также выявлены фибринолитические агенты, подтверждает его тканевое происхождение. В тканях железы и ее протоке обнаружено большинство компонентов фибринолитической системы (В.П.Мищенко и сотрудники, 1976-1980; Ю.К.Сахаров,1978).

Поэтому наличие их в слюне является вполне закономерным. Это характерно также и для подчелюстных желез, которые обладают фибринолитическими свойствами (Bagele H. et al, 1960).

Таким образом, фибринолитические компоненты имеются не только в крови, но и в тканях, в том числе и органов ротовой полости.

Активация фибринолиза, также как и свертывание крови, осуществляется по внешнему и внутреннему пути. Активация по внешнему пути обусловлена поступлением в кровоток из эндотелия ТАП, превращающего плазминоген в плазмин. Его освобождение индуцируют: адреналин, гистамин, вазопрессин, никотиновая кислота, ацетилхолин, стаз крови, тканевая гипоксия; возбуждение, стресс, кровопотеря, ожог, травмы и др. Активация фибринолиза ведет не только к расщеплению фибрина в сосудистой системе, но и в почечных канальцах, в слезном канальце, протоках слюнных желез, желчевыводящих путях, семенном канатике, канальцах молочных желез.

Пусковым механизмом активации фибринолиза по внутреннему пути является активация XII фактора, в этой реакции принимает участие также

прекалликреин и высокомолекулярный кининоген. Активация XII фактора происходит при его контакте с поврежденной поверхностью сосуда и адреналином, при состояниях, сопровождающихся гиперадреналинемией. Такой, Хагеман-зависимый путь активации фибринолиза, осуществляется также под влиянием калликреина, плазмина, трипсина и других веществ.

Образуемые при активации XII фактора кинины также действуют на плазминоген. Они, кроме того, способствуют освобождению ТАП, что позволяет сделать заключение о связи фактора XIIa с процессом выделения ТАП из сосудистой стенки. Кроме того, есть еще путь активации плазминогена независимо от XII фактора (активаторы форменных элементов крови).

На втором этапе фибринолиза происходит переход плазминогена в плазмин, а на третьем - под влиянием плазмина фибрин расщепляется до полипептидов (продуктов деградации фибрина – ПДФ). Вначале появляются ранние – А,В,С,Х,У (обладающие прокоагулянтной активностью и усиливающие агрегацию тромбоцитов), а затем – поздние Д и Е (препятствующие свертыванию крови и агрегации тромбоцитов) продукты деградации фибрина.

Активацию фибринолиза может вызвать не только специфический фермент плазмин, но и: протеазы поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин), эластаза, а также ферменты, выделенные из некоторых микроорганизмов и грибов (стрептокиназа, стафилокиназа, бриназа, ораза). Снижение фибринолитической активности крови является одним из звеньев патогенеза тромбозов, а ее резкое усиление – причиной кровотечений.

Процессы свертывания крови и фибринолиза играют важную роль в течении воспалительных и репаративных реакций в организме.

## **2.5. Гемостаз, воспалительные и репаративные процессы**

Воспаление и гемостаз как отдельные процессы изучены достаточно хорошо. В недавнем прошлом описаны эксперименты, доказывающие, что отдельные компоненты системы гемостаза играют определенную роль в развитии некоторых типов воспаления (реакция Артюса, артриты, обусловленные

кристаллическими уратами, локальная реакция Шварцмана и другие). Каждая из этих реакций представляет собой специальный тип воспаления, но механизм их возникновения, с позиций гемостазиологии, общий.

Конечным этапом процесса свертывания крови является образование фибрина, который играет существенную роль и в реакциях воспаления. Еще в 1972 году McKay D., описывая участие компонентов свертывания крови в воспалении, показал, что при введении подкожно бактериального эндотоксина увеличивается проницаемость сосудов микроциркуляции и лейкоциты прилипают к эндотелию. Через 4 часа введения эндотоксина автор обнаружил под электронным микроскопом осаждение фибрина и прилипание его к капиллярному эндотелию. Некоторые капилляры содержали маленькие агрегаты тромбоцитов и имелся фибрин в соединительной ткани. Через 17 часов внутрисосудистое отложение фибрина становилось таким обширным, что тромбы перекрывали просвет капилляров, параллельно увеличивалось отложение и экстравазкулярного фибрина.

Автор приходит к заключению, что бактериальный эндотоксин непосредственно активирует фактор XII (запускает внутренний механизм образования протромбиназы), а вследствие повреждения тканей тромбопластин потенцирует также образование протромбиназы и по внешнему пути. Мы видим, что при неспецифическом (неиммунном) воспалении происходит активация свертывания крови с отложением фибрина.

Однако, этот же автор, приводит убедительные аргументы в пользу того, что при иммунном типе воспаления (реакция Артюса), когда имеет место наличие преципитирующих антител, выделяющихся из кровотока и антигена из окружающей соединительной ткани, вместе с комплементом в сосудистой стенке, в самом начале этого воспаления в его очаг инфильтрируют полиморфноядерные лейкоциты, увеличивая проницаемость сосудов. К 5-6 часу появляется геморрагический некроз, обусловленный тромбированием сосудов микроциркуляции.

То, что появление геморрагического некроза связано с формированием фибрина доказывается предварительным введением гепарина, предотвращающего как тот, так и другой процесс. В данном механизме формирования фибрина важное место может быть отведено активации фактора XII комплексом антиген-антитело.

На основании описания этих двух примеров воспаления можно заключить, что осаждение фибрина является составной частью воспалительного процесса. Его проявление в сосудах и тканях приводит к ишемическому повреждению последних. В организации фибринообразования принимает участие как внутренний, так и внешний его механизмы.

Имеются клинические доказательства того, что осаждение фибрина является источником воспаления. Так, еще в 1970 году Aronson S. и соавторы, показали, что воспалительные реакции роговицы, характеризующиеся прогрессивным ее отмиранием, развитием язв и другими клиническими проявлениями успешно подвергались лечению гепарином. Гепарин, а также дипиридабол, обладающий антиагрегационным действием, успешно применили в лечении хронического прогрессирующего гломерулонефрита у людей Kinsaid-Smit T. и соавторы (1970). Это также доказывает роль тромбоцитов и фибрина в воспалении. Появлению фибрина при воспалении отводят немалую роль в его поддержании, развитии некроза и отмирании тканей.

Связь между развитием свертывания крови и воспаления, по-видимому, в основном начинается через активацию XII фактора. Еще в 1964 году Ratnof, Miller применили высокоочищенный фактор XII (в концентрации 5000 Ед), активированный эллаговой кислотой и получили увеличение сосудистой проницаемости у свиней. Введенный в ухо кролика препарат чистого фактора XII вызвал воспаление, характеризующееся прилипанием и миграцией лейкоцитов. Неактивная форма этого фактора не способствует развитию воспалительного процесса.

Таким образом, эти эксперименты показали, что только активный очищенный фактор Хагемана способен вызвать два главных компонента воспаления: сосудистый отек и лейкоцитарную миграцию.

В настоящее время многие авторы связывают развитие воспалительных реакций с действием специфических биохимических факторов, которые образуются в поврежденных тканях, крови и определяют гуморальную регуляцию на различных фазах воспалительного процесса. К таким веществам относят биологические амины – гистамин, серотонин, а также ацетилхолин, кинины, простагландины и другие. Особую роль в развитии воспалительных реакций приписывают кининам, которые могут накапливаться в месте повреждения тканей в результате активации кининообразующих тканевых, плазменных, лейкоцитарных энзиматических систем, а также вследствие торможения кининразрушающих ферментов.

По данным Aztuzson (1969) в развитии воспалительной реакции можно условно выделить три стадии. Первая, возникающая немедленно после воздействия воспалительного агента, продолжающаяся в первые 5-30 минут. Она заключается в том, что освобождаются биогенные амины – серотонин, гистамин, а также ацетилхолин, увеличивают проницаемость сосудов и осмотическое давление тканей. Вторая, более замедленная, которая может продолжаться от нескольких часов до суток и более характеризуется активацией калликреин-кининовой системы. Это приводит к дальнейшему нарастанию сосудистой проницаемости и выходу из сосудистого русла в окружающую ткань жидкой части крови и ее форменных элементов. После воздействия этих раздражителей в зоне воспаления возникает сдвиг рН в кислую сторону, что способствует активации кининообразующих и снижению кининразрушающих ферментов. Все это сопровождается накоплением вазоактивных полипептидов в очаге воспаления.

В третьей стадии, по мнению автора, происходит активация свертывающей активности крови, в результате чего образуется фибрин, наблюдается агрегация тромбоцитов и отложение фибрина в сосудах. В конечном счете все это значительно нарушает микроциркуляцию. В ответ на фибринообразование в

пораженной области активируется система плазминоген-плазмин, фибриновые сгустки лизируются и восстанавливается нормальная проницаемость. В этой стадии за счет активации фибринолиза также образуются кинины, имеющие отношение к свертыванию крови.

Однако, многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что активация свертывания крови, агрегация тромбоцитов и нарушение микроциркуляции в связи с этим происходит значительно раньше. Они практически идут параллельно, так как биогенные амины, выделяемые в первые же минуты после повреждения тканей являются активаторами агрегации тромбоцитов и свертывания крови. Более того, благодаря их действию из самих же тканей, форменных элементов крови происходит освобождение факторов, способствующих активации гемостаза. Так как продолжительность этой реакции в пределах нескольких минут, то совершенно очевидно, что образование фибрина происходит не через несколько часов и даже суток, а сразу же во время первой фазы воспаления.

Вазоактивные полипептиды будут оказывать влияние на ранние стадии воспалительного процесса, так как их образование в связи с быстрой активацией гемостаза может значительно ускориться.

Большую роль в этом процессе играют и полиморфноядерные лейкоциты, накапливающиеся в воспалительных экссудатах. Они могут иметь отношение к повреждению тканей за счет избыточного выделения высокоактивных протеаз и активации ПОЛ. Они же играют важную роль в процессах фагоцитоза и иммунных реакциях, имеющих прямое отношение к процессам гемостаза (Б.И.Кузник 1981-1989).

Несомненно, что повреждение тканей, возникающее под влиянием всех этих причин, способствует активации фактора контакта. Фактор XII запускает не только процесс свертывания крови, но и стимулирует фибринолиз.

Однако следует обратить внимание на то обстоятельство, что не только активация фактора XII дает основание для заключения о взаимосвязи процессов свертывания крови и воспаления. Существуют и другие пути. Один из них – это

система плазминоген-плазмин. Где бы не осаждался фибрин, там же образуется из плазминогена плазмин. Под влиянием последнего фибрин рщепляется на полипептиды. Выделение же активаторов плазминогена может осуществляться на месте из тканей при действии на них тех же биологически активных веществ, стимулирующих свертывание крови – адреналин, ацетилхолин, гистамин и другие (Б.И.Кузник и соавторы, 1966-1998; В.П.Мищенко, 1972-1998).

В реакциях гемостаза и воспаления существенная роль принадлежит и тромбоцитам. Отложение фибрина в месте воспаления идет через активацию протромбина. При образовании же протромбиназы необходим фосфолипид тромбоцитов. Кроме того, тромбоциты склеиваясь друг с другом, что происходит в первые же секунды после травмы, образуют агрегаты, которые способны закупорить сосуды микроциркуляции и вызвать ишемию участка ткани, с последующим образованием в нем фибрина, кининов и развитием воспаления. Роль тромбоцитов в воспалительном процессе особенно эффективно может быть продемонстрирована на примере прямой активации реакции Артюса. Использование фармакологических агентов, предотвращающих агрегацию тромбоцитов (простагландин Е, дипиридабол и др.) и не влияющих на систему комплемента, препятствовало развитию воспалительной реакции, вызываемой в контрольных опытах подкожной инъекцией бычьего кристаллического альбумина кроликам (McKay D., 1972).

Все приведенные факты свидетельствуют о тесной взаимосвязи между свертыванием крови, фибринолизом и воспалением. Однако еще пока трудно решить вопрос внутрисосудистое ли свертывание крови предшествует воспалительному процессу или наоборот. На существование теснейшей взаимосвязи между этими процессами свидетельствуют и данные, подтверждающие их участие в регенерации тканей. Это особенно детально продемонстрировано в ранних работах Astrup T. (1968).

Ход реакций, определяющих этот процесс представляется следующим образом. При повреждении клеток тканей выделяется тромбопластин,



способствующий образованию после каскада реакций фибринового слоя. Фибрин составляет основу для клеточной пролиферации и является хорошей средой, на которой происходит развитие репаративной ткани. По мере того, как происходит восстановление тканей фибрин удаляется, так как он становится фактором препятствующим регенерации тканей. Очищение раневой поверхности от фибрина происходит вследствие активации фибринолитических механизмов. В частности, большую роль в этом процессе играют сами ткани сосудов, содержащие в своем составе активаторы плазминогена (ТАП). В связи с тем, что при репарации тканей растет количество капилляров, возрастает и их роль, как поставщиков ТАП.

В дальнейшем при развитии тканевого рубца количество капилляров в нем уменьшается, что сопровождается меньшим поступлением активатора плазминогена в пораженный участок и в результате этого происходит разрастание соединительной ткани. Естественно, что эта реакция будет осуществляться более интенсивно в тех органах, которые бедны фибринолитическими компонентами (например, в печени, суставах).

Все указанные выше механизмы участия свертывания крови и фибринолиза в развитии реакции воспаления или регенерации так или иначе обусловлены теснейшими взаимоотношениями с другими защитными системами, в частности, комплемента, калликреин-кининовой, иммунной, антиоксидантной, неспецифическими факторами. Только комплексное рассмотрение этой проблемы может дать врачу ключ к пониманию патогенеза тех или иных заболеваний, в том числе и болезней пародонта. Вот почему мы сочли необходимым хотя бы кратко остановиться на этих взаимоотношениях.

## **2.6. Взаимосвязь системы гемостаза с другими защитными системами крови**

### **2.6.1. Гемостаз и система комплемента**

Взаимосвязь этих систем опосредована клетками или фрагментами (осколками) мембран, в частности тромбопластином. Эти реакции взаимодействия достаточно подробно изложены в ранних работах McKay D.

(1972) и особенно в трудах Б.И.Кузника и соавторов (1986-1996). Поэтому мы ограничимся лишь кратким описанием этих реакций.

Система комплемента состоит из ряда белков (компонентов комплемента и отдельных факторов) и специфических регуляторов. Выделяют два пути активации комплемента – классический и альтернативный. Классический путь активации комплемента включает последовательную реакцию компонентов C1 (субкомпонентов C1 и C1g), C4, C2, C3, C5-C9. В ходе альтернативного пути активации комплемента формируется C3 и C5 – конвертазы и соответственно комплексы. Оба пути стыкуются на уровне образования фрагмента C5в, с которого начинается формирование мембранатакующего комплекса C5в-9, осуществляющего лизис чужеродных клеток и несущего функцию кальциевого канала в нейтрофилах, тромбоцитах и других клетках.

Инициаторами классического пути активации комплемента служат иммунные комплексы, фрагмент фактора XII, пораженные вирусом клетки и ряд компонентов внутренней среды организма. Активация компонентов альтернативного пути в кровотоке происходит относительно медленно и значительно ускоряется в присутствии вирусов, бактерий, грибков, паразитарной инвазии, лимфобластных клеток, агрегированных белков и прочих агентов. Активные фрагменты комплемента могут появиться в результате неспецифического расщепления отдельных компонентов плазмином, калликреином, трипсином, катепсинами.

Компоненты комплемента синтезируются клетками: в системе свертывания – преимущественно печенью В-лейкоцитами; в системе комплемента – клетками кишечника, печенью, макрофагами, лейкоцитами (лейкоцитарная комплементарная система) и другими. Синтез отдельных компонентов регулируется полипептидами продуктов их расщепления. Как пишет Б.И.Кузник (1995) зачастую клетки предпочитают держать “бразды правления” ферментативными каскадами в “своих руках”. В этом случае в кровотоке оказывается вся последовательность необходимых белков кроме одного, двух, содержащихся в чрезвычайно низких концентрациях и быстро истощающихся при

любой локальной активации. В системе гемостаза это: факторы Виллебранда, тромбопластин, фосфолипидный фактор. В системе комплемента – это факторы Д, Р и многие компоненты в случае их “индивидуального” расщепления или выброса рецепторов для какого-либо активного фрагмента, необходимого для дальнейшей активации каскада (В.П.Балуда и другие, 1995). С функциональной точки зрения это могут быть и активаторы и ингибиторы плазминогена, С1-инактиватор, промежуточные компоненты. К ним могут относиться и конечные условия реакции, например, перестройка мембраны тромбоцитов для сборки на их поверхности мембранатакующего комплекса или, наоборот, снижение плотности мембранных ингибиторов его формирования, ведущее к автоматическому лизису клетки.

В случае попадания микробов в кровоток и быстрого комплементарного лизиса может развиваться токсический шок. Токсины являются мощными активаторами выброса тромбопластина и генерализованной активации свертывающего и комплементарного каскадов. На фоне общей интоксикации организма развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) с симптоматикой анафилактического шока. Активация комплемента приводит к появлению продуктов С5а и С3а, вызывающих мощную реакцию освобождения тучных клеток с выбросом гепарина и гистамина. Анафилатоксины комплемента С5а и С3а, С4а могут вызвать анафилактический шок и самостоятельно, без микробов, в случае генерализованной активации комплемента. Однако этому препятствует их специфический ингибитор – карбоксипептидаза. В клинике подобное наблюдается после укуса некоторых видов змей.

У системы комплемента и гемостаза имеются общие активаторы – микробы, липополисахариды, иммунные комплексы, калликреин; общие ингибиторы – С1-инактиватор, гепарин, антитромбин III, протеин С,  $\alpha_1$ -антитрипсин; общие регуляторы – цитомедины, неспецифические регуляторные пептиды, фибронектин, тромбопластин, рецепторный аппарат.

Известно, что воспалительный процесс, сопровождающийся повышением уровня С3, приводит к образованию фибрина, являющегося матрицей для формирования соединительнотканых структур и “оболочки”, препятствующей распространению инфекции и биологически активных (в том числе провоспалительных) соединений. Снижение проницаемости сосудистой стенки для крупномолекулярных белков (С3) и нормализация числа лейкоцитов, синтезирующих С3, по-видимому, создает благоприятный фон для фибринолиза (Б.И.Кузник, 1995).

Основной компонент классического пути активации комплемента – С1, его субкомпонент С1q, не только способствует активации контактной фазы и формированию протромбиназы по внутреннему пути, но и активировывает тромбоцитарное звено, и усиливает распластывание и адгезию тромбоцитов. Лектиноподобный белок С1q нормализует показатели свертывания плазмы, дефицитной по факторам VIII-IX (плазмы больных гемофилией А и В), значительно ускоряет свертывание плазмы VII+X и оказывает слабый эффект на плазму с дефицитом фактора V. Вероятно, субкомпонент С1q оказывает влияние, подобное фактору VIII (Б.И.Кузник и соавторы, 1995). Автор считает, что стимуляция С1q субкомпонентом комплемента внутреннего пути свертывания крови, по-видимому, не носит генерализованного характера из-за отсутствия свободной формы этого белка в кровотоке; ускорение фибринообразования, вероятно, происходит локально вокруг центров активации фактора XII калликреином или в зонах иммунного и неиммунного воспаления. При этом свертывание сопровождаемое активацией С1, должно заканчиваться образованием очень “рыхлого” сгустка, легко удаляемого плазмином. Создается впечатление, указывают авторы, что такое коллоидное состояние в капиллярах, синусах или тканевой жидкости необходимо для каких-то регуляторных целей.

Б.И.Кузник и соавторы (1986-1995) полагают, что в ответ на действие фрагмента С3в и анафилатоксинов С3а и С5а моноциты и эндотелиальные клетки секретируют тромбопластин. Формирование протромбиназы может идти и на самой поверхности активированных тромбоцитов и моноцитов. Одновременно на

мембране может сформироваться C3-конвертаза и мембранатакующий комплекс. Показано, что C5в-9 спонтанно формируется на тромбоцитах при нормальном свертывании крови и стимулирует активность протромбиназы на мембране тромбоцитов. Последующая дегрануляция тромбоцитов приводит к увеличению C3в-рецепторов на нейтрофилах, что опять-таки влияет на развитие дальнейших процессов.

У лиц с нарушением альтернативного пути активации комплемента удлинена фибринолиз. Предполагается, что фактор В является проактиватором плазминогена. Этот белок ассоциирован с поверхностью мононуклеарных клеток и может быть синтезирован моноцитами. Система комплемента опосредует лейкоцитарный фибринолиз. Появление в области фибринообразования хемотаксических агентов C5а, C3а приводит к аккумуляции нейтрофилов и высвобождению ферментов, обеспечивающих фибринолитические механизмы с последующим фагоцитозом фибриновых нитей.

Таким образом, во взаимодействии системы комплемента и гемостаза имеется множественность точек взаимоперекреста.

### **2.6.2. Гемостаз и калликреин-кининовая система**

Во многих руководствах и монографиях, посвященных тем или иным вопросам физиологии и патологии гемостаза можно встретить указания на ее взаимосвязь с калликреин-кининовой системой (Б.И.Кузник и сотрудники, 1986-1996; З.С.Баркаган и соавторы, 1986-1988; В.П.Балуда и соавторы, 1995 и другие).

Активация плазменного прекалликреина может осуществляться при контакте с отрицательно заряженной поверхностью. Однако эта реакция особенно интенсивно осуществляется при участии фактора XIIа. Последний, обладая протеолитической активностью, отщепляет от прекалликреина неактивный пептид, благодаря чему образуется калликреин, способный принимать непосредственное участие в свертывании крови и фибринолизе. Под влиянием калликреина происходит активация фактора XI и VII. Этим объясняется и подтверждается связь между внешним и внутренним механизмом образования

протромбиназы. Активации прекалликреина также способствует плазмин. В свою очередь калликреин принимает участие в переводе плазминогена в плазмин, осуществляя связь между процессом свертывания крови и фибринолизом.

Под влиянием калликреина происходит переход кининогенов в кинины. Кининогены по своей природе неоднородны. Так, в плазме человека имеются кининогены с низкой (до 69000) и высокой (до 120000) молекулярной массой. Образование кинина и кининогена с низкой молекулярной массой происходит сравнительно медленно. Это соединение поэтому в процессе свертывания крови существенной роли не играет. Образование же под влиянием калликреина из кининогена с высокой молекулярной массой кинина наступает очень быстро. Активный высокомолекулярный кининоген (ВМК) имеет непосредственное отношение к процессу свертывания крови. Он переводит фактор XI в XIa. Кроме того, он совместно с калликреином стимулирует фибринолитическую активность крови, способствуя превращению плазминогена в плазмин.

Под влиянием фактора XIIa сравнительно небольшое количество прекалликреина и фактора XI переходит в активную форму. В присутствии же ВМК под влиянием калликреина значительно усиливается образование фактора XII. В свою очередь, фактор XII совместно с калликреином приводит к немедленной активации фактора XI и переводу новых порций прекалликреина в калликреин. Последний, обладая свойствами протеаз, переводит фактор XII в активную форму. Таким образом, возникает замкнутый круг, в котором факторы свертывания крови и калликреин-кининовой системы активируют друг друга.

Калликреин и ВМК играют важную роль и в растворении фибринового сгустка. Эти соединения принимают участие в Хагеман-зависимом фибринолизе. Активированный фактор Хагемана (XIIa) или XII через калликреин и ВМК переводят плазминоген в плазмин. Хагеман –зависимый фибринолиз протекает наиболее быстро, он проявляет свое действие одновременно с запуском образования протромбиназы по внешнему и внутреннему пути и носит срочный характер. При различных патологических состояниях в первую очередь возникает депрессия Хагеман-зависимого фибринолиза и лишь в дальнейшем с активацией

лизиса происходит очищение циркуляторного русла от фибриновых сгустков, образовавшихся в результате внутрисосудистого свертывания крови.

Дефекты в калликреин-кининовой системе отражаются на состоянии свертывания крови и фибринолиза. При дефекте прекалликреина удлиняется время свертывания крови, снижается фибринолитическая активность, что является предрасполагающим фактором в возникновении тромбозов.

Взаимоотношение калликреин-кининовой системы с гемостазом возможно и иным путем. Брадикинины, являясь мощными вазодилататорами, повышают проницаемость сосудистой стенки, способствуют сокращению гладкомышечных элементов, а также вызывают миграцию лейкоцитов в экстравазальные пространства. Под влиянием этих веществ (как и других вазоактивных препаратов) происходит отрыв от эндотелия осколков мембран, обладающих свойствами тканевого тромбопластина, в результате ускоряется свертываемость крови. Кроме того, брадикинин вызывает высвобождение из сосудистой стенки ТАП и активатора урокиназного типа, стимулирующих внешний механизм фибринолиза.

Итак, при появлении фактора XIIa наблюдается активация ВМК и прекалликреина, что ведет как к непосредственному, так и опосредованному через эндотелий сосудистой стенки, усилению свертывания крови и фибринолиза.

### **2.6.3. Гемостаз, иммунная система и другие (неспецифические) реакции**

За последние годы в литературе стали накапливаться факты, позволяющие считать, что гемостаз теснейшим образом связан с иммунной системой организма (Б.И.Кузник и сотрудники, 1980-1995).

В своей монографии “Имуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма” (1989), Б.И.Кузник и соавторы настолько подробно охарактеризовали возможные пути взаимосвязи гемостаза и иммуногенеза, что мы сочли возможным представить здесь лишь отдельные узловыe моменты этих реакций.

Известно, что в иммунном ответе принимают участие иммунокомпетентные клетки. К ним относят макрофаги, моноциты и лимфоциты, а также эндотелиоциты, являющиеся периферическими регуляторами как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза и фибринолиза. Роль всех этих элементов в реакциях гемостаза и фибринолиза описана нами ранее.

В настоящем разделе книги мы попытаемся лишь дополнить ранее известные факты сведениями о роли этих элементов гемостаза во взаимодействии их с системой иммуногенеза. Моноциты и макрофаги, как известно, содержат прокоагулянт, идентичный по свойству тканевому тромбопластину. Не стимулированные моноциты и макрофаги обладают сравнительно невысокой тромбопластической активностью. При стимуляции во время фагоцитоза, эндотоксином, иммунными комплексами, липополисахаридами, С3а, фрагментом комплемента, в присутствии Т-лимфоцитов и тромбоцитов резко возрастает в них продукция прокоагулянта.

Моноциты и макрофаги способны синтезировать витамин-К-зависимые факторы свертывания крови (II, VII, IX, X). Не случайно, при многих патологических реакциях, сопровождающихся интенсивным иммунным ответом (сепсис, эндотоксемия, инфекционные заболевания) эти клетки выступают на первый план как источник прокоагулянта со свойствами тромбопластина. В следствие усиленной продукции витамин-К-зависимых факторов возможно развитие ДВС-синдрома.

Эти же клетки имеют отношение и к регуляции фибринолиза. В них содержатся как активаторы плазминогена (АП), так и его ингибиторы. В частности, под влияние антигенной стимуляции (введение липополисахарида, БЦЖ и других) происходит усиленный синтез и выброс в окружающую среду АП, что должно сопровождаться стимуляцией фибринолитической активности крови.

Из других лейкоцитов, принимающих участие в свертывании крови, следует выделить Т- и В-лимфоциты. Они содержат неполный или частичный



тромбопластин (фосфолипидный фактор), фактор VIII и АП, которые могут высвободиться в кровь, в лимфу и тканевую жидкость.

Нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и тучные клетки являются источниками естественных антикоагулянтов и АП.

Наконец, все белые кровяные тельца и эндотелиальные клетки, а также тромбоциты содержат фактор активирующий тромбоциты (ФАТ). Это соединение выделяется в процессе иммунного ответа и приводит к образованию агрегатов из тромбоцитов непосредственно в циркулирующем русле. Особую роль играют в иммунном ответе клеточные медиаторы – цитокины. Среди них важное место занимают интерлейкины (ИЛ), представляющие собой малые белковые молекулы, способствующие кооперации иммунокомпетентных клеток. Некоторые из них чрезвычайно активны и по отношению к отдельным факторам системы гемостаза. Так, ИЛ-1 (выделяется моноцитами, В-лимфоцитами, эндотелиальными, эпителиальными клетками и др.) приводит к увеличению концентрации воспалительных белков или реактантов острой фазы, имеющих отношение к фибринолизу: фибриногена,  $\alpha$ -антитрипсина,  $\alpha_2$ -макроглобулина; ряд веществ, влияющих на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз – С реактивный белок, церулоплазмин, С3-компонент комплемента. Он может непосредственно воздействовать на эндотелиальные клетки, макрофаги и моноциты, в результате чего они усиленно начинают синтезировать белковую компоненту тканевого тромбопластина-апопротеин III.

Под влиянием ИЛ-1 на эндотелиальных клетках падает концентрация тромбомодулина и уменьшается способность активировать протеин С, из них происходит высвобождение ингибиторов фибринолиза.

ИЛ-1 усиливает синтез эндотелиальными клетками ФАТ и простаглицлина.

Образование ИЛ-1 и его выделение эндотелиальными клетками возрастает под влиянием тромбина.

ИЛ-2-ИЛ-5 также имеют отношение к различным реакциям, от которых может зависеть регуляция системы гемостаза, но они менее значительны чем у ИЛ-1.

Под влиянием ИЛ-6 в клетках печени усиливается продукция факторов свертывания, ингибиторов фибринолиза и некоторых острофазных белков. Кроме того ИЛ-6 способствует усилению синтеза тканевого прокоагулянта.

Макрофаги (стимулированные) секретируют еще одно соединение имеющее отношение к гемостазу, это фактор некроза опухолей (ФНО). Функции этого вещества разнообразны: вызывает гибель раковых клеток, приводит к геморрагическому некрозу ткани и тромбозу приносящих кровеносных сосудов. Как и ИЛ-1, ФНО стимулирует образование прокоагулянта со свойствами тканевого тромбопластина, но тормозит активацию тромбомодуллином протеина С, чем уменьшает антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови. ФНО усиливает образование макрофагами тромбоксана  $B_2$ , а также способствует секреции митогенного фактора тромбоцитов. Разрушая раковые клетки ФНО способствует освобождению из них ракового коагулирующего фактора (тромбопластическая активность его во много раз выше, чем в других тканях).

Система гемостаза находится в определенной зависимости от таких цитокинов, как интерфероны (ИФ). Различные ИФ оказывают неодинаковое влияние на продукцию тромбопластина стимулированными митогенами, эндотелиальными клетками, моноцитами и макрофагами. Так,  $\alpha$ -интерферон усиливает синтез тромбопластина в эндотелиальных клетках, но ингибирует в моноцитах и макрофагах. В отсутствие митогенов  $\alpha$ - и гамма-интерферон оказывает относительно слабое стимулирующее действие на синтез тромбопластина эндотелиальными клетками.

Одной из форм проявлений иммунного ответа является аллергическая реакция. На специфический антиген в организме образуются особые антитела (при анафилаксии), получившие название иммуноглобулины класса Е, которые имеют сродство к базофилам и тучным клеткам. Последние синтезируют гистамин, тромбоксан  $A_2$ , ФАТ, серотонин, калликреин и другие. При дегрануляции тучных клеток и базофилов они освобождаются в кровоток, разносятся по всему организму, приводя к развитию аллергических состояний,

вплоть до анафилактического шока. Среди этих веществ особо надо выделить серотонин, тромбоксан  $A_2$  и ФАТ, приводящие к агрегации тромбоцитов. А гистамин, расширяя сосуды, выделяет из них коагулянт типа тканевого тромбопластина. Поэтому при анафилаксии могут образовываться микротромбы, вплоть до развития ДВС-синдрома.

Факторы иммунитета и гемостаза важны и в реакциях отторжения аллогенного трансплантата. К пересаженным тканям устремляются лейкоциты, которые повреждают мембрану чужеродных клеток (перфорины). В результате разрушаются клетки донора и хозяина и появляются осколки клеточных мембран, обладающие активностью тромбопластина, кроме того, появление антител к пересаженным тканям ведет к активации системы комплемента, что в свою очередь стимулирует сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и свертывание крови. В конечном счете эти реакции приводят к развитию ДВС-синдрома.

На связь системы иммунитета и гемостаза указывают многочисленные эксперименты Б.И.Кузника и сотрудников (1980-1995). Ими установлено, что удаление вилочковой железы у животных (крыс, кроликов, собак) приводит к резкой активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, ускорению свертывания крови и фибринолиза. Такая же реакция наблюдается при удалении сумки Фабрициуса у цыплят. Инъекции тималина (комплекс полипептидов из вилочковой железы), тимэктомированным животным, как и бурсилина (комплекс полипептидов из сумки Фабрициуса) бурсэктомированным цыплятам восстанавливает не только нарушенный у них клеточный и гуморальный иммунитет, но и ликвидирует нарушения гемостаза.

Б.И.Кузник и соавторы (1981-1995) считают, что неактивные ферменты (проферменты), принимающие участие в свертывании крови и фибринолизе, для собственного организма являются иммунотолерантными. В процессе физиологической активации проферментов (частичный протеолиз или конформационные изменения) в его молекуле открываются ранее скрытые аутоантигенные детерминанты, являющиеся адекватными раздражителями иммунокомпетентных клеток. Любые причины, приводящие к появлению

активных ферментов свертывания крови в циркуляции, неминуемо должны запускать иммунные механизмы, способствующие образованию аутоантител и таким образом препятствующие внутрисосудистому свертыванию крови. В дальнейшем при появлении в организме активного фермента, реакция должна была бы протекать по типу вторичного иммунного ответа, что неминуемо должно приводить к нейтрализации ферментов по типу образования иммунных комплексов. Исходя из этого авторы сделали вывод о возможности образования в организме нового класса естественных антикоагулянтов, являющихся антителами по отношению к активированным факторам свертывания крови. Они относятся к иммуноглобулинам класса G. Аутоантитела обнаружены практически ко всем активированным факторам свертывания крови, что сопровождается разнообразием форм приобретенных геморрагических заболеваний.

Таким образом, можно считать, что система иммуногенеза и гемостаза работают вместе направляя свои действия с одной стороны на борьбу за чистоту генетического кода и предупреждение различных заболеваний, а с другой – на сохранение крови в жидком состоянии в циркуляции и остановке кровотечения в случае повреждения сосудов.

#### **2.6.4. Гемостаз и антиоксидантная система**

В настоящее время на основании экспериментальных и клинических исследований сформировалось представление об этиопатогенетической связи многих заболеваний с интенсификацией в организме процессов свободно-радикального окисления липидов (СРО) и нарушением антиоксидантного гомеостаза (О.Н.Воскресенский и соавторы, 1975-1991; В.З.Ланкин и соавторы, 1975-1980; Е.Б.Бурлакова и соавторы, 1980-1989 и др.).

