

# КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ТКАНИН ПАРОДОНТУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЕКСТРАКЦІЇ ЗУБА НА ФОНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

*А.В. Абрамов, К.С. Ганчев*

Запорізький державний медичний університет

## **Ключові слова:**

проліферація, Ki-67, пародонт, постекстракційні ускладнення, експериментальний цукровий діабет, щури.

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №1 (67). С.10-15.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.1.67.2019.199

E-mail:  
kirillganchev@gmail.com

При цукровому діабеті швидке прогресування запальних процесів, порушення місцевого імунітету, дистрофічні розлади та пригнічення процесів репарації й регенерації стають важливим підґрунтям формування тяжких ускладнень, що потребує розуміння патогенетичних механізмів їх формування.

**Мета роботи** - провести кількісний аналіз проліферативної активності тканин пародонту щурів із експериментальним цукровим діабетом (ЕЦД) за показниками експресії Ki-67 у різні періоди (1-, 7- та 14-а доба) після екстракції першого нижнього моляру.

**Матеріал і методи.** Використано 120 щурів, 60 з яких моделювали експериментальний цукровий діабет. На 21-у добу розвитку цукрового діабету щурам видаляли перший нижній моляр та на 1-у, 7-у та 14-у доби після екстракції виводили з експерименту. Для отримання цифрових показників експресії Ki-67 використаний імуногістохімічний метод, з подальшою цифровою обробкою даних програмою Image J та EXCEL-7.0. Гістологічні зрізи пародонту інкубували зі специфічними антитілами до Ki-67 (SantaCruzBiotechnology, USA) у розведенні 1:200.

**Результати.** Встановлено, що у щурів із ЕЦД навіть без хірургічних втручань виявлена висока проліферативна активність у пародонті. Екстракція зуба контрольним щурам призводить до підвищення проліферативної активності вже на 1-у добу пост екстракційного періоду, пікові значення якої досягаються на 7-добу та знижуються за два тижні. Екстракція зуба щурам із ЕЦД призводить до суттєвого підвищення проліферативної активності у тканинах пародонту. На відміну від контролю, для якого притаманний парабулаподібний характер показників експресії Ki-67 із піком на 7-му добу та зниженням їх наприкінці 2-го тижня, у пародонті щурів із ЕЦД критерії проліферації характеризуються зростаючим трендом із максимальними значеннями на 14 добу.

## **Ключевые слова:**

пролиферация, Ki-67, пародонт, постэкстракционные осложнения, экспериментальный сахарный диабет, крысы.

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №1 (67). С.10-15.

## **КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА КРЫС ПОСЛЕ ЭКСТРАКЦИИ ЗУБА НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА**

*А.В. Абрамов, К.С. Ганчев*

При сахарном диабете быстрое прогрессирование воспалительных процессов, нарушения местного иммунитета, дистрофические расстройства и угнетение процессов репарации и регенерации становятся значимыми факторами формирования тяжелых осложнений, что требует понимания патогенетических механизмов их развития.

**Цель исследования** было провести количественный анализ пролиферативной активности тканей пародонта крыс с экспериментальным сахарным диабетом (ЭСД) по показателям экспрессии Ki-67 в разные периоды (1-, 7 и 14-е сутки) после экстракции первого нижнего моляра.

**Материал и методы.** Использованы 120 крыс, 60 из которых моделировали ЭСД. На 21-е сутки развития сахарного диабета крысам удаляли первый нижний моляр; на 1-е, 7-е и 14-е сутки после экстракции зуба выводили из эксперимента. Для получения цифровых показателей экспрессии Ki-67 был использован иммуногистохимический метод, с последующей цифровой обработкой данных программой Image J и EXCEL-7.0. Гистологические срезы пародонта инкубировали со специфическими антителами к Ki-67 (Santa Cruz Biotechnology, USA) в разведении 1: 200.

