

УДК: 616.831-005.4:616.379-008.64]-019

О.В. Ткачук,
А.А. Галагдина,
С.С. Ткачук,
В.Ф. Мислицький

Буковинський державний медичний
 університет, м. Чернівці

ПАТОБІОХІМІЧНІ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЕКВІВАЛЕНТИ УРАЖЕННЯ ПАРОДОНТА ТА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Ключові слова: цукровий діабет,
 пародонт, слизова оболонка
 ротової порожнини.

Резюме. Проаналізовано сучасні дані стосовно механізмів
 ураження пародонта та слизової оболонки ротової порожнини
 у хворих на цукровий діабет.

Морфологічні дослідження показали наявність змін слизової рота вже в досить ранніх термінах перебігу ЦД - тривалістю від 1 до 5 років. Найбільш ранні структурні зміни слизової оболонки проявляються різким повнокрів'ям підепітеліальних мікросудин і периваскулярним набряком [85 1,2]. При більш тривалому перебігу захворювання порушення структури і функції слизової виникають завдяки атрофічним змінам.

Найбільш тяжким оральним ускладненням цукрового діабету є різні прояви пародонтиту, від початкової його стадії - гінгівіту - до періодонтиту [12, 86-88 3-6]. Частота захворювань пародонту при цукровому діабеті коливається від 51 до 98 %. У той же час у хворих на пародонтит у 10 % випадків виявляється цукровий діабет [4, 5, 9 7-9].

У патогенезі захворювань пародонту у хворих на цукровий діабет основну роль відводять ангіопатіям, оскільки пародонтиту властиві різні судинні порушення, в чомусь подібні до діабетичних ангіопатій [89 10]. Пусковим моментом діабетичних мікроангіопатій є порушення вуглеводного обміну, а також порушення обміну глікозамінів, що визначають функціональну і структурну цілісність базальної мембрани судин.

Зміни судин пародонту при цукровому діабеті носять своєрідний характер: їх просвіт повністю, як правило, не закривається, але стінка уражається завжди [1, 2].

Мікрофлора ясневої щілини (ендотоксини і ферменти мікроорганізмів) спричиняє запально-деструктивні зміни, а перевантаження тканин пародонту ще більшою мірою погіршує їх стан [11, 12]. Слід зазначити також, що висока концентрація глюкози в ясновій рідині хворих на ЦД сприяє розмноженню мікробів і швидкому утворенню зубного каменю [13-15].

Розлади мікроциркуляції, притаманні хворим на ЦД, при виникненні пародонтиту поглиб-

люються виникненням імунозапальної відповіді, яка багато в чому пояснює механізми взаємозв'язку між ЦД та пародонтитом. У реалізації цих взаємозв'язків крім погіршення мікроциркуляції важлива роль належить змінам імунозапальної відповіді на бактеріальні патогени, зменшенню метаболізму сполучної тканини, погіршеному загоєнню ран, утворенню кінцевих продуктів глікозилювання (КПГ) [16, 17].

Незважаючи на подібність компонентів бактеріальної біоплівки в зубному нальоті пацієнтів без цукрового діабету та з наявністю даної патології, імунозапальні відповіді на ці патогенні бактерії в пацієнтів із діабетом модифіковані [18]. Імунні функції нейтрофілів, такі як адгезія, хемотаксис і фагоцитоз у хворих на цукровий діабет порушені [15, 19, 20]. Крім того, відмічається підвищена реакція моноцитів / макрофагів на бактеріальні антигени, особливо під час епізодів гіперглікемії, в результаті чого збільшується продукція прозапальних цитокінів IL-1 β і TNF- α [21, 22]. На додаток до порушень імунозапальних реакцій, формуються порушення метаболізму сполучної тканини, які тісно пов'язані з рівнем метаболічного контролю [11,14, 23]. Страждає також під впливом гіперглікемії обмін кісткової тканини і процеси остеорегенерації за рахунок пригнічення клітинної проліферації остеобластів і синтезу колагену [24-26]. Зниження регенеративних процесів за умов гіперглікемії відбувається на тлі посилення апоптозу фібробластів і остеобластів [27-29].

Клінічні та експериментальні спостереження показали, що в ураженні слизової та руйнуванні пародонту при цукровому діабеті важлива роль належить гіперзапальній реакції, яка характеризується збільшенням секреції запальних медіаторів, таких як TNF- α і IL-6, а також системних маркерів запалення [1, 14]. Тривала гіперглікемія

у хворих на діабет призводить до глікозилювання структурних білків і ліпідів позаклітинного матриксу й сполучної тканини, а також тканин стінок судин [30, 31]. Ці судинні зміни призводять до порушення капілярного кровотоку і звільнення активних форм кисню в результаті системної запальної відповіді [32, 33]. Крім того, моноцити і ендотеліальні клітини можуть взаємодіяти з КППГ через їх рецептори (РКППГ), що посилює секрецію цитокінів і медіаторів запалення цими клітинами, особливо у відповідь на антигенний або бактеріальний стимул [34, 35].

