

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

Коробчанська Анна Борисівна

УДК: [616.716.4+616.314.3] 018:613.632

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ ТА РІЗЦЯ
ЗА УМОВ ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ
(анатомо-експериментальне дослідження)**

14.03.01 – нормальна анатомія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник –

Романюк Анатолій

Миколайович,

доктор медичних наук, професор

Суми-2015

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1 Сучасні уявлення про структурну організацію нижньої щелепи і зубів людини та щура.....	11
1.2. Структурна перебудова органів зубощелепної системи в умовах дії на організм несприятливих хімічних чинників.....	22
1.3. Морфологічні зміни в органах та тканинах за умов впливу на організм солей важких металів	24
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	32
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
3.1. Морфогенез нижньої щелепи та різця тварин контрольної серії... 40	
3.2. Особливості морфогенезу нижньої щелепи та різця за умов впливу на організм солей важких металів.....	53
3.3. Особливості морфогенезу нижньої щелепи та різця за умов впливу на організм солей важких металів та застосування корегуючої терапії..	74
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	97
ВИСНОВКИ	132
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	135
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	136
ДОДАТОК А	173
ДОДАТОК Б	179
ДОДАТОК В	188

ВСТУП

Інтенсифікація хімічної та гірничодобувної промисловості, посилення видобудку природних копалин та енергетичних ресурсів викликало зростання забруднення довкілля та підвищення антропогенного навантаження на організм людини [40, 171, 178, 184, 190, 194, 198, 201]. Сьогодні у навколишнє середовище все більше потрапляє різних хімічних поллютантів: мінеральних добрив, пестицидів, сполук важких металів. Результатом таких змін стало підвищене забруднення ґрунтів, поверхневих вод, повітря і, як наслідок, продуктів харчування, які людина споживає [110, 306]. Гігієнічні та клініко-епідеміологічні дослідження показали, що у виникненні багатьох захворювань людського організму надзвичайно важливу роль відіграють важкі метали [6]. Саме сполуки важких металів мають властивості політропності. Вони здатні викликати зміни метаболізму, морфо-функціональних перебудов органів та систем. В організмі часто спостерігається їх акумуляція з ушкодженням органів та тканин у зв'язку з тривалим періодом напіввиведення [9, 111, 121, 122, 130, 132, 137, 161].

Сьогодні багатьма науковцями чітко показано, що забруднення довкілля сполуками важких металів підвищує рівень захворюваності населення [172, 272, 306]. Це обґрунтовує постійно зростаючу кількість робіт, які присвячені впливу несприятливих чинників зовнішнього середовища на організм людини, окремі органи та тканини, а також зубощелепну систему зокрема. У науковій літературі є значна кількість робіт, в яких досить детально висвітлені особливості морфологічних змін в окремих органах і тканинах під впливом солей важких металів, як окремих чинників або їх комбінацій. Ґрунтовно досліджено вплив зазначених поллютантів на нервову систему, легені, сім'яники, щитоподібну та підшлункову залозу, тонку кишку, нирки, кісткову

систему та інш. [28,47, 68, 77, 79, 106, 109, 142,158].

Разом з тим, особливості реакції твердих тканин зубощелепної системи в умовах впливу на організм солей важких металів не досліджені в достатній мірі, хоча показано, що під впливом солей важких металів відбувається порушення амелогенезу, а також зростання захворюваності зубів на карієс у регіонах, де виявлено збільшений вміст цих хімічних поллютантів у навколишньому середовищі [80] . Є окремі роботи, в яких повідомляється про негативні зміни у кістковій тканині щелепи та емалі зубів за умов дії іонів важких металів [85, 146].

На сьогодні детального аналізу морфофункціональних перетворень у твердих тканинах зубощелепної системи під впливом солей важких металів у літературі не має. Але саме зуби та органи ротової порожнини першими стикаються з цими поллютантами при їх надходженні в організм з харчовими продуктами чи водою і з подальшими морфологічними та патологічними змінами на різному рівні. Це і зумовлює сьогоднішнє зростання патології зубощелепної системи [71, 112, 175, 176, 200]. Серед основних захворювань можна виділити карієс, пародонтити, остеопороз нижньої щелепи та інш.. Тому в умовах техногенного забруднення навколишнього середовища пріоритетним напрямком екологічної морфології залишається вивчення морфогенезу органів та систем під впливом комбінованої дії найбільш поширених хімічних ксенобіотиків, якими є солі важких металів.