**Результаты.** Было установлено, что у крыс с ЭСД даже без хирургических вмешательств характерна высокая пролиферативная активность в пародонте. Экстракция зуба контрольным крысам приводит к повышению пролиферативной активности уже на первые сутки постэкстракционного периода, пиковые зна-

чення которой достигаются на 7-сутки и снижаются через две недели. Экстракция зуба крысам с ЭСД приводит к существенному повышению пролиферативной активности в тканях пародонта. В отличие от контроля, для которого характерна параболаподобная динамика показателей экспрессии Ki-67 с пиком на 7-е сутки и снижением их в конце 2-й недели, в пародонте крыс с ЭСД критерии пролиферации характеризуются растущим трендом с максимальными значениями на 14 сутки.

**Key words:**

*proliferation, Ki-67, periodontium, post-extraction complications, experimental diabetes mellitus, rats.*

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №1 (67). P.10-15.

## QUANTITATIVE ANALYSIS OF PROLIFERATIVE ACTIVITY IN THE PERIODONTAL TISSUE OF THE RATS FOLLOWING TOOTH EXTRACTION AGAINST A BACKGROUND OF EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

*A.V.Abramov, K.S. Hanchev*

*Diabetes mellitus is characterized with the rapid progress of inflammatory events, development of local immunity disorders, dystrophic processes, as well as suppression of repair and regeneration. The abovementioned factors are important in the formation of severe complications therefore it is necessary to understand pathogenetic mechanisms of their development.*

**Objective** was to conduct a quantitative analysis of the proliferative activity in the periodontal tissue of the rats with experimental diabetes mellitus (EDM) using the indices of Ki-67 expression at different terms (1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup>, and 14<sup>th</sup> day) after 1<sup>st</sup> mandibular molar extraction.

**Material and methods.** 120 rats were taken to experiment, diabetes mellitus was modeled in 60 animals. Mandibular first molar extraction was done on the 21<sup>st</sup> day of diabetes mellitus development; rats were removed from the experiment on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day after the tooth extraction. Immunohistochemical method was used to obtain the indices of Ki-67 expression, which was followed by digital data processing using Image J and EXCEL-7.0 software. Histological sections of the periodontium were incubated with specific antibodies to Ki-67 (Santa Cruz Biotechnology, USA) at 1:200 dilution.

**Results.** It has been found that periodontium of the rats with EDM is characterized with high proliferative activity even without surgical manipulations. Extraction of the tooth in the control group of rats leads to an increase in proliferative activity already on the first day of the post-extraction period, the maximal values of which are observed on the 7<sup>th</sup> day and then decrease in two weeks. Tooth extraction in the rats with EDM leads to a significant increase in proliferative activity in periodontal tissues. In contrast to the control, which is characterized by parabolic-like dynamics of Ki-67 expression indices with a peak on the 7<sup>th</sup> day and their further decrease at the end of the 2<sup>nd</sup> week, proliferation criteria in the periodontium of rats with EDM are characterized by a growing trend with maximum values on the 14<sup>th</sup> day.

**Вступ**

Цукровий діабет (ЦД) - це хронічне захворювання, яке постійно прогресує і обтяжується ускладненнями. У хворих швидко формуються мікроангіопатія, імунodefіцит, гіпосалівація, нейротрофічні розлади, що стають патогенетичними чинниками розвитку захворювань порожнини рота та формування ускладнень при стоматологічних хірургічних втручаннях [1, 2]. У хворих на ЦД відзначаються зниження витривалості пародонту із розвитком діабетичної пародонтопатії, прогресує остеопороз, зменшується здатність до регенерації кісткової тканини, формуються запальні зміни слизової оболонки [3, 4].

Саме ці проблеми хворих на ЦД стають складною перепоною при плануванні стоматологічних хірургічних маніпуляцій. Більш того, швидке прогресування запальних процесів, порушення місцевого імунітету, дистрофічні розлади та пригнічення процесів репарації й регенерації стають важливим підґрунтям формування тяжких ускладнень [5, 6]. Розуміння патогенетичних

механізмів їх формування надасть можливість знизити ризик розвитку ускладнень та розробити патогенетично обґрунтовані методи лікування.

**Мета роботи**

Провести кількісний аналіз проліферативної активності тканин пародонту щурів із експериментальним цукровим діабетом за показниками експресії Ki-67 у різні періоди (1-, 7- та 14-а доба) після екстракції першого нижнього моляру.