Пародонтит, як і цукровий діабет, супроводжується системною запальною реакцією, пов'язаною з хронічним підвищенням медіаторів запалення, включаючи IL-1, TNF, IL-6, PGE2, С-реактивний білок і фібриноген [36-38]. При поєднанні цих патологічних станів така гіперзапальна реакція і посилення прозапальних впливів КППГ/РКППГ на бактеріальні антигени можуть призвести до більш серйозних системних запальних реакцій і надмірної експресії медіаторів запалення.

Враховуючи той факт, що періодонтальні інфекції пов'язані переважно з грамнегативними бактеріями, цитокіни можуть також секретуватися клітинами у відповідь на стимуляцію бактеріальними ліпополісахаридами. У цьому випадку продукція цитокінів опосередковується через Toll-подібний рецептор [39, 40]. Сумація цих механізмів призводить до гіперсекреції TNF- α , IL-1 β , IL-6 і PGE2, які залучені до руйнування тканин пародонту і формування періодонтиту [22, 36, 41]. Крім того, ці цитокіни блокують активність ліпаз ліпопротеїдів, що призводить до гіперліпідемії [42, 43]. TNF- α сприяє також гліколізу і погіршує засвоєння глюкози клітинами, що поглиблює гіперглікемію [37, 42]. Діючи на рівні гепатоцитів TNF- α і IL-6 призводять до утворення С-реактивного білка [42, 43]. Таким чином, системна запальна реакція, пов'язана з цукровим діабетом та пародонтитом діабетичної природи, посилює метаболічну дизрегуляцію і тяжкість захворювання пародонту і є зв'язуючою ланкою між хронічними оральними і системними запальними захворюваннями [38].

Порушення мікроциркуляції в тканинах пародонту супроводжується аномальним ростом і регенерацією кровоносних судин [44, 45]. Накопичення в тканинах пародонту хворих на цукровий діабет КППГ також відіграють негативну роль у мікросудинних змінах [32]. Необоротне зв'язування КППГ з колагеном призводить до утворення макромолекул, які накопичуються в базальній мембрані ендотеліальних клітин, що збільшує її

товщину і порушує нормальний транспорт через мембрану, необхідний для підтримання гомеостазу в ротовій порожнині [34]. Крім цього, КППГ стимулюють продукцію фактору росту ендотелію судин (VEGF) - цитокіну, який також бере участь у мікросудинних ускладненнях цукрового діабету і вміст якого у хворих на ЦД у тканинах ясен підвищений [46, 47]. Є дані, що вплив цукрового діабету на вміст VEGF у м'яких тканинах пародонту не залежить від метаболічного контролю, тобто, він є наслідком "глікемічної пам'яті" [48].

Отже, між цукровим діабетом та захворюваннями пародонту існує двобічний зв'язок та взаємообумовленість. Доведено, що поганий контроль глікемії асоціюється з більш тяжкими ураженнями пародонту [18, 49]. У той же час, у хворих на цукровий діабет із нелікованим пародонтитом, як правило, утруднюється метаболічний контроль діабету [50, 51]. Більше того, тяжке тривале запалення в пацієнтів із пародонтитом часто стає причиною загострення цукрового діабету, а при постійному своєчасному лікуванні пародонту у хворих покращується метаболічний стан [4, 52].

Сьогодні ідентифіковано деякі біомаркери стану пародонту, у тому числі й при цукровому діабеті, які можна розглядати в якості факторів ризику виникнення або прогресування хвороби [11, 53]. Вважають, що показниками деградації тканин пародонту може бути висока активність колагенази, лізосомальних та цитоплазматичних ферментів, матриксних металопротеїназ в рідині ясневої кишені та слині [54-56]. Оцінка активності колагенази ясневої рідини при незадовільному і якісному контролі глікемії показала, що в пацієнтів із діабетом активність колагенази вища, ніж у здорових.

Клінічне дослідження ролі лізосомальних ферментів, таких як бета-глюкуронідаза та еластаза, і цитоплазматичних ферментів, таких як лактатдегідрогеназа, в якості біомаркерів руйнування пародонту показало, що рівні бета-глюкуронідази, але не лактатдегідрогенази прогнозують високу ймовірність пошкодження пародонту [18]. Згідно ж даних інших авторів зниження рівня лактатдегідрогенази також є показником пошкодження пародонту [57, 58].

