ხელნაწერის უფლებით

საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი

სოფიო ტურაბელიძე-რობაქიძე

ღრძილის ქსოვილების მეტაბოლური პროცესების დარღვევები დიაბეტის დროს

სადოქტორო ნაშრომი

წარმოდგენილია მედიცინის დოქტორის

აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები: ბიოლოგიის მეცნ. დოქტ. პროფ. **თ. სანიკიძე**

მედიცინის დოქტ. პროფ. **ნ. გოგებაშვილი**

თბილისი

2019

სარჩევი

შესავალი 5

თემის აქტუალობა 5

კვლევის მიზანი 6

ნაშრომის ამოცანები 6

ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე 9

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება 9

დასაცავად გამოტანილი ძირითადი დებულებები 10

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა 12

1.1. პაროდონტიტის გავრცელება და გამომწვევი ფაქტორები 12

1.2. დიაბეტის როლი პაროდონტიტის პათოგენეზში 17

1.3. ოქსიდაციური სტრესის როლი პაროდონტიტის პათოგენეზში 25

თავი 2. მასალა და მეთოდები **40**

2.1. კლინიკური მასალის დახასიათება 40

2.2. სისხლის ერითროციტების მემბრანების ცილოვანი შემადგენლობისა და ცილების ძვრადობის შესწავლა 50

თავი 3. შედეგები **47**

3.1. პაციენტების კლინიკური დახასიათება 47

3.2. ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა დიაბეტის დროს 61

3.3. ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში დიაბეტის ფონზე და დიაბეტის გარეშე 62

3.4. ერითროციტული მემბრანების ცილოვანი შემადგენლობა დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში 64

3.5. ერითროციტული მემბრანების ცილოვანი შემადგენლობა

პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში დიაბეტის ფონზე
და დიაბეტის გარეშე 66
3.6. პერიფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობა
დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში 71
3.7. პერიფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობაზე
სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ
პაციენტებში (დიაბეტი ტიპი 1-ის ფონზე და დიაბეტის გარეშე) 72
3.8. პერიფერიული სისხლის ერითროციტების ანტიოქსიდანტური
ფერმენტების აქტივობა დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში 74
3.9. პერიფერიული სისხლის ერითროციტების ანტიოქსიდანტური
ფერმენტების აქტივობაზე სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით
დაავადებულ პაციენტებში დიაბეტის ფონზე და დიაბეტის გარეშე 75
3.10. პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში თავისუფალი *NO*-ს
შემცველობა დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში 76
3.11. პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში თავისუფალი *NO*-ს
შემცველობაზე პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში
დიაბეტის ფონზე და დიაბეტის გარეშე 78
3.12. ციტოკინების ბალანსი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში 80
3.13. ციტოკინების ბალანსი პაროდონტიტით დაავადებულ
პაციენტებში მიმდინარე დიაბეტის ფონზე და დიაბეტის გარეშე 81
3.14. დამოკიდებულება ერითროციტების დეფორმაბელობასა და
NO-ს შემცველობის ამსახველ მაჩვენებლებს შორის 84
3.15. ანთრანილის მჟავა, როგორც პაროდონტიტის მარკერი
დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში 85
განსჯა **89**
დასკვნები **119**
პრაქტიკული რეკომენდაციები **117**
ლიტერატურა **118**

შესავალი

თემის აქტუალობა: პაროდონტიტი – პირის ღრუს ქსოვილების ქრონიკული დაავადებაა, რომლისთვისაც დამახასიათებელია რბილი ქსოვილების ანთება და ძვლოვანი ქსოვილის განლევა. პაროდონტიტის პათოგენეზის წამყვანი ფაქტორია – ბაქტერიული ინფექცია, რომლის პროგრესირება და სიმწვავე დამოკიდებულია როგორც გენეტიკურ, ასევე გარემომცველ ფაქტორებზე. პაროდონტიტი შეიძლება განიხილებოდეს როგორც დისბალანსი, პერიოდონტალურ ჯიბეში კოლონირიზებული ფლორის ხარისხობრივ და რაოდენობრივ მახასიათებლებსა და მასპინძელი ორგანიზმის იმუნოლოგიურ პოტენციალს შორის.

პაროდონტიტის აქტუალობა განპირობებულია არა მარტო მისი ფართო გავრცელებით, ზოგიერთ შემთხვევაში მძიმე მიმდინარეობით და ორგანიზმზე უარყოფითი გავლენით, არამედ ამ დაავადების პათოგენეზის დადგენის და ეფექტური, პათოგენეზურად დასაბუთებული თერაპიული სქემების შემუშავების აუცილებლობით. მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მონაცემებით პაროდონტიტის სიხშირე შეადგენს პარადონტის ანთებითი დაავადებების 98%-ს. ფართო გავრცელების გარდა ამ დაავადებას რიგ შემთხვევებში ახასიათებს აქტიური მიმდინარეობა, ხშირი რეციდივი და ნეგატიური მოქმედება ორგანიზმზე.

დიაბეტი (კანცეროგენეზთან, ქიმიოთერაპიასთან, რადიოთერაპიასთან ერთად) იდენტიფიცირებულია როგორც პირის ღრუს ინფექციების ერთ-ერთი ხელშემწყობი ფაქტორი (Dorko E, 2001). დიაბეტის გართულებათა შორის განსაკუთრებით აღსანიშნავია ისეთი მეტაბოლური დარღვევები, როგორიცაა სისხლძარღვოვანი დარღვევები, ნერვული სისტემის დარღვევები, აგრეთვე, პირის ღრუს ქსოვილების მეტაბოლიზმის დარღვევები (Ławecka-Symonides A. 1995). დიაბეტის ქრონიკული გართულებები როგორც წესი განპირობებულია სისხლძარღვოვანი გართულებებით, რომლებიც იყოფა არასპეციფიკური

მაკროანგიოპათიებად და სპეციფიკურ მიკროანგიოპათიებად. ეჭვს არ იწვევს დიაბეტით ინდუცირებული სისხლძარღვოვანი დაზიანებების მნიშვნელოვანი როლი პაროდონტის პათოლოგიების განვითარებაში.

პაროდონტის სტატუსი დიაბეტის დროს ხასიათდება მთელი რიგი ანთებითი-ატროფიული ცვლილებებით, ხშირად ვლინდება ალვეოლების ნეკროზი და პიორეა. კონტროლირებადი დიაბეტის შემთხვევაში დაზიანებების ხარისხი გაცილებით ნაკლებია (გინგივიტი), გამწვავებები ვლინდება მხოლოდ მეტაბოლური არასტაბილობის პირობებში. (Ławecka-Symonides A. 1987. Wierzbicka M. 1992).

პირის ღრუს ქსოვილებში დიაბეტით ინდუცირებული გართულებები მიეკუთვნება გვიანი დიაბეტური გართულებების რიცხვს, რომელიც განისაზღვრება სისხლძარღვების დაზიანებით (Petrou-Amerikanou C, 1998; Van Dis ML, 1995). მარგინალური ღრძილების კაპილაროსკოპით დიაბეტიან პაციენტებში გამოვლენილია სხვადასხვა სიგრძის, და დიამეტრიც სისხლძარღვების არარეგულარული განაწილება და დეგენერაციული ცვლილებები პერიკაპილარულ შემაერთებელ ქსოვილში. პაროდონტალური კაპილარების ბაზალური მემბრანა გათხელებულია (შესაძლოა გლიკოპროტეიდური ნაერთების ჩალაგების გამო). აღნიშნული ცვლილებები ხელს უშლის ჟანგბადის დიფუზიას და ტოქსიკური მეტაბოლიტების ელიმინაციას, რაც ხელს უწყობს ფიზიოლოგიური წონასწორობის დარღვევას და ზრდის პაროდონტის ქსოვილების დაზიანებას. აღინიშნება აგრეთვე ჰიპერგლიკემია-ინდუცირებული კოლაგენაზას აქტივობის ზრდა. ღრძილებში კოლაგენის მეტაბოლიზმის დარღვევები ხელს უწყობს პაროდონტული ქსოვილების დესტრუქციის პროგრესირებას.

პაროდონტის ქსოვილებში დარღვევების განვითარება დიაბეტის შემთხვევაში განაპირობებს ინფექციების გავრცელებას, იმუნური სტატუსის დარღვევას, ნეიტროფილების დისფუნქციას და განკურნების პროცესის გახანგრძლივებას (Emeryk B, 1990).

სტაბილური ჰიპერგლიკემია ქრონიკული დიაბეტის დროს ხელს უწყობს გლიკირების საბოლოო პროდუქტების (AGE) წარმოქმნას, რაც ანთებითი პროცესების სტიმულაციის ერთ-ერთ მიზეზს წარმოადგენს. არაკონტროლირებადი

დიაბეტის დროს, პაროდონტის ქსოვილი, AGE-ს მაღალი შემცველობით, მაღალი ვასკულური განვლადობით, კოლაგენური ფიბრების ატროფიით და დემინირალიზირებული შემაერთებელი ქსოვილისა და ძვლების დაჩქარებული დაზიანებით ხასიათდება.

პაროდონტის ქსოვილებში პათოლოგიური პროცესების დინამიკა დიაბეტის დროს მთელ რიგ ფაქტორებზეა დამოკიდებული, მათ შორის სისხლძარღვების დაზიანების ხარისხი, რომელიც ღრძილის ქსოვილის კომპენსირების უნარიანობას განსაზღვრავს (Matthews DC 2002). ამ დაავადებებისათვის დამახასიათებელია ჟანგბადის მომარაგების, ტოქსიკური ნაერთების მიგრაციის და ლეიკოციტების მიგრაციის დარღვევები. მიკრობიოლოგიური ფლორის დარღვევები პაროდონტის ქსოვილებში დიაბეტის დროს 2-3 ჯერ უფრო ხშირია, ვიდრე მის გარეშე (Grossi SG, 1997; Löe H. 1993).

პარადონტიტის განვითარების მიზეზებისა და მექანიზმების შესწავლას მიძღვნილი მრავალი კვლევების მიუხედავად, პარადონტიტის განვიტარების მექანიზმების და მარკერების დადგენის საკითხი ფრიად აქტუალურია, განსაკუთრებით დიაბეტის დროს, რომელიც ამ დაავადების ერთერთი მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორია. პარადონტიტის დროს პირის ღრუში მიმდინარე მეტაბოლური პროცესების შესწავლა განსაკუთრებით ადვილია ნერწყვში.

ნერწყვი შეიცავს: წყალი – 99,5%, ორგანული ნაერთები – 0,3%, არაორგანული ნაერთები – 0,2%. ნერწყვის შემადგენლობა იცვლება სხვადასხვა სისტემური დაავადების დროს და ასახავს მრავალი პატოფიზიოლოგიური პროცესების მიმდინარეობის სიმწვავეს. უფრო მეტიც, ნერწყვში სხვადასხვა ბიოლოგიური ნაერთის შემცველობა – პირის ღრუს ქსოვილებში პატოლოგიური დარღვევების განვითარების მარკერია. ნერწყვში ნანახია ანთრანილის მჟავას გარკვეული რაოდენობა (Buczko P, 2012).

ანთრანილური მჟავა – ტრიპტოფანის დაშლის კინურენული გზის მნიშვნელოვანი არომატული ინტერმიდიანტია. ცნობილია, რომ მიკროორგანიზმები იყენებენ ანთრანილურ მჟავას ნახშირბადის წყაროს სახით და აერობული, ან ანაერობული ენერგოგენეზის პროცესში (Chang HK, Mohseni P,

Zylstra GJ. 2003). ცნობილია, რომ ანთრანილიკური მჟავა ავლენს მკვეთრად გამოხატულ ანტიბაქტერიულ აქტივობას (Joseph-McCarthy D, 2005) და საკვანძო როლს თამაშობს იმუნური პროცესების რეგლაციაში (Platten M, 2005; Kagitani S, 2004).

კვლევის მიზანი: კვლევის მიზანს წარმოადგენს შევისწავლოთ ღრძილის ქსოვილების მეტაბოლური პროცესების დარღვევების მექანიზმები დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში პარადონტიტის სხვადასხვა სიმძიმის განვიათარების დროს.

ნაშრომის ამოცანები:

სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით (დიაბეტის ფონზე და დიაბეტის გარეშე), დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში და პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში განისაზღვროს:

1. კლინიკური მაჩვენებლები:
   - ღრძილის ქსოვილების ობიექტური შეფასებისას ჰიგიენური, გინგივიტის და პაროდონტული ინდექსები, სისხლდენის ხარისხის განსაზღვრა;
   - ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური მორჩების ობიექტური შეფასებისას რენტგენოლოგიური გამოკვლევების (პირშიგნითა, პანორამული, ორთო-პანტომოგრამა) ჩატარება.
2. პაციენტების სისხლის ბიოფიზიკური და ბიოქიმიური და იმუნოლოგიური მაჩვენებლები:
   - სისხლში თავისუფალი, აზოტის ჟანგის შემცველობა;
   - ანტიოქსიდანტური ფერმენტის (კატალაზა) აქტივობა;
   - სისხლის პრო- და ანტიანთებითი ციტოკინების ბალანსი (Il-2, IL-10, TNFά);
3. ნერწყვში ანთრანილურ მჟავას შემცველობა;
4. პერიფერიული სისხლის ერითროციტების ბიოფიზიკური მახასიათებლები:
   - მემბრანული ცილების შემცველობა;
   - მემბრანული ცილების ძვრადობა;
   - ერითროციტების დეფორმაბელობა;

5. მიღებული შედეგების სტატისტიკური დამუშავების შემდეგ კორელაციების დადგენა დიაბეტის სიმძიმეს, ღრძილის ქსოვილში ანთებითი პროცესების ინტენსივობასა და სისხლისა და ნერწყვში შესწავლილ პარამეტრებს მნიშვნელობებს შორის, დიაბეტის როლის დადგენა პაროდონტიტის განვითარების პათოგენეზში.

კვლევის მეცნიერული სიახლე:

1. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტებიში (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) პირველად დადგენილია ანთების და ოქსიდაციური მარკერების (IL2, IL10, TNFα-ს შემცველობა და კატალაზას აქტივობა) კორელაციური კავშირი პარადონტიტის სიმძიმესთან; ეს პარამეტრები მიჩნეულია პაროდონტიტის სიმძიმის ამსახველი მარკერებად.
2. პირველად გაკეტებულია დასკვნა პერიფერიული სისხლის ერითროციტული მემბრანების რეაქციული ლიზისის მაინჰიბირებელი MIRL ცილის (ერითროციტების ანტიგენის CD59), როგორც ერითროციტების ლიზისადმი მდგრადობის დაქვეითების არასპეციფიკური მარკერის შესახებ.
   - პირველად კომპლექსურად შესწავლილია პაროდონტიტით (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტების ბიოფიზიკური მაჩვენებლები (თავისუფალი NO-ს შემცველობა, ერითროციტული მემბრანის დეფორმაბელობის ხარისხი, მემბრანული ციტოჩონჩხის ცილების (4.1ღ ზოლის, მე-3 ზოლის ცილების და ანკირინის) შემცველობა და ელექტროფორეზული მობილობა). ამ პარამეტრებს შორის დადგენილი კორელაციების საფუძველზე დადგენილია ერიტროციტების რეოლოგიური თვისებების და მიკროცირკულაციის როლის სხვადასხვა სიმძიმის პარადონტიტის დროს.
3. პაროდონტიტით (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) დაავადებული პაციენტების ნერწყვში პირველად გამოვლენილია ანთრანილის მჟავის შემცველობის ცვლილებები, გამოვლენილია კორელაციები ნერწყვში ანთრანილის მჟავასა და

სისხლში ანთებითი მარკერების (TNF-α, IL2, IL10) შემცველობას შორის. გაკეთებული დასკვნა ანთრანილის მჟავას როგორც პაროდონტიტის განვიტარების მარკერის შესახებ.

პრაქტიკული ღირებულება:

მიღებულ შედეგებს გააჩნია, როგორც თეორიული ასევე პრაქტიკული ღირებულება. კვლევაში დადასტურდა, რომ პარადონტიტის პათოგენეზში ორგანიზმის რედოქს-სტატუსის ცვლილებებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება. ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციის პირობებში უჯრედული (მათ შორის ერითროციტული) მემბრანების ლიპოპეროქსიდაციის შედეგად განვითარებული სტრუქტურული დარღვევები უჯრედების დისფუნქციას უწყობს ხელს. კერძოდ, ერითროციტული მემბრანების ლიპოპეროქსიდაციის შედეგად ირღვევა ამ უჯრედების ციტოჩონჩხის სტრუქტურა, რაც უჯრედების დეფორმაბელობის დაქვეითებას, მიკროცირკულაციის დარღვევას და ღრძილის ტროფიკის მოშლას განაპირობებს. დადასტურებულია ანთრანილის მჟავას, როგორც პაროდონტიტის სპეციფიკური მგრძნობიარე მარკერის მნიშვნელობა, გამოვლენილია პაროდონტიტის სიმძიმის განმსაზღვრელი მარკერები - IL2, IL10, TNFα-ს შემცველობა სისხლში.

დასაცავად გამოტანილი ძირითადი დებულებები:

- ოქსიდაციურ სტრესს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება პაროდონტიტის პათოგენეზში. ოქსიდაციური სტრესით ინიცირებული ლიპოპეროქსიდაციის შედეგად ირღვევა უჯრედული (მათ შორის ერითროციტული) მემბრანების მთლიანობა. ერითროციტების ციტოჩონჩხის ცილების დესტაბილიზაციის შედეგად ქვეითდება ამ უჯრედების დეფორმაბელობის უნარი, რაც მიკროცირკულაციის დარღვევას და ღრძილის ტროფიკის მოშლას განაპირობებს.

- დიაბეტის პათოგენეზური როლი პაროდონტიტის განვითარებაში განპირობებულია სწორედ მისი სისხლის მიმოქცევის მოშლის, მიკროსისხლძარღვების დაზიანებისა და ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციის დამატებითი წყაროების გაჩენის უნარით.

- პაროდონტიტის დროს განვითარებული ანთებითი პროცესისათვის დამახასიათებელია იმუნური უჯრედების მიერ IL10-სა და TNFα-ს გაძლიერებული ექსპრესია; ციტოკინების შემცველობა კორელირებს ღრძილის ნაპრალის სიღრმესთან და ამ დაავადების სიმძიმის ამსახველ მარკერად შეიძლება იყოს მიჩნეული.

პუბლიკაციები

დისერტაციის თემის ირგვლივ გამოქვეყნებულია 4 სამეცნიერო ნაშრომი:

1. ტურაბელიძე ს., ენუქიძე მ., მაჭავარიანი მ., სანიკიძე თ.
   „ერითროციტების რეოლოგიური თვისებების ცვლილებები დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებშ და მის გარეშე.
   ჟურნალი: „ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა“. 2013 წ. N218
2. ტურაბელიძე ს., ენუქიძე მ., მაჭავარიანი მ., სანიკიძე თ., ყიფიანი ნ.
   „ციტოკინების ბალანსი დიაბეტით დაავადებული პაციენტების სისხლში პაროდონტიტით და მის გარეშე“
   ჟურნალი: „ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა“. 2014 წ. N232
3. Turabelidze S., Sujashvili R., Ioramashvili I., Gogebashvili N., Sanikidze T.
   „Alteracions of rbc membrane proteins in diabetic patients with and without periodontitis“
   Georgian med News 2015 Nov (248): 39-45.
4. ტურაბელიძე ს., გაბუნია თ., პაპავა მ., ყიფიანი ნ., ორმოცაძე გ., ენუქიძე მ., მჭედლიშვილი თ., გოგებაშვილი ნ., სანიკიძე თ.
   „ანთრალინის მჟავა, როგორც პაროდონტიტის მარკერი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში“.
   ჟურნალი: „ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა“. 2016წ. N4, 41-52.

ნაშრომის მოცულობა და სტრუქტურა: სადოქტორო ნაშრომი მოიცავს შემდეგ თავებს: შესავალი, 3 თავი (ლიტერატურის მიმოხილვა, მასალა და კვლევის მეთოდები, საკუთარი გამოკვლევის შედეგები), განსჯა, დასკვნა, პრაქტიკული რეკომენდაციები და გამოყენებული ლიტერატურის სია.

გადმოცემულია ნაბეჭდ 141 გვერდზე. ნაშრომი ილუსტრირებულია 12 ცხრილით, 20 სურათით, 17 დიაგრამით, ციტირებული სამედიცინო ლიტერატურის ნუსხა შეიცავს 238 დასახელების წყაროს.

თავი 1

ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. პაროდონტიტის გავრცელება და გამომწვევი ფაქტორები

პარადონტიტი - პირის ღრუს ფართოდ გავრცელებული დაავადებაა (Petersen PE., 2003: Papapanou PN., 1999). ეპიდემიოლოგიური კვლევები მოწმობენ იმის შესახებ, რომ პარადონტიტი გაბსაკუთრებით ფართოდ გავრცელებულია ასაკოვან პირებში (World Health Organization., 1997. World Health Organization., 2003). პარადონტიტის ყველაზე მძიმე ფორმა (4 ქულა) ცვედაბა მსოფლიოს პოპულაციის 10-15%-ში (Song JY, Kim HH, Cho EJ, Kim TY., 2014) ხოლო მეტად გავრცელებულია გინგივიტი (2 ქულა) რომელიც ვითარდება ჩვეულებრივად არაჰიგიენური ცხოვრების წესის შედეგად. ასაკთან ერთად იზრდება პაროდონტის დაავადებების გავრცელება (Al-Shammari KF, Al-Khabbaz AK, Al-Ansari JM, Neiva R, Wang HL., 2005, Bouchard P, Boutouyrie P, Mattout C, Bourgeois D., 2006) უფრო ხშირად მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში (Davies RM, Davies GM, Ellwood RP., 2003, Löe H., 2000). მრავალი ეპიდემიოლოგიური კვლეები მოწმობენ მნიშვნელოვანი კავშირის არსებობის შესახებ სოციოეკონომიკური სტატუსსა და პარადონრის დაავედებების სიხშირეს შორის (Papapanou PN., 1999; Albandar JM, Tinoco EM, 2002 .. Drury TF, et al., 1999; Borrell LN, et al., 2004; Chen M, et al., 1997). მაღალი და დაბალი სოციოეკონომიკური სტატუსის და სოციოეკოლოგიური ფაქტორების ზემოქმედების პირობებში პირობებში პარადონტიტს სიხშირის სხვაობა მოცემულ გეოგრაფიულ არეალში შეადგენს 10-20%-ს (Page RC,, 1997). პარადონტიტის გავრცელების სიხსირე და სიმძიმე განსხვავდება აგრეთვე მოსახლეობის სხვადასხვა ეტნიკურ ჯგუფებში(შავკანიანებში უფრო ხსირია, ვიდრე ტეთრკანიანებში) (Borrell LN, et al., 2004; Borrell LN, et al., 2002; Beck JD, et al., 1990; Petersen PE, et al., 1996; Petersen PE, et al., 1999; Wang HY, et al., 2002; Varenne B, et al., 2004). არაჯამრთელი ცხოვრების წესი (ალკოჰოლის ხშირი მოხმარება, სტრესი, თამბაქოს მოხმარება), სოციალურ-ეკონომიკური და

დემოგრაფიული სტატუსი, მთელი რიგი ქრონიკული ზოგადი დაავადებები, როგორიცაა, ქრონიკული რესპირატორული დაავადება, გულ-სისხლძარღვთა, ენდოკრინული, იმუნური სისტემის, კუჭ-ნაწლავის და ნერვული სისტემის დაავადებები და მოშლილობები, სიმსუქნე), საცხოვრებელი გარემო-პირობები თუ ფსიქოლოგიური სტრესი, ასევე წარმოადგენს პარადონტიტის განვიტარების ერთ-ერთ რისკ-ფაქტორს (Genco RJ, et al., 1999; Nishida M, et al.,2000; Tezal M, et al., 2001; Sandberg GE, et al, 2001. Pitiphat W, et al, 2003; Grossi SG, et al., 1996; Taylor GW, et al., 1998; Taylor GW., 2001; Bertoldi C, et al., 2006; Genco RJ., 1996, Piscoya MD, et al., 2012).

ფართო გავრცელების გარდა პაროდონტის ანთებითი დაავადებები რიგ შემთხვევაში ხასიათდებიან აქტიური მიმდინარეობით, ხშირი რეციდივით და ნეგატიური მოქმედებით ორგანიზმზე.

პაროდონტის დაავადების გამო განვითარებული ტკივილი, დისკომფორტი და კბილების დაკარგვა ფუნქციური და ესთეტიკური ხასიათის დარღვევებს იწვევს და მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ადამიანის ცხოვრების ხარისხზე.

პაროდონტიტი მიეკუთვნება არასპეციფიკური ბუნების ინფექციურ დაავადებას, ინდუცირებულ სხვადასხვა მიკრობების მიერ, თუმცა პაროდონტი-ტის პათოგენეზში მიკრობებს გარდა კაპილარული სისტემის დაზიანება მნიშვნე-ლოვან როლს ასრულებს. მიკროცირკულაციის დარღვევები განაპირობებს პაროდონტის ქსოვილების დისტროფიული ცვლილებების განვითარენბას, მისი ბარიერული ფუნქციის დაქვეითებას. ამ ფონზე პირის ღრუს მიკროფლორა იწვევს ანთებითი კერის ცამოყალიბებას, და თავის მხრივ, ხელს უწყობს პაროდონტის ქსოვილების დისტროფიული ცვლილებების გაღრმავებას (Тарасова Ю. Г. Лузнецова В.Ю., Любомирский К.Б., 2011, Тец В.В. 2008, Wolf HJ., 2004).

პირის ღრუს არასრულფასოვანი ჰიგიენის ფონზე კბილ-ღრძილოვანი კავშირის მიდამოებში წარმოიქმნება ბაქტერიული ნადები (Grant DA, Stern IB, Listgraten MA., 1988, Jenkins ME, Allan CJ, Collin W., 1984), სადაც მიკროორგანიზმებისა და მათი დაშლის პროდუქტების მასპინძელი ორგანიზმის იმუნურ სისტემასთან კომპლექსური ურთიერთქმედების შედეგად ვიტარდება კბილ-ღრძილოვანი ღარის სითხის რაოდენობრივ და თვისობრივი ცვლილებების, კბილ-ღრძილოვანი კავშირის

დარღვევა, და პაროდონტალური ჯიბეს ჩამოყალიბებას (Harjit Kaur, et al., 2014, Reddy NR, et al., 2014).

კბილებისა და პირის ღრუს ჰიგიენის დაცვასა ხელს უწყობს და პაროდონტის დაავადებების გავრცელებას დაქვეიტებას (Tanasiewicz M, et al., 1980, Löe H., 2000, Davies RM, et al., 2003); თამბაქოს მოხმარება უმთავრესი რისკ-ფაქტორია პაროდონტის დაავადებათა განვითარებაში (Amarasena N, et al., 2002, Corraini P, et al., 2008, Johnson GK, Guthmiller JM., 2007, Tomar SL, Asma S., 2000). მწეველებში 4-ჯერ უფრო ხშირად აღინიშნება პაროდონტის დაავადებები არამწეველებთან შედარებით (Axelsson P, ett al.,., 1998, Bergström Jet al., 2000), 11-ჯერ იზრდება პაროდონტიტის გამომწვევი ბაქტერიების რაოდენობა და, პაროდონტის დაავადებათა მკურნალობის უკეთესი შედეგები შეინიშნება არამწეველებტან შედარებით (S. Shamani and L. Jansson., 2012). მწეველებში უფრო მწვავედ გამოხატულია ალვეოლური ძვლოვანი ქსოვილის განლევა, კბილების მორყევა, ღრმა პაროდონტალური ჯიბეები და კბილების კარგვა ვიდრე არამწეველებში (Kubota M, et al., 2011).

ეპიდემიო;ოგოური მონაცემების თანახმად განვითარებული ქვეყნები და ლათინური ქვეყნების ნაწილი პაროდონტალური ინდექსის საკმაოდ მაღალი და საშუალო მაჩვენებლებით ხასიათდება (WHO, 2004), რაც დაბალი ცხოვრების ხარისხის ქვეყნებში სტომატოლოგიური დახმარების ხელმისაწვდომობის შეზღუდვასთანაა დაკავშირებული. კბილების დაკარგვისა და პირის ღრუს გაუარესებული ფუნქციური მდგომარეობის შედეგად უარესდება საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის მდგომარეობა განვითარებად ქვეყნებში.

კბილის ბალთას გრამ-დადებითი სტრეპტოკოკები, სტაფილოკოკები და აქტინომიცეტები წარმოქმნიან ანაერობული გარემოს (მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაცია, 1998). რაც ხელს უწყობს გრამ-უარყოფითი ანაერობული ფლორის (ბაქტეროიდები, ფუზობაქტერიები, სპიროქეტები, Actinobacillus actinomycetem-comitans, Prevotella intermedia, P. gingivalis, T. denticola Porphyromonasgingivalis (Pg), Prevotellaintermedia (Pi), Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) and Tannerella forsythia (Tf) და სხვ) გამრავლებას (Socransky SS, Haffajee AD., 2000). პირის ღრუს მიკრობული ფლორის შემადგენლობა დამოკიდებულია მისი პირის ღრუს

ქსოვილებზე ლოკალიზაციაზე (Aas JA, et al., 2005) მასპინძლი ორგანიზმის პირის ღრუს დაავადებებზე (Figueredo CM, et al., 2008, Rescala B, et al., 2010, Socransky SS, et al., 1998). მიკრობული შემადგენლობა ცვლილებასთან ერთად ვარირებს პათოლოგიური პროცესების გამოვლინება (Socransky SS, et al., 1998, Paster BJ, et al., 2006, Haffajee AD, Socransky SS., 2000).

მიკროორგანიზმების ცხოველქმედების პროდუქტები იწვევს იმუნური უჯრედების აქტივაციას (Барер Г.М., 2009, Пузин М.Н., и др., 2003, Тарасова Ю. Г. И др., 2011, Тец В.В., 2008, Цепов Л.М., 2006, Цепов Л.М., Орехова Л.Ю., 2005, Wolf HJ., Edith M. , 2004), და კოლაგენის დაშლას (Алиева Л.Т., Борисенко А.В., Курченко А.И., 2010, Грудянов А.И., Овчиникова В.В., 2008), რასაც თან სდევს პაროდონტის ქსოვილებში მეტაბოლიზმის დაშლის პროდუქტების (ცილების დაშლის პროდუქტების, მიკროორგანიზმების ცხოველმყოფელობის პროდუქტების და ენდოტოქსინების დაგროვება და ანთებითი პროცესის პროგრესირებას (Барер Г.М., 2009, Грудянов А.И., Овчиникова В.В., 2008, Грудянов А.И., Овчиникова В.В., 2008, Цепов Л.М., 2006, Wolf HJ., Edith M., 2004). კბილის ბალთის მიკრობების ორგანიზმზე მოქმედება კომპლექსურ ხასიათის ატარებს.

პაროდონტიტის განვითარების ძირითადი პათოგენეზურ მექანიზმების საკვანძო რგოლებს ანთების კერაში დაზიანებული ფაგოციტების (პოლიმორფული ლეიკოციტები, მაკროფაგები და სხვ.) და მათ მიერ გადამუშავებული მიკკრობთა დაშლის პროდუქტების დაგროვება და კომპლემენტის სისტემის აქტივაცია წარმოადგემს (Грудянов А.Н., и др.., 2004, Шмагель К.В., и др., 2003).

პაროდონტის ანთებითი დაავადებების საწყის ეტაპზე აქტიურად მიმდინარეობს მიკროორგანიზმების ფაგოციტოზი ნეიტროფილების და მაკროფაგების მიერ (Барер Г.М., 2009, Seymour G.Y., Gemmell E.O., 2001), ადჰეზიური რეცეპტორების და სხვადასხვა ფუნქციონალური აქტივობის მქონე ციტოკინების (IL1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 IL-12, TNFα, INFα, INFγ და სხვ.) ინტენსიური წარმოქმნა (Алиева Л.Т., и др., 2010, Копельян Н.М., 2010, Цепов Л.М., 2006, Цепов Л.М и др., 2005, Seymour G.Y., Gemmell E.O., 2001). იმუნური უჯრედების მიერ სეკრეტირებული ციტოკინები უზრუნველყოფენ მიკროორგანიზმების ნეიტრალიზაციას და მოსპობას.

პაროდონტიტის დროს პირის ღრუში იმუნური პროცესების ცვლილებების შესახებ მეტყველებს ღრძილის ქსოვილში სისხლის ფორმიანი უჯრედების (ლიმფოციტების და მათი პოპულაციების) და მათ მიერ გამომუშავებული ციტოკინების ცვლილებები.; ეს ცვლილებები ასახავენ ანთებითი პროცესის ინტენსივობას და იმუნური სისტემის აქტივობას. დადგენილია, კორელაცია ამ ცვლილებების ინტენსივობისა და პაროდონტის დაზიანების ხარისხს შორის. ანთებად კერაში პოლიმორფული და მონონუკლეალური ლეიკოციტების CD4 ფენოტიპის ლიმფოციტების დიდი რაოდენობა, პროანთებითი ციტოკინების (განსაკუთრებით TNFα IL-1) და უჯრედოვანი (IFα) და ჰუმორული (IL-1) პროფილის ციტოკინების მომატება - პარადონტის დაზიანების ხარისხის ამსახველი მაჩვენებლებია.. ციტოკინების ჭარბი წარმოქმნა ხელს უწყობს პაროდონტის ქსოვილებში ლეიკოციტების მიგრაციას და ქსოვილის დესტრუქციის ინტენსიფიკაციას (Алиева Л.Т., и др., 2010, Безрукова И.В., 2000, Ковальчук А.В., и др., 2000, Тарасова Ю. Г. И др., 2011, Тец В.В., 2008, Тулецова Д.К., 2004, გოგებაშვილი ნ., 2013).

1.2. დიაბეტის როლი პაროდონტიტის პათოგენეზში

შაქრიანი დიაბეტი, რომელსაც ადამიანი ათასწლეულებია იცნობს, კაცობრიობისთვის დღესაც მწვავე პრობლემად რჩება. მისი ფართო და საყოველთაო გავრცელება, ავადმყოფთა ცხოვრების, კვებისა და შრომის რეჟიმის მკაცრი დაცვის აუცილებლობა, დაავადებების ხშირად არასასურველი და მძიმე შედეგები განსაკუთრებით მკვეთრად აისახება ჯანმრთელობაზე და ადამიანთა სიკვდილიანობაზე. ყოველივე ეს შაქრიან დიაბეტს არა მარტო სამედიცინო, არამედ აქტუალურ სოციალურ პრობლემად აქცევს.

ბოლო 35 წლის განმავლობაში შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა რიცხვი 4 ჯერ გაიზარდა (108 მილიონიდან (1980წ) 433 მილიონამდე (2014 წ)); 2014 წელს შაქრიანი დიაბეტი გამოვლენილია დედამიწის ზრდასრული მოსახლეობის 8,5%-ში (მაშინ როდესაც 1980 წელში – 4,7%-ში). შაქრიანი დიაბეტი განსაკუთრებით სწრაფად ვრცელდება საშუალო და დაბალი განვითარების ქვეყნებში, იგი მოსახლეობის ავადობისა და ინვალიდობის (სიბრმავის, თირკმლის დაავადება, გულის ინფარქტი, ინსულტი, ქვედა კიდურის ამპუტაცია) მნიშვნელოვანი მიზეზია (Morrish NJ, et al., 2001, WHO, 2011, WHO, 2014, Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva, 2016). WHO-ს ვარაუდით 2030 წლისთვის სიკვდილიანობის მიზეზთა შორის დიაბეტი მე-7 ადგილს დაიკავებს (Mathers CD, et al., 2006, Mathers CD, Loncar D., 2006). M. J. Knol et al. მონაცემებით (Knol MJ, et al., 2006), შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულთა რიცხვი დაახლოებით 200 მილიონს აღწევს მთელ მსოფლიოში. მათ შორის შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 (არაინსულინდამოკიდებული) გვხვდება 90%-95%-ში და ამასთანავე, მისი წილი ყოველწლიურად მატულობს ცხოვრების წესით განპირობებული რისკის ზემოქმედების ზრდასთან დაკავშირებით.

მიუხედავად ზედმიწევნით დიდი ყურადღებისა შაქრიანი დიაბეტის მიმართ და მნიშვნელოვანი წარმატებებისა მის კლინიკურ-ლაბორატორიულ დიაგნოსტიკასა და მკურნალობის ახალი საშუალებების შემუშავებაში (David E. et al., 2013; E. J. Verspoh et al., *2012;* World Health Organization, Geneva, 2013.*)*, დაავადების ირგვლივ რჩება მრავალი ჯერ კიდევ ბუნდოვანი საკითხი, რომელიც გადაუდებელ მეცნიერულ შესწავლას

საჭიროებს. ეს განსაკუთრებით ეხება შაქრიანი დიაბეტის დროს უჯრედულ და სუბუჯრედულ დონეზე ჟანგვითი პროცესების კვლევას, რომლებიც ფრიად მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზში და ქმნიან ორგანიზმში განსაკუთრებული ბიოქიმიური, ბიოფიზიკური, პათოფიზიოლოგიური პროცესების, ამ დაავადების კლინიკური გამოვლინების და მრავალფეროვანი გართულების საფუძველს.