**Матеріали і методи дослідження**

Експериментальна частина дослідження виконана згідно з національними "Спільними етичними принципами експериментів на тваринах" (Україна, 2001), які узгоджуються з директивою Ради 2010/63EU Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 року стосовно захисту тварин, що використовують для наукових цілей (Council Directive 2010/63EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the

protection of animals used for scientific purposes). Протокол дослідження погоджено з локальним етичним комітетом. Дослідження проведені на 120 самцях-щурах лінії Wistar, віком 8-10 місяців, розподілених на вісім груп по 15 тварин у кожній:

- 1 група - "Контроль-0", інтактні тварини без екстракції зуба;

- 2 група - "Контроль-1", щури з екстракцією 1-го нижнього моляру, декапітація на 1-шу добу після екстракції;

- 3 група - "Контроль-7", щури з екстракцією 1-го нижнього моляру, декапітація на 7-у добу після екстракції;

- 4 група - "Контроль-14", щури з екстракцією 1-го нижнього моляру, декапітація на 14-у добу після екстракції;

- 5 група - "Діабет-0", щури із стрептозотоциновим діабетом (21 доба) без екстракції зуба;

- 6 група - "Діабет-1", щури із стрептозотоциновим діабетом (21 доба) з екстракцією 1-го нижнього моляру, декапітація на 1-шу добу після екстракції;

- 7 група - "Діабет-7", щури із стрептозотоциновим діабетом (21 доба) з екстракцією 1-го нижнього моляру, декапітація на 7-му добу після екстракції;

- 8 група - "Діабет-14", щури із стрептозотоциновим діабетом (21 доба) з екстракцією 1-го нижнього моляру, декапітація на 14-у добу після екстракції.

У групах щурів з експериментальним цукровим діабетом (ЕЦД), який моделювали одноразовим введенням внутрішньочеревинно стрептозотцину (SIGMA Chemical, США) в дозі 50 мг/кг, розчиненого у 0,5 мл 0,1 М цитратного буфера (рН 4,5) ex tempore [5] на 21-у добу після його індукції тваринам вимірювали рівень глікемії натще (глюкозооксидазним методом із використанням стандартних тест-смужок Test Strip II, глюкометр Glucoscard, Японія), який становив  $24,7 \pm 2,2$  мМ/л.

Вранці о 10-00 щурам шістьох груп 45 контрольним та 45 тваринам із змодельованим ЕЦД проводили видалення першого нижнього моляру правої мандибули під тіопенталовим наркозом (доза 40 мг/кг) із додатковою місцевою інфільтраційною анестезією "Убістезином" (3М Дойчланд ГмБХ, Німеччина).

На 1-у, 7-у та 14-у доби, відповідні експерименту строки після екстракції зуба, тварин декапітовували під тіопенталовим наркозом (доза 40 мг/кг). Об'єктом дослідження у щурів були тканини пародонту нижньої правої мандибули. Для отримання цифрових показників експресії Ki-67 використаний імуногістохімічний метод, з подальшою цифровою обробкою даних програмою Image J та EXCEL-7.0.

Фрагменти пародонту після стандартної гістологічної підготовки фіксували у парапластових блоках та готували серійні зрізи товщиною 5 мкм на ротаційному мікротомі Microm-325 (Microm Corp., Germany). Дослідження показників експресії Ki-67 виконувалось за стандартним протоколом виробника, зрізи інкубували зі специфічними антитілами (Santa Cruz Biotechnology, USA) у розведенні 1:200, вторинні антитіла - кон'юговані із FITC. Вивчення зрізів пародонту проводили в ультра-

фіолетовому спектрі збудження 390 нм за допомогою світлофільтру 38NE з високою емісією (Carl Zeiss, Germany) на мікроскопі Axio Scope (Carl Zeiss, Germany). Під час аналізу зображення в інтерактивному режимі виділяли зони зі статистично значущою флуоресценцією. Показниками експресії Ki-67 були: вміст матеріалу, імунореактивного (ІРМ) до нього ( $О_{д_0}$ ), концентрація ІРМ у 1 мкм<sup>2</sup> зрізу ( $О_{д_1}/\text{мкм}^2$ ) та питома площа розподілу ІРМ (%). Дослідженню підлягали не менше ніж 60 полів зору з кожної серії.