У руйнуванні тканин пародонту великого значення надають окисному стресу, особливо зниженню активності антиоксидантного захисту [59, 60]. Наприклад, у хворих на ЦД типу 1 і 2 рівень глутатіону в слині нижчий, ніж у здорових осіб із захворюванням пародонту, в обох групах хворих зниження рівня глутатіону позитивно корелює з глибиною зондування ясневої кишені, а загальна

антиоксидантна активність корелює зі станом секреції слинних залоз [61, 62].

Відомо, що антиоксидантний захист знижується і при цукровому діабеті і при пародонтиті [63, 64]. Результати показують, що активність СОД в яснах збільшується при ЦД і зменшується при пародонтиті [65, 66]. Авторами також продемонстровано зв'язок між активністю СОД в яснах, пародонтальним статусом, умістом глікозильованого гемоглобіну, глюкози і ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Таке підвищення активності СОД розглядається як адаптивний механізм.

Несприятливі ефекти гіпосалівації у хворих на ЦД щодо стану слизової оболонки та пародонту поглиблюються дефіцитом за цих умов антимікробних властивостей слини. Антимікробна активність слини забезпечується різними білками, які справляють захист за допомогою різних механізмів [67-69]. Деякі білки (муцинозні і немучинозні глікопротеїни, лізоцим) мають здатність до аглютинації мікроорганізмів або конкурентно блокують доступ бактерій до їх природних місць зв'язування на поверхні слизових оболонок чи зубів [70, 71]. Імуноглобуліни слини (переважно секреторний IgA), розпізнають і специфічно зв'язують поверхневі молекули [72-74]. Такі білки як гістатини лізоциму, трансферин, лактоферин і лактопероксидаза мають прямі антимікробні властивості [72, 75-77]. Слина також містить буферні системи, такі як бікарбонат натрію і низькомолекулярні пептиди, які нейтралізують шкідливі кислі кінцеві продукти мікробного метаболізму [74, 78-80]. Окремі білки слини здатні виконувати функції рецепторів бактерій та їх метаболітів, які ініціюють формування біоплівки - зубного нальоту [81, 82]. Слина також є резервуаром для популяцій мікроорганізмів, їх метаболітів і ферментів, таких як протеїнази та сіалідази, які можуть спричинити деградацію поверхневих молекул епітелію і вплинути на колонізацію неоральних патогенів [75, 77]. Оскільки слина має такі захисні функції, її дефіцит у хворих на ЦД часто призводить до інфікування патогенними бактеріями, грибами і вірусами. Сприяє цьому порушення в таких хворих мікробної екології приепітеліальної біоплівки [83, 84]. У нормі слизова оболонка порожнини рота колонізована більш, ніж 200 видами мікроорганізмів, що створює високий потенціал для бактеріальних і грибкових інфекцій і потребує напруження вроджених захисних механізмів. Порожнина рота містить щонайменше чотири мікробні екологічні ніші з певним ступенем мінливості в складі місцевої флори: слина, язик,

субгінгівальний і супрагінгівальний зубний наліт [82]. Переважаючою флорою слини, язика і надясневого нальоту є члени видів *Streptococcus* [85, 86]. Ці синантропні бактерії можуть модулювати колонізацію дріжджів, конкуруючи за поживні речовини і місця адгезії. Дослідження *in vivo* та *in vitro* підтвердили, що оральні колонізації *Candida* можуть запобігатися стрептококами [87].

Порушення цих взаємовідносин за умов ЦД призводить до надмірного розвитку в приепітеліальній біоплівці слизової ротової порожнини патогенних мікроорганізмів. Зокрема, ЦД відноситься до факторів ризику орального кандидозу, який є найбільш поширеною опортуністичною грибковою інфекцією у хворих на цукровий діабет [88, 89]. Це пов'язано з підвищеним рівнем глюкози в слині, зниженням слиновиділення та зменшенням активності нейтрофілів стосовно *Candida* [54, 90, 91], а також змінами в складі слини за рахунок зниження вмісту лактоферину, лізоциму і лактопероксидази [92-94].

Із кандидозом у хворих на цукровий діабет пов'язані інші оральні ускладнення: протезіндукований стоматит, кутовий хейліт і середній ромбовидний глосит, порушення смакового сприйняття, які мають змішану бактеріальну та грибкову етіологію [88, 93, 94].

Відомо, що в пацієнтів із цукровим діабетом сприйнятливість до інфекцій порожнини рота призводить також до карієсу і втрати зубів [95-97]. Дисфункції слинних залоз, пародонту та сенсорні розлади можуть збільшити ймовірність розвитку нових випадків і рецидивів карієсу та втрати зубів.

Наведене вище свідчить, що в основі практично всіх оральних ускладнень діабету лежить погіршення кровопостачання. Оскільки однією із задач нашого наукового пошуку є вивчення стану судин гемоциркуляторного русла за умов ускладнення діабету ішемією, ми зупинимося на характеристиці патогенезу діабетичних ангіопатій.