დღეს ცნობილია, რომ შაქრიან დიაბეტს ახასიათებს ოქსიდაციური სტრესის განვითარება და ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის (ლზჟ) გაძლიერება, რასაც არაერთი ავტორი აღნიშნავს (Pinkney JH, et al., 1999; Chung TW, et al., 1998; McGeoch SC, et al., 2013; Mellor DD, et al., 2013, Brahm Kumar Tiwari, et al., 2013, Ullah Asmat, Khan Abad, Khan Ismail, 2015, Bandeira Sde M, et al., 2012), მაგრამ უმრავლეს შემთხვევაში როგორც პროოქსიდაციური, ისე ანტიოქსიდაციური სისტემის ფუნქციობის დარღვევების მექანიზმები დადგენილი არ არის, თავს იჩენს გამოსაკვლევი საკითხებისადმი არაკომპლექსური და არადიფერენცირებული მიდგომა. შაქრიანი დიაბეტის დროს ოქსიდაციური პროცესების ინტენსიფიკაციის ზუსტი მექანიზმების დადგენა მნიშვნელოვანია შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობის და მისი გართულებების (სიბრმავე, თირკმლის დაავადება, გულის ინფარქტი, ინსულტი, ქვედა კიდურის ამპუტაცია, პარადონტიტი) ეფექტური მეთოდების შემუშავებისათვის. პრობლემაში გასარკვევად საჭიროა დიაბეტის თანხლები მეტაბოლური პროცესების დარღვევების საფუძველების და მიზეზების ღრმა შესწავლა. დაავადების მექანიზმში გარკვევა მოითხოვს თავისუფალ-რადიკალური ჟანგვის პროცესების კვლევას ორგანიზმის ინტეგრაციის სხვადასხვა დონეზე – მოლეკულურიდან სისტემურამდე, ელექტრონების ტრანსპორტის მდგომარეობის შესწავლას მიტოქონდრიებში და მიკროსომებში, ოქსიდაციურ და ანტიოქსიდაციურ პროცესებზე დაკვირვებას სისხლში. სისხლში ჟანგვითი პროცესების ინდიკატორების, სისხლის ანტიოქსიდანტური სისტემის კომპონენტების ცვლილებების შესწავლასთან ერთად მნიშვნელოვანი ოქსიდაციური სტრესის პირობებში სისხლის სხვადასხვა კომპონენტის, მათ შორის ერითროციტების სტრუქტურული და ფუნქციური მდგომარეობის შესწავლა, რაც მნიშვნელოვან წვლილს შეიტანს შაქრიანი დიაბეტის

დროს ჟანგბადის ცვლის დარღვევისა და ოქსიდაციური სტრესის მექანიზმის დადგენაში (V. Tamar Sanikidze; et al., 2015, Gabunia T, et al., 2015). ცნობილია, რომ ოქსიდაციური დაზიანება მნიშვნელოვან როლს ასრულებს შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზში (P. Zimmet, et al., 2001; J. W. Baynes, 1991.R. D. Hoeldtke, et al., 2003.S. Taysi, F. Et al, 2002. Rolando Hernández-Muñoz, et al., 2013, Brahm Kumar Tiwari, et al., 2015. Bandeira Sde M, et al., 2012). In vivo კვლევებით დადგინდა, რომ ჰიპერგლიკემიასთან ასოცირებული ოქსიდაციური სტრესი თავს იჩენს დიაბეტის კლინიკური ნიშნების გამოვლინებამდე (Pitocco D, et al., 2009). აღნიშნული მიუთითებს ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელოვან როლზე დიაბეტის მოგვიანებითი გართულებების განვითარებაში. ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნა დიაბეტის დროს დაკავშირებულია ცილების გლიკირების (J. W. Baynes, 1991) და გლუკოზის აუტოოქსიდაციის პროცესებთან (J. V. Hunt, et al., 1990; Monnier L, et al., 2006) დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში. გლიკოზირებული ცილები (გლიკოზირებული ალბუმინი, გლიკოზირებული ჰემოგლობინი HbA_{1c}) ასახავს გლიკემიის დონეს, განსხვავდება დაშლის ნახევარპერიოდის ხანგრძლივობით (J.F. Fitzgibbons, et al., 1976. R. Paroni, et al., 2007) და შეიძლება, გამოიწვიონ ოქსიდაციური სტრესის განვითარება სუპეროქსიდრადიკალებისა და პეროქსიდების განთავისუფლების შედეგად (M. Abuja and R. Albertini, 2001).

ლიპიდების პეროქსიდაციის პროდუქტებს უჯრედულ ცილებთან ურთიერთქმედების შედეგად (როგორიცაა მემბრანა-შეკავშირებული რეცეპტორები და ფერმენტები) შეუძლია ცილების ინაქტივაცია (G. M. Siu and H. H. Draper, 1982), რასაც თან მოჰყვება ცილების ელექტრული მუხტის შეცვლა და სტრუქტურის მასტაბილიზებელი ხიდაკების დარღვევა, სპეციფიკური ამინომჟავების (მეთიონინი, ცისტეინი (ძირითადი ამინომჟავა, რომელსაც შეუძლია გლუტათიონის (GSH) სინთეზის ლიმიტირება)) დაჟანგვის მეშვეობით პროტეოლიზის ინიციაცია (F. J. Kelly and I. S. Mudway, 2003). შესაბამისად, დიაბეტის დროს ინსულინის უკმარისობა, რომელიც მონაწილეობს უჯრედებში ცისტეინის მოხმარების სტიმულირებაში უჯრედშიგა GSH-ის შემცველობის შემცირებას განაპირობებს (D.M.Townsend, et al., 2003). მრავალი კვლევა ადასტურებს დიაბეტით დაავადებულებში ანტიოქსიდაციური

სტატუსის დაქვეითებას (Dario Pitocco1, et al., 2010), რაც ვლინდება მნიშვნელოვანი უჯრედული ანტიოქსიდანტების (C და E ვიტამინები, გლუტატიონის რედოქსსისტემა და ა. შ.) შემცველობისა და აქტივობის შემცირებით, ორგანიზმის მგრძნობელობის მომატებით ოქსიდაციური სტრესის მიმართ.

დიაბეტის დროს სისხლძარღვების ენდოთელიუმის დისფუნქცია ადრეულ ინდიკატორს წარმოადგენს (Woodman RJ, et al., 2005). ენდოთელური დისფუნქციის პათოგენეზი დიაბეტის დროს კომპლექსურია, მოიცავს დისლიპიდემიას (Playford DA., 1998), ჟანგვით სტრესს და ანთებას (Kim JA, et al., 2006; Dandona P, et al., 2004; Nesto R. 2004).

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს დამახასიათებელი აწვრილი კაპილარების (მიკროანგიოპათია) და მსხვილი სისხლძარღვების (მაკროანგიოპათია) დაზიანება. მიკროანგიოპათია დიაბეტური რეტინოპათიის, ნეიროპათიისა და ნეფროპათიის დამახასიათებელი ნიშანია, მაშინ როდესაც მაკროანგიოპათია დიაბეტის დროს ვლინდება ათეროსკლეროზით, რომელიც აზიანებს სასიცოცხლო ორგანოებს (გული და თავის ტვინი). შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს ათეროსკლეროზი მულტიფაქტორული პროცესია, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ჰიპერგლიკემიის, ჰიპერლიპიდემიის, ოქსიდატური სტრესის, ჰიპერინსულინემიის, კოაგულაციისა და ფიბრინოლიზის სისტემაში ცვლილებების რთულ ურთიერთმოქმედებას. სისხლძარღვების დაზიანება შაქრიანი დიაბეტის დროს განვითარებული შრომისუუნარობისა და სიკვდილობის მიზეზია. როგორც ცნობილია, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს განვითარებული მიკრო- და მაკროანგიოპათიები განპირობებულია სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის დისფუნქციით (Cipolla MJ, et al., 1996, Hogikyan RV, et al.,1992, Obrien SF, et al., 1997, Vallance P, et al., 1992, Watts GF, et al., 1996). ამდენად, შაქრიანი დიაბეტის მართვაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესებას, რათა შესაძლებელი გახდეს ინვალიდობის ხარისხისა და სიკვდილიანობის შემცირება (Zeiher AM, et al., 1992, Ludmer PL, et al., 1986, Mombouli JV, Vanhoutte OM., 1999, Ludmer PL, et al., 1986, Celermajer DS, et al., 1992). აქედან გამომდინარე, ენდოთელიუმის ფუნქციის გაუმჯობესება თანამედროვე მედიცინის აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. როგორც ცნობილია, შაქრიანი დიაბეტის დროს ენდოთელიუმის დისფუნქციის

პათოგენეზში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ჰიპერგლიკემიას. ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ ენდოთელიუმის დისფუნქცია ვითარდება მწვავე და ქრონიკული ჰიპერგლიკემიის დროს (Kawano H, et al., 1999, Lash JM, et al.,1999, Lim SC, et al., 1999, Lim SC, et al., 1999, Shige H, et al., 1999, Tesfamariam B, et al., 1991, Title LM, Cummings PM, Guddens K, Nassar BA., 2000, Williams SB, et al., 1998). შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს ოქსიდატური სტრესი იზრდება, ჰიპერგლიკემია იწვევს თავისუფალი რადიკალების დაჟანგვის გააქტივებას, რის შედეგადაც წარმოიქმნება სუპეროქსიდური და ჰიდროქსილური რადიკალები (Nishikawa T, et al., 2000, Milstien S, Katusic Z., 1999, Laursen JB, et al., 2001, Koppenol WH, et al., 1992, Hink U, et al., 2001, Guzik TJ, et al., 2002, Consentino F, et al., 2003). ეს რადიკალები თავის მხრივ იწვევენ დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეიდების უჯრედშიდა ჟანგვას (Dichtl W, et al.,. 1999, Dresner A, et al., 1999, Inoguchi T, et al., 2000, Griffin ME, et al., 1999, Kelley DE, Simoneau JA., 1994, Steinberg HO, et al., 1996), მათ შორის, ინტიმაშიც (Liao JK, Clark SL., 1995, Liao JK, et al., 1995, Chin JH, et al., 1992), რის შედეგადაც ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა ქვეითდება (Laight DW, et al., 1999, Wohaieb SA, Godin DV., 1987). ოქსიდაციური სტრესისა და ლიპიდების ზეჟანგური დაჟანგვის ზეგავლენით ენდოთელიური NO სინთეზი ქვეითდება, ED-1 კი მატულობს (Yang Z, et al., 1999; Ito H, et al., 1001) და სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის დისფუნქცია ვითარდება.

აღსანიშნავია, რომ ენდოთელიუმის ფუნქცია შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს უფრო მეტად არის დარღვეული, ვიდრე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის დროს, იმ შემთხვევაშიც კი, როცა სისხლში გლუკოზის კონტროლის მიხედვით მათ შორის მნიშვნელოვანი განსხვავება შეიძლება არ იყოს (Enderle MD, et al., 1998). ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენეს, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 1-ის დროს საწყისი აცეტილქოლინ-ენდოთელიუმ დამოკიდებული დისფუნქცია შეიძლება გაუმჯობესდეს სისხლში გლუკოზის კონტროლის ნორმალიზაციით (Calver A, et al., 1992), რაც არ აღმოჩნდა შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს. მაშასადამე, ჰიპერგლიკემია ნაწილობრივ განაპირობებს ენდოთელიუმის დისფუნქციას შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს. ეს გვაფიქრებინებს, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს ენდოთელიუმის ფუნქციის დარღვევას სხვა ფაქტორებიც უნდა

განსაზღვრავდნენ. ასეთი ფაქტორები შეიძლება იყოს არამანიფესტირებული ჰიპერგლიკემიის პერიოდი, ლიპიდური ცვლის დარღვევა ან პერიფერიული ქსოვილების მგრძნობელობის დაქვეითება ინსულინის მიმართ.

ენდოთელიუმი თავისი მულტიპლეტური კომპლექსური ფიზიოლოგიური ფუნქციების მეშვეობით უზრუნველყოფს ვასკულური ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას, სისხლძარღვების ტონუსის მარეგულირებელი რიგი ვაზოაქტიური ფაქტორების განთავისუფლების, სისხლის დენადობისა და კოაგულაციის, გლუვი მუსკულატურის უჯრედების პროლიფერაციის და ანთების შეზღუდვის გზით (Widlansky ME, et al., 2003; Esper R, et al., 2006; Vita JA, et al., 2002). ენდოთელიუმის ფუნქციის რეგულაციაში მონაწილეობენ მნიშვნელოვანი ვაზოაქტიური ნაერთები – აზოტის ჟანგი (NO), ენდოთელინი-1, ანგიოტენზინი-2 და პროსტაციკლინი. ენდოთელური დისფუნქცია ვითარდება ვაზოაქტიურ ნაერთებს შორის ბალანსის დარღვევის შედეგად, ამ მხრივ ინტერესს წარმოადგენს – აზოტის ჟანგის (NO) სიცოცხლისუნარიანობის დაქვეითება და ვაზოკონსტრიქციის განვითარება, რაც, შეიძლება, გამოწვეული იყოს NO-ს სინთეზის დაქვეითების, ან მისი დეგრადაციით ოქსიდაციური სტრესის პირობებში (Levine TB, Levine AB. 2006; Russo G, et al., 2002). მთელი რიგი კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ოქსიდაციური სტრესი მნიშვნეოვან როლს ასრულებს დიაბეტით ინდუცირებული ენდოთელური დისფუნქციის განვითარებაში. ნაწილობრივ, გლუკოზის დონის მომატება ხელს უწყობს მიტოქონდრიული სუნთქვის ინტენსიფიცირებას და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებულ წარმოქმნას. სუპეროქსიდი NO-სთან ურთიერთქმედების შედეგად იწვევს პეროქსინიტრიტის ფორმირებას, რომელიც მონაწილეობს უჯრედების ოქსიდაციურ დაზიანებაში, დნმ-ის სტრუქტურის დარღვევაში და რიგი ფერმენტების ექსპრესიისა და აქტივობის შეცვლაში, ინიცირებს დიაბეტური გართულებების ფერმენტული ჯაჭვების და ანთებითი პროცესების აქტივაციას. ამავდროულად, პეროქსინიტრიტი ენდოთელური NO-სინთაზას (eNOS) კოფაქტორის, ტეტრაჰიდრობიოპერინის (BH4) დაზიანების შედეგად იწვევს eNOS აქტივობის დაქვეითებას და NO-ს სინთეზის დათრგუნვას. eNOS აქტივობის შემცირებამ შეიძლება გამოიწვიოს ინდუციბელური NO-სინთაზას

(iNOS) ექსპრესიის გაძლიერება, რაც ნიტროგენული სტრესის განვითარებას, დიაბეტური გართულებების პროგრესირებას უწყობს ხელს (Dario Pitocco1, et al., 2010).

ჰემორეოლოგიური დარღვევები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს დიაბეტური გართულებების განვითარების პათოგენეზში. მთელი რიგი დარღვევებია გამოვლენილი ერითროციტებში, როგორც დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში, ისე დიაბეტის ექსპერიმენტული მოდელირებისას (SUSHIL K. JAIN, et al., 1989). გამოვლენილია ერითროციტების NO-ს სინთეზის და სისხლის ნაკადის რეგულაციის უნარის დარღვევა_(Jensen FB, 2009). ერითროციტების მიერ გათავისუფლებული NO გვევლინება აუტოკრინული რეგულატორის როლში, რომელიც იწვევს ერითროციტების დეფორმაბელობის და სისხლის მიკროცირკულაციის მოშლას (Bor-Kucukatay M, et al., 2005; Ulker P, et al., 2012).

შაქრიანი დიაბეტი მნიშვნელოვანი ფაქტორია პაროდონტის დაავადებათა განვითარებაში და ხშირად პაროდონტის ანთება ამ დაავადების გამოვლინებას წარმოადგენს. დიაბეტი იწვევს ცვლილებებს პირის ღრუში, როგორიცაა ღრძილებთან დაკავშირებული პრობლემები ჰიპერტროფული გინგივიტის და პაროდონტიტის სახით. სხვა დიაბეტ-დაკავშირებული პირის ღრუს პრობლემებს წარმოადგენს კბილის კარიესი, პირის ღრუს კანდიდოზი და გლოსოდინია. ზოგიერთ ადამიანს აღენიშნება პირში აცეტონის გემო, ზოგს გლოსალგია (Bharateesh J1, et al., 2012)

პირის ღრუში დიაბეტის გამოვლინება შეიძლება ორ ჯგუფად დაიყოს: 1) პირის ღრუს მაგარი ქსოვილების და 2) რბილი ქსოვილების დაზიანება. პაროდონტის ქსოვილების დაზიანება აღინიშნება შემთხვევათა 34% -ში, ორალური კანდიდოზი 24%-ში, პირის ღრუს ლორწოვანის წყლულოვანი დაზიანებები 22%-ში, გემოვნების გაუკუღმართება 20%-ში, სანერწყვე ჯირკვლების ჰიპოფუნქცია დაქსეროსტომია 14%-ში, კბილის კარიესი 24%-ში, ხოლო პირის ღრუს წვის შეგრძნებები 10% შემთხვევაში (Bajaj S1, et al., 2012). შაქრიანი დიაბეტი უარყოფითად მოქმედებს კაპილარული ქსელით მდიდარ ორგანოებსა და ქსოვილებზე, როგორიცაა თირკმელები, ბადურა და ნერვები მეორადი მიკროანგიოპათიის განვითარებით. მსგავსი ცვლილებები ვითარდება პირის ღრუს ქსოვილებში, ამიტომაც დიაბეტით დაავადებული

ადამიანები პაროდონტის დაავადებების განვითარების გაზრდილი რისკის ქვეშ არიან (Orbak R1, et al., 2008).

პაროდონტის სტატუსი დიაბეტის დროს ხასიათდება მთელი რიგი ანთებითი-ატროფიული ცვლილებებით, ხშირად ვლინდება ალვეოლების ნეკროზი და პიორეა. კონტროლირებადი დიაბეტის შემთხვევაში დაზიანებების ხარისხი გაცილებით ნაკლებია (გინგივიყი), გამწვავევები ვლინდება მხოლოდ მეტაბოლური არასტაბილობის პირობებში. პირის ღრუს ქსოვილებში დიაბეტით ინდუცირებული გართულებები მიეკუთვნება გვიანი დიაბეტური გართულებების რიცხვს, რომლებიც განისაზღვრებიან სისხლძარღვრების დაზიანებით.

დიაბეტის დროს პარადონტის ქსოვილებში დარღვევების განვითარება განაპირობებს ინფექციების გავრცელებას, იმუნურისტატუსის დარღვევას, ნეიტროფილების დისფუნქციას და განმკურნების პროცესის გახანგრძლევებას პროცესის პროგრესირებისას ანთება ძვლოვან ქსოვილში ვრცელდება. ხშირია კბილბუდის ძვლოვანი ქსოვილის განლევა, კბილები ნაკლებადაა გამაგრებული კბილბუდეში, იწყება მათი მორყევა და გადანაცვლება, საბოლოოდ კი კბილების დაკარგვა. ადგილობრივად დაავადების განვითარებას ხელს უწყობს პირის ღრუს დაბალი კარიბჭე, ენისა და ტუჩის მოკლე ლაგამი, ლორწოვანის მოკლე ჭიმები, კბილთა დგომისა და თანკბილვის ანომალიები, არასრულფასოვნად და არასწორად გაკეთებული ბჟენები, ორთოპედიული და ორთოდონტიული კონსტრუქციები და სხვა.

1.3. ოქსიდაციური სტრესის როლი პაროდონტიტის პათოგენეზში

პაროდონტის ქსოვილების ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში ენდოგენური რედოქს-სისტემა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. ფიზიოლოგიურ პირობებში ეს სისტემა უზრუნველყოფს ჟანგვითი ჰომეოსტაზის სტაბილური მდგომარეობის შენარჩუნებას. თავისუფალ რადიკალური ჟანგვა – უჯრედის ნორმალური ცხოველქმედების აუცილებელ სტადიაა, და ამავე დროს, მისი დაზიანების უნივერსალურ მექანიზმს შეიძლება გახდეს. ორგანიზმის ნებისმიერ უჯრედში მიმდინარე დაშლისა და სინთეზის ბიოქიმიურ პროცესებს შორის განუწყვეტლივ ხორციელდება ამა თუ იმ ქიმიური ჯგუფის ჟანგვისა ან/და აღდგენის რეაქციები, რომელთა განმავლობაში ზოგიერთი ნაერთი ბოლომდე ვერ იჟანგება/ან აღდგება. სწორედ მათ გააჩნიათ ყველაზე მძლავრი რეაქტიული თვისებები, რადგან ატომის/მოლეკულის გარე ორბიტაზე რჩებათ დაუწყვილებელი ელექტრონი და ინერტულ ნივთიერებებთან ურთიერთქმედებისას, ართმევენ რა გარე ორბიტის ელექტრონს, ამ ნეიტრალურ ნაერთებს გარდაქმნიან რადიკალური ბუნების წარმონაქმნებად. ორგანიზმის დახურულ სისტემაში, თუ არ იქნა ჩართული ანტირადიკალური მექანიზმები, პროცესი მიიღებს ზვავისებურ ხასიათს და დამთავრდება უჯრედული შენების სრული განადგურებით.

უჯრედში წარმოქმნილი თავისუფალი რადიკალების ძირითად ჯგუფებს შეადგენს:

1. ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები - სუპეროქსიდ-ანიონი (O2-), ჰიდროქსილ-რადიკალი (OH-), არარადიკალური წყალბადის ზეჟანგი (H_2O_2) და სინგლეტური ჟანგბადი.

2. აზოტის რადიკალური ნაერთები, რომლებიც სინთეზირდება NO-სინთაზების (NOS) მონაწილეობით. ცნობილია Ca^{2+}-კალმოდულინ დამოკიდებული, ნეირონალური (nNOS) და ენდოთელური (eNOS), რომლებიც კონსტიტუციურად ექსპრესირდება მრავალ უჯრედში, ასევე Ca^{2+}-დამოუკიდებელი ინდუციბელური NOS (iNOS), რომელიც ექსპრესირდება ძირითადად იმუნური სისტემის უჯრედებში.

სამივე NO-სინთაზების (nNOS, eNOS და iNOS) ფორმა ნაპოვნია ციტოპლაზმაში, მოგვიანებით გამოვლენილია მიტოქონდრიული NOS (mtNOS), რომელიც არსებობს მხოლოდ მიტოქონდრიაში (Bates T.E. et al., 1995. Bates T.E. et al., 1996, Tatoyan A., Giulivi C. 1998.)

3. ლიპიდური რადიკალები - ლიპოპეროქსიდი (LOO-) და ლიპიდის ზეჟანგი (LOOH)).

4. სხვა მეორადი რადიკალების ჯგუფები (Афанасьев И.Б. 1997).

ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის მაინიცირებელი ძირითადი პროცესია ელექტრონების გადატანის ბიოქიმიური ჯაჭვები; ასეთი ტიპის ჯაჭვს წარმოადგენს მიტოქონდრიული სუნთქვითი ჯაჭვი, რომელშიც მიმდინარეობს ჟანგვითი ფოსფორილირების პროცესი, მოლეკულურ ჟანგბადზე, როგორც ტერმინალურ აქცეპტორზე, ელექტრონების გადატანის და მისი საბოლოო აღდგენის პროდუქტის, წყლის, წარმოქმნის (ოთხელექტრონიანი აღდგენა) დროს. შესაძლებელია ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის პროტონული ტუმბოს I (NADH უბიქინონ ოქსირედუქტაზულ) და III (უბიქინონ-ციტოქრომ C რედუქტაზულ) კომპლექსებზე მოხდეს ერთეული ელექტრონის „გაჟონვა“ პირდაპირ, მოლეკულურ ჟანგბადზე, რის შედეგად მიიღება არასრული ერთელექტრონიანი აღდგენის პირველადი პროდუქტი – სუპეროქსიდ-რადიკალი (O_2^-), იგი ინიცირებს ჟანგბადის სხვა რადიკალების წარმოქმნას: ორელექტრონიანი აღდგენის შედეგად წარმოიქმნება – წყალბადის ზეჟანგი (H_2O_2), სამელექტრონიანი აღდგენის შედეგად – ჰიდროქსილ-რადიკალი (OH^-) (Ивашкин В.Т. 2000) (სქემა 1). ისინი თავისი მაღალი რეაქტიულობის გამო იწვევენ ცილების, ნახშირწყლებისა და, განსაკუთრებით, ლიპიდებისა და დნმ-ის, მოლეკულების დესტრუქციას. ამ დესტრუქციული პროცესებიდან ყველაზე მნიშვნელოვანი მემბრანების ფოსფოლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვაა, ლიპოპეროქსიდების წარმოქმნა და ეს პროცესი თავისთავად შეუქცევად „ზვავისებურ“ ხასიათს ატარებს (Илларионов М.Ю. 2000).

შიდაუჯრედოვანი რედოქს-ჰომეოსტაზი – ძნელად რეგულირებადი სისტემაა. ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებში რედოქს-ჰომეოსტაზს ახასიათებს დაჟანგვის და აღდგენის პროცესებს შორის ბალანსის შენარჩუნება, რასაც უზრუნველყოფს

თავისუფალ რადიკალური ჟანგვითი რეაქციების წინააღმდეგ მიმართული ბიოლოგიური დაცვის მექანიზმები – ანიტოქსიდანტური დაცვის სისტემა (სქემა №1).

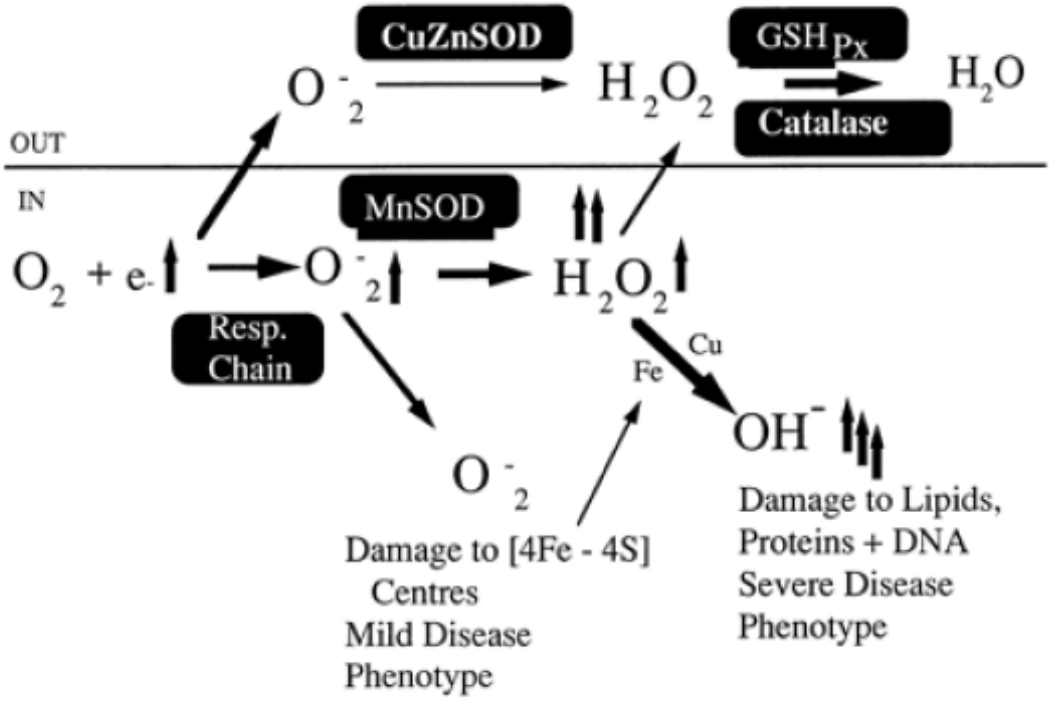
ანტიოქსიდანტური სისტემა ორგანიზმში წარმოდგენილია ფერმენტული და არაფერმენტული ნაერთების სახით (Горбачева И.А. 1999). ენდოგენური ანტიოქსიდანტები იყოფა 3 დიდ ჯგუფად:

I ჯგუფი – ანტიოქსიდანტური ფერმენტებია, რომლებიც ძირითადად ორგანიზმის საკუთარ ანტიოქსიდანტურ დაცვას უზრუნველყოფს. ენდოგენური ფერმენტული ანტიოქსიდაციური სისტემა მოიცავს სუპეროქსიდდისმუტაზას, კატალაზას და გლუტათიონის რედოქს-ციკლის ფერმენტებს – გლუტათიონ პეროქსიდაზას, გლუტათიონ რედუქტაზას და თვით გლუტათიონს.

ფიზიოლოგიურ პირობებში ეს სისტემა უზრუნველყოფს უჯრედების ნორმალური მეტაბოლიზმის პროდუქტების თავისუფალი რადიკალების (ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების ჩათვლით) დონის შენარჩუნებას, მათი წარმოქმნის ინტენსივობისა და ანტიოქსიდაციური ენდოგენური სისტემის მიერ კლირენსს შორის ბალანსის შენარჩუნების მეშვეობით (Droe ge W., 2002; Halliwell B., Gutteridge JMC, 1989).

II ჯგუფის ანტიოქსიდანტები – არაფერმენტული ცილოვანი ანტიოქსიდანტებია, რომლებიც ძირითადად, სისხლის პლაზმაში არიან. მათ მიეკუთვნება ცილები: ტრანსფერინი, ალბუმინი, ცერულოპლაზმინი. ცერულოპლაზმინი ავლენს აგრეთვე ფერმენტულ აქტივობას (სუპეროქსიდ-დისმუტაზურს და პეროქსიდაზურს).

III ჯგუფის ანტიოქსიდანტები დაბალმოლეკულური ნაერთებია (წყალში ხსნადი და ცხიმში ხსნადი ჯგუფები). წყალში ხსნად ანტიოქსიდანტებს მიეკუთვნება: ასკორბინის მჟავა, შარდმჟავა, ბილირუბინი, S-H ჯგუფის შემცველი ამინომჟავები (გლუტათიონი, ცისტეინი, ცისტამინი). ცხიმში ხსნად ანტიოქსიდანტებს მიეკუთვნება: α-ტოკოფეროლი, β-კაროტინი, უბიქინონი და სხვ. აგრეთვე, ანტიოქსიდანტური აქტივობით ხასიათდება პლაზმასა და უჯრედშორის სითხეში არსებული დაბალმოლეკულური ნივთიერებები.



მიტოქონდრიაში ელექტრონების გადაცემის ჯაჭვის I და III კომპლექსებზე ROS წარმოქმნის სქემატური მოდელი. ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ზემოქმედების სქემა.

არსებობს მონაცემები მელატონინის ანტიოქსიდანტური აქტივობის შესახებ (Acuna – Castroviejo D'., et. al., 2001; Tan DX, et al., 2002). მელატონინის პირდაპირი მოქმედება ვლინდება მის მიერ ჟანგბადისა და აზოტის თავისუფალი რადიკალების დეტოქსიკაციით და ანტიოქსიდაციურ ფერმენტებზე SOD, კატალაზა, GR, GP) არაპირდაპირი მასტიმულირებელი ეფექტით (Acuna – Castroviejo D'., et. al., 200, Leon J., et al., 2005;. Tan DX., et al., 2000). მელატონინი აგრეთვე ხელს უწყობს გლუტატიონის სინთეზის სტიმულაციას, აინჰიბირებს, პეროქსინიტრიტის წარმოქმნას, და ამ გზით ზღუდავს პირის ღრუს ქსოვილის

დაზიანებას და ანთების განვითარებას (Crespo E., et al., 1999; Escagemes G., et al., 2003, Urata Y., et al., 1999; Urata Y., et al. 1999). მელატონინი აგრეთვე ხასითდება იმუნომასტიმულირებელი აქტივობით (Cutando A., et al., 2007; Go'mez-Moreno G., Cutando-Soriano A., Arana Cet al. 2007).

ფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის მოქმედების ძირითადი მექანიზმებია:

– ფენოლური ესტროგენები (17β ესტრადიოლი, ესტრიოლი), თიროქსინი და კატექოლამინები (Осипов А.Н., и др., 1990).

სუპეროქსიდდისმუტაზა (SOD) აკატალიზებს სუპეროქსიდ-რადიკალის დისმუტაციის რეაქციას მოლეკულური ჟანგბადისა და ნაკლებად აქტიური წყალბადის ზეჟანგის (H_2O_2) წარმოქმნით:

$$2O2- + 2H+ \rightarrow H2O_2 + O_2$$

იდენტიფიცირებულია SOD-ის რამდენიმე კლასი, მათ შორის ციტოპლაზმური Cu,Zn-SOD და მიტოქონდრიული Mn-SOD.

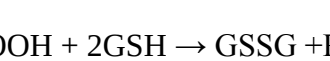
H_2O_2 – ჟანგბადის ერთ-ერთი ძირითადი რეაქციული ნაერთია. უჯრედის H_2O_2-საგან პირდაპირი დაცვა ხორციელდება კატალაზას და გლუტათიონის (GSH) რედოქს ციკლის ფერმენტების, გლუტათიონ პეროქსიდაზას (GPx) მეშვეობით [Michiels C., Raes M., Toussaint O., Remacle J. 1994). კატალაზას აღმოჩენა შესაძლებელია მხოლოდ უჯრედის პეროქსისომულ ფრაქციაში, GSH რედოქს ციკლის შემადგენელი ნაერთები კი არსებობს ციტოპლაზმასა და მიტოქონდრიაში.

კატალაზა რეაგირებს H_2O_2-თან წყლის და მოლეკულური ჟანგბადის წარმოქმნით (Bai J., et al., 1999):

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

უჯრედის ანტიოქსიდანტური დაცვის მექანიზმში გლუტათიონის (GSH) სისტემა ითვლებაანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის მეტად მნიშვნელოვან შემადგენელ კომპონენტად. გლუტათიონის (GSH) დისულფიდურ ფორმად (GSSG) დაჟანგვით

ფერმენტი გლუტათიონ-პეროქსიდაზა ახდენს წყალბადის ზეჟანგისა და ლიპოპეროქსიდის აღდგენას:

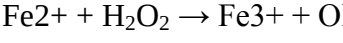


$$H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$$

$$ROOH + 2GSH \rightarrow GSSG + ROH + H_2O$$

გლუტათიონ-რედუქტაზა აკატალიზებს დაჟანგული GSSG აღდგენას GSH-ად. გლუტათიონის სისტემის ეს უნარი, განახორციელოს GSH-ის ხელახალი რეგენერაცია, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ოქსიდაციური სტრესის რეგულაციაში (Murphy T.H., et al., 1991). ნორმალურ პირობებში უჯრედის GSH-ის 96%-ზე მეტი აღდგენილ მდგომარეობაშია. აღდგენილი GSH-ის გამოლევა იწვევს უჯრედის აღდგენითი უნარის დაქვეითებას, და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების ინტერვენციის გარეშეც კი განაპირობებს ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას. GSH-ის დეფიციტს უმეტეს შემთხვევაში იწვევს GSH-ის გაჟონვას უჯრედის გარეთ სპეციფიკური მემბრანული არხების გახსნის შედეგად (Ghibelli Let al., 1998).

სუპეროქსიდრადიკალის (O_2^-) დისმუტაციის შედეგად წარმოქმნილი წყალბადის ზეჟანგი (H_2O_2), რეაგირებს რა Fe^{2+} იონებთან და ფენტონის რეაქციის მიმდინარეობისას გარდაიქმნება ჰიდროქსილ-რადიკალად.



$$Fe2+ + H_2O_2 \rightarrow Fe3+ + OH- + OH$$

ჰიდროქსილ-რადიკალის გენერირება შესაძლებელია, აგრეთვე, ჰაბერვეისის რეაქციის მიმდინარეობისას:

$$O2- + H_2O_2 \rightarrow O2+ OH- +OH$$

ჰიდროქსილრადიკალი (OH^-) ყველაზე რეაქციული ნაერთია. უჯრედების დაცვა OH^--ის წარმოქმნისაგან შესაძლებელია ორვალენტიანი რკინის იონების სამვალენტიანად გარდაქმნის და აპოტრანსფერინის შემადგენლობაში მათი იმობილიზაციის გზით.

სემიქინონების დაჟანგვის დროს თავისუფალი რადიკალების გენერაციის ინტენსივობის შემცირებას უზრუნველყოფს ქინონრედუქტაზა, ხოლო ლიპიდების პეროქსიდაციის ჯაჭვური რეაქციების ინტენსიფიკაციას აინჰიბირებენ ჰიდროფილური ასკორბინის მჟავა, ლიპოფილური α-ტოკოფეროლი (E ვიტამინი) (Kalender Y, et al., 2005), მელანინი და ბილირუბინი. დაბალმოლეკულური ანტიოქსიდანტები მოქმედებენ ელექტრონების დონორების როლში და ჟანგბადის რეაქციულ ნაერთებთან ურთიერთქმედებისას მათ გარდაქმნიან ქიმიურად ინერტულ ნაერთებად. გარკვეულ პირობებში ანტიოქსიდანტის როლს ასრულებს აზოტის ჟანგი, რომელიც ხსნადია უჯრედული მემბრანის ჰიდროფილურ შრეში და შეუძლია ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ჯაჭვური რეაქციების გაწყვეტა.

შედარებით ნაკლებად არის შესწავლილი უჯრედგარეთა ანტიოქსიდანტები. სისხლის პლაზმის ანტიოქსიდანტური აქტივობა მნიშვნელოვანწილად დაკავშირებულია ისეთ ცილებთან, როგორიცაა ცერულოპლაზმინი, ტრანსფერინი, ალბუმინი.