Статистичні обчислення проводилися в табличному процесорі Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., USA). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки ( $M$ ), її дисперсії і помилки середньої ( $m$ ). Для виявлення достовірності відмінностей результатів досліджень у експериментальних і контрольних групах щурів проводили обчислювання коефіцієнта Ст'юдента ( $t$ ), після чого визначали ймовірність відмінності вибірок ( $p$ ) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Ст'юдента. Достовірними вважали значення, для яких  $p_{Si} < 0,05$  [7].

### Результати та їх обговорення

Проведене дослідження проліферативної активності тканин пародонту показало, що у щурів із ЕЦД навіть без хірургічних втручань відзначаються, ніж у контролі, більш високі показники вмісту, концентрації та питомої площі ІРМ до Ki-67 на 45,7%; 66,3% та 45,5%, відповідно (табл.).

Екстракція зуба у щурів контрольної групи вже на першу добу дослідження призводила до достовірного збільшення вмісту на 15,4% та концентрації на 29,3% ІРМ до Ki-67 без зміни питомої площі його розподілу у тканинах пародонту. 7-ма доба характеризувалася подальшим збільшенням усіх досліджуваних показників порівняно із 1-ю добою на 55%, 72 % та 32,8% вмісту, концентрації та питомої площі, відповідно (див. табл. 1). На 14-ту добу спостерігалось зменшення вмісту та концентрації ІРМ до Ki-67 порівняно із попереднім терміном спостереження 7-ю добою, однак відносна площа ІРМ до Ki-67 залишалася незмінною. Слід також відзначити, що, порівняно із показниками контрольної групи щурів, яким не проводили екстракцію зуба, усі досліджувані показники експресії залишалися достовірно вищими (див. табл.).

Таким чином, можна констатувати, що підвищена проліферативна активність у тканинах пародонту після екстракції зуба спостерігається вже на 1-шу добу після хірургічного втручання та залишається високою навіть за два тижні. Саме цей факт підтверджує класичне уявлення про особливості перебігу запального процесу; стадії альтерації, ексудації та проліферації започатковуються практично одночасно, перетікаючи одна в одну. Слід також зауважити, що навіть за два тижні процес запалення не завершується, відбувається подальша реконструкція тканин пародонту.

Екстракція зуба щурам із ЕЦД на 1-у добу постекстракційного періоду, порівняно із показниками щурів з ЕЦД без екстракції, призводила до значного збільшення вмісту та концентрації ІРМ до Ki-67 на 63,2% та 75%,

Показники експресії Ki-67 у парадонті щурів експериментальних груп (M±m)

Групи, n=15		Вміст IPM до Ki-67, Одіт	Концентрація IPM до Ki-67, Одіт/мкм <sup>2</sup>	Питома площа IPM до Ki-67, %
Без екстракції	Контроль-0	120,24 ± 4,02	11,09 ± 0,33	40,32 ± 1,26
	<i>Діабет-0</i>	<i>175,25 ± 9,16<sup>4</sup></i>	<i>18,44 ± 1,27<sup>4</sup></i>	<i>58,66 ± 1,95<sup>4</sup></i>
1-доба після екстракції	Контроль-1	138,78 ± 5,97 <sup>1</sup>	14,34 ± 0,78 <sup>1</sup>	42,41 ± 1,14
	<i>Діабет-1</i>	<i>286,09 ± 26,94<sup>2,4</sup></i>	<i>32,27 ± 1,74<sup>2,4</sup></i>	<i>60,88 ± 1,56<sup>4</sup></i>
7-доба після екстракції	Контроль-7	215,16 ± 10,22 <sup>1,3</sup>	24,67 ± 1,57 <sup>1,3</sup>	56,34 ± 1,76 <sup>1,3</sup>
	<i>Діабет-7</i>	<i>297,21 ± 22,35<sup>2,4</sup></i>	<i>29,59 ± 1,88<sup>2,4</sup></i>	<i>64,27 ± 1,14<sup>2,4</sup></i>
14-доба після екстракції	Контроль-14	168,45 ± 8,75 <sup>1,3</sup>	16,69 ± 1,08 <sup>1,3</sup>	51,97 ± 1,64 <sup>1</sup>
	<i>Діабет-14</i>	<i>380,89 ± 18,59<sup>2,3,4</sup></i>	<i>34,12 ± 1,86<sup>2,3,4</sup></i>	<i>61,13 ± 1,81<sup>4</sup></i>