У Сумської області в окремих районах знайдено підвищене накопичення в ґрунті та питній воді солей цинку, хрому, свинцю, марганцю, міді та заліза, які можуть бути в різних комбінаціях і концентраціях і зумовлювати несприятливий вплив на здоров'я населення цих регіонів [54]. Проте повідомлень про особливості впливу на тверді тканини зубощелепної системи солей важких металів, динаміки морфологічних змін, можливості кумуляції твердими тканинами ротової порожнини іонів важких металів та здатності до

відновних регенераторних процесів, а також медикаментозної корекції виявлених змін ми не знайшли.

Тому, дослідження особливостей морфогенезу нижньої щелепи та різця, а саме, ростових, морфологічних, хімічних порушень та можливостей відновних регенераторних процесів під впливом дії на організм солей важких металів та за умов корекції є актуальною науковою проблемою, вивчення якої дозволить поглибити знання з морфології твердих тканин ротової порожнини та розробити заходи щодо їх профілактики та лікування. Подібні морфологічні дослідження у стоматологічній практиці допоможуть зрозуміти закономірності формування твердих тканин зубощелепної системи за умов дії на організм різних ендогенних та екзогенних чинників.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень кафедри анатомії людини Медичного інституту Сумського державного університету і є частиною держбюджетної теми №62.20.02 - 01.15/17 «Морфофункціональний моніторинг стану органів та систем організму за умов порушення гомеостазу» та запланованої теми № 0113U001347 "Закономірності вікових і конституційних морфологічних перетворень за умов впливу ендо – та екзогенних чинників і шляхи їх корекції ". Тема дисертації затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол №10 від 09.04.2015 року).

Мета і завдання дослідження

Метою дослідження є встановити особливості морфогенезу нижньої щелепи та різця експериментальних тварин за умов впливу на організм солей важких металів та корекції виявлених змін.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

1. Дослідити морфогенез нижньої щелепи та різця інтактних щурів статевозрілого віку та при вживанні препарату для корекції.
2. Проаналізувати органометричні, гістоморфометричні

показники, хімічний склад нижньої щелепи та різця за умов дії на організм солей важких металів.

3. Визначити особливості морфогенезу нижньої щелепи та різця піддослідних тварин у відновний період після припинення вживання солей важких металів.

4. Дослідити участь групи білків S100 у розвитку порушення мінералізації кісткової тканини та гальмування кісткоутворювальних процесів у нижній щелепі під впливом солей важких металів

5. Показати особливості морфогенезу нижньої щелепи та різця експериментальних тварин в умовах комбінованої дії солей важких металів та застосування корегуючої терапії осеїн-гідроксиапатитним комплексом.

6. Дослідити особливості росту, морфологічних змін та мінерального складу нижньої щелепи та різця піддослідних тварин у відновний період після припинення комбінованої дії солей важких металів та застосування корегуючої терапії.

Предмет досліджень – нижня щелепа, різець, остео- та морфометричні показники, хімічний склад за умов норми, дії на організм солей важких металів та застосування корегуючої терапії осеїн-гідроксиапатитним комплексом.

Об'єкт дослідження – морфогенез нижньої щелепи та різця за умов впливу на організм комбінації солей важких металів.

Методи дослідження - органометрія, гістологічні, імуногістохімічні методики, морфометрія, атомно-абсорбційна спектрофотометрія, растрова скануюча електронна мікроскопія шліфів нижньої щелепи та зубів, математично-статистичний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів

В умовах експерименту виявлені особливості реакції нижньої щелепи та різця білих щурів на дію комплексу солей важких металів, які поступали у надлишковій кількості в організм. Досліджено

мікроелементний склад нижньої щелепи та різця за умов норми та негативного впливу техногенного мікроелементозу. Уперше на експериментальному матеріалі вивчено особливості морфогенезу нижньої щелепи та різця в умовах впливу на організм солей важких металів (комбінації солей марганцю, заліза, цинку, міді, хрому, свинцю) та у відновний період після припинення їх вживання.

За допомогою комплексу сучасних морфологічних методів дослідження (остеометричного, гістологічного, морфометричного, імуногістохімічного, спектрофотометричного та хімічного, скануючої електронної мікроскопії, математичного) виявлені порушення росту нижньої щелепи та різця, морфологічні зміни виросткового хряща, губчастої та компактної речовини нижньої щелепи, а також порушення її мінерального та водно-електролітного складу. З'ясовані особливості порушення дентиногенезу у різці за умов впливу на організм солей важких металів.