ცერულოპლაზმინი წარმოადგენს სპილენძის შემცველ ცილას. მას გააჩნია როგორც პეროქსიდაზური, ასევე სუპეროქსიდ-დისმუტაზური თვისებები.

$$\text{ცპ } Cu^{2+} + O_2^- \rightarrow \text{ცპ } Cu^{+} + O_2$$

$$\text{ცპ } Cu^{2+} + O_2^- \rightarrow \text{ცპ } Cu^{+} + H_2O$$

ცერულოპლაზმინი, ჟანგავს რა Fe_2^+-ის იონებს Fe_3^+-ად, ხელს უწყობს მის ჩართვას აპოტრანსფერინში. ამის შედეგად სისხლის შრატი თავისუფლდება Fe_2^+ იონებისაგან, რომლებიც ზეჟანგური ჟანგვის უშუალო პრომოტორები არიან.

ტრანსფერინი – ორგანიზმის რკინის გადამტანი ცილაა, რომლის ანტიოქსიდანტური მოქმედება დაკავშირებულია მის უნართან მოახდინოს რკინის ადსორბცია. ტრანსფერინთან კომპლექსში რკინა, როგორც თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის კატალიზატორი, არააქტიური ხდება. აღსანიშნავია, რომ კავშირი რკინასა და ტრანსფერინს შორის pH-ის მჟავიანობისკენ გადახრის დროს

სუსტდება, რაც შესაძლებელია იშემიზირებულ ქსოვილში ლზჟ-ის პროცესის აქტივაციის მიზეზი იყოს.

ალბუმინის, ჰაპტოგლობინის ანტიოქსიდანტური მოქმედება გამოიხატება მათი უნარით მოახდინონ ანტიოქსიდანტური თვისებების მქონე ჰემოგლობინის ადსორბირება.

მაშასადამე, თავისუფალრადიკალური ჟანგვა, რომელიც მუდმივად მიმდინარეობს ცოცხალ ორგანიზმში, პროოქსიდანტურ და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის დისბალანსის შემთხვევაში ინტენსიურდება. სწორედ მის ინტენსივობაზეა დამოკიდებული ოქსიდაციური პროცესის პოზიტიური თუ ნეგატიური ხასიათი (Майлэм Л. 2004).

ჟანგბადის რეაქციული ნაერთები არა მხოლოდ დარღვეული უჯრედული მეტაბოლიზმის პროდუქტებია, არამედ მონაწილეობენ უჯრედის სასიგნალო სისტემის რეგულაციაში (Cadenas E., 2004, Roozendaal R. et al., 2001). ჟანგბადის რეაქციული ნაერთები სასიგნალო მოლეკულების როლს ასრულებენ, მონაწილეობენ გენების ექსპრესიის რეგულაციაში და ამ გზით უზრუნველყოფენ იმუნური პასუხის, პროლიფერაციის და დიფერენციაციის პროცესების რეგულაციას, მონაწილეობენ ორგანიზმის სხვადასხვა დამაზიანებელი ფაქტორის ზემოქმედებაზე საპასუხო რეაქციის რეგულაციაში. ფიზიოლოგიურ პირობებში დაბალი ინტენსივობით მიმდინარე თავისუფალრადიკალური ჟანგვა წარმოადგენს უჯრედებისა და ქსოვილების ნორმალური ცხოველქმედების აუცილებელ კომპონენტს; თავისუფალი რადიკალები ასრყლებენ ციტოტოქსიკური რეაქციების მედიატორების როლს – ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები, წარმოქმნილი გრანულოციტებისა და მაკროფაგების მიერ მონაწლეობენ არასპეციფიკური იმუნური რეაქციების (ფაგოციტოზის) მიმდინარეობაში, უზრუნველყოფენ ეგზოციტოზი და ბაქტერიული უჯრედის დაზიანებას. ჟანგბადის და აზოტის თავისუფალი რადიკალები ახდენენ უჯრედული მეტაბოლიზმის მოდულაციას (ჟანგვითი ფოსფორილირების, მიტოგენეზის, უჯრედული მემბრანების ფოსფოლიპიდური შრის განახლებას). NO მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სისხლძარღვების ტონუსის,

Ca^{2+} უჯრედშიდა კონცენტრაციის, უჯრედშიდა და უჯრედშორისი სიგნალების ტრანსდუქციის პროცესების რეგულაციაში (Подкользин А., и др., 2004).

თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას უმთავრესად იწვევს პრო-ოქსიდანტური სტიმულები და ანტიოქსიდანტური სისტემის დეფიციტი, რაც შემდგომში პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის დარღვევის მიზეზი ხდება. რედოქს-ჰომეოსტაზის შეუქცევადი დისბალანსი ხელს უწყობს სისტემური ჟანგვითი სტრესის განვითარებას. ამ დროს ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთების კონცენტრაციის მატება განაპირობებს უჯრედული მეტაბოლიზმის მოდიფიკაციას და გენების ექსპრესიის მოდულაციას, ტრანსკრიფციული ფაქტორების, აპოპტოზის სასიგნალო მოლეკულების და პროანთებითი ციტოკინების ექსპრესიასა და აქტივაციას, ცილებისა და დნმ-ს პოსტტრანსლაციურ მოდიფიკაციას. მათ შორის უმთავრესია ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვით გამოწვეული უჯრედის მემბრანული სტრუქტურების დაზიანებაა, რასაც თან ახლავს მემბრანების იონებისათვის (H+ და Ca^{2+}) დიფუზური გამავლობის ცვლილებები, მემბრანაში ჩაშენებული გადამტანი ცილების, მათ შორის სატრანსპორტო ატფ-აზების, დესტრუქცია, მემბრანაზე ექსპრესირებული რეცეპტორული და სასიგნალო მოლეკულების დაშლა, მემბრანის ზედაპირული მუხტის და პოტენციალის ცვლილებები, მემბრანასთან ინტეგრირებული ფერმენტული რეაქციების ინჰიბიცია ან შეწყვეტა.

1954 წელს პროფ. დ. ჰარტმანმა გამოთქვა ჰიპოთეზა ოქსიდაციური სტრესისა და ზოგიერთი ნოზოლოგიის პათოგენეზური კავშირის შესახებ. დღეისთვის ეს თეორია უკვე წამყვანი გახდა და მისი საშუალებით იდენტიფიცირდება დაავადების ზოგიერთი პათოლოგიური რგოლის განვითარების მექანიზმი.

ჟანგბადის რეაქციული ნაერთები სასიგნალო მოლეკულების როლში მონაწილეობენ გენების ექსპრესიის იმუნური პასუხის, პროლიფერაციის და დიფერენციაციის პროცესების რეგულაციაში და ამ გზით უზრუნველყოფენ ორგანიზმის სხვადასხვა პათოგენური პროცესის დროს ორგანიზმის საპასუხო რეაქციის რეგულაციას (Gruia V., et al.,2008).

ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალები არაპირდაპირი გზით მონაწილეობს აგრეთვე რედოქს-მგრძნობიარე ბირთვული ტრანსკრიფციული ფაქტორების (NFkB, AP-1) აქტივაციაში, ხელს უწყობს ანთებითი და იმუნური პასუხის (Th2, Th1 ციტოკინების პროფილის, Th2-დამოკიდებული იმუნოგლობულინების (IgG) შემცველობის შეცვლას), ჟანგვითი, პროლიფერაციული, დიფერენციაციული და სხვა ფერმენტული პროცესების რეგულაციას (Singer R.E., et al., 2009).

NF-kB, AP-1, p-53 და სხვამთელი რიგი რედოქს-მგრძნობიარე ტრანსკრიფციული ფაქტორები უჯრედშიდა რედოქს-ბალანსის ცვლილებების საპასუხოდ მონაწილეობენ დნმ-ის ტრანსკრიფციის რეგულაციაში. სხვადასხვა ფიზიოლოგიური, სამკურნალო და პათოლოგიური სტიმულის საპასუხოდ ტრანსკრიფციული ფაქტორებსა და ტრანსკრიფციულ აპარატს (რნმ-პოლიმერაზა და სხვა რეგულატორული ცილა) შორის ურთიერთქმედების შედეგად ინიცირდება რეგულატორული ცილის სტრუქტურის მოდიფიკაციის ფოსფორილირების, გლიკირების, ან დაჟანგვის (უჯრედშიდა რედოქს სტატუსის მეშვეობით) გზით (Gius D., Spitz D.R., 2006). უჯრედული ცხოველქმედების ციკლის რეგულაციაში მონაწილე ცილების მოდიფიკაციაში (ფოსფორილირება, გლიკირება, დაჟანგვა) თიოლ-დისულფიდური წყვილების ბალანსს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება. მაშასადამე, რედოქს-ჰომეოსტაზის მოდულაცია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ორგანიზმში, როგორც პათოლოგიური, ასევე ფიზიოლოგიური პროცესების განვითარების დროს. რედოქს დისბალანსის შედეგად შესაძლებელია ერთი სასიგნალო სისტემის აქტივაცია და მეორეს ინჰიბიცია, რაც აინდუცირებს სრულიად განასხვავებული მეტაბოლურული გზების დარღვევებს, სპეციფიკური უჯრედებისა და ქსოვილების მეტაბოლიზმის მოშლას და ტოქსიკური მეტაბოლიტების წარმოქმნას განაპირობებს.

ჩვეულებრივად თავისუფალი რადიკალების სინთეზის ინტენსიფიკაციას თან ახლავს ანტიოქსიდაციური დაცვის სისტემის გამოლევა (აქტივობის დაქვეითება, ან ანტიოქსიდანტების რაოდენობრივი ცვლილებები) (Sculley DV., Langley-Evans SC., 2003), რასაც თან სდევს პრო– და ანტიანთებით სისტემებს შორის დისბალანსის განვითარება (Diab-Ladki R., Pellat B., Chahine R., 2003, Ma N., et

al., 1999). ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთების სინთეზის ინტენსიფიკაციის პირობებში ენდოგენურ ანტიოქსიდციურ სისტემას არ ძალუძს რედოქს-ჰომეოსტაზის სტაბილობის შენარჩუნება, რაც ხელს უწყობს ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას, რომელიც მნიშვნელოვან როლს თამაშობს მრავალი დაავადების (დიაბეტის, სიმსივნური ზრდის, სხვადასხვა პირის ღრუს დაავადებების (პაროდონტიტის), დაბერების და ა. შ.,) პათოგენეზში (Muller F.L., et al., 2007).

NO აგრეთვე მიეკუთვნება თავისუფალრადიკალური ნაერთების რიცხვს. NO სინთეზირება L-არგინინისაგან ფერმენტ NO-სინთაზას მონაწილეობით. NOS კონსტიტუციური ფორმები: ნეირონალური (nNOS) და ენდოთელური (eNOS) მუდმივად აქტიურია შესაბამისად ნერვულ და ენდოთელურ უჯრედებში და წარმოქმნის NO-ს დაბალ კონცენტრაციებს. მისი გააქტივება შესაძლებელია ციტოპლაზმაში Ca_2^+ იონების კონცენტრაციის მომატებისას კალმოდულინის არსებობის პირობებში. ინდუცირებადი NO-სინთაზას (iNOS) ფორმა Ca_2^+/კალმოდულინ დამოუკიდებელია, მისი ინდუცირება ხდება ციტოკინებისა და ჟანგბადის აქტიური ნაერთებით სტიმულაციის შედეგად.

NO-ს გააჩნია მოქმედების დუალური ხასიათი: როგორც დადებითი, ასევე უარყოფითი. თერაპიული ეფექტის დროს იგი ააქტივებს გუანინატციკლაზას, რის შედეგადაც ხდება ციკლური გუანოზინმონო-ფოსფატის კონცენტრაციის ზრდა, უჯრედშიდა Ca_2^+-ის კონცენტრაციის მომატება, რომელიც მეორადი მესენჯერის როლში მონაწილეობს უჯრედშიდა სიგნალების გადაცემის პროცესში, ხელს უწყობს ციტოპლაზმაში ხსნადი ცილების მემბრანშეკავშირებულ ფორმაში გადასვლას და სხვადახვა პროცესების ინიციაცის (მაგალითად, სისხლძარღვების გაფართოებას).

უარყოფითი (ტოქსიკური) ეფექტის დროს NO ასრულებს პროოქსიდანტის როლს და სუპეროქსიდრადიკალთან ურთიერთქმედების შედეგად მონაწილეობს უაღრესად ტოქსიკური პეროქსინიტრიტის წარმოქნის პროცესში (Paker M.A., et al., 1996).

NO-ს დიდი რაოდეობით სეკრეცია ხორციელდება სანერწყვე ჯირკვლებში. NO-ს კონცენტრაცია ნერწყვში 10-ჯერ აღემატება მის კონცენტრაციას სისხლის პლაზმაში.

პირის ღრუს მიკროორგანიზმები აგრეთვე ექსპრესირებენ ფერმენტებს, რომლებიც ეფექტურად აქვეითებენ ნიტრიტების დონეს (რომლებიც pH -ის დაბალ მნიშვნელობებზე (pH 3,5) გარდაიქმნებიან NO-დ). pH-ის ფიზიოლოგიურ მნიშვნელობებზე (pH 6.2-7.6) პირის ღრუში NO-ს წარმოქმნის პროცესი მიმდინარეობს დაბალი ინტენსივობით. ჯანმრთელი პირების პირის ღრუში NO გენერირდება, აგრეთვე, ნეიტროფილების iNOS მიერ. iNOS-ს ექსპრესია ორალური ეპითელიუმის უჯრედების მიერ ხელს უწყობს უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის დაქვეითებას, რაც განპირბებულია NO-ს ჟანგბადის რეაქციულ ნაერთებთან ურთიერთქმედებასთან და პეროქსინიტრიტის წარმოქმნის შესაძლებლობასთან (Daghigh F., et al., 2002; Kimura S., et al., 1993). ეს კი პირის ღრუს ქსოვილებში სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესის განვითარების ინიციას უწყობს ხელს.

ჟანგბადის (სუპეროქსიდ ანიონი, ჰიდროგენ პეროქსიდი და ჰიდროქსილრადიკალი) და აზოტის (აზოტის ჟანგი, პეროქსინიტრიტი) რეაქციული ნაერთები პირის ღრუს ქსოვილების ნორმალური მეტაბოლიტებია, რომელთა წარმოქმნა ძლიერდება პირის ღრუში დამჟანგველი აგენტების ინჰალაციის ან თამბაქოს მოხმარების შედეგად. ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთები მონაწილეობენ პირის ღრუს ქსოვილებში როგორც ფიზიოლოგიური, აგრეთვე, ზოგიერთი პათოლოგიური პროცესების (მაგალითად, მორეცედივე წყლული, ლეიკოპლაკია, ორალური კანცერი და პაროდონტის სხვადასხვა ანთებითი დაავადება) განვითარებაში (Droe ge W., 2002; Halliwell B., Gutteridge JMC.,1989).

რედოქს-ჰომეოსტაზი ცოცხალი უჯრედებისა და ქსოვილების მეტაბოლიზმის რეგულაციის მნიშვნელოვანი კომპონენტია, რომელიც ბირთვულ ფაქტორებზე ზემოქმედების საშუალებით მონაწილეობს გენების ტრანსკრიფციის და სხვადასხვა ბიოაქტიური მოლეკულის (ანტიოქსიდანტების, იმუნოაქტიური პეპტიდების, კოლაგენ-სინთაზას და სხვ.) სინთეზის აქტივობის რეგულაციაში, უჯრედული მეტაბოლიზმის გზების აქტივაციაში და განაპირობებს ქსოვილების, ორგანოებისა და მთელი ორგანიზმის ფიზიოლოგიური, ან პათოლოგიური პროცესების განვითარებას.

ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთები მონაწილეობენ პირის ღრუს ქსოვილების ანტიმიკრობულ დაცვაში (Waddington RJ., et al., 2000). ფიზიოლოგიურ პირობებში ადამიანის პირის ღრუში წარმოდგენილია 300-ზე მეტი ბაქტერიების ნაირსახეობა (Streptococcus mutans, S. sobrinus, S. cricetus, S. rattus, S. sanguist გამოყოფილია ძირითადად კბილებიდან, S. salivarius – ენიდან, Helicobacter pylori (H. pylori) და Enterococcus faecalis (E. faecalis) პირის ღრუდან). მიკრობები წარმოქმნიან სუპეროქსიდ- და ჰიდროქსილ- რადიკალებს. პაროდონტის ქსოვილში მაკროფაგების ინფილტრაცია ხელს უწყობს აგრეთვე, iNOS ექსპრესიის გაძლიერებას და NO-ს დიდი რაოდენობით წარმოქმნას. რომელიც ირთვება პაროდონტიტის პათოგენეზში და ხელს უწყობს პაროდონტის ძვლის განლევის პროგრესირებას (Deguchi S., et al., 1990).

გრამ-უარყოფითი ბაქტერიების კოლონიზაცია სუბგინგივალურ არეში (მათ მიერ ინდუცირებული ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული გენერაცია) იწვევს ნეიტროფილების აქტივაციას (Kornman KS., et al., 2000), მათი ბაქტერიოციდული ფერმენტების აქტივაციას, რომლებიც ბაქტერიის ზედაპირულ რეცეპტორებთან (TLR, Fcg-R) შეერთებისას აძლიერებენა სუპეროქსიდრადიკალების წარმოქმნას (რომლებიც თავის მხრივ გარდაიქმნებიან ჰიდროგენ პეროქსიდებად და ჰიდროქსილ რადიკალებად), რაც იწვევს ფაგოციტოზის ინიციაციას. მუკოზური ბარიერი წარმოადგენს პირის ღრუში ბაქტერიული ფლორის საწინააღმდეგო დაცვის პირველ ხაზს, რომლის მუკოზას ქსოვილებში ინდუცირებული NO-სინთაზას (iNOS) მიერ წარმოქმნილი აზოტის ჟანგი, ჟანგბადის რეაქციულ ნაერთებთან ერთად, უზრუნველყოფს პირის ღრუს ქსოვილებში ანტიბაქტერიულ დაცვას და იცავს პირის ღრუს ბაქტერიების ინვაზიისაგან.

ნეიტროფილების მიერ გამოყოფილი ჟანგბადის რეაქციულ ნაერთებს კი თავის მხრივ შეუძლიათ პაროდონტის ქსოვილის დაზიანებაში ჩართვა, რასაც თან სდევს პაროდონტის პათოგენების მიერ სტიმულირებული მასპინძელი ორგანიზმის უჯრედების მიერ პროანთებითი ციტოკინების გამოყოფა. ამრიგად, ანთების კერაში პოლიმორფობირთვული უჯრედების მასიური მიგრაცია

ღრძილოვან სითხეში ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების დიდი რაოდენობით გათავისუფლებას და ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას უწყობს ხელს (McmMillan MD. 1999; Shapira L., et al., 1991). პირის ღრუში პაროდონტის ანთებითი პროცესების განვითარების დროს ადგილი აქვს ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების გენერაციის ინტენსიფიკაციას (Paquette DW., Williams RC., 2000). მრავალი კვლევა მოწმობს დაავადებული პირების სხვადასხვა ბიოლოგიურ სითხესა (სისხლი, ნერწყვი, ლიმფა და სხვ.) და ქსოვილებში გლუტათიონ-დამოკიდებული რედოქს-სისტემის უკმარისობის მნიშვნელოვანი როლის (GSSG/GSH (დაჟანგული/აღდგენილი გლუტათიონი) შეფარდების მომატების) შესახებ. არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ პირის ღრუში ანთებითი პროცესების დროს ხშირია პირის ღრუში (ნერწყვში) მელატონინის დონის მომატება, სადაც ის ასრულებს ანტიოქსიდანტის როლს (Acuna – Castroviejo D'., et. al., 2001; Tan DX, et al., 2002).

პირის ღრუს ქსოვილებში ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთები მათი ფიზიოლოგიური მეტაბოლიზმის ინტერმედიანტები არიან. პირის ღრუში ეს რედოქს-აქტიური ნაერთები წარმოიქმნებიან, როგორც ქსოვილების ჟანგვა-აღდგენითი პროცესების (მიტოქონდრიული, მიკროსომული), იმუნური უჯრედების ანტიბაქტერიული დაცვითი რეაქციებისა და, აგრეთვე პირის ღრუში არსებული მრავალი მიკროორგანიზმის ცხოველქმედების შედეგად. პირის ღრუში ანთებითი პროცესების დროს ადგილი აქვს ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული ნაერთების გენერაციის ინტენსიფიკაციას (ნეიტროფილების, ფაგოციტების აქტივაციის, გამრავლებული ბაქტერიების, პაროდონტის ქსოვილში მაკროფაგების ინფილტრაციის შედეგად). რედოქს-ჰომეოსტაზის რეგულაციაში ჟანგბადის და აზოტის რეაქციულ ნაერთებს დუალური ფუნქცია გააჩნია, ისინი ან ბირთვული ფაქტორების აქტივაციის მეშვეობით იწვევენ რედოქს-ჰომეოსტაზის რეგულაციაში მონაწილე გენების ტრანსკრიფციის და სხვადასხვა რედოქს-აქტიური მოლეკულის სინთეზის აქტივაციას, ან თვითონ ერთვებიან დამაზიანებელი პროცესის პათოგენეზურ ჯაჭვში. პირველის დასტურია – მელატონინის შემცველობის მომატება ნერწყვში პაროდონტიტის დროს. მელატონინი საკუთარი

ანტიოქსიდაციური თვისებების და ანტიოქსიდაციურ ფერმენტებზე მასტიმულირებელი ზემოქმედების გამო რედოქს-ბალანსის ნორმალიზაციას უზრუნველყოფს. მეორე შემთხვევაში კი პროოქსიდაციური და ანტიოქსიდაციურ სისტემებს შორის დისბალანსის დროს იწვევს ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას და ხელს უწყობს პირის ღრუს ქსოვილებში დაზიანების პროგრესირებას.

თავი 2

მასალა და მეთოდები

2.1. კლინიკური მასალის დახასიათება

გამოკვლეული იყო დიაბეტი ტიპი-1 დაავადებული პაციენტები (გლუკოზის დონე ჭამის შემდეგ შეადგენდა 11.6-11.9 mM) (1 ჯგუფი – 20 პაციენტი 09 მამაკაცი და 11 ქალი), დიაბეტი ტიპი-1 დაავადებული პაციენტები (გლუკოზის დონე ჭამის შემდეგ შეადგენდა 11.6-11.9 mM) სხვადასხვა სიმძიმის პროდონტიტით (1 ჯგუფი) (50 პაციენტი) (2 ჯგუფი); პროდონტიტის სიმძიმის მიხედვით 2 ჯგუფის პაციენტები გაყოფილი იყო 2 ქვეჯგუფად: 2ა – საშუალო სიმძიმის პროდონტიტი (დიაბეტი ტიპი 1-ს ფონზე) – 14 მამაკაცი და 11 ქალი 20-45 წლის ასაკით; ჯგუფი 2ბ – მძიმე პროდონტიტი (დიაბეტი ტიპი 1-ს ფონზე) – 12 მამაკაცი და 13 ქალი 20-45 წლის ასაკით); სხვადასხვა სიმძიმის პროდონტიტი (50 პაციენტი) (დიაბეტი ტიპი 1-ის გარეშე) (3 ჯგუფი – პროდონტიტის სიმძიმის მიხედვით 3 ჯგუფის პაციენტები გაყოფილი იყო 2 ქვეჯგუფად: 3ა – საშუალო სიმძიმის პროდონტიტი – 14 მამაკაცი და 11 ქალი 20-45 წლის ასაკით; ჯგუფი 3ბ – მძიმე პროდონტიტი (დიაბეტი ტიპი 1-ს ფონზე) – 12 მამაკაცი და 13 ქალი 20-45 წლის ასაკით

საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდნენ ჯანმრთელი მოხალისეები (ჯგუფი IV) – 15 პაციენტი (8 მამაკაცი და 7 ქალი) 20-45 წლის ასაკით.

საშუალო სიმძიმის და მძიმე ფორმის ქრონიკული გენერალიზებული პროდონტიტით დაავადებული 90 ავადმყოფი თანდართული დიაბეტი ტიპი 1-ით გადიოდნენ მკურნალობას რკინიგზის კლინიკიდან (თბილისი, საქართველო). პროდონტიტის სიმძიმე განისაზღვრებოდა კლინიკური ნიშნების მიხედვით.

გამოკითხვით ვარკვევდით პაციენტების ჩივილებს და მათ ხასიათს, დაავადების ხანგრძლივობას, ადრე ჩატარებული მკურნალობის ეფექტურობას, ავადმყოფების პროფესიას, მათ მემკვიდრულ დატვირთვას. დათვალიერებით ვადგენდით ღრძილების მდგომარეობას (ანთების არსებობა, მისი ინტენსივობა,

ფერი, შეშუპება, ჰიპერტროფია, ღრძილებიდან სისხლდენა, წყლულების არსებობა, რეაქცია ტკივილზე და სხვ.), კბილების მორყევის ხარისხს, ყელის გაშიშვლებას.

კლინიკური მაჩვენებლების ობიექტური შეფასებისას ვიყენებდით ჰიგიენურ, გინგივიტის და პაროდონტულ ინდექსებს (Боровский Е.В. 2003). ვსაზღვრავდით სისხლდენის ხარისხს. ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური მორჩების ობიექტური შეფასების მიზნით ვატარებდით რენტგენოლოგიურ გამოკვლევებს (პირშიგნითა, პანორამული, ორთო-პანტომოგრამა).

ადგილობრივი სტატუსის მაჩვენებლების კლინიკური გამოკვლევების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში ჰიგიენური ინდექსი შეადგენდა 1.0-ს, ხოლო პაროდონტული და გინგივიტის ინდექსი 0-ის ტოლი იყო.

საშუალო სიმძიმის ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტის დროს ავადმყოფები უჩიოდნენ კბილების წმენდისა და მკვრივი საკვების მიღების დროს მკვეთრად გამოხატულ სისხლდენას, უსიამოვნო სუნს პირის ღრუდან, კბილებზე ტემპერატურული და ქიმიური ზემოქმედების დროს მომატებულ მგრძნობელობას, ღრძილების ფერისა და კონტურების შეცვლას, კბილის ყელის გაშიშვლებას და კბილების მორყევას.

ობიექტურად ვლინდებოდა კბილთაშუა დვრილების მკვეთრად გამოხატული ციანოზი, ღრძილის დვრილების შეშუპება, მათი ინფილტრაცია და გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნა. აღინიშნებოდა კბილის ნადებები, ღრძილზედა და ღრძილქვეშა ქვები, ღრძილის დვრილისა და ღრძილის კიდის კონტურების მოშლა. ღრძილი შეხებისას იყო სისხლმდენი, პაროდონტული ჯიბის სიღრმე 5 მმ-ს აღწევდა, კბილების მორყევა გამოხატული იყო I და II ხარისხით.

ორთოპანტომოგრამაზე ვლინდებოდა ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური ნაწილის არათანაბარი დესტრუქცია, კბილთაშუა ძგიდეების შემცირება ფესვის სიგრძის 1/3-1/2-ზე და ოსტეოპოროზის უბნები, აქტიურ ფაზაში კი – ძგიდეების არამკვეთრი კონტურები.

მძიმე ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტის დროს ავადმყოფები უჩიოდნენ კბილების წმენდისა და მკვრივი საკვების მიღების დროს მკვეთრად გამოხატულ სისხლდენას, უსიამოვნო სუნს პირის ღრუდან, კბილებზე

ტემპერატურული და ქიმიური ზემოქმედების დროს მომატებულ მგრძნობელობას, ღრძილების ფერისა და კონტურების შეცვლას, კბილის ყელის გაშიშვლებას და კბილების მორყევას. ობიექტურად ვლინდებოდა კბილთაშუა დვრილების მკვეთრად გამოხატული ციანოზი, ღრძილის დვრილების შეშუპება, მათი ინფილტრაცია და გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნა. აღინიშნებოდა კბილის ნადებები, ღრძილზედა და ღრძილქვეშა ქვები, ღრძილის დვრილისა და ღრძილის კიდის კონტურების მოშლა. ღრძილი შეხებისას იყო სისხლმდენი, პაროდონტული ჯიბის სიღრმე 6-7 მმ-ს აღწევდა, კბილების მორყევა გამოხატული იყო I და II ხარისხით.

ორთოპანტომოგრამაზე ვლინდებოდა ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური ნაწილის არათანაბარი დესტრუქცია, კბილთაშუა ძგიდეების შემცირება ფესვის სიგრძის 1/2-ზე და ოსტეოპოროზის უბნები, აქტიურ ფაზაში კი – ძგიდეების არამკვეთრი კონტურები.

პირები, რომლებიც ხშირად მოიხმარენ ალკოჰოლს, ორსული ქალები და პაციენტები სხვადასხვა ქრონიკული დაავადებით (დიაბეტის გარდა) გამოთიშული იყვნენ კვლევებიდან.

კვლევის პროტოკოლი დამტკიცებული იყო საქართველოში, დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტის ეთიკური კომიტეტის მიერ.

პაციენტების სისხლში (5 მლ) ვსაზღვრავდით ერითროციტული მემბრანების ცილოვან სპექტრს და ცილების ძვრადობას (ელექტროფორეზის მეთოდით), ერითროციტული მემბრანის დეფორმაბელობას, ოქსიდაციური სტრესის პარამეტრების (ერითროციტების კატალაზას აქტივობა, სისხში ლიპოპეროქსიდების და NO-ს შემცველობა), სისხლში პროანთებითი და ანტიანთებითი ციტოკინების შემცველობა, ანთრანილის მჟავას კონცენტრაციას ნერწყვში.

2.2. სისხლის ერითროციტების მემბრანების ცილოვანი შემადგენლობისა და ცილების ძვრადობის შესწავლა

ერითროციტული მემბრანული ცილების გამოყოფას ვაწარმოებდით ჰიპარინიზირებულ სისხლში (Novgorodseva-ს T. P. (2002)), მეთოდით. ამისათვის ვახდენდით სისხლის ცენტრიფუგირებას. სეგმენტირებული ერითროციტები ირეცხებოდა ფოსფატის ბუფერში შეფარდებით 1:10, 10მ/მოლი Na_2HPO_4, 1.8მ/მოლი NaH_2PO_4, 140მ/მოლი NaCl, 2.7მ/მოლი KCl (იზოტონური ხსნარი) და ვახდენდით განმეორებით ცენტრიფუგირებას 300^0C-ზე 10 წუთის განმავლობაში. შემდეგ ვახდენდით მიღებული ნალექის რესუსპენზირებას 0.25%NaCl-ის ჰიპოტონურ ხსნარში. ჰომოგენიზაციის შემდეგ ხსნარს ვაცენტრიფუგირებდით 300^0C-ზე 10 წუთის განმავლობაში. სედიმენტირებულ ცილებს გამოვყოფდით აცეტინის დამატებით მოცულობაში 1:9 და ვახდენდით მათ ცენტრიფუგირებას 1000 g 5 წუთის განმავლობაში. ერითროციტების მემბრანულ ცილებს ვხსნიდით ბუფერშუ 0.05M Tris-HCl, 2% SDS,10% გლიცეროლი 0.1% ჰემოგლობინი ბლუ, pH6.8.

ცილების მობილობის სიჩქარეს ვსაზღვრავდით SDS-PAGE მეთოდით (Laemmli U.K., 1970) 15% გელის გამოყენებით.

ცილების ელექტროფორეზულ მობილობას ვსაზღვრავდით ფორმულით:

$$B= LR/TV\ sm^2/Volt\ \ min$$

სადაც B – ელექტროფორეზული მობილობა; L – კამერის სიგრძე, R- ცილის გადაადგილება; T-დრო, აუცილებელი ცილის პასაჟისათვის, V- პოტენციალთა სხვაობა.

2.3 ოქსიდაციური სტრესის პარამეტრების განსაზღვრა

სისხლის შრატში კატალაზას აქტივობის განსაზღვრა

კატალაზა ორგანიმის ერთერთი მნიშვნელოვანი ანტიოქსიდანტური ფერმენტია, რომელიც აკატალიზებს წყალბადის ზეჟანგის დაშლის რეაქციას. ანტიოქსიდანტურ ფერმენტ კატალაზას აქტივობას ვსაზღვრავდით ЕВ-ის მეთოდით (1984), რომელიც მოდიფიცირებულ იქნა М. А. Королюк, Л. И. Иванова-ს და სხვების მიერ (1988) სპექტროფოტომეტრ СФ-46 ЛОМО-ს გამოყენებით.

მეთოდის პრინციპი დამყარებულია წყალბადის ზეჟანგის უნარზე მოლიბდენის მარილებთან წარმოქმნას მყარი შეფერილი კომპლექსი. 0,1 მლ სისხლის შრატს ვუმატებდით 2.0 მლ 0.03% H_2O_2-ის ხსნარს. ცრუ სინჯში შრატის ნაცვლად ვიღებდით 0.1 მლ დისტილირებულ წყალს. 10 წუთის განმავლობაში სინჯის 250C აბაზანაში მოთავსების შემდეგ მას ვუმატებდით 1.0 მლ 4%-იანი ამონიუმის მოლიბდატს. წარმოქმნილი შეფერილობის ინტენსივობას ვსაზღვრავდით სპექტროფოტომეტრ СФ-46 ЛОМО-ზე საცდელი სპექტრის 410 ნმ ტალღის სიგრძის საკონტროლო სინჯის სპექტრთან შედარების გზით, რომელშიც H_2O_2-ის მაგივრად ვუმატებდით 2 მლ წყალს. სისხლში კატალაზას აქტივობას ვსაზღვრავდით ფორმულით:

E=(Aცრუ სინჯი-Aცდის შედეგი)Vtk(მკატ/ლ-ზე)

სადაც E არის კატალაზას აქტივობა (მკატ/ლ-ზე), Aცრუ და Aცდა – ცრუ და ცდის სინჯის ექსტინქციები; V – შეტანილი სინჯის მოცულობა (0,1მლ), t – ინკუბაციის დრო (10წთ), k – H_2O_2-ის მილიმოლარული ექსტინქციის კოეფიციენტი (22,2∗103 მ-1 სმ-1).

სისხლში ლიპოპეროქსიდების შემცველობის განსაზღვრა:

პერიფერიულ სისხლში ლიპოპეროქსიდების ($LOO^{\cdot}$) შემცველობის განსაზღვრის მიზნით ვიყრნრბდით ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის (ეპრ) მეთოდს. პაციენტების პერიფერიულ სისხლს (0.5 მლ) ვუმატებდით სპინ-ხაფანგს *α-phenyl-tert-butylnitrone (PBN; Sigma)* ფოზით 0.2 მლ (Trudeau-Lame ME et al., 2003.). ლიპოპეროქსიდების ეპრ სიგნალებს ვსაზრრავდით ოთახის ტემპერატურაზე მიკროტალღოვან სიმზლავრეზე 20 მვტ ეპრ რადიოსპექტრომეტრზე РЭ-1307-ზე (რუსეთი), რომელიც ოპერირებს 9.77GHz ზემაღალი სიხშირის არეში 50kHz მოდულაციის სიხშირით.

ერითროციტულ მასაში NO-ს შემცველობის განსაზღვრა:

NO-ს შემცველობას ერითროციტულ მასაში ვსაზღვრავდით გრისის მეთოდით.
NO_2 წარმოადგენს აზოტის ჟანგის (NO) პროდუქტს, რომელიც ფიზიოლოგიურ პირობებში წარმოიქმნება უჯრედული სასიცოცხლო ციკლის დროს. NO_2-ის დეტექციას მიმართავენ NO-ს არაპირდაპირი განსაზღვრის მიზნით გრისს-ის რეაგენტის საშუალებით (H.Habu at al, 1994), ამისათვის 0.5 მლ სისხლის პლაზმას ვუმატებდით 0.25 მლ 6 $NHClO_4$-ს და 0.1 მლ H_2O-ს. ვაცენტრიფუგებდით 3000გ-ზე 5 წუთის განმავლობაში. შემდეგ 0.4 მლ სუპერნატანტს ვუმატებდით 0.2 მლ 20%-იან გრისის რეაგენტს, ვაყოვნებდით 10 წუთი ოთახის ტემპერატურაზე და ვზომავდით ოპტიკურ სიმკვრივეს 540ნმ ტალღის სიგრძეზე Microplate reader Multiscan (Finland) აპარატზე ოთახის ტემპერატურის პირობებში. NO_2-ის რაოდენობას ვითვლიდით სტანდარტული მრუდის გამოყენებით.

ერითროციტების დეფორმაბელობის განსაზღვრა:

ერითროციტების დეფორმაბელობას ვსაზღვრავდით კომპიუტერულ ფილტერ-ფოტომეტრულ მეთოდით; განისაზღვრებოდა ერითროციტების ილტრის ქაღალდში დიფუზიის დრო.

სისხლის შრატში ციტოკინების განსაზღვრა:

სისხლის შრატში ციტოკინების TNFα, IL 2, IL 10-ს რაოდენობას ვსაზღვრავდით ვახდენდით იმუნოფერმენტული (ELISA) მეთოდით იმუნოფერნენტულ ანალიზატორზე “Awarnes” WIKI რეაგენტების საშუალებით.

ანთრანილის მჟავას შემცველობა ნერწყვში:

ნერწყვში ანთრანილის მჟავას შემცველობას ვსაზღვრავდით სპექტროფოტომეტრუ-ლი მეთოდით. მეთოდი ეფუძნება ანთრანილის მჟავას პ-N,N-დიმეთილენდიამინთან რეაქციის შედეგად ($S_2O_8^{-2}$–ის თანაობისას) ინტენსიურად შეფერილი პროდუქტის წარმოქმნით (აბსორბაციის მაქსიმუმი 670-320ნმ) (C.S.P. Sastry 1, et al., 1990).

სტატისტიკური ანალიზი:

სტატისტიკურ ანალიზს ვაწარმოებდით „Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows (SPSS version 11.0) პაკეტის გამოყენებით. შედეგები გამოისახებოდა ± SD მნიშვნელობების სახით. სარწმუნოების ზღვარი 0.05 ($P < 0.05$) შერჩეული იქნა სტატისტიკური სარწმუნოების ფარგლებში.