Примітки: 1. (1) – достовірна різниця показників контрольних груп ( $p_{st} < 0,05$ ) відносно відповідних показників контрольної групи без екстракції; 2. (2) – достовірна різниця показників груп із ЕЦД після екстракції зуба ( $p_{st} < 0,05$ ) відносно показників групи з ЕЦД без екстракції; 3. (3) – достовірна різниця показників експериментальних груп з екстракцією зуба ( $p_{st} < 0,05$ ) до показників попереднього строку в кожній моделі. 4. (4) – достовірна різниця показників груп щурів з ЕЦД ( $p_{st} < 0,05$ ) до показників відповідної групи контролю.

відповідно (див. табл.). Необхідно зазначити, що порівняно із відповідним контролем (контроль-1) ці показники збільшилися у 2 рази вміст та у 2,25 рази концентрація IPM до Ki-67. Подальші спостереження показали, що з 7-ї до 14-ї доби постекстракційного періоду показники експресії Ki-67 у тканинах пародонту не зменшувалися, як у відповідному контролі, а навпаки - збільшувалися. При цьому на 14-ту добу вміст IPM до Ki-67 перевищив показники 7-ї доби на 28%, його концентрація на 32,2%. Порівняно із відповідними показниками групи контролю (контроль-14) вміст був більшим у 2,26 рази, концентрація у 2,4 рази, питома площа на 17,6% (див. табл.).

Сьогодні вже добре відомо, що Ki-67 являє собою негістоновий ядерний білок, який експресується проліферуючими клітинами при всіх активних фазах клітинного циклу. Підвищену експресію Ki-67 завжди спостерігають при запальних процесах та злоякісних станах. Існує безліч фактів підвищеної його експресії при цукровому діабеті, парадонтиті, гінгівітах [9]. Саме ці дані пояснюють встановлений нами факт більш високої проліферативної активності у парадонті щурів із ЕЦД порівняно з показниками щурів контрольної групи. Чинниками підвищеної експресії Ki-67 у тканинах пародонту щурів із ЕЦД може бути хронічний запальний процес із повільним перебігом, дистрофічні розлади та локальні імунні порушення [9].

Безсумнівно, цукровий діабет є метаболічним захворюванням, що характеризується хронічною гіперглікемією. Яка, у свою чергу, лежить в основі формування макро- та мікросудинних ускладнень [10]. Клінічно доведено, що пацієнти з діабетом мають високу поширеність і частоту прогресування захворювання пародонту через підвищену сприйнятливості до інфекції [11]. Періодонтальна хвороба характеризується локальним запаленням ясен внаслідок інфекції патогенними бактеріями [12]. Це, у свою чергу, стає фактором альтерації з постійною, але не ефективною, високою проліферативною активністю.

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

Другим важливим встановленим фактом було експериментальне доведення наявності високої проліферативної активності у тканинах пародонту щурів із ЕЦД після екстракції зуба. Саме цей факт дає нам змогу припустити, що локальна регенеративна реакція не має тенденцію до завершення після двох тижнів. Більш того, зростаючий тренд показників експресії Ki-67 протягом двох тижнів вказує на прогресування запального процесу та формування ускладнень.

Численні клінічні спостереження та експериментальні дослідження доводять, що діабет є фактором, який зумовлює виникнення різного роду ускладнення після видалення зуба [13]. Експериментальні дослідження встановили, що загоєння лунки видаленого зуба при алоксановому діабеті відбувається значно повільніше та супроводжується ускладненнями. Клінічні дослідження показали, що у хворих на цукровий діабет після видалення зуба строки загоєння лунок та характер перебігу післяопераційного періоду залежить від форми та ступеня важкості діабету, також характеризується подовженням строків загоєння ран та формуванням ускладнень [14].

Результат проведеного дослідження показав, що при цукровому діабеті після хірургічного втручання (видалення зуба) висока вихідна проліферативна активність тканин пародонту зберігається та навіть стає ще більшою протягом тривалого часу. Однак ефективність такої проліферації низька, ремоделювання альвеолярної лунки не завершується через постійне підтримання запального процесу.

## Висновки

1. У щурів із ЕЦД навіть без хірургічних втручань характерна висока проліферативна активність у парадонті.

2. Екстракція зуба контрольним щурам призводить до підвищення проліферативної активності вже на 1-у добу постекстракційного періоду, пікові значення якої досягаються на 7-добу та знижуються за два тижні.

3. Екстракція зуба щурів із ЕЦД призводить до суттєвого підвищення проліферативної активності у тканинах пародонту. На відміну від контролю, для якого притаманний парабулоподібний характер показників експресії Ki-67 із піком на 7-му добу та зниженням їх наприкінці 2-го тижня, у пародонті щурів із ЕЦД критерії проліферації характеризуються зростаючим трендом із максимальними значеннями на 14 добу.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у дослідженні стану системи монооксиду азоту у пародонті щурів із експериментальним цукровим діабетом на фоні екстракції зуба та пошуку патогенетичних зв'язків особливостей ізоформного профілю синтази оксиду азоту із проліферативною активністю.

#### Список літератури

- Северина АС, Шестакова МВ. Система ангиогенеза в нормі та при сахарному діабеті. *Сахарный диабет*. 2004;4:38-42.
- Seshima F, Nishina M, Namba T, Saito A. Periodontal Regenerative Therapy in Patient with Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus: A Case Report. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2016;57(2):97-104. doi: 10.2209/tdcpublish.2015-0041
- Файзуллина ДБ, Мингазов ГГ. Состояние тканей пародонта у больных сахарным диабетом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009;4(5):69-74.
- Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*. 2006;77(8):1289-303. doi: 10.1902/jop.2006.050459
- Фомичев ЕВ, Поройский СВ, Кирпичников МВ, Ярыгина ЕН. Современная концепция лечения гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи у больных сахарным диабетом. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2014;3:35-40.
- Goss AN, Sambrook PJ. Diabetes, wound healing and complications: authors' reply. *Aust Dent J*. 2013;58(4):536-7. doi: 10.1111/adj.12117\_2
- Зайцев ВМ, Лифляндский ВГ, Маринкин ВИ. Прикладная медицинская статистика: учеб. пособ. Санкт-Петербург: Фолиант; 2003. 428 с.
- Preethi PL, Rao SR, Madapusi BT, Narasimhan M. Immunolocalization of Ki-67 in different periodontal conditions. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(2):161-5. doi: 10.4103/0972-124X.131315
- Хмель ОВ. Характеристика стану місцевого імунітету ротової порожнини при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті у підлітків з цукровим діабетом. *Вісник проблем біології медицини*. 2013;2(1):306-8.
- Stehouwer CDA. Microvascular Dysfunction and Hyperglycemia: A Vicious Cycle With Widespread Consequences. *Diabetes*. 2018;67(9):1729-41. doi: 10.2337/dbi17-0044
- Дуда КМ, Кліш ІМ, Марущак МІ, Вонс БВ. Рівень прозапальних цитокинів у сироватці крові щурів за умов гострого пародонтиту на тлі цукрового діабету 2 типу. *Вісник проблем біології медицини*. 2013;1(4):318-21.
- Kido D, Mizutani K, Takeda K, Mikami R, Matsuura T, Iwasaki K, et al. Impact of diabetes on gingival woundhealing via oxidative stress. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2019 Jan 2];12(12):e0189601. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189601> doi: 10.1371/journal.pone.0189601
- Fernandes KS, Glick M, de Souza MS, Kokron CM, Gallottini M. Association between immunologic parameters, glycemic control, and postextraction complications in patients with type 2 diabetes. *J Am Dent Assoc*. 2015;146(8):592-9. doi: 10.1016/j.adaj.2015.02.014
- Belyakov YuA. Zubochelyustnaya sistema pri endokrinnnykh zabolevaniyakh [Tooth and jaw system in endocrine diseases]. Moscow: BINOM, 2014. 176 p. (in Russian).
- Severina AS, Shestakova MV. Sistema angiogeneza v norme i pri sakharnom diabete [The system of angiogenesis in normal and diabetes]. *Diabetes Mellitus*. 2004;4:38-42. (in Russian).
- Seshima F, Nishina M, Namba T, Saito A. Periodontal Regenerative Therapy in Patient with Chronic Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus: A Case Report. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2016;57(2):97-104. doi: 10.2209/tdcpublish.2015-0041
- Faizullina DB, Mingazov GG. Sostoyanie tkaney parodonta u bol'nykh sakharnym diabetom [State of parodontium tissues of diabetes mellitus patients]. *Bashkortostan Medical Journal*. 2009;4(5):69-74. (in Russian).
- Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*. 2006;77(8):1289-303. doi: 10.1902/jop.2006.050459
- Fomichev EV, Poroykov SV, Kirpichnikov MV, Yarygina EN. Sovremennaya kontsepsiya lecheniya gnoyno-vospalitel'nykh zabolevaniy litsa i shei u bol'nykh sakharnym diabetom [Modern conception of treating purulent inflammatory diseases of the face and neck region in patients with diabetes mellitus]. *Volgograd Journal of Medical Research*. 2014;3:35-40. (in Russian).
- Goss AN, Sambrook PJ. Diabetes, wound healing and complications: authors' reply. *Aust Dent J*. 2013;58(4):536-7. doi: 10.1111/adj.12117\_2
- Zaytsev VM, Lifyandskiy VG, Marinkin VI. Prikladnaya meditsinskaya statistika [Applied Medical Statistics]: ucheb. posob. Sankt-Peterburg: Foliant; 2003. 428 p. (in Russian).
- Preethi PL, Rao SR, Madapusi BT, Narasimhan M. Immunolocalization of Ki-67 in different periodontal conditions. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(2):161-5. doi: 10.4103/0972-124X.131315
- Khmil EV. Kharakterystyka stanu mistsevoho imunitetu rotovoi porozhnyny pry khronichnomu retsydyvuiuchomu aftoznomu stomatyti u pidlitkiv z tsukrovym diabetom [Characterization of the State of the Local Immunity of the oral cavity with Chronic Recurrent Aphthous Stomatitis in Adolescents with Diabetes]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2013;2(1):306-8. (in Ukrainian).
- Stehouwer CDA. Microvascular Dysfunction and Hyperglycemia: A Vicious Cycle With Widespread Consequences. *Diabetes*. 2018;67(9):1729-41. doi: 10.2337/dbi17-0044
- Duda KM, Klishch IM, Marushchak MI, Vons BS. Riven' prozapal'nykh tsypokiniv u syrovattsi krovi schuriv za umov hostroho parodontytu na tli tsukrovoho diabetu 2 typu [Level Proinflammatory Cytokines in Blood Serum of Rats under Acute Periodontitis on Background of Type 2 Diabetes]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2013;1(4):318-21. (in Ukrainian).
- Kido D, Mizutani K, Takeda K, Mikami R, Matsuura T, Iwasaki K, et al. Impact of diabetes on gingival woundhealing via oxidative stress. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2019 Jan 2];12(12):e0189601. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189601> doi: 10.1371/journal.pone.0189601
- Fernandes KS, Glick M, de Souza MS, Kokron CM, Gallottini M. Association between immunologic parameters, glycemic control, and postextraction complications in patients with type 2 diabetes. *J Am Dent Assoc*. 2015;146(8):592-9. doi: 10.1016/j.adaj.2015.02.014
- Belyakov YuA. Zubochelyustnaya sistema pri endokrinnnykh zabolevaniyakh [Tooth and jaw system in endocrine diseases]. Moscow: BINOM, 2014. 176 p. (in Russian).

#### Відомості про авторів:

Абрамов А.В. - д. мед. н., професор каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

Ганчев К.С. - асистент каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

**Сведения об авторах:**

Абрамов А.В. - д.мед.н., профессор каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

Ганчев К.С. - ассистент каф. пропедевтической и хирургической стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

**Information about authors:**

Abramov A.V. - MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Hanchev K.S. - Assistant Professor of the Department of Propaedeutical and Surgical Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

*Стаття надійшла до редакції 6.02.2019*

*Рецензент – проф. Н.Б. Кузняк*

*© А.В. Абрамов, К.С. Ганчев, 2019*

---