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) с небольшой скоростью постоянно происходит в любой клетке, различных мембранных структурах. В определенных пределах оно является физиологическим и имеет большое общебиологическое значение для существования живых существ. ПОЛ регулирует синтез биоактивных метаболитов, в том числе играющих важную роль в процессах

сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Работами А.А.Андреева и С.А.Кубатиева, В.П.Мищенко и сотрудников (1978-1995), О.Н.Воскресенского и соавторов и другими (1975-1990) показано, что СРО липидов мембран может принимать участие в следующих реакциях системы гемостаза: активации синтеза индукторов агрегации – эндоперекисей, простагландинов и тромбоксанов, ингибировании образования простациклина и активации процесса свертывания крови. Липоперекиси являются необходимыми промежуточными продуктами для биосинтеза гормонов, простагландинов, выступают в роли неспецифических участников обмена. Например в фаго- и пиноцитозе. Наиболее интенсивное ПОЛ происходит в фосфолипидах клеточных мембран, они обладают выраженной тромбопластической активностью.

ПОЛ ингибирует физиологическая антиоксидантная система (ФАС). Ее отдельные компоненты имеют прямое отношение к системе гемостаза. Так, церулоплазмин и СОД изменяют гемостаз и фибринолиз (ингибируют свертывание крови и активируют фибринолиз). Токоферол обладает выраженным антитромбиновым действием. Такими же свойствами обладают флавоноиды.

Ингибируют многие реакции гемостаза и синтетические антиоксиданты (АО): ионол – В.П.Мищенко и соавторы, 1981-1991; АО Оп-6 (А.Н.Клейманов и соавторы, 1983). Аскорбиновая кислота являясь природным АО, увеличивает образование простациклина. По мнению Ю.Б.Белоусова (1983) механизм антиагрегационного действия ее заключается в ингибировании фосфодиэстеразы, ц-АМФ и аденилатциклазы.

Г.А.Лобань-Черета (1992), изучая роль ПОЛ в реакциях системы гемостаза, показала, что различным видам животных присущ определенный стационарный уровень ПОЛ, гемостаза. Так, у крыс, морских свинок и кур, на фоне выраженной антиоксидантной активности наблюдается низкий уровень ПОЛ. При этом у них выявлены наиболее низкие агрегационные свойства тромбоцитов и наиболее высокие антиагрегационные показатели сосудистой стенки. Высокий уровень ПОЛ у кроликов и людей сопровождается выраженной активностью по отношению к агрегации тромбоцитов и свертыванию крови. Следует, правда,

подчеркнуть, что влияние уровня ПОЛ и ФАС на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, фибринолитическую активность крови, неспецифическую резистентность организма и состояние иммунитета у различных видов животных и людей в физиологических условиях имеет свои особенности, что выражается в количестве, силе и направленности корреляционных связей между ними.

Выявленные закономерности взаимоотношения изучаемых систем, а также наличие между ними сильных парных и множественных корреляционных связей позволили Г.А.Лобань-Череду (1992) предположить гипотетическую схему влияний ПОЛ и активности ФАС на состояние сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза и неспецифической резистентности организма в физиологических условиях.

Естественно, что данная схема не может охватить все детали взаимоотношений между этими системами в условиях физиологической нормы. В ней, в частности, не нашли отражение тонкие механизмы взаимосвязи кальций зависимого “дыхательного взрыва” нейтрофилов и стимуляция через аденилатциклазную систему некоторых компонентов ФАС (ферменты глутатионовой защиты, О.И.Цебржинский, 1992). Через эти же элементы имеет место активация и системы гемостаза.

В ней не показаны известные факты о том, что нейтрофилы, содержащие прокоагулянты, протеолиические ферменты, активируются XII фактором, продуцируют фактор активации тромбоцитов и это все зависит от уровня АДФ и тромбоксана  $A_2$ , продукта метаболизма арахидоновой кислоты, от которого зависит и антиоксидантный статус организма.

Многие экспериментальные и клинические данные последних лет показывают важную роль взаимоотношения этих систем в генезе ряда патологических реакций. Так, например, причиной воспаления может быть усиление свертывания крови и появление тромба. На стадии альтерации при воспалении происходит дегрануляция тучных клеток, продуцирующих в среду гепарин, что является одним из факторов увеличения проницаемости сосудов и

развития отека. На стадии же эксудации очаг воспаления инфильтрируется лейкоцитами, формируется барьер, в том числе с участием локальной гиперкоагуляции в виде пленки фибрина. Острый воспалительный процесс сопровождается усилением пероксидации в очаге воспаления. Например, при остром герпетическом стоматите у детей ротовая жидкость обладает ярко выраженными прокоагулянтными и фибринолитическими свойствами. Одновременно в ротовой жидкости таких больных резко возрастает содержание вторичного продукта пероксидации малонового диальдегида (МДА), образование которого также как и тромбксана  $A_2$  и простаглицлина берет начало от арахидонового каскада. Комплексное использование витаминов антиоксидантного действия в этих условиях нормализовало как реакции ПОЛ, так и гемостаз (С.С.Новикова, О.И.Цебржинский,1996).

В печени животных (крыс), подвергнутых острому стрессу и интоксикации четыреххлористым углеродом возрастают гемокоагулирующие и перекисные процессы и ослабляется антиоксидантная защита (И.Н.Звягольская и соавторы, 1998). В условиях острого эмоционального стресса (у крыс) на начальных этапах повышалась антиагрегационная активность сосудистой стенки, что соответствовало активации физиологической антиоксидантной системы (Г.А.Лобань-Череда, 1992).

Активация СРО липидов, вызванная содержанием животных на безантиоксидантном рационе, оказала выраженное влияние на гемокоагуляцию у кроликов. Выявленное у этих животных снижение числа лейкоцитов и увеличение относительного и абсолютного количества моноцитов в периферической крови, является, очевидно, компенсаторной реакцией направленной на уменьшение коагуляционного потенциала крови, так как известно, что снизить его можно путем удаления из пула крови циркулирующих полиморфноядерных лейкоцитов (Bohn et al, 1976), а с функцией моноцитов тесно связана элиминация фибрина, факторов свертывания крови и макромолекулярных липидов (Nakano et al,1978). Фагоцитарная активность лейкоцитов у кроликов, находящихся на безантиоксидантном рационе, оказалась достоверно ниже, чем в контроле

(Г.А.Лобань-Черета, 1992). Снижение фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов является неблагоприятным фоном, так как с одной стороны, скорость лизиса сгустка фибрина в значительной степени определяется интенсивностью его фагоцитоза (Д.Ц.Будажапова, 1981), а с другой – фагоцитоз служит пусковым механизмом в сложных иммунобиологических реакциях организма (А.Н.Маянский и соавторы, 1983). У этих животных сохраняется множественная корреляционная связь между показателями, отражающими уровень СРО, активностью ФАС и показателями гемостаза (Г.А.Лобань-Черета, 1992).

У людей, занимающихся оздоровительным бегом наблюдается снижение уровня ПОЛ, повышение активности ФАС, уменьшение агрегационной способности тромбоцитов, увеличение антиагрегационной активности сосудистой стенки, снижение коагуляционного и повышение фибринолитического потенциала крови. У них же наблюдали активацию иммунитета, что выражалось в возрастании относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов, увеличение содержания иммуноглобулина А (В.П.Мищенко и сотрудники, 1985-1992). Полученные данные, вероятно, объясняются тем, что у лиц, занимающихся оздоровительным бегом, и достигшим состояния тренированности увеличивается экономность функциональных стресс-реализующих систем наряду с повышением функциональной мощности модуляторных стресс-лимитирующих систем, одной из которых является ФАС (Ф.З.Меерсон и соавторы, 1988).

Через 5 лет после аварии на ЧАЭС у части ликвидаторов отмечали снижение уровня пероксидации в крови за счет торможения оксидативной активности нейтрофилов и развития гипокоагуляционных сдвигов, у части ликвидаторов по сравнению со здоровыми людьми не подвергавшихся облучению выявлено усиление пероксидации и развитие гиперкоагуляции (В.П.Мищенко и соавторы, 1993).

В качестве заключения рассмотрим некоторые возможные механизмы взаимоотношения защитных систем крови: антиоксидантной и гемостаза. Воздействие активных форм кислорода способствует конформационным



перестройкам и отщеплению в мембранах фрагментов, которые усиливают образование тромбина. Тромбин стимулирует процесс агрегации тромбоцитов и свертывание крови. Агрегация тромбоцитов связана с кальцием, который вызывает и стимуляцию “дыхательного взрыва” нейтрофилов. С другой стороны аденилатциклазная система во многом является антагонистом кальция. Некоторые компоненты ФАС стимулируются через аденилатциклазную систему (О.И.Цебржинский, 1992). Токоферол, угнетая освобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов тромбоцитарной мембраны, уменьшая ее микровязкость, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Представляется существенным и ингибирование АО циклооксигеназного пути (то есть продукции простагландинов и тромбоксанов) и инактивация активных форм кислорода, что препятствует ПОЛ и тормозит агрегацию тромбоцитов.

ДВС-синдром может вызывать нарушение микроциркуляции, проявляющееся в виде кровотечений, дистрофий, некрозов, множественных инфарктов. Нарушение микроциркуляции ведет к гипоксии участка ткани, что приводит к усилению ПОЛ и апоптозам (Г.П.Жижина и соавторы, 1994). Таким образом, гемостаз связан не только с иммунным статусом, но и антиоксидантным и жизненным циклом клеток (В.П.Мищенко, 1987).

Изменения гемостаза также связано с антиоксидантами через действие ИЛ-1, который вызывает активацию воспалительных белков или реактантов острой фазы (церулоплазмин). Стимуляция аденилатциклазной мессенджерной системы активирует отдельные звенья антиоксидантной защиты. Так действуют на гемостаз многие полипептиды-цитомедины (Б.И.Кузник и сотрудники, 1981-1995; В.П.Мищенко и сотрудники, 1985-1995; И.П.Кайдашев и соавторы, 1994-1997).

Функциональное взаимодействие системы гемостаза с системами комплемента, калликреин-кининовой системой, иммунитетом и ФАС свидетельствуют о том, что очевидно все их можно объединить в единую, структурную и функциональную, защитную систему организма. Общий механизм их включения (повреждение мембран эндотелия, коллаген, иммунные комплексы, токсины и др.) и взаимодействие в процессе функционирования обеспечивает

защиту организма от кровопотери из поврежденного сосуда, от инфекции, сохраняет кровь в жидком состоянии в сосудистом русле, гемореологию, гемодинамику и проницаемость сосудов. Активация одного из ее звеньев при повышении активности другого, представляет собой проявление механизма обратной связи в физиологических условиях.

При высокой интенсивности внешних воздействий, характерных для нашего времени (стрессы, облучения и т.п.), наличии патологических изменений в органах (в частности, в пародонте) ими вызванных, ослабляющих функции антикоагулянтного звена системы гемостаза, нормальные его реакции могут утратить физиологическое значение. В связи с этим может развиваться патологическое состояние как общее, так и локальное (в пределах тканей пародонта) именуемое диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови.

#### **2.6.5. ДВС-синдром (патогенез, классификация, клиника) и его проявления в пародонте**

Проблеме ДВС-синдрома посвящено много работ. Как отдельных монографий (М.С.Мачабели, 1970; Д.Д.Зербино, Л.Л.Лукаевич, 1989; В.Г.Лычев, 1993), так и глав в соответствующих руководствах (З.С.Баркаган, 1988; Я.И.Выговская и соавторы, 1981; Г.Н.Драник и соавторы, 1987; Д.М.Зубаиров и соавторы, 1985; Б.И.Кузник и соавторы, 1974, 1983; В.Н.Серов, А.Д.Макацария, 1987; Д.Н.Павловский и соавторы, 1984 и другие).

В основе ДВС-синдрома лежит рассеянное свертывание крови в циркуляции с образованием множества микросгустков и агрегатов клеток крови, блокирующих кровообращение в органах и вызывающих в них глубокие дистрофические изменения. Он возникает при многих патологических процессах и воздействиях, в основе большинства из которых лежит активация тромбоцитарного звена гемостаза и свертывания крови эндогенными факторами: тканевым тромбопластином, продуктами распада тканей и клеток крови,

поврежденным эндотелием и другими; экзогенными факторами – бактериями, вирусами, риккетсиями, гипоксией тканей, ацидозом и другими.

В патогенезе ДВС-синдрома центральное место занимает образование в сосудистом русле тромбина (тромбинемия) и истощение механизмов, препятствующих свертыванию крови и агрегации тромбоцитов. Инициатором этого процесса является тромбопластин (он поступает в кровоток из поврежденных тканей – травмы, операции, некрозы, деструкции и т.п.). При участии тромбоцитов он может также продуцироваться поврежденным эндотелием сосудов (иммунные, иммуннокомплексные поражения, повреждения эндотелия токсинами). Тканевой тромбопластин вырабатывают макрофаги (моноциты) и это играет важную роль в патогенезе ДВС-синдрома при бактериемиях, эндотоксинемии, иммунных и иммуннокомплексных заболеваниях.

Развитию ДВС-синдрома способствует активация системы комплемента, приводящая к образованию мембран-активирующего комплекса с последующим разрушением ткани. К аналогичному эффекту ведет активация клеточного иммунитета с вовлечением в ответную реакцию макрофагов НК – лимфоцитов, эндотелиальных клеток. При этом стимулируется образование апопротеина и прокоагулянтов в кровотоке и наступает внутрисосудистое свертывание крови.

Кровоточивость при ДВС-синдроме обусловлена нарушением как свертываемости крови (потребление факторов свертывания, антикоагулянтное действие ПДФ, протеолиза), так и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – токсическим влиянием продуктов протеолиза на сосудистую стенку, агрегацией и убылью из кровотока тромбоцитов.

Различают следующие стадии ДВС-синдрома: 1 – гиперкоагуляция и агрегация тромбоцитов; 2 – переходная, с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией; 3 – гипокоагуляция, вплоть до полной несвертываемости; 4 – восстановительная (при неблагоприятном течении – фаза осложнений с летальным исходом).

Клиника ДВС-синдрома зависит от течения процесса и выделяют: острую (продолжительность ее исчисляется часами, днями – наблюдается при шоке,

осложнениях при операциях, септицемии), подострую (продолжающуюся днями, неделями, месяцами – характерно для злокачественных новообразований, аллергического васкулита, вирусных и бактериальных инфекций) и хроническую форму (может длиться месяцами и годами – наблюдается при кавернозном перерождении сосудов, атеросклерозе). Чем острее ДВС-синдром, тем кратковременнее фаза гиперкоагуляции и тяжелее фаза выраженной гипокоагуляции и кровоточивости.

Патогенез кровоточивости при ДВС-синдроме сложен. В его развитии существенная роль отводится развитию структурных изменений в микроциркуляторном русле в связи с расстройством циркуляции, тромбированием, агрегацией клеток крови, повреждающим действием гипоксии, развитием тромбоцитопении и тромбоцитопатии.

Результат ДВС-синдрома – это нарушение микроциркуляции в органах с их дисфункцией. К органам-мишеням относятся и ткани пищеварительного тракта, в частности, пародонта. Поражение этих органов сопровождается глубокой очаговой дистрофией слизистой оболочки, микротромбированием и стазом в сосудах, появлением множественных геморрагий, образование эрозий, язв.

В стоматологической практике встречаются местные нарушения микроциркуляции, связанные с агрегацией тромбоцитов и образованием фибринового сгустка в сосудах пародонта. В таких случаях следует говорить не о ДВС – синдроме, а о местном тромбгеморагическом синдроме (ТГС). Достижение положительного терапевтического эффекта в этом случае невозможно без восстановления микроциркуляции в очаге поражения. При стоматологических заболеваниях могут наблюдаться рецидивирующие формы как местного ТГС так и (значительно реже) хронического ДВС. При этом микроциркуляторные расстройства носят слабо выраженный характер и, как правило, легко поддаются корригирующей терапии. При рецидивирующих формах ДВС-синдрома и местного ТГС часто активируется сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Эти изменения выражены в тех зонах, где протекает воспалительный процесс в самой сосудистой стенке, например в тканях

пародонтна. Локальное образование тромбоцитарных факторов, в частности, тромбоцитарного фактора роста, сопровождается разрастанием соединительной ткани (Б.И.Кузник и соавторы, 1999). Из сказанного следует насколько важно в стоматологии своевременно ликвидировать эти изменения.

В работах П.П.Беликова (1970), Б.И.Кузника и сотрудников (1970-1986), И.С.Пинелиса (1977), В.П.Мищенко и соавторов (1975-1985), Ю.К.Сахарова (1977-1980), Ю.И.Силенко (1980-1998), В.Н.Соколенко (1992-1995), М.В.Хребор (1995-1999) показано, что при воспалительных процессах в полости рта увеличивается стимулирующее влияние слюны на свертываемость крови и фибринолиз (пародонтит, переломы челюстей, острые воспаления слизистой оболочки, стоматиты, хирургические вмешательства в полости рта и др.).

В случае повреждения тканей полости рта возможно попадание продуктов их разрушения в кровоток и это является фактором развития местного ДВС-синдрома. Такие реакции в полости рта как Артюса, Санарелли-Шварцмана являются типичными вариантами ДВС-синдрома.

### Глава 3

## **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕАКЦИЙ ГЕМОСТАЗА В ПАРОДОНТЕ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ**

Факторы, влияющие на гемостаз обнаружены в различных тканях и жидкостях организма человека и животных. Им отводится важная роль в воспалительных, иммунологических процессах, в репарации и других реакциях, что было нами описано ранее. Не является исключением в этом отношении и полость рта, в тканях и жидкостях которой также имеются все компоненты системы гемостаза и связанных с нею других защитных систем крови и тканей. Наиболее детально в этом отношении исследована роль слюны (ротовой жидкости), которой отводится важная роль в резистентности слизистой оболочки полости рта (П.П.Беликов, 1970-1980). Однако в последние годы появилось много фактов о том, что ткани пародонта (десна, содержимое десневой бороздки, пародонтального кармана) также содержат набор факторов, влияющих на различные этапы системы гемостаза (В.С.Иванов, П.П.Беликов, 1985; Ю.И.Силенко, 1988-1992).

### 3.1. Процессы гемостаза в тканях пародонта здоровых людей и различных животных

Пародонт здоровых людей практически не обладает тромбоцитоактивными свойствами. Однако, с возрастом они появляются. Об этом в частности, свидетельствует тот факт, что пародонт людей старшей возрастной группы ускорял процесс агрегации тромбоцитов. Так, угол агрегации под влиянием тканей пародонта этих людей становился больше контроля на 26,6%,  $p < 0,01$ , время агрегации уменьшалось на 31,7%,  $p < 0,01$

(Ю.И.Силенко, В.П.Мищенко, 1986-1992). Это связано с тем, что при старении отмечается усиление перекисного окисления липидов. А известно, что активация СРО липидов ведет к снижению синтеза простаглицина (Gryglewski R. 1981). Особенно четко такая закономерность подтверждается данными, полученными с тканями пародонта различных животных.

В частности, Ю.И.Силенко (1984-1992) показал, что ткани пародонта интактных животных (белых мышей, белых крыс, морских свинок, кроликов, кошек, собак) по-разному влияют на агрегацию тромбоцитов. Если пародонт белых мышей, кроликов, кошек, собак достоверно не влиял на агрегацию тромбоцитов, то морских свинок и крыс оказывал разнонаправленные сдвиги. В частности, пародонт морских свинок снижал агрегационные свойства тромбоцитов (уменьшая угол агрегации с  $48,0 \pm 5,67$  до  $32,2 \pm 2,81$  градуса,  $p < 0,05$ ; высоту агрегации с  $74,0 \pm 10,1$  до  $48,4 \pm 4,76$  мм,  $p < 0,05$ ).

Под влиянием же тканей пародонта крыс агрегация достоверно возрастала. Так угол агрегации тромбоцитов увеличивался с  $44,9 \pm 0,77$  градуса в контроле до  $53,7 \pm 1,80$  ( $p < 0,01$ ) в опыте.

Эти особенности микроциркуляторного гемостаза в тканях пародонта крыс и морских свинок взаимосвязаны с реакциями ПОЛ. У морских свинок мы наблюдали самый низкий уровень процессов ПОЛ, в то время как у белых крыс он был существенно выше (Ю.И.Силенко, В.П.Мищенко, 1984-1992).

Уровень реакций СРО липидов является важным доказательством активности метаболических процессов, которые проходят в организме. Поэтому их определение в пародонте и крови имеет существенное значение для установления их роли в подверженности пародонта патологии. По данным Ю.И.Силенко (1984-1992) исходный уровень ТБК-активных продуктов в пародонте крыс значительно выше, чем в крови и в процессе инкубации соотношение это не изменяется, поэтому накопление малонового диальдегида (МДА) также выше в пародонте, чем в крови. В крови значительно выше уровень антиоксидантных ферментов (АОФ) супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, нежели в тканях пародонта крыс.

Эти данные свидетельствуют, что ткани пародонта большинства животных и человека практически однонаправленно влияют на тромбоцитоактивные показатели, т.е. обладают проагрегационными свойствами, что может ухудшать трофику тканей пародонта и развитие в нем патологии в дальнейшем (Elatattar T. et al, 1982).

Таким образом, эксперименты проведенные на интактных животных и наблюдения осуществленные на здоровых людях разного возраста, свидетельствуют о том, что имеется тесная связь между тромбоцитоактивными свойствами и процессами перекисного окисления липидов крови и тканях пародонта.

Вполне закономерно, что у животных с высоким уровнем СРО (у крыс) влияние тканей пародонта на агрегацию тромбоцитов наибольшее.

В тканях и жидкостях маргинального пародонта (десне, содержимом десневой бороздки, пародонтальном кармане) имеются также вещества, влияющие на свертывание крови и фибринолиз (В.С.Иванов, П.П.Беликов, 1985). Кроме того, факторы свертывания крови и фибринолиза определяются в слюне, эпителиальных клетках, слизистой оболочке полости рта, мигрировавших лейкоцитах. Жидкость из щели клинически здоровой десны содержат плазмин, активатор плазминогена, плазминоген (П.П.Беликов, 1970-1980).

В физиологических условиях процессы фибринообразования и фибринолиза в тканях пародонта взаимоуравновешены. Тканевые энзимы гемокоагуляции и фибринолиза играют важную роль как в саногенетических процессах, обуславливающих резистентность тканей пародонта, так и в патогенетических механизмах его воспалительных заболеваний.

Исходя из того, что между показателями ПОЛ, иммунитетом, неспецифической резистентностью и гемостазом имеются тесные взаимосвязи мы считали необходимым убедиться в этом на конкретном примере, в частности, у крыс как наиболее часто используемом объекте экспериментальных исследований, в том числе и для оценки реакций тканей пародонта на то или иное воздействие. Была изучена реакция клеточного и гуморального иммунитета и проведен корреляционный анализ с показателями микроциркуляторного гемостаза, свертывания крови, ПОЛ и АОФ у данной группы животных (Ю.И.Силенко, 1992). Установлены существенные корреляционные связи между показателями свертывания крови, тромбоцитоактивными свойствами тканей пародонта, ПОЛ, состоянием АОФ, клеточным иммунитетом у интактных животных (крыс).

### 3.2. Гемостаз и структурно-функциональное состояние тканей пародонта при экспериментальных состояниях

#### 3.2.1. Фтористая интоксикация, гемостаз и пародонт

Токсическое действие соединений фтора на организм общеизвестно. Сфера и объем применения фторидов и вследствие этого увеличение контактов с ними различных контингентов людей возрастает. Однако, кроме производственной сферы, соединения фтора часто встречаются в природе и отмечается возрастание его в окружающей среде (воздухе, почве, воде).

Действие фтора на живые объекты чрезвычайно многообразно. При фтористой интоксикации происходит ингибирование биологического ферментативного окисления. Нарушается сопряжения дыхания и фосфорилирования, уменьшается содержание сульфгидрильных групп в митохондриях, уровень синтеза

глутамин в печени. Фтор вызывает снижение активности холинэстеразы и щелочной фосфатазы крови (В.Н. Окунев и соавторы, 1974-1985; М.С.Садилова и соавторы, 1970; Л.С.Строчкова и соавторы, 1983), может приводить к падению антиоксидантной обеспеченности организма (М.А.Бекенова и соавторы, 1975; А.П.Авцин и соавторы, 1991; Г.К.Северник-Чалай и соавторы, 1973; О.И.Цебржинский, 1989, 1992, 1993).

В результате воздействия ионов фтора на нейтрофилы в них наблюдается усиление образования кислородных радикалов (О.И.Цебржинский, 1990-1993). При токсической концентрации ионов фтора повышается уровень образования липидных перекисей, гидроперекисей и снижается содержание токоферолов.

Предполагается, что первичным пусковым нарушением при фтористой интоксикации является: связывание кальция или усиление входа кальция в клетки; ингибирование ряда молибден-зависимых процессов, что приводит к угнетению синтеза белка; связывание ионов железа в активных центрах ферментов – цитохромоксидазе, каталазе, пероксидазе; связывание ионов меди, что приводит к ингибированию церулоплазмина; активация аденилатциклазы (О.И.Цебржинский, 1989-1993).

Первичные нарушения, прежде всего, воздействия на внутриклеточную концентрацию вторичных мессенджеров приводят к глубоким сдвигам физиологии клетки: усиливается распад гликогена, тормозится гликолиз и, как следствие этого, развивается гипергликемия, гиперхолестеринемия (В.Н.Окунев и соавторы, 1985).

Фтористая интоксикация вызывает глубокие сдвиги в антиоксидантном статусе (В.В.Жирнов и соавторы, 1983): усилением выхода  $Ca^{++}$  в клетки активируется НАДФН-оксидазная система нейтрофилов, что приводит к “дыхательному взрыву” путем резкого увеличения продукции активных форм кислорода. Это способствует возрастанию активности СОД. Фтор прямо ингибирует активность следующих ферментов: каталазы, пероксидазы, церулоплазмина, косвенно способствует снижению уровня аскорбиновой кислоты в крови и тканях, а судя по увеличению экскреции с мочой креатина и пентоз, также и токоферола (О.И.Цебржинский, 1992-1993).

Таким образом, фтористая интоксикация способствует усилению СРО и ослаблению физиологической антиоксидантной системы в крови и тканях.

Этот эффект фтора не может не отражаться и на системе гемостаза. В наиболее ранних работах показано, что при повышении в крови содержания фтора свертывание ее замедляется (А.М.Абезгауз, 1963; А.И.Жаворонкова, 1977; В.П.Шилова, 1974). Вместе с тем, Ю.П.Никитин (1960) и А.А.Жаворонкова (1977) анализируя данные у рабочих алюминиевого завода и у детей в очаге флюороза не выявили существенных отклонений от нормы



большинства показателей свертываемости крови. Однако, по данным Г.Н.Войтенко, В.А.Соленкова (1976,1977) фтор ускоряет процесс гемокоагуляции в пробирочных опытах и в целостном организме.

Ю.В.Быць (1979) считает, что гиперкоагуляционное действие фтора осуществляется на ранних этапах его поступления в организм. А.С.Шкляр (1979) находит, что хроническая фтористая интоксикация вызывает гиперкоагуляцию. По данным Т.В.Новосельцевой (1982) при отравлении токсическими дозами фтора (50 и 100 мг/кг) наблюдается стимулирование свертывания крови и ингибирование фибринолиза. Фтор непосредственно влияет на факторы свертывания крови (в частности, фибриноген), промежуточные продукты реакции (тромбин), а также на активность гемокоагулирующих соединений в эритроцитах (Л.Э.Веснина, 1993) и тканях (В.К.Пархоменко, 1993), снижая их. Фтор, в больших дозах, угнетает адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов (Т.В.Новосельцева, 1982). По данным С.В.Мищенко (1995-1998) фтор в низких концентрациях, приближенных к ПДК, оказывает стимулирующее влияние как на агрегацию тромбоцитов, так и на свертывание крови, ингибируя фибринолиз.

Все эти реакции (связанные с ПОЛ, активностью АОФ, микроциркуляторного и коагуляционного гемостаза, фибринолиза) осуществляются не только в крови, но и в тканях, в том числе и пародонта.

Фтористая интоксикация вызывает в нем как микро-, так и макроскопические изменения, которые играют важную роль в развитии пародонтита. Особенно детально первые описаны в работах Ю.И.Силенко (1990-1992). Им, в частности, показано, что у интактных животных (крыс) десна бледно-розового цвета, плотно прилегает к шейкам зубов, кровоточивости и гноетечения нет, патологического зубодесневого кармана и подвижности зубов не обнаружено. Эпителиальный слой широкий (14-16) слоев клеток, в отдельных участках выявляются места десквамации ороговевающих клеток, в шиповидном слое, наряду с темными клетками, видны светлые эпителиоциты, большинство клеток также без изменений.

Соединительнотканые сосочки высокие, в них хорошо развита сеть гемомикроциркуляторных сосудов, преимущественно капиллярного типа. Более крупные кровеносные сосуды различного диаметра располагаются в подэпителиальной соединительной ткани сетчатого слоя слизистой оболочки.

Всюду видны мелкие пучки коллагеновых волокон, по их ходу располагаются фибробласты. Встречаются макрофаги и лимфоциты. Последние формируют иногда небольшие скопления вблизи кровеносных сосудов. В сетчатом слое, по ходу кровеносных сосудов видны группы жировых клеток, часто очень хорошо окрашенных. Единичные тучные клетки имеют темно-фиолетовую зернистость без грануляции (микрофото 3.2.1.1).

Микрофото 3.2.1.1. Общий вид десны, пародонт крысы.

Ок.6,3, об.25. Окраска – гематоксилин-эозин.

При фтористой интоксикации (введение ежедневно в пищевой рацион в течение 30 дней фторида натрия из расчета 10 мг/кг веса животного) в эпителии пародонта происходят существенные изменения: в клетках базального слоя наблюдается резкий полиморфизм. Наряду с клетками, в которых ядра находятся в состоянии пикноза, встречаются клетки вступившие в митотический цикл. Однако, последние обнаруживаются довольно редко. В шиповидном слое довольно часто наблюдаются светлые клетки с пикнотичными, а также лизированными ядрами. Встречаются участки микронекрозов эпителия и его десквамация (микрофото 3.2.1.2.).

Микрофото 3.2.1.2. Эпителий десны крысы. Крупные изменения клеток в шиповидном слое.

Ок.6,3, об.25. Окраска - гематоксилин-эозин.

В соединительнотканной основе десны обнаруживается набухание волокнистых структур, нарушение правильного хода коллагеновых волокон. Набухшие волокна разрыхлены, а местами тесно прилегают друг к другу и границы отдельных волокон определяются нечетко (микрофото 3.2.1.3.).

Микрофото 3.2.1.3. Соединительнотканная основа десны крысы.

Набухание коллагеновых волокон, лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация. Ок.6,3., об.25.

Окраска – гематоксилин-эозин.

Наряду с этим наблюдается набухание клеточных элементов фибробластического и гистиоцитарного ряда. Наибольшие изменения волокнистых структур отмечаются в собственной пластине десны. Капиллярная сеть расширена. Отмечается набухание эндотелия. Вокруг мелких сосудов наблюдается лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты. Встречаются переполненные кровью капилляры. Тучные клетки располагаются небольшими группами вблизи кровеносных сосудов и в других участках соединительнотканной основы десны. В сравнении с контрольной группой количество мастоцитов растет. Они выглядят гипертрофированными, содержат большое количество гранул. Однако преобладают дегранулированные формы.

Кроме того у этих животных наблюдали и другие признаки поражения пародонта: появление кровоточивости, цианотичность, отек десны, появление пародонтального кармана и подвижность зубов II-III степени.

По данным В.Ф.Василенко и соавторов (1986) у белых крыс получавших 20 мг/кг веса фторида натрия более 100 дней к концу эксперимента наблюдали на рентгенограммах челюсти в области моляров участки остеопороза, чередующиеся с участками остеосклероза. В челюстях, освобожденных от мягких тканей, сохранялись все 4 устойчивых зуба, а у части животных отмечена выраженная резорбция альвеолярного края и выпадение вторых и третьих моляров. Зубы, альвеолярный отросток и тело нижней челюсти были даже меньших размеров. В препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином у контрольных животных эпителий десны имел хорошо выраженные слои клеток, базальный слой представлен одним рядом клеток с интенсивно базофильными ядрами; интенсивно базофильны и ядра шиповидных клеток, прилегающих к базальному слою; поверхностные ряды шиповидных клеток – слабо базофильны.

У животных, получавших фторид натрия, мелкая базофильная зернистость цитоплазмы встречалась как в поверхностных, так и глубоких слоях шиповидных клеток, отсутствовала их дифференцировка на слои. В базальном и прилегающем рядах шиповидного слоя выявляются очаги дегенеративно измененных клеток, под которыми нарушена целостность базальной мембраны.

Об атрофических изменениях в челюстях белых крыс при действии фторида натрия свидетельствуют также данные В.Ф.Василенко и соавторов (1988) показавших, что этот процесс коррелирует с лизосомальным тестом и активностью кислых протеиназ в десне. Статистический анализ макрометрического, лизосомального тестов и активности кислых протеиназ показал их выраженную достоверность и значимость.

По данным П.Т.Максименко и соавторов (1988) потребление воды с высоким содержанием фтора в ней увеличивает у белых крыс воспалительно-дистрофические процессы в пародонте. А.Г.Костенко и соавторы (1993) указывает на то, что под влиянием фторида натрия у белых крыс происходит уже в ранние сроки появление дистрофических изменений в челюсти, выражающиеся в обнажении корней зубов, а через 6 месяцев этот показатель возрастал в два раза.

Интересные данные были обнаружены в опытах на крысах, получавших фтордефицитную воду и наоборот, с избытком в ней. Результаты исследований показали, что у первых уже через 6 месяцев наблюдалось развитие признаков пародонтита I-II степени у  $22\pm 5\%$  и диффузного катарального гингивита у  $70\pm 5\%$ . У животных, получавших избыток фтора отмечали флюороз разной степени тяжести и у  $36\pm 5\%$  катаральный гингивит (Т.П.Скрипникова и соавторы, 1993).

При дозе фтора 15 мг/кг массы крыс через 6 месяцев были признаки тяжелой фтористой интоксикации, характеризующиеся значительными дистрофическими изменениями в тканях пародонта, сопровождающиеся обнажением шейки зубов, их расшатыванием и выпадением.

Все эти исследования указывают на то, что в ответ на фтористую интоксикацию происходят существенные морфологические перестройки в тканях пародонта, приводящие к воспалительным процессам в нем. По всей видимости, эти морфологические изменения связаны со значительными сдвигами метаболических процессов в тканях пародонта и, в первую очередь, с обострением СРО в них. Об этом свидетельствуют следующие данные.

При фтористой интоксикации происходят значительные изменения состояния ПОЛ и АОФ в пародонте (Ю.И.Силенко, 1988-1992). О резком усилении процессов ПОЛ свидетельствует не только существенное увеличение ТБК-активных продуктов, но и 2,5-кратное возрастание накопления МДА в процессе инкубации. О возрастании пероксидации в пародонте этих крыс свидетельствует также повышение активности супероксиддисмутазы и снижение активности каталазы.

Таким образом, фтористая интоксикация способствует резкому усилению процессов ПОЛ в тканях пародонта. Можно предполагать, что пероксидация, в данном случае, наиболее значима для развития патологического процесса в соединительной ткани, что способствует ее преждевременному старению. Усиление ПОЛ может, в частности, приводить к деструкции коллагена и синтезу его незрелых форм (Struck H., 1984), а это вторично

способствует развитию патологии пародонта, повышая его восприимчивость к патогенным факторам. Об этом также свидетельствует повышение уровня ц-АМФ в пародонте. Изменения состояния СРО и АОФ в крови этих животных совпадают с теми, что произошли в пародонте (Ю.И.Силенко, 1992).

Возможным источником ПОЛ в крови животных при фтористой интоксикации может быть “дыхательный взрыв” нейтрофилов. Учитывая возможность накопления фтора в твердых тканях ротовой полости не исключена аналогичная активация нейтрофилов в микроциркуляторном русле пародонта, что подтверждается резко повышенным показателем НСТ-теста в периферической крови, полученной из мягких тканей пародонта (Ю.И.Силенко, 1992).

Не вызывает сомнения тот факт, что указанные изменения в тканях пародонта не могли не вызвать сдвигов в тромбоцитоактивных свойствах данного органа. По данным Ю.И.Силенко (1992) в экспериментах с фтористой интоксикацией у крыс имеет место повышение тромбоцитоактивных свойств тканей пародонта. Так, пародонт животных, получавших фтор на 11% увеличивал угол агрегации и на 56,4% уменьшал время агрегации тромбоцитов по сравнению с контрольными животными. Отсюда следует, что возрастание реакций ПОЛ, которые усиливаются благодаря “респираторному взрыву” нейтрофилов, блокирование АОФ приводит к нарушению трофики пародонта. Изменения же микроциркуляции при этом способствуют внутриклеточному усилению ПОЛ за счет развивающейся гипоксии в тканях пародонта. Возникшая инициация СРО развивается как внутри, так и вне клетки, повреждая в первом случае лизосомальные мембраны и способствуя частичному аутолизу тканей пародонта, а во втором – вызывая деструкцию межклеточного вещества. Возникает генерализованное поражение пародонта, влияющее на состояние гемостаза.

В частности, при фтористой интоксикации у этих же животных происходит усиление свертываемости крови и ингибирование фибринолиза (Ю.И.Силенко, 1992).

Таким образом, фтористая интоксикация вызывает целый ряд морфологических, биохимических и гемостатических изменений в организме (О.А.Антонян, 1980; Soni M. et al, 1984). При введении фторида натрия наблюдалось повышение сосудистой и тканевой проницаемости пародонта, сопровождающиеся отеком соединительной ткани, набуханием волокнистых структур. Увеличивалась кровоточивость из тканей пародонта, наблюдалось появление пародонтального кармана, заполненного остатками пищи, подвижность зубов.

Фтор способен вызывать кальциноз основного вещества и эластических мембран меди сосудов, а также разрыхление мембран и развитие дегенерации эластических фибрилл интимы (Ю.В.Быць, 1973).

Биохимические изменения, связанные с действием фтора, обусловлены ингибирующим его влиянием на выработку энергии в тканях, биологического ферментативного окисления и снижение активности АОФ. Эти нарушения связаны, прежде всего, с увеличением внутриклеточной концентрации вторичных мессенджеров, в частности, ц-АМФ, что приводит к глубоким сдвигам в физиологии клетки: усилению распада гликогена, стимулированию пентозного цикла, ингибированию синтеза белка, торможению гликолиза и как следствие, обновлению коллагена. Возрастает выход кальция с мочой, изменяется гормональный статус организма (О.И.Цебржинский, 1986-1993; А.К.Николишин, 1989). Существенные изменения происходят и в крови – развивается гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперкальциемия, увеличивается уровень ПОЛ (О.И.Цебржинский, 1992-1993). Подобные изменения ПОЛ были получены в экспериментах Ю.И.Силенко (1992). Более того, он наблюдал резкое увеличение неспецифической резистентности организма, что может являться источником ПОЛ. Как известно, это может быть связано с усилением входа ионов кальция в клетки лейкоцитов, что приводит к активации НАДФН-оксидазной системы нейтрофилов и “дыхательному всплеску” – резкому усилению продукции активных форм кислорода.

Учитывая тот факт, что фтор накапливается в тканях пародонта, твердых тканях ротовой полости, не исключена возможность аналогичной активации нейтрофилов в микроциркуляторном русле пародонта. Естественная защитная реакция нейтрофилов при бактериальной инфекции в условиях фтористой интоксикации превращается в фактор агрессии для окружающих клеток и стенки сосудов. Эти изменения в тканях пародонта и в крови, как следует из данных Ю.И.Силенко (1992), однонаправлены. О.И.Цебржинский (1986-1993) при хронической фтористой интоксикации наблюдал, что фторид-ион прямо ингибирует активность каталазы, пероксидазы, церулоплазмина и косвенно других антиоксидантных ферментов. Через аденилатциклазную систему он стимулирует активность в крови глутатионпероксидазы, а в печени – глутатионтрансферазы, что приводит к уменьшению восстановленного глутатиона в этих тканях. Усиление СРО и ослабление АОФ в тканях пародонта делает их более активными в отношении тромбоцитов, агрегацию которых эти ткани повышают.

Однако, фторид-ион подавляет, кроме того, еще и гликолиз в тромбоцитах (К.М.Лакин и соавторы, 1971; Э.Шредер и соавторы, 1969; Murer E. et al, 1981) и, как следствие, в них не образуется энергия, необходимая для агрегации. Известно, что специфическим ингибитором агрегации тромбоцитов является ц-АМФ, синтез которой из АТФ осуществляет аденилатциклаза. Эффективным стимулятором данного фермента различных тканей являются ионы фтора, активирующее влияние которого часто связано с гормонами. Полагают, что фтор взаимодействует с регуляторным С-белком (П.Г.Богач и соавторы, 1981) и активирует аденилатциклазу, что было получено в опытах Ю.И.Силенко (1992) и С.В.Мищенко (1995-1998). Предполагается, что ион фтора

ингибирует ГТФ-азную активность регуляторного С-белка, а ГТФ в составе С-белка стимулирует активность каталитической субединицы аденилатциклазы. В связи с этим и меняются агрегационные свойства тромбоцитов в крови животных (Т.В.Новосельцева, 1982). Однако, под влиянием тканей пародонта агрегация тромбоцитов увеличивается, что связано с активацией СРО. В итоге изменение реакций микроциркуляторного гемостаза приводит к нарушению метаболизма в тканях пародонта и развитию в нем ишемии.

Резко выраженная активация коагуляционного гемостаза и ингибирование фибринолиза при этом могут вызвать еще большие гемореологические нарушения в тканях пародонта. Ишемия может тормозить ферментативное окисление в клетке путем гипоксии, способствовать нарушению трофики тканей пародонта, повреждать лизосомальные мембраны, способствуя частичному аутолизу тканей пародонта.

“Дыхательный взрыв” нейтрофилов вызывает деструкцию межклеточного вещества и клеточных мембран. Возникает генерализованное поражение пародонта, усиливающееся при действии других патогенетических факторов. Взаимодействие крови с деструктивными элементами клеток и коллагена влияет на изменение гемостаза и способствует развитию тромбгеморрагических реакций в тканях пародонта, напоминающих реакцию ДВС-синдрома. Увеличение СРО является одним из ведущих факторов патогенеза пародонтита при фтористой интоксикации. На рисунке 3 ход всех этих реакций представлен в виде следующей схемы.



Рис.3 Патогенетическое действие фтора на пародонт



### 3.2.2. Острый стресс, гемостаз и пародонт

Известно, что острый эмоционально-болевой стресс (ОЭБС) ожидания вызывает у животных (крыс) проявление синдрома пероксидации (Ф.З.Меерсон и соавторы, 1979-1986; Ф.З.Меерсон, 1981; Л.М.Тарасенко и соавторы, 1992-1996; В.П.Мищенко и соавторы, 1989-1998 и другие). Ему сопутствует функциональная несостоятельность механизмов физиологической антиоксидантной защиты и есть данные, указывающие на участие “дыхательного взрыва” нейтрофилов в реализации этих процессов (В.П.Мищенко и сотрудники, 1990; В.П.Мищенко 1998).

Наконец, имеются достаточно много убедительных данных о том, что при ОЭБС происходит активация СРО и снижение АОФ в различных тканях (сосудах, сердце, мозге, печени и других), которые тесно коррелировали с изменениями в них тромбоцитоактивных и гемокоагулирующих свойств (В.П.Мищенко и соавторы, 1984-1998; Н.Н.Грицай, 1984, 1994; С.И.Сорокина, 1985; Г.А.Лобань-Черета, 1992; А.В.Катрушов, 1994 и другие).

В работах Ю.И.Силенко (1988-1994), Т.А.Петрушанко (1992), Г.М.Кузь (1993), Л.М.Тарасенко (1996), К.С.Непорады (1996) и других показано, что это является характерным и для тканей пародонта.

Так, Ю.И.Силенко (1992) показал, что при ОЭБС эпителиальный слой мягких тканей пародонта широкий (14-16 слоев клеток) или средний (6-8 слоев клеток), часто слабо окрашенный, что свидетельствует о слабом ороговении. Наблюдается незначительная десквамация поверхностных слоев эпителия. В шиповидном слое встречаются единичные клетки со светлой цитоплазмой и пикнотическими ядрами, базальный слой эпителиоцитов хорошо сохранен (микрофото 3.2.2.1.).

Соединительнотканые сосочки хорошо выражены, в них развита сеть гемоциркуляторного русла. Вокруг сосудов видны единичные фибробласты и лимфоциты. В некоторых сосочках фибробласты образуют небольшие очажки. В более глубоких слоях соединительнотканной пластинки десны

Микрофото 3.2.2.1. Эпителий десны крысы. В шиповидном слое светлые клетки с пикнотическими ядрами. Ок.6.3, об.40. Окраска – гематоксилин-эозин

обнаруживаются участки скопления тонких коллагеновых волокон. Встречающиеся кровеносные сосуды имеют обычное строение. В отдельных сосудах выявлены формирующиеся тромбы (микрофото 3.2.2.2).

Микрофото 3.2.2.2. Просвет кровеносного сосуда с формирующимся тромбом. Пародонт крысы.

Ок.6,3, об. 40. Окраска –гематоксилин-эозин.

Тучные клетки с интенсивно окрашенными гранулами образуют цепочки вокруг жировых клеток и между миелиновыми и безмиелиновыми волокнами нервных стволиков соединительнотканной прослойки. Мастоциты, в основном, сохраняют гранулы, однако встречаются и дегранулированные клетки.

Во время стресса в тканях пародонта значительно возрастают процессы СРО липидов (Ю.И.Силенко, 1988; Т.А.Петрушанко, 1992; Л.М.Тарасенко и соавторы, 1990-1996; Л.М.Тарасенко, 1996; К.С.Непорада, 1996; И.Ю.Литовченко, 1997 и другие).

Изучение показателей ПОЛ в крови и тканях пародонта при ОЭБС показало их идентичность (Ю.И.Силенко, 1992). О повреждающем действии ОЭБС судили по степени язвообразования в желудке и уровню кортикостероидов в крови. У животных наблюдали в 90% случаев наличие язв на слизистой желудка, их значительную площадь и в 100% подслизистые кровоизлияния, а также значительное увеличение кортикостероидов. После стресса у животных наблюдали кровоточивость и синюшность десны (Ю.И.Силенко, 1992).

Л.М.Тарасенко (1985-1996) рассматривая патогенетические механизмы повреждения пародонта при стрессе акцентирует внимание на то, что метаболической основой неодинаковой стрессостойкости пародонта являются органоспецифические особенности, связанные с его структурами; мобильность катехоламиноергической регуляции микрососудов, что способствует ишемии тканей при стрессорной активации симпато-адреналовой системы, увеличение процессов ПОЛ, что повреждает эпителиальный барьер и активизирует микрофлору. Существенное значение также придается лейкоцитарной инфильтрации, что обуславливает эмиграцию лейкоцитов в зону альтернативных изменений тканей вследствие мембранодеструктивного эффекта излишков продуктов ПОЛ. В механизме усиления резорбции костной ткани пародонта важную роль играет гиперпродукция паратгормона. Одним из важных моментов в тканях пародонта является, с ее точки зрения, зависимость активности протеолитических процессов в тканях пародонта и типа реагирования животных и

людей. Более детально этот тезис нашел отражение в работе К.С.Непорады (1996), которая показала, что острый стресс способствует достоверному повышению общей коллагенолитической активности в сыворотке и тканях пародонта с пониженной стрессоустойчивостью. Данный показатель у крыс умеренно и наиболее устойчивых в исследуемых тканях не претерпевал существенных изменений. Наряду с активацией коллагеназы наблюдается достоверное повышение уровня фруктозы в мягких тканях пародонта у животных менее устойчивых к эмоциональному стрессу.

Приведенные данные убеждают, что ОЭБС усиливает деполимеризацию основного вещества соединительной ткани пародонта и степень выраженности стрессорного повреждения структур пародонта. Его резистентность к стрессу в значительной степени зависит от типологических свойств организма.

В условиях острого ЭБС снижается протеиназно-ингибиторный потенциал пародонта (Т.А.Петрушанко, 1992). Активация протеиназ в десне характерна для воспалительно-дистрофических форм поражения пародонта у людей (Л.А.Хоменко, 1984; Х.М.Шейдулина, 1984).

Методом реопародонтографии установлено, что острый ЭБС вызывает сосудистую реакцию типа дилатации (Ю.И.Силенко, 1988; Т.А.Петрушанко, 1992). Если учесть, что в ответ на ОЭБС наблюдается увеличение антиагрегационной активности в тканях пародонта крыс (Ю.И.Силенко, 1992), то возрастание кровенаполнения сосудов на этом фоне является важным адаптивным механизмом, направленным на предупреждение расстройств микроциркуляции в нем. Эти же изменения функциональных свойств тромбоцитов под влиянием тканей пародонта у стрессированных крыс наталкивают на мысль о причинах кровоточивости из тканей пародонта. Очевидно, во время стресса пародонт реагирует выбросом антиагрегационных веществ, что в конечном счете приводит к вышеуказанным реакциям.

Однако при остром стрессе, в том числе и указанной формы, резко активизируется коагуляционный гемостаз, происходит снижение уровня антикоагулянтов в крови и возрастание реакций фибринолиза, за счет активации протеаз (Ю.И.Силенко, 1992; Г.М.Кузь, 1993).

Наконец, при ОЭБС важную роль в развитии изменений реакций ПОЛ и гемостаза могут внести показатели клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической резистентности организма. Ю.И.Силенко (1992), в частности, показано, что при ОЭБС у крыс в крови достоверно растет уровень В-лимфоцитов, происходит активация неспецифического иммунитета, наблюдается увеличение НСТ-теста.

Исходя из приведенных данных в опытах на остром ЭБС, можно заключить, что ткани пародонта и организма животных в целом отвечают повышением СРО липидов, антиагрегационной активности, гиперкоагуляцией и гиперфибринолизом. Кроме того, в пародонтальных тканях появляются формирующиеся тромбы. Все эти

реакции усугубляют метаболические процессы в тканях пародонта и предрасполагают к развитию воспаления в них.

Так, повышение антиагрегационной активности пародонта на ОЭБС с одной стороны является важным адаптационным механизмом, препятствующим агрегации тромбоцитов, тромбомбообразованию, ишемии и расстройствам микроциркуляции. С другой стороны – как повреждающим, так как поддерживается дилатация сосудов, углубляется нарушение гемодинамики пародонта, что при определенных условиях приводит к повышению кровоточивости – одного из основных симптомов пародонтита. К числу таких нарушений можно отнести и развитие гиперкапнии, которая уменьшает агрегацию тромбоцитов (Э.А.Амроян, 1987). Перфузия гиперкапнической плазмы богатой тромбоцитами через изолированную сонную артерию кошек вызывала усиление антиагрегационного эффекта сосудистой стенки. Как известно, после стрессорного воздействия нарушается сопряжение окисления и фосфорилирования в митохондриях, при заведомо полном разобщении окисления и фосфорилирования вызванного динитрофенолом. Потребление кислорода митохондриями животных, перенесших стресс, снижено в два раза (Ф. З.Меерсон, 1984). Это возможно и приводит к увеличению антиагрегационной активности тканей пародонта при ОЭБС. Нарушение микроциркуляции пародонта при ОЭБС отражает изменение адренореактивности его тканей зависящее от избытка продуктов ПОЛ на эндотелий и миоциты сосудистой стенки (Ф.З.Меерсон, 1981; Л.М.Тарасенко, 1985).

Острый стресс приводит к активации свертывания крови и фибринолиза, а также к снижению антикоагулянтной активности, в частности, антиромбина III. Это, по всей вероятности, связано с тем, что СРО приводит к деструкции мембран клеток, увеличивает их проницаемость и попадание в кровяной поток фрагментов мембран, в частности, фосфолипидов, обладающих тромбoplastическими свойствами (В.П.Мищенко и соавторы, 1981-1998).

Продукты СРО могут и непосредственно усиливать коагуляционные свойства крови. Наконец, усиление гемостаза связано с увеличением концентрации адреналина в крови (В.П.Мищенко и сотрудники, 1971-1998).

Таким образом, острый ЭБС в конечном итоге вызывает нарушение гемодинамики связанной с изменением гемостаза, фибринолиза, активности калликреин-кининовой системы, что приводит к нарастанию сосудистой проницаемости и выходу из сосудистого русла в окружающую среду жидкой части крови и форменных элементов (К.Н.Веремеенко, 1983), что и наблюдается нередко при пародонтите.

Как показано в исследованиях Ю.И.Силенко (1992) под влиянием ОЭБС у животных наблюдается незначительное увеличение В-лимфоцитов и достоверное Т-лимфоцитов. Вместе с тем, им не обнаружено изменений в содержании иммуноглобулинов. Увеличение Т-лимфоцитов можно объяснить тем, что во время

стресса наблюдается угнетение активности и нарушение формирования Т-супрессоров гуморального иммунного ответа и Т-супрессоров гиперчувствительности замедленного типа, а также подавление антигенспецифической супрессии, опосредованной В-лимфоцитами (В.А.Фролов, 1987). Подавление при стрессе важнейших регуляторных субпопуляций Т-и В-супрессоров лежит в основе адаптивного сдвига в иммунной системе, реализующегося по типу мобилизации специфических защитных механизмов в виде усиления гуморального и клеточного иммунного ответа.

Существенно, что при ОЭБС стимуляция иммунного ответа проявляется с 3-5 суток после прекращения действия стрессорного фактора, т.е. в период соответствующий анаболической фазе стресс реакции, характеризующейся генерализованной активацией синтеза нуклеиновых кислот и белков. Как известно, эта активация составляет основу формирования системного структурного следа, обеспечивающего становление долговременной адаптации (Ф.З.Меерсон, 1981). При всем многообразии приспособительных реакций и архитектуры системных структурных следов общая черта процесса состоит в том, что сформировавшийся структурный след всегда увеличивает возможности системы, на которую падает нагрузка и, именно таким образом, становится основой долговременной адаптации.

В связи с этим увеличение количества В-лимфоцитов у крыс при ОЭБС может являться выражением формирующегося структурного следа в виде известного фонда предшественников антителобразующих клеток. Вместе с тем, угнетение стрессорных механизмов отражает негативное влияние стресса на иммунную систему, приводя к нарушению одного из главных принципов ее функционирования – регуляции иммунных процессов на основе механизма обратной связи. А это может иметь существенное значение в условиях, когда повышенное иммунное реагирование составляет основу формирования патологических состояний, в частности, при аутоиммунных заболеваниях. Тем более, что патогенетическая роль стресса при этих состояниях отчетливо просматривается в ряде клинических и экспериментальных исследований (Ф.З.Меерсон, 1984; В.А.Астраускас и соавторы, 1989).

При стрессе наблюдается выраженная активация гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной и симпатико-адреналовой системы, проявляющейся значительным увеличением концентрации глюкокортикоидных гормонов в крови, усиление продукции катехоламинов в надпочечниках (М.Г.Пшенников и соавторы, 1990; Рауне R., 1989). Также уменьшается содержание циклических монофосфатов и сдвига их внутриклеточного баланса в сторону преобладания ц-АМФ (Б.А.Фролов, 1987).

Все вышеизложенное является причиной угнетения Т-супрессоров. Учитывая высокую резистентность В-лимфоцитов к глюкокортикоидам (Р.В.Петров, 1987), можно полагать, что в его основе лежат процессы,

связанные с миграцией В-лимфоцитов из селезенки (П.Д.Горизонтов, 1982), а также в результате метаболических нарушений, обусловленных активацией СРО (В.А.Барабой, 1989; Pryor W., 1984).

Б.А.Фроловым (1987) показано, что угнетение Т-супрессорных механизмов при стрессе приводит к активации экстрамедулярного мегакариопоэза и тромбоцитопоэза, сопровождающейся укорочением времени свертывания крови и снижением толерантности к тромбину. Тем самым показана патогенетическая роль нарушений Т-супрессорных механизмов в возникновении тромбоопасных ситуаций при стрессе.

Первичная гиперкоагуляция, ее механизм обусловлен мобилизацией симпатoadреналовой системы и поступлением в кровоток активаторов свертывания крови из сосудистой стенки, а также тромбопластина из других тканей (В.П.Мищенко и соавторы, 1972-1998; Д.М.Зубаиров, 1978). Уменьшение тромбоцитов в этот период связано с возрастанием агрегационной активности, что приводит к повышенному депонированию, секвестрации и потреблению кровяных пластинок (В.П.Балуда и соавторы, 1982).

Исследованиями Б.А.Фролова (1987) установлено, что в раннем постстрессорном периоде угнетаются гуморальные факторы (лизоцим, комплементарная активность сыворотки), клеточные факторы (поглотительная и бактерицидная способность перитонеальных макрофагов) на фоне мобилизации гранулоцитов. Эта мобилизация проявляется не только в увеличении их количества, но и возрастании их функциональных возможностей, обусловленных повышением лизосомальных катионных белков, которые благодаря универсальной антимикробной активности обеспечивают завершенность фагоцитарной реакции и свойства гранулоцитов. Далее происходит восстановление поглотительной и бактерицидной активности макрофагов – важнейшего клеточного звена неспецифической защиты.

Морфологические исследования, проведенные нами, показывают, что мягкие ткани пародонта на действие ОЭБС реагируют разрыхлением эпителия, обильной мелкоклеточной инфильтрацией, а также формированием тромбов. Обращает на себя внимание увеличение количества тучных клеток, своеобразно расположенных цепочками вокруг нервных миелиновых и безмиелиновых стволиков. Большая часть из них сохраняет гранулы. Вышеуказанные изменения могут быть истолкованы также, как начальные проявления пародонтита. Возможно, расположение тучных клеток вблизи нервных стволиков является причиной ухудшения проведения возбуждения по соматическим нервам и, как следствие, нарушения трофики тканей пародонта.

При остром стрессе обнаруживаются признаки деструкции мягких тканей пародонта, постоянного компонента заболеваний данного органа (В.В.Паникаровский и соавторы, 1976, 1986).

Рядом исследователей установлено, что в альвеолярном отростке выявлено усиление резорбции на ОЭБС. Механизм ее возникновения очевидно связан с гиперкальциемическим эффектом паратирина, повышенная

секреция которого патогномична для стрессовых влияний, а также повышение уровня кортикостероидов, которые угнетают функцию остеобластов (Л.М.Тарасенко, 1985; Л.М.Тарасенко и соавторы, 1985-1991).

Таким образом, под влиянием ОЭБС развивается ряд патологических изменений в пародонте: деструктивные процессы, активация СРО липидов, нарушение гемореологических свойств крови, повышение антиагрегационной активности, изменение состояния иммунитета и неспецифической резистентности; вторичных мессенджеров —цАМФ. Все эти факторы при дальнейшем усугублении стресса, срыве адаптации могут привести к нарушению гомеостаза пародонта и развитию в нем патологических процессов, в том числе и, пародонтита.

### 3.2.3. Хронический стресс, гемостаз и пародонт

Психоэмоциональное напряжение становится постоянным спутником современной жизни. Информационные перегрузки, ускорение темпа жизни, неблагоприятные условия труда и быта создают или значительно усиливают хронический стресс. Современными многочисленными исследованиями доказано, что эмоциональные факторы являются ведущими в развитии сердечно-сосудистой патологии, невротических состояний, язвенных процессов пищеварительного тракта. Ткани пародонта характеризуются высокой чувствительностью к стрессовым раздражителям (Л.М.Тарасенко, 1985; Т.А.Петрушанко, 1992; К.С.Непорада, 1995 и другие).

В механизме развития клеточных повреждений пародонта при стрессе, как было указано выше, существенная роль отводится активации ПОЛ и гемостаза.

В условиях хронического эмоционально-болевого стресса (Кресюн В.И., 1983; Desiderato O. et al, 1974) гистологические исследования мягких тканей выявили более глубокие, чем при ОЭБС, дистрофические изменения клеточных, эпителиальных и соединительнотканых элементов (Ю.И.Силенко, 1992).

В эпителии десны контуры нечеткие. Граница между базальным и шиповидным слоем выражена слабо. Встречаются клетки с пикнотическими и лизированными ядрами, а также единичные микронекрозы эпителия (микрофото 3.2.3.1.).



Микрофото 3.2.3.1. Десна крысы. Дистрофические изменения эпителиа, инфильтрация соединительнотканной основы, набухание коллагеновых волокон. Ок.6,3, об.25. Окраска – гематоксилин-эозин.

Обнаруживаются явления дезорганизации соединительной ткани пародонта, которые проявляются в дезорганизации коллагеновых волокон. Последние выглядят отечными и набухшими. По ходу коллагеновых волокон располагаются фибробласты.

Кровеносные капилляры и мелкие вены расширены и переполнены кровью. Очень редко наблюдается деструкция стенок капилляров. В более крупных сосудах отмечается набухание эндотелия. Встречаются тучные клетки заполненные гранулами, а также находящиеся в дегранулированном состоянии (микрофото 3.2.3.2.).

Микрофото 3.2.3.2. Десна крысы. Тучные клетки в соединительной ткани. Ок. 6,3, об. 40. Окраска – гематоксилин-эозин.

Клинически у этих животных наблюдали отечность и цианотичность ткани пародонта, появление патологического пародонтального кармана, заполненного остатками пищи, подвижность зубов II-III степени.

По данным Л.М.Тарасенко и соавторов (1992-1993), И.Ю.Литовченко (1992-1997) при такой же модели ХЭБС установлено у крыс достоверное увеличение общей коллагенолитической активности мягких тканей пародонта. Аналогичные изменения ими были выявлены и у крыс со спонтанным пародонтитом. При гистологическом исследовании тканей пародонта ими обнаружена дезорганизация коллагеновых волокон, увеличение концентрации нейраминовой кислоты в костной ткани нижней челюсти, что характерно и для больных с патологией пародонта, является доказательством его высокой чувствительности к стрессу (Л.М.Тарасенко, 1985).

В условиях ХЭБС наблюдается существенная резорбция альвеолярного отростка нижней челюсти в области всех моляров (И.Ю.Литовченко, 1997).

Хронический ЭБС оказал более выраженное влияние на ткани пародонта через более интенсивное возрастание в них СРО (Ю.И.Силенко, 1992; И.Ю.Литовченко, 1997). Такое существенное повышение уровня СРО липидов может привести к нарушению и в других органах. В частности, у животных возникает 100% поражение слизистой оболочки желудка язвообразованием, появление подслизистых кровоизлияний. После развития стресса у животных также увеличивалось содержание кортикостероидов в кровотоке, на фоне повышенного СРО в нем (Ю.И.Силенко, 1992).

Обследование больных, имеющих генерализованный пародонтит I степени развития, пребывающих в состоянии хронического эмоционального напряжения, также выявило тенденцию к углублению клинических проявлений заболевания в сравнении с больными, работающими в условиях сниженной стрессорной нагрузки. У них имело место ухудшение гигиены полости рта, увеличение распространенности воспалительных процессов в пародонте (индекс РМА  $68,6 \pm 1,5$  и  $63,0 \pm 2,2$  соответственно,  $p < 0,05$ ), увеличение проницаемости тканей пародонта (функциональная стойкость капилляров  $25,1 \pm 0,9$  и  $29,2 \pm 0,6$  соответственно,  $p < 0,01$ ).

Аналогичная тенденция была и у больных с генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (И.Б.Литовченко, 1997).

У этих больных достоверное повышение уровня общей коллагенолитической активности десен и ротовой жидкости, причем у женщин этот показатель был выше, чем у мужчин. Автор приходит к выводу, что хроническое эмоциональное напряжение усиливает процесс коллагенолиза, способствует деполимеризации основного вещества соединительной ткани пародонта (И.Ю.Литовченко, 1997). Кроме того, было обнаружено тесное корреляционное взаимоотношение уровня коллагеновой активности десен и ротовой жидкости с экскрецией оксипролина с мочой, что является доказательством повышенного катаболизма коллагена в тканях пародонта у больных.

Уровень СРО у больных с генерализованным пародонтитом лёгкой степени тяжести был достоверно выше у тех из них, кто находился в условиях хронического эмоционального напряжения. Локальные изменения показателей ПОЛ в ротовой жидкости, уровень ТБК-активных продуктов в ней и коллагенолитическая активность находятся в тесном корреляционном взаимоотношении, что позволило автору заключить о важности патогенетической связи между этими параметрами у больных пародонтитом.

Наконец, исследования индивидуально-типологических особенностей нервной регуляции у больных с генерализованным пародонтитом показали средний и высокий уровень общей тревожности. В группе работниц с хроническим эмоциональным напряжением установлено увеличение уровня общей тревожности в сравнении с работающими в обычных условиях (при лёгкой степени пародонтита на 28%, при средней степени - на 14%,  $P < 0,001$ ). Выявленные тесные корреляционные взаимосвязи между уровнем коллагеновой активности десен, ротовой жидкости, сыворотки крови и уровнем общей тревожности свидетельствуют о зависимости метаболических изменений при пародонтите от индивидуально-типологических особенностей нервной регуляции. (И.Ю.Литовченко и соавторы, 1992-1997).

ХЭБС у животных вызывает повышение тромбоцитактивных свойств тканей пародонта, что сопровождается усилением агрегации тромбоцитов. У животных развивается гиперкоагуляция и снижение фибринолиза (Ю.И.Силенко, 1992).

Во время ХЭБС происходит достоверное увеличение относительно содержания Т- и В-лимфоцитов, а также снижение титра IgG, что характерно и для пародонтита у людей. Вместе с тем, при хроническом стрессе наблюдалось повышение неспецифической резистентности (НСТ-тест возрос в 5 раз).

Таким образом, ХЭБС оказал более выраженное влияние на пародонт, чем ОЭБС. Более существенными оказались и деструктивные процессы в тканях пародонта и желудка. Появилась подвижность зубов, увеличилась резорбция костной ткани альвеолярного отростка. Возросли и гемореологические реакции. В частности, в желудке наблюдались более частые кровоизлияния, в тканях пародонта увеличивалась агрегация тромбоцитов. Последнее может быть связано со значительным усилением СРО (М.А.Алиев и соавторы, 1984; Grydlenski R., 1987). Для хронического стресса характерна неустойчивость сосудистого тонуса, усиление кровенаполнения сосудов вследствие дилатации, о чём свидетельствует увеличение реографического индекса и площади реограммы (Л.М.Тарасенко, 1985). Важную роль в их патогенезе может сыграть нарушение ферментативного звена. Экспериментально установлено повышение активности калликреина и других протеаз в десне человека и животных при воспалительнодистрофических формах поражения пародонта (Л.Д.Барабаш, 1987; Л.А.Хоменко, 1980).

Вместе с тем, наблюдается и значительная активация сериновых протеаз при ХЭБС, к которым относятся и факторы свёртывания крови. Об этом, в частности, свидетельствует развивающаяся гиперкоагуляция. Активность же фибринолиза в этих случаях резко снижается, что соответствует истощению его при длительном стрессе у крыс (Г.В.Андреев и соавторы, 1987).

Изменение этих реакций также можно связать с деструктивными проявлениями ХЭБС, увеличением разрушения клеточных мембран и появлением фосфолипидов с дальнейшей активацией фактора Хагемана, калликреина. Из

наших данных следует, что при ХЭБС развивается типичный ДВС-синдром, гиперкоагуляция, гиперагрегация, снижение активности антикоагулянтного звена (в частности антитромбина-III), угнетение фибринолиза. Все эти факторы способствуют тромбообразованию в микроциркуляторном русле особенно, это касается тканей пародонта, в результате чего в нём нарушается трофика, появляется кровоточивость.

Изучение некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета при ХЭБС у животных показало резкое возрастание Т- и В-лимфоцитов и снижение титра IqG. Увеличение Т- и В-лимфоцитов очевидно связано со снижением Т- и В-супрессоров, а Т-лимфоцитов - с повышением цАМФ. Снижение же титра IqG, по всей вероятности, связано с повышением титра аутоантител к тканям пародонта, которые мы зафиксировали в опытах и расходуется на образование циркулирующих иммунных комплексов, титр которых также значительно увеличивается при ХЭБС.

Одним из источников СРО при ХЭБС могут быть полиморфноядерные лейкоциты. Их активность значительно увеличена при стрессе, они инфильтруют ткани пародонта (Л.М.Тарасенко, 1985,1986; Ю.И.Силенко, 1992).

Оценивая характер реактивных изменений пародонта на действие ХЭБС следует отметить черты сходства с поражением околозубных тканей у больных пародонтитом (Н.Ф.Данилевский и соавторы, 1977).

Вытекающие из наших данных положения об ускорении инволюции пародонта в условиях хронического эмоционального напряжения, выпадение моляров и усиление резорбции костной ткани челюстей, можно рассматривать в качестве одного из доказательств представлений о сущности старения как накопления и повреждения на всех уровнях организации живого (Л.К.Обухова, Н.Г.Эмануэль, 1984).

Л.М.Тарасенко утверждает (1985-1996), что эмоциональный стресс участвует в регуляции метаболизма и репарации челюстных костей. Так, обследование больных с открытыми переломами челюстей показало, что наличие

психотравмирующей ситуации приводит к более длительному заживлению раны, протекающее с осложнениями.

Таким образом, ткани пародонта характеризуются высокой чувствительностью к стрессорным воздействиям, что проявляется деструкцией десны, нарушением гемоциркуляции, уменьшением содержания фосфора, усилением резорбции альвеолярного отростка челюстных костей и элиминации зубов. Степень выраженности повреждения пародонта при стрессе зависит от функционального состояния регуляторных систем организма (Л.М.Тарасенко, 1985; Л.М.Тарасенко, Ю.И.Силенко, 1987).

Исследования на моделях ОЭБС и ХЭБС показали, что ткани пародонта очень сильно подвержены действию СРО липидов, в них изменяются гемореологические свойства, что сопровождается нарушением микроциркуляторного гемостаза, тромбообразованием, развитием ДВС-синдрома, изменением состояния иммунитета, неспецифической резистентности. В конечном итоге эти процессы приводят к расстройству трофики тканей пародонта, аутоиммунным проявлениям, повышению антигенных свойств тканей пародонта, что сопровождается повышением титра IgG и повышением циркулирующих иммунных комплексов и являются хорошей почвой для развития пародонтита, симптомы которого так явно просматриваются при ХЭБС.

С нашей точки зрения, основные патогенетические механизмы стрессорного повреждения пародонта укладываются в следующую схему, отражающую цель причинно-следственных отношений с участием инициального механизма - активации ПОЛ и гемостаза (рис. 5).

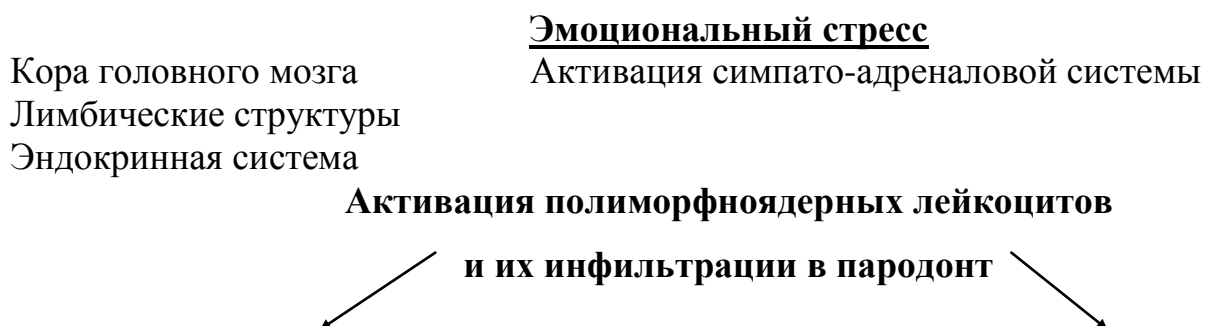




Рис. 5 Схема патогенетического действия стресса на пародонт

Вместе с тем, установлено, что симптомокомплексу паталогических изменений при стрессе противодействуют адаптационные реакции пародонта (Л.М.Тарасенко и соавторы, 1989). Это проявляется повышением антиагрегационной активности, препятствующей тромбогенезу и развитию гипоксии, замещением очагов резорбции костной ткани челюстей соединительной

тканью, что способствует сохранению опорной и жевательной функции пародонта. Адаптационную роль при стрессе играет также снижение продукции паратиреина, присущее стресс-синдрому, ослабляющее мобилизацию кальция из костной ткани (Л.М.Тарасенко, 1985).

Таким образом, ткани пародонта отличаются высокой чувствительностью к стрессорным воздействиям. Ведущими звеньями в повреждении пародонта при стрессе и инициации целого ряда паталогических реакций являются активация процессов СРО липидов и гемостаза, влекущих за собой целый симптомокомплекс изменений, направленных на регулирование гомеостатических функций в тканях пародонта.

В последние годы эта проблема стала ещё более сложной в связи с аварией на ЧАЭС, при которой имеет место как развитие хронического эмоционального напряжения, так и всех вытекающих отсюда последствий. Данная проблема требует отдельного подхода.

#### 3.2.4. Ионизирующее облучение, гемостаз и пародонт.

Ионизирующая радиация является одним из существенных экологических факторов внешней среды, особенно это касается населения на многих территориях Украины и других стран после аварии на ЧАЭС.

Действие ионизирующего облучения на биологические системы сопровождается радиолизом воды, органических соединений с образованием возбуждённых электрических состояний, ионов, радикалов, гидроперекисей, которые инициируют развитие свободнорадикальных реакций и деструкцию биологических полимеров. Это в свою очередь приводит к нарушению структуры биологических мембран клеток. Как и СРО липидов в общебиологических закономерностях повреждения, так и нарушение микроциркуляции в органах и тканях, обусловленное активацией внутрисосудистого свёртывания крови, тромбоцитарными агрегатами и микротромбами, может привести к дистрофическим изменениям в клетках разных тканей (В.П.Балуда, С.С.Хнычѐв, 1987; Г.Н.Сушкевич,1981).



При ионизирующем облучении различной интенсивности имеет место геморрагический синдром. Особенно он представляет угрозу для организма при лучевой болезни (А.К.Гуськова и соавторы, 1971; Н.А.Куршаков и соавторы, 1962; В.П.Балуда и соавторы, 1986). Среди животных, получивших облучение в различных дозах (от 2 до 4 и более Гр), чаще всего такой синдром наблюдали у морских свинок (В.П.Балуда, Г.Н.Сушкевич, 1971; В.П.Балуда и соавторы, 1986). Более детально этот процесс изучен Г.Н.Сушкевич (1981). Он, в частности, показал, что в первые сутки после облучения агрегационная активность тромбоцитов повышается, а в разгаре болезни резко снижается. Эти фазовые изменения агрегации тромбоцитов зависят от образования малонового диальдегида (МДА) и уровня ц-АМФ. Способность тромбоцитов образовывать МДА в процессе агрегации отражает функциональное состояние арахидонового каскада, активация которого ведёт к синтезу простагландинов и тромбоксанов - мощных проагрегантов и вазоконстрикторов (А.А.Кубатиев, С.В.Андреев, 1979). Таким образом, от уровня МДА возрастает агрегация тромбоцитов, МДА - это вторичный продукт ПОЛ. А в лучевых повреждениях ПОЛ занимает ведущее место в инициации гемостаза.

В обстоятельном обследовании Г.Н.Сушкевича (1981) при рассмотрении патогенеза лучевого геморрагического синдрома показано, что при нём возникают: внутрисосудистая активация всех звеньев системы гемостаза и взаимосвязанной с ним калликреин-кининовой системы; поражение сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза; фазовые изменения функционального состояния системы гемостаза в зависимости от поглощённой дозы облучения и вида животных.

Внутрисосудистое свёртывание крови ведёт к нарушению в системе микроциркуляции, обмену веществ, некрозам, множественным висцеральным инфарктам. Эти нарушения в системе микроциркуляции при облучении могут выполнять триггерную реакцию в патогенезе поражения органов и тканей и определять пёструю, разнообразную клиническую картину синдрома ДВС. Не случайно у погибших от лучевых повреждений и при экспериментальных лучевых

реакциях на вскрытии обнаруживают кровоизлияния в разные органы, некрозы, инфаркты (Н.А.Краевский, 1957; А.К.Гуськова и другие, 1971; В.Р.Балуда и соавторы, 1986). Все эти факторы свидетельствуют об активной роли системы гемостаза в поражении органов и тканей при ионизирующем облучении, не составляют в этом отношении исключения и ткани пародонта.

Экспериментальными и клиническими исследованиями, приведёнными нами выше, показано, что в патогенезе пародонтита главными факторами, вызывающими нарушения трофики пародонта являются СРО, изменения гемостаза, приводящие к ухудшению микроциркуляции. Эти же факторы имеют важное значение в изменениях функционального состояния и тканей пародонта при действии различных доз ионизирующего облучения. Подобное заключение основано на основе анализа детальных исследований (Ю.И.Силенко, 1992; Е.В.Хмель, 1996).

Ими установлено, что острое облучение в дозе 4,5 Гр (одноразовое, тотальное) вызывает целый ряд морфологических, биохимических и коагулологических изменений в организме в целом и в тканях пародонта. На 12-й день ими выявлено значительное повышение уровня вторичных продуктов пероксидации в крови и тканях пародонта. Увеличение генерации свободных радикалов ионизирующим облучением создавало в организме животных (морских свинок) неблагоприятные изменения метаболизма, увеличение нагрузки на все репарационные и компенсаторные системы. Так, в частности, авторы наблюдали снижение активности антиоксидантных ферментов в пародонте - СОД и каталазы. Так как биологические мембраны становятся вторым объектом лучевого повреждения после ДНК и хроматина клеточного ядра, а в их составе имеются фосфолипиды, являющиеся основным элементом тромбопластина, то и естественны изменения со стороны системы гемостаза.

Через 12 дней облучения увеличивалась коагуляционная активность крови и тканей пародонта. Интересным также является увеличение в этот период и фибринолитических свойств тканей пародонта. По-видимому, это связано с тем,

что ионизирующее облучение облегчало выход проактиваторов и активаторов плазминогена из повреждённых клеток тканей пародонта (Е.В.Хмиль, 1996).

При ионизирующем облучении в значительной мере изменяются и тромбоцитоактивные свойства тканей пародонта. В частности, автор отмечает снижение антиагрегационной активности в них, она связывает их с увеличением синтеза тромбоксанов и уменьшением образования простациклинов. Этот процесс зависит от увеличения количества эндопероксидов, которые являются субстратом для синтеза как тромбоксанов, так и простациклина, однако активность последних падает в тканях пародонта (В.П.Мищенко, Ю.И.Силенко, 1989).

При фракционном облучении в летальной дозе (6 Гр) наблюдались ещё большие изменения в первичных продуктах ПОЛ в крови и тканях пародонта. Обнаруженное увеличение первичных продуктов ПОЛ автор объясняет усилением функции стресс-реализующих систем, в результате чего количество продуктов ПОЛ начинает аутокаталитично расти после некоторого латентного периода, продолжительность лимитируется использованием резерва антиоксидантов.

В коагуляционном звене системы гемостаза у этих животных наблюдалось повышение тромбопластической активности плазмы и одновременное увеличение уровня антитромбина III. По-видимому, эти нарушения, как считает автор, связаны с количественными и качественными изменениями фибриногена, происходящими при облучении (В.П.Балуда, 1986).

В тканях пародонта происходили следующие изменения: повышение их прокоагулянтной активности и снижение фибринолитической, а также существенное возрастание проагрегационных свойств. По мнению автора это обусловлено повышением уровня ПОЛ в тканях пародонта и снижением в них активности АОФ, в частности, каталазы (Е.В.Хмиль, 1996).

Интересные исследования проведены на белых крысах при использовании малых доз ионизирующего облучения. Так, при суммарной дозе 0,5 Гр было обнаружено также повышение уровня ПОЛ и снижение активности АОФ как в

крови, так и в тканях пародонта (Е.В.Хмиль, 1996). Повреждение мембран клеток пародонта свободными радикалами привело к повышению коагуляционного потенциала этих тканей. Вместе с тем, наблюдалось угнетение процесса фибринолиза в них. В крови же этих животных обнаружены признаки снижения коагуляционных свойств крови (падение концентрации фибриногена, увеличивалось содержание ПДФ). Повидимому, это связано с тем, что все эти исследования были проведены на 12 день после облучения, которое продолжалось около месяца, и процессы адаптации к действию экстремальных факторов уже исчерпали свои возможности (Ф.З.Меерсон, 1986).

Наконец, Е.В.Хмиль в 1996 году приводит результаты исследований, в которых использовали влияние ионизирующей радиации в ещё меньшей дозировке (0,25 Гр). Оказалось, что даже такие дозы облучения тоже вызывают в организме животных определённые изменения изучаемых показателей. Так, было отмечено повышение уровня реакций СРО и снижение активности АОФ как в крови, так и в тканях пародонта. А это, в свою очередь, вызывало развитие гиперкоагуляции в тканях пародонта и значительное торможение фибринолиза. На фоне этих изменений у облучённых животных возрастала агрегационная активность тромбоцитов под влиянием тканей пародонта. Увеличение агрегации тромбоцитов может быть связано с деструктивными процессами в тканях пародонта, которые вызываются продуктами СРО липидов, а также активацией тромбоксана, синтез которого возрастает при усилении СРО. Изменение этих реакций может привести к появлению в кровотоке микротромбов и развитию гипоксии, которая вторично приводит к усилению ПОЛ в тканях пародонта.

В крови же у этих животных наблюдали увеличение гипокоагуляционных изменений, связанных с возрастанием антитромбиновой активности плазмы, появлением ПДФ и активацией фибринолиза. Не случайно, по-видимому, многие авторы при облучении животных, а также и в наблюдениях над людьми, описывают геморрагический синдром (А.К.Гуськова и соавторы, 1971; В.П.Балуда и соавторы, 1986). По всей видимости, надо согласиться с

обстоятельной точкой зрения Г.Н.Сушкевича (1981), который показал фазовость процесса гемостаза при облучении, вписывающуюся в понятие ДВС-синдрома.

Приведенные выше факты свидетельствуют о важной роли системы гемостаза в поражении отдельных тканей при ионизирующем облучении, в том числе, и тканей пародонта. Именно слабая антиагрегационная активность пародонта и высокие прокоагулянтные его свойства создают благоприятные условия для развития в нём локального ДВС-синдрома, лежащего в основе развития пародонтита.

Особенно повышен интерес к изучению влияния малых доз радиации на процессы ПОЛ, АОФ, гемостаза, а также выявление их взаимосвязи как у облучённых взрослых животных, так и их потомства.

Установлено, что изменения процессов ПОЛ и активности АОФ в крови изучаемых животных зависят от дозы и способа воздействия ионизирующего облучения. Воздействие на обоих родителей (самцов в суммарной дозе 1 Гр, а самок - 2 Гр) наиболее неблагоприятное сочетание, характеризующееся не только снижением рождаемости, но и снижением жизнеспособности рождающегося потомства - смертность крысят составила более 70% (Т.А.Крючко, 1998). В то же время воздействие той же дозы облучения только на самцов, практически не вызывает изменений показателей ПОЛ и АОФ у потомков. Под воздействием фракционного облучения в дозе 1 Гр на протяжении 5 недель в крови крысят повышается уровень спонтанного гемолиза эритроцитов, ТВК-активных продуктов, снижается активность каталазы и церулоплазмينا. Увеличение дозы фракционного облучения до 2 Гр сопровождалось достоверным снижением спонтанного гемолиза эритроцитов в сравнении с группой облучённых дозой в 1 Гр. Аналогичные изменения касались и АОФ.

Таким образом, фракционное облучение в суммарной дозе 1 Гр, воздействующее непосредственно на организм растущего животного, вызывает выраженную активацию процессов ПОЛ и снижение активности АОФ. Попытки

увеличения дозы до 2 Гр сопровождались развитием адаптационных процессов по некоторым изучаемым показателям.

Анализируя изменения, вызываемые фракционным облучением в суммарных дозах ещё более низких - 0,5 и 0,25 Гр на организм половозрелых животных, мы также отмечали значительные отклонения. Существенный рост ПОЛ отмечался в крови животных при дозе 0,5 и даже доза 0,25 Гр вызывала в крови животных активацию ПОЛ. Параллельно с активацией ПОЛ снижались показатели АОФ.

Аналогичные изменения выявлены нами при исследовании процессов ПОЛ и АОФ в тканях пародонта. Практически не наблюдалось изменений у потомков облучённых самцов за исключением СОД, снижающейся в тканях пародонта. Изменения, вызванные дозой 1 Гр, хотя и были менее характерны по сравнению с изменениями крови, но имели те же тенденции к возрастанию ПОЛ и снижению активности АОФ. Доза 2 Гр вызывала некоторое истощение этих процессов.

В крови даже потомков облучённых самцов выявляется тенденция к повышению коагуляционных свойств плазмы. Исследование изменений, вызываемых дозами 1 и 2 Гр показали активацию гемостаза. Дозы 0,5 и 0,25 Гр характеризовались снижением коагуляционного потенциала крови более выраженном при облучении в 0,5 Гр.

В тканях пародонта дозы 0,5 и 0,25 Гр вызывали напротив развитие гиперкоагуляции и усиление фибринолиза. Также активировались и тромбоцитоактивные свойства тканей пародонта.

Как показали наши исследования, далеко не все дозы облучения приводят к истощению активности АОФ с последующим развитием локальных и системных тромбгеморрагических состояний. Так, низкие дозы фракционного облучения в 0,25 и 0,5 Гр вызывали активацию процессов ПОЛ, некоторые снижения активности АОФ, но в крови животных наблюдалась гипокоагуляция. Хотя в тканях (в частности, пародонта) повышались коагуляционные и

активировались тромбоцитарные свойства, т.е. создавались условия для развития в них патологического процесса.

Наши исследования свидетельствуют, что опосредованное влияние малых доз радиации на состояние потомков может иметь различный эффект.

Наиболее неблагоприятная ситуация воздействия радиации на обоих родителей (самцы - 1 Гр, самки - 2 Гр), что приводит к нежизнеспособности рождающихся крысят. Воздействие той же дозы лишь на самцов индуцирует нарушение гемостаза, сохраняющееся у потомков I-го поколения. А воздействие таких же доз на растущий детский организм вызывает выраженные патологические сдвиги изучаемых показателей.

Все вышеприведенные сведения являются результатом экспериментальных исследований, выполненных на животных. Однако, у нас нет сомнений в том, что они могут быть в значительной мере отнесены и к человеку. Такое заключение основано на том, что появляются убедительные данные, полученные при исследовании больных, пострадавших при ликвидации аварии на ЧАЭС.

Так, И.С.Мащенко и Л.А.Климович (1996) приводят данные патогистологического изучения биопсийного материала слизистой оболочки дёсен у участников аварий ЧАЭС и переселенцев с радиационно опасных регионов Украины. Они показали, что у большинства обследуемых (89,5%) наблюдалось утолщение и чрезмерное ороговение эпителия, в отдельных случаях его утончение. Нарастание эпителия в соединительнотканые образования приводило к выраженному акантозу. В базальных отделах акантоничных выростов имели место, как правило, митозы. Иногда определяли очаги пигментации. Нарушение процесса ороговения проявилось также паракератозом.

Изменения в подслизистом слое отображали хронический продуктивный воспалительный процесс разной степени тяжести с густой лимфо-гистоцитарной инфильтрацией и пролиферацией фибробластов. Воспалительный пролиферат был преимущественно представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами, эозинофилами. Во многих образцах встречались участки дезинтеграции соединительной ткани по типу

мукоидного отёка; у 18,9% больных на фоне воспалительного инфильтрата констатировали склеротические изменения стромы. Эндотелий мелких сосудов набухший. В артериолах наблюдается пролиферация клеток адвентиции, местами гиалиноз, характерные явления эндоваскулита.

Авторы заключают, что выявленные патогистологические изменения, безусловно отображают уровень хронического облучения. Их комплексная интерпретация может использоваться для ранней диагностики, прогноза, оценки тяжести и эффективности лечения пародонтита у групп населения, которые пострадали вследствие аварии на ЧАЭС.

Тщательный анализ этих данных свидетельствуют о том, что обнаруженные автором патогистологические изменения в мягких тканях пародонта (дёснах) очень напоминают те, которые мы описывали ранее у животных при фтористой интоксикации, ОЭБС, ХЭБС и ионизирующем облучении.

Однако есть и прямые клинические исследования у больных с проявлениями генерализованного пародонтита у лиц, перенесших острую лучевую болезнь в результате катастрофы на ЧАЭС. Так, Б.А.Ревенюк (1996) в условиях стационара обследовал 30 человек, принимавших участие в ликвидации последствий аварий на ЧАЭС, находившихся в ночь на 26.04.86 г. в непосредственной близости от реактора (пожарные, военнослужащие, обслуживающий персонал станции). Всем им установлен диагноз острой лучевой болезни III степени тяжести.

В настоящее время на первый план у данного контингента больных выступает психосоматические расстройства, на фоне которых отмечаются ярко выраженные патологические процессы в полости, и особенно, в тканях пародонта. У всех обследуемых диагностирован пародонтит I-III степени тяжести с наличием периодов обострения длительностью 7-10 дней и частотой возникновения в среднем 1 раз в 2-3 месяца. Следует отметить, что на взаимосвязь частоты периодов обострения с общесоматическим статусом указывают более половины больных. Всё это сочетается с интенсивными кровотечениями из дёсен и



выраженным болевым синдромом. Отмечается также обнажение шеек корней зубов, наличие пародонтальных карманов с различной глубиной в области одного и того же зуба (от 2 до 6 мм), обилие над- и поддесневого зубного камня и мягкого зубного налёта, гноетечение из карманов, расхождение и выдвижение зубов из зубного ряда, подвижность зубов I-III степени тяжести.

Авторы далее отмечают, что 12 человек из 30 обследованных в течении первого года после аварии вынуждены были из-за сильной подвижности удалить от 10 до 12 зубов. Практически у всех больных при исследовании микрофлоры пародонтальных карманов были обнаружены дрожжевые грибки, кокки, спирохеты, лейкоциты. По их данным имеет место снижение местного иммунитета.

Л.А.Климовичем (1996) обследовано 47 больных пародонтитом в возрасте 32-48 лет, которые выполняли аварийно-восстановительные работы в чернобыльской зоне на протяжении 1986-1987 гг. У всех обследованных им отмечено достоверное снижение абсолютного и процентного содержания Т-лимфоцитов. На фоне Т-лимфопении имели место значительные нарушения в субпопуляционном составе Т-клеток - снижение количества активных, аутологичных и теофилинрезистентных Т-лимфоцитов, при увеличении уровня термостойких и тенденции к снижению теофилинчувствительных. Дисбаланс в соотношении Т-хелперов и Т-супрессоров показал низкое значение иммунорегуляторного индекса.

Автором обнаружена инертность Т-системы иммунитета. Снижение интенсивности миграции лейкоцитов под влиянием стрептококкового и стафилококкового аллергенов свидетельствует про значительную сенсбилизацию иммунокомпетентных клеток. Эти результаты, позволили автору сделать выводы, что под влиянием радионуклеидов в организме участников ликвидации аварии на ЧАЭС развиваются стойкие нарушения иммунной системы.

Как видим и эти клинические результаты во многом сходны с описанными нами ранее экспериментальными данными.

Наконец, мы хотели бы привести также данные, полученные при исследовании ликвидаторов аварии на ЧАЭС, которые имели разную дозу облучения (от 0,25 до 0,4 Гр). В анамнезе жизни этих людей были обнаружены заболевания нервной системы, а у некоторых и других систем, но все имели жалобы на быстрое поражение зубов, выпадение пломб, кровоточивость дёсен, которые появились после пребывания в зоне поражения (Ю.И.Силенко, М.В.Хребор, 1995-1999). Авторы, при изучении клинического состояния тканей ротовой полости выявили пародонтит разной степени тяжести. У тех больных, которые пользовались мостовидными протезами наблюдали нарушения тканей пародонта опорных зубов, что проявлялось наличием гиперемии дёсен, отёком, наличием пародонтальных карманов, оголением шеек зубов. Ими обнаружены дефекты зубных рядов в обследованной группе, получивших дозу облучения от 0,25 до 0,4 Гр: количество дефектов от 2,4 до 3,05, а количество отсутствующих зубов от 3 до 8.

Как показали исследования изменение клинического состояния у ликвидаторов аварии на ЧАЭС связано с высоким уровнем СРО-липидов крови. Так, увеличение ТБК-активных продуктов в группах ликвидаторов до инкубации было с большими дефектами зубных рядов и получивших дозу 0,25 Гр, а также в группе облучённых 0,4 Гр.

Наибольшие изменения МДА были в группе, облучённых в дозе 0,4 Гр. У них же наиболее существенно падало содержание СОД и церулоплазмينا в крови.

Кроме того, авторы обнаружили достоверное увеличение ПОЛ в ротовой жидкости в группе ликвидаторов, т.е. спустя 10 лет после облучения показатели ПОЛ оставались высокими.

Анализ реакций гемостаза у данной категории людей показал, что у них имеет место активация этого процесса. Ротовая жидкость, полученная у этих пациентов, также обладала выраженной прокоагулянтной и антифибринолитической активностью. Все эти изменения могут привести к нарушению гемореологических показателей крови и трофики тканей ротовой полости. Это нашло подтверждение при оценке реопародонтограмм у данных

пациентов. Авторами установлено, что наименьшее кровенаполнение тканей протезного ложа было у ликвидаторов аварии на ЧАЭС с дозой облучения от 0,25 до 0,4 Гр.

Таким образом, увеличение процессов ПОЛ липидов крови и ротовой жидкости у ликвидаторов аварии на ЧАЭС обуславливает существенные нарушения состояния активности АОФ, что приводит к выраженным сдвигам гемокоагулирующих свойств крови и ротовой жидкости. А это, как считают авторы, в свою очередь приводит к ухудшению кровоснабжения тканей пародонта и усиливает степень атрофических процессов в нём, что существенно затрудняет протезирование.

Кратко механизм этих реакций может быть представлен в виде следующей схемы (рис.6).

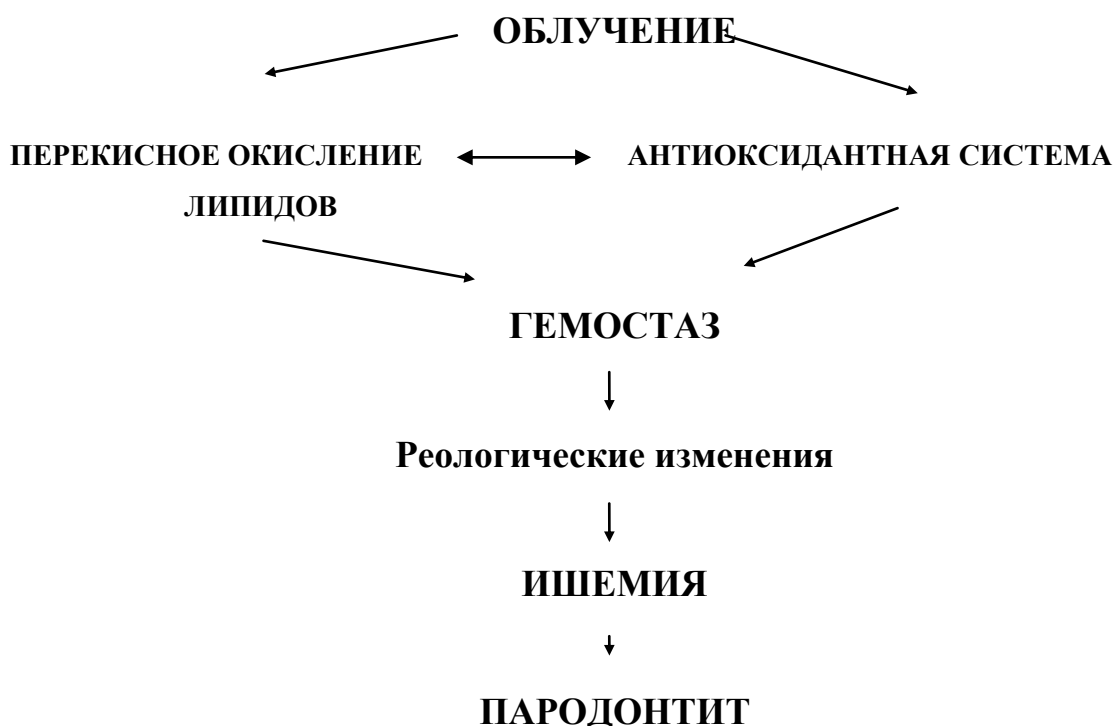


Рис. 6. Механизм развития пародонтита при облучении

### 3.3. Гемостаз и структурно-функциональное состояние тканей пародонта при его патологии

#### 3.3.1. Гемостаз и спонтанный пародонтит

Среди крыс, содержащихся в условиях вивария, на основании клинического заключения (гиперемия, отёк, цианоз, распространяющиеся на альвеолярную часть десны, кровоточивость, промежутки между зубами, конвергенция зубов, их патологическая подвижность, патологические зубодесневые карманы, заполненные пищей) отбирали животных со спонтанным пародонтитом.

Проведёнными нами морфологическими исследованиями тканей пародонта у крыс со спонтанным пародонтитом установлено: в поверхностном слое обширные участки гиперплазии и десквамации эпителиоцитов. Есть области с широкими слоями ороговения. Нередко под эпителиальным пластом видны обширные области внешнего кровоизлияния. В шиповатом слое много клеток с пикнотическими ядрами. Видны очаги некроза указанных клеток (микрофото 3.3.1.1).

Микрофото 3.3.1.1. Эпителий десны крысы. Очаги некроза и десквамации поверхностных слоёв. Ок. 6,3. Об. 25. Окраска: гематоксилин - эозин.

В соединительнотканых сосочках наблюдается многообразие клеточных форм, хорошо выражена инфильтрация мононуклеарами капиллярная сеть расширена, отмечаются периваскулярные отёки (микрофото 3.3.1.2.).

Микрофото 3.3.1.2. Дезорганизация соединительнотканной основы десны крысы.  
Ок. 6,3. Об. 25. Окраска: гематоксилин - эозин.

Встречаются одиночные жировые клетки небольшого размера. Тучные клетки в большом количестве обнаружены в соединительно-тканной основе десны. Особенно много их вблизи кровеносных сосудов и на некотором удалении от них. Часть тучных клеток гипертрофированна, содержит большое количество тёмноокрашенных гранул. Однако, большинство мастоцитов находится в стадии дегрануляции.

Объективно: у животных десна отёчна, цианотична, кровоточивость отмечалась у 100% животных, гноетечение - у 95%. У всех животных были обнаружены патологические зубодесневые карманы и определена подвижность зубов II - III степени.

Таким образом, при спонтанном пародонтите наблюдаются резко выраженные деструктивные процессы с нарушениями микроциркуляции. Такая реакция вполне могла быть связана с изменениями процессов СРО липидов. И действительно, в мягких тканях пародонта наблюдалось достоверное повышение уровня ТБК-активных продуктов и накопление МДА, а также снижение активности СОД. Одновременно с локальной активацией ПОЛ пародонта имело место сходное изменение этих реакций в крови животных. В частности, значительно увеличился спонтанный гемолиз эритроцитов, уровень ацилгидроперекисей и накопление МДА. Однако, в крови наблюдалось достоверное повышение церулоплазмينا.

Полученные нами результаты (Ю.И.Силенко, 1990-1992) подтверждают, что при спонтанном пародонтите наблюдается повышение реакций СРО липидов в тканях пародонта и в крови. Известно, что для пародонтита патогномоничны сосудистые расстройства, которым отводится ведущая роль в развитии заболевания (А.И.Евдокимов, 1975; А.А.Прохончуков и соавторы, 1977).

При спонтанном пародонтите наблюдается увеличение агрегации тромбоцитов под влиянием тканей пародонта. Повышение агрегации тромбоцитов, обусловленное тканями пародонта, свидетельствует о поступлении в микроциркуляторное русло веществ, усиливающих агрегацию тромбоцитов, среди которых наиболее сильным индуктором является тромбоксан, синтез которого значительно возрастает при повышении СРО липидов (О.К.Гаврилов, 1981; Monden K. et.al., 1989; Nordoy A., 1981). Так происходит смещение равновесия в системе ферментов - простагландин - тромбоксансинтетаза в сторону повышения активности последней (Sadoshima S. et.fl., 1989).

Повышение агрегации тромбоцитов также может быть связано с деструктивными процессами в тканях пародонта и появлением коллагена, увеличивающего эти реакции, кроме того, сами продукты СРО являются индукторами агрегации (А.Б.Самаль и соавторы, 1990). Изменение всех этих реакций может привести к появлению в кровотоке микротромбов и развитию гипоксии, которая вторично приводит к увеличению СРО.

При спонтанном пародонтите мы наблюдали резко выраженную гиперкоагуляцию, появление в кровотоке продуктов деградации фибрина и растворимых фибрин - мономерных комплексов. На этом фоне снижалась активность естественных антикоагулянтов (антитромбина - III) и фибринолитической системы.

Всё представленное выше даёт нам основание сделать следующее заключение: при пародонтите у крыс развивается диссеминированное свёртывание крови (ДВС) в фазе гиперкоагуляции. Появление указанного состояния связано с воспалением, которое наблюдается у животных в ответ на активацию СРО. Возрастание СРО приводит к активации свёртывания крови и усугублению тех патологических процессов, которые развиваются в пародонте. Вместе с тем, по данным В.С.Иванова и П.П.Беликова (1985) у больных при пародонтите появляются в кровотоке ПДФ, что указывает на присутствие активного тромбина.

На основании лабораторных и клинических наблюдений Б.И.Кузник и соавторы (1989) приходят к заключению о развитии при пародонтите локального тромбогеморрагического синдрома. С большой степенью вероятности можно предположить, что у больных с патологией пародонта эти сдвиги обусловлены как функциональными, так и органическими изменениями сосудистой стенки.

Спонтанный пародонтит у крыс сопровождается резким увеличением неспецифической резистентности организма. В частности, мы наблюдали увеличение активности полиморфно-ядерных лейкоцитов. Как было установлено нами ранее с помощью морфологических исследований, при пародонтите выражена инфильтрация этими клетками тканей пародонта, увеличено их количество при смыве из полости рта, что соответствует данным и других авторов (Н.Ф.Данилевский и соавторы, 1987; 1988).

Увеличение значений НСТ-теста свидетельствует о “дыхательном всплеске” нейтрофилов, который наблюдается при воспалении пародонта. Так, по данным В.Н.Галанкина (1990) в норме активировано 13% нейтрофилов, при лёгком течении воспаления до 67%, при остром воспалении происходит “истерика” нейтрофилов, они гиперактивируются, “обстреливают” активным кислородом окружающие клетки, захватывают плазменные белки и бактерии. При этом происходит поражение клеток пародонта. Хроническое течение воспаления может быть связано с первичным генетическим дефектом, либо со вторичными изменениями полиморфно-ядерных лейкоцитов или отсутствием сывороточных факторов комплемента.

Можно предположить, что гиперактивация нейтрофилов при пародонтите делает их функцию недостаточной в отношении патогенной микрофлоры, а для тканей пародонта является фактором окислительной деструкции.

Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов наблюдается при пародонтите и зависит от тяжести патологического процесса (Н.Ф.Данилевский, Г.Н.Вишняк, 1977; И.А.Быкова и соавторы, 1985; В.С.Иванов, 1989). Вместе с тем, угнетается активность макрофагов, которым отводится основная роль в реактивности организма (В.Т.Фурса, 1971).

У больных пародонтитом наблюдается повышенная проницаемость нейтрофилов, которая увеличивается при контакте с сосудистым антигеном значительно больше, чем с десневым. Это свидетельствует о наличии при заболевании тканей пародонта цитоаллергического и агломерационного эффекта, обусловленного взаимодействием сенсibilизированных нейтрофилов сосудистыми и десневыми антигенами (В.С.Иванов, 1989).

Для спонтанного пародонтита также характерно снижение Т- и В-лимфоцитов, IgG, резкое повышение титра аутоантител к тканям пародонта и увеличение циркулирующих иммунных комплексов (Ю.И.Силенко, 1992).

Результаты других авторов (И.С.Мащенко, 1980; Т.П.Иванюшко и соавторы, Л.В.Дерейко, 1984; А.М.Заверная и соавторы, 1984; В.Н.Исаев и соавторы, 1984; Т.Ф.Катурова и другие, 1984; И.Н.Ларионов и другие, 1984; А.И.Райда, 1996; Л.М.Тарасенко, 1996; Т.М.Стрельченя, 1999 и многие другие) также свидетельствуют о снижении иммунитета при пародонтите, в частности, установлено, что у больных с патологией пародонта изменяется величина циркулирующего пула иммунокомпетентных клеток, а также миграционная способность клеток крови с одновременным увеличением Т- и В - лимфоцитов капиллярной крови пародонта (И.М.Жяконис, 1982; И.М.Жяконис и соавторы, 1983-1985). Выявленная высокая миграционная активность лейкоцитов крови, особенно лимфоцитов, свидетельствует о повышении миграции этих клеток в зону патологического процесса в пародонте.

Перераспределение иммунокомпетентных клеток, т.е. снижение содержания Т - лимфоцитов венозной крови и увеличение его, а также В - лимфоцитов в капиллярной крови пародонта указывает на участие Т- и В - клеточных звеньев иммунной системы в патогенезе данной патологии. Мы также наблюдали инфильтрацию тканей пародонта лимфоцитами, что соответствует данным Ж.К.Лопунова и соавторов (1989).

Деструктивные процессы, которые наблюдаются при пародонтите, связаны с различными факторами. В работе А.А.Заварзина (1976) обсуждаются данные о том, что фибробласты могут выделять не только структурные белки и



мукополисахариды, но и лизосомальные ферменты. Эти ферменты, действующие на коллагеновые структуры, обнаружены и в других клетках соединительной ткани, в частности, макрофагах. По имеющимся сведениям, коллагенолитический фермент, действующий в нейтральной и щелочной среде, содержится в гранулах полиморфноядерных лейкоцитов.

Нейтральная лизосомальная протеаза, полученная из гранулоцитов, активно лизирует базальные мембраны эпителия (Janoff D. et. al., 1986).

По данным Н.А.Кодолы и соавторов (1980) тучные клетки концентрируются вблизи активно функционирующих и деградирующих капилляров, а также на участках расположения коллагеновых и нервных волокон. Эти данные подтверждают, что тучные клетки могут секретировать непосредственно в кровоток (Н.Г.Храпова, 1975). Если учесть, что в тучных клетках содержатся такие биологически активные вещества, как гистамин, гепарин, а также факторы, активирующие тромбоциты (Camussi G. et. al., 1983), влияющие на проницаемость капилляров и свёртываемость крови, то можно полагать, что наблюдаемые изменения структуры и функции капилляров частично обусловлены нарушениями гуморальной регуляции, вызванной дисфункцией тучных клеток.

Резкая активность лизосомальной системы различных клеток собственного слоя при пародонтите может обуславливать гиперпродукцию протеаз, способных в данных условиях осуществлять деструкцию ряда структур десны, в том числе и капилляров. Последнее может сопровождаться нарушением проницаемости стенки капилляров и кровоточивостью дёсен. В пользу этого предположения свидетельствуют экспериментальные данные некоторых авторов (Hunt R. et.al., 1974; Kozlowska K. et. al., 1977; Schlessinger I. et.al., 1977) о том, что протеолитические ферменты разрушают поверхностный слой клеток, действуя в первую очередь на гликопротеины.

При спонтанном пародонтите у крыс мы наблюдали увеличение показателей неспецифической резистентности организма, о чём свидетельствует

повышение НСТ - теста, что является дополнительным источником СРО липидов и активации свёртывания крови (Ю.И.Силенко, 1992).

Таким образом, развитие гиперкоагуляции и гипофибринолиза с появлением в кровотоке ПДФ, с одной стороны, дают основание для заключения о том, что при спонтанном пародонтите у крыс развивается ДВС-синдром в стадии гиперкоагуляции. Результаты же исследований СРО, иммунитета и неспецифической резистентности организма, с другой стороны, ещё раз убеждают нас в том, что в генезе пародонтита лежит взаимоотношение между всеми этими процессами. В последние годы чаще всего из этих звеньев патогенеза в работах различных авторов упоминаются изменения СРО липидов и активности АОФ (И.В.Сидоренко, 1994; Н.В.Розколуца, 1995; Е.В.Титаренко, 1996; Л.М.Тарасенко, 1996; Т.М.Стрельченя, 1999 и многие другие), а также нарушения иммунных процессов (О.В.Серова, 1994; Л.М.Тарасенко, 1996; И.А.Падалка, 1996; Л.А.Климович, 1996; А.И.Райда, 1996; А.В.Самойленко, 1996; Т.М.Стрельченя, 1999 и многие другие).

Определённое значение в патогенезе пародонтита играют аутоимунные механизмы (А.М.Каминской, 1964; И.С.Мащенко, 1980-1990; Э.В.Бельчиков, 1983 и другие). К решению этой проблемы мы также решили подойти с изучением всех вышеперечисленных патогенетических звеньев на примере экспериментального адьювантного пародонтита.

### 3.3.2. Гемостаз и адьювантный пародонтит.

Адьювантный пародонтит у крыс воспроизводили по методике Каминского (1964), иммунизируя животных гомологичной тканью пародонта в смеси с адьювантом Фрейнда в соотношении 1:1. Курс состоял из четырёхкратного введения смеси в дозе 0,2 мл на животное с недельным интервалом. Иммунизация не приводила к изменению развития и поведения крыс. Через месяц после иммунизации у подопытных животных возникали характерные изменения для пародонтита у человека. Они проявлялись в виде резорбции

альвеолярной кости, образования десневых карманов, подвижности и выпадения зубов.

Морфологическими исследованиями установлено, что в эпителиальном слое десны наблюдаются участки гиперплазии. В шиповатом слое встречаются клетки с ядрами, находящиеся в состоянии пикноза, видны единичные микронекрозы. В соединительнотканной основе пародонта выявляется хорошо выраженная сеть гемимикроциркуляторного русла. Эндотелий капилляров и более крупных сосудов выглядит набухшим, просвет сосудов расширен. Волокнистые структуры не имеют чёткой ориентации (микрофото 3.3.2.1.).

Микрофото 3.3.2.1. Эпителий десны крысы, микронекрозы.

Ок. 6,3. Об. 25. Окраска - гематоксилин-эозин.

Микрофото 3.3.2.2. Десна крысы, инфильтрация мононуклеарами, периваскулярный отёк. Мастоциты. Ок. 6,3. Об. 25. Окраска - гематоксилин-эозин.

Наблюдается круглоклеточная инфильтрация соединительной ткани десны, преимущественно лимфоидными и плазматическими клетками. Количество тучных клеток увеличено, они собраны в группы. Среди мастоцитов определяются как дегранулированные формы, так и клетки, сохранившие гранулы (микрофото 3.3.2.2.).

Таким образом, морфологическая картина экспериментального адьювантного пародонтита характеризуется резко выраженными деструктивными процессами и нарушением микроциркуляции. Клиническая картина проявляется симптомами, характерными для пародонтита.

Изучение процессов перекисного окисления липидов в тканях пародонта показало, что при данной патологии модели пародонтита они резко повышаются. Так, в крови зарегистрировано увеличение гемолиза эритроцитов и ТБК - активных продуктов. Ещё более значительно увеличивался уровень реакций СРО липидов в тканях пародонта. Одновременно мы наблюдали снижение активности АОФ (СОД и каталазы) в крови и тканях пародонта и возрастание в плазме активности церулоплазмينا, свидетельствующее об активной фазе воспаления.

К усугублению тяжести развивающегося процесса привело и изменение агрегатного состояния крови. В частности, мы зарегистрировали значительную активацию тромбоцитов под влиянием тканей пародонта. Этот процесс тесно связан с ПОЛ, которое в обычных физиологических условиях обеспечивают синтез простагландинов разнонаправленного действия.

При любых повреждениях равновесие в этой системе нарушается, адгезия тромбоцитов к субэндотелиальным структурам происходит очень быстро и обычно завершается в первые 10 секунд после повреждения сосудов. Далее в связи с их агрегацией, “реакцией освобождения” происходит активация и коагуляционного гемостаза. Вследствии агрегации тромбоцитов высвобождаются тромбоцитарные и адсорбированные плазменные факторы свёртывания крови, активируется система кининоген-кинин. Начинается активация “каскада” свёртывания, образуется тромбин и замыкается круг “аутоиммунизация,

пероксидация, гемостаз” (В.П.Мищенко, 1975-1998; В.П.Мищенко, Г.А.Лобань-Черета, 1989; Van Werschi. et.al., 1990).

Активация всех этих реакций приводит к развитию гиперкоагуляции, появлению в кровотоке ПДФ и резкому ингибированию фибринолиза. Т.е. при адьювантном пародонтите возникает опасность развития ДВС-синдрома, в первую очередь за счёт активации СРО липидов, затем гипеагрегации, гиперкоагуляции, снижения фибринолиза. В конечном счёте это может привести к нарушению проницаемости сосудистой стенки и возникновению симптомокомплекса пародонтита: кровоточивости, кровоизлияниям, тромбозу, склерозу, воспалению.

Изучение некоторых показателей иммунитета при адьювантном пародонтите свидетельствует об их значительном ингибировании. Об этом свидетельствует снижение относительного содержания Т- и В - лимфоцитов в центральном кровотоке неспецифической резистентности организма.

Выявленная иммунопатология играет несомненную роль в воспалительно-деструктивном процессе. Нами установлено снижение содержания IqG, он является основным иммуноглобулином при пародонтальных заболеваниях (В.С.Иванов, 1989), имеет местное и сывороточное происхождение. Вместе с тем, установлен факт повышения содержания аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов. Очевидно, снижение IqG связано с его потреблением на формирование иммунных комплексов.

По всей вероятности, пародонтит можно отнести к иммунологически обусловленным заболеваниям с характерным относительно медленным, но активным течением.

Повреждение клеток и тканей пародонта может происходить несколькими путями: реакции гиперчувствительности при наличии сенсибилизации к чужеродным белкам; цитотоксичность воздействий иммунных реакций, при которых роль специфического антигена исполняет тот или иной компонент клетки; при повышении реакций СРО.

На этом фоне может увеличиваться патогенность микрофлоры и это приводит к усилению патогенного эффекта в пародонте.

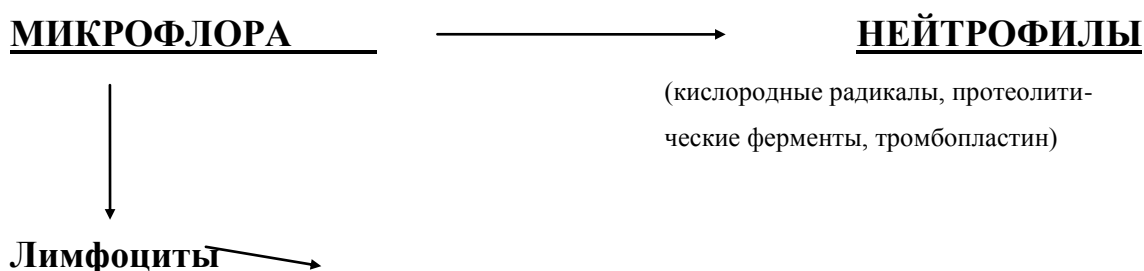
Таким образом, развивающийся аутоиммунный пародонтит во многом сходен со спонтанным, описанным нами выше у животных. Это подтверждается и морфологическими исследованиями, доказывающими усиление деструктивных процессов в тканях пародонта.

Всё вышеизложенное даёт нам основание предложить следующую гипотетическую концепцию развития пародонтита. Полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги, мигрируя через ткань десны, десневые карманы, периодонт в полость рта, реагируя на хемотаксические факторы (микроорганизмы, микробные токсины и т.д.) вызывают альтерацию собственных тканей (за счёт усиления процессов СРО, протеолиза). Следует отметить, что микробные антигены могут образовывать с тканями пародонта комплексные антигены ( даже с большей антигенностью). Нейтрофилы и макрофаги презентируют атакуемый объект, посредством обработки активными формами кислорода (в большей степени нейтрофилы), усиливая цитотоксический эффект иммунокомпетентных клеток. Разрушение клетки в этом случае индуцирует аутоиммунный ответ (путём повышения титра антител и концентрации иммунных комплексов). Появившиеся крупномолекулярные иммунные комплексы не элиминируются мононуклеарными клетками, их увеличивающаяся концентрация усиливает как собственное повреждающее действие, так и повышает клеточную и комплементарную цитотоксичность. Все события разворачиваются следующим образом: концентрация иммунных комплексов зависит от скорости образования и скорости удаления системой мононуклеарных фагоцитов. Комплексы, образованные при избытке антител, имеют большие размеры, нерастворимы, быстро подвергаются фагоцитозу (Cohrane C. et.al., 1973; Roter U., 1981; Sedlacek H, 1980). Иммунные комплексы очень малых размеров не локализуются в тканях, не вызывают повреждений и не фагоцитируются макрофагальной системой (Albini B., 1982).

Биологически активные комплексы способные активировать комплемент по классическому и альтернативному пути (Augener W. et.al., 1971; Ritz E., 1980), вызывающие воспаление, полностью нерастворимы, имеют промежуточные размеры. Они плохо удаляются из кровотока мононуклеарными фагоцитами. Снижение элиминации иммунных комплексов может быть следствием недостаточной функции системы мононуклеарных фагоцитов в случае блокады клеточных рецепторов иммунными комплексами (Strucr H., 1984). Элиминация иммунных комплексов и иммуноглобулинов, осуществляемая системой мононуклеарных фагоцитов зависит от взаимодействия с рецепторами. Взаимодействие агрегированных иммуноглобулинов и иммунных комплексов с нейтрофилами приводит к их дегрануляции. При этом в среду освобождаются протеолитические ферменты, пептиды, что приводит к увеличению сосудистой проницаемости, стимуляции тучных клеток, выделению тромбопластина, гиперкоагуляции. За счёт фиксации иммунных комплексов в базальной мембране и в результате прямого и опосредованного (нейтрофилы, макрофаги, популяции лимфоцитов и комплемент) цитотоксического действия происходит активация калликреин-кининовой системы (Л.Д.Барабаш, 1987; К.Н.Веремеенко и соавторы, 1988), фактора Хагемана, контактных и протеолитических систем организма, что ведёт к развитию локального тромбгеморрагического синдрома (Ю.И.Силенко, 1991).

Эти факторы приводят к развитию воспаления, исходом которого является деструкция (нарушение структуры коллагена, резорбция кости и т.п.), пролиферация и склеротические изменения.

В простейшем виде участие этих факторов в развитии пародонтита можно представить себе в виде следующей схемы (рис. 7).



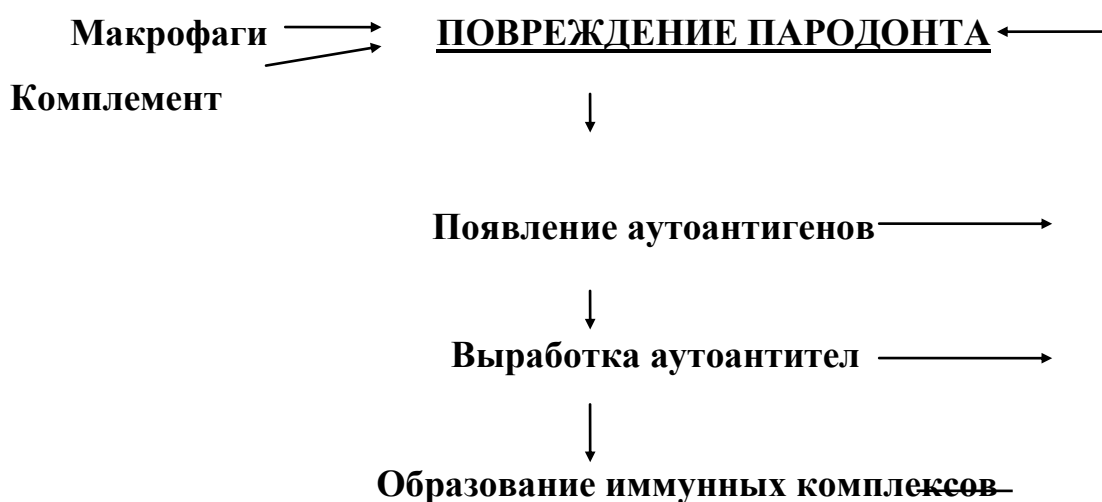


Рис. 7. Некоторые звенья патогенеза аутоиммунного пародонтита.

Таким образом, в тканях пародонта интактных животных и человека уровень реакций СРО липидов намного выше, чем в крови. В связи с этим пародонт является менее защищённым по отношению к воздействию ПОЛ, чем другие ткани организма. Это очевидно является причиной высокой подверженности тканей пародонта патологическим процессам. СРО способствует окислительной деполимеризации мукополисахаридов и старению коллагеновых структур (Neidermuller H., et.al., 1984; Struck H., 1984; Monboisse et.al., 1984, 1987).

СРО приводит к деструкции мембран клеток, увеличению их проницаемости и попаданию в кровоток фрагментов мембран, в частности, фосфолипидов, обладающих тромбoplastическими свойствами. СРО принимает участие в активации синтеза индукторов агрегации - эндоперекисей, простагландинов, тромбоксанов и ингибировании простагланцина.

Локальные нарушения гемостаза ведут за собой выпадение волокон фибрина в цитоплазме эндотелия и перекапиллярных пространствах, что нарушает процессы проницаемости капиллярной стенки, а фибрин затрудняет обмен между тканями и кровью. Не только облитерация, атероматоз, склероз, но и тромбоз (а он лежит в основе развития всех этих явлений) приводит к нарушениям микроциркуляций и усилению деструкции тканей пародонта. Способствует тромбозу и образуемые иммунные комплексы, даже при наличии интактной



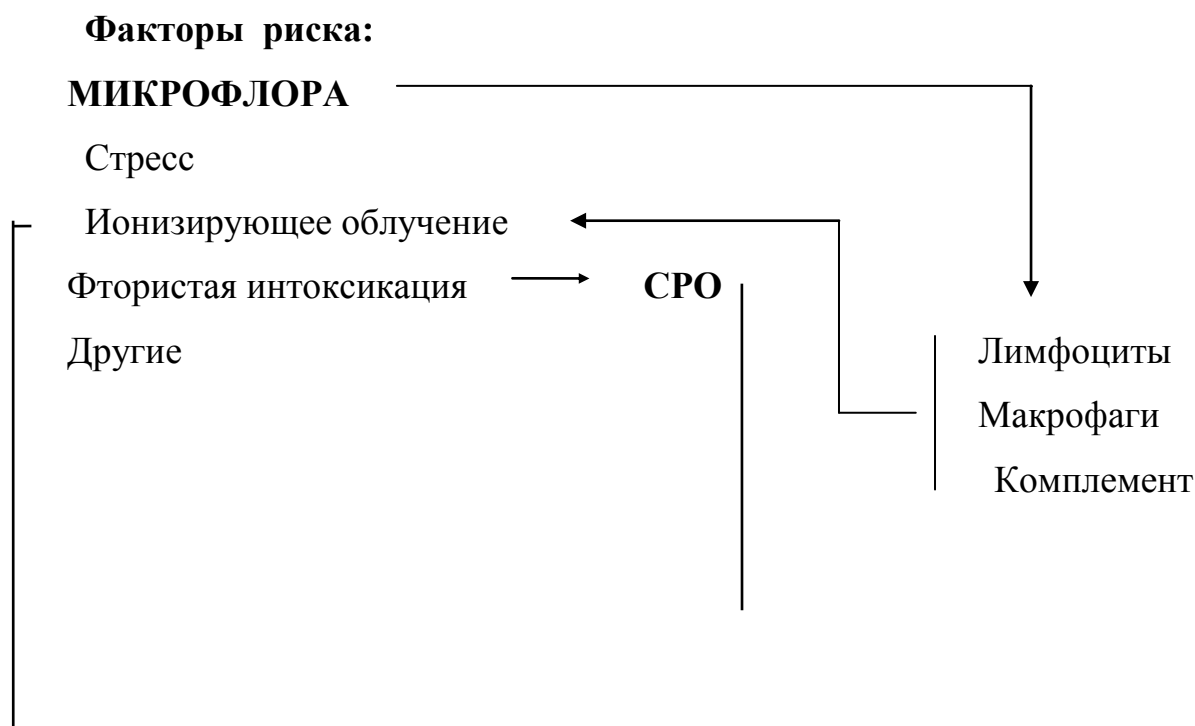
системы комплемента. В результате тканевого повреждения происходит воспаление.

При инкубации с иммунными комплексами тромбоциты способны освобождать серотонин, гистамин, факторы свёртывания, что больше способствует агрегации и гемостазу и, в конце концов, приводит к развитию ДВС-синдрома.

Биологически иммунные комплексы активируют комплемент, вызывают воспаление, дегрануляцию нейтрофилов. В среду освобождается ферменты, вызывающие новый круг тех же реакций. В результате развивается внутрисосудистая коагуляция и воспаление.

В качестве возможной причины, изменяющей антигенные свойства клеток пародонта является экзогенный фактор, в частности, повреждающее действие микроорганизмов. В силу этого, в тканях пародонта происходят процессы с аутоиммунным компонентом чаще, чем в других органах и тканях организма.

Всё это ещё раз демонстрирует тесное взаимоотношение различных факторов патогенеза пародонтита, среди которых процессу гемостаза уделяется не последнее место (рис. 8.). Он настолько взаимосвязан с повреждающими факторами пародонта, что без его учёта решение проблемы лечения пародонтита невозможно.



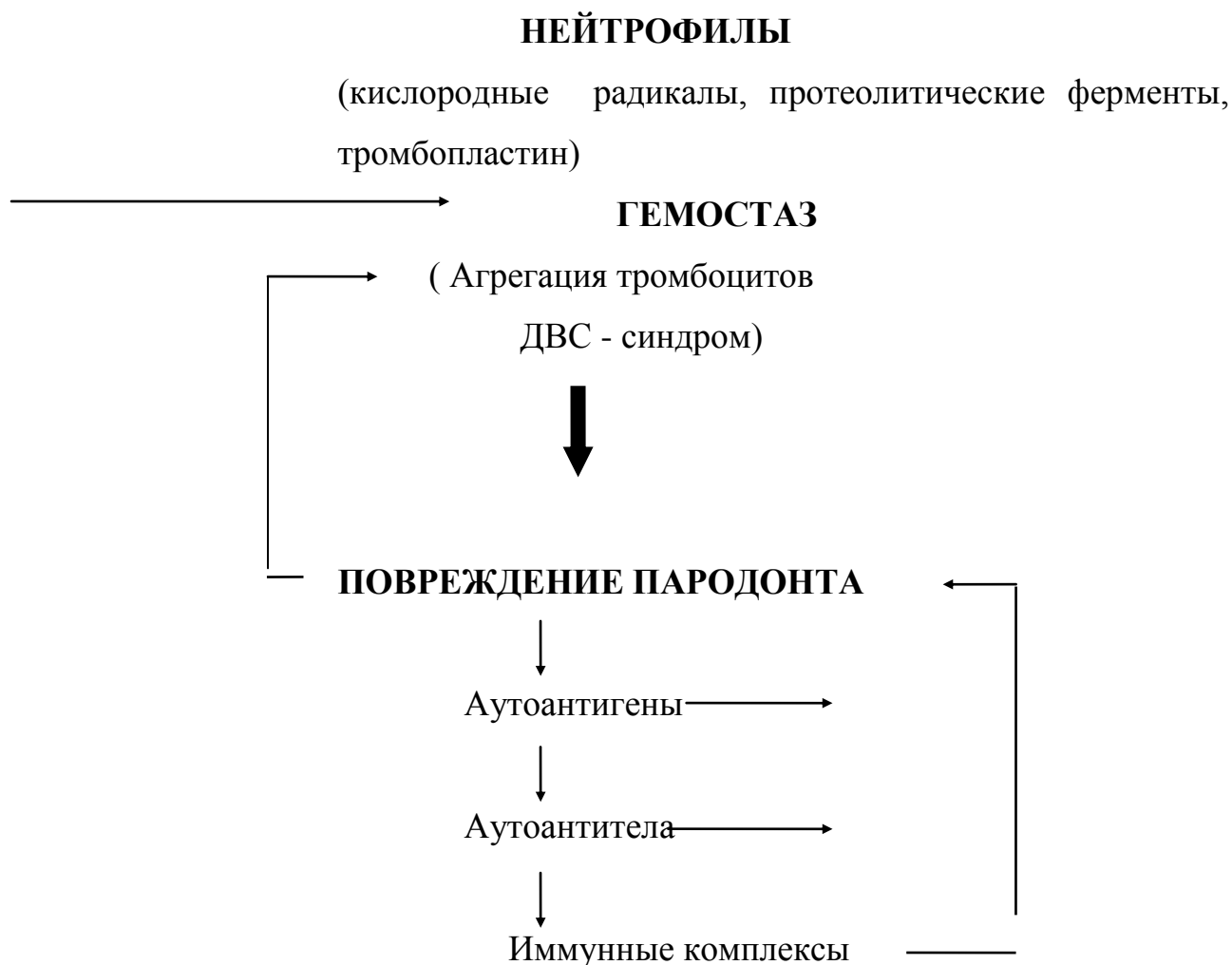


Рис. 8. Значение гемостаза в патологии пародонта.

#### Глава 4 ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАРОДОНТИТА

Из предыдущей главы следует, что при рассмотрении патогенеза пародонтита (несмотря на многочисленные его варианты) мы можем выделить три главных момента: активация СРО, гемостаза и нарушение иммунитета. Любые остальные позиции, так или иначе будут сведены к этим трем основным компонентам, тем более если учесть, что они находятся в теснейшем взаимодействии между собой (Б.И.Кузник и соавторы, 1981-1996; В.П.Мищенко и соавторы, 1981-1998).

Поэтому попытка осуществлять терапию болезней пародонта, влияя только на одно из этих звеньев весьма проблематична. К сожалению, в большинстве случаев, так и поступают.

Исходя из того, что одним из ведущих факторов повреждения тканей пародонта является СРО липидов в них, многие авторы прибегли к блокированию этой реакции применением препаратов антиоксидантного действия. Так, Н.Ф.Данилевский и соавторы (1981), изучая особенности гемомикроциркуляции тканей пародонта у 80 больных (острый катаральный гингивит, острый язвенно-некротический гингивит, хронический катаральный и гипертрофический гингивит) пришел к выводу о необходимости введения в комплекс лечения не только ангиопротекторов, но и витаминов антиоксидантного действия.

Г.Н.Варава и соавторы (1981) с целью установления основных звеньев патогенеза заболеваний пародонта и разработки адекватных методов терапии провел экспериментальные (на 220 животных) и клинические (на 102 больных) исследования, в результате которых пришел к выводу о том, что важнейшим звеном патогенеза нарушений пародонта является усиление реакций ПОЛ и снижение активности АОФ. На основании полученных данных ими также рекомендовано включать в средства терапии витамины (С, А и Е).

Проблема витаминной недостаточности в тканях пародонта неоднократно привлекала исследователей. Так, Г.Ф.Лещук и соавторы (1981) провели экспериментальные исследования на 22 собаках, при микроскопии в здоровой десне гранулы аскорбиновой кислоты обычно выявлялись в незначительном количестве в цитоплазме клеток эпителиального слоя подэпителиальной соединительной ткани. При хроническом воспалении десны гранулы аскорбиновой кислоты отсутствовали. После электрофореза 5% водного раствора аскорбиновой кислоты препарат в значительных количествах накапливается в поверхностных слоях эпителия, в клетках базального слоя цитоплазма полностью выполнена гранулами этой кислоты. На основании проведенных исследований авторы рекомендуют использовать метод фонофореза аскорбиновой кислоты при лечении воспалительных процессов в пародонте.

А.В.Борисенко (1981) провел клинико-лабораторное изучение лечебной эффективности быстротвердеющей лечебной повязки, содержащей комплекс витаминов А, Е и К в местной терапии пародонтоза. Автор подходил к использованию этого комплекса со следующих позиций: стимулирующее действие витаминов на синтез белков, стабилизирующее влияние на проницаемость клеточных мембран. Витамин А им предлагался как стимулятор иммунологических реакций (особенно клеточного иммунитета), а витамин К, как усиливающий действие витамина Е в плане его влияния на процессы свертывания крови.

Витамины А, Е и К использованы в виде жидкости для быстротвердеющей повязки, в которую входили 3,44% масляный раствор ретинола ацетата, 30% масляный раствор токоферола ацетата и 1% раствор викасола в равных количествах. Основой повязки служил порошок искусственного дентина. В качестве противомикробного средства применяли фурадонин в количестве 0,1 г на повязку (обладает широким антибактериальным спектром действия). Такую повязку автор испытал на 50 больных (при хроническом и обострившемся течении дистрофически-воспалительной формы пародонтита) и отметил выраженный клинический эффект.

Положительный эффект при использовании масляного раствора витамина Е на ткани пародонта при различных формах его патологии отмечали также Л.В.Стрюк (1981), А.И.Рубан (1981), Н.П.Павленко (1992), Б.И.Семко (1996), И.В.Сидоренко (1996) и другие.

Детальное исследование, направленное на изучение применения антиоксидантов в комплексном лечении больных пародонтитом, провела Н.В.Розколупа (1995). Ею в экспериментах на животных (крысах) показано, что содержание их на протяжении 100 дней в условиях хронической полиантиоксидантной недостаточности (хроническое ведение ксенобиотиков-прооксидантов) вызывает усиление ПОЛ в пародонте и развитие признаков, характерных для пародонтита. Введение им комплекса антиоксидантов (токоферол-ацетат 0,01 г, аскорбиновая кислота 0,02 г, флакумин 0,02 г, в дозе

0,05 г/кг массы тела) вызывало снижение уровня аутоокисления и торможение развития локальных изменений в пародонте.

При обследовании практически здоровых людей (с интактным пародонтом) в разные времена года установлена низкая антиоксидантная обеспеченность организма в зимне-весенний период, что рассматривается как один из факторов риска пародонта. Для комплексного патогенетического лечения больных с пародонтитом автор рекомендует местно применять антиоксидантную пасту такого состава: токоферол ацетат - 2,0; аскорбиновую кислоту - 4,0; рутин - 4,0; окись цинка - 80,0; глицерин - до консистенции пасты. Пасту наносят непосредственно в зубо-десневые карманы после устранения местных раздражающих факторов. Кроме того, автор рекомендует для ингибирования процессов ПОЛ в организме в зимне-весенний период принимать таким больным антиоксиданты прямого действия: токоферол-ацетат - по 0,01 - 3 раза в день, аскорбиновую кислоту - по 0,01 - 2 раза в день и флакумин - по 0,02 - 3 раза в день. Принимать на протяжении двух недель. В летне-осенний период при интенсификации ПОЛ за счет недостатка синтеза эндогенных компонентов системы антиоксидантной защиты на протяжении двух недель больным пародонтитом автор рекомендует принимать антиоксиданты непрямого действия: глютаминовую кислоту — по 0,25 — 2 раза в день и липоевую кислоту - по 0,025 - 2 раза в день.

По данным Е.В.Титаренко (1996) у детей и подростков, отстающих в физическом развитии повышен риск возникновения воспалительных процессов в пародонте вследствие нарушения гуморальных факторов неспецифической резистентности и ПОЛ. Для купирования последнего она рекомендует также при лечении генерализованного гингивита и пародонтита использование антиоксидантных средств - аскорбиновой кислоты, токоферол-ацетата и глютаминовой кислоты.

К группе повышенного риска в развитии генерализованного гингивита и пародонтита необходимо отнести и женщин, страдающих железодефицитной анемией (Т.Н.Стрельченя, 1999). Проведенные клинико-

лабораторные исследования позволили автору патогенетически обосновать наряду с лечением основного заболевания проведение у женщин, страдающих анемией, местных рациональных вмешательств в пародонте, в частности, использование альфа-токоферола.

Следует обратить внимание и на тот факт, что в качестве ингибитора ПОЛ в тканях пародонта ряд исследователей предлагают использование синтетического антиоксиданта - ионола (дибунола). Так, Т.В.Никитина и соавторы (1981) на 6 группах больных с различными воспалительными заболеваниями пародонта изучали действие 10% пасты, 1%, 5%, 10% линимента, 10% масляного раствора и лечебной повязки, замешанной на 25% растворе дибунола в подсолнечном масле. Эффективность действия изучаемых препаратов оценивали по клинко-лабораторным (стоматологический статус, гигиенический индекс, стойкость капилляров пародонта и др.) и функциональным методам исследования (реопародонтография). 10% раствор дибунола вводили в ткани пародонта методом фонофореза, пасту и линимент - апплицировали на десневой край под защитную биологическую пленку или лечебную повязку с дибунолом. По мнению авторов, наибольший эффект получен от применения 5% и 10% линимента и фонофореза раствора дибунола.

По данным Т.А.Петрушанко (1992) дибунол и тофлацин (включающий антиоксиданты) оказывает защитное действие на ткани пародонта при остром стрессе. В.Н.Радлинская и соавторы (1993) использовали линимент 10% дибунола у 21 больного при лечении альвеолитов и обнаружили положительный эффект, выявляющийся в ослаблении процессов ороговения, деструкции ядер эпителиальных клеток и волокнистых структур соединительной ткани.

Таким образом, в последние два десятилетия проблеме СРО липидов и развитию воспалительных процессов в пародонте, как мы видим, уделено достаточно внимания. Вместе с тем, использование препаратов, ингибирующих эти реакции не носит какого-либо регламентированного характера. Постоянно ведется поиск какой-то новой комбинации антиоксидантов, способа их введения, дозировки. И это не случайно, так как проблема использования антиоксидантов

достаточно не проста. В качестве иллюстрации к этому положению приведем работу Э.Г.Коваленко (1992), которая изучала токсичность тофлацина (композиция биологических антиоксидантов — токоферол, аскорбат, полифенолы, тиоловый метаболит и индуктор протеаз) на ткани пародонта крыс в хроническом эксперименте. Этот препарат оказывает протекторное действие на ткани пародонта в условиях стресса и хронической полиантиоксидантной недостаточности, а также при токсическом пародонтите (Т.А.Девяткина и соавторы, 1988-1992; Л.М.Тарасенко, 1988-1996).

Действие тофлацина автором изучено в дозах 2;20 и 100 мг на кг массы тела после его введения животным в течение 6 месяцев. Степень обнажения корней моляров у крыс при дозе 2 мг/кг составила 5,6. Введение препарата в дозе 20 и 100 мг/кг массы тела способствовало прогрессированию дистрофического процесса, при этом степень обнажения корней моляров составила 7,2 и 10,1 соответственно.

Автор полагает, что патологические изменения в тканях пародонта обусловлены инверсией антиоксидантного эффекта тофлацина в прооксидантный, что способствовало не ингибированию, а наоборот активации процессов СРО липидов. Применение тофлацина с токоферол-ацетатом снимает это действие (Г.Ю.Островская, 1996).

Полученные данные указывают на необходимость составления рациональных схем применения антиоксидантов (с учетом их дозы, совместимости, эффекта действия и т.п.) для профилактики и лечения заболеваний пародонта.

Не случайно, по-видимому, в последние годы все больше появляется работ, в которых антиоксиданты комбинируются с другими препаратами в зависимости от дополнительно выявленных патогенетических звеньев развития пародонтита. Так, Е.К.Ткаченко и соавторы (1996) показали, что в генезе биохимических нарушений в пародонте существенная роль принадлежит дисбалансу гормональных регуляторов (о чем многократно писала Л.М.Тарасенко, 1986-1996). В частности, авторами доказано участие

эстрогенорецепторов тканей пародонта мужчин в патогенезе пародонтита, что привело их к созданию комплекса препаратов антиоксидантов с эстрогеном, который приводил к исчезновению отечности на 4-6 посещение, устранял болевые ощущения и гнойное выделение.

О.В.Деньга и А.П.Левицкий (1996) предлагают комплекс - альфа-токоферол и бета-каротин, в смеси растительных масел кукурузы, сои, горчицы и подсолнуха. Препарат обладает, по мнению авторов, пародонтопротекторной эффективностью у детей.

И.И.Самойленко (1996) рекомендует у детей при заболеваниях пародонта адаптогено-витаминотерапию (этаден, экстракт элеутерококка, альфа-токоферол, унитол).

В.Н.Почтарь и соавторы (1996) при лечении заболеваний пародонта считают целесообразным использование препарата из проростков пшеницы "Биотрита" (альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, декаметоксин и детергент).

Можно было бы и дальше продолжить список работ, в которых предлагается та или иная комбинация препаратов антиоксидантного действия с другими веществами, используемыми при лечении заболеваний пародонта. Однако хотелось бы обратить внимание на ряд обстоятельств, которые возможно не всегда, учитывают в стоматологической практике.

Во-первых, это дозировка, способ введения и продолжительность использования препаратов. Здесь мы встречаем при анализе работ большое расхождение.

Во-вторых, комбинация препаратов антиоксидантного действия. С нашей точки зрения, она не во всех случаях адекватна. Это, прежде всего, связано с тем, что исследователи (врачи) подходили к проблеме использования витаминов несколько односторонне (преимущественно с позиций их как витаминов-антиоксидантов). Однако, в последние годы витамины перестали рассматриваться как вещества сугубо специфического характера. Многоплановое изучение этих важных соединений позволило установить, что наиболее общие функции организма, такие как нервно-эндокринная регуляция, гемопоэз,



иммуннобиологические, репаративные и другие процессы тесно связаны с обеспеченностью организма витаминами. Их назначают сегодня при большинстве заболеваний и рекомендуют в качестве пищевых добавок практически здоровым людям. Вместе с тем, необходимо учитывать, что при многих физиологических реакциях организма и его особенностях (возрастные изменения, индивидуально-типологические особенности, биологические ритмы, климат и метеоусловия, гипоксия в условиях высокогорья, гипокнезия, гиперкинезия, гипо- и гипертермия, звуковые воздействия, лазерное и ионизирующее влияние, характер питания, беременность, прием противозачаточных средств, многие экологически неблагоприятные факторы и т.д.), а также патологических процессах имеются изменения в системе гемостаза и рекомендации в приеме тех или иных витаминов-антиоксидантов не могут не учитывать состояние этого процесса и их влияние на него (А.Ш.Бышевский и сотрудники, 1967-1997).

Витамины же, используемые или предлагаемые для лечения в составе различных паст, растворов или изолированно, оказывают определенной эффект на гемостаз. Так, витамин А, даже однократно используемый перорально в адекватной лечебной дозе, вызывает гипокоагуляцию, обусловленную ростом в крови антитромбинов и активацией фибринолиза. при продолжительном его применении эти изменения становятся еще более выраженными. Степень этих изменений в системе гемостаза достигает к 10 дню приема максимума и остается в дальнейшем практически постоянной. Витамин А не может быть заменителем активаторов фибринолиза или средств, активирующих антикоагулянтное звено системы гемостаза в клинике. Витамин А, хотя является чрезвычайно мягким средством активации фибринолиза, имеет то преимущество, что его введение можно осуществлять профилактически, не ожидая угрозы тромбоза, а лишь предполагая по клиническим признакам возможности его развития. При пародонтите, как мы уже акцентировали на это ранее, имеет место развитие ДВС-синдрома, т.е. уже есть тромбообразование в сосудах пародонта.

Витамин Е может оказывать как гипер-, так и гипокоагуляционное влияние. По данным А.Ш.Бышевского (1978-1986), с которыми можно всецело

согласиться, необходимо соблюдение известной осторожности при использовании витамина Е в терапии заболеваний, течение которых сопровождается или осложняется ростом коагулирующей активности крови. Особенно это следует иметь в виду при лечении атеросклероза, склонность к гиперкоагуляции при котором установлена с несомненностью и на фоне которого дополнительное введение витамина Е может усилить коагулирующую активность крови за счет угнетения фибринолитического потенциала. Исходя же из того факта, что пародонтит - это местное проявление атеросклероза, применение витамина Е при нем требует особого внимания.

Роль витамина К в поддержании гемостаза чрезвычайно велика. Он, определяя интенсивность биосинтеза ряда плазменных факторов свертывания крови, является одним из основных соединений, влияющих на гемостаз.

Витамин С при в/в и, в меньшей степени, при пероральном введении, стимулирует процесс гемокоагуляции на фоне состояний, характеризующихся С-гиповитаминозом, а также при геморрагических диатезах, тромбоцитопенического и тромбоцитопатического характера.

В условиях же здорового организма, либо при наличии заболеваний не сопровождающихся эндогенным С-гиповитаминозом, аскорбиновая кислота не влияет на гемокоагуляцию, а лишь нормализует уровень факторов, отклоняющихся от нормального значения. Большие же дозы витамина С могут заметно снизить свертывающую активность крови, в отдельных случаях это происходит и при обычных лечебных дозах витамина.

Витамин Р может быть использован в плане его влияния на систему гемостаза в условиях патологии, ведущей к нарушению проницаемости сосудистой стенки. От этого витамина зависит резистентность капилляров и он в определенной степени может активировать свертывание крови.

Мы привели краткие сведения лишь о тех витаминах, которые самостоятельно или в какой-либо комбинации были использованы в комплексном лечении пародонтита различными авторами. Обращаем внимание также на то обстоятельство, что именно комплекс антиоксидантов-витаминов может оказать

более благоприятное влияние, чем отдельный их вид. В частности, при многих отрицательных или неблагоприятных сторонах действия вышеприведенных витаминов на гемостаз, их комплексное использование оказывает ингибирующее действие на развившуюся тромбинемию при многих патологических процессах, сопровождающихся активацией свертывания крови (А.Ш.Бышевский и соавторы, 1978-1995). Особенно эффективен в этом отношении комплекс витаминов А, Е, С и Р (С.А.Ральченко, 1992, С.Е.Галян, 1993).

Все эти сведения, касающиеся процесса гемостаза, не могут не быть учтены при лечении заболеваний пародонта, так как его нарушения прямо или косвенно лежат в основе этой патологии, что убедительно было доказано нами выше.

Хотя надо со всей откровенностью признать тот факт, что стоматологи мало уделяют внимания этой проблеме при рассмотрении как патогенеза заболеваний пародонта, так и его лечения. Встречаются лишь отдельные работы, указывающие на такой интерес. В частности, еще в ранних работах П.П.Беликова (1970-1973) показано, что в патогенетической терапии заболеваний пародонта с воспалительно-дистрофической и дистрофической формой заболевания I-II степени необходимо введение гепарина в комплексе лечебных мероприятий. Им гепарин использован местно в виде электрофореза, в количестве 10 сеансов (с отрицательного полюса) по 1 мл (500 ед.) на процедуру. После 4-6 сеансов электрофореза прекращалось кровотечение из десен, уменьшался зуд, неприятные ощущения в них. Десны приобретали нормальный розовый оттенок.

По данным И.С.Мащенко и соавторов (1981) при лечении 82 больных I-II степенью дистрофически-воспалительной формы пародонтита с тяжелым, прогрессирующим течением на фоне обработки патологических зубо-десневых карманов левомизолом (по 150 мг каждые первые 3 дня недели на протяжении 3-3,5 недель) у 42 человек в/в назначали гепарин (10000 ЕД I раз в сутки). Включение гепарина, по данным авторов, в комплексное лечение способствовало повышению лечебного эффекта, у этой группы больных ликвидация воспалительного процесса в пародонте наступала раньше. О применении

лизоцим-гепариновой пасты при лечении пародонтита у женщин с невынашиванием беременности пишет И.В.Сидоренко (1996).

Несомненно, что увеличение эффективности лечения пародонтита с применением гепарина связано не только с тем, что он наиболее адекватный препарат для лечения ДВС-синдрома, имеющего место при пародонтите. Известно также, что гепарин связывает гистамин, концентрация которого при заболеваниях пародонта возрастает. Этот препарат устраняет сосудистые спазмы, ликвидирует микротромбы, которые возникают в тканях пародонта в результате активации гемостаза в нем, а также в связи с усилением прокоагулянтных свойств слюны при этом.

Кроме того, гепарин повышает устойчивость тканей к гипоксии. Все это свидетельствует о возможном применении гепарина при лечении заболеваний пародонта, как патогенетического средства в комплексе с другими препаратами, особенно влияющими на микроциркуляторный гемостаз и фибринолитические свойства крови и тканей.

Попытки применения таких средств также встречаются в стоматологической практике. Так, индометацин (ингибитор одного из путей каскада арахидоновой кислоты, от которого зависит состояние микроциркуляторного гемостаза), обладающий также способностью угнетать факторы клеточного и гуморального иммунитета, ингибировать синтез простагландинов, уменьшает тем самым резорбцию кости. Он, кроме того, оказывает выраженное противовоспалительное, антиэкссудативное, антиаллергическое и анальгетическое действие. 1 % взвесь индометацина в 10 % растворе димексида по данным В.Н.Бабенко (1984) эффективен для лечения больных пародонтозом дистрофически-воспалительной формы.

При этой же форме заболеваний пародонта Т.Д.Заболотный (1984) считает существенным в лечении применение местно 1 % водного раствора ацетилсалициловой кислоты в сочетании с электрофорезом раствора бикарбоната натрия и массажем. Салицилаты, по мнению автора, использованы

в этих случаях как ингибиторы простагландинов. Применение салицилатов считает целесообразным при воспалительных заболеваниях пародонта и Н.Ф.Данилевский с соавторами (1981). В качестве ингибиторов простагландинов местно использовали пасту, содержащую ацетилсалициловую кислоту и бутадион в качестве комплексной профилактики болезней пародонта С.Д.Юрченко и соавторы (1984).

Для блокирования протеиназ, ферментов фибринолиза используют при лечении заболеваний пародонта ингибиторы этих реакций: трасилол, контрикал (Л.А.Хоменко, 1984), территилин (Л.В.Стрюк, 1981, Л.Ф.Сидельникова и соавторы, 1984).

Однако мы хотели бы обратить внимание на то обстоятельство, что применение активаторов и ингибиторов фибринолиза должно осуществляться в сочетании с гепарином, так как фибринолиз – это следствие внутрисосудистого свертывания крови. В этих случаях применение гепарина наиболее эффективно во всех его стадиях.

Вместе с тем, гепарин не получил широкого применения в стоматологической практике. Здесь, по-видимому, имеется ряд причин. Во-первых, нужен контроль за гепаринотерапией, особенно это касается определения активности антитромбина III, являющегося ко-фактором для гепарина. Это естественно нереально в стоматологической практике. Во-вторых, он быстро разрушается и через несколько часов необходимо повторное введение препарата. В-третьих, его использование вызывает тревогу у врача в связи с тем, что это антикоагулянт и не будет ли он вызывать кровотечения, которые и так реальны при пародонтите (и других процессах в полости рта).

Все эти сомнения естественно закономерны. Однако если исходить из патогенетической картины заболеваний пародонта и особенно тех его форм, где будет иметь место явное проявление ДВС-синдрома, то использование гепарина совершенно логично и показано. В последние годы фирмой «Sanofi» (Франция) получен низкомолекулярный гепарин – фраксипарин, имеющий ряд

преимуществ перед крупномолекулярным гепарином. Самым главным из них является то, что его введение не требует практического контроля, он хорошо дозирован в специальных шприцах и сохраняет свою активность в крови после введения практически сутки. Является в определенной степени и антиагрегантным препаратом. Последнее обстоятельство также важно, так как при пародонтите (его различных вариантах) агрегационная активность тканей возрастает, и это стимулирует закупорку сосудов с нарушением трофики пародонта.

Можно полагать, что его применение как в общем кровообращении, так и локально в тканях пародонта в виде инъекций, фонофореза, паст, прокладок и т.п. будет в комплексе с другими видами терапии оказывать влияние на одно из важнейших патогенетических звеньев поражения пародонта – гемостаз.

Как мы уже указывали выше, активация системы гемостаза при заболеваниях пародонта связана также с изменением иммунной и неспецифической защиты организма. И это обстоятельство естественно натолкнуло на мысль использования иммуномодуляторов для профилактики и лечения заболеваний пародонта. Особенно много работ в этом отношении появилось в последние два десятилетия.

Так, Б.С.Гриник (1984) изучая активность лизоцима (фактора естественного иммунитета полости рта) в ротовом секрете 52 больных дистрофически-воспалительной формой пародонтоза обнаружил значительное его снижение, что потребовало коррекции гидролитическими ферментами с положительным эффектом. В курс лечебно-профилактических принципов коррекции иммунных нарушений при пародонтозе предлагают препарат декарис – 0,1 % раствор местно в виде орошений, аппликаций, инстилляций в патологические зубодесневые карманы, аэрозолей и фонофореза от 3 до 10 сеансов (А.М.Заверная и соавторы, 1984).

О необходимости применения иммуномодуляторов и активаторов неспецифической резистентности организма при пародонтозе указывали

Т.Ф.Катурова и соавторы (1984), И.Н.Ларионов с соавторами (1984), И.В.Самойленко с соавторами (1984), А.В.Борисенко и соавторы (1996), А.И.Райда (1996), А.В.Самойленко (1996). Иммунодепрессивное действие при заболеваниях пародонта приписывают гексаметилентетраминовой пасте (Л.С.Гунченко, 1992).

По данным Е.В.Титаренко (1996) нормализацию показателей автономного гуморального иммунитета и неспецифической резистентности у больных генерализованным пародонтитом у детей с дисгармоническим развитием в значительной мере достигали назначением А-бактерина и метацила. В конце лечения показатели лизоцима, секреторного иммуноглобулина А, лактоферина и бетта-лизинов соответствовали параметрам здоровых детей. Такая терапия проведена автором на фоне приема антиоксидантов (аскорбиновой и глютаминовой кислоты).

Анализ результатов клинических, биохимических и иммунологических исследований позволил Т.Н.Стрельчenea (1999) прийти к заключению, что в механизмах развития генерализованного гингивита и пародонтита у женщин, страдающих железодефицитной анемией, ведущую роль играют интенсификация процессов ПОЛ, истощение антиоксидантной защиты на фоне иммунодефицита. Автор предлагает на фоне лечения антиоксидантами (альфа-токоферолом ацетатом) применение иммунокорректирующей терапии в виде приема левамизола.

В последних двух работах мы видим более комплексных подход к патогенетическим факторам развития воспалительных процессов в пародонте и на основании этого сочетанное лечение, направленное как на коррекцию СРО липидов, так и иммунной системы. Однако даже при таком логическом и, в целом, правильном решении оно не может быть решающим, так как остается «не прикрытым» еще одно из важнейших звеньев, приводящих к заболеваниям пародонта – нарушение гемостаза. Рикошетно, конечно, вышеприведенная терапия коснется и процесса гемостаза, но останутся пути его активации, которые вызовут возврат патологии. Поэтому, с нашей точки зрения, более

успешная профилактика и терапия заболеваний пародонта будет тогда, когда все три основные патогенетические звенья (СРО, гемостаз и иммуногенез) будут в «поле зрения» врача-стоматолога.

И такая возможность сегодня имеется и она связана с использованием пептидных препаратов.

В различных тканях и органах содержится комплекс регуляторных пептидов, принимающих участие в межклеточной организации и регуляции (И.П.Ашмарина, 1979). Впервые пептидные биорегуляторы многоклеточных систем, названные впоследствии цитомединами, были выделены Морозовым В.Г. и Хавинсоном В.Х. (1973, 1974). В дальнейшем они были детально изучены многими авторами (Кузник Б.И. и соавторы, 1981-1998; В.П.Мищенко и соавторы, 1985-1998). Эти соединения имеют малую молекулярную массу вплоть до того, что они могут состоять из двух и более аминокислот (Б.И.Кузник, 1988).

Регуляторные тканевые пептиды способны воздействовать не только на здоровые клетки, они также оказывают влияние на метаболические процессы в поврежденных клетках и тем самым нормализуют их функции. Б.И.Кузник и соавторы (1991) установили, что в составе цитомединов, выделенных из различных тканей, содержатся фракции, повышающие или тормозящие экспрессию рецепторов на Т- и В-лимфоцитах, замедляющих свертывание крови и тормозящих активацию системы комплемента по классическому и альтернативному пути. Цитомедины широко уже используются в клинике для лечения, главным образом, заболеваний тех органов, из которых они выделены. Однако ряд пептидов такого происхождения оказывают и более общие клинические эффекты. К числу таких препаратов относятся тималин, тимоген, эпиталамин и другие. Некоторые из них уже нашли свое применение и при лечении заболеваний пародонта.

Так, Б.И.Кузник и соавторы (1989,1999) показали, что у больных пародонтитом (у которых имеется снижение иммунных реакций) сразу же после лечения тималином содержание Т-лимфоцитов и “активных” форм этих клеток практически достигало нормы, уровень IgG возрастал, концентрация IgA и IgM



лишь слегка уменьшалась. Наиболее выраженные сдвиги изучаемых показателей иммунитета обнаружены через месяц после прекращения терапии. В слюне больных пародонтитом возрастала концентрация IgG, а комплемента уменьшалась. К концу лечения резко повышалось содержание IgA и начала возрастать активность комплемента.

У этих больных до лечения имелись все признаки ДВС-синдрома, сразу же после лечения отмечалась тенденция к нормализации изучаемых показателей, а через месяц они достигали контрольных цифр. Одновременно у больных активировался фибринолиз.

Тималин, как видно из этих данных, является не только модулятором иммунитета, но и системы гемостаза. После лечения у больных наблюдали прекращение зуда и боли, кровоточивости, гноетечения, происходила нормализация плотности и цвета десен. Особенно стойкая стабилизация процесса отмечена через месяц: десна была бледно-розовой и плотно прилегала к зубам, кровоточивость и гноетечение из десневых карманов отсутствовали. Проба Шиллера-Писарева была отрицательной или слабо положительной. На рентгенограммах не отмечалось деструкции кости в межальвеолярных перегородках челюстей. Контур альвеолярного отростка в 70,5 % стали четкими.

При повторных применениях тималина (через 6-8 месяцев) обострения пародонтита не наблюдалось в течение 4 лет (срок наблюдения). У больных контрольной группы была необходимость повторения курса лечения каждые 3-4 месяца.

Одним из механизмов полученного эффекта, вероятно, является регуляторный пептидный каскад (Б.И.Кузник и соавторы, 1999). Согласно этой концепции, после введения цитомединов (тималина, вилона и других) освобождаются другие пептиды, для которых они являются индукторами. При однонаправленном действии последнего и индуцируемых регуляторных пептидов имеет место пролонгирование эффекта, выявляемого и при полном разрушении индуктора. В этой ситуации нет выраженной зависимости “доза – эффект” в действии цитомединов

Таким образом, полипептидные препараты оказали выраженный терапевтический эффект при заболеваниях пародонта. Однако мы хотели бы обратить внимание на то обстоятельство, что данный пептид (тималин) обладает широким спектром действия и влияет на весь организм, в том числе на ткани пародонта. А исходя из концепции цитомединовой регуляции наиболее эффективно действуют на те или иные ткани полипептиды из них же и полученные. И такая попытка была сделана еще в 1991 году. Д.Л.Токарь и соавторы (1991) выделили при гель-хроматографии пародонтальные полипептиды, их молекулярная масса колебалась от 2 до 9 кД, в составе обнаружено 13 фракций.

В пробирочных опытах авторы установили, что полипептиды пародонта усиливают пролиферацию фибробластов, что сопровождается увеличением количества клеток и индекса пролиферации, а также активацией синтеза коллагена, гликозаминогликанов, и коллагенолитических соединений. Следует отметить, что под влиянием полипептидов пародонта особенно интенсивно осуществляется синтез ДНК в тканях десны. Эти факты свидетельствуют о ярко выраженном цитомединовом характере действия полипептидов пародонта.

Пептиды пародонта не оказывали влияния на рецепторный аппарат лимфоцитов здоровых людей, но значительно стимулировали экспрессию рецепторов Т- и В-лимфоцитов больных вторичными иммунодефицитами. Препарат ингибировал классический путь активации системы комплемента, замедляя свертывание крови и тормозил фибринолиз. В его составе обнаружены соединения, связывающие активатор плазминогена и плазмин.

Нами (В.П.Мищенко и соавторы, 1990-1992 ) показано, что при ОЭБС и ХЭБС у крыс цитомедины из пародонта уменьшали интенсивность СРО липидов, препятствовали появлению язв в желудке, снижали способность тканей пародонта вызывать агрегацию тромбоцитов, замедляли свертывание крови и активировали фибринолиз, а также приводили к увеличению числа Т-лимфоцитов. Под их влиянием стимулировались процессы регенерации в полости рта, снижалась активность экссудации и при наличии воспаления стимулировалась пролиферация тканей.

Наибольший интерес представляют данные о влиянии пародонтальных полипептидов на течение экспериментального пародонтита (Ю.И.Силенко, 1990-

1992). Оказалось, что введение цитомединов крысам со спонтанным или индуцированным иммунопародонтитом в подавляющем большинстве случаев нормализовало плотность и цвет десны, прекращало кровоточивость и гноетечение, хотя остатки зубов и глубина патологических карманов оставались прежними. В крови отмечалось уменьшение спонтанного гемолиза, накопление малонового диальдегида, нормализация уровня диеновых конъюгатов, атерогенных липопротеидов и церулоплазмينا. Еще в большей степени нормализация реакций СРО липидов была выражена в тканях пародонта: полностью восстанавливались уровень малонового диальдегида, активность СОД, антиагрегационная активность тканей. Наконец, у этих животных нормализовались показатели свертываемости крови, фибринолиза, показатели Т-лимфоцитов и возрастал уровень IgG.

При гистологическом исследовании тканей пародонта животных, леченных цитомединами, отмечалось слабое ороговение или его полное отсутствие. Признаки кровоизлияния встречались изредка на небольших участках соединительной ткани. Деструктивные клетки в шиповатом слое почти не выявлялись. Воспалительная инфильтрация в соединительнотканной пластинке оказалась незначительной. Определялось малое количество клеточных структур. Выявлялась активация фибробластов, часть из которых находилась в стадии митоза (Ю.И.Силенко и соавторы, 1991).

Следует отметить, что у больных крыс резко изменялся хроматографический спектр пептидов, выделенных из пародонта. Под влиянием терапии он, как правило, восстанавливался и лишь слегка отличался от контрольного, полученного из пародонта здоровых крыс.

При действии различных доз ионизирующего облучения в крови и тканях пародонта наблюдалось снижение антиоксидантной защиты, развитие гиперагрегации тромбоцитов, гиперкоагуляции и активации фибринолиза. Использование в этих условиях цитомединов пародонта в значительной степени ликвидировало патологические сдвиги в тканях десны, нормализовало ПОЛ и состояние системы гемостаза (Е.В.Хмиль, 1994, 1996).

Эти отдельные и немногочисленные факты свидетельствуют о том, что цитомедины пародонта могут найти свое применение в стоматологической практике для лечения поражений пародонта. Их перспективность, с нашей точки зрения, сводится к тому, что они являются полипатогномны при лечении пародонтита, так как являются модуляторами всех основных ключевых факторов поражения пародонта (СРО, гемостаза и иммуногенеза).

Наконец, мы хотели бы обратить внимание еще на одно обстоятельство, имеющее отношение к профилактике многих патологических реакций в организме, в том числе и пародонтита. Дело заключается в том, что в настоящее время основная часть населения подвержена не только воздействию экологических вредностей (о фтористой интоксикации и ионизирующем облучении мы уже писали), стрессовым факторам, но и явлению гипокинезии. Последняя, также как и предыдущие не оставляют безучастными и ткани пародонта. В специальных экспериментах на животных (крысах) Э.Г.Коваленко и соавторы (1992) показали, что 7-дневное ограничение подвижности не вызывало существенных изменений содержания кальция и фосфора в костной ткани нижней челюсти. Однако в костной ткани пародонта наблюдалось достоверно повышение уровня сиаловых кислот, а в мягких тканях - компенсаторное увеличение активности СОД по сравнению с интактными животными.

На 15-й день гипокинезии наблюдалось развитие гиперкальциемии, в кости нижней челюсти изменение минеральной насыщенности не отмечено. СОД снижалась, содержание же сиаловых кислот в нижней челюсти оставалось на высоком уровне. 30-дневная гипокинезия вызывала выраженное нарушение минерального обмена в костной ткани нижней челюсти, сопровождающееся достоверным снижением содержания кальция и повышением содержания фосфора. Активность СОД в мягких тканях пародонта достоверно возростала по сравнению с контролем.

Все эти изменения свидетельствуют о том, что гипокинезия оказывает существенное влияние на метаболизм в тканях пародонта, влияя на минеральный его состав, активность АОФ и процессов ПОЛ. Такие изменения не случайны, ибо

при гипокинезии происходят изменения в функционировании всех систем организма, в том числе и защитных (свертывающей, фибринолитической, антиоксидантной, иммунной). Это еще раз подтверждает их участие в патогенезе повреждений пародонта. Доказательством тому являются наблюдения, проведенные за людьми, занимающихся регулярными физическими действиями и находящимися периодически в условиях гиперкинезии. В частности, у людей, занимающихся оздоровительным бегом, десна выглядит более плотной консистенции, бледно-розового цвета, симптомы кровоточивости значительно реже (или вовсе отсутствуют) по сравнению с контрольной группой, ведущий обычный образ жизни (Н.В.Розколуца, 1986).

Если гипокинезия (В.И.Инчина, 1990; В.П.Мищенко и соавторы, 1985-1990) и кратковременная физическая активность (А.А.Маркосян, 1968; Е.С.Жуковская, 1966) приводят к активации свертывания крови и фибринолиза, то адаптируемая (тренированность, постоянство двигательной активности, например, оздоровительный бег) после кратковременной гиперкоагуляции сменяется замедлением свертываемости крови, с увеличением в крови ПДФ (В.П.Мищенко и соавторы, 1985-1998; Е.Л.Еремина, 1994). Такой организм находится в более выгодных условиях и не случайно люди, занимающиеся оздоровительными тренировками значительно реже страдают заболеваниями сосудистой системы, к которым необходимо отнести и пародонтит.

Таким образом, при всем многообразии патогенетических механизмов развития пародонтита, главными можно считать активацию СРО, гемостаза и изменения в иммунитете. Не умаляя участие других факторов мы считаем, что все они так или иначе замкнутся на этой триаде. Поэтому успех в профилактике и лечении заболеваний пародонта скрыт в решении этих главных компонент. Так как они находятся в чрезвычайно сложных взаимозависимых и взаимообусловленных отношениях, то при выборе медикаментозного способа лечения необходим комплексный подход в подборе средств, влияющих на СРО, гемостаз и иммунитет. Перспективным направлением, в этом отношении,

является пептидотерапия (чрезвычайно малая дозировка, отсутствие антигенных свойств, токсичности, доступная сырьевая база для их получения).

Цитируемая литература.

1. Абезгауз А.М. Геморрагические заболевания у детей. - Ленинград.: Медицина, 1963, - 307 с.
2. Авцин А.П., Жаворонков А.А. Патобиология флюороза. - Новосибирск: Наука, 1981, - 335 с.
3. Алиев М.А., Лимешенко В.А., Бекболотова А.К. О функциональном нарушении тромбоксан-простаглицлиновой системы при зоосоциальной и эмоционально-болевой моделях стресса//Стресс, адаптация и функциональные нарушения. Тез.Всесоюз.симпозиума. - Кишинёв, 1984, - с.13-14.
4. Амроян Э.Я. Роль СО в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе// Всес. симпозиум:"Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике. Тез.докл., М., 1987, - с.156-157.
5. Андреев Г.В. Фибринолиз. М.: Медицина, 1967, - 248 с.
6. Андреев Г.В. Физиологическое и патофизиологическое значение фибринолиза//Система свёртывания крови и фибринолиз, Саратов, 1975, - ч.2., - с.12-14.
7. Андреев Г.В. Фибринолитические свойства сосудистой стенки//Поражение сосудистой стенки и гемостаз, Полтава, 1981, - с.9-10.
8. Андреев Г.В., Лютова Л.В., Немчикова А.Н. и др. Истощение фибринолиза при длительном стрессе у крыс//Кардиология. - 1987. - №7, - с.95-99.
9. Антоян О.А. Процесс перекисного окисления липидов при флюорозе и защитная роль пищевых факторов//Журнал эксперим. и клин. медицины. - 1980. - №4. - с.381-388.
- 10.Астраускас В.И., Ленавичене Л.К., Шляхтич Н.Г. Влияние сильного и слабого стресса на появление адьювантного артрита у крыс//Стресс и иммунитет. Тез.докл.Всес.конф., - Л., 1989, - с.6-7.
- 11.Ашкинази И.Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Л: Наука, 1977. - 155 с.
- 12.Ашмарин И.П. Регуляторные пептиды, происхождение, иерархия//Журнал эвол.биохим. и физиол.. - 1982. - Т.18, №1. - с.3-10.
- 13.Бабенко В.Н. Применение взвеси индометацина в растворе димексида для лечения пародонтоза//Комплексная профилактика стоматологических заболеваний, Полтава - Киев, 1984, - с.17-17.
- 14.Бакенова М.А., Оконенко Л.Б. Влияние профилактической витаминизации на реактивность организма при фтористой интоксикации//I-й съезд фармацевтов Казахстана, Алма-Ата, 1975, - с.156-157.
- 15.Балуда В.П. Внутрисосудистое свёртывание крови и его роль в патологии//Проблемы гематол.. - 1979. - №7. - с.8-12.
- 16.Балуда В.П. Система гемостаза и гомеостаз. - В кн.: Гомеостаз. -М. Медицина. -1981. с.461-490.

- 17.Балуда В.П. Условия регуляции и нормализации гемостаза//Актуальные проблемы гемостазиологии. -М.: 1981. -с.14-26.
- 18.Балуда В.П. Патогенез геморрагического синдрома лучевой болезни//Радиация и гемостаз. -М.: Энергоатомиздат, 1986. -с.142-153.
- 19.Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И. и др. Физиология гемостаза, М, 1995 - 244 с.
- 20.Балуда В.П., Балуда М.В., Язбурский Г.Б. О значимости восстановления гемостатического гемостаза в тактике лечения больных при различных по этиологии заболеваниях//В кн.: Физиология и патология гемостаза, Полтава, 1991. -с.24-25.
- 21.Балуда В.П., Баркаган З.С., Кузник Б.И. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. -Томск: Изд-во Томского ун-та, 1980. -320 с.
- 22.Балуда В.П., Лукоянова Т.И. Простациклин-генерирующая система стенки сосудов и тромбогенез//Поражение сосудистой стенки и гемостаз, Полтава, 1981, -с.20-21.
- 23.Балуда В.П., Сушкевич Г.Н. Роль тромбоцитов в гемостазе и поддержании резистентности стенки сосудов в норме и при патологии//Пробл.гематол. и перелив.крови, 1971, №5, -с.28-37.
- 24.Балуда В.П., Тамаева Т.Г., Горбунова Р.А. и др. Роль антиагрегационных свойств стенки сосудов в нарушениях гемокоагуляции//Проблема гематологии и переливания крови. -1981. -№2. -с.30-32.
- 25.Балянская Г.З. Некоторые показатели иммунобиологической резистентности организма при пародонтозе//Стоматология. -1964. №2. -с.30-32.
- 26.Барабаш Л.Д. Концепции этиологии и патогенеза заболеваний пародонта//Стоматология -1987. №1. -с.81-84.
- 27.Барабой В.А. Роль перекисного окисления в механизме стресса//Физиологический журнал. 1989. -Т.35, №5, -с.85-97.
- 28.Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. -М.: Медицина, 1987, -528 с.
- 29.Баркаган З.С. Вклад гемостазиологии в решение актуальных проблем в современной клинике//В кн.: Физиология и патология гемостаза, Полтава, 1991, -с.22-23.
- 30.Беликов П.П. О факторах свёртывания крови и фибринолиза в слюне человека//Вопросы медхимии. -1970. -№5. -с.549-551.
- 31.Беликов П.П. Процессы фибринообразования и фибринолиза в физиологии и патологии пародонта//Стоматология. -1986. -№2. -с.86-92.
- 32.Беликов П.П. Роль гемокоагулирующих и фибринолитических компонентов слюны в иммунитете слизистой оболочки полости рта//Стоматология. -1973. - №3. -с.88-90.
- 33.Беликов П.П. Фибринолитическая активность тканей десны, слюны и содержимого зубодесневого кармана при пародонтозе//Стоматология. -1980. - №3. -с.25-27.
- 34.Беликов П.П. Показатели микроциркуляторного гемостаза при заболевании пародонта//Стоматология. -1987. -№3. -с.22-24.

- 35.Беликов П.П., Кузник Б.И. Показатели свёртываемости крови при пародонтозе//Стоматология. -1978. -№2. -с.86-90.
- 36.Бельчиков Э.В. Иммунологические критерии развития заболевания пародонта, их диагностика и терапия: Автореф. дис. д.м.н., -М., 1983. -32 с.
- 37.Белоусов Ю.Б. Некоторые вопросы эффективности противотромботической терапии//Гемостаз и микроциркуляция при сердечнососудистых заболеваниях. - М., 1983. -с.11-21.
- 38.Брук Г.Д., Ярославцев В.Л. Гемокоагулирующие свойства секретов и активность деструктивно-воспалительного процесса//Система свёртывания крови и фибринолиз. Саратов, 1975, -Ч.2, -с.323-324.
- 39.Бобырев В.Н. Свободнорадикальное окисление в патогенезе заболеваний, сопряжённых со старением//Патол.физиол. и эксперим. терапия. -1989. -№5. - с.90-94.
- 40.Богач П.Г., Курский М.Д., Кучеренко Н.Е. и др. Структура и функции биологических мембран. -Киев: Вища школа. -1981. -335 с.
- 41.Борисенко А.В. Применение быстротвердеющей повязки с витаминами А, Е, К в комплексной терапии пародонтоза//Актуальные вопросы стоматологии, Полтава, 1981, -с.41-42.
- 42.Борисенко А.В., Дземан Н.А. Спосіб консервативного лікування генералізованого пародонтиту//Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.107-108.
- 43.Быкова И.А., Чумаченко В.А., Морозова Л.В. Показатели завершённости фагоцитоза нейтрофилов в периферической крови больных пародонтитом и пародонтозом//Стоматология. -1985. -№1. -с.18-20.
- 44.Бышевский А.Ш. Витамины и гемокоагуляция. Свердловск: Средне-Уральское изд-во, 1978, -126 с.
- 45.Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Ральченко С.А. и др. Влияние поливитаминных препаратов на свёртываемость крови при экспериментальной гиперкоагулемии//Вопросы питания. -1990, -№1, -с.26-31.
- 46.Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Шафер В.М. и др. Витаминные комплексы в профилактике тромбогеморрагических осложнений у хирургических больных//Клиническая витаминология: Тез. докл. -Москва, 1991, -с.71-72.
- 47.Бышевский А.Ш., Кожевников В.Н. Свёртываемость крови при реакции напряжения, Свердловск, Средне-Уральское изд-во, -1986, -176 с.
- 48.Бышевский А.Ш., Терсенов О.А., Галян С.Л. и др. Биохимические компоненты свёртывания крови. Свердловск, изд-во Уральского ун-та, -1990, -210 с.
- 49.Быць Ю.В. Реакция свободных сульфидрильных групп стенки аорты кроликов в зависимости от способа воспроизведения и типа артериосклеротических поражений//В сб.: Нервные и гуморальные механизмы возникновения основных заболеваний сердечно-сосудистой системы, Полтава, -1979. -с.24-25.
- 50.Будажанова Т.Г. Применение тималина при острых деструктивных пневмониях у детей//Цитомедины, Чита, 1988, -с.72-74.



- 51.Бурлакова Е.Б. Роль липидов в процессе передачи информации в клетке//Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М.: Наука, 1981, -с23-33.
- 52.Бурлакова Е.Б., Голощачов А.Н., Керимов Р.Д. Взаимосвязь между содержанием природных антиоксидантов и вязкостью липидов в мембранах органелл в норме//Бюлл.эксперим.биол. и мед.. -1986. -с.431-433.
- 53.Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты//Биоантиоксидант, Тез.докл. II Всес. конф. Т.І. - Черногоровка, 1989, -с.40-41.
- 54.Василенко В.Ф., Григоренко В.К. Влияние фтористой интоксикации на лизосомный и макрометрический тесты пародонта//Научно-технический прогресс, охрана окружающей среды, фундаментальные вопросы медицины и биологии, Полтава, 1988, с.48-48.
- 55.Василенко В.Ф., Григоренко В.К., Павленко В.Ф. Влияние хронической интоксикации фтором на челюсти, зубы и пародонт белых крыс//Охрана окружающей среды и здоровье. Полтава, 1986, -с.122-123.
- 56.Веремеенко К.Н. Роль протеолитических ферментов в регуляции обмена веществ//Биохимия животных и человека. -1983. -Вып. 7. -с.37-46.
- 57.Веремеенко К.Н., Голобородько О.Г., Кизим К.И. Протеолиз в норме и патологии. -Киев, Здоровье, 1988. -200с.
- 58.Веснина Л.Э. Состояние свободнорадикального окисления липидов, гемокоагулирующей и фибринолитической активности эритроцитов и плазмы при интоксикации фторидом натрия//Фтор. Проблемы экологии, биологии, медицины, гигиены. Полтава, 1993, -с.12-13.
- 59.Веснина Л.Э. Корреляционные взаимосвязи функционального состояния тканей пародонта и эритроцитов при фтористой интоксикации и других патологических состояниях//Фтор. Проблемы экологии, биологии, медицины, гигиены. Полтава, 1993, -с.13-14.
- 60.Вольвач С.И., Габышев В.К., Улятовский Н.В. и др. Исследование взаимосвязи кровообращения в пародонте с реактивностью сердечно-сосудистой системы//Стоматология. -1985. -№5. -с.32-35.
- 61.Воскресенский О.Н. Значение системности биологического ингибирования перекисления липидов в атерогенезе//Биоантиокислители. М.. 1975, -с.121-125.
- 62.Воскресенский О.Н., Бобырев В.Н., Павленко В.Ф. и др. Хроническая полиантиоксидантная недостаточность как модель старения//Докл. АН ССР. - 1983. -№2. -с.470-473.
- 63.Воскресенский О.Н., Жутаев И.А., Бобырев В.Н. и др. Антиоксидантная система. Онтогенез и старение//Вопросы мед.химии. 1982. -№1, -с.14-27.
- 64.Воскресенский О.Н., Туманов В.А. Ангиопротекторы. -К.: Здоровье. 1982, -117 с.
- 65.Воскресенский О.Н., Ткаченко Е.К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита//Стоматология. -1991, -№4, -с.5-10.

- 66.Войтенко Г.Н, Соленков В.А. Некоторые вопросы механизма действия фтористых соединений//Мат. I-ой конф.молодых учёных мед. УССР, Киев, 1976. -с.171-172.
- 67.Войтенко Г.Н, Соленков В.А. Влияние фтористого натрия на свёртывающую систему крови *in vitro* и в целостном организме//Тез. докладов III-го съезда фармакологов УССР. Винница. 1977. -с.32-33.
- 68.Выговская Я.И., Логинский В.Е., Мазурок А.А. Гематологические синдромы в клинической практике, Киев: Здоровье, 1981, -296 с.
- 69.Гаврилов О.К. Проблемы и гипотезы в учении о свёртывании крови. -М.: Медицина, 1981. -288 с.
- 70.Галанкин В.Н. Компенсаторные реакции - особый класс явлений//Архив патологии. -1990. -№5. -с.61-66.
- 71.Галян С.Л. Предупреждение и ограничение витаминами-антиоксидантами нарушений гемостаза, вызываемых тромбинемией: Авт. дисс. д.м.н., Челябинск, 1993, -44 с.
- 72.Гаффи П.Д. Фибринолиз, М.: Медицина, 1982, -240 с.
- 73.Гольденберг Ю.М. Клеточные и плазменные компоненты гемостаза у больных хронической пневмонией и пути их коррекции: Авт. дисс. к.м.н., Киев, 1981, -18 с.
- 74.Гольденберг Ю.М. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования основных форм хронических неспецифических заболеваний лёгких и коррекция нарушений: Авт. дисс. д.м.н.. Санкт-Петербург, 1993, -39 с.
- 75.Горизонтов П.Д. Микрогемодинамика и проницаемость микрососудов в условиях стресса//Вестник АМН СССР. -1982. -№2. -с.44-51.
- 76.Гриник Б.С. Изменение показателей лизоцима и белка ротовой жидкости больных пародонтозом в процессе лечения гидролитическими ферментами//Комплексная профилактика стоматологических заболеваний, Полтава-Киев, 1984, -с.29-29.
- 77.Грицай Н.Н. Тромбоцитоактивные свойства церебральных сосудов различных животных и человека: Авт. дисс. к.м.н., Львов, 1986, -24 с.
- 78.Грицай Н.Н. Индивидуализация больных с начальными нарушениями кровоснабжения головного мозга на основе изучения патогенетических механизмов: Авт. дисс. д.м.н., Киев, 1993, -33 с.
- 79.Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология, Киев: Здоровье, 1994, -256 с.
- 80.Гунченко Л.С. Эффективность гексаметилентетрааминовой пасты при заболеваниях пародонта//Актуальні питання стоматології, Полтава, 1992, -с.23-23.
- 81.Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Лучевая болезнь человека//М., 1971, -121 с.
- 82.Гуськова А.К., Баранов А.Е. Гематологические эффекты у подвергшихся облучению при аварии на ЧАЭС//Мед.радиол. -, 1991. 36, №8, -с.31-37.
- 83.Данилевский Н.Ф., Вишняк Г.Н. Пародонтоз у детей и подростков. -М.: Медицина, 1977. -224 с.

84. Данилевский Н.Ф., Заверная А.М., Ткачук Н.Н. и др. Особенности течения болезней пародонта у больных неспецифическими язвенным и колитом и болезнью Крона//Стоматология. -1987. -№3. -с.20-22.
85. Данилевский Н.Ф., Колесова Н.А. Особенности метаболизма и структуры околозубных тканей//Стоматология. -1977. -№2. -с.21-25.
86. Данилевский Н.Ф., Колесова Н.А., Полетун А.М. и др. Структурные основы хронического течения воспалительного процесса при болезнях пародонта//Стоматология. -1988. -№6, -с.49-51.
87. Данилевский Н.Ф., Хоменко Л.А., Веремеенко К.Н. Ферменты калликреин-кининовой системы в слюне больных пародонтозом//Стоматология. -1973.- №4. -с.6-9.
88. Девяткина Т.А. Биоантиоксиданты и стресс//Биоантиоксиданты и свободнорадикальная патология. -Полтава, 1987, -с. 12-19.
89. Девяткина Т.А. Антиоксидантная система при стрессе и изыскание новых антистрессорных средств: Авт. дисс. д.м.н., -Киев, -1990, -34 с.
90. Девяткина Т.А., Бобырев В.Н., Тарасенко Л.М. и др. Свободнорадикальные механизмы “Болезней адаптации” и старения и их профилактика антиоксидантами//Свободные радикалы и биостабилизаторы. София, 1987, -с.54-54.
91. Девяткина Т.А., Волошина Л.И. Вплив цереброкрасту на активність фосфотаз в кістковій тканині нажньої щелепи щурів в умовах хронічного стресу//Основні стоматологічні захворювання їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.41-42.
92. Девяткина Т.А., Тарасенко Л.М. Особенности реакции некоторых отделов пищевого канала на острый эмоционально-болевого стресс у зрелых и старых крыс//Физиол.журнал -1986. -Т.32., №2. -с.203-206.
93. Девяткина Т.А., Тарасенко Л.М., Воскресенский О.Н. Участие перекисного окисления липидов в стрессовом повреждении тканей при надпочечниковой недостаточности//Проблемы эндокринологии. -1984. -Т.30, №6, -с.60-64.
94. Девяткина Т.А., Тарасенко Л.М., Коваленко Э.Г. Антиоксидантная недостаточность и реакция тканей на острый эмоционально-болевого стресс//Вопр.мед.химии. -1989. Т.35. -№5. -с.45-49.
95. Деньга А.В., Левицкий А.П. Применение препарата “Катомас” при проведении профилактики заболевания пародонта у детей//Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.72-73.
96. Дерейко Л.В. Иммунологические показатели организма при воспалительных заболеваниях пародонта//Комплексная профилактика стоматологических заболеваний, Полтава - Киев, 1984, -с.37-37.
97. Дранник Г.Н., Ена Я.М., Варецкая Т.В. Продукты расщепления фибрина (фибриногена) при патологических процессах. -К.: Здоровье, 1987, -184 с.
98. Евдокимов А.И. Факторы этиологии и патогенеза пародонтоза//Стоматология. -1975. -№3. -с.6-13.
99. Евдокимов А.И. Позитивные и неясные факторы этиологии и патогенеза пародонта//VI Всесоюзный съезд стоматологов. -М., 1976. -с.39-43.

100. Евдокимов А.И. Факторы этиологии и патогенеза пародонтоза//Стоматология. -1977. -№3, -с.6-13.
101. Евдокимов А.И., Никитина Т.В. Критерии излечиваемости пародонтоза//Стоматология. -1977. -№7, -с.14-21.
102. Ерёмин Е.Л. Сравнительный анализ параметров гемостаза и других показателей крови у людей, занимающихся оздоровительным бегом в зависимости от типа кровообращения//Физиология и патология гемостаза, Полтава, 1991. -с.167-168.
103. Ерёмин Е.Л. Клініко-фізіологічне обґрунтування диференційованих режимів оздоровчих фізичних тренувань: Авт. дис. д.м.н., Дніпропетровськ, 1994, -48 с.
104. Жаворонков А.А. Некоторые формы флюороза//Архив патологии, 1977, №3, -с.83-91.
105. Жижина Н.А., Прохончуков А.А. Инициальная роль функциональных изменений сосудов пародонта в патогенезе пародонтоза//Стоматология. -1981. -№4. -с.81-86.
106. Жила В.В., Кушнирук Ю.И. Местный фибринолиз почек, -Киев: Наукова Думка, 1986. -168 с.
107. Жирнов В.В. Окунев В.Н. Влияние ионов фтора на перекисное окисление липидов в печени крыс// IV Всесоюзный симпозиум по биохимии липидов, -Киев, 1983. -с.49-50.
108. Жуковская Е.И. Изменения процессов свёртывания крови под влиянием мышечной деятельности//Теор. и практ. физ. культуры, -1966. -№10, -с.38-45.
109. Жяконис И.М. Изменения содержания лейкоцитов в капиллярной крови десны у больных гингивитом и пародонтозом//Стоматология. -1982. -№1. -с.26-28.
110. Жяконис И.М. Содержание иммуноглобулинов в десневой жидкости при пародонтите//Стоматология. -1985. -№1. -с.22-24.
111. Жяконис И.М., Пайпалене П.А. Определение Т- и В-лимфоцитов капиллярной крови десны у больных пародонтозом//Лаб. ор. дело. -1983. -№3. -с.7-9.
112. Жяконис И.М., Пайпалене П.А. Некоторые показатели Т- и В-систем иммунитета у больных пародонтозом//Профилактика и лечение стоматологических заболеваний. -Рига, 1984. -с.46-52.
113. Заболотный Т.Д. Особенности лечения заболеваний пародонта у больных атеросклерозом//Комплексная профилактика стоматологических заболеваний, Полтава-Киев, 1984, -с.40-41.
114. Заварзин А.А. Основы частной цитологии и сравнительной гистологии многоклеточных животных. -Л.: Наука. -1976. -411 с.
115. Заверная А.М., Мохорот В.В., Музыченко Н.И. Лечебно-профилактические принципы коррекции иммунных нарушений при пародонтозе//Комплексная профилактика стоматологических заболеваний, Полтава-Киев, 1984, -с.41-42.
116. Зербино Д.Д., Лукаевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови: Факты и концепции. -М.: Медицина, -1989. -256 с.
117. Зубаиров Д.М. Биохимия свёртывания крови. -М: Медицина, -1978. -171 с.

- 118.Зубаиров Д.М. Взаимодействие протромбина с клеточными поверхностями//Международный симпозиум “Физиология и патология гемостаза, СимферопольПолтава, 1994, -16-17.
- 119.Иванов В.С., Беликов П.П. Нарушение гемокоагуляции и их коррекция при заболеваниях пародонта//Стоматология. -1985. -№6. -с.44-47.
- 120.Иванов И.И. Эстафетные механизмы в процессах перекисного окисления липидов в биологических мембранах//Успехи биол.химии. -1984. -Т.25, -с.110-124.
- 121.Иванюшко Т.П., Крымкина Т.Н., Чередеев А.И. и др. Характеристика иммунологического статуса больных с генерализованными и ограниченными поражениями пародонта//Стоматология. -1986. -№1. -с.23-25.
- 122.Инчина В.И. Влияние гиподинамии на гемокоагулирующие свойства сосудистой стенки и миокарда//Кардиология, 1978. -Т.18, №3, -с.126-129.
- 123.Исаев В.Н., Головистиков И.Н., Терехова Н.В. и др. Изучение функциональной активности иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов при болезнях пародонта//Стоматология. -1984. -№5. -с.22-24.
- 124.Катрушов А.В. Використання нових органоспецифічних поліпептидних препаратів для експериментальної терапії патологій, викликаних пошкоджуючими факторами навколишнього середовища: Автореф. дис. д.м.н., Київ, 1995, - 39 с.
- 125.Катурова Т.Ф., Воропаева Л.В., Голик В.П. и др. Определение неспецифической резистентности организма на этапах наблюдения больных пародонтозом с целью профилактики прогрессирования заболевания, Полтава-Киев, 1984, -с.44-45.
- 126.Кайдашев И.П. Пути поиска и создания новых лекарственных препаратов на основе исследования природных естественно существующих пептидных биорегуляторов//Биорегуляция и биоэнергетика, Полтава, 1995, -№3. -с.20-22.
- 127.Кайдашев И.П., Катрушев А.В., Силенко Ю.И. и др. Влияние острого и эмоционально-болевого стресса на гемостаз, свободнорадикальное окисление и его коррекция//IV Всесоюз. Симпозиум, Тез., -Кишенёв, 1991. -с.24-26.
- 128.Клейманов А.Н., Розенфильд М.А., Бурлакова Е.Б. и др. Влияние антиоксиданта ОП-6 на некоторые модельные реакции системы свёртывания крови//Вопр.мед.химии. -1983. -№1. -с.33-37.
- 129.Климович Л.А. Клітинні фактори імунітету у хворих на пародонтит через 7-8 років після опромінення малими дозами//Основні стоматологічні захворювання їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.120-121.
- 130.Ковалёв Е.В. Микроскопическое и ультраструктурное строение десны человека: Авт. дисс. д.м.н. -М., 1989. -28 с.
- 131.Ковалёв Е.В., Бобырев В.Н., Гайшенец В.Ф. Ультраструктурное изменение сосудов микроциркуляторного русла тканей пародонта экспериментальных животных при свободнорадикальном повреждении//Обл.конф. по современным методам диагностики и лечения в медицине. Полтава, 1986. -с.224-226.

- 132.Коваленко Э.Г., Ковалёв А.В., Кобизький А.И. Влияние гипокинезии различной продолжительности на состояние тканей пародонта крыс//Актуальні питання стоматології, Полтава, -1992, -с.86-86.
- 133.Коварж М., Борзова Е., Эрдэлски И. и др. Изменение капиллярного кровотока в десне при эмоциональном возбуждении//Стоматология. -1989. -№4. -с.23-25.
- 134.Кодола Н.А., Хомутовский О.А., Центило Т.Д. Пародонтоз, ультраструктура десны и пульпы. -Киев: Наукова думка, 1980. -320 с.
- 135.Костенко А.Г., Тертышников И.М., Лимаренко Н.П. и др. Изменение пародонта при повышенном поступлении фторида натрия в организм и лечённом применением ГБО//Фтор. проблемы экологии, биологии, медицины, гигиены, Полтава, -1993, -с.45-46.
- 136.Краевский Н.А. Очерки патологической анатомии лучевой болезни. М.: 1957 - 145 с.
- 137.Кресюн В.И. Нарушение обеспечения мозга макроэргами при хроническом стрессе и их коррекция психотропными средствами//Бюлл.эксп.биол. и мед.. - 1983. -№9. -с.72-74.
- 138.Крохмаль Г.А., Сахаров Ю.К. Свёртывание крови и фибринолиз у собак при остром скипадарном воспалении слизистой оболочки полости рта и околоушной слюнной железы//Система свёртывания крови и фибринолиз, Саратов, 1975, -ч.1. -с.389-391.
- 139.Кубатиев А.А., Андреев С.В. Перекиси липидов и тромбоз //Бюлл. эксперим.биол. и мед., М., -1979, Т.13, -№6. -с.99-103.
- 140.Кузник Б.И. О роли форменных элементов крови и тканевых факторов сосудистой стенки в процессе гемостаза: Авт. дисс. д.м.н., Воронеж, 1964, -35 с.
- 141.Кузник Б.И. О роли сосудистой стенки в процессе гемостаза//Успехи соврем.биологии, 1973, -№1, -с.20-25.
- 142.Кузник Б.И. Физиологические механизмы действия цитомединов//Цитомедины/Читинский мед. ин-т., 1988, -с.4-8.
- 143.Кузник Б.И. Полипептидные факторы сосудистой стенки тромбоцитов, эритроцитов и плазмы и их влияние на состояние иммунитета и гемостаза//В кн.: Физиология и патология гемостаза, Полтава, 1991, -с.8-9.
- 144.Кузник Б.И. Цитомедины, иммунитет и гемостаз//Физиология и патология гемостаза, Симферополь-Полтава, 1994, -с.25-26.
- 145.Кузник Б.И., Альфонсов В.В. и др. О влиянии нитроглицерина на выброс факторов свёртывания крови работающим сердцем//Фармакология и токсикология, 1972, №1, -с.25-29.
- 146.Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цибилов Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма//АМН СССР. -М.: Медицина, 1989. -320 с.
- 147.Кузник Б.И., Мищенко В.П., Русяев В.Ф. Электрическая активность сосудистой стенки и выделение тканевых факторов свёртывания крови при инъекциях адреналина//Cor et vasa, 1970, -№4, -с.274-276.
- 148.Кузник Б.И., Михайлов В.Д., Альфонсов В.В. Тромбогеморрагический синдром в онкогинекологии. -Томск: Изд. Том. ун-та, 1983, -167 с.

149. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние тималина на иммуногенез у людей//Фармакология и токсикология. -1982, №3. -с.23-25.
150. Кузник Б.И., Пинелис И.С., Хавинсон В.Х. Применение пептидных биорегуляторов в стоматологии.-СПБ: Эскулап, 1999.-142 с.
151. Кузник Б.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. -М.: Наука, 1974. -306 с.
152. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние тималина на течение острых пневмоний у детей раннего возраста//Педиатрия. -1982. -№4. -с.22-25.
153. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Цибилов Н.Н. Цитомедины - отряд полипептидов на все случаи жизни//Регуляторные пептиды в норме и патологии//Цитомедины/Читинский мед. ин-т., 1991. -с.1-4.
154. Кузь Г.М. Влияние острого стресса на развитие патологии десны в эксперименте//Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза, Полтава, 1993, -с.102-102.
155. Лакин К.М., Фельдбаум В.А., Лебедева А.А. Фармакологическая регуляция адгезивности и агрегации кровяных пластинок//Нервно-гуморальная регуляция процесса свёртывания крови в условиях нормы и патологии: Тез. Всес. симпозиума, Чита, 1971, -с.83-88.
156. Ланкин В.З. Перекиси липидов и атеросклероз. Гипотеза: роль холестерина и свободнорадикального перекисного окисления липидов в изменении свойств клеточных мембран при гиперхолестеринемии и атеросклерозе//Кардиология. - 1980. -№8. -с.42-47.
157. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Котелевцева Н.В. Перекиси липидов и атеросклероз//Кардиология. -1976. -№2. -с.23-30.
158. Ларионов И.Н., Богатырёва В.А., Сучко В.И. и др. Профилактика обострений при прогрессирующем течении дистрофически-воспалительной формы пародонтита по данным клинико-иммунологических показателей// Комплексная профилактика стоматологических заболеваний, Полтава-Киев, 1984, -с.58-58.
159. Лещук Г.Ф., Хоцяновский А.Н. Сравнительная ультраструктурная характеристика накопления аскорбиновой кислоты в десне после электро- и фонофореза//Актуальные вопросы стоматологии. Полтава, 1981, -с.38-38.
160. Литовченко І.Ю. Стреспротекторні препарати у комплексному лікуванні пародонтиту//Вісник стоматології. -1997. -№3. -с.336-337.
161. Литовченко І.Ю. Вплив хронічного емоційного напруження на клініко-метаболічні особливості пародонтиту: Авт. дис. к.м.н., Полтава, 1997. -18 с.
162. Литовченко И.Ю., Непорада К.С. Коллагенолитическая активность тканей пародонта в условиях хронического стресса//Актуальні питання стоматології, Полтава, 1992. -с.89-90.
163. Лобань-Черета Г.А. Роль перекисного окисления липидов в регуляции агрегатного состояния крови: Автореф. дисс. д.м.н., Харьков, 1992, -33 с.
164. Лопунова Ж.К., Перова М.Д., Банченко Г.В. Характеристика клеточных коопераций соединительнотканной основы десны при пародонтите// Стоматология. -1989. -№3. с.11-15.

- 165.Лычѳв В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свѳртывания крови, -М.: Медицина, 1993, -160 с.
- 166.Маркосян А.А. Онтогенез системы свѳртывания крови//Л.-Медицина. -1968, -186 с.
- 167.Максименко П.Т., Скрипникова Т.П., Козуб Т.М. и др. Влияние фтора на состояние тканей пародонта и реактивность организма в эксперименте//Научно-технический прогресс, охрана окружающей среды, фундаментальные проблемы медицины и биологии, Полтава, 1988, с.57-58.
- 168.Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы, М.: Медицина, 1970, -304 с.
- 169.Мащенко И.С. Изменения активности гиалуронидазы и антигиалуронидазы при лечении воспалительно-дистрофической формы пародонтоза// Стоматология. -1972. -№4. -с.73-73.
- 170.Мащенко И.С. Содержание патологических аутоантител к тканям десны при пародонтозе//Стоматология. -1975. -№2, -с.18-21.
- 171.Мащенко И.С. Клинико-лабораторная характеристика дистрофически-воспалительной формы пародонтоза//Стоматология. -1980. -№3. -с.22-25.
- 172.Мащенко И.С. Особенности патогенеза, клиники и лечения пародонтоза у больных с аутоиммунизацией организма: Автореф. дисс. д.м.н.. -Киев, 1980, -36 с.
- 173.Мащенко И.С. О различии в механизмах развития пародонтита//Стоматология. -1990. -№1. -с.29-31.
- 174.Мащенко И.С., Богатырѳва В.А. Клинико-лабораторная эффективность левомизола и гепарина при лечении пародонтоза//Актуальные вопросы стоматологии, Полтава, 1981, -с.44-45.
- 175.Мащенко И.С., Богатырѳва В.А., Гущина В.И. и др. Применение продигозана для определения реактивности организма у больных пародонтитом. Днепропетровск, 1989. -8 с. -Деп. в НПО "Стоматология", №18908.
- 176.Мащенко И.С., Гущина В.И. Индивидуальный выбор иммуномодулирующих препаратов у больных пародонтитом//Стоматология. -1987. -№5, -с.29-31.
- 177.Мащенко И.С., Климович Л.А. Патогістологічна картина пародонтиту у осіб, що зазнали тривалого впливу малих доз іонізуючого випромінювання//Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.132-132.
- 178.Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. -Новосибирск: Наука, 1989. -342 с.
- 179.Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. -М.: Наука, 1981, -278 с.
- 180.Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. -М.: Медицина, 1984, -256 с.
- 181.Меерсон Ф.З. Основные закономерности индивидуальной адаптации//Физиология адаптивных процессов. -М.: Наука, 1984, 256 с.
- 182.Меерсон Ф.З., Пшенникова Н.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. -М.: Медицина, 1988, -256 с.



- 183.Меерсон Ф.З., Фролов Б.А., Афолина С.Н. и др. Механизм защитного действия адаптации к гипоксии на развитие аллергического артрита//Бюлл.эксперим.биол. и мед., -1985, -№10. -с.403-405.
- 184.Мищенко В.П. Перикисное окисление липидов, антиоксиданты и свёртываемость крови//Актуальные проблемы гемостазиологии, М.: Наука, 1981, -с.153-157.
- 185.Мищенко В.П. Физиологические пути коррекции агрегатного состояния крови//Гематология и трансфузиология, -1985. -№8. -с.36-38.
- 186.Мищенко В.П. Функциональная связь между физиологической антиоксидантной системой и системой гемостаза//Биоантиоксиданты и свободнорадикальная патология. -Полтава, 1987. -с.102-105.
- 187.Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов и система РАСК//Всес.конф. "Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике". Тез.. -М. 1987, -с.170-171.
- 188.Мищенко В.П. Пептидная биорегуляция в традиционной и альтернативной терапии//Биорегуляция и биоэнергетика, Полтава, 1993, -с.2-4.
- 189.Мищенко В.П. Антиоксидантные, гемокоагулирующие и иммунные процессы в организме как единая система защиты и её регуляция//Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології, Київ-Луганськ, 1997, -вип.2, -с.91-95.
- 190.Мищенко В.П. Физиология гемостза и ДВС-синдрома. Полтава, 1998, ПК/Уклучёт-издат, -164 с.
- 191.Мищенко В.П., Гогунская А.И., Грицай Н.Н. и др. Влияние антиоксидантов на синтез простаглицлина в сосудах и тканях животных и человека//II Всесоюзная конференция - Биоантиоксиданты. -Черноголовка, 1986. с.49-50.
- 192.Мищенко В.П., Грицай Н.Н., Гольденберг Ю.М. и др. Взаимосвязь перикисного окисления липидов и свёртывания крови в норме и патологии//В мат. Международного симпозиума "Физиология и патология гемостаза", Симферополь-Полтава, 1994, -с.35-36.
- 193.Мищенко В.П., Грицай Н.Н., Цебржинский О.И. Регуляция пептидами свободнорадикальных и гемостатических реакций в организме//Всес.конф."Физиология, патология гемостаза", Полтава, 1991, -с.35-36.
- 194.Мищенко В.П., Кайдашев И.П., Силенко Ю.И. и др. Влияние нейтрофильных лейкоцитов на состояние липидной пероксидации в эритроцитах и его физиологическое значение//Физиол.журнал. -1990. -№6. -с.55-58.
- 195.Мищенко В.П., Лобань-Черета Г.А., Корреляция антиоксидантной и свёртывающей систем крови в физиологических условиях//Физиол.журнал. - 1989. -35. №1. -с.9-13.
- 196.Мищенко В.П., Силенко Ю.И., Ксёнз И.В. Влияние пептидов десны на гемокоагуляцию и процессы перекисного окисления липидов тканей пародонта//Цитомедины. Сб.науч.трудов. -Чита, 1988. -с.47-48.
- 197.Мищенко В.П., Силенко Ю.И. Простаглицлин-подобная активность тканей пародонта человека и различных животных//Деп.ВИНИТИ, 1989. -9 с.

- 198.Мищенко В.П., Силенко Ю.И., Литвиненко Н.В. и др. Влияние полипептидов на состояние перекисного окисления липидов, активность антиоксидантных ферментов в норме и при экспериментальных воздействиях//Научно-практ.конф. "Поиск новых лекарственных средств и их использование в клинике. -Чита, 1990, -Ч.1., -с.41-43.
- 199.Мищенко В.П., Силенко Ю.И., Хавинсон В.Х. и др. Влияние цитомедина пародонта на состояние перекисного окисления липидов и гемостаз при спонтанном пародонтите у крыс//Стоматология. -1991. №5. -с.12-14.
- 200.Мищенко С.В. Пептидная биорегуляция процесса свёртывания крови у животных при экстракорпоральном гамма-облучении низкой интенсивности//Биорегуляция и биоэнергетика. Полтава.-1995, -№3. -с.48051.
- 201.Мищенко С.В. Значение пептидов печени в регуляции нарушений гемостаза, вызванных потреблением фторида натрия с пищей//Проблемы экологии и медицины. -1997. -1-2, -с.45-46.
- 202.Мищенко С.В. Роль почек в регуляции микроциркуляторного гемостаза у животных при потреблении фторида натрия с пищей//Вестник проблем биологии и медицины. -1998. №1, -с.74-80.
- 203.Мищенко С.В. Нормалізуючий вплив тканинних поліпептидів на гемостаз після гама-опромінення да дії фтору на організм: Автореф. дис. канд.біол.наук, Полтава, 1999, -16 с.
- 204.Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Влияние экстракта из тимуса на процессы заживления ожоговых ран в эксперименте//Экспер.хирургия и анестезиология. -1974. -№2. -с.49-51.
- 205.Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем-цитомедины//Успехи современной биологии. -1983. Т.96, -№6, -с.339-362.
- 206.Непорада К.С. Коррекция стрессорной реакции тканей пародонта в зависимости от типологических свойств организма//Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.50-51.
- 207.Нидзельский М.Я Влияние биоантиоксидантов на развитие экспериментального пародонтита: Автореф. дисс. к.м.н., Киев, 1985, -24 с.
- 208.Нидзельский М.Я Антиоксидантная недостаточность и пародонтит//Биоантиоксидан-ты и свободнорадикальная патология. -Полтава, 1987. -с.59-61.
- 209.Никитин Ю.П. Влияние фтора на свёртывающую систему крови//В кн.: Механизмы заболеваний и выздоровлений. Мат. III Пленума патофизиологов Сибири и Востока. Новосибирск, 1960. -с.61-64.
- 210.Никитин Ю.П. Свёртывающие, противосвёртывающие и фибринолитические свойства стенки аорты в норме и при атеросклерозе: Автореф. дисс. д.м.н., Томск, 1968, -45 с.
- 211.Никитин Ю.П., Оборина Ю.Н. Кислые мукополисахариды артериальной стенки, возраст и атеросклероз//Архив патологии, 1968, -Т.30, №11, -с.3-10.
- 212.Никитина Т.В. Пародонтит. -М.: Медицина, 1982, -256 с.

- 213.Никитина Т.В., Дедеян С.А. Применение различных лекарственных форм дибунула для лечения заболеваний пародонта//Актуальные вопросы стоматологии, Полтава, 1981, -с.57-58.
- 214.Николаева А.В., Розовская Е.С. Экспериментальные дистрофии пародонта //Бюлл. эксперим.биол. и мед.. -1965. -Т.60, №7. -с.46-48.
- 215.Николишин А.К. Флюороз зубов: Автореф. дисс д.м.н., М., 1989, -45 с.
- 216.Новікова С.Ч. Антиоксиданти у комплексному лікуванні гострого герпетичного стоматиту у дітей: Автореф. дис. к.м.н., 1996, -24 с.
- 217.Новосельцева Т.В. Влияние фтора на систему гемокоагуляции в эксперименте. Коррекция свёртывания крови при фтористой интоксикации антиоксидантом ионолом//Фтор. Проблемы экології, біології, медицини, гігієни. Полтава, 1993, -с.59-60.
- 218.Обухова Л.К., Эмануель Н.Г. Молекулярные механизмы замедления старения//Итоги науки и техники. Серия: Общие проблемы биологии. -М.: ВИНТИ, 1984, -Т.4. -с.44-81.
- 219.Обухова Л.К., Эмануель Н.Г. Молекулярные механизмы замедления старения//Итоги науки и техники. Серия: Общие проблемы биологии. -М.: ВИНТИ, 1986, -Т.5. -с.44-81.
- 220.Окунев В.Н., Жирнов В.В. Биохимические механизмы действия фтора//Укр.био-хим.журнал. -1985. -№2. -с.103-113.
- 221.Окунев В.Н., Мирошниченко Э.Н., Рымарь-Щербина Н.Б. и др. Влияние фтористого натрия на некоторые показатели энергетического и азотистого обмена//Рациональное питание. Респ.межвед.сб. -Киев, 1974. -Вып.10. -с.59-62.
- 222.Павленко Н.П. Мембранстабилизирующие средства в комплексной терапии пародонтита//Актуальні питання стоматології, Полтава, 1992, -с.32-32.
- 223.Павловский Д.П., Михайленко Е.Т. Тромбгеморрагические осложнения в хирургии и акушерстве, Киев: Вища школа, 1984, -216 с.
- 224.Падалка И.А. Особенности поражения краевого пародонта у детей при аутоиммунных заболеваниях//Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.81-82.
- 225.Паникаровский В.В., Григорян А.С. Материалы создания современной концепции патогенеза пародонта//VI Всесоюзн.съезд стоматологов. -М.: 1976, -с.26-32.
- 226.Паникаровский В.В., Григорян А.С., Татинцян В.Г. и др. Заболевания пародонта у домашних свиней//Стоматология. -1986. -№6. с.63-66.
- 227.Пархоменко В.К., Силенко Ю.И., Цебржинский О.И. Состояние свободнорадикальных и гемокоагулирующих свойств печени при фтористой интоксикации//Фтор. Проблемы экологии, биологии, медицины, гигиены. Полтава, 1993, с.63-64.
- 228.Петров Р.В. Иммунология. -М.: Медицина, 1987, -415 с.
- 229.Петрушанко Т.А. Адаптация тканей пародонта к стрессорным влияниям: Автореф.дисс. к.м.н., Полтава, 1992, -22 с.
- 230.Пинелис И.С. Факторы свёртывания крови и фибринолиз в слюне у больных с переломами нижней челюсти//Стоматология, 1977, -№1, -с.54-56.

- 231.Пинелис И.С. Профилактика воспалительных осложнений при лечении переломов нижней челюсти//Стоматология, 1977, -№1, -с.54-56.
- 232.Пинелис И.С. Роль слюны в механизмах развития воспалительных осложнений и их профилактика у больных с переломами нижней челюсти: Автореф.дисс. к.м.н., Москва, 1977, -26 с.
- 233.Пинелис Т.П. Роль факторов свёртывания крови и фибринолиза в слюне больных при непосредственном зубном протезировании: Автореф.дисс. к.м.н., Москва, 1978, -16 с.
- 234.Почтарь В.Н., Скиба В.Я., Левицкий А.П. Морфологічні критерії ефективності колаген-даларгинового комплексу в лікуванні генералізованого пародонтиту//Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування, Полтава, 1996. -с.140-141.
- 235.Прохончуков А.А. Возможности и перспективы диагностики в современной стоматологии//Стоматология. -1976. -№4. с.1-6.
- 236.Прохончуков А.А., Лугинова Н.К., Матвеев А.И. и др. Функциональные изменения кровоснабжения и трофики пародонта - инициальный фактор в патогенезе пародонтита//VI Всесоюз.съезд стоматологов. -М. 1976. -с.72-77.
- 237.Прохончуков А.А., Лугинова Н.К., Новиков Л.Л. и др. Роль функциональных изменений сосудов пародонта в патогенезе пародонтита//Вест. АМН СССР. - 1977. -№1. -с.51-56.
- 238.Пшенникова М.Г., Кузнецова Б.А., Неимкович М.В. и др. Соотношение содержания катехоламинов и простагландинов в крови крыс при остром стрессорном воздействии и адаптации к стрессу//Бюлл.эксперим. биол. и мед., - 1990. №6. -с.534-535.
- 239.Радлинская В.Н., Махракова Г.П., Яценко И.В. Применение дибунола в лечении альвеолитов//Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза, Полтава, 1993, -с.145-145.
- 240.Радченко В.С. Капиллярное и сосудистое кровообращение и проницаемость капилляров десны при пародонтите//Стоматология, 1962. -№3. -с.41-44.
- 241.Райда А.И. Состояние пародонта и иммунобиологические изменения у больных с сердечно-сосудистой патологией//Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.142-143.
- 242.Ральченко С.А. Влияние поливитаминных комплексов на развитие диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови: Автореф дисс. к.м.н., Тюмень, 1992, -24 с.
- 243.Ревенюк Б.А. Особенности клинических проявлений генерализованного пародонтита у лиц, перенесших острую лучевую болезнь в результате катастрофы в Чернобыле//Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.143-143.
- 244.Розколупа Н.В. Гемокоагулирующие и фибринолитические свойства слюны у людей, занимающихся оздоровительным бегом//Оздоровительный бег и ориентирование, Полтава, 1986, -с.56-57.
- 245.Розколупа Н.В. Антиоксиданты у комплексному лікуванні хворих на пародонтит: Автореф. дисс. к.м.н., Полтава, 1995, -19 с.

- 246.Рубан А.И. Отдалённые результаты лечения больных дистрофически-воспалительной формой пародонтоза пиримидантом в сочетании с фурагином//Актуальные проблемы стоматологии, Полтава, 1981, -с.49-49.
- 247.Рыбаков А.И. Основные аспекты проблемы пародонтоза//Стоматология. - 1975. №2. -с.1-5.
- 248.Рыбаков А.И., Банченко Г.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта. - М.: Медицина, 1978. -232 с.
- 249.Рыбаков А.И., Зарецкая Ю.Н., Бурханов Р.А. и др. К характеристике иммунологического статуса больных пародонтозом//Стоматология, -1984. -№1. -с.27-30.
- 250.Садилова М.С., Петина А.А. О гигиеническом значении малых концентраций фтора при различных путях поступления в организм//Гигиена и санитария. - 1970. -№8. -с.14-17.
- 251.Самаль А.Б., Кадагидзе З.Г., Хазанова В.В. и др. Иммунологический статус при заболеваниях пародонта, сочетающихся с язвенной болезнью желудка и 12-ти перстной кишки//Стоматология. -1985. -№3. -с.29-31.
- 252.Самойленко І.І. Удосконалення профілактики та лікування запальних захворювань пародонту у дітей// Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.87-88.
- 253.Самойленко И.В., Осадько Т.А., Бондаренко В.С. и др. Роль нарушений специфического иммунитета и видового состава стрептококков и актиномицетов ротовой полости в патогенезе и профилактике пародонтоза//Комплексная профилактика стоматологических заболеваний, Полтава-Киев, 1984, -с.80-81.
- 254.Сахаров Ю.К. Факторы свёртывания крови и фибринолиза в тканях и секрете околоушных слюнных желез//Поджелудочная и слюнные железы, Тезисы, Львов, 1975, -с.131-132.
- 255.Сахаров Ю.К. Слюнная железа, свёртывание крови и фибринолиз//Тез.докл.ХІІ Всесоюз.конф., Львов, 1977, -с.142-143.
- 256.Сахаров Ю.К. Факторы свёртывания в крови и слюне при экспериментально воспроизведённом воспалении околоушной слюнной железы//Стоматология, 1977, -№1, -с.20-22.
- 257.Семко Б.И. Применение лечебной пасты в комплексном лечении пародонтита// Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.148-149.
- 258.Серветник-Чалая Г.К., Аитбаев Т.Х., Веригина В.С. и др. Влияние фтористого водорода и сернистого ангидрида на содержание аскорбиновой кислоты в органах белых крыс//Труды НИИ краевой патологии Каз.ССР, 1973/1974, - с.105-107.
- 259.Серова О.В. Діагностика та комплексне лікування пародонтиту у хворих на гострі та хронічні вірусні гепатити: Автореф.дисс. к.м.н., Полтава, 1994, -17 с.
- 260.Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве, М.: Медицина, 1987, -288 с.

261. Сидельникова Л.Ф., Стрюк Л.В., Швец Л.Г. и др. Энзимотерапия пародонтоза и заболеваний слизистой оболочки полости рта//Комплексная профилактика стоматологических заболеваний, Полтава-Киев, 1984, -с.82-83.
262. Сидоренко І.В. Особливості клінічного перебігу, профілактики та лікування запальних захворювань пародонту у жінок із звичним невиношуванням вагітності: Автореф.дис. к.м.н., Полтава, 1994, -18 с.
263. Силенко Ю.И. Антиагрегационные свойства тканей пародонта у различных лабораторных животных и человека//В. кн.: Конференция студенческого научного сообщества Тбилисского гос.мед.ин-та. Тбилисси, 1984, -с.287-288.
264. Силенко Ю.И. Взаимоотношения между тромбоцитоактивными свойствами в тканях пародонта и процессами перекисного окисления липидов в них у различных животных и человека//ІХ республ.конф. “Актуальные вопросы стоматологии”, Полтава, 1988, -с.64-65.
265. Силенко Ю.И. Тромбоцитоактивные свойства тканей пародонта и процессы перекисного окисления в них у различных животных и человека: Автореф.дисс. к.м.н., Львов, 1988, -18 с.
266. Силенко Ю.И. Влияние табачного дыма на антиагрегационную активность десны// Стоматология.-1988.- N 5.-С.15-16.
267. Силенко Ю.І., Силенко С.І. Вплив цитомедіну пародонта на стан перекисного окислення ліпідів і гемостаз при стресі//XIII з'їзд УФТ.Тези.-Харків.-1990.-С.-116.
268. Силенко Ю.И. Влияние полипептидов из пародонта на процессы перекисного окисления липидов, свёртывание крови и иммунитет при спонтанном пародонтите//Конф.молодых учёных. Тез. докл., Донецк, 1990, -с.237-238.
269. Силенко Ю.И. Применение полипептида пародонта для лечения спонтанного пародонтита//Регуляторные пептиды в норме и патологии. -Чита, 1991. -с.52-53.
270. Силенко Ю.И., Мищенко В.П., Токарь Д.Л. и др. Механизм терапевтического эффекта цитомедина из пародонта на течение экспериментального пародонтита //Стоматология.-1991.-N 4.- С.13-15.
271. Силенко Ю.И. Некоторые патогенетические звенья пародонтита//VII Всесоюз.конф. “Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза”, Тезисы, -Полтава, 1991. -с.80-81.
272. Силенко Ю.И. Применение полипептидов пародонта для лечения спонтанного пародонтита//Сборник научных трудов “Регуляторные пептиды в норме и патологии”, Чита. -1991. -47-48.
273. Силенко Ю.И. Роль свободнорадикальных, гемокоагулирующих и иммунных механизмов в патогенезе пародонта и разработка патогенетической терапии полипептидами: Автореф.дисс.д.м.н., Полтава, 1992, -33 с.
274. Силенко Ю.И. Мищенко В.П., Цебржинский О.И. Механизм действия фтора на пародонт// Физиологический журнал.- 1992.-N 2.-С.85-90.
275. Силенко Ю.И., Мищенко В.П., Токарь Д.Л., Хавинсон В.Х. Влияние цитомедина пародонта на свободнорадикальное окисление липидов и антиагрегационную активность в нем при хроническом стрессе//Стоматология.- 1994.-№4.-С.6-8.

- 276.Силенко Ю.И. Критерии назначения иммуномодуляторов для терапии генерализованного пародонтита //Республіканська наукова конференція "Актуальні питання екогенетики та імунології". Матеріали доповідей.-Київ.-1994.-С.142.
277. Силенко Ю.И. Состояние гемостаза у больных пародонтитом //Международный симпозиум "Физиология и патология гемостаза",1994. Симферополь.-С.48-49.
- 278.Силенко Ю.И. Сравнительный эффект тималина и препарата выделенного из пародонта при спонтанном пародонтите//Биорегуляция и биоэнергетика. Выпуск 2.-Полтава.-1994.-С.10.
- 279.Силенко Ю.И. Стан гемостазу при патології пародонту// Вісник проблем біології і медицини.-1997.-№31.-С.110-117.
- 280.Силенко Ю.И. Роль мікроциркуляції та перекисного окислення ліпідів в патогенезі пародонтиту// Вісник проблем біології і медицини.-1998.-№18.-С. 24-27.
- 281.Силенко Ю.И. Роль вільнорадикальних, гемокоагулюючих і імунних механізмів в патогенезі генералізованого пародонтиту//Проблеми екології та медицини.-1999.-№5.-С. 78-84.
282. Силенко Ю.И. Ефективність застосування тималіну в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту//Вісник стоматології. –1999.- №4.-С. 20-24.
- 283.Силенко Ю.И. Ефективність комплексного лікування генералізованого пародонтиту III ступеню з використанням поліпептидного препарату//Проблеми екології та медицини.-1999.-№6.-С.29-33.
- 284.Соколенко В.Н. Роль комплекса полипептидов слюнной железы при экспериментальном сиалодените//Регуляторные пептиды в норме и патологии: Сб.науч.трудов. -Чита, 1991. -с.54-55.
- 285.Соколенко В.Н. Взаимосвязь свободнорадикального окисления и гемокоагуляционных свойств крови и тканей слюнной железы в эксперименте//Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза, -Полтава, 1992, -с.74-75.
- 286.Соколенко В.Н. Роль полипептидов слюнной железы в регуляции свободнорадикального окисления, физиологической антиоксидантной системы и гемостаза у животных: Автореф.дисс.к.б.н., Симферополь, 1994, -24 с.
- 287.Сорокина С.И. Антиагрегационная активность тканей сердца различных животных и человека: Автореф.дисс.к.м.н., Киев, 1986, -18 с.
- 288.Скипетров В.П. Тканевая система свёртывания крови и тромбогеморрагический синдром в хирургии, Саранск, 1978, -111 с.
- 289.Скипетров В.П., Дорофеев Н.М. Некоторые ферментативные механизмы дисфункциональных маточных кровотечений, Саранк, 1973. -126 с.
- 290.Скрипникова Т.П., Максименко П.Т., Козуб Т.М. Состояние тканей пародонта и некоторых показателей реактивности организма животных, потребляющих воду с разной концентрацией фтора//Фтор. Проблемы екології, біології, медицини, гігієни, Полтава, 1993, с.79-79.

- 291.Стрельчєня Т.М. Особливості клінічного перебігу, профілактики та лікування генералізованого гінгівіту і генералізованого пародонтиту у жінок, які страждають на залізодефіцитну анемію//Автореф.дис.к.м.н., Полтава, -1999, -17 с.
- 292.Строчкова Л.С., Сороковой В.И. Влияние соединений фтора на ферменты клетки//Успехи совр.биологии. -1983. -№2. -с.211-213.
- 293.Стрюк Л.В. Клиническое применение террилита в терапии пародонтоза//Актуальные проблемы стоматологии, Полтава, 1981, -с.46-46.
- 294.Сушкевич Т.Н. Внутрисосудистое свёртывание крови после облучения//Мед.радиология. -1981. -№4. -с.60-64.
- 295.Тарасенко Л.М. Патогенез повреждения пародонта при стрессе: Автореф.дисс.д.м.н. -М., 1985. -32 с.
- 296.Тарасенко Л.М. Участие адренэргических механизмов в формировании стрессорной реакции пародонта//Нервные и гуморальные механизмы компенсации в условиях действия патогенных факторов. Запорожье, 1985. - с.132.
- 297.Тарасенко Л.М. Активация перекисного окисления липидов - ведущий механизм стрессорного повреждения пародонта//Биоантиоксиданты и свободорадикальная патология. -Полтава, 1987. с.20-24.
- 298.Тарасенко Л.М., Воскресенский О.Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе повреждения пародонта при стрессе//Патол.физиол. и эксперим.терапия. -1986. -№6. -с.14-21.
- 299.Тарасенко Л.М.,Девяткина Т.А., Петрушанко Т.А. и др. Особенности адаптации тканей пародонта к острому стрессу//IV Всесоюз. съезд патофизиологов. -Кишенёв, 1989. -Т.2. -с.638-639.
- 300.Тарасенко Л.М., Коваленко Э.Г., Силенко Ю.И. и др. Антиагрегационная активность тканей пародонта при эмоциональном стрессе и гипокинезии и её коррекция антиоксидантами и тимопентином//Респ.конф. по проблеме эйкозаноидов в патогенезе и терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Харьков, 1991. -с.108-109.
- 301.Тарасенко Л.М., Салиенко О.В., Силенко Ю.И. Антиагрегационная активность тканей пародонта при остром эмоционально-болевым стрессе//Стоматология. -1985. -№5. -с.12-13.
- 302.Тарасенко Л.М., Силенко Ю.И. Влияние инсулиновой недостаточности на реакции пародонта при стрессе//Физиол.журнал. -1987. -Т.33, №1, -с.90-93.
- 303.Титаренко Е.В. Особливості клініки та лікування запальних захворювань пародонту у дітей з дизгармонійним фізичним і біологічним розвитком: Автореф.дис.к.м.н., Полтава, 1996. -16 с.
- 304.Ткаченко Е.А., Новикова М.А., Белоклицкая Г.Ф. и др. О роли эстрогенов в патогенезе и лечении пародонтита// Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.56-57.
- 305.Токарь Д.Л. Влияние полипептидов из ткани пародонта на эксудативную и пролиферативную фазу воспаления//Регуляторные пептиды в норме и патологии, Чита, 1991, -с.59-60.



- 306.Токарь Д.Л., Фефелов А.В., Цыбиков Н.Н и др. Влияние пародонтально-надкостничных и паротидных полипептидов на течение регенераторного процесса//Поиск новых лекарственных средств и их использование в клинике. - Чита, 1990, -ч.1. -с.188-190.
- 307.Файзиев И. , Хачиров Д., Исаев В. и др. Объёмный кровоток и проницаемость капилляров при спонтанном поражении пародонта//Стоматология. -1985. -№3. -с.9-11.
- 308.Фролов Б.А. Стрессорные нарушения иммунной системы и их предупреждение: Автореф.дисс. д.м.н.. -М., -1987. -36 с.
- 309.Фурса В.Т. Состояние свёртывающей системы крови у больных сахарным диабетом и пародонтозом//Терап. и ортопед.стоматология. Респ.меж.сб. Вып.1. -Киев: Здоровье, 1971. -с.30-33.
- 310.Хмилёв Е.В., Силенко Ю.И. Некоторые патогенетические механизмы поражения пародонта при ионизирующем облучении//Физиология патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза, Полтава, 1992, - с.88-89.
- 311.Хмилёв Е.В. Влияние различных доз острого и хронического облучения на перекисное окисление липидов, гемостаз, тромбоцитоактивные свойства тканей пародонта и коррекция их с помощью эритролина и пародонтолина//Физиология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза, Полтава, 1993, -с.179-180.
- 312.Хмилёв Е.В. Некоторые патогенетические особенности комбинированного воздействия на организм животных малых доз ионизирующего излучения и фтористой интоксикации//Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза, Полтава, 1995, -с.58-259.
- 313.Хмилёв Е.В. Влияние полипептидного биорегулятора пародонтина на функциональное состояние тканей пародонта крыс при облучении//Фармаком. - Харьков, 1995, -№11/12, -с.34-38.
- 314.Хмилёв Е.В. Влияние острого сублетального облучения на функциональное состояние тканей пародонта и крови морских свинок//Вестник проблем современной медицины - Харьков, 1995, №12, -с.120-123.
- 315.Хмилёв О.В. Функціональний стан тканин пародонту і крові тварин в нормі та при дії різних доз іонізуючого опромінення: Автореф. дис. к.м.н., Київ, 1996, -24 с.
- 316.Хмилёв Е.В., Силенко Ю.И. Влияние эритролина на перекисное окисление липидов, гемостаз и тромбоцитоактивные свойства тканей пародонта при ионизирующем облучении //Збірник наук.праць молодих вчених “Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза”, Полтава, 1992, -с.87-88.
- 317.Хоменко Л.А. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в патогенезе, диагностике и лечении пародонтоза: Автореф.дисс. д.м.н., -Киев, 1980, -40 с.
- 318.Хоменко Л.А. Нормализация энзиматических сдвигов в тканях пародонта при пародонтозе//Комплексная профилактика стоматологических заболеваний, Полтава-Киев, 1984, -с.100-101.

- 319.Хомутовский О.А., Дегтярёва И.И. Ультраструктура слизистой желудка при язвенной болезни. -Киев: Наукова Думка, 1978. -268 с.
- 320.Храпова Н.Г. Антиоксиданты и методы оценки их активности//Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. -М.: Наука. -1975. -с.7-30.
- 321.Хребор М.В. Особливості вибору зубної конструкції протеза у хворих ліквідаторів аварії на ЧАЕС//Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини на сучасному рівні. -Полтава, 1996. -с.431-431.
- 322.Хребор М.В. Деякі показники стоматологічної захворюваності серед ліквідаторів аварії на ЧАЕС//Матеріали допов. Всеукр.науково-практичної конф. Основні стоматологічні захворювання, їх профілактика та лікування, Полтава, 1996, -с.156-157.
- 323.Хребор М.В. Стан перекисного окислення ліпідів у крові та ротовій рідині у ліквідаторів аварії на ЧАЕС//Вестник проблем биологии и медицины. -Полтава-Харьков, 1998. -Вып.5. -с.148-164.
- 324.Хребор М.В. Стан гемокоагулюючих властивостей крові та ротової рідини у ліквідаторів аварії на ЧАЕС// Вестник проблем биологии и медицины. - Полтава-Харьков, 1998. -Вып.18. -с.63-66.
- 325.Хребор М.В. Клініко-патогенетичні аспекти ортопедичного стоматологічного лікування учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС: Автореф.дис. к.м.н., Полтава, 1999.-17 с.
- 326.Хребор М.В., Силенко Ю.І. Вивчення стану атрофії альвеолярного відростку в учасників ліквідації аварії на ЧАЕС//Матеріали науково-практичної конференції: Актуальні проблеми ортопедичної стоматології. -Івано-Франківськ, 1995, -с.122-123.
- 327.Цебржинский О.И. Некоторые аспекты антиоксидантного статуса//Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза. -Полтава, -1992, -с.119-155.
- 328.Цебржинский О.И. Некоторые аспекты антиоксидантного статуса//Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза. -Полтава, -1993, -с.183-197.
- 329.Цебржинский О.И. Воздействие фторид-иона на антиоксидантный статус животных//Фтор. Проблемы екології, біології, медицини, гігієни. Полтава, 1993, -с.99-101.
- 330.Цебржинский О.И. Фтор в биосфере и его биологическое значение//Фтор. Проблемы екології, біології, медицини, гігієни. Полтава, 1993, -с.92-93.
- 331.Цебржинский О.И. Биохимические механизмы токсичности фторида-иона// Фтор. Проблемы екології, біології, медицини, гігієни. Полтава, 1993, -с.95-96.
- 332.Цебржинский О.И., Гедзь С.Е., Куценко Л.А. Определение концентрации фтора в биологических объектах// Фтор. Проблемы екології, біології, медицини, гігієни. Полтава, 1993, -с.101-102.
- 333.Чупин С.П. Сравнительные показатели гемокоагулирующих свойств слюны и свёртываемости крови больных афтозными стоматитами и здоровых

- людей//Система свёртывания крови и фибринолиз, Саратов, 1975, ч.2. - с.337-338.
- 334.Чучмай Г.Р., Заболотный Т.Д. Функциональное состояние сосудов пародонта у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом//Стоматология. -1977. - №1.-с.40-43.
- 335.Шилов В.П. Состояние свёртывающейся системы крови при хронической интоксикации фтором//В кн.: Труды Горьковского мед. ин-та, 1975, вып.56, - с.54-56.
- 336.Шредер Э., Любке К. Пептиды. М.: Мир, 1969. -Т.2., -723 с.
- 337.Юрченко С.Д., Аванесова Л.И., Богородицкая Л.Д. и др. Ингибиторы простагландинов в комплексной профилактике болезней пародонта//Комплексная профилактика стоматологических заболеваний, Полтава-Киев, 1984, -с.107-108.
- 338.Юхновец Р.А., Чечель А.П., Григоренко В.К. Биохимический состав смешанной слюны человека при пародонтозе//Терапевт.стоматология. -1977, - №12, -К.: Здоровье, -с.54-57.
- 339.Яровая Г.А. Общие факторы регуляции кининовой системы, свёртывания крови и фибринолиза//Химические факторы регуляции активности и биосинтеза ферментов. -М.: Медицина, 1969. -с.275-316.
- 327.Albini V., Brentjens I., Andres G. Иммунопатология почки. -М., 1982, -262 с.
- 328.Albrexten O., Hossthausen J. Fibrinolytic Activity in Human Saliva//Acta Physiologica Scand., 1955, v.35., -№1-2, p.138-145.
- 329.Aronson S.,Elliot I., Moore T. et al Pathogenetik approach to therapy of peripheral corneal infflammatory disease//Am. I. Ophthalmol., 1970, v.70, p.65-90.
- 330.Astrup T. Blood coagulation, fibrinolysis and the development of the thrombogenic theory of arteriosclerosis//Collog. intern. Centre hat.rech. Scient. -1968. -№169. -part 2. -p.538-559.
- 331.Astrup T. Buluk K. Hemostatic mechanisms in the animal arterial wall//Nature. - 1960., v.185. -p.4712-4714.
- 332.Astrup T., Glassen H. Fibrinolytic and Thromboplastic aktivities of the Arterial wall//Trans 6-th Congr. Europ.Soc.Haemat., 1958, -p.455-458.
- 333.Astrup T., Heinrichen D., Kwaan H. Protease content and fibrinolytic activity of human leucocytes//Blood, 1967, v.29, -№1, -p.134-138.
- 334.Augener W., Grey H., Cooper N. et al. The reaction of monometric and aggregated immunoglobulins with IC//Immunochemistry. -1971. v.8, №11. -p.1011-1020.
- 335.Bayeley H., Chrgssikopulos A. Zur Kenntnis des proteolytischen Systems der Speicheldriisen Zeitschrift fur Naturforshung. 1960, -v.158., -№11, p.721-730.
- 336.Bohn E., Muller-Bergaus G. The effect of leukocyte and platelet transfusion on the activation of intravascular coagulation by thrombocytopenic rabbits//Amer.J.Pathol. - 1976. -84. -p.239-258.
- 337.Camussi G., Aglietta M., Malavasi F. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture//J.Immunol. -1983 -v.131. №5. -p.2397-2403.
- 338.Carcia R. Investigation sur lerole dela salive daus la coagulation sanguine//Rev.Stomatol. et de Chirur., -1971. -v.72, №2. p.320-307.

339. Clarc J.M., Higginbotham R.D. Significance of the mast cell response to a lysosomal protein//*J.Immunol.* 1968. №3. -p.488-499.
340. Cochrane G., Koffler D. Immune complex disease in experimental animals and man//*Adv.Immunol.* -1973. -v.16. -p.185-264.
341. Desiderato O., Mac-Kinnon J. Development of gastric ulcerous in zats following stress termination//*J.Comp.Physiol.Psychol.* -1974, -v.87, -p.208-214.
342. Doku H.C. The thromboplastic activiti of Human Saliva//*J.Dent.Res.* -1960. -v.6.№39, -p.1210-1221.
343. Ellatar T., Lin H., Tira D. The relationship between the concentration of female sex steroids and prostaglandins production by human gingiva in vitro//*Prostaglaud.Leukotrein. and Med.* -1982. -v.8, -№5. -p.447-458.
344. Gaertner H., Lisiewicz J., Orulski J. Antithrombin Activity of Normal Human Saliva//*Nature*, 1964. -№202. -p.911-913.
345. Gartwigt T. The Plasminogen Activator of Vampire Bat Salive//*J.Hematol.*, 1974, v.43, -№3. -p.317-326.
346. Gryglewsri R., The role of oxygen free radicals in the destruction factor//*Agents and Actions.* -1987. v.22., -№3. -p.351-352.
347. Hunt R., Brown J. Surface glycoproteins of mouse a-cells//*Biochemistry.* -1974. -13., №1. -p.22-28.
348. Hunter J.B. The action of saliva and gastric jznce on clotting of blood//*Br.J.Sung.* 1928, №16, -p.203-207.
349. Janoff D. Zeligs J. Vascular injury and lysis of basement membrane in vitro by neutral protease of human leukocytes//*Science* -1968. -161, -№9. -p.702-704.
350. Kincaid-Smith P., Laver M., Fairley K. et.al. Dipyridamol and anticoagulants in renal disease due to glomerlar and vascular lesions//*Med.J.Austral.*, 1970, -№1, -p.145-151.
351. Kozłowska K., Zurawsra-Kzupa B., Kzupa I. Study of surface polysaccharides in honenrymatical isolated cell//*Histochemistry*, -1977. -54, №2, -p.149-157.
352. McKay D. Participation of components of the Blood Coagulation System in the Inflammatory Response//*Am.J.Pathol.* 1972., -v.67, -№1, -p.181-192.
353. Melmon K.L., Cline M.J. Interaction of plasma Kinins and granulocytes//*Nature.* -1967. -213., -№5. -p.98-100.
354. Monboisse J., Poulin G., Braquet P. et.al. Effect of oxyradicals on several types of collagen//*Int.J.Tissue React.* -1984. -v.6. -№5. -p.385-390.
355. Monboisse J., Wellon G., Dufer J. et.al. Collagen activates superoxide anion production by human polymorphnuclear neutrophils//*Biochem.* -1987. -v.246., №3. -p.599-603.
356. Monden K., Sasaoki T., Itai S. et.al. Enhanced superoxide production of Rupffer cells in septic rats and its possible role of hepatocyte modulation//*Gen.Mect.Soe.Free radicals Res.* -Amsterdam etc. 1989, -p.1283-1286.
357. Murer E.N., Devenport K., Sizo E. et.al. Metabolic aspect of the secretion of stored compound from blood platelets. The effect of Nat at different pH on nucleatide metabolism and function of washed platelets//*Biochem.J.* -1981. v.194. №1. -p.187-192.

358. Nakano K., Hosokawa T., Muramatsu S. Ontogeny of macrophage function. Phagocytic activity and A-cell activity of newborn and adult mouse peritoneal macrophages//*Develop.comp.Immunol.* -1978. -2. -p.505-518.
359. Neidermuller H., Skalicky N., Hofecker G. Der Einfluss von Stressoren auf Altern des Bindegewebes//*Z.Rheumatol.* -1984. -h.3. -№1. -p.44-46.
360. Nitta H., Sugie H., Morimoto S. et al. Studies on physicochemical properties of the fibrinolytic substances in human saliva//*Nagoya Med.J* 1967, v.13, -№3, p.151-164.
361. Nordoy A. Lipids and thrombogenesis//*Ann.Clin.Res.* -1981. -13., -№1. -p.50-61.
362. Naur-Eldin F., Wilkinson J. The Blood clotting factors in human saliva//*J.Physiol.*, 1957. v.36, №1, -p.324-332.
363. Payne R. Biological indicators of acute and chronic stress//*J/Psychophysiol.*, -1989. -3, -№1, -p.97-98.
364. Pryor W.A. Free radicals in autoxidation and in aging//*Free radicals and disease.* -№4. 1984. -p.13-42.
365. Ratnoff O., Miles A. The induction of permeability increasing activity in human plasma by activated Hageman Factor//*Br.J.Exp.Pathol.*, 1964. -v.45., -p.328-345.
366. Ritz E. Immunomechanismen bei der Glomerulonephritis//*Therapiewoche.* -1980. -30. -p.7320-7334.
367. Roter V. Immunokomplexkrankheiten//*Ed.H.Gelben.* -1981, -v.21., №2. -p.50-58.
368. Sadoskima S., Ooloshi H., Oroda G. et al. Effect of thromboxane synthetase inhibitor on cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats//*Eur.J.Pharmacol.* -1989. -169. -№1. -p.75-83.
369. Schlessinger J., Barak L., Hammes G. et al. Mobility and distribution of a cell surface glycoprotein and its interaction with other membrane components//*Proc.Nat.Acad.Sci.USA.* -1977. -74., №7, -p.2909-2913.
370. Schultz W., Zeidler E. Zur Frage der Herkunft der fibrinolytischen Speichelaktivität//*Dtsch.rheumatol.* 1967., v.22., №7, -p.923-929.
371. Sedlacek H. Pathophysiological aspects of immune complex disease//*Klin.Woch.Schr.* -1980. -58. №11, -p.543-550.
372. Soni M., Kackole M., Pawar S. Alteration in drug metabolising enzymes and lipid peroxidation in different rat tissues with fluoride//*Toxicol.Left.* -1984. -21., №2. -p.167-172.
373. Strucr H. Mögliche Ursachen der Altersveränderung des Kollagensstoffwechsels//*Z.Gerontol.* -1984. -v.17., -№2. -p.85-88.
374. Fordi A. Untersuchungen über die fibrinolytische Wirkung des Speichels//*Dtsch.Stomatol.* 1967., v.1., -№2, -p.96-107.
375. Van Wersch J., Houker P., Rijken J. Platelet count, platelet function, regulation activity and fibrinolysis in the next phase of inflammatory bowel disease//*J.Clin.Chem. and Biochem.* -1990. -28. -№8. -p.513-517.
376. Vass O. Über eine trypsinartige Protease im Sekret der menschlichen Parotisdrüse//*Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1931, №197. -p.42-54.

Оглавление.....	
Список сокращений.....	3
Предисловие.....	4
Введение.....	6
Глава I. Морфо-функциональные особенности пародонта в норме и при его воспалении.....	
.....	8
1.1. Пародонт.....	8
1.2. Функция пародонта.....	11
1.3. Физиологические изменения зубов и пародонта.....	16
1.4. Патологические изменения в пародонте.....	18
Глава 2. Гемостаз и его связь с другими защитными системами организма.....	26
2.1. Сосудисто-тромбоцитарный или микроциркуляторный гемостаз.....	26
2.2. Свёртывание крови.....	30
2.3. Антикоагулянтное звено системы гемостаза.....	38
2.4. Фибринолитическое звено системы гемостаза.....	39
2.5. Гемостаз, воспалительные и репаративные процессы.....	44

2.6. Взаимосвязь системы гемостаза с другими защитными системами крови.....	50
2.6.1. Гемостаз и система комплемента.....	50
2.6.2. Гемостаз и калликреин-кининовая система.....	53
2.6.3. Гемостаз, иммунная система и другие (неспецифические) реакции.....	55
2.6.4. Гемостаз и антиоксидантная система.....	60
2.6.5. ДВС-синдром (патогенез, классификация, клиника) и его проявления в пародонте.....	66
Глава 3. Особенности течения реакций гемостаза в пародонте в норме и при патологии.....	70
3.1. Процессы гемостаза в тканях пародонта здоровых людей и различных животных.....	70
3.2. Гемостаз и структурно-функциональное состояние тканей пародонта при экспериментальных состояниях.....	73
3.2.1. Фтористая интоксикация, гемостаз и пародонт.....	73
3.2.2. Острый стресс, гемостаз и пародонт.....	85
3.2.3. Хронический стресс, гемостаз и пародонт.....	95
3.2.4. Ионизирующее облучение, гемостаз и пародонт.....	104
3.3. Гемостаз и структурно-функциональное состояние тканей пародонта при его патологии.....	117
3.3.1. Гемостаз и спонтанный пародонтит.....	117
3.3.2. Гемостаз и адьювантный пародонтит.....	124
Глава 4. Основные принципы патогенетической терапии пародонтита.....	133
Цитируемая литература.....	153
Оглавление.....	177