თავი 3

შედეგები

3.1. პაციენტების კლინიკური დახასიათება

ადგილობრივი სტატუსის მაჩვენებლების კლინიკური გამოკვლევების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში (ჯგუფი 4) ჰიგიენური ინდექსი შეადგენდა 1.0-ს, ხოლო პაროდონტული და გინგივიტის ინდექსი 0-ის ტოლი იყო (სურათი 1).

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში (გლუკოზის დონე ჭამის შემდეგ შეადგენდა 11.6-11.9 mM) (ჯგუფი 1) პაროდინტიტის გარეშე ჰიგიენური ინდექსი შეადგენდა 1.4-ს, ხოლო პაროდონტული და გინგივიტის ინდექსი 2.07-ის ტოლი იყო (სურათი 2).

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტები (გლუკოზის დონე ჭამის შემდეგ შეადგენდა 11.6-11.9 mM), რომლებშიც გამოვლინდა საშუალო სიმძიმის ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტი (ჯგუფი 2ა) უჩიოდნენ კბილების წმენდისა და მკვრივი საკვების მიღების დროს მკვეთრად გამოხატულ სისხლდენას, უსიამოვნო სუნს პირის ღრუდან, კბილებზე ტემპერატურული და ქიმიური ზემოქმედების დროს მომატებულ მგრძნობელობას, ღრძილების ფერისა და კონტურების შეცვლას, კბილის ყელის გაშიშვლებას და კბილების მორყევას (სურათი 3).

ობიექტურად ვლინდებოდა კბილთაშუა დვრილების მკვეთრად გამოხატული ციანოზი, ღრძილის დვრილების შეშუპება, მათი ინფილტრაცია და გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნა. აღინიშნებოდა კბილის ნადებები, ღრძილზედა და ღრძილქვეშა ქვები, ღრძილის დვრილისა და ღრძილის კიდის კონტურების მოშლა. ღრძილი შეხებისას იყო სისხლმდენი, პაროდონტული ჯიბის სიღრმე 5 მმ-ს აღწევდა, კბილების მორყევა გამოხატული იყო I და II ხარისხით.

სურათი 1

პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირის ღრუ (ჯგუფი 4)

სურათი 2

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში პაროდონტიტის გარეშე

(ჯგუფი 1)

სურათი 3

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტები საშუალო სიმძიმის ქრონიკული

გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ა)

ორთოპანტომოგრამაზე ვლინდებოდა ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური ნაწილის არათანაბარი დესტრუქცია, კბილთაშუა ძგიდეების შემცირება ფესვის სიგრძის 1/3-1/2-ზე და ოსტეოპოროზის უბნები, აქტიურ ფაზაში კი – ძგიდეების არამკვეთრი კონტურები.

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტები (გლუკოზის დონე ჭამის შემდეგ შეადგენდა 11.6-11.9 mM), მძიმე ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ბ) უჩიოდნენ კბილების წმენდისა და მკვრივი საკვების მიღების დროს მკვეთრად გამოხატულ სისხლდენას, უსიამოვნო სუნს პირის ღრუდან, კბილებზე ტემპერატურული და ქიმიური ზემოქმედების დროს მომატებულ მგრძნობელობას, ღრძილების ფერისა და კონტურების შეცვლას, კბილის ყელის გაშიშვლებასა და კბილების მორყევას. ობიექტურად ვლინდებოდა კბილთაშუა დვრილების მკვეთრად გამოხატული ციანოზი, ღრძილის დვრილების შეშუპება, მათი ინფილტრაცია და გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნა. აღინიშნებოდა კბილის ნადებები, ღრძილზედა და ღრძილქვეშა ქვები, ღრძილის დვრილისა და ღრძილის კიდის კონტურების მოშლა. ღრძილი შეხებისას იყო სისხლმდენი, პაროდონტული ჯიბის სიღრმე 6-7 მმ-ს აღწევდა, კბილების მორყევა გამოხატული იყო I და II ხარისხით (სურათი 4).

ორთოპანტომოგრამაზე ვლინდებოდა ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური ნაწილის არათანაბარი დესტრუქცია, კბილთაშუა ძგიდეების შემცირება ფესვის სიგრძის 1/2-ზე და ოსტეოპოროზის უბნები, აქტიურ ფაზაში კი – ძგიდეების არამკვეთრი კონტურები.

პაციენტებში, რომლებშიც გამოვლინდა საშუალო სიმძიმის ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტი (დიაბეტის გარეშე) (ჯგუფი 3ა) უჩიოდნენ კბილების წმენდისა და მკვრივი საკვების მიღების დროს მკვეთრად გამოხატულ სისხლდენას, უსიამოვნო სუნს პირის ღრუდან, კბილებზე ტემპერატურული და ქიმიური ზემოქმედების დროს მომატებულ მგრძნობელობას, ღრძილების ფერისა და კონტურების შეცვლას, კბილის ყელის გაშიშვლებას და კბილების მორყევას (სურათი 5). ორთოპანტომოგრამაზე ვლინდებოდა ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური ნაწილის არათანაბარი დესტრუქცია, კბილთაშუა ძგიდეების შემცირება ფესვის სიგრძის 1/3-1/2

სურათი 4

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტები საშუალო სიმძიმის ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ა)

სურათი 5

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტები მძიმე ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ა)

-ზე და ოსტეოპოროზის უბნები, აქტიურ ფაზაში კი – ძგიდეების არამკვეთრი კონტურები.

პაციენტები მძიმე ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტით (დიაბეტის გარეშე) (ჯგუფი 3ბ) უჩიოდნენ კბილების წმენდისა და მკვრივი საკვების მიღების დროს მკვეთრად გამოხატულ სისხლდენას, უსიამოვნო სუნს პირის ღრუდან, კბილებზე ტემპერატურული და ქიმიური ზემოქმედების დროს მომატებულ მგრძნობელობას, ღრძილების ფერისა და კონტურების შეცვლას, კბილის ყელის გაშიშვლებას და კბილების მორყევას. ობიექტურად ვლინდებოდა კბილთაშუა დვრილების მკვეთრად გამოხატული ციანოზი, ღრძილის დვრილების შეშუპება, მათი ინფილტრაცია და გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნა. აღინიშნებოდა კბილის ნადებები, ღრძილზედა და ღრძილქვეშა ქვები, ღრძილის დვრილისა და ღრძილის კიდის კონტურების მოშლა. ღრძილი შეხებისას იყო სისხლმდენი, პაროდონტული ჯიბის სიღრმე 6-7 მმ-ს აღწევდა, კბილების მორყევა გამოხატული იყო I და II ხარისხით (სურათი 6).

სურათი 6

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტები მძიმე ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ა)

სურათი 7

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტები მძიმე ქრონიკული

გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ა)

სურათი 8

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტები მძიმე ქრონიკული

გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ა)

სურათი 9

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტები მძიმე ქრონიკული

გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ა)

სურათი10

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტები მძიმე ქრონიკული

გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ა)

სურათი 11

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტები მძიმე ქრონიკული

გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ა)

სურათი 12

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტები მძიმე ქრონიკული

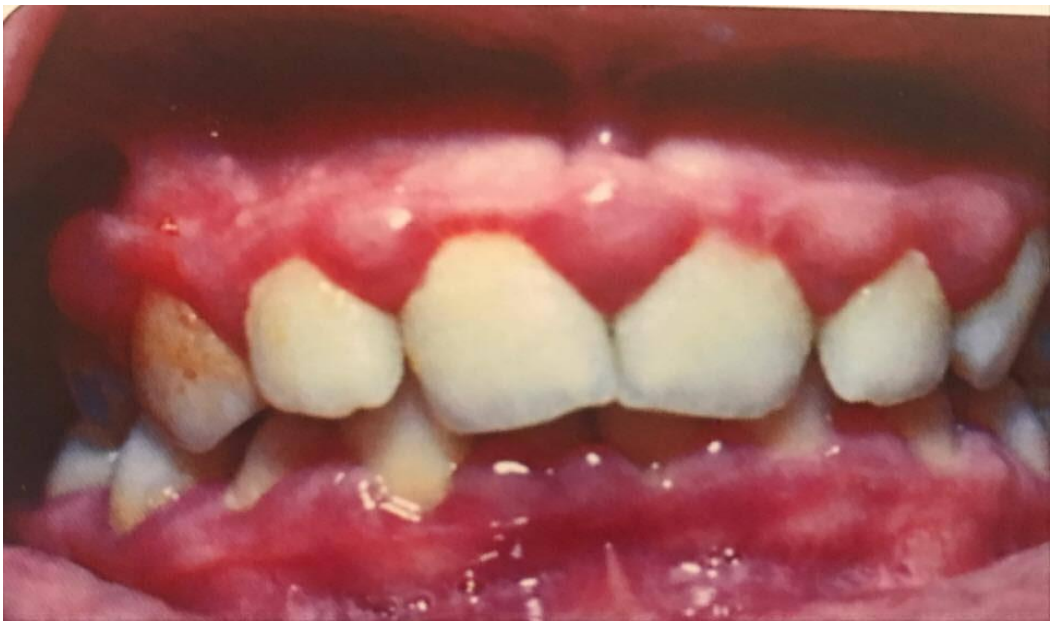
გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ა)

ობიექტურად ვლინდებოდა კბილთაშუა დვრილების მკვეთრად გამოხატული ციანოზი, ღრძილის დვრილების შეშუპება, მათი ინფილტრაცია და გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნა. აღინიშნებოდა კბილის ნადებები, ღრძილზედა და ღრძილქვეშა ქვები, ღრძილის დვრილისა და ღრძილის კიდის კონტურების მოშლა.

ღრძილი შეხებისას იყო სისხლმდენი, პაროდონტული ჯიბის სიღრმე 5 მმ-ს აღწევდა, კბილების მორყევა გამოხატული იყო I და II ხარისხით.

სურათი 13

დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებული პაციენტები მძიმე ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ბ)



სურათი 14

დიაბეტი ტიპი 2-ით დაავადებული პაციენტები მძიმე ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტით (ჯგუფი 2ბ)

სურათი 15

საშუალო სიმძიმის ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტი (დიაბეტის გარეშე) (ჯგუფი 3ა)

სურათი 16

საშუალო სიმძიმის ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტი (დიაბეტის გარეშე) (ჯგუფი 3ა)

ორთოპანტომოგრამაზე ვლინდებოდა ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური ნაწილის არათანაბარი დესტრუქცია, კბილთაშუა ძგიდეების შემცირება ფესვის სიგრძის 1/2-ზე და ოსტეოპოროზის უბნები, აქტიურ ფაზაში კი – ძგიდეების არამკვეთრი კონტურები.

სურათი 17

მძიმე ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტი (დიაბეტის გარეშე)

(ჯგუფი 3ა)

სურათი 18

მძიმე ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტი (დიაბეტის გარეშე)

(ჯგუფი 3ა)

3.2. ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა დიაბეტის დროს

ცხრილში 1 მოყვანილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა (ცხრილი 1) დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში (ჯგუფი 1).

როგორც ცხრილში მოყვანილი შედეგებიდან გამომდინარეობს, დიაბეტით დაავადებული პაციენტების ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფო-რეზული მობილობა არ იცვლება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით (ცხრილი 1).

ცილების ელექტროფორეზული მობილობა, როგორც წესი, იზრდება ცილების მუხტის ზრდასთან ერთად. ცილოვანი მოლეკულის მუხტი დამოკიდებულია მისი ამინომჟავურ შემადგენლობაზე (pH-ის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობების დროს ამინომჟავები არგინინი, ლიზინი დადებითადაა დამუხტული, ხოლო ასპარტატი, გლუტამატი – უარყოფითი მუხტის მატარებლები არიან (Taniguchi N. Medical Biochemistry, 2010).

ცხრილი 1

პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა

ჯგუფები	ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა (სმ/ვ წუთ)
ჯანმრთელი პირები	1, 45±0,05
დიაბეტი ტიპი-1	1,39±0,05

*p<0,01, **p<0,001

3.3. ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში დიაბეტის ფონზე და დიაბეტის გარეშე

ცხრილში 2 მოყვანილია ჯანმრთელი პირების (ჯგუფი 4), მხოლოდ დიაბეტით დაავადებულების (ჯგუფი 1), დიაბეტის გარეშე სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტების (ჯგუფი 2ა, 2ბ) და დიაბეტით ფონზე სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების (ჯგუფი 3ა, 3ბ) პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა (ცხრილი 2).

როგორც ცხრილში მოყვანილი შედეგებიდან გამომდინარეობს, სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერეფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა 15%-ით დაბალია საკონტროლო ჯგუფისათვის დამახასიათებელი მაჩვენებლებთან შედარებით (არ გამოვლინდა ამ პარამეტრის სტატისტიკურად სარწმუნოდ ცვლილებები პაროდონტიტის სიმძიმის ზრდასთან ერთად); დიაბეტის ფონზე პარადონტიტით დაავადებული პაციენტების ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა 15%-ით დაბალი აღმოჩნდა საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით (განსაკუთრებით დაბალია ეს მაჩვენებელი პაროდონტიტის სიმძიმის ზრდასთან ერთად: ჯგუფში 2ა – ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით 10%-ით, ხოლო ჯგუფში 2ბ - 16%-ით) (ცხრილი 2).

ცილების ელექტროფორეზული მობილობა, როგორც წესი, იზრდება ცილების მუხტის ზრდასთან ერთად. ცილოვანი მოლეკულის მუხტი დამოკიდებულია მისი ამინომჟავურ შემადგენლობაზე (pH-ის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობების დროს ამინომჟავები არგინინი, ლიზინი დადებითადაა დამუხტული, ხოლო ასპარტატი, გლუტამატი – უარყოფითი მუხტის მატარებლები არიან (Taniguchi N. 2010).

მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის ცვლილებები დაკავშირებულია ერითროციტული მემბრანის სტრუქტურულ ცვლილებებთან – სასიგნალო ცილების კონფორმაციის, ორიენტაციის შეცვლასთან (რაც თავის მხრივ

კავშირშია ამ უჯრედების პროლიფერაციის, სიცოცხლის უნარიანობის, ფუნქციების მოდიფიკაციასთან (Kaestnera L., Bernhardtb I. 2002; Verrier CS1 et al.,1997; Melder RJ, Yuan J, et al., 2000)).

ცხრილი 2

პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა

ჯგუფები		ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა (სმ/3 წუთში)
ჯანმრთელი პირები (ჯგუფი 4)		1, 45±0,05
დიაბეტი ტიპი-1		1,39±0,05
პაროდონტიტი	საშუალო სიმძიმე	1,24±0,05*
	მძიმე	1,20±0,06*
დიაბეტი ტიპი-1 პაროდონტიტით	საშუალო სიმძიმე	1,24±0,05*
	მძიმე	1,18±0,05*

*p<0,01, კონტროლთან შედარებით

ერითროციტულ მემბრანებში უჯრედის ზედაპირზე არსებულ უარყოფითი მუხტის სიდიდეზე პასუხისმგებელია სიალური მჟავის ნაშთები გლიკოფორინებთან, მე-3 ზილის ცილებთან და გლიკოლიპიდებთან ერთად. ერითროციტული მემბრანის უარყოფითი ზედაპირული მუხტი კრიტიკულ როლს ასრულებს ერითროციტების სისხლის სხვა ფორმიან უჯრედებთან და სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის უჯრედებთან ურთიერთქმედების პროცესში (Telen M.J., (2005), Y. Yawata, 2003). გლიკოფორინის შემცველობის დაქვეითება არ ახდენს მნიშვნელოვან ზემოქმედებას ერითროციტების დეფორმაბელობაზე და ფორმის ცვლილებებზე, მაგრამ მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ერითროციტების ადჰეზიისა და თრომბები ფორმირების მექანიზმში (de Oliveira Sofia and Carlota Saldanha. (2010))

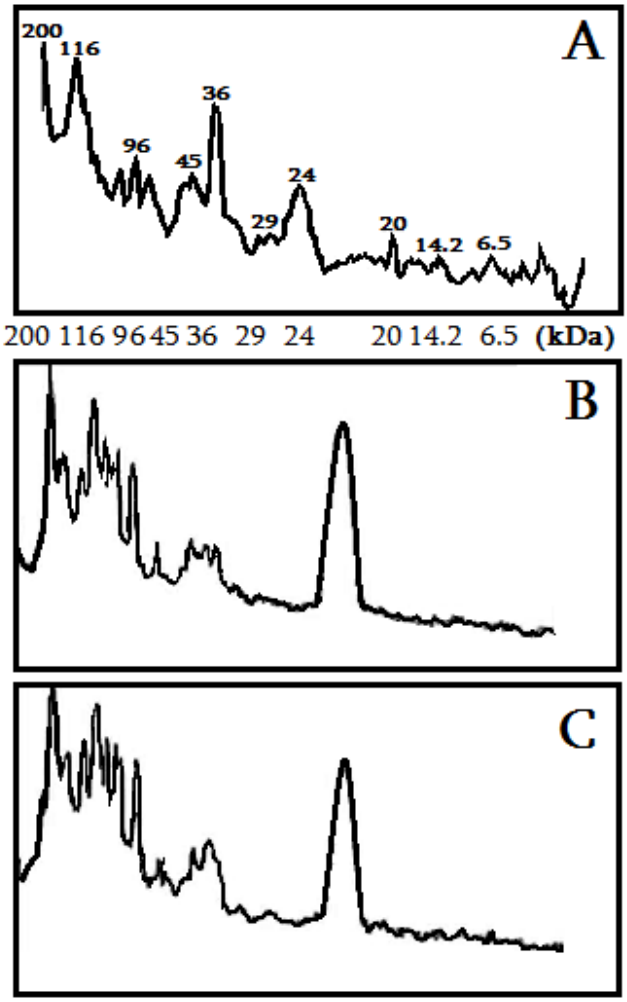
პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტული მემბრანების ელექტროფორეზული მობილობის დაქვეითება შეიძლება განპირობებული იყოს გლიკოფორიის შემცველობის დაქვეითებით.

3.3. ერითროციტული მემბრანების ცილოვანი შემადგენლობა დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში

დიაგრამაზე 1 მოყვანილია ჯანმრთელი და დიაბეტით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანების ცილოვანი შემადგენლობის ცვლილებები.

როგორც 1 დიაგრამაზე მოყვანილი შედეგებიდან გამომდინარეობს დიაბეტით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანების შემადგენლობაში მცირდება დაბალი (18-22 კდა) მოლეკულური მასის მქონე ცილების შემცველობა ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელი შესაბამის პარამეტრებთან შედარებით.

პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანების შემადგენლობაში დაბალი მოლეკულური მასის (18-22 კდა) ცილების შემცველობის შემცირება განპირობებული შეიძლება იყოს მემბრანული რეაქციული ლიზისის ინჰიბიტორი ცილის (MIRL - RBC ერითროციტების ანტიგენი CD59) შემცველობის შემცირებით (Ninomiya H, et al., 1992). MIRL ცილა – გლიკოზილ ფოსფოდილინოზიტოლ-შეკავშირებული მემბრანული გლიკოპროტეინია, რომელიც უჯრედების კომპლემენტ-ინდუცირებული ლიზისის ინჰიბიციას უზრუნველყოფს. დიაბეტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტულ მემბრანაში MIRL ცილის შემცველობის შემცირება განაპირობებს მათი სტაბილობის დაქვეითებას.



დიაგრამა 1

პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების

დენსიტომეტრიული სკალა

A – ცილების სტანდარტული ნიმუში, მიუთითებს ცილების მოლეკულურ წონას

სტანდარტულ გელში; B – ჯანმრთელი პირები; C – დიაბეტით დაავადებული

პაციენტები

3.5. ერითროციტული მემბრანების ცილოვანი შემადგენლობა პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში დიაბეტის ფონზე და დიაბეტის გარეშე

დიაგრამაზე 2 მოყვანილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანების ცილოვანი შემადგენლობის ცვლილებები დიაბეტით (ჯგუფი 1) და სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში, როდესაც პარადონტიტი განვითარდა დიაბეტის გარეშე (ჯგუფი 2ა, 2ბ) და დიაბეტის ფონზე (ჯგუფი 3ა, 3ბ).

როგორც 2-1G დიაგრამაზე მოყვანილი შედეგებიდან გამომდინარეობს საშუალო სიმძიმის და მძიმე პაროდონტიტით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანების შემადგენლობაში მცირდება დაბალი (20-45 კდა) და მაღალი (55, 97, 200, 116 კდა) მოლეკულური მასის მქონე ცილების შემცველობა ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელი შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით.

პაროდონტიტით დაავადებულების პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანებში დაბალი მოლეკულური მასის (22 კდა) ცილების შემცველობის შემცირება განპირობებული შეიძლება იყოს მემბრანის რეაქციული ლიზისის ინჰიბიტორი ცილის (MIRL - RBC ერითროციტების ანტიგენის CD59) შემცველობის შემცირებით (Ninomiya H, et al., 1992). MIRL ცილა – გლიკოზილ ფოსფოდილინოზიტოლ-შეკავშირებული მემბრანული გლიკოპროტეინია, რომელიც უჯრედების კომპლემენტ-ინდუცირებული ლიზისის ინჰიბიციას უზრუნველყოფს. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტულ მემბრანაში MIRL ცილის შემცველობის შემცირება განაპირობებს მათი სტაბილობის დაქვეითებას.

პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანებში დიდი მოლეკულური მასის მქონე ცილების (55, 97, 116, 200 კდა) შემცველობის შემცირება განპირობებული შეიძლება იყოს 4.1R ზოლის (78 კდა), 4.2 ზოლის (72 კდა, 100 კდა, 105 კდა), 3 ზოლის (90-100 კდა) ცილების და ანკირინის (200-215 კდა) შემცველობის შემცირებით. ყველა ეს ცილა აქტიურად

მონაწილეობს ერითროციტების მექანიკური სტაბილობის, დეფორმაბელობისა და ფორმის რეგულაციაში. ამ ცილების შემცველობის დაქვეითებამ შეიძლება გამოიწვიოს ამ უჯრედების დეფორმაბელობის დაქვეითება და მიკროცირკულაციის მოშლა.

1D და 1 F დიაგრამებზე მოყვანილი შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ დიაბეტის ფონზე განვითარებული სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანებში დიაბეტით დაავადებული (პაროდონტიტის გარეშე) პირებისათვის დამახასიათებელი შესაბამის პარამეტრებთან შედარებით მცირდება დაბალი (45-29 კდა) და მაღალი (200, 116, 97, 55 კდა) მოლეკულური მასის მქონე ცილების შემცველობა

პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანების ზემოთ აღნიშნული მოლეკულური მასის მქონე ცილები წარმოდგენილია სპექტრინით (25 კდა), გლიკოფორინით (ან სიალოგლიკოპროტეინით) (25 კდა), ტროპომიოზინით (27 და 29 კდა) (რომლებიც შეადგენენ ერითრიცირული მემბრანის 20%-ს (Yawata Y., 2003)), და ციტოჩონჩხის შემადგენლობაში შემავალი ცილებით - აქტინით (49 კდა) და 4.9 ზოლის ცილით (48 კდა).

ერითროციტების მემბრანაში ციტოჩონჩხის ცილები წარმოქმნიან სისტემას, რომელიც განაპირობებს ფოსფოლიპიდურ ბიშრეში დრეკადული ძალების აღმოცენებას. სპექტრინის, აქტინის, 4.9 ზოლის ცილისა და 4.1R ცილის კომპლექსი წარმოადგენს ერითროციტული მემბრანის ციტოჩონჩხის საკვანძო რგოლს, რომელიც მექანიკური სტრესის პირობებში მემბრანის სტაბილობას უზრუნველყოფს.

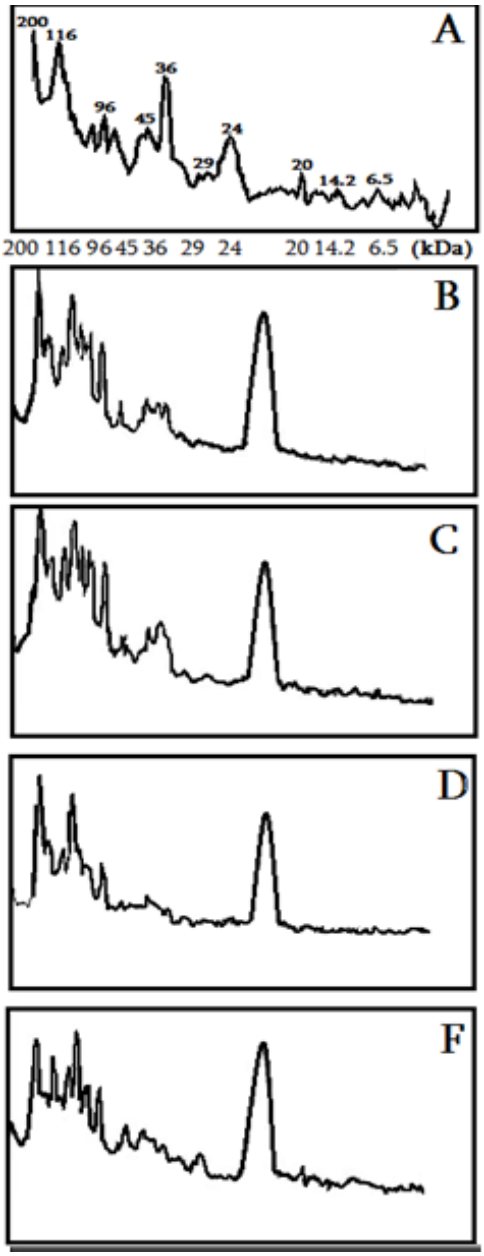
სპექტრინის წაგრძელებული ტეტრამერების ქსელი პასუხისგებელია მიკროცირკულაციის ქსელში ერითროციტების უჯრედული მემბრანის ზეწოლაზე საპასუხო დეფორმაციაზე. მემბრანის სტაბილობის მაჩვენებელი განისაზღვრება სპექტრინის დიმერებს შორის ურთიერთქმედებით და სპექტრინ-აქტინი-ზოლი 4.1 ცილოვანი კომპლექსის სტაბილობით. განსაკუთრებით თვალშისაცემია ერითროციტული მემბრანის 15-18 სუბერთეულების შემცველი აქტინის ერთგვაროვანი ძაფების სიგრძე (~33-37 ნმ) - ეს მოკლე აქტინის ფილამენტები

განსაკუთრებით სტაბილურია და ინარჩუნებენ სტაბილობას ერითროციტების მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. ერითროციტების მემბრანული ციტოჩონჩხის აქტინის ფილამენტები პასუხს აგებენ მის ელასტიურობაზე და სტაბილობაზე; აქტინის ფილამენტების კონფორმაციული ცვლილებები კრიტიკულ როლს ასრულებს მემბრანის ციტოჩონჩხის ანსამბლის მთლიანობის რეგულაციაში და, მაშასადამე, კონტროლს უწევს ერითროციტების სიცოცხლისუნარიანობას და ფუნქციების შესრულებას. ნაჩვენები იქნა, რომ მემბრანიდან ტროპომიოზინის სელექვიური განლევა ვლინდება ცილოვანი კომპლექსის (სპექტრინ-აქტინ-4.R ზოლის ცილა) ცილებს შორის კავშირის შესუსტებით და მემბრანის სტაბილობის შექცევადი დაქვეითებით (Xiuli An, et al., 2007).

ერითროციტულ მემბრანაში გლიკოფორინი C მჭიდროდაა დაკავშირებული მე-3 ზოლის ცილასთან. გლიკოფორინში არსებული სიალური მჟავის ნაშტები, მე-3 ზოლის ცილა და ზოგიერთი გლიკოლიპიდები განსაზღვრავენ ერითროციტული მემბრანის ზედაპირული უარყოფითი მუხტის მნიშვნელობას. ერითროციტული მემბრანის ზედაპირული უარყოფითი მუხტი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ერითროციტებს შორის ურთიერთქმედების რეგულაციაში და, მაშასადამე, ერითროციტების სხვა ფორმიან უჯრედებთან და სისხლძარღვთა ენდოთელიუმთან ურთიერთქმედების პროცესში (Telen M.J., 2005, Yawata Y., 2003).

დიაბეტის ტიპი 1 ფონზე პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში ჩვენ მიერ გამოვლენილია კორელაციური კავშირი მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის დაქვეითებასა და პაროდონტიტის სიმძიმეს შორის, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს გლიკოფორინის შემცველობის შემცირებით (მემბრანის უარყოფითი მუხტის და, შესაბამისად ელექტროსტატიკური განზიდვის შემცირების გამო). შესაბამისად, თუმცა გლიკოფორინის შემცველობის შემცირება არ ახდენს მნიშვნელოვან ზეგავლენას ერითროციტული მემბრანის სტაბილობაზე, დეფორმაბელობასა და ფორმის ცვლილებებზე (de Oliveira Sofia and Carlota Saldanha. 2010), მეგრამ შეიძლება გამოიწვიოს ერითროციტების ადჰეზია ენდოთელიუმთან და მიკროცირკულაციის დარღვევა.

მაღალი მოლეკულური მასის მემბრანული ცილების ფრაქციის (200, 116, 97, 55 კდა) შემცველობის შემცირება ვლინდება იმ პაციენტების პერეფერიულ სისხლში, რომლებსაც სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტი განვითარდა დიაბეტი ტიპი 1-ის ფონზე. აღნინული დაკავშირებული შეიძლება იყოს მე-4.1 ზოლის ცილა (78 კდა), მე-4.2 ზოლის ცილა (72 კდა), ადუცინის (იზოფორმები 100 და 105 კდა), მე-3 ზოლის ცილის (90 – 100 კდა) და ანკირინის (200-215 კდა) შემცველობის შემცირებით. ყველა ეს ცილა აქტიურად მონაწილეობს ერითროციტების მექანიკური სტაბილობის, დეფორმაბელობისა და ერითროციტის ფორმის რეგულაციაში. მათი შემცველობის დაქვეითება შეიძლება გამოიწვიოს ერითროციტების დეფორმაბელობის დარღვევა.



დიაგრამა 2

პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების

დენსიტომეტრიული სკალა

A – *ცილების სტანდარტული ნიმუში, მიუთითებს ცილების მოლეკულურ წონას სტანდარტულ გელში;* B – ჯანმრთელი პირები ; C – დიაბეტით დაავადებული პაციენტები; D – დიაბეტით დაავადებული პაციენტები პაროდონტიტის საშუალო სიმძიმით; F – დიაბეტით დაავადებული პაციენტები მძიმე პაროდონტიტით

3.6. პერიფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობა დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში

ცხრილში 3 მოყვანილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობა დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებული პაციენტებში (ჯგუფი 1).

ცხრილში მოყვანილი შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში პერიფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობა 29%-ით მცირდება ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

ცხრილი 3

დიაბეტით დაავადებული პაციენტების ერითროციტების დეფორმაბელობა

ჯგუფები		დეფორმაბელობა
ჯანმრთელი პირები	ქალი	4,2±0,5
ჯანმრთელი პირები	ქალი	4,2±0,5
დიაბეტი	ქალი	3,2±0,3*
	მამაკაცი	3,1±0,5*

- -სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები კონტროლთან შედარებით ($p<0.001$)

3.7. პერიფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობა სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში (დიაბეტი ტიპი 1-ის ფონზე და დიაბეტის გარეშე)

ცხრილში 4 მოყვანილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობა დიაბეტით დაავადებულ (ჯგუფი 1), სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში, როდისაც პარადონტიტი განვითარდა დიაბეტის ფონზე (ჯგუფი 3ა, 3ბ) და მის გარეშე (ჯგუფი 2ა, 2ბ).

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ დიაბეტის ფონზე განვითარებული საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა ერითროციტების დეფორმაბელობის ამსახველი მაჩვენებლისაგან დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში ჯანმრთელი (პაროდონტიტის გარეშე) პირის ღრუთი. დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში პაროდონტიტის მძიმე ფორმის განვითარების დროს ერითროციტების დეფორმაბელობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდებოდა. კვლევაში არ გამოვლინდა ერითროციტების დეფორმაბელობის და სქესდამოკიდებული ცვლილებები.

ცხრილი 4

პარადონტიტით დაავადებული პაციენტების (დიაბეტით და დიაბეტის გარეშე) პერეფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობა

ჯგუფები		დეფორმაბელობა
ჯანმრთელი პირები	ქალი	4,2±0,5
	მამაკაცი	4,1±0,5
დიაბეტი	ქალი	3,2±0,3*
	მამაკაცი	3,1±0,5*
პროდონტიტი საშუაო სიმძიმის	ქალი	3,0±0,3*
	მამაკაცი	3,0±0,5*
პროდონტიტი მძიმე	ქალი	2,9±0,3*
	მამაკაცი	2,7±0,5*
დიაბეტი + პროდონტიტი (საშუალო სიმძიმის)	ქალი	3,0±0,4*
	მამაკაცი	2,9±0,3*
დიაბეტი + პროდონტიტი (მძიმე)	ქალი	2,5±0,4* **
	მამაკაცი	2.6±0,3* **

*-სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები კონტროლთან შედარებით ($p<0.001$)

** --სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები დიაბეტთან შედარებით ($p<0.001$)

3.8. პერიფერიული სისხლის ერითროციტების ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში

ცხრილში 5 მოყვანილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტების კატალაზას აქტივობის ცვლილებები დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში.

დადგენილია, რომ პერიფერიული სისხლის ერითროციტების კატალაზას აქტივობა დიაბეტით დაავადებული პაციენტების სისხლში სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

ცხრილი 5

დიაბეტით დაავადებული პაციენტების ერითროციტებში კატალაზას აქტივობა

ჯგუფები		კატალაზას აქტივობა
ჯანმრთელი პირები	ქალი	0.55±0.03
	მამაკაცი	0.58±0.03
დიაბეტი	ქალი	0,55±0.05
	მამაკაცი	0,55±0.03

- სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები კონტროლთან შედარებით ($p<0.005$)

3.9. პერიფერიული სისხლის ერითროციტების ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობაზე სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში დიაბეტის ფონზე და დიაბეტის გარეშე

ცხრილში 6 მოყვანილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტების კატალაზას აქტივობის ცვლილებები დიაბეტით (ჯგუფი 1), სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში (ჯგუფი 2ა, 2ბ), და დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით (ჯგუფი 3ა, 3ბ).

დადგენილია, რომ პერიფერიული სისხლის ერითროციტების კატალაზას აქტივობა პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება (საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს - 14%-ით ქალებში, 12%-ით მამაკაცებში; მძიმე პაროდონტიტის დროს) საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.

დიაბეტით დაავადებული პაციენტების პაროდონტიტის, როგორც მსუბუქი, ასევე მძიმე ფორმის დროს 39%-ით იზრდება დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებთან შედარებით, რომლებსაც არ ჰქონდათ პაროდონტიტი.

ცხრილი 6

სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) პერეფერიული სისხ;ის ერითროციტებში კატალაზას აქტივობა

ჯგუფები		კატალაზას აქტივობა
ჯანმრთელი პირები	ქალი	0.55±0.03
	მამაკაცი	0.58±0.03
დიაბეტი	ქალი	0,55±0.05
	მამაკაცი	0,55±0.03
პაროდონტიტი (საშუალო სიმძიმის)	ქალი	0.63±0.08*
	მამაკაცი	0,65±0.09*
პაროდონტიტი მძიმე	ქალი	0.68±0.08*
	მამაკაცი	0,67±0.09*
დიაბეტი + პაროდონტიტი (საშუალო სიმძიმის)	ქალი	0,9±0.05* **
	მამაკაცი	0,84±0.09* **
დიაბეტი + პაროდონტიტი (მძიმე)	ქალი	0,88±0.06* **
	მამაკაცი	0.89±0.09* **

*-სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები კონტროლთან შედარებით ($p<0.001$)

** --სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები დიაბეტთან შედარებით ($p<0.001$)

3.10. პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში თავისუფალი *NO*-ს შემცველობა დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში

ცხრილში 7 მოყვანილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში თავისუფალი NO-ს შემცველობის ცვლილებები დიაბეტი ტიპი 1-ის დაავადებულ პაციენტებში. ცხრილში 7 მოყვანილი შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში ***NO***-ს შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

ცხრილი 7

პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში თავისუფალი *NO*-ს შემცველობა დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში

ჯგუფები		***NO***-ს შემცველობა
ჯანმრთელი პირები	ქალი	0,75±0.01
	მამაკაცი	0,70±0.01
დიაბეტი	ქალი	0,71±0.01
	მამაკაცი	0.70±0.01

- სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები კონტროლთან შედარებით ($p<0.005$)

3.11. პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში თავისუფალი *NO*-ს შემცველობა პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში დიაბეტის ფონზე და დიაბეტის გარეშე

ცხრილში 8 მოყვანილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში თავისუფალი NO-ს შემცველობის ცვლილებები სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში, განვითარებულ დიაბეტის ფონზე (ჯგუფი 3ა, 3ბ) და მის გარეშე (ჯგუფი 2ა, 2ბ).

ცხრილში 8 მოყვანილი შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს NO-ს შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ ივვლება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით; მძიმე პაროდონტიტის დროს NO-ს შემცველობა 11%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.