Встановлено, що одним із механізмів порушення мінералізації кісткової тканини та гальмування кісткоутворювальних процесів у нижній щелепі під впливом солей важких металів є пригнічення експресії остеогенетичними клітинами групи білків S100, які, як відомо, завдяки своїй кальцій- та цинкзв'язуючій функції забезпечують нормальний остео- та хондрогенез.

Проведений аналіз основних тенденцій змін морфологічного стану твердих тканин органів зубощелепної системи на прикладі нижньої щелепи та її різця за умов впливу солей важких металів та виявлені особливості розвитку зазначених змін у реадаптаційний період упродовж двох місяців.

Показана можливість корекції за допомогою осейн-гідроксиапатитного комплексу порушень росту, формоутворення та мінерального складу нижньої щелепи та різця, які виникли під впливом дії на організм солей важких металів.

Практичне значення отриманих результатів

Результати роботи дозволяють визначити механізми порушення морфогенезу нижньої щелепи та різця за досліджуваних умов впливу комбінації солей марганцю, заліза, цинку, міді, хрому, свинцю і прогнозувати морфологічні зміни у цих органах. Отримані дані можна використовувати для морфологічного обґрунтування виникнення морфофункціональних змін у твердих тканинах органів зубощелепної системи в клініках ортопедичної та терапевтичної стоматології для встановлення причинно-наслідкових зв'язків за умов впливу на організм солей важких металів та пошуку шляхів корекції структурних змін, нових способів профілактики негативних екологічних впливів на зубощелепну систему.

Пропонується застосовувати корегуючу терапію осейн-гідроксиапатитним комплексом для профілактики дистрофічних та остеопоротичних змін у нижній щелепі на фоні впливу на організм солей важких металів. Враховуючи значення білків групи S100 у механізмі розвитку морфологічних змін у кістковій тканині нижньої щелепи за умов впливу на організм солей важких металів, можна рекомендувати визначення експресії цих білків у кістковій тканині як маркера пошкодження остеогенних клітин при різних несприятливих впливах на організм.

Результати експериментальних досліджень упроваджені у навчальний процес на кафедрах гістології у вищих навчальних закладах України: Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, Харківського національного медичного університету, кафедрах анатомії людини Харківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, Запорізького державного медичного університету, Сумського державного університету, кафедрі оперативної хірургії з топографічної анатомії Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я.

Горбачевського, кафедри загальної та клінічної патології Харківського національного університету ім. Каразіна, кафедри медичної біології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Особистий внесок здобувача

Автором здійснено інформаційний пошук та аналіз літературних даних, самостійно проведені всі експериментальні дослідження, статистично та математично опрацьовані результати, зроблено їх аналіз. Експерименти проведені на базі кафедр анатомії людини та патологічної анатомії Медичного інституту Сумського державного університету. В лабораторіях кафедр виконані гістоморфометричні та спектрофотометричні дослідження твердих тканин органів зубощелепної системи щурів за безпосередньої участі дисертанта. Автором проведено узагальнення отриманих результатів, написані всі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, а також у тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, використано фактичний матеріал дисертанта.

Апробація результатів дисертації

Основні матеріали дисертації оприлюднені на Міжнародних науково-практичних конференціях викладачів, лікарів, молодих учених та студентів «Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини» Медичного інституту Сумського державного університету (2014, 2015), Всеукраїнській мультидисциплінарній конференції з міжнародною участю «Клінічна анатомія на сучасному етапі розвитку. Завдання, можливості та перспективи.» 24-26 вересня 2014р. (Харків, 2014), науково-практичній конференції «Актуальні проблеми функціональної морфології та інтегративної антропології» (Харків, 2014, 2015), ХУ конгресі СФУЛТ 16-18 жовтня 2014р. (Чернівці, 2014), на Всеросійській науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодежная наука и современность» 16-17 квітня 2014р (Курськ, 2014), на Всеросійській

науковій конференції «Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время» присвяченій 155 річчю кафедри патологічної анатомії військово-медичної академії ім. С.М.Кірова «Молодежная наука и современность» 18 квітня 2014р (С-Петербург, 2014), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я» 26-27 березня 2015р.(Запоріжжя).

Публікації

Основний зміст дисертаційної роботи відображений у 15 наукових працях, з яких 7 - у фахових наукових журналах, 2 з них – у закордонних журналах, які обліковуються науково-метричною базою Scopus, 8 - у матеріалах конференцій, 4 наукові роботи опубліковано одноосібно.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про структурну організацію нижньої щелепи і зубів людини та щурів.

Відомо, що тверді тканини органів зубощелепної системи людини та криси мають багато спільних рис