Література. 1. Балахонов Л.В. Клинико-патоморфологическое исследование диабетической пародонтопатии у больных сахарным диабетом / Л.В. Балахонов, С.В. Айдагулова, Л.М. Непомнящих // Сиб. журн. гастроэнтерол. гепатол. - 2005. - № 19. - С. 136-137. 2. Структурные реакции слизистой оболочки полости рта при диабетической пародонтопатии / Л.В. Балахонов, Л.М. Непомнящих, С.В. Айдагулова [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2006. - Т. 142, № 11. - С. 581-584. 3. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions / R. Sainia, S. Ali Al-Maweria, D. Sainib [et al.] // Diabetes Res. Clin. Practice. - 2010. - Vol. 89, Iss. 3. - P. 320-326. 4. The relationship between oral health and diabetes mellitus / I.B. Lamster, E. Lalla, W.S. Borgnakke, G.W. Taylor // J. Am. Dent. Assoc. - 2008. - Vol. 139, Suppl. - P. 19-24. 5. Siegeman C.A. Oral manifestations of diabetes / C.A. Siegeman // Home Health Nurse. - 2005. - Vol. 23, № 4. - P. 233-240. 6. Preshaw P.M. Diabetes and periodontal disease /

- P.M. Preshaw // Intern. Dental J. - 2008. - Vol.58, Iss.S4. - P. 237-243. 7. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: prevalence and risk factors / A.S. Bastosa, A.R. Leite, R. Spin-Netoa [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. - 2011. - Vol.92, №1. - P. 100-105. 8. Radhika T. Diabetes mellitus and oral health / T. Radhika, R. Kannan // J. Orofac. Sci. - 2012. - Vol. 4, Iss. 1. - P. 7-10. 9. Taylor G.W. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. Special Review in Periodontal Medicine / G.W. Taylor, W.S. Borgnakke // Oral Diseases. - 2008. - Vol.14, №3. - P. 191-203. 10. Straka M. Oral manifestations of diabetes mellitus and influences of periodontological treatment on diabetes mellitus / M. Straka // Bratisl. Lek. Listy. - 2011- Vol.112, №7. - P. 416-420. 11. Gursoy U.K. Periodontal status and cytoplasmic enzyme activities in gingival crevicular fluid of type 2 diabetic and/or obese patients with chronic periodontitis / U.K. Gursoy, I. Marakoglu, S. Ersan // J. Int. Acad. Periodontol. - 2006. - Vol.8, №1. - P. 2-5. 12. Crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, -13, and TIMP-1 levels in type 2 diabetics / L. Kardesler, B. Biyikoglu, S. Cetinkalp [et al.] // Oral Dis. - 2010. - Vol.16, №5. - P. 476-481. 13. Periodontal disease and type 2 diabetes: Effects on salivary enzyme activities / E.J. Ikekpeazu, E.E. Neboh, I.C. Maduka [et al.] // Int. J. Diabetes Dev. Ctries. - 2011. - Vol.31, №1. - P. 9-13. 14. Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes / L. Chen, B. Wei, J. Li [et al.] // J. Periodontol. - 2010. - Vol. 81, №3. - P. 364-371. 15. Sashikumar R. Salivary glucose levels and oral candida carriage in type II diabetics / R. Sashikumar, R. Kannan // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 2010. - Vol.109, №5. - P. 706-711. 16. Scardina G.A. Periodontal microcirculation in diabetics: an in vivo non-invasive analysis by means of videocapillaroscopy / G.A. Scardina, A. Cacioppo, P. Messina // Med. Sci. Monit. - 2012. - Vol.18, №2. - P. 58-64. 17. Ramipril improves oxidative stress-related vascular endothelial dysfunction in db/db mice / W. Liang, Y. Tan C., L. Ang, N. Sallam // J. Physiol Sci. - 2008. - Vol.58, №6. - P. 405-511. 18. Hanes P. J. Characteristics of inflammation common to both diabetes and periodontitis: are predictive diagnosis and targeted preventive measures possible? / P. J. Hanes, R. Krishna // EPMA J. - 2010. - Vol.1, №1. - P. 101-116. 19. Erythematous Oral Candidiasis in Patients with Controlled Type II Diabetes Mellitus and Complete Dentures / C. M.-S. Arlindo, A. A. Natanael, K. C. Jorge [et al.] // Mycopathologia. - 2010. - Vol.169, №3. - P. 215-223. 20. Correlation of gingival crevicular fluid interleukin-18 and monocyte chemoattractant protein-1 levels in periodontal health and disease / A.R. Pradeep, H. Daisy, P. Hadge, G. Garg // J. Periodontol. - 2009. - Vol.80, №9. - P. 1454-1461. 21. Levels of serum interleukin (IL)-6 and gingival crevicular fluid of IL-1 β and prostaglandin E2 among non-smoking subjects with gingivitis and type 2 diabetes / O. Andriankaja, S. Barros, K. Moss [et al.] // J. Periodontol. - 2009. - Vol.80, №2. - P. 307-316. 22. Cytokine profile in the gingival crevicular fluid of periodontitis patients with and without type 2 diabetes: a literature review / F. Javed, M. Al-Askar, K. Al-Hezaimi [et al.] // J. Periodontol. - 2012. - Vol.83, №2. - P. 156-161. 23. Investigation and quantification of key periodontal pathogens in patients with type 2 diabetes / C.A. Field, M.D. Gidley, P.M. Preshaw, N. Jakubovics // J. Periodontal Res. - 2012. - Vol.47, №4. - P. 470-478. 24. Gingival crevicular fluid calprotectin, osteocalcin and cross-linked N-terminal telopeptid levels in health and different periodontal diseases / S. Becerik, B. Afacan, V.O. Oztork, H. Atmaca // Dis. Markers. - 2011. - Vol.31, №6. - P. 343-352. 25. Periodontal ligament remodeling and alveolar bone resorption during orthodontic tooth movement in rats with diabetes / X. Li, L. Zhang, N. Wang [et al.] // Diabetes Technol. Ther. - 2010. - Vol.12, №1. - P.65-73. 26. Yamamoto T.T. Orthodontic tooth movement and expression of calcium regulating hormone / T.T. Yamamoto // Clin. Calcium. - 2012. - Vol.22, №1. - P. 91-98. 27. Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation / R. Liu, H. Bal, T. Desta [et al.] // J. Dent. Res. - 2006. - Vol.85, №6. - P. 510-514. 28. Altered fibroblast proliferation and apoptosis in diabetic gingival wounds / T. Desta, J. Li, T. Chino, D.T. Graves // J. Dent. Res. - 2010. - Vol.89, №6. - P. 609-614. 29. TNF-alpha mediates diabetes-enhanced chondrocyte apoptosis during fracture healing and stimulates chondrocyte apoptosis through FOXO1 // R.A. Kayal, M. Siqueira, J. Alblowi [et al.] // J. Bone Miner. Res. - 2010. - Vol.25, №7. - P. 1604-1615. 30. Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes / K. Tan, W. Chow, S. Tam [et al.] // Diabetes Care. - 2004. - Vol.27, №1. - P. 223-228. 31. King G.L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications / G.L. King // J. Periodontol. - 2008. - Vol.79, Suppl 8. - P. 1527-1534. 32. Abebe W. Endothelial dysfunction in diabetes: potential application of circulating markers as advanced diagnostic and prognostic tools / W. Abebe, M. Mozaffari // EPMA J. - 2010. - Vol.1, №1. - P. 32-45. 33. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis: Impact on periodontal pathology / D.T. Graves, R. Liu, M. Alikhani [et al.] // J. Dent. Res. - 2006. - Vol.85, №1. - P. 15-21. 34. Yan S.F. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature / S.F. Yan, R. Ramasamy, A.M. Schmidt // Circ. Res. - 2010. - Vol.106, №5. - P. 842-853. 35. Ding H. Endothelial cell dysfunction and the vascular complications associated with type 2 diabetes: assessing the health of the endothelium / H. Ding, C.R. Triggle // Vasc. Health Risk Manag. - 2005. - Vol.1, №1. - P. 55-71. 36. Role of MCP-1 in tumor necrosis factor-alpha-induced endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice / J. Yang, Y. Park, H. Zhang [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2009. - Vol.297, №4. - P. 1208-1216. 37. Mealey S.L. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. Current opinion in endocrinology / S.L. Mealey, L.F. Fose // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. - 2008. - Vol.15, Iss.2. - P. 135-141. 38. Lalla E. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases / E. Lalla, P.N. Papapanou // Nat. Rev. Endocrinol. - 2011. - Vol.7, №12. - P. 738-748. 39. Lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria Porphyromonas gingivalis and Capnocytophaga ochracea are antagonists for human Toll-like receptor 4 / A. Yoshimura, T. Kaneko, Y. Kato [et al.] // Infect. Immun. - 2002. - Vol.70, №1. - P. 218-225. 40. Cell activation by Porphyromonas gingivalis lipid A molecule through Toll-like receptor 4- and myeloid differentiation factor 88-dependent signaling pathway / T. Ogawa, Y. Asai, M. Hashimoto [et al.] // Int. Immunol. - 2002. - Vol.14, №1. - P. 1325-1332. 41. Src kinase participates in LPS-induced activation of NADPH oxidase / J. Check, C.L. Byrd, J. Menio [et al.] // Moll. Immunol. - 2010. - Vol.47, №4. - P. 756-762. 42. Black P. The inflammatory response in an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome / P. Black // Behav. Immun. - 2003. - Vol.17, №5. - P.350-364. 43. Streja D. Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus / D. Streja, P. Cressey, S. Rabkin // J. Diabetes Complications. - 2003. - Vol.17, №3. - P.120-127. 44. Prapulla D. Gingival Crevicular Fluid VEGF Levels in Periodontal Health and Disease / D. Prapulla, P. Sujatha, A. Pradeep // J. Periodontol. - 2007. - Vol.78, №9. - P. 1783-1787. 45. Vascular endothelial growth factor (VEGF) levels of gingiva and gingival crevicular fluid in diabetic and systemically healthy periodontitis patients / E. Sakalliglu, E. Aliyev, M. Lutfioglu [et al.] // Clin. Oral Investig. - 2007. - Vol.11, №2. - P. 115-120. 46. Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues: comparison of healthy and diabetic patients / F. Unlu, G. P. Gurdal, M. Hekimgil [et al.] // J. Periodontol. - 2003. - Vol.74, №7. - P.181-187. 47. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability / N.S. Harhaj, E.A. Felinski, E.B. Wolpert [et al.] // Invest. Ophthalmol. Visual Sci. - 2006. - Vol.47, №11. - P. 5106-5115. 48. Vascular endothelial growth factor in gingival tissues and crevicular fluids of diabetic and healthy periodontal patients / P. Guneri, F. Unlu, B. Yesilbek [et al.] // J. Periodontol. - 2004. - Vol.75, №1. - P. 91-97. 49. Pradhan S. Interrelationship between diabetes and periodontitis: a review / S. Pradhan, K. Goel // J. Nepal. Med. Assoc. - 2011. - Vol.51, №183. - P. 144-153. 50. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies / L. Darr, J.N. Vergnes, P. Gourdy, M. Sixou // Diabetes Metab. - 2008. - Vol.34, №5. - P. 497-506. 51. Ritchie C.S. Mechanistic links between type 2 diabetes and periodontitis / C.S. Ritchie // J. Dent. - 2009. - Vol.37, №8. - P. 578-579. 52. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship / P.M. Preshaw, A.L. Alba, D. Herrera [et al.] // Diabetologia. - 2012. - Vol.55, №1. - P. 21-31. 53. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study / N. Rathnayake, S. Akerman, B. Klinge [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2013. - Vol.40, №2. - P. 140-147. 54. Cafiero C. Predictive, preventive, personalised and participatory

- periodontology: "the 5Ps age" has already started / C. Cafiero, S. Matarasso // EPMA J. - 2013. - Vol.4, №1. - P. 16. 5.Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes / P.P. Costa, G.L.Trevisan, G.O. Macedo [et al.] // J. Periodontol. - 2010. - Vol.81, №3. - P.384-391. 6.Critical analysis of biomarkers in the current periodontal practice / S.V. Khiste, V. Ranganath, A.S. Nichani, V. Rajani // J. Indian Soc. Periodontol. - 2011. - Vol.15, №2. - P. 104-110. 57.Relationship between crevicular aspartate aminotransferase levels and periodontal disease progression / R.J. Oringer, T.H. Howell, M.L. Nevins [et al.] // J. Periodontol. - 2001. - Vol.72, №1. - P. 17-24. 58.Sheth T.S. Analysis of aspartate aminotransferase in gingival crevicular fluid: A study with initial therapy / T.S. Sheth, S.J. Verma // J. Indian Soc. Periodontol. - 2011. - Vol.15, №3. - P. 235-239. 59.Parameters of oxidative stress in saliva from diabetic and parenteral drug addict patients / C. Arana, A. Cutando, M. Ferrera [et al.] // J. Oral Pathol. Med. - 2006. - Vol.35, №9. - P. 554-559. 60.Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy / D. Wei, X.L. Zhang, Y.Z. Wang [et al.] // Aust. Dent. J. - 2010. - Vol.55, №1. - P. 70-78. 61.Salivary antioxidants in patients with type 1 or type 2 diabetes and inflammatory periodontal disease: a case-control study // P. G?m??, N. Buduneli, S. Cetinkalp [et al.] // J. Periodontol. - 2009. - Vol. 80, №9. - P. 1440-1446. 62.Superoxide dismutase enzyme and thiol antioxidants in gingival crevicular fluid and saliva / S. Karim, P.K. Pratibha, S. Kamath [et al.] // Dent. Res. J. - 2012. - Vol.9, №3. - P. 266-272. 63.Gowri P. Evaluation of Total Antioxidant Capacity of Saliva in Type 2 Diabetic Patients with and without Periodontal Disease: A Case-Control Study / P. Gowri, T. Biju, R. J. Saurabh // N. Am. J. Med. Sci. - 2013. - Vol.5, №1. - P. 51-57. 64.Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in pregnant women with chronic periodontitis / F.A. Akalin, E. Baltacio?lu, A. Alver, E. Karabulut // J. Periodontol. - 2009. - Vol.80, №3. - P. 457-467. 65.Characterization of the antioxidant profile of human saliva in periimplant health and disease / S. Liskmann, T. Vihalemm, O. Salum [et al.] // Clin. Oral Implants Res. - 2007. - Vol.18, №1. - P. 27-33. 66.Superoxide dismutase activity in gingiva in type-2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis / F.A. Akalin, E. I?iksal, E. Baltacio?lu [et al.] // Arch. Oral Biol. - 2008. - Vol.53, №1. - P. 44-52. 67.Salivary proteomics in biomedical research / A. Zhang, H. Sun, P. Wang, X. Wang // Clin. Chim. Acta. - 2013. - Vol.415, №3. - P. 261-265. 68.Defining salivary biomarkers using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review / S.K. Al-Tarawneh, M.B. Border, C. Dibble, S. Bencharit // OMICS. - 2011. - Vol.15, №6. P. - P. 353-361. 69.Proteomic analysis of the saliva: a clue for understanding primary from secondary Sj?gren's syndrome? / C. Baldini, L. Giusti, L. Bazzichi [et al.] // Autoimmun. Rev. - 2008. - Vol.7, №3. - P. 185-191. 70.Gorr S.-U. Antimicrobial peptides in periodontal innate defense / S.-U. Gorr // Front. Oral Biol. - 2012. - № 15 - P. 84-98. 71.Ramsey M.M. Polymicrobial interactions stimulate resistance to host innate immunity through metabolite perception / M.M. Ramsey, M. Whiteley // Proc. Natl Acad. Sci. USA. - 2009. - Vol.106, №5. - P. 1578-1583. 72.Зубачик В.М. Місцева гуморальна протибактеріальна резистентність у хворих на генералізований пародонт / В.М. Зубачик, М.В. Лісничук, Г.О. Потьомкіна // Соврем. стоматол. - 2009. - №1. - С. 38-42. 73.Shilpashree H. S. Evaluation of salivary immunoglobulin A levels in tobacco smokers and patients with recurrent aphthous ulcers / H. S. Shilpashree, S. Sarapur // J. Natl. Sci. Biol. Med. - 2012. - Vol.3, №2. - P. 177-181. 74.Saluja R. Determination of levels of salivary IgA subclasses in patients with minor recurrent aphthous ulcer / R. Saluja, A. Kale, S. Hallikerimath // J. Oral Maxillofac. Pathol. - 2012. - Vol.16, №1. - P. 49-53. 75.Saliva: more than just a factor in oral health / A.van Nieuw Ameronpn, E.C. Veerman, H.S. Brand // Ned. Tijdschr. Tandheelkd. - 2006. - Vol.113, № 5. - P. 176-181. 76.Saliva composition and functions: a comprehensive review / P.V. de Almeida, A.M. Gregio, M.A. Machado [et al.] // J. Contemp. Dent. Pract. - 2008 - Vol. 9, №3. - P. 72-80. 77.Impaired Histatin-5 Levels and Salivary Antimicrobial Activity against C. albicans in HIV Infected Individuals / S.A. Jr. Khan, P.L. Fidel, A.A. Thunayyan // J. AIDS Clin. Res. - 2013. - Vol.4, № 193. pii: 1000193.
- 78.Изменение кислотно-основного равновесия в полости рта под влиянием местного лечения у больных пародонтитом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Е. В. Битюкова, В.А. Румянцев, К.А. Коротеев [и др.] // Стоматология для всех. - 2008. - № 3. - С. 10-14. 79.Dental plaque pH and microorganisms during hyposalivation / L. Eliasson, A. Carlen, A. Almstahl [et al.] // J. Dent. Res. - 2006. - Vol.85, №4. - P.334-338. 80.Study of the buffering capacity, pH and salivary flow rate in type 2 well-controlled and poorly controlled diabetic patients / M.J. Bernardi, A. Reis, A.D. Loguercio [et al.] // Oral Health Prev. Dent. - 2007. - Vol.5, № 1. - P. 73-78. 81.Lactobacillus species in supragingival plaque in subjects with hyposalivation / A. Almstahl, A. Carl?n, L. Eliasson, P. Lingstrom // Arch Oral Biol. - 2010. - Vol.55, №3. - P. 255-259. 82.Adherence to Streptococci Facilitates Fusobacterium nucleatum Integration into an Oral Microbial Community / X. He, W. Hu, C. W. Kaplan [et al.] // Microbial Ecology. - 2012. - Vol. 63, Iss.3. - P. 532-354. 83.Factors affecting the prevalence of yeasts in the oral cavity of patients with diabetes mellitus / A.R. Khosravia, S. Yarahmadib, M. Baiata [et al.] // J. Med. Mycol. - 2008. - Vol. 18, Iss. 2. - P. 83-88. 84.Microflora and periodontal disease / L. Scapoli, A. Girardi, A. Palmieri [et al.] // Dent. Res J. - 2012. - Vol.9, Suppl 2. - P. 202-206. 85.Huang R. Bacterial interactions in dental biofilm / R. Huang, M. Li, R. L. Gregory // Virulence. - 2011. - Vol.2, №5. - P. 435-444. 86.Bacterial interactions in dental biofilm development / K. Hojo, S. Nagaoka, T. Ohshima, N. Maeda // J. Dent. Res. - 2009. - Vol.88, №11. - P. 982-990. 87.Roles of Salivary Components in Streptococcus mutans Colonization in a New Animal Model Using NOD/SCID.e2f1-/- Mice / T. Ito, T. Maeda, H. Senpuku // PLoS One. - 2012. - Vol.7, №2. - e 32063. 88.Prevalence and antifungal resistance profile of Candida spp. oral isolates from patients with type 1 and 2 diabetes mellitus / R.M. Bremenkamp, A.R. Caris, A.O. Jorge [et al.] // Arch. Oral Biol. - 2011. - Vol.56, №6. - P. 549-555. 89.Candida Colonization on the Denture of Diabetic and Non-diabetic Patients / M.H. Lotfi-Kamran, A.A. Jafari, A. Falah-Tafti [et al.] // Dent. Res. J. - 2009. - Vol. 6, №1. - P. 23-27. 90.Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients / C. Carda, N. Mosquera-Lloreda, L. Salom [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. - 2006. - Vol.11, №4. - P. 309-314. 91.Comparative study of the concentration of salivary and blood glucose in type 2 diabetic patients / A.C. Vasconcelos, M.S. Soares, P.C. Almeida, T.C. Soares // J. Oral Sci. - 2010. - Vol. 52, №2. - P. 293-298. 92.Gorr S.U. Antimicrobial peptides and periodontal disease // S.U. Gorr, M. Abdolhosseini // J. Clin. Periodontol. - 2011. - Vol.38, Suppl.11. - P. 126-141. 93. Rautemaa R. Oral candidosis - clinical challenges of a biofilm disease / R. Rautemaa, G.Ramage // Crit. Rev. Microbiol. - 2011. - Vol.37, №4. - P. 328-336. 94. Williams D. Pathogenesis and treatment of oral candidosis / D. Williams, M. Lewis // J. Oral Microbiol. - 2011. - Vol. 3, Suppl. - P. 10-14. 95.Dental caries and salivary alterations in Type I Diabetes / K. Rai, A.M. Hegde, A. Kamath, S. Shetty // J. Clin. Pediatr. Dent. - 2011. - Vol.36, №2. - P.181-184. 96.Dental caries in diabetes mellitus: role of salivary flow rate and minerals / M. Jawed, S.M. Shahid, S.A. Qader, A. Azhar // J. Diabetes Complications. - 2011. - Vol.25, №3. - P. 183-186. 97. Dental caries increments and related factors in children with type 1 diabetes mellitus / J. Siudikiene, V. Machiulskiene, B. Nyvad [et al.] // Caries Res. - 2008. - Vol.42, №5. - P. 354-362.

**ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ И
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ
ПОРАЖЕНИЯ ПАРОДОНТА И СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ**

**А.В.ТКАЧУК, А.А.ГАЛАГДИНА, С.С. ТКАЧУК,
В.Ф.МЫСЛИЦКИЙ**

Резюме. Проанализированы современные данные относительно механизмов поражения пародонта и слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, пародонт, слизистая оболочка ротовой полости.

**PATHOBIOCHEMICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL
EQUIVALENTS OF PERIODONTAL AND ORAL
MUCOSA LESIONS IN CASE OF DIABETES
MELLITUS**

O.V. Tkachuk, A.A. Galagdina, S.S. Tkachuk, V.F. Myslytskyi

Abstract. Up to-date concerning a mechanisms of periodont and oral mucosa destruction in patients with diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, periodont, oral mucosa.

Bukovina State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.231-2236.

Надійшла до редакції 20.09.2014

Рецензент – доц. Н.Б. Кузняк

© *O.V. Tkachuk, A.A. Galagdina, S.S. Tkachuk,*

В.Ф. Мислицький, 2014