დიაბეტით დაავადებული პაციენტების პაროდონტიტის, როგორც საშუალო სიმძიმის, ასევე მძიმე ფორმის დროს NO-ს შემცველობა 23%-ით იზრდება დიაბეტისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებლებთან შედარებით.

ცხრილი 8

პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების (დიაბეტის ფონზე და დიაბეტის გარეშე) პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში თავისუფალი NO-ს შემცველობა

ჯგუფები		NO-ს შემცველობა
ჯანმრთელი პირები	ქალი	0,75±0.01
	მამაკაცი	0,70±0.01
დიაბეტი	ქალი	0,71±0.01
	მამაკაცი	0.70±0.01
პაროდონტიტი საშუაო სიმძიმის	ქალი	0,73±0.02
	მამაკაცი	0,74±0.02
პაროდონტიტი მძიმე	ქალი	0.78±0.08*
	მამაკაცი	0,77±0.09*
დიაბეტი + პაროდონტიტი (საშუალო სიმძიმის)	ქალი	0,9±0.05* **
	მამაკაცი	0,84±0.09* **
დიაბეტი + პაროდონტიტი (მძიმე)	ქალი	0,88±0.06* **
	მამაკაცი	0.89±0.09* **

- სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები კონტროლთან შედარებით ($p<0.005$)

  ** --სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები დიაბეტთან შედარებით ($p<0.001$)

3.12. ციტოკინების ბალანსი დიაბეტით დაავადებული პაციენტების სისხლში

ცხრილში 9 მოყვანილია ციტოკინების შემცველობა ჯანმრთელი და დიაბეტის მქონე პაციენტების სისხლში.

კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემები მოწმობენ სისხლში საკვანძო პროანთებითი ციტოკინების (TNF-α, IL-2, IL-10) შემცველობის მაღალი ვარიალობის შესახებ, როგორც ჯანმრთელი, ასევე დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში. ჩვენ კვლევებში სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები ციტოკინებს შემცველობას შორის ჯანმრთელ და დიაბეტით დაავადებულ პირებში გამოვლენილი არ იყო.

ცხრილი 9

ციტოკინების შემცველობა დიაბეტით დაავადებული პაციენტების სისხლში

ჯგუფები	IL-2 (პკ/მლ)	IL-10 (პკ/მლ)	TNF-α (პკ/მლ)
ჯანმრთელი (კონტროლი)	8,0±5,2	0,4±0,7	0,9±1,4
დიაბეტი	8,5±5,2	0,6±0,8	1,2±1,5

*- სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით ($p<0.05$)

3.13. ციტოკინების ბალანსი პაროდონტიტით (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) დაავადებული პაციენტების სისხლში

ცხრილში 10 მოყვანილია ციტოკინების შემცველობა სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტების სისხლში? განვითარებულ დიაბეტის ფონზე (ჯგუფი 3ა, 3ბ) და მის გარეშე (ჯგუფი 2ა, 2ბ).

კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემებიდან გამომდინარეობს, რომ საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს პაციენტების სისხლში მკვეთრად იზრდება IL-10-ისა და TNFα-ს შემცველობა. მძიმე პაროდონტიტის დროს პაციენტების სისხლში იზრდება, როგორც IL-10-ის, TNFα-ს, ასევე IL-2-ის შემცველობა

დიაბეტის ფონზე მიმდინარე საშუალო და მძიმე პაროდონტიტის დროს პაციენტების სისხლში გამოვლინდა IL-2-ის, შემცველობის მომატება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით.

დიაგრამა 5-ზე ნაჩვენებია დამოკიდებულობა დიაბეტით დაავადებული პაციენტების სისხლში ანთების მარკერების, IL2, IL10, TNFα, შემცველობასა და პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს შორის. როგორც დიაგრამიდან, ჩანს, ციტოკონების შემცველობის მომატება შეიძლება განხილულიყოს როგორც პარადონტიტის განვიტარების მარკერს დიაბეტით დაავადებულ პაცოენტებში, მაგრამ ციტოკინების შემცველობა სისხლსი არ ასახავს პარადონტიტის სიმძიმეს. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ციტოკინების შემცველობა სისხლში მატულობს პაროდონტიტის დამძიმებასთან ერთად, მაგრამ არ არის დამოკიდებული პარადონტიტის ხარისხზე.

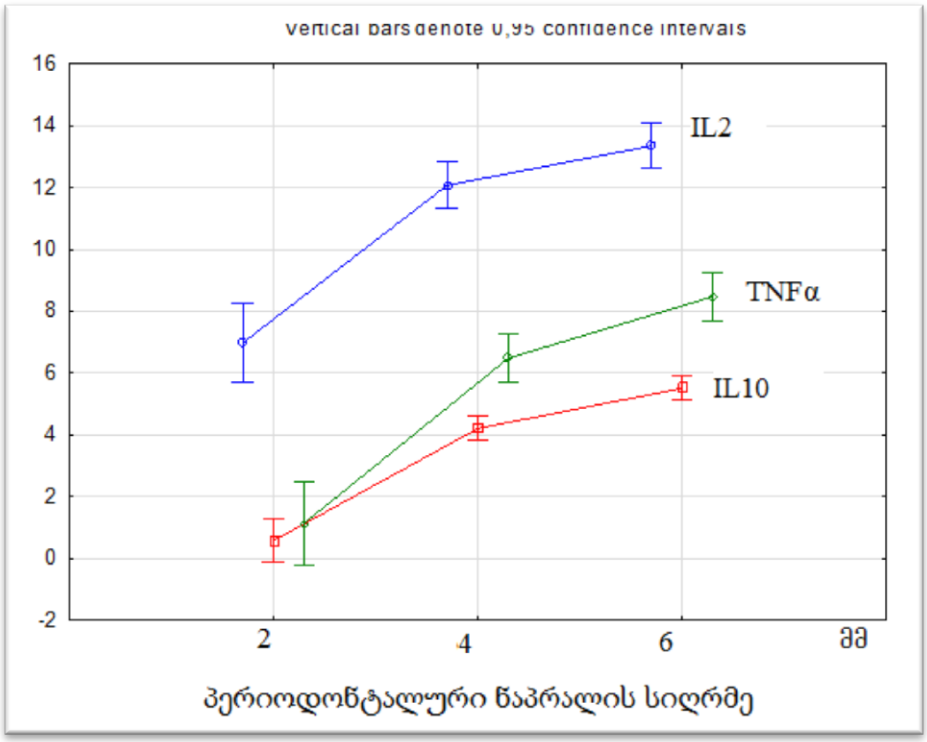
მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ზემოთ შესწავლილი პარამეტრები განსაზღვრავენ მხოლოდ პაროდონტიტის არსებობას და არ არიან მიზეზობრივ კავშირში მის დამძიმებასთან.

ცხრილი 10

ციტოკინების ბალანსი პაროდონტიტით (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) დაავადებული პაციენტების სისხლში

ჯგუფები	IL-2 (პკ/მლ)	IL-10 (პკ/მლ)	TNF-α (პკ/მლ)
ჯანმრთელი პირები	8,1±5,8	0,8±0,9	0,4±1,5
დიაბეტი	12,0±5,2	0,4±0,7	0,9±1,4
პაროდონტიტი საშუალო სიმძიმის	15,6±6,2	3,7±2,6*	8,5±6,3
პაროდონტიტი მძიმე	18,6±6,2*	3,9±2,0*	8,0±8,1
დიაბეტი + პაროდონტიტი (საშუალო სიმძიმის)	13,4±3,4	3,4±2,1*	6,5±8,3
დიაბეტი + პაროდონტიტი (მძიმე)	16,8±7,8	4,1±2,4*	9,4±7,2

*- სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით ($p<0.05$)



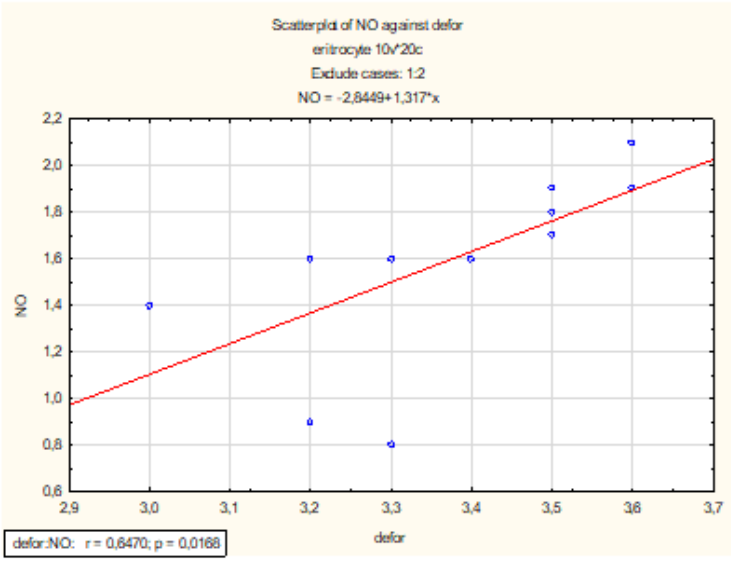
დიაგრამა 5

დამოკიდებულება დიაბეტით დაავადებული პაციენტების სისხლში IL2, IL10, TNFα შემცველობასა და პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს შორის.

3.14. დამოკიდებულება ერითროციტების დეფორმაბელობასა და NO-ს შემცველობის ამსახველ მაჩვენებლებს შორის სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) სისხლში

სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლის ფუნქციური მდგომარეობის ამსახველ პარამეტრების ჩატარებული კორელაციური ანალიზის შედეგად ჩვენ მიერ გამოვლენილია სტატისტიკურად სარწმუნო დადებითი კორელაცია პერეფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობასა და სისხლში NO-ს შემცველობას შორის (r = 0,6470; p = 0,168 დიაგრამა 6).

კვლევის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ პაროდონტიტით (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობა ქვეითდება, ხოლო თავისუფალი NO-ს შემცველობა იზრდება პაროდონტიტის სიმძიმის ზრდასთან ერთად. შესაბამისად, არსებობს კორელაცია პაციენტების სისხლში ერითროციტების დეფორმაბელობასა და NO-ს შემცველობას შორის.



დიაგრამა 6

დამოკიდებულება ერითროციტების დეფორმაბელობასა და NO-ს შემცველობას შორის სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლში

3.15. ანთრანილის მჟავა, როგორც პაროდონტიტის მარკერი დიაბეტის ფონზე მიმდინარე პარადონტიტით დაავადებულ პაციენტებში

დიაგრამა 7-ზე ნაჩვენებია დამოკიდებულება პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმესა და პაროდონტიტის სიმძიმეს შორის დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში. შედეგების ანალიზიდან კავშირი პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმესა და დიაბეტის სიმძიმეს შორის არ იკვეთება.

დიაგრამა 8 – ნაჩვენებია დიაბეტით დაავადებული პაციენტების ნერწყვში ანთრანილის მჟავას შემცველობასა და პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს შორის. სტატისტიკური ანალიზის საფუძველზე არ გამოვლინდა ნერწყვში ანთრანილის მჟავას შემცველობის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები პაროდონტიტის სხვადასხვა სიმძიმის (აგრეთვე დიაბეტის სხვადასხვა სიმძიმის) პაციენტებში, მაგრამ დადგინდა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ზემოაღნიშნული მაჩვენებელს დიაბეტით დაავადებული ჯანმრთელი პირის ღრუს მქონე და სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტის მქონე პირებში. აქედან გამომდინარეობს, რომ ანთრანილის მჟავა (მისი შემცველობა ნერწყვში) არ შეიძლება იყოს გამოყენებული პაროდონტიტის სიმძიმის მარკერად, თუმცა ცალსახად ასახავს პაროდონტის ქსოვილებში ანთების განვითარებას.

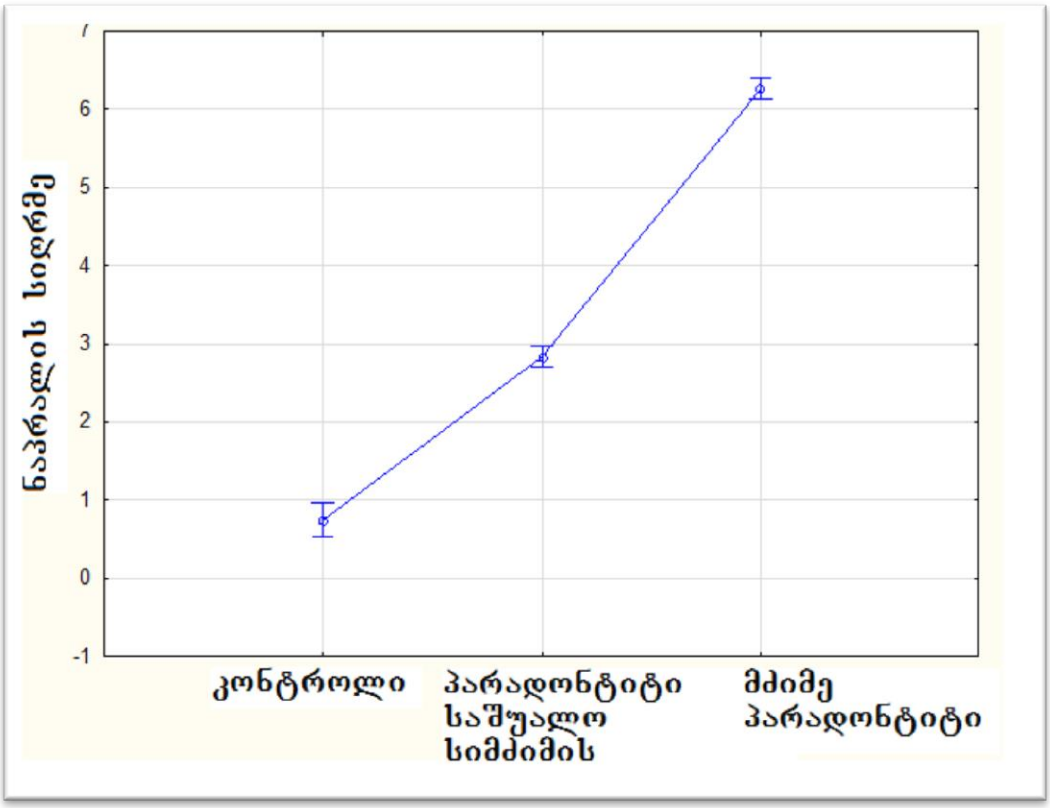
ცხრილში 11 – ნაჩვენებია კორელაციური ანალიზის შედეგები პაროდონტიტის სიმძიმის ამსახველი პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს, სისხლში IL2, IL10, TNFα შემცველობასა და ნერწყვში ანთრანილის მჟავას კონცენტრაციას შორის. როგორც კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმე (ყველა ჯგუფისათვის) კორელირებს IL2 და TNFα-ს შემცველობასთან სისხლში და ანთრანილის მჟავას შემცველობასთან ნერწყვში. არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმესა და სისხლში IL10-ის შემცველობას შორის (ამასთანავე, არ ფიქსირდება კორელაცია TNF-სა და IL2-ს შორის), რაც მეტყველებს იმის შესახებ, რომ არ არსებობს უშუალო მიზეზ-

შედეგობრივი კავშირში IL10-სა და პაროდონტიტის სიმძიმეს შორის (ამ ციტოკინის ცვლილებები სავარაუდოდ განპირობებულია IL2-ის ცვალებადობით).

ამავე დროს ნერწყვში ანთრანილის მჟავას შემცველობა კორელირებს, როგორც TNF-α-, ასევე IL2-თან. შესაბამისად, ანთრანილის მჟავას მატება შეიძლება განხილულ იქნას, როგორც პათოგენეზის ორი დამოუკიდებელი ჯაჭვის (TNFα და IL2) გამშვები მექანიზმი (ანუ, ანთრანილის მჟავას ტრიგერული ხასიათი გააჩნია).

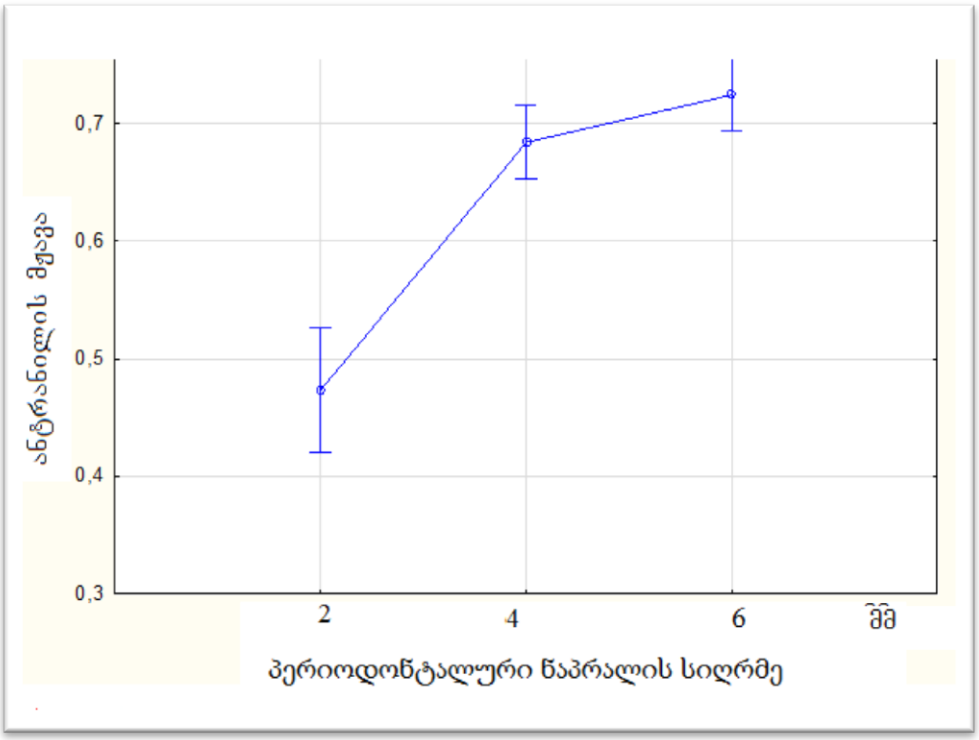
დასკვნა:

- ანთების მარკერები, TNFα, IL10 და IL2, სისხლში განსაზღვრავენ მხოლოდ პაროდონტიტის სიმძიმეს და არ არიან მიზეზობრივ კავშირში დიაბეტთან.
- ანთრანილის მჟავა (მისი შემცველობა ნერწყვში) არ შეიძლება იყოს გამოყენებული პაროდონტიტის სიმძიმის მარკერად, თუმცა ცალსახად ასახავს პაროდონტიტის არსებობას.
- ანთრანილის მჟავას მატება შეიძლება განხილული იქნას, როგორც პათოგენეზის ორი დამოუკიდებელი ჯაჭვის (TNFα და IL2) გამშვები მექანიზმი (ანუ, ანთრანილის მჟავას ტრიგერული ხასიათი გააჩნია).



დიაგრამა 7

დამოკიდებულება პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმესა და პაროდონტიტის სიმძიმეს შორის დიაბეტის ფონზე მიმდინარე პარადონტიტით დაავადებულ პაციენტებში



დიაგრამა 8

დამოკიდებულება დიაბეტის ფონზე მიმდინარე პარადონტიტით დაავადებული პაციენტების ნერწყვში ანთრანილის მჟავას შემცველობასა და პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს შორის.

განსჯა

პაროდონტიტის დროს პირის ღრუს ქსოვილების ქრონიკული ანთებისა და ძვლოვანი ქსოვილის განლევის მექანიზმებში წამყვანი რგოლი ენიჭება გენერალიზებულ ბაქტერიულ ინფექციას. დაავადების სიმძიმე კორელირებს პერიოდონტალურ ჯიბეში კოლონიზირებული ფლორის ხარისხობრივ და რაოდენობრივ მახასიათებლების ცვლილებებით. ამ დროს მასპინძელ ორგანიზმში მიკრობული ინფექციის საპასუხოდ განვითარებული ლოკალური და სისტემური დაცვითი რეაქციების მიმართულება და ინტენსივობა განისაზღვრება პაციენტის გენომისა და გარემოს ფაქტორების ურთიერთქმედებით. აქედან გამომდინარე პაროდონტიტის განვითარებისას მნიშვნელოვანია პირის ღრუს ქსოვილებში ლოკალური და, ასევე მთელი ორგანიზმში მიმდინარე დაცვითი მექანიზმების მიმართულება და სიძლიერე.

დიაბეტი პირის ღრუს ინფექციების განვითარების ერთ-ერთ ხელშემწყობ ფაქტორს წარმოადგენს (Dorko E, 2001). დიაბეტის გართულებათა შორის სისხლძარღვოვან დარღვევებს მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია. პირის ღრუს ქსოვილებში ეს ვლინდება შემაერთებელ ქსოვილში სისხლძარღვების არარეგულარული განაწილებით და დეგენერაციული ცვლილებებით, კაპილარების ბაზალური მემბრანის გათხელებით (შესაძლოა გლიკოპროტეიდური ნაერთების ჩალაგების გამო), რაც ხელს უშლის ჟანგბადის დიფუზიას და ტოქსიკური მეტაბოლიტების ელიმინაციას და ფიზიოლოგიური წონასწორობის დარღვევას, ადაპტაციურ-კომპენსატორული რეაქციების დაქვეითებას, მიკრობული ინფექციის გენერალიზაციას და პაროდონტის ქსოვილების დაზიანებას განაპირობებს. სტაბილური ჰიპერგლიკემია ქრონიკული დიაბეტის დროს გლიკირების საბოლოო პროდუქტები ანთებითი პროცესების სტიმულაციას, ვასკულური განვლადობის ზრდას, კოლაგენური ფიბრების ატროფიას და დემინირალიზირებული შემაერთებელი ქსოვილისა და ძვლების დაჩქარებულ დაზიანებას უწყობს ხელს. მაშასა-

დამე, დიაბეტით ინდუცირებული სისხლძარღვოვანი დაზიანებები პაროდონტის პათოლოგიების განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს.

წარმოდგენილ ნაშრომში ჩვენ მიზნად დავისახეთ ღრძილის ქსოვილებში მეტაბოლური პროცესების დარღვევების თავისებურებების შესწავლა დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში პარადონტიტის განვითარების დროს. შესწავლილი იქნა სხვადასხვა სიმძიმის (საშუალო სიმძიმის, მძიმე) პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში (დიაბეტი ტიპი 1-ის ფონზე და მის გარეშე) სისხლისა და ნერწყვის რედოქს-ბალანსის მაჩვენებლები, სისხლში პრო- და ანტიანთებითი ციტოკინების (Il-2, IL-10, TNFά) შემცველობა, ნერწყვში ანთრანილური მჟავას შემცველობა.

პაციენტების პირის ღრუს ქსოვილების კლინიკური შეფასების მიზნით ვადგენდით რა, ღრძილების მდგომარეობას (ანთების არსებობა, მისი ინტენსივობა, ფერი, შეშუპება, ჰიპერტროფია, ღრძილებიდან სისხლდენა, წყლულების არსებობა, რეაქცია ტკივილზე და სხვ.), კბილების მორყევის ხარისხს, ყელის გაშიშვლებას, ვსაზღვრავდით სისხლდენის ხარისხს. კლინიკური მაჩვენებლების ობიექტური შეფასების მიზნით ვიყენებდით ჰიგიენურ, გინგივიტის და პაროდონტულ ინდექსებს, ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური მორჩების ობიექტური შეფასების მიზნით ორთო-პანტომოგრამა). მიღებული მონაცემები შევადარეთ პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირების და დიაბეტით დაავადებულების (პირის ღრუში ცვლილებების გარეშე) ანალოგიურ მაჩვენებლებს.

მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზის საფუძველზე გამოვლინდა კორელაციები ღრძილის ქსოვილში ანთებითი პროცესების ინტენსივობას, სისხლისა და ნერწყვში შესწავლილ პარამეტრების მნიშვნელობებს, პაროდონტიტის სიმძიმესა და დიაბეტის არსებობას შორის.

ადგილობრივი სტატუსის მაჩვენებლების კლინიკური გამოკვლევების ანალიზმა გვიჩვენა, რომ დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში (გლუკოზის დონე ჭამის შემდეგ შეადგენდა 11.6-11.9 mM) (ჯგუფი 1) ჰიგიენური ინდექსი შეადგენდა 3.25-ს, ხოლო პრაქტიკულად ჯანმრთელ პარონდოტის პირებში (ჯგუფი 4) ჰიგიენური ინდექსი შეადგენდა 1.25-ს, ხოლო პაროდონტული და გინგივიტის ინდექსი 4-ის ტოლი იყო.

დიაბეტი ტიპი 1-ით დაავადებულ პაციენტებში გენერალიზებული პაროდონტიტის განვითარებისას (ჯგუფი 2) უჩიოდნენ კბილების წმენდისა და მკვრივი საკვების მიღების დროს მკვეთრად გამოხატულ სისხლდენას, უსიამოვნო სუნს პირის ღრუდან, კბილებზე ტემპერატურული და ქიმიური ზემოქმედების დროს მომატებულ მგრძნობელობას, ღრძილების ფერისა და კონტურების შეცვლას, კბილის ყელის გაშიშვლებას და კბილების მორყევას. ობიექტურად ვლინდებოდა კბილთაშუა დვრილების მკვეთრად გამოხატული ციანოზი, ღრძილის დვრილების შეშუპება, მათი ინფილტრაცია და გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნა. აღინიშნებოდა კბილის ნადებები, ღრძილზედა და ღრძილქვეშა ქვები, ღრძილის დვრილისა და ღრძილის კიდის კონტურების მოშლა. ღრძილი შეხებისას იყო სისხლმდენი, პაროდონტული ჯიბის სიღრმე 5 მმ-ს აღწევდა, კბილების მორყევა გამოხატული იყო I და II ხარისხით.

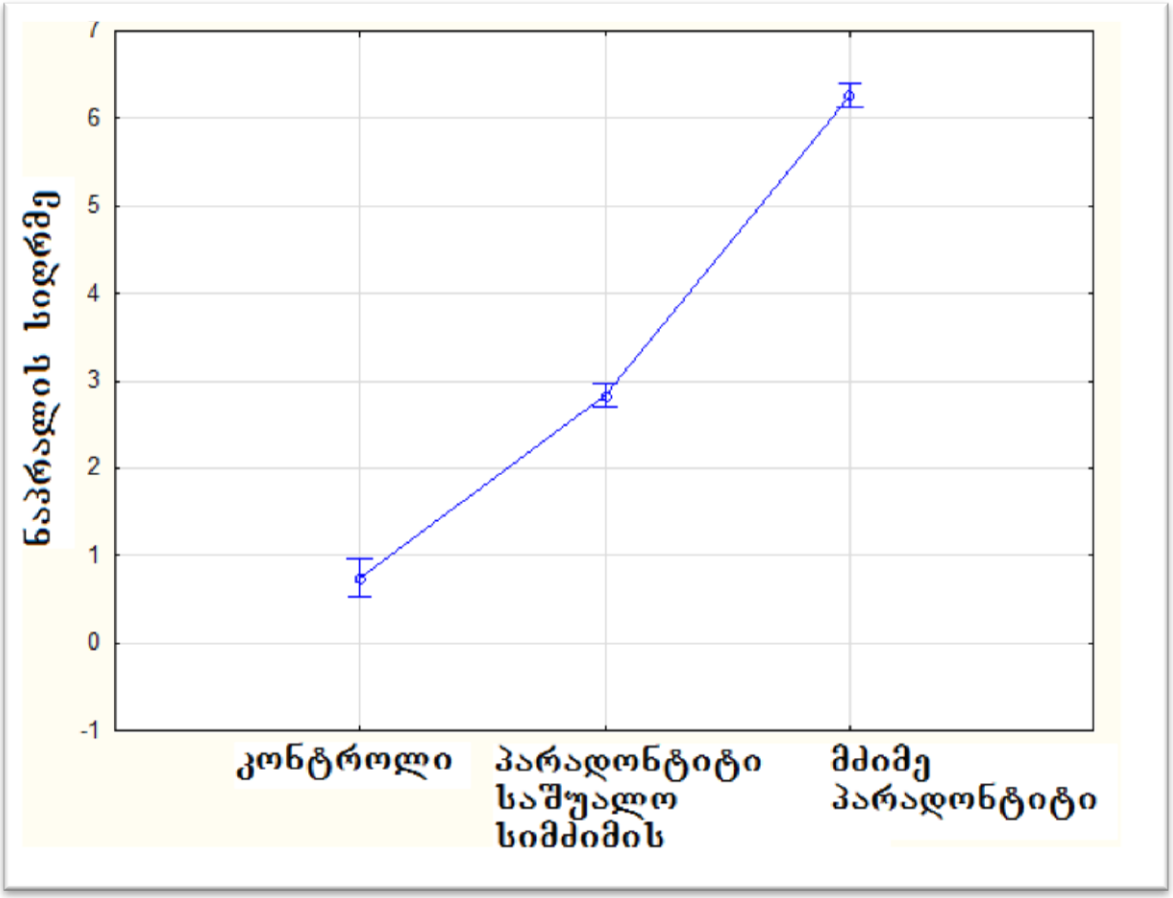
ორთოპანტომოგრამაზე ვლინდებოდა ზედა და ქვედა ყბის ალვეოლური ნაწილის არათანაბარი დესტრუქცია. საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტის დროს კბილთაშუა ძგიდეების შემცირება ფესვის სიგრძის 1/3-1/2-ზე და ოსტეოპოროზის უბნები, აქტიურ ფაზაში კი – ძგიდეების არამკვეთრი კონტურები, ხოლო პაროდონტიტის მძიმე ფორმის დროს კბილთაშუა ძგიდეების შემცირება ფესვის სიგრძის 1/2-ს აღწევდა.

პაციენტებში, რომლებშიც გამოვლინდა საშუალო სიმძიმის ქრონიკული გენერალიზებული პაროდონტიტი (დიაბეტის გარეშე), როგორც საშუალო სიმძიმის, ასევე მძიმე პაროდონტიტის სურათი ნაკლებად გამოკვეთილი იყო: უჩიოდნენ კბილების წმენდისა და მკვრივი საკვების მიღების დროს მკვეთრად გამოხატულ სისხლდენას, უსიამოვნო სუნს პირის ღრუდან, კბილებზე ტემპერატურული და ქიმიური ზემოქმედების დროს მომატებულ მგრძნობელობას, ღრძილების ფერისა და კონტურების შეცვლას, კბილის ყელის გაშიშვლებას და კბილების მორყევას (სურათი 5).

ობიექტურად ვლინდებოდა კბილთაშუა დვრილების მკვეთრად გამოხატული ციანოზი, ღრძილის დვრილების შეშუპება, მათი ინფილტრაცია და გრანულაციური

ქსოვილის წარმოქმნა. აღინიშნებოდა კბილის ნადებები, ღრძილზედა და ღრძილქვეშა ქვები, ღრძილის დვრილისა და ღრძილის კიდის კონტურების მოშლა.

სხვადასხვა სიმძიმის პარადონტიტით (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში კორელაციური ანალიზი ჩატარებული პაროდონტიტის სიმძიმესა და პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს შორის მოწმობს დადებითი კორელაციის არსებობის შესახებ პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმესა და პაროდონტიტის სიმძიმეს შორის; კორელაციური კავშირი პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმესა და დიაბეტს შორის არ გამოიკვეთა (დიაგრამა 8).



დიაგრამა 9

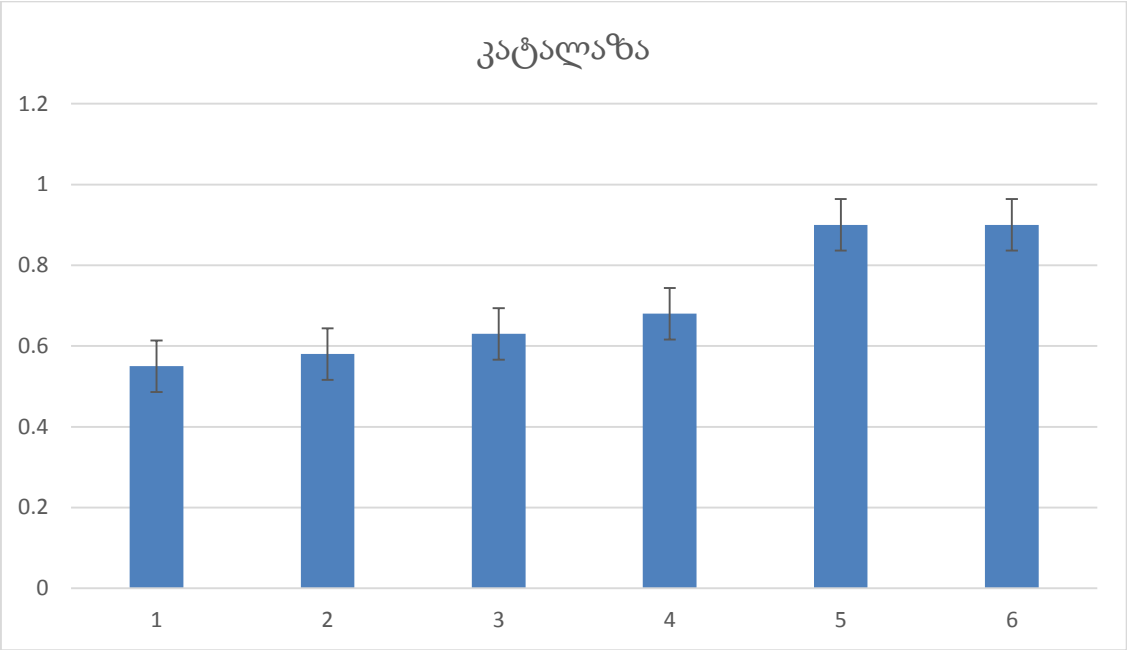
დამოკიდებულება პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმესა და პაროდონტიტის სიმძიმეს შორის დიაბეტით (სხვადასხვა სიმძიმის) დაავადებულ პაციენტებში

ცნობილია, რომ პაროდონტიტის დროს ინფექცია ლოკალიზდება არა მხოლოდ სამიზნე პირის ღრუს ქსოვილებზე, არამედ დაკავშირებულია პაციენტის ორგანიზმში მიმდინარე სისტემურ დარღვევებთან. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების ორგანიზმში ვლინდება ანთების მარკერების და რედოქს ბალანსის ამსახველი მაჩვენებლების ცვლილებები, რაც ორგანიზმში სისტემური ანთების განვითარებაზე მიუთითებს (Noack B, et al., 2001).

ჩვენი კვლევის პირველ ეტაპზე შევისწავლეთ სისხლში ანთების მაჩვენებლების (ანტიოქსიდანტური სისტემის აქტივობა, ციტოკინების TNFα, IL-2 და IL-10 შემცველობა) ცვლილებები სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე).

დიაგრამაზე 9-ზე მოყვანილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტულ მასაში ანტიოქსიდანტური ფერმენტის, კატალაზას, აქტივობის ცვლილებები პაროდონტიტით დაავადებულ (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე). დიაგრამიდან ჩანს, რომ დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებსი კატალაზას აქტივობა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება ჯანმრთელი პირებისათვის ამახასიათებელ მაჩვენებლებისაგან, საშუალო სიმძიმის და მძიმე პაროდონტიტის დროს სისხლის კატალაზას აქტივობა მნიშვნელოვნად არ იცვლება ნორმასტან სედარებით, მაგრამ დიაბეტის ფონზე განვიტარებული საშუალო სიმძიმის და მძიმე პარადონტიტის დროს კატალაზას აქტივობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ 63%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. კატალაზას აქტივობის ზრდა კორელირებს პაროდონტიტის სიმძიმესთან დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში და აღწევს განსაკუთრებულ მაღალ მაჩვენებლებს დიაბეტის ფონზე განვითარებული პაროდონტიტის დროს.

დიაბეტის ფონზე მიმდინარე მძიმე პაროდონტიტის დროს პაციენტების სისხლში გამოვლინდა ლიპოპეროქსიდების დაბალი ინტენსივობის ეპრ სიგნალები, რაც გენერალიზირებული ანთებითი პროცესის ოქსიდაციური სტრესის ინტენსიფიკაციაზე და მიუთითებს (დიაგრამა 10). აღნიშნული, დიაბეტის ფონზე განვიტარებული პარადონტიტის დროს ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელოვან ინტენსიფიკაციაზე მიუთითებს.

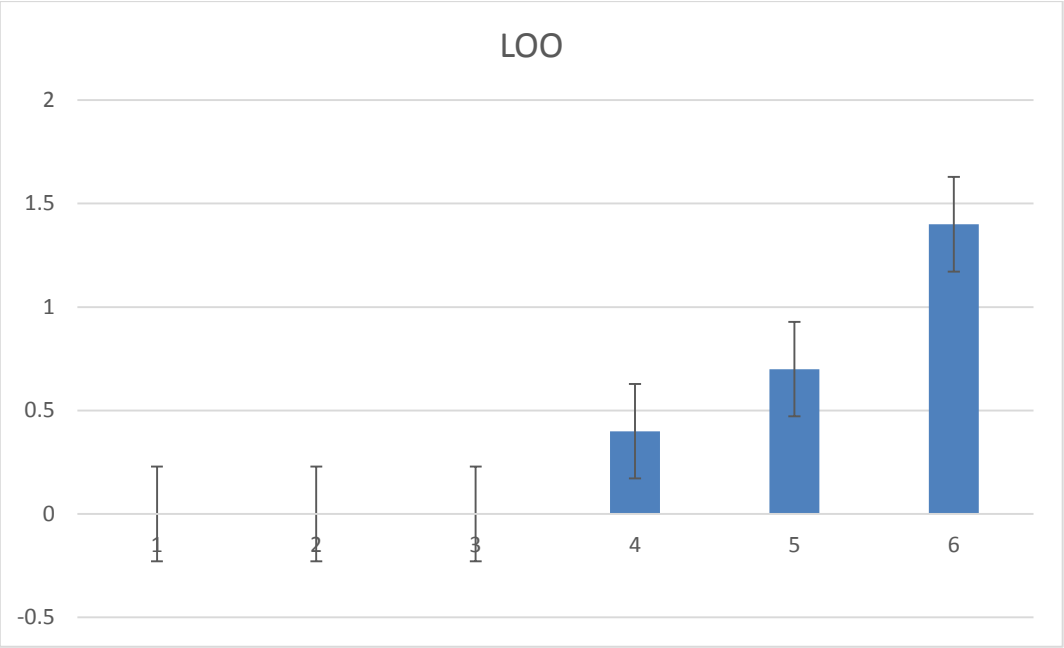


დიაგრამა 10ª

პერიფერიული სისხლის ერითროციტების კატალაზას აქტივობა დიაბეტით ფონზე მიმდინარე პარადონტიტით (სხვადასხვა სიმძიმის) დაავადებულ პაციენტებში

1 – კონტროლი, 2 – დიაბეტი, 3 – საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი, 4 – მძიმე პაროდონტიტი, 5 – დიაბეტი + საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი, 6 – დიაბეტი + მძიმე პაროდონტიტი

ცოცხალი ორგანიზმის იმუნური სისტემის ბალანსი მკაცრად რეგულირდება ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულების საშუალებით, წარმოქმნილი ანტიგენპრეზენტირებული უჯრედების და T ჰელპერებს (Th) მიერ, რომელთა შორის განსაკუთრებით აღსანიშნავია მარეგულირებელი ციტოკინები და ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთები (Mosmann TR, Sad S , 1996).



დიაგრამა 10ᵇ

დიაბეტით ფონზე მიმდინარე პარადონტიტით (სხვადასხვა სიმძიმის) დაავადებულ პაციენტების პერიფერიულ სისხლში ლიპოპეროქსიდების შემცველობა

1 – კონტროლი, 2 – დიაბეტი, 3 – საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი, 4 – მძიმე პაროდონტიტი, 5 – დიაბეტი + საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი, 6 – დიაბეტი + მძიმე პაროდონტიტი

ციტოკინები - იმუნური უჯრედების (მაკროფაგების/მონოციტების, დენდრული უჯრედების, ლიმფოციტების, ნეიტროფილების, ენდოთელური უჯრედების და ფიბრობლასტების) მიერ პროდუცირე-რებული მცირე ზომის პოლიპეპტიდებია, მახასიათებელი ანთებითი, მეტაბოლური და იმუნომოდულატორული აქტივობით. ციტოკინები ციტოკინების მაღალსპეციფიკურ რეცეპტორებთან ერთად კომპლექსურ სისტემას წარმოქმნიან, რომელიც ციტოკინებს შორის დადებითი და უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმების საშუალებით მკაცრად კონტროლირდება სხვადასხვა ბიოლოგიური რეგულატორული სისტემებს მიერ. ამავე დროს ციტოკინები რედოქს-, ან სხვა ფაქტორების მიმართ მგრძნობიარე შუალედური ჯაჭვების საშუალებით ზემოქმედებას ახდენს ბირთვული ფაქტორების აქტივობაზე,

სასიგნალო მოლეკულების ექსპრესიის ინტენსივობაზე და მონაწილეობს მთელი ორგანიზმის მეტაბოლიზმის მართვის პროცესში.

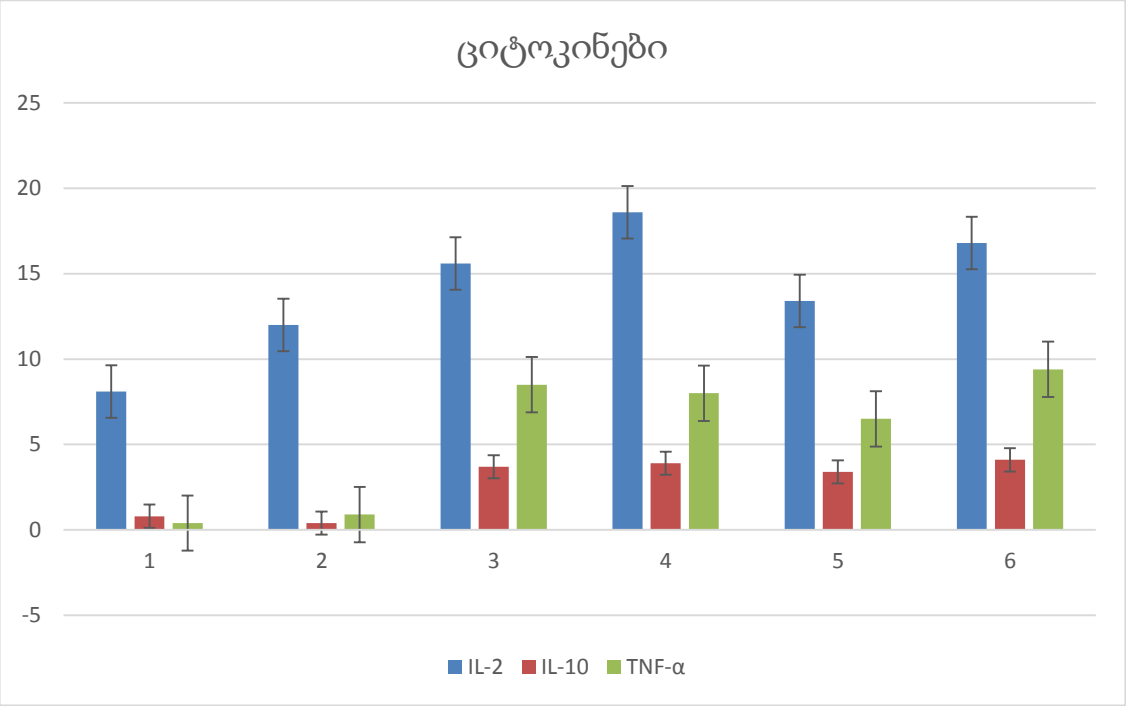
მრავალი კვლევებით ნაჩვენები იქნა რომ უჯრედული იმუნიტეტის ამსახველ მარკერებს მიეკუთვნება Th1 იმუნურ პასუხში მონაწილე ციტოკინები (მაგალითად, IL-12, IL-1β, IFN-γ, IL-6 და TNF-α) (Mogi M, et al. 1999; Belardelli F, et al., 2003), მაშინ როდესაც Th2 იმუნური პასუხის განვითარებაში მონაწილე ციტოკინები (IL-4, IL-5 და IL-10) აწარმოებენ ჰუმორული იმუნიტეტის რეგულაციას B უჯრედების მიერ წარმოქმნილი ზრდის და დიფერენციაციის ფაქტორების მონაწილეობით (Belardelli F, et al., 2002). ციტოკინები წარმოქმნილი Th1 და Th2 უჯრედების მიერ განსხვავებული ფენოტიპის უჯრედებში იწვევენ დიფერენციაციის ინჰიბიციას და ეფექტორული ფუნქციები მოდიფიკაციას (ასე, მაგალითად, IL-10 აინჰიბირებს Th1 ციტოკინების სინთეზს. IL-4 უზრუნველყოფს პრაანთებითი ციტოკინების სინთეზის სუპრესიას, IL-1 და TNF-α-ს ჩათვლით, ქსოვილის დესტრუქციას, ძვლის რეზობციას და მატრიქსის მეტალოპროტეაზებისა და პროსტაგლანდინ E2-ის წარმოქმნას (Yucel-Lindberg T, Nilsson S, Modeer T., 1999)).

დიაგრამა 11-ზე მოყვანილია პერიფერიულ სისხლში ციტოკინების (TNFα, IL-2 და IL-10) შემცველობა პაროდონტიტით დაავადებულ (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში. დიაგრამიდან ჩანს, რომ დიაბეტის, პარადონტიტის (დიაბეტის გარეშე), ასევე დიაბეტის ფონზე განვიტარებული პაროდონტიტის დროს სისხლში მკვეთრად იზრდება IL-2-ის შემცველობა. აღნიშნული მიუთითებს ამ ანთების მარკერის არასპეციფიკურობაზე დაავადების (ლოკალური და სისტემური ანთებითი პროცესის) მიმართ.

IL-10-ისა და TNFα-ს დონე საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების სისხლში იყო ძალიან დაბალი და რჩებოდა ამ დონეზე დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში; პაროდონტიტის დროს (მიმდინარე დიაბეტის ფონზე და დიაბეტის გარეშე) სისხლში ვლინდება IL-10-ის და TNFα-ს შემცველობის მკვეთრი მომატება. ამსთან, IL-10-ის და TNFα-ს შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდება საშუალო სიმძიმის და მძიმე (დიაბეტის გარეშე) პაციენტების სისხლში, მაგრამ განსაკუტრებით მარალია დიაბეტის ფონზე განვიტარებული მძიმე პარადომტიტის დროს.

აღნიშნული გვაძლევს საშუალებას განვიხილოთ სისხლში IL-10-ის და TNFα-ს შემცველობის ცვლილებები (მომატება), პარადონტიტის განვითარების პრედიკტორის და, აგრეთვე, დაავადების სიმძიმის ამსახველი მარკერის როლში.

-



დიაგრამა 11

დიაბეტით ფონზე მიმდინარე პარადონტიტით (სხვადასხვა სიმძიმის) დაავადებულ პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტების ციტოკინების შემცველობა

1 – კონტროლი, 2 – დიაბეტი, 3 – პაროდონტიტი საშუალო სიმძიმის, 4 – მძიმე პაროდონტიტი, 5 – დიაბეტი + საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი, 6 – დიაბეტი + მძიმე პაროდონტიტი

TNF-α-ს ერთ-ერთი ძირითადი ქსოვილოვანი მონოციტ/მაკროფაგტა ციტოკინია. IL-2 წარმოიქმნება ძირითადად Th1 უჯრედების მიერ, ხოლო IL-10 - Th2 პოპულაციების მიერ. ციტოკინები მონაწილეობენ ორგანიზმში იმუნური რეაქციების რეგულაციაში, ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს ანთებითი პასუხის განვითარებაში, კერძოდ მათ შორის ბალანსით ცვლილებების გზით.

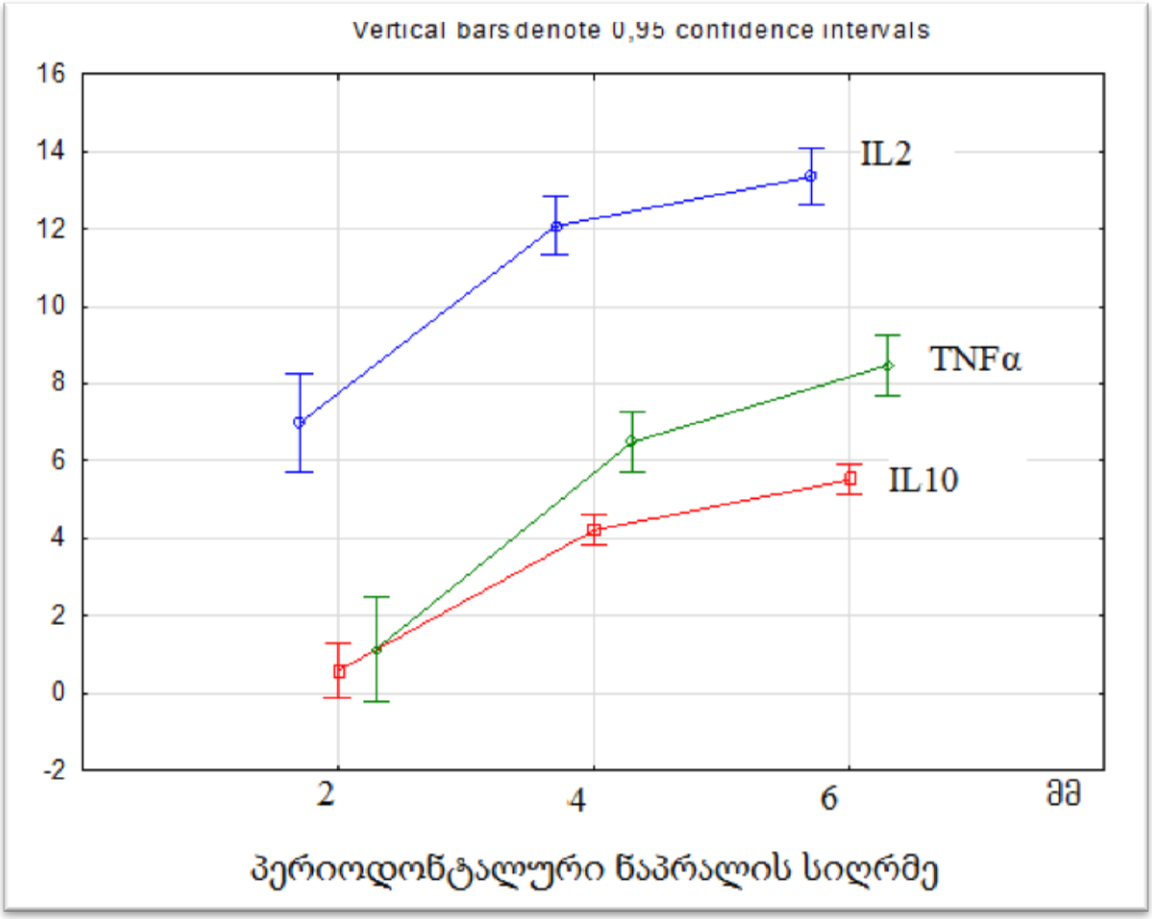
მაშასადამე, რედოქს-ბალანსის (ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობა, ლიოპეროქსიდები) და იმუნური (ციტოკინები) მარკერების ჩატარებული კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე დადგინდა, რომ პაციენტების სისხლში კატალაზას და IL2-ის შემცველობის ცვლილებები ასახავენ არასპეციფიკური ანთებითი რეაქციების ინტენსიფიკაციას (ეს პარამეტრები იზრდება როგორც დიაბეტის, ასევე პაროდონტიტის დროს), ხოლო IL10 და TNFα–ს ცვლილებები ასახავენ უშუალოდ პაროდონტიტის სიმძიმეს და შეიძლება მიეკუთვნებოდეს ანთების ინტენსივობის (პარადონტიტის სიმძიმის) ამსახველი სპეციფიკური მარკერების რიგს.

სისხლში ციტოკინების შემცველობის მაღალი ვარიალურობა ართულებს მათ სადიაგნოსტიკოდ გამოყენების შესაძლებლობას, ქმნის კვლევების პაციენტების დიდ პოპულაციებზე წარმოების აუცილებლობას. ამის მიუხედავად, ჩვენი კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე ჩვენ შეგვიძლია რეკომენდაცია გავუწიოთ პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში ციტოკინების პროფილის და მათ შორის ბალანსის ანალიზის ჩატარებას, და განვიხილოთ ეს პარამეტრები როგორც სისტემური ანთების მედიტორის როლში, ასევე დაავადების (პარადონტიტის) ადრეული დიაგნოსტიკისა და სიმძიმის რისკის დადგენის მიზნით.

ციტოკინების შესაძლო დიაგნოსტიკური და დაავადების სიმძიმის ამსახველი შესაძლებელი როლის შეფასების მიზნით ჩვენ ჩავატარეთ კორელაციური ანალიზი პაციენტების სისხლსი IL2, IL10, TNFα, შემცველობასა და პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს შორის. დიაგრამაზე 12-ზე ნაჩვენებია დამოკიდებულება პაციენტების სისხლში

ანთების მარკერების (ციტოკინების IL2, IL10, TNFα) და პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს შორის დიაბეტის ფონზე განვითარებული პარადონტიტის დროს.

როგორც კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, დიაბეტის ფონზე მიმდინარე პაროდონტიტის დამძიმებისას სისხლში იზრდება ციტოკინების შემცველობა.



დიაგრამა 12

დამოკიდებულება დიაბეტის ფონზე განვითარებული პარადონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლში IL2, IL10, TNFα შემცველობასა და პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს შორის.

ანთების კერაში ლოკალური სისხლისმიმოქცევა მნიშვნელოვან ზემოქმედებას ახდენს პროცესის გამოსავალზე. ამ თვალსაზრისით პირის ღრუს სისხლმომარაგების სისტემას განსაკუთრებული როლი ენიჭება. პირის ღრუს სისხლის მიმოქცევის სისტემის ფუნქციონირების ხარისხი და სისხლით მომარაგების ინტენსივობა ქსოვილებთან აუცილებელი მეტაბოლური სუბსტრატების მიწოდებას და ტოქსიკური ნაერტების გამოტანას, ასევე პროლიფერაციის და დიფერენციაციის პროცესების რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულება. სისხლის მომოქცევის დარღვევა და სისხლის ქსოვილებში არარეგულარული განაწილება სისხლძარღვების შევიწტოვების, კაპილარების ბაზალური მემბრანის გათხელების (მაგალითად, დიაბეტის დროს) შედეგად სამიზნე ქსოვილებში ტოქსიკური მეტაბოლიტების და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთებისა დაგროვებას, ანტების განვითარებას, მიკრობული ინფექციის გენერალიზაციას და პაროდონტის ქსოვილების დაზიანებას უწყობს ხელს.

სისხლის მიმოქცევის პროცესში მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ერითროციტებს. ერითროციტები აირების ტრანსპორტის გარდა არეგულირებენ სისხლის სიბლანტის, ზემოქმედებას ახდენენ ვასკულურ ტონუსზე და არტერიული წნევის მნიშვნელობაზე, ერითროციტები ახორციელებენ ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების და იმუნური კომპლექსების ტრანსპორტს, სპეციფიკური იმუნური პასუხის და აპოპტოზის მოდულაციას აქტივირებულ T უჯრედებში (Andrews DA, Low PS. 1999; Aoshiba K, Nakajima Y, Yasui S, Tamaoki J, Nagai A., 1999, Aoshiba K, et al., 1999; Fonseca AM, et al., 2001; Kameneva M.V, et al., 1998, Melder RJ, et al., 2000).

ქსოვილის ოქსიგენაციის პროცესში აქტიურო მონაწილეობის გამო ერითროციტების რეოლოგიური თვისებების ცვლილებები მნიშვნელოვანია სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესის პათოგენეზში. ერითროციტების რეოლოგიური თვისებები განისაზღვრება მათი მემბრანების შემადგენლობით და ვისკოზო-ელასტიკური თვისებებით. ერითროციტების მემბრანის მაღალი დეფორმაბელობა ახასიათებს, რაც განპირობებულია ციტოპლაზმის თხევდობით (არ გააჩნია ბირთვი, მიტოქონდიები და სხვა ორგანელები) და მემბრანის ლეპედურ

შემადგენლობით (უჯერი ფოსფოლიპიდების მარალი შემცველობა, ქოლესტეროლის დაბალი დონე), აგრეთვე სპეციფიკური მემბრანული ცილების სტრუქტურა, რომელიც მემბრანის მარალ ელასტიურობას განსაზღვრავს (Melder RJ, et al., 2000; Chien, S., 1987, Mohandas, N., and J. A. Chasis., 1993, Mohandas N. and P. G. Gallagher, 2008, Pasini EM, et al., 2006). ჩვენ შევისწავლეთ პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების შემცველობის და მოძრაობის უნარიანობის ცვლილებები პაროდონტიტით (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში.

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ დიაბეტით დაავადებულ პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანების შემადგენლობაში მცირდება დაბალი (18-22 კდა) მოლეკულური მასის მქონე ცილების შემცველობა ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელი შესაბამის პარამეტრებთან შედარებით (დიაგრამა 1). ერითროციტების მემბრანების შემადგენლობაში 18-22 კდა მასით ცილას მიეკუთვნება მემბრანის რეაქციული ლიზისის ინჰიბიტორი ცილა (MIRL) (ერითროციტების ანტიგენის CD59) (Ninomiya H, Stewart BH, Rollins SA, Zhao J, Bothwell AL, Sims PJ., 1992). MIRL ცილა – გლიკოზილ ფოსფოტიდილინოზიტოლ-შეკავშირებული მემბრანული გლიკოპროტე-ინია, რომელიც უზრუნველყოფს უჯრედების კომპლემენტ-ინდუცირებული ლიზისის ინჰიბიციას. ერიტროციტულ მემბრანებში ამ ცილის შემცველობის შემცირება განაპირობებს ერითროციტების ინტენსიურ ლიზისს. ანუ, დიაბეტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტულ მემბრანაში მემბრრანის რეაქციული ლიზისის ცილის MIRL (ერითროციტების ანტიგენი CD59) შემცველობის შემცირება ერიტროცოტების სტაბილობის დაქვეითებას უწყობს ხელს.

საშუალო სიმძიმის და მძიმე პაროდონტიტით დაავადებული (დიაბეტის გარეშე) პაციენტების პერიფერიულთა სისხლის ერითროციტების მემბრანების შემადგენლობაში ჩვენ გამოვავლინეთ ცილების მტელი სპექტრის (დაბალი (22 კდა) და მაღალი (55, 97, 200, 116 კდა) მოლეკულური მასით) შემცველობის ცვლილებები ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელი შესაბამის მაჩვენებლებთან შედარებით (დიაგრამა 2).

ერითროციტების მემბრანებში დაბალი მოლეკულური მასის ცილების ჯგუფს მიეკუთვნება მემბრანის რეაქციული ლიზისის ინჰიბიტორი ცილა (MIRL) (ერითროციტების ანტიგენი CD59) (22 კდა) (Ninomiya H, et al., 1992). ანუ, ამ ცილის შემცველობის შემცირება, როგორც ჩანს, დიამეტის გარდა დამახასიაებელი პაროდონტიტისათვისაც. ამ ცილის შემცველობის შემცირება განაპირობებს ერითროციტების სტაბილობის დაქვეითებას.

პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანებში დიდი მოლეკულური მასის (55, 97, 116, 200 კდა) მქონე ცილებს მიეკუთვნება 4.1R ზოლის (78 კდა), 4.2 ზოლის (72კდა, 100 კდა, 105 კდა), 3 ზოლის (90 - 100 კდა) ცილები და ანკირინი (200-215 კდა); ყველა ეს ცილა აქტიურად მონაწილეობს ერითროციტების მექანიკური სტაბილობის, დეფორმაბელობისა და ფორმის რეგულაციაში. შესაბამისად, ამ ცილების შემცველობის დაქვეითება ერითროციტების დეფორმაბელობის დაქვეითებას განაპირობებს და მიკროცირკულაციის მოშლის მიზეზი შეიძლება გახდეს.

მაშასადამე, პაროდონტიტით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანებში მცირდება მემბრანის რეაქციული ლიზისის ინჰიბიტორი ცილის (MIRL) და დიდი მოლეკულური მასის მქონე 4.1R ზოლის, მე-3 ზოლის ცილების და ანკირინის შემცველობა, რაც ერითროციტების მდგრადობის, მექანიკური სტაბილობის, დეფორმაბელობისა და ელასტიურობის დაქვეითებას და მიკროცირკულაციის დარღვევას განაპირობებს.

დიაბეტის ფონზე განვითარებული სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანების შემადგენლობაში ჩვენს მიერ გამოვლინილ იქნა, მთელი სპექტრი, როგორც დაბალი (22 კდა, 29- 45-კდა,), ასევე მაღალი (200, 116, 97, 55 კდა) მოლეკულური მასის მქონე ცილების შემცველობის შემცირება.

დიაბეტის ფონზე განვითარებული სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებულთა პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანების დაბალი მოლეკულური მასის მქონე ცილებს მემბრანის რეაქციული ლიზისის ინჰიბიტორი ცილა (MIRL) გარდა მიეკუთვნება სპექტრინი (25კდა), გლიკოფორინი (ან

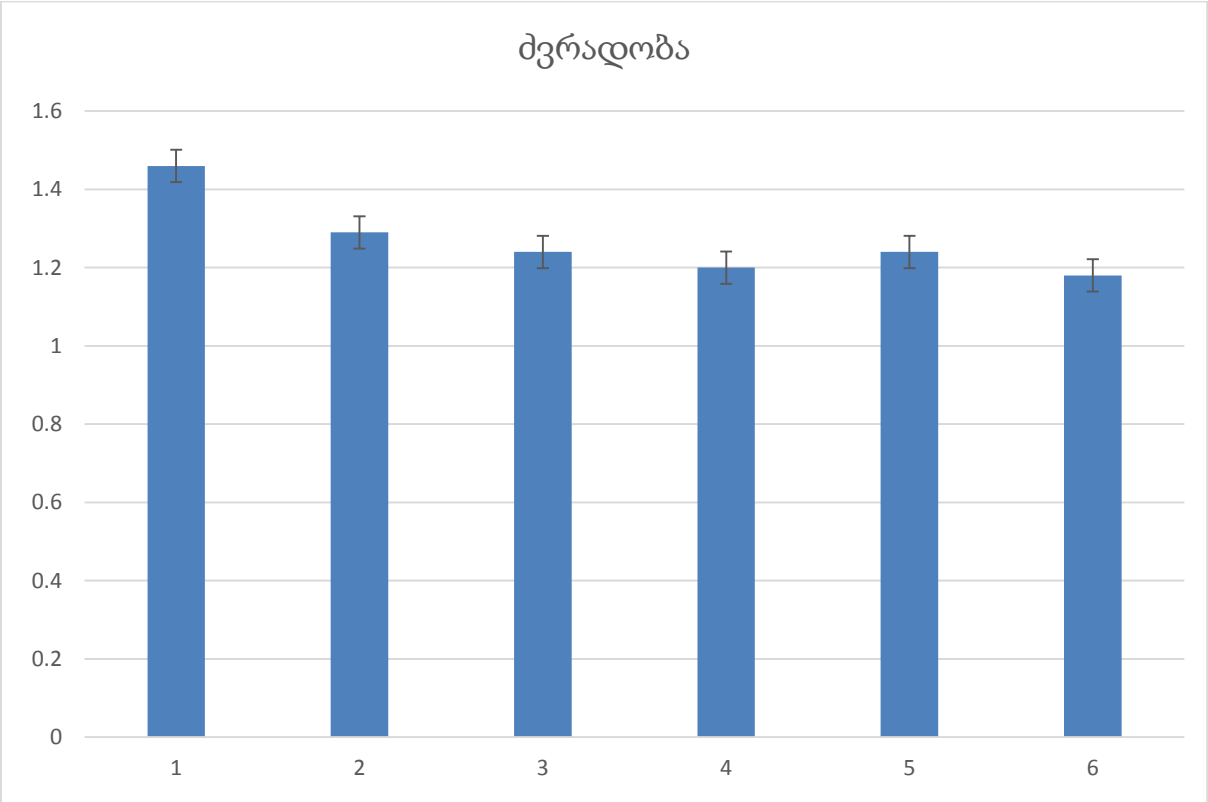
სიალოგლიკოპროტეინი) (25 კდა), ტროპომიოზინი (27 და 29 კდა) (ისინი შეადგენენ ერითრიცირული მემბრანის მასის 2%-ს (Yawata Y., 2003)), აქტინი (49კდა) და 4.9 ზოლის ცილა (48 კდა).

ერითროციტების მემბრანაში ციტოჩონჩხის ცილების კომპლექსი წარმოქმნის ფოსფოლიპიდურ ბიშრეში დრეკადულ სისტემას. ამ კომპლექსში სემავალი სპექტრინი, აქტინი, 4.9 ზოლის ცილა და 4.1R ცილა განსაზღვრავენ ერითროციტული მემბრანის ციტოჩონჩხის სტაბილობას და უზრუნველყოფენ ერიტროციტის მდგრადობას მექანიკური სტრესის პირობებში. სპექტრინის წაგრძელებული ტეტრამერული კომპლექსი განაპირობებს ერითრიციტული მემბრანის ელასტიურობას, ხოლო სპექტრინის დიმერებისა და სპექტრინ-აქტინ-4.1 ზოლის ცილას კომპლექსში შემავალი ცილები პასუხისგებელია ერითროციტული მემბრანის სტაბილობაზე. ერითროციტული მემბრანის აქტინის მოკლე ფილამენტები (ძაფების სიგრძე ~33-37 ნმ) განსაზღვრავენ ერითროციტების მემბრანული ციტოჩონჩხის ელასტიურობას და სტაბილობას, კონტროლს უწევენ ერითროციტების სიცოცხლისუნარიანობასა და ფუნქციებს. აღსანიშნავია, რომ ერითროციტული მემბრანის აქტინის მოკლე ფილამენტები ინარჩუნებენ სტაბილობას ერითროციტების მთელი სიცოცხლის განმავლობაში. ეითეოციტული მემბრანის შემადგემელი ტროპომიოზინი უზრუნველყოფს სპექტრინ-აქტინ-4.R ზოლის ცილის კომპლექსის მდგრადობას, ხოლო მისი განლევის შედეგად ადგილი აქვს ამ კომპლექსის მდგრადობის შესუსტებით და მემბრანის სტაბილობის შემცირებას (Xiuli An, et al.,, 2007).

ერითროციტულ მემბრანაში გლიკოფორინი C მჭიდროდ შეკაბშირებულია მე-3 ზოლის ცილასთან. გლიკოფორინში არსებული სიალაური მჟავის ნაშტები, მე-3 ზოლის ცილასთან და უარყოფითად დამუხტული გლიკოლიპიდებთამ ერთად ქმნიან ერითროციტული მემბრანის ზედაპირულ უარყოფით მუხტს, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ერითროციტების სისხლძარღვთა ენდოთელიუმთან და სისხლის სხვა ფორმიან უჯრედებთან ურთიერთქმედების რეგულაციაში (Telen M.J., 2005, Yawata Y., 2003).

დიაგრამა 13-ზე მოყვანილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის ცვლილებები დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე განვითარებული სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტის დროს. დიაგრამაზე მოყვანილი შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ პათოლოგიური პროცესის მიმდინარეობისას (სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტი, დიაბეტი და დიაბეტის ფონზე განვითარებული სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტი) ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობა მცირდება ჯანმრთელი პირებისათვის დამახასიათებელ მაჩვენებელთან შედარებით.

პრაქტიკული შედეგებიდან გამომდინარე, რომელიც დაგროვილია სამუშაო ჯგუფში 50 პაციენტის კლინიკური კვლევის შედეგად, ასევე დადგინდა, სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტის კორელაცია დიაბეტის მიმდინარეობის სიმძიმესთან და დაავადების მიმდიანრეობის ხანგრძლივობასთან. არ არის გამოვლენილი კორელაცია დიაბეtით დაავადებული პაციენტის ასაკს, სქესს და პაროდონტის დაავადების სიმძიმეს შორის.



დიაგრამა 13

პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული ძვრადობა

1 – კონტროლი, 2 – დიაბეტი, 3 – საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი, 4 – მძიმე პაროდონტიტი, 5 – დიაბეტი + საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი, 6 – დიაბეტი + მძიმე პაროდონტიტი

ამ პარამეტრის სტატისტიკურად სარწმუნო მგრძნობელობა დაავადების სიმძიმის მიმართ არ გამოვლინდა. ცილების ელექტროფორეზული მობილობა მცირდება ცილების ელექტრული მუხტის შემცირებასთან ერთად. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის დაქვეითება შეიძლება განპირობებული იყოს გლიკოფორინის შემცველობის დაქვეითებით (რაც დაფიქსურდა ჩვენს კვლევებში). გლიკოფორინის შემცველობის დაქვეითება მნიშვნელოვნად არ ცვლის ერითროციტების დეფორმაბელობის უნარს, არ მოქმედებს მათ ფორმაზე, მაგრამ მნიშვნელოვანად აისახება ერითროციტების ადჰეზიისა და თრომბები ფორმირების მექანიზმში (de Oliveira Sofia and Carlota Saldanha, 2010).

მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის ცვლილებები პირდაპირ კავშირშია მემბრანის სტრუქტურულ (სასიგნალო ცილების კონფორმაციის, ორიენტაციის შეცვლა) ცვლილებებთან და უზრუნველყოფენ უჯრედების პროლიფერაციის, სიცოცხლისუნარიანობის მოდიფიკაციას (Kaestnera L., Bernhardtb I., 2002; Verrier CS1, et al., 1997; Melder RJ, et al., 2000). პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანული ცილების უარყოფითი მუხტის შემცირება შეიძლება დაკავშირებული იყოს აგრეთვე მათ სტრუქტურაში შემავალი ამინომჟავური ნაშტების შემადგენლობისა, ან მათი პოლარობის ცვლილებებთან (არგინინი და ლიზინი ფიზიოლოგიურ პირობებში ატარებენ დადებით, ხოლო ასპარტატი, გლუტამატი – უარყოფით მუხტს). ერითროციტული მემბრანის უარყოფითი ზედაპირული მუხტი ხელს უშლის მათ შორის კომპლექსების წარმოქმნას, ერითროციტების ადჰეზიას სისხლძარღვთა ენდოთელიუმთან (Telen M.J., 2005, Y. Yawata, 2003).

დიაბეტით და პაროდონტიტით (დიაბეტის ტიპი 1-ის ფონზე და მის გარეშე) დაავადებულ პაციენტებში ჩვენ მიერ გამოვლენილია კორელაცია მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის დაქვეითებასა და პაროდონტიტის სიმძიმეს შორის, რაც შეიძლება განპირობებული იყოს გლიკოფორინის შემცველობის შემცირებით და ერითროციტების ენდოთელიუმთან ადჰეზიისა და მიკროცირკულაციის დარღვევას მიზეზი შეიძლება გახდეს.

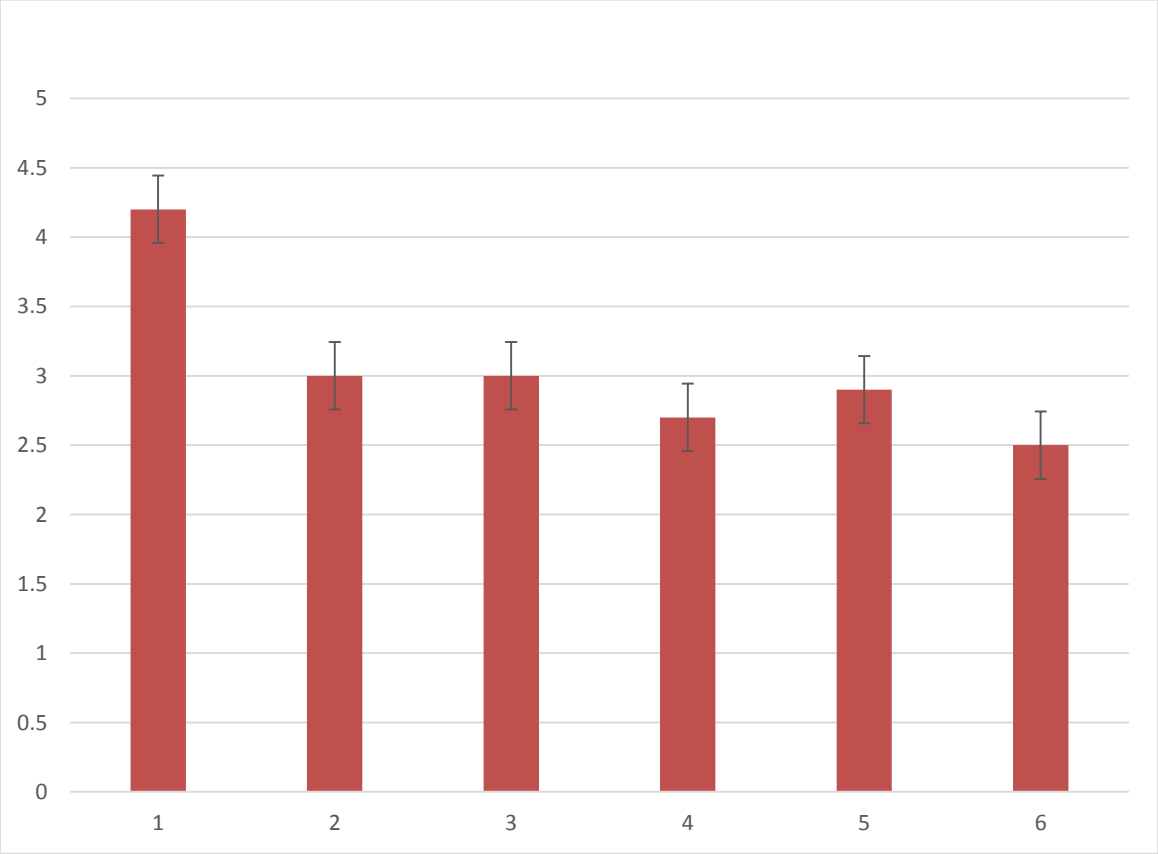
პაციენტებში, რომლებსაც დიაბეტის ტიპი 1-ის ფონზე გაუნვითარდათ სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტი, დაფიქსირდა მაღალი მოლეკულური მასის (200, 116, 97, 55 კდა) ცილეივანი ფრაქციის ხცედრიტი წილის შემცირება, ამ მოლეკულური მასის მქონე ცილებს მიეკუთვნება 4.1 (78 კდა), 4.2 (72 კდა), ზოლის ცილა, ადუცინი (იზოფორმები მასით 100 და 105 კდა), მე-3 ზოლის ცილა (90 – 100კდა) და ანკირინი (200-215 კდა).

ყველა ეს ცილა აქტიურად მონაწილეობს ერითროციტების მექანიკური სტაბილობის, დეფორმაბელობის და ერითროციტის ფორმის რეგულაციაში, ერიტროციტულ მემბრანებში ამ ცილების შემცველობის ცვლილებეი უკავშირდებაერიტროციტების დეფორმაბელობის დარღვევას.

მაშასადამე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ დიაბეტის ფონზე განვითარებული პაროდონტიტის დროს ერითროციტულ მემბრანებში ცილოვანი შემადგენლობის დარღვევები განსაკუთრებით ფართე მასშტაბით ხასიათდება: პარადონტიტსათვის დამახასიათებელი CD59, 4.1R ზოლის, მე-3 ზოლის ცილების და ანკირინის შემცველობის შემცირების გარდა დიაბეტის ფონზე განვიტარებული პარადონტიტის დროს გამოვლენილია სპექტრინის და ტროპომიოზინის შემცველობის შემცირება. აღნიშნული მეტყველებს დიაბეტის ფონზე მიმდინარე პაროდონტიტის დროს ერითროციტულ მემბრანების მდგრადობის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი დარღვევების, მათი ციტოჩონჩხის სტუქტურების დესტაბილიზაციის შესახებ. ამ პირობებში ერითროციტების ლიზისადმი მიდრეკილების ზრდასთან ერთად ქვეითდება უჯრედების დეფორმაბელობის უნარი, რაც ზრდის მათი დაზიანების, სისხლის სხვა უჯრედებისადმი, ან ენდოთელიუმისადმი ადჰეზიურობის ალბათობას და მიკროცირკულაციის მოშლას უწყობს ხელს.

დიაგრამა 14-ზე მოყვანილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობის მაჩვენებლებლების ცვლილებები დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე განვითარებული სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტის დროს. როგორც ჩვენი კვლევის შედეგების ანალიზიდან გამომდინარეობს, პერიფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობა შესწავლილი პათოლოგიების დროს (დიაბეტი, სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტი განვიტარებული დიაბეტის ფონზე და მის

გარეშე) მნიშვნელოვნად მცირდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. ერიტროციტების დეფორმაბელობა დამოკიდებულია ციტოპლაზმის დენადობაზე და მემბრანის მექანიკურ თვისებებზე, რომე;იც რეგულირდება, როგორც ლიპიდური ბიშრის ასევე ციტოჩონჩხის შემადგენლობის და კონფორმაციული ცვლილებების ფზით. ერითროციტების ნორმალური დეფორმაბელობის შენარჩუნება მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია უჯრედის მეტაბოლიზმის დონეზე (Melek Bor-Kucukatay, et al., 2002).



დიაგრამა 14

პერიფერიული სისხლის ერითროციტების მემბრანების დეფორმაბელობა

1 – კონტროლი, 2 – დიაბეტი, 3 – საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი, 4 – მძიმე პაროდონტიტი, 5 – დიაბეტი + საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი, 6 – დიაბეტი + მძიმე პაროდონტიტი

არსებობს მონაცემები, რომ ერითროციტების დეფორმაბელობის რეგულაციაში ერითროციტული თავისუფალი აზოტის ჟანგი (NO) აქტიურად მონაწილეობს.

აზოტის ჟანგი (NO) – ბიოლოგიურად აქტიური სასიგნალო მოლეკულაა, რომელიც წამყვან როლს ასრულებს სისხლძარღვთა ტონუსის რეგულაციაში, მონაწილეობს ვაზოდილატაციის, თრომბოციტების აგრეგაციისა და ლეიკოციტების ადჰეზიის რეგულაციაში, იწვევს ვაზოდილატაციას და აინჰიბირებს სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედების პროლიფერაციას (Moncada S, et al., 1991) ; Radomski MW, et al., 1987). NO სინთეზირდება NO-სინთაზების მიერ (NOS-ს) L-არგინინის L-ციტრილინად გარდაქმნის შედეგად. სისხლძარღვებში NO-ს ძირითადი წყარო ენდოთელური უჯრედებტან ერთას, სისხლის უჯრედებიცაა (თრომბოციტები, მონოციტები და ერითროციტები).

ცნობილია, რომ ერითროციტებს შეუძლია ენდოთელური უჯრედების მიერ სინთეზირებული NO-ს შთანთქვა (Stamler, 1996) ნიტროზილირებული ჰემოგლობინის წარმოქმნით (Jia L, Bonaventura C, et al., 1996; Doctor A, et al., 2005; Jia L, et al., 1996). ერითროციტებში NO შეიძლება იყოს დაჟანგულ მდგომარეობაში (ნიტრიტების და ნიტრატების სახით), ან ნიტროზილირებული ჰემოგლობინის კომპლექსების (SNO-Hb, HbNO) სახით (Huang KT, et al., 2001). ერითროციტების ჰემოგლობინის მიერ NO-ს მიერთებისას თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა სისხლში, და, შესაბამისად, მისი ფუნქციური აქტივობა მცირდება. NO წარმოქმნის მცირე ზომის თიოლებთან კომპლექსებს, რომლებიც ჟანგბადის უკმარისობის პირობებში ნიტროზოთიოლების სახით თავისუფლდებიან ერითროციტებიდან და გადაადგილდებიან სისხლძარღვების კედლებთან, სადაც NOასრულებს ვაზოდილატატორის როლს (Hobbs AJ, et al., 2002; Joshi MS, et al., 2002).

ერითროციტებში სინთეზირდება საკუთარი NO-ს ერითროციტული NO-სინთაზას კონსტიტუციური იზოფორმის (RBC-NOS) მიერ, რომელიც ენდოთელური NO-სინთაზას მსგავსია (Kleinbongard P, et al., 2006; Cortese-Krott MM, et al., 2012; Kang ES, et al., 2000; Kleinbongard P, et al., 2006; Ulker P, et al., 2012 Nishikawa

M, et al., 2012) და ლოკალიზებულია ერითროციტების პლაზმურ მემბრანაზე (Kleinbongard P, et al., 2006). აგრეთვე, NO წარმოიქმნება ერითროციტების დეოქსიგენირებული ჰემოგლობინის არაორგანულ ნიტრიტად (NO) გარდაქმნის შედეგად (Cosby K, et al., 2003).

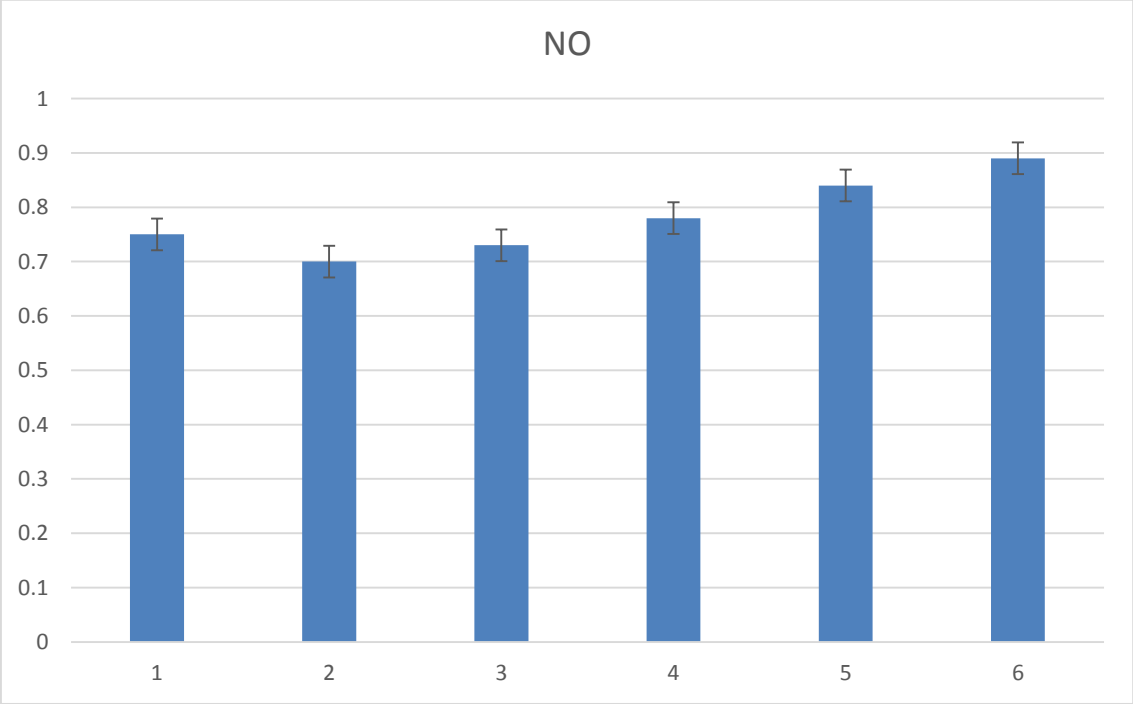
ერითროციტული NO აუტოკრინული მედიატორის როლში მონაწილეობს ერითროციტების დეფორმაბელობის რეგულაციაში (Ulker P, et al. , 2006, Bor-Kucukatay M, et al., 2005; Cortese-Krott MM, et al., 2012; Kleinbongard P, et al., 2006), რითაც ხელს უწყობს ამ უჯრედების ფორმის შეცვლას აუცილებელი ვიწრო კაპილარებში მოძრაობისათვის. ერითროციტების მექანიკურ თვისებების NO-ს დამოკიდებული მექანიზმები უცნობია.

ჩვენ შევისწავლეთ ერითროციტებში NO-ს შემცველობა პაროდონტიტით დაავადებული (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში. დიაგრამა 15-ზე მოყვანილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში NO-ს შემცველობის ცვლილებები სხვადასხვა ჯგუფის პაციენტებში. როგორც დიაგრამაზე მოყვანილი მონაცემებიდან გამომდინარეობს, თავისუფალი ***NO***-ს შემცველობა მსუბუქი და მძიმე პაროდონტიტით დაავადებულ პაციენტებში (დიაბეტის ფონზე და დიაბეტის გარეშე) უმნიშვნელოდ იზრდება დაავადების დამძიმებასთან ერთად. კვლევაში არ გამოვლინდა ***NO***-ს შემცველობის მაჩვენებლების ასაკ- და სქესდამოკიდებული ცვლილებები.

ჩვენი კვლევის შედეგად დაგინდა, რომ პაროდონტიტით (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტების დეფორმაბელობა ქვეითდება პაროდონტიტის სიმძიმის ზრდასთან ერთად, თავისუფალი NO-ს შემცველობა კი იზრდება პაროდონტიტის დამძიმებასთან ერთად. ანუ, არსებობს უარყოფითი კორელაცია პაციენტების სისხლში ერითროციტების დეფორმაბელობასა და NO-ს შემცველობას შორის.

ჩატარებული კორელაციური ანალიზის შედეგად გამოვლენილია სტატისტიკურად სარწმუნო დადებითი კორელაცია ერითროციტების დეფორმაბელობასა და სისხლში NO-ს შემცველობას შორის ($r = 0,6470$; $p = 0,168$)

სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლში (დიაგრამა 16).



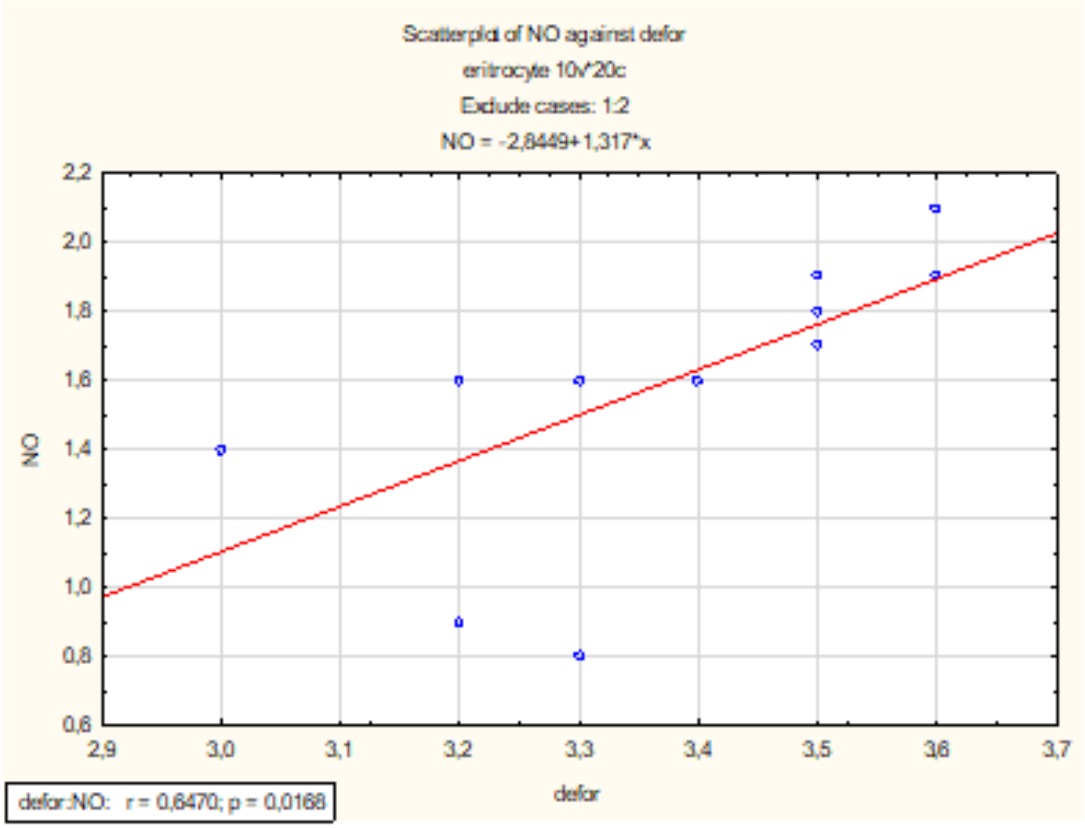
დიაგრამა 15

პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში NO-ს შემცველობა

1 – კონტროლი, 2 – დიაბეტი, 3 – საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი, 4 – მძიმე პაროდონტიტი, 5 – დიაბეტი + საშუალო სიმძიმის პაროდონტიტი, 6 – დიაბეტი + მძიმე პაროდონტიტი

პირის ღრუს ფიოლოგიური/პათოლოგიური მდგომარეობის მიმართ მგრძნობიარეა ნერწყვი, ნერწყვის შემადგენლობა (შეიცავს წყალს (99.5%), ორგანულ (0,3%) და არაორგანულ (0,2%) ნაერთებს) იცვლება სხვადასხვა სისტემური დაავადების განვითარების დროს. ნერწყვის შემადგენლობის ცვლილებები ასახავს პირის ღრუში პათოლოგიური პროცესების მიმდინარეობას, ამ თვალსაზრისით ინტერესს წარმოადგენს ანთრანილის მჟავა, რომლის შემცველობა ნერწყვში იზრდება, მაგალითად, დიაბეტის დროს (Buczko P, et a;, 2016;Tankiewicz A, et al,

2006). ანთრანილის მჟავა – ტრიფტოფანის დაშლის პროდუქტია; ეს ნაერთი იმუნური პროცესების რეგულაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს და, აგრეთვე, ავლენს ანტიბაქტერიულ აქტივობას. ტრიპტოფანი ადამიანის ორგანიზმში გამოიყენება ცილების სინთეზისათვის; ტრიპტოფანის 94% მეტაბოლიზირდება კინურენინის გზით (Stone TW. et al., 1993) ანთრანილური, კინურენული და 3-ჰიდროქსილკინურენული მჟავას წარმოქმნით (Schrocksnadel K, et al., 2006; Baran H, et al., 2003).



დიაგრამა 16

დამოკიდებულება ერითროციტების დეფორმაბელობასა და NO-ს შემცველობას შორის

ანთრალინის მჟავა (ო-ამინო-ბენზოური მჟავა, 2-ამინობგენური მჟავა, 2-AA, 2AA, AA) C6H4 (NH2) (CO2H). მოლეკულა შეიცავს ბენზოლის რგოლს, ამიტომ

კლასიფიცირებულია როგორც არომატული. ორი მიმდებარე მოლეკულა დაკავშირებულია ერთმანეთთან ორთოფუნქციური კარბოქსილის მჟავის ნაშთით ან ამინის ჯგუფით. ნაერთი ავლენს ამფოტერულ თვისებებს.

ერთ-ერთი ყველაზე საინტერესო ნაერთია, რომელსაც მიეწოდება ორგანიზმში საკვების სახით, არის ტრიპტოფანი (TRP). ეს აუცილებელი ამინომჟავა გამოიყენება ადამიანის ორგანიზმის მიერ ცილის ბიოსინთეზისათვის.

ტრიპტოფანის 94% მეტაბოლიზდება კინურენული გზით. თავდაპირველად ტრიპტოფანი გარდაიქმნება N- ფორმილკლინურნიად, რომელიც დაუყოვნებლივ გადაიქცევა სტაბილური კინარენით (KYN). კინურენინს გააჩნია სამი მეტაბოლიტი- წინამორბედი, როგორიცაა ანთრალინის მჟავა (AA), კიბერინის მჟავა (KYNA) და 3-ჰიდროკინერინის მჟავა (3-HKYN) [3].

ტრიპტოფანის მეტაბოლიტები, კინურენული გზით სინთეზისას, თამაშობენ მნიშვნელოვან როლს მთელი რიგი ფუნდამენტური ბიოლოგიური პროცესების მიმდინარეობაში, მათ შორის ნეირონული აგზნებადობის, ანტიოქსიდანტური აქტივობის, უჯრედების ზრდისა და გაყოფის პროცესებში. კინურენინის და 3-ჰიდროკინერინის მჟავას ფიზიოლოგიური და პათოფიზიოლოგიური თვისებები ძალიან კარგად ცნობილია. თუმცა, ანთრანილის მჟავას ბიოლოგიური როლი ორგანიზმში ბოლომდე დადგენილი არ არის. ვინაიდან ანთრალინის მჟავა ტრიპტოფანის მეტაბოლიზმის მნიშვნელოვანი არომატული ინტერმედიანტია, მრავალი მიკროორგანიზმები იყენებენ მას ნახშირბადის და აერობული ან ანაერობული გზით ენერგიის მოპოვების წყაროს სახით. ახლა უკვე ცნობილია, რომ ანთრალინის მჟავა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს იმუნური პროცესების რეგულაციაში და ავლენს ანტიბაქტერიულ აქტივობას.

რიგი კვლევებით ნაჩვენებია მჭიდრო პათოგენეზური კავშირი ანთრალინის მჟავას კონცენტრაციასა და ანემიას შორის ქრონიკული თირკმლის დაავადებების მქონე პაციენტები. დამტკიცებულია ამ ნაერთის უჯრედულ მემბრანაში შეღწევის უნარი. დამტკიცებულია უარყოფითი კორელაციის არსებობა ანთრალინის მჟავას კონცენტრაციასა და წითელი უჯრედების რაოდენობას, ჰემატოკრიტის, და

ჰემოგლობინის კონცენტრაციას შორის, ასევე დადებითი კავშირი ანთანილის მჟავას კონცენტრაციასა და ურთიერთობას ოსმოსურ რეზისტენტობას შორის.

ანთრანილის მჟავას ნერწყვში არსებობა სულაც არ ამტკიცებს მის ადგილობრივ წარმოშობას. ერთის მხრივ, ანთრალინის მჟავა შეიძლება იყოს სინთეზირებული ადგილობრივი გინგივური უჯრედების მიერ, მეორეს მხრივ, მას შეუძლია შეაღწიოს იქ სისხლიდან.

დადგენილია ანთრალინის მჟავის მაღალი კონცენტრაცია ახალგაზრდა პაციენტების ნერწყვში ორთოდონტიული მანიპულაციების დროს. ეს შეიძლება მიუთითებდეს ანთრალინის მჟავას სხვა მრავალ ფაქტორს შორის პაროდონტის დაავადებათა პათოგენეზში შესაძლო როლის შესახებ. ამდენად, მნიშვნელოვანია მისი კონცენტრაციის შეფასება სხვადასხვა პერიოდონტული დაავადებების დროს. ამ თვალსაზრისით ნერწყვის შეიძლება გამოყენებული იყოს პირის ღრუს პათოლოგიების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ეფექტურობის შეფასების დროს.

ანთრანილის მჟავა გამოვლენილია ჰიპერტენზიით დაავადებულ დიაბეტის მქონე პაციენტების ნერწყვში. ჩვენს მიერ მოძიებულ ლიტერატურაში არ მოიძებნება ინფორმაცია ანთრალინის მჟავას როლის შესახებ პირის ღრუს პათოლოგიური მდგომარეობების დროს.

ნერწყვის სეკრეცია ხორციელდება სანერწყვე ჯირკვლების მიერ და შეიცავს წყლის 99.5%-ს, ორგანული კომპონენტების 0.3%-ს, და არაორგანული კომპონენტების 0.2%-ს. ნერწყვის შემადგენლობა იცვლება სხვადასხვა ლოკალურ და სისტემურ დაავადებების დროს და ასახავს ორგანიზმის პათოფიზიოლოგიურ მდგომარეობას. უფრო მეტიც, მასში შემავალი ნივთიერებები შეიძლება განიხილებოდეს, როგორც პათოლოგიური მდგომარეობების, კერძოდ, პირის ღრუს დაავადებების მარკერი.

ვინაიდან ნერწყვის მიღება ადვილია, ის შეიძლება გამოყენებულ იქნეს არაინვაზიურ დიაგნოსტიკურ საშუალებად.

შაქრიანი დიაბეტი არის მეტაბოლური დაავადებაა, რომელიც ხასიათდება ნახშირწყლების, ცილის და ლიპიდური მეტაბოლიზმის დისრეგულაციით, რაც ვლინდება სისხლში გლუკოზის დონის მომატებით (ჰიპერგლიკემია), და გამოწვეული შეიძლება იყოს პანკრეასის მიერ ინსულინის სეკრეციის დეფექტით, ან

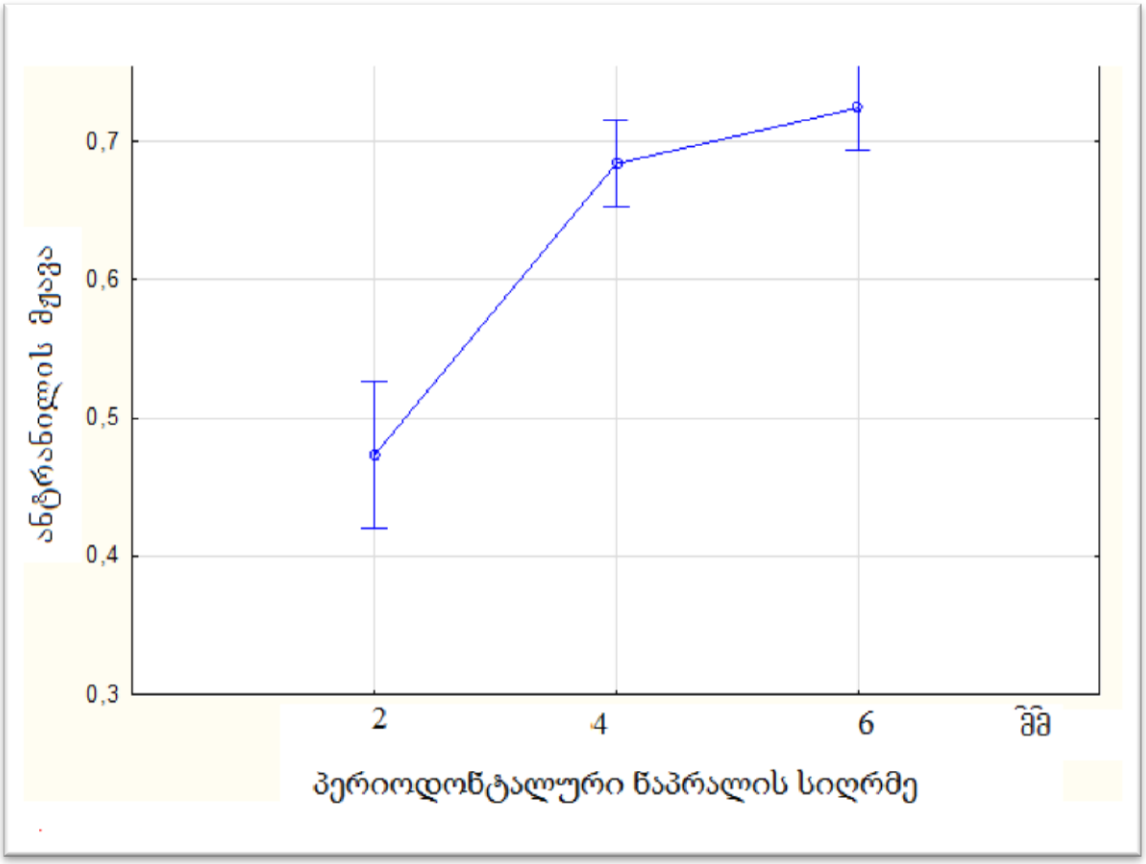
ინსულინის რეცეპტორების რეზისტენტობით დიაბეტი შესაძლოა, ნაწილობრივ, დაკავშირებული იყოს ტრიპტოფანის მეტაბოლიზმის აქტივაციასთან. ეს კი ამცირებს სისხლის პლაზმაში ტრიპტოფანის დონეს და აძლიერებს კინარენინის მეტაბოლზმს. კინარენინის მეტაბოლიზმის რამდენიმე პროდუქტს გააჩნია ანტიინსულინური მოქმედება.

კინარენინის მეტაბოლიტები მონაწილეობენ პარადონტის დაავადებების ინიციაციისა და განვითარებაში. დიაბეტიანი პაციენტები უფრო მგრძნობიარენი არიან გინგივიტისა და პაროდრონტიტის მიმართ, ვიდრე ჯანმრთელი სუბიექტები. დიაბეტის მქონე პირების პირის ღრუში შეიძლება გამოვლინდეს ჭრილობა, ინფექციის მომატება. პაროდონტული ჯირკვლების გაფართოება. ამდენად, არსებობს შესაძლებლობა, რომ კინარენინის მეტაბოლიზმის დერივატები ნერწყვში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ პარადონტის პათოლოგიების განვითარებაში დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში.

ანთრანილის მჟავა შეიძლება განიხილულიყოს, როგორც პირის ღრუს დაავადებების მარკერი. დადგენილია ანთრანილის მჟავას შემცველობის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება დიაბეტით დაავადებული ჯანმრთელი პირის ღრუს მქონე და სხვადასხვა სიმძიმის პაროდონტიტიღ დაავადებულ პირებში. ჩვენი კვლევის შედეგად არ გამოვლინდა ნერწყვში ანთრანილის მჟავას შემცველობის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები პაროდონტიტის სხვადასხვა სიმძიმის (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) პაციენტებში, ჩვენ შევისწავლეთ დამოკიდებულება პაციენტების ნერწყვში ანთრანილის მჟავას კონცენტრაციისა და პაციენტების პირის ღრუში პაროდონტიტის სიმძიმის ამსახველ პარამეტრებს (პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს) შორის (დიაგრამა 17). კორელაციური ანალიზის შედეგად დადგინდა, რომ ანთრანილის მჟავა (მისი შემცველობა ნერწყვში) არ შეიძლება იყოს გამოყენებული პაროდონტიტის სიმძიმის მარკერად, თუმცა ცალსახად ასახავს პაროდონტიტის არსებობას.

კორელაციური ანალიზის შედეგების საფუძველზე აგრეთვე გამომდინარეობს, რომ სისხლის ანთების მარკერები, TNFα, IL10 და IL2, განსაზღვრავენ მხოლოდ პაროდონტიტის სიმძიმეს და არ არიან მიზეზობრივ კავშირში დიაბეტთან.

ცხრილში 12 ნაჩვენები კორელაციური ანალიზის შედეგები პაროდონტიტის სიმძიმის ამსახველი პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს, სისხლში IL2, IL10, TNFα შემცველობასა და ნერწყვში ანთრანილის მჟავას კონცენტრაციას შორის. როგორც კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმე



დიაგრამა 17

დამოკიდებულება დიაბეტით დაავადებული პაციენტების ნერწყვში ანთრანილის მჟავას შემცველობასა და პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს შორის.

ცხრილი 12

კორელაციური ანალიზის შედეგები პაროდონტიტის სიმძიმის ამსახველი პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმეს, სისხლში IL2, IL10, TNFα შემცველობასა და ნერწყვში ანთრანილის მჟავას შემცველობას შორის.

პარამეტრი	კორელაციური ანალიზი კორელაციის სარწმუნოება p < ,05000 N=104						
	საშუალო	მნიშვნელობა	სტანდარტული გადახრა	პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმე	IL2	IL10	TNF	ანთრანილის მჟავა
პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმე	4,0183	2,132	1,000000	**0,527800***	0,106316	**0,582272***	**0,580595***
IL2	11,8971	3,248	**0,527800***	1,000000	0,119385	0,689639	**0,521566***
IL10	413,0942	4169,999	0,106316	0,119385	1,000000	0,067451	0,021832
TNF	6,5779	3,577	**0,582272***	0,689639	0,067451	1,000000	**0,597359***
ანთრანილის მჟავა	0,6712	0,133	**0,580595***	0,521566*	0,021832	0,597359*	1,000000

*სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციები

(ყველა ჯგუფისათვის) კორელირებენ IL2, TNFα შემცველობასთან სისხლში და ანთრანილის მჟავას შემცველობასთან ნერწყვში.

არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმესა და სისხლში IL10-ის შემცველობას შორის (ამასთანავე არ ფიქსირდება კორელაცია TNF-სა და IL2-ს შორის), რაც მეტყველებს იმის შესახებ, რომ არ არსებობს უშუალო მიზეზობრივი კავშირი IL10-სა და პაროდონტიტს შორის (ამ ციტოკინის ცვლილებები სავარაუდოდ განპირობებულია IL2-ის ცვალებადობით).

ამავე დროს ნერწყვში ანთრანილის მჟავას შემცველობა კორელირებს, როგორც TNF-α-, ასევე IL2-თან. შესაბამისად, ანთრანილის მჟავას მატება შეიძლება განხილული იქნას, როგორც პათოგენეზის ორი დამოუკიდებელი ჯაჭვის (TNFα და IL2 მატების) გამშვები მექანიზმი (ანუ, ანთრანილის მჟავას ტრიგერული ხასიათი გააჩნია).

დასკვნები

1. პაროდონტიტით დაავადებული პაციენტების სისხლში (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) დადგენილია ოქსიდაციური და ანტების მარკერების ცვლილებები:

- ფერმენტული ანტიოქსიდანტური სისტემის (კატალაზას) სტატისტიკურად სარწმუნო აქტივაცია;
- პრო- და ანტიანთებითი ციტოკინების (IL2, IL10, TNFα) შემცველობის მომატება;

პაროდონტიტით (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) დაავადებული პაციენტების სისხლში ანთების და ოქსიდაციური მარკერების (IL2, IL10, TNFα-ს შემცველობა და კატალაზას აქტივობა) მნიშვნელობა კორელირებს პერიოდონტალური ნაპრალის სიღრმის მაჩვენებელთან, ეს პარამეტრი კი, ტავის მხრივ კორელირებს პარადონტიტის სიმძიმესთან ; არნიშნულის საფუძველზე შეგვიძლია მივიჩნიოთ ეს პარამეტრები, როგორც პაროდონტიტის სიმძიმის ამსახველი მარკერები.

2. შესწავლილი პაციენტების (დიაბეტი, პაროდონტიტი დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) სისხლში დადგენილია პერიფერიული სისხლის ერითროციტული მემბრანების რეაქციული ლიზისის მაინჰიბირებელი MIRL ცილის (ერითროციტების ანტიგენის CD59) შემცველობის შემცირება, რაც ერითროციტების ლიზისადმი მდგრადობის დაქვეითების არასპეციფიკურობაზე მიუთითებს.

3. პაროდონტიტით (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) დაავადებული პაციენტების პერიფერიული სისხლის ერითროციტებში:

- იზრდება თავისუფალი NO-ს შემცველობა, განსაკუტრებით დიაბეტის ფონზე განვითარებული პარადონტიტის მძიმე ფორმების დროს;
- ერიტროციტალური NO-ს მაჩვენებებლი უარყოფითად კორელირებს ერითროციტების დეფორმაბელობის მაჩვენებელთან;

- მემბრანებში ციტოჩონჩხის ცილების (4.1ღ ზოლის, მე-3 ზოლის ცილების და ანკირინის) შემცველობის შემცირება, რაც ერითროციტების მექანიკური სტაბილობის, დეფორმაბელობისა და ელასტიურობის დაქვეითებას განაპირობებს.
- მემბრანული ცილების ელექტროფორეზული მობილობის დაქვეითება, რაც ერითროციტული მემბრანის ზედაპირების უარყოფიტი მუხტის შემცირებაზე, ადჰეზიურობის ზრდაზე მიუთითებს.

ზემოთჩამოთვლილი მაჩვენებლები მიკროცირკულაციის დარღვევების განვითარებას უწყობს ხელს.

4. პაროდონტიტით (დიაბეტის ფონზე და მის გარეშე) დაავადებული პაციენტების ნერწყვში გამოვლენილია ანთრანილის მჟავის შემცველობის მომატება; გამოვლენილია დადებითი კორელაცია ნერწყვში ანთრანილის მჟავასა და სისხლში TNF-α-, IL2-ს შემცველობას შორის, რაც ანთრანილის მჟავას პაროდონტიტის პათოგენეზში მნიშვნელოვანი როლის შესახებ მეტყველებს. ეს მაჩვენებელი არ შეიძლება იყოს გამოყენებული პაროდონტიტის სიმძიმის მარკერად, თუმცა ცალსახად ასახავს პაროდონტიტის არსებობას.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. ჩატარებული კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე რეკომენდაციას ვუწევთ პაროდონტიტის დიაგნოსტიკის დროს განსაზღვრულ იქნას ანთრანილის მჟავას შემცველობა ნერწყვში.

   გამოკვლევა სასურველია ჩატარებული იყოს მკურნალობამდე და მკურნალობის დასრულების შემდეგ. მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე გაიცეს შემდგომი რეკომენდაციები მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევისას.
2. პაროდონტიტის სიმძიმის შეფასებისას განისაზღვროს სისხლის რედოქს-სტატუსის და ციტოკინების (IL10, TNFα) შემცველობა, იგივე პრინციპით.
3. პაროდონტიტის მკურნალობისას პირის ღრუს ქსოვილებში რეკომენდაციას ვუწევთ მიკროცირკულაციის მარეგულირებელი, ანტიანთებითი, ანტიოქსი-დანტური პრეპარატების გამოყენებას. მკურნალობის ხანგრძლივობა არ უნდა იყოს 2 კალენდარულ თვეზე ნაკლები და არ უნდა აღემატებოდეს 6 კალენდარულ თვეს. მიღებული შედეგების შედარება უნდა მოხდეს მკურნა-ლობამდე არსებულ მდგომარეობასთან.

ლიტერატურა

1. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE (2005) Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. J Clin Microbiol 43: 5721–5732.
2. Abuja M. and R. Albertini, “Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins,”Clinica Chimica Acta, vol. 306, no. 1-2, pp. 1–17, 2001
3. Acun~ a – Castroviejo D'., Marti' n M'., Maci as M. et. al. Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics. J Pineal Res. 2001;30:65-74.
4. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. Periodontol 2000. 2002;29:7–10
5. Al-Shammari KF, Al-Khabbaz AK, Al-Ansari JM, Neiva R, Wang HL. Risk indicators for tooth loss due to periodontal disease. J Periodontol. 2005;76:1910–8.
6. Amarasena N, Ekanayaka AN, Herath L, Miyazaki H. Tobacco use and oral hygiene as risk indicators for periodontitis. Community Dent Oral Epidemiol. 2002;30:115–23.
7. Andrews DA, Low PS. Role of red blood cells in thrombosis., 1999; Aoshiba K, Nakajima Y, Yasui S, Tamaoki J, Nagai A., 1999, Aoshiba K, Nakajima Y, Yasui S, Tamaoki J, Nagai A.,1999; Fonseca AM, Porto G, Uchida K, Arosa FA., 2001; Kameneva M.V, Garrett K.O., Watach M.J.; Borovetz H.S., 1998, Melder RJ, Yuan J, Munn LL, Jain RK., 2000; 59(2):316-22
8. Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35−, 50−, 65−, and 75-year-old individuals. J Clin Periodontol. 1998;25:297–305.
9. Bai J., Rodriguez A.M., Melendez J.A., Cederbraum A.I. 1999. Overexpression of catalase in cytotoxic or mitochondrial compartment protects HepG2 cells against oxidative injury. J. Biol. Chem. 274, 26317.
10. Bajaj S1, Prasad S, Gupta A, Singh VB.Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications. Indian J Endocrinol Metab. 2012 Sep;16(5):777-9
11. Bandeira Sde M[1], Guedes Gda S, da Fonseca LJ, Pires AS, Gelain DP, Moreira JC, Rabelo LA, Vasconcelos SM, Goulart MO. Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity. Oxid Med Cell Longev. 2012;2012:819310

12. Bates T.E. Loesch A., Burnstock G., Clurk J.B. 1995. Immunocytochemical evidence for a mitochondrially located nitric oxide synthase in brain and liver. Biochem. Biophys. Res. Commun., 213, 896
13. Bates T.E. Loesch A., Burnstock G., Clurk J.B. 1996 Mitochondrial nitric oxide synthase: a ubiquitous regulator of oxidative phosphorilation? Biochem. Biophys. Res. Commun., 218, 40
14. Bayindir Y.Z., Polat M.F., Seven N. N. Nitric oxide concentrations in saliva and dental plaque in relation to caries experience and oral hygiene. Caries. Res. 2005;39:130-133
15. Baynes J. W., "Role of oxidative stress in development of complicationsin diabetes," Diabetes, vol. 40,no. 4, pp. 405–412, 1991.
16. Beck JD, Koch GG, Rozier RG, Tudor GE. Prevalence and risk indicators for periodontal attachment loss ina population of older community-dwelling blacks and whites. J Periodontol 1990;61:521-528.
17. Bergström J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. J Clin Periodontol. 2000;27:61–8
18. Bertoldi C, Lalla M, Pradelli JM, Cortellini P, Lucchi A, Zaffe D. Risk factors and socioeconomic condition effects on periodontal and dental health: A pilot study among adults over fifty years of age. Eur J Dent. 2013 Jul;7(3):336-46
19. Bharateesh J1, Ahmed M, Kokila G.Diabetes and Oral Health: A Case-control Study. Int J Prev Med. 2012 Nov;3(11):806-9
20. Bor-Kucukatay M, Meiselman HJ, Baskurt OK (2005) Modulation of density-fractionated RBC deformability by nitric oxide. Clin Hemorheol Microcirc 33: 363–367.
21. Borrell LN, Burt BA, Gillespie BW, Lynch J, Neighbors H. Periodontitis in the United States: Beyond black and white. J Public Health Dent 2002;62:92-101
22. Borrell LN, Burt BA, Neighbors HW, Taylor GW. Social factors and periodontitis in an older population. Am J Public Health 2004;94:748-754.
23. Bouchard P, Boutouyrie P, Mattout C, Bourgeois D. Risk assessment for severe clinical attachment loss in an adult population. J Periodontol. 2006;77:479–89
24. Brahm Kumar Tiwari,1 Kanti Bhooshan Pandey, A. B. Abidi,1 and Syed Ibrahim Rizvi. Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus. Journal of Biomarkers, Volume 2013 (2013),
25. Burt BA, Ismail AI, Morrisin EC, et al. Risk factors for tooth loss over a 28 year period. J Dent Res. 1990;69:1126–1130 .

26. Cadenas E., Mitochondrial free radical production and cell signaling. Mol Asp Med. 2004, 25, 17-26.
27. Calver A, Collier J, Vallance P. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent Diabetes. J Clin invest, 1992,90, 2548-2554
28. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340;1111-1115
29. Ceriello Antonio, Enrico Motz. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:816-823
30. Chen M, Andersen RM, Barmes DE, Leclercq MH, Lyttle CS. Comparing Oral Health Care Systems. A Second International Collaborative Study. Geneva: World Health Organization; 1997
31. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derved relaxing factor by oxidized lipoproteins. J Clin Invest, 1992;89: 10-18
32. Chung TW, Yu JJ, Liu DZ. Reducing lipid peroxidation stress of erythrocyte membrane by alpha-tocopherol nicotinate plays an important role in improving blood rheological properties in type 2 diabetic patients with retinopathy.Diabet Med. 1998 May;15(5):380-5;
33. Cipolla MJ, Harker CT, Porter JM 1996 Endthelial function and adrenergic activiinhuman type-II diabetic resistance arteries. J Vasc Surg 23: 940-949.
34. Consentino F, Eto M, De Paolis P, et al. High glucose causes upregulation of Cyclooxygenase-2 and alters prostanoid prifile in humman endothelial cells: role of protein C and reactive oxygen species. Circulation. 2003;107: 1017-1023
35. Corraini P, Baelum V, Pannuti CM, Pustiglioni AN, Romito GA, Pustiglioni FE. Risk indicators for increased probing depth in an isolated population in Brazil. J Periodontol. 2008;79:1726–34.
36. Crespo E., Maci'as M., Pozo D et al. Melatonin inhibits expression of the inducible NO synthase II in liver and lung and prevents endotoxemia in lipopolysaccharideinduced multiple organ dysfunction syndrome in rats. FASEB J. 1999;13:1537-1546,
37. Cutando A., Carlos A., Go' mez-Moreno G., Escames G., Lo'pez A., J. Ferrera M., Reiter R., and Acun~ a-Castroviejo D. Local Application of Melatonin Into Alveolar Sockets of Beagle Dogs Reduces Tooth Removal-Induced Oxidative Stress. J periodontal. 2007; 78:576-583.

38. Daghigh F., Borghaei RC., Thornton RD., Bee JH. Human gingival fibroblasts produce nitric oxide in response to proinflammatory cytokines. J. Periodontol. 2002; 73:392-400.
39. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Diabetes. Rev Endocr Metabol Disord. 2004;5:189–197.
40. Dario Pitocco1,2, Francesco Zaccardi1,2, Enrico Di Stasio3, Federica Romitelli3, Stefano A. Santini3, Cecilia Zuppi3, and Giovanni Ghirlanda Oxidative Stress, Nitric Oxide, and Diabetes. Rev Diabet Stud (2010) 7:15-25).
41. David E. Moller, New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome Nature, 2001, .414, 821-827.
42. Davies RM, Davies GM, Ellwood RP. Prevention. Part 4: Toothbrushing: What advice should be given to patients? Br Dent J. 2003;195:135–41
43. de Oliveira Sofia and Carlota Saldanha. An overview about erythrocyte membrane. Clinical Hemorheology and Microcirculation 44 (2010) 63–74
44. Deguchi S., Hori T., Creamer H., Gabler W. Neutrophilmediated damage to human periodontal ligamentderived fibroblast: Role of lipopolysaccharide. J. Periodonta.l Res. 1990;25:293-299
45. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, et al. (2010) The human oral microbiome. J Bacteriol 192: 5002–5017
46. Diab-Ladki R., Pellat B., Chahine R. Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases. Clin. Oral. Investig . 2003;7:103-107.
47. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, et al. Very low-density lipoprotein activates Nuclear factor-kappaB in endothelial cells. Circ Res. 1999;84:1085-1094.
48. Dolan TA, Gilbert GH, Duncan RP, et al. Risk indicator of edentulism, partial tooth loss and prosthetic status among black and white middle aged and older adults. Community Dent Oral Epidemiol. 2001;29:329–340.
49. Dresner A, Laurent D, Marcucci M,et al. Effects of free fatty acids on glucose Transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. J Clin Invest. 1999;103:253-259.
50. Droe ge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physio. Rev. 2002; 82:47-95.
51. Drury TF, Garcia I, Adesanya M. Socioeconomic disparities in adult oral health in the United States. Ann N Y Acad Sci 1999;896:322-324. 10.
52. Duran-Pinedo AE, Paster B, Teles R, Frias-Lopez J (2011) Correlation network analysis applied to complex biofilm communities. PLoS ONE 6: e28438.10.1371

53. Enderle MD, Benda N,Haering HU. Preserved endothelial function in IDDM patients, but not in NIDDM patients compared with healthy subjects. Diabetes care. 1998,21, 271-277~
54. Escagemes G., Leo'n J., Maci' as M., Khaldy H., Acun~a-Castroviejo D. Melatonin counteracts lipopolysaccharide-induced expression and activity of mitochondrial nitric oxide synthase in rats. FASEB J. 2003;17:932-934,
55. Esper R, Nordaby R, Vilarino J, Paragano A, Cacharron J, Machado R. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovas Diabetol. 2006;5(1):4,
56. Fitzgibbons J. F., R. D. Koler, and R. T. Jones, "Red cell age related changes of hemoglobins AIa+b and AIc in normal and diabetic subjects," Journal of Clinical Investigation, vol. 58, no. 4, pp. 820–824, 1976.
57. Gabunia T, Turabelidze-Robaqidze S, Sujashvili R, Ioramashvili I, Gogebashvili N, Sanikidze T. ALTERATIONS OF RBC MEMBRANE PROTEINS IN DIABETIC PATIENTS WITH AND WITHOUT PERIODONTITIS. Georgian Med News. 2015 Nov;(248):39-45
58. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. J Periodontol 1999;70:711-723.
59. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. J Periodontol. 1996;67:1041–9.
60. Ghibelli L., Fanelli C., Rutilio G., Lafavia E., Coppola S., Cohassi C., Civitareale P., Ciriolo M.R 1998.. Rescue of cells from apoptosis by inhibition of active GSH extrusion. FASEB J., 12, 479.
61. Gius D., Spitz D.R. Redox Signaling in Cancer Biology. Antioxidants & Redox Signaling. 2006, 8 1249-1252
62. Göhler A, Hetzer A, Holtfreter B, Geisel MH, Schmidt CO, Steinmetz I, Kocher T. Quantitative Molecular Detection of Putative Periodontal Pathogens in Clinically Healthy and Periodontally Diseased Subjects 2014 Jul 16;9(7):e99244.
63. Gomez-Moreno G., Cutando-Soriano A., Arana C et al. Melatonin expression in periodontal disease. J. periodont. Res. 2007
64. Grant DA, Stern IB, Listgraten MA. 6th ed. St. Louis: The C. V. Mosby Company; 1988. Periodontics; pp. 351–4. 19 .

65. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, et al. Free fatty acid-induced insulin Resistanse is associated with activation of protein kinase Ctheta and Alterations in the insulin signalling cascade. Diaetes. 1999;48:1270-1274.
66. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. J Periodontol 1996; 67(Suppl.):1094-1102.
67. Gruia V., Arsene-Nitulescu A., Mohora M., Niculina M., Gradinaru D., Begona Y.M. Correlations between some plasmatic redox parameters in diabetic pacients, Farmacia 2008, 56(6), 692-698
68. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. Circulation. 2002;105: 1656-1662 48.
69. Haffajee AD, Socransky SS (1994) Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontol 2000 5: 78–111
70. Halling A, Bengtsson C. Number of teeth and proximal periodontal bone height in relation to social factors. Swed Dent J.1984;8:183–191.
71. Halliwell B., Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine, 2nd edn.Oxford, UK: Clarendon, 1989
72. Hanson BS, Liedberg B, Owall B. Social network, social support and dental status in elderly Swedish men. Community Dent Oral Epidemiol. 1994;22:331–337
73. Harjit Kaur, Sanjeev Jain, and Amritpal Kaur Comparative evaluation of the antiplaque effectiveness of green tea catechin mouthwash with chlorhexidine gluconate J Indian Soc Periodontol. 2014 Mar-Apr; 18(2): 178–182.
74. Hernández-Muñoz Rolando, Marisela Olguín-Martínez,1 Irma Aguilar-Delfín, 2 Lourdes Sánchez-Sevilla,1 García-García Norberto,Mauricio Díaz-Muñoz3Oxidant Status and Lipid Composition of Erythrocyte Membranes in Patients with Type 2 Diabetes, Chronic Liver Damage, and a Combination of Both PathologiesOxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013, Article ID 657387 9 p
75. Hink U, Molinau H, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus.Circ Res. 2001,88:E14-E22.
76. Hoeldtke R. D., K.D. Bryner, D. R. McNeill, S. S. Warehime, K.van Dyke, and G. Hobbs, “Oxidative stress and insulin requirementsin patients with recent-onset type I diabetes,” Journal ofClinical Endocrinology andMetabolism, vol. 88, no. 4, pp. 1624–1628, 2003.

77. Hogikyan RV, GALEKI AT, pitt B, Halter JB, Greene DA, Supiano MA 1998 Specific impairment of endothium-dependent vasodilatation in subjects with typa 2 diabetes independent of obesity. J Clin Endocrinol Metab83: 1946-1952.
78. Hunt J. V., C. C. T. Smith, and S. P. Wolff, "Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose," Diabetes, vol. 39, no. 11, pp. 1420–1424, 1990.
79. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C- dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. Diabetes. 2000;49:1939-1945.
80. Ito H, Hirata Y, Hiroe M,et al. Endothelin-1 induces hypeertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardio myocytes. Circ Res 1001;69:209-15
81. Jenkins ME, Allan CJ, Collin W. London: William Heinemann Med Books Ltd; 1984. A guide to periodontics; pp. 112–5
82. Jenkinson HF (2011) Beyond the oral microbiome. Environ Microbiol 13: 3077–308710.
83. Jensen FB (2009) The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow. J Exp Biol212: 3387–3393.
84. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. Periodontol 2000. 2007;44:178–94.
85. Kalender Y, Yel M, Kalender S. 2005. Doxorubicin hepatotoxicity and hepatic free radical metabolism in rats. The effects of vitamin E and catechin. Toxicology. 209(1):39-45
86. Kawano H, Motoyama O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow- mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. J Am Coll Cardiol. 1999,34,146-154.
87. Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal Muscule in non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest. 1994;94 :2349-2356.
88. Kelly F. J. and I. S. Mudway, "Protein oxidation at the air-lung interface," Amino Acids, vol. 25, no. 3-4, pp. 375–396, 2003
89. Kim JA[1], Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. Circulation. 2006;113(15):1888–1904.

90. Kimura S., Yonemura t., Kaya H. Increased oxidative product formation by peripheral blood PMN leukocytes in human periodontal diseases. J Periodontal. Res. 1993;28:197-203
91. Kleinbongard P, Schulz R, Rassaf , Lauer T, Dejam A, Jax T, Kumara I, Gharini P, Kabanova S, Ozüyaman B, Schnürch HG, Gödecke A, Weber AA, Robenek M, Robenek H, Bloch W, Rösen P, Kelm M., Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase. Blood. 2006 Apr 1;107(7):2943-51. Epub 2005 Dec 20.
92. Klokkevold PR, Mealey BL. Influence of systemic conditions on the periodontium. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. Carranza's Clinical Periodontology. 10th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2006. pp. 284–311.
93. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer (2006) Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A metaanalysis. Diabetologia 49:837-845
94. Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, et al. Peroxynitrite, a cloaked oxidant Formed by nitric oxide and superoxide. Chem Res TOxicol.1992;5:834-842.
95. Kornman KS., Page RC., Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. Periodontol. 2000 1997;14:33-35
96. Kubota M, Tanno-Nakanishi M, Yamada S, Okuda K, Ishihara K. Effect of smoking on subgingival microflora of patients with periodontitis in Japan. BMC Oral Health. 2011 Jan 5;11:1.
97. Lash JM, Naze GP, Bohlen HG. Acute hypeglycemia depresses arteriolar no Formation in skeletal muscle. AM J Physiol,1999,277, 1513-1520.
98. Laursen JB, Somers M, Kurz S, et al. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for intractions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. Circulation. 2001;103:1282-1288.
99. Leon J., Acuna-Castroviejo D., Escames G., Tan DX., Reiter RJ. Melatonin miligates mitochondrial malfunction. J. Pinea. Res. 2005;38:1-9.
100. Levine TB, Levine AB. The endothelium and nitric oxide. Metabolic syndrome and cardiovascular disease 2006. 1st edition. 2006. pp. 173–210.
101. Liao JK, Clark SL. Regulation of G-protein alpha i2 subunit expression by oxidized low-density lipoprotein. J Clin Invest, 1995, 95: 1457-146.
102. Laight DW, Carrier MJ, Anggard EE. Endothelial cell dysfunction and the Pathogenesis of diabetic macroangiopathy. Diabetes Metab Res Rev, 1999, 15, 274-282.

103. Lim SC, Caballero AE, Smakowski P, LoGerfo FM, Veves A. Soluble iIntercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvscular reactivity are early markers of vasculopathy in typr 2 diabetic individuals without microalbuminuria. Diabetes Care 1999, 22, 1865-1870.

104. Liu B, Faller LL, Klitgord N, Mazumdar V, Ghodsi M, et al. (2012) Deep sequencing of the oral microbiome reveals signatures of periodontal disease. PLoS ONE 7]. Figueredo CM, Rescala B, Teles RP, Teles FP, Fischer RG, et al. (2008) Increased interleukin-18 in gingival crevicular fluid from periodontitis patients. Oral Microbiol Immunol 23: 173–176OMI408

105. Löe H. Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease. Int Dent J. 2000;50:129– 39.

106. Ludmer PL, Selwin AP, Shook TL,Wayne RR, Mudge GH, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1986;315:1046-1051.

107. Ma N., Tagawa T., Hiraku Y., Murata M., Ding X., Kawanishi S. 8-Nitroguanine formation in oral leukoplakia, a premalignant lesion. Nitric Oxide 2006;14:137-143.

108. Marcus SE, Kaste LM, Jackson Brown L. Prevalence and demographic correlates of tooth loss among the elderly in the United States. Spec Care Dent. 1994;14:123–127 .

109. Marulanda AM, Coral D, Sabogal D, Serrano C. Periodontal conditions of Colombian university students aged 16 to 35. Braz Oral Res. 2014 Jan-Feb;28(1)

110. Masatoshi Takane., Naoyuki Sugano, Tsunehiro Ezawa, Toshio Uchiyama and Koichi Ito. A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. Journal of Oral Science. 2005 vol. 47, No. 1, 53-57

111. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006, 3(11):e442).

112. McGeoch SC, Johnstone AM, Lobley GE, Adamson J, Hickson K, Holtrop G, Fyfe C, Clark LF, Pearson DW, Abraham P, Megson IL, MacRury SM. A randomized crossover study to assess the effect of an oat-rich diet on glycaemic control, plasma lipids and postprandial glycaemia, inflammation and oxidative stress in Type 2 diabetes.Diabet Med. 2013 Nov;30(11):1314-23;

113. McmMillan MD. Neutrophils in the molar tooth extraction wound in the rat: A transmission electro microscope (TEM) study. J Oral Pathol Med 1999; 28:297-302.

114. McVeigh GE, Brennan GM, Jonston CD 1992 Impaired endothelium- dependent and independent vasodilation in pacients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 35:771-776.

115. Mellor DD, Madden LA, Smith KA, Kilpatrick ES, Atkin SL. High-polyphenol chocolate reduces endothelial dysfunction and oxidative stress during acute transient hyperglycaemia in Type 2 diabetes: a pilot randomized controlled trial.Diabet Med. 2013 Apr;30(4):478-83. doi: 10.1111/dme.12030

116. Miao M, Cheng B, Li M. Effect of curcumin on diabetic rat model of cerebral ischemia.Pak J Pharm Sci. 2015 Jan;28(1 Suppl):401-5.

117. Michiels C., Raes M., Toussaint O., Remacle J. 1994. Importance of Se-glutathion peroxidase, catalase and CuZn-SOD for cell survival against oxidative stress. Free Rad Biol. Med., 17, 235.

118. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: Implications for vascular endothelial function. Biochem Biophys Res Comm. 1999;263:681-684.

119. Mombouli JV, Vanhoutte OM. Endothelial dysfunction from physiology to therapy. J Mol Cell Cardiol 1999;31:81-74.

120. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, CristolJP, Colette C. Activation of oxidative stress by acuteglucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemiain patients with type 2 diabetes. JAMA 2006.295(14):1681-1687

121. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001, 44 Suppl 2:S14–S21

122. Muller F.L., Lustgarten M.S., Jang Y., Richardson A., Van Remmen H. Trends in oxidative aging theories. Free Radic. Biol. Med. 2007, 43, 477-503

123. Murphy T.H., De Long M.J., Coyle J.T. 1991. Enhanced NADPH:quinon reductase activity prevents glutamate toxicity produced by oxidative stress. J. Neurochem., 56, 990.

124. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. Diabet Med. 2004;21(8):810–817).

125. Ninomiya H, Stewart BH, Rollins SA, Zhao J, Bothwell AL, Sims PJ. Contribution of the N-linked carbohydrate of erythrocyte antigen CD59 to its complement-inhibitory activity. J Biol Chem. 1992 Apr 25;267(12):8404-10

126. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Dietary vitamin C and the risk for periodontal disease. J Periodontol 2000;71:1215- 1223.

127. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide Production blocks three pathway of hyperglycaemic damage. Nature. 2000;404:787-790.
128. Norlen P, Johansson I, Birkehed D. Impact of medical and life style factors on number of teeth in 68 year old man in southern Sweden. Acta Odontol Scand. 1996;54:66–74.
129. Obrien SF, Watt GF, Best JD 1997 Low-density lipoprotein size,high- density lipoprotein concentration, and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. Diabet Med 14:974-976.
130. Ohashi m., Iwase M., Nagumo M. Elevated production of salivary nitric oxide in oral mucosal diseases. J. Oral Pathol. Med. 1999;28:355-359
131. Orbak R1, Simsek S, Orbak Z, Kavrut F, Colak M. The influence of type-1 diabetes mellitus on dentition and oral health in children and adolescents. Yonsei Med J. 2008 Jun 30;49(3):357-65.
132. Osterberg T, Carlsson GE, Mellstrom D, et al. Cohort comparisons of dental status in the adult Swedish population between 1975 and 1981. Community Dent Oral Epidemiol. 1991;19:195–200 .
133. Pãduraru, Ioanna Ofelia Pãduraru, Luminita Jerca, Sanda Patrascanu, Modifications of oxidative stress parameters in relationship with modifications of lipidic profile in arterial hypertension, Farmacia 2008, 56(3), 261-266
134. Page RC, Beck JD. Risk assessment for periodontal diseases. Int Dent J 1997;47:61-87
135. Paker M.A., Porteous C.M., Murphy M.P. Superoxide production by mitochondria in the presence of nitric oxide forms peroxinitrite. Biochem. Mol. Biol.Int., 1996. 40, 527.
136. Palmqvist S, Osterberg T, Mellstrom D. Oral health and socio-economic factors in a Swedish county population aged 65 and over. Gerodontics. 1986;2:138–142.
137. Palmqvist S, Soderfeldt B, Arnbjerg D. Explanatory models for total edentulousness, presence of removable dentures and complete dental arches in a Swedish population. Acta Odontol Scand. 1992;50:133–139.
138. Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: An update. J Int Acad Periodontol 1999;1:110-116
139. Paquette DW., Williams RC. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. Periodontol. 2000;24:239-25
140. Paroni R., F. Ceriotti, R.Galanello et al., “Performance characteristics and clinical utility of an enzymatic method for the measurement of glycated albumin in plasma,” Clinical Biochemistry, vol. 40, no. 18, pp. 1398–1405, 2007

141. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE (2006) The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. Periodontol 2000 42: 80–87

142. Perumal PS, Anaswara PV, Muthuraman A, Krishan S. Therapeutic potency of saponin rich aqueous extract of Scoparia dulcis L. in alloxan induced diabetes in rats.Ayu. 2014 Apr;35(2):211-7).

143. Petersen PE, Kaka M. Oral health status of children and adults in the Republic of Niger, Africa. Int Dent J 1999;49:159-164.

144. Petersen PE, Razanamihaja N. Oral health status of children and adults in Madagascar. Int Dent J 1996; 46:41-47.

145. Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: WHO Global Oral Health Programme Continuous improvement of oral health in the 21st century - The approach of the. Community Dent Oral Epidemiol 2003; 31(Suppl. 1):3-24. 2.

146. Pinkney JH, Downs L, Hopton M, Mackness MI, Bolton CH. Endothelial dysfunction in Type 1 diabetes mellitus: relationship with LDL oxidation and the effects of vitamin E.Diabet Med. 1999 Dec;16(12):993-9;

147. Piscoya MD, Ximenes RA, Silva GM, Jamelli SR, Coutinho SB Periodontitis-associated risk factors in pregnant women. Clinics (Sao Paulo). 2012;67(1):27-33

148. Pitiphat W, Merchant AT, Rimm EB, Joshipura KJ. Alcohol consumption increases periodontal risk. J Dent Res 2003;82:509-513.

149. Pitocco D, Zaccardi F, Di Stasio E, Romitelli F,Martini F, Scaglione GL, Speranza D, Santini S,Zuppi C, Ghirlanda G. Role of asymmetric-dimethyl-larginine (ADMA) and nitrite/nitrate (NOx) in the pathogenesisof oxidative stress in female subjects with uncomplicatedtype 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2009. 86(3):173-176

150. Pitocco Dario, Francesco Zaccardi1, Enrico Di Stasio, Federica Romitelli, Stefano A. Santini, Cecilia Zuppi, and Giovanni Ghirlanda Oxidative Stress, Nitric Oxide, and Diabetes. The Review of DIABETIC STUDIES Vol. 7 · No. 1 · 2010

151. Playford DA. Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus: an hypothesis. Atherosclerosis. 1998;141(1):17–30

152. Qi MY, Yang JJ, Zhou B, Pan DY, Sun X. [Study on the protective effect of ursolic acid on alloxan-induced diabetic renal injury and its underlying mechanisms] Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. 2014 Sep;30(5):445-8.

153. Rajala M, Selkäinaho K, Paunio I. Relationship between reported toothbrushing and dental caries in adults. Community Dent Oral Epidemiol. 1980;8:128–31.

154. Reddy NR, Deepa A, Madhu Babu DS, Chandra NS, Subba Reddy CV, Kumar AK. Estimation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 levels in gingival crevicular fluid in periodontal health, disease and after treatment J Indian Soc Periodontol. 2014 May;18(3):301-5. doi: 10.4103/0972-124X.134565
155. Russo G, Leopold JA, Loscalzo J. Vasoactive substances: Nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. Vascul Pharmacol. 2002;38(5):259–269.
156. Reiter RJ., Manchester CL et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. Curr. Top. Med. Chem. 2002;2:181-197
157. Rescala B, Rosalem W Jr, Teles RP, Fischer RG, Haffajee AD, et al. (2010) Immunologic and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects. J Periodontol 81: 1308–1316
158. Ringland C, Taylor L, Bell J, et al. Demographic and socio economic factors associated with dental health among older people in NSW. Aust NZJ Public Health. 2004;28:53–61
159. Roozendaal R. Vellenga E et al. Resistance of activated huma TH2 cells to No-induced apoptosus mediated by gammaglutanytranspeptidise. Int. Immunol. 2001, #13(4), p. 519-528
160. Sandberg GE, Sundberg HE, Wikblad KF. A controlled study of oral self-care and self-perceived oral health in type two diabetic patients. Acta Odontol Scand 2001; 59:28-33.
161. Saeed Shamani and Leif Jansson. Oral Hygiene Behaviour Change During the Nonsurgical Periodontal Treatment Phase Open Dent J. 2012;6:190-6
162. Sanikidze; Eka R. Shekiladze; Maka L. Buleishvili; Sophia T. Turabelidze; Tea T. Gabunia RBCs membranes protein complexes as a marker of their functional status . E-Health and Bioengineering Conference (EHB), 2015,
163. Sastry C.S.P., A.S.R.P. Tipirneni, M.V. Suryanarayana. Spectrophotometric analysis of some anthranilic acid derivatives and their pharmaceutical preparations. Microchemical Journal, 1990, 39(3):277-282
164. Sculley DV., Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. Clin Sci (Lond) 2003;105:167-172
165. Seymour G.Y., Gemmell E.O. Cytokines in periodontal disease: where to from here. Acta Odontol. Scand. 2001, vol. 59, p.167-173

166. Shapira L., Borinski R., Sela MN., Soskolne A. Superoxide formation and chemiluminescence of peripheral polymorphonuclear leukocytes in rapidly progressive periodontitis patients. J. Clin Periodontol. 1991;18:44-48
167. Shige H, Ishikawa T, Suzikawa M, et al. Endothelium-dependent flow- mediated vasodilation in the postprandial state in type 2 diabtes mellitus J Am Coll Cardiol.1999,84,1272-1274.
168. Singer R.E., Moss K., Beck J.D., Offenbacher S. Association of Systemic Oxidative Stress with Suppressed Serum IgG to Commensal Oral Biofilm and Modulation by Periodontal Infection. Antioxid Redox Signal. 2009, December; 11(12):2973-2983
169. Siu G. M. and H. H. Draper, "Metabolism of malonaldehyde invivo and in vitro," Lipids, vol. 17, no. 5, pp. 349–355, 1982
170. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol 25: 134–144.
171. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. Periodontol. 2000;2005;38:135-87
172. Soderfeldt B, Arnbjerg D. Explanatory models for total edentulousness, presence of removable dentures and complete dental arches in a Swedish population. Acta Odontol Scand. 1992;50:133–139.
173. Song JY1, Kim HH2, Cho EJ1, Kim TY1. The relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic periodontitis Gut Liver. 2014 Jan;8(1):35-40
174. Steinberg HO, Chaker H, Leaming A, Johnson A et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial disfunction. Implication for the syndrome of insulin resistance.J Clin Invsst 1996,97, 2601-2610
175. SUSHIL K. JAIN, ROBERT McVIE, JOHN DUETT, AND JOHN J. HERBST Erythrocyte Membrane Lipid Peroxidation and Glycosylated Hemoglobin in Diabetes . DIABETES, VOL. 38, DECEMBER 1989, 1539-1543
176. Tan DX., Manchester LC., Reiter RJ., Qi WB., Karbownik M., Calvo JR. Significance of melatonin in antioxidative defense system: Reactions and products. Biol Signals Recept 2000;9:137-153
177. Tanasiewicz M, Skucha-Nowak M, Dawiec M, Król W, Skaba D, Twardawa H. Influence of hygienic preparations with a 3% content of ethanol extract of Brazilian propolis on the state of the oral cavity.Adv Clin Exp Med. 2012 Jan-Feb;21(1):81-92
178. Tatoyan A., Giulivi C. 1998. Parification and characterization of a nitric oxide synthase from rat liver mitochondria. J. Biol. Chem., 273, 110044.

179. Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetics. Ann Periodontol 1998; 3:30-39.
180. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: An epidemiological perspective. Ann Periodontol 2001;6:99-112,
181. TAYLOR R. Type 2 Diabetes. Etiology and reversibility.Diabet Care, 2013, v 36, pp 1-047-1056;
182. Taysi S., F. Polat, M. Gul, R. Sari, and E. Bakan, "Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis," Rheumatology International, vol. 21, no. 5, pp. 200–204, 2002.
183. Telen M.J., Erythrocyte adhesion receptors: blood group antigens and related molecules, Transfusion Medicine Reviews19(1) (2005), 32–44. Yawata Y., Cell Membrane: The Red Blood Cell as a Model, Wiley, 2003
184. Tesfamariam B, Brown ML,Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxtion by activating protein kinase C. J Clin invest,1991,87,1643-1648.
185. Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. The effect of alcohol consumption on periodontal disease. J Periodontol 2001;72:183-189.
186. Title LM, Cummings PM,Guddens K, Nassar BA. Oral glucoseloading acutely Attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without Diabe: an effect preveted by vitamins C and E. J Am Coll Cardiol. 2000, 36 2185-2191.
187. Tomar SL, Asma S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: Findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol. 2000;71:743–51
188. Townsend D.M., K. D. Tew, andH.Tapiero, "The importance of glutathione in human disease," Biomedicine and Pharmacotherapy, vol. 57, no. 3, pp. 145–155, 2003
189. Treasure E, Kelly M, Nuttall N, et al. Factors associated with oral health: a multivariate analysis of results from the 1998 adult dental health survey. Br Dent J. 2001;190:60–68 .
190. Ulker P, Gunduz F, Meiselman HJ, Baskurt OK (2012) Nitric oxide generated by red blood cells following exposure to shear stress dilates isolated small mesenteric arteries under hypoxic conditions. Clin Hemorheol Microcirc
191. Ullah Asmat, Khan Abad, Khan Ismail. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review, Saudi Pharmaceutical Journal, 2015.
192. Unell L, Soderfeldt B, Halling A, et al. Explanatory models of oral health expressed as number of remaining teeth in an adult population. Community Dent Health. 1998;15:155–161

193. Urata Y., Honma S., Goto S et al. Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-I in human vascular endothelial cells. Free. Radic. Biol. Med. 1999;27:838-847

194. Vallance P, Calver A, Collier J 1992 The vascular endothelium in diabetesand hypertension. J Hyprtens Suppl 10:S25-S2.

195. Varenne B, Petersen PE, Ouattara S. Oral health status of children and adults in urban and rural areas of Burkina Faso, Africa. Int Dent J 2004;54:83-89

196. Verspoh; E. J. ASSOCIATE EDITOR: MARTIN C. MICHEL. Novel Pharmacological Approaches to the Treatment of Type 2 Diabetes. Pharmacological Reviews April 1, 2012 64:188-237),

197. Vita JA, Keaney JF. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? Circulation. 2002;106(6):640–642

198. Waddington RJ., Moseley R., Embery G. Reactive oxygen species: A potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. Oral. Dis.2000, 6:138-151

199. Wang HY, Petersen PE, Bian JY, Zhang BX. The second national survey of oral health status of children and adults in China. Int Dent J 2002;52:283-290.

200. Watts GF, Obrien SF, Millar JA 1996 Impaired endothelium- dependentand and independent Dilatation of forearm resistance arteries in men with treated non-insulin-dependent Diabetes; role of dyslipidemia. Clin Sci 91: 567-573

201. WHO Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva, WHO, 2014

202. WHO, Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2012

203. WHO. Global data on visual impairments 2010. Geneva, World Health Organization, 2012

204. WHO. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000-2012. Geneva, WHO, 2014

205. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011

206. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2003;42(7):1149–1160.

207. Williams SB, Goldfine AB, Timmi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. Circulation, 1998, 97, 1695-1701

208. Wohaieb SA, Godin DV.Alterations in free radical tissue-defense- mechanisms In streptozocin-induced diabetes in rat. Effects of insulin treatment. Diabetes,1987,36,1014-1018
209. Wolf HJ., Edith M. Rateitschakk Parodontology. Georg Time Verlag 2004, p. 548
210. Woodman RJ, Chew GT, Watts GF. Mechanisms, significance and treatment of vascular dysfunction in type 2 diabetes mellitus: focus on lipid-regulating therapy. Drugs. 2005;65(1):31–74
211. WHO. Oral Health Surveys: Basic Methods, 4th ed. Geneva:, 1997.
212. WHO. The WHO Global Oral Health Data Bank. Geneva: World Health Organization; 2003
213. Yang Z, Krasnici N, Luscher TF. Endothelin-1 promores human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ETA and ETB receptor blockade. Circulation 1999;100:5-8.
214. Yawata Y., Cell Membrane: The Red Blood Cell as a Model, Wiley, 2003
215. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endotheliai dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. Circulation 1991;84: 1984-1992.
216. Zimmet P., K. Alberti, and J. Shaw, “Global and societal implications of the diabetes epidemic,” Nature, vol. 414, no. 6865, pp. 782–787, 2001
217. Алиева Л.Т., Борисенко А.В., Курченко А.И. Изучение функциональной активности мононуклеаров периферической крови по продукции цитокинов (IL-10, TNF-α и IFN- γ) под воздействием стафилококкового токсина (SEB) в условиях in vitro у больных псориазом с геперализованным пародонтитом. Ж. Іммунологія та аллергологія, наука і практика №3-4, 2010, с.76-81.
218. Афанасьев И.Б. 1997.Кислородные радикалы в биологических процессах.Успехи химии.48:977
219. Барер Г.М. Терапевтическая стоматология. 2009, М., 224с.
220. Безрукова И.В. Микробиологические и иммунологические аспекты этиологии быстропрогресирующего пародонтита. ж. Пародонтология, 2000, №3 (17), с.3.
221. Горбачева И.А. 1999.Перспективы антиоксидантной протекции организма человека. Мат-лы II науч-практ конференции корп ВИТАМАКС Стр.348
222. Грудянов А.И., Овчиникова В.В. Состав пародонтальной микрофлоры при пародонтите разных степеней тяжести по данным полимеразной ценной реакции. Ж. Стоматология, 2008, №3., с.20

223. Ивашкин В.Т. 2000. Все ли мы знаем о лечебных возможностях антиоксидантов? РМЖ. Т 8, №4
224. Илларионов М.Ю. 2000. Биохимические процессы, лежащие в основе свободнорадикального окисления, механизмы антирадикальной защиты, оценка их еффективности у онкологических больных РМЖ. Т36 №67
225. Ковальчук А.В., Ганковская А.В., Рогова М.А. и др. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в ткани пародонта. Ж. Иммунология. 2000, №6, с.24.
226. Копельян Н.М. Цитокіновий профіль ротоглоточного секрету генералізованим пародонтитом. Ж. Імунологія та аллергология: наука і практика, №3-4, 2010, с.88-91.
227. Майлэм Л. 2004. Новые возможности предотвращения оксидативного стресса.МИА
228. Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.В., 1990. Активные формы кислорода и их роль в организме.//Успехи биол.химии.т.31 Стр 180-208
229. Подкользин А., Мегреладзе А., Донцов В., Арутюнов С., Мрикаева О.. Жукова Е. 2004. Система антиоксидантной защиты организма и старение.стр. 21-67
230. Пузин М.Н., Кипаричова Е,С., Боднева С.Л. Комплексная оценка неспецифических факторов риска при генерализованном пародонтите. Российский стоматологический журнал. 2003, №2 с.29.
231. Тарасова Ю. Г. Лузнецова В.Ю., Любомирский К.Б. Значимость местных и общих факторов в развитии восполительных заболевании пародонта у лиц разного возраста. Ж. Клиническая стоматология. 2011, №3, с.70.
232. Тец В.В. Роль микрофлоры полости рта в развитии заболевании пародонта. Ж. Стоматология, 2008, №3, с.76.
233. Тулецова Д.К. Микрофлора полости рта и ее роль в развитии заболевании пародонта. Проблемы стоматологии. 2004, №3, с.16
234. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему. М. Медпресс – информ, 2006, 192с. Цепов Л.М., Орехова Л.Ю. и др. Факторы местной резистентности и иммунологической реактивности полости рта. Способы их клинико-лабораторной оценки Ж. Пародонтология, 2005, №3(36) с.3-9.
235. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему. М. Медпресс – информ, 2006, 192с.

236. Цепов Л.М., Орехова Л.Ю. и др. Факторы местной резистентности и иммунологической реактивности полости рта. Способы их клинико-лабораторной оценки Ж. Пародонтология, 2005, №3(36) с.3-9.
237. Шмагель К.В., Беряева О.В., Черешнев В.А. Современные взгляды на иммунологию пародонтита. Ж. Стоматологиа, 2003, №1, с.61
238. ნ. გოგებაშვილი „პარადონტიტის დროს განვითარებული იმუნური მაჩენებლენის ცვლილებები იმუნომოდულაციის პროცესში“ თბილისი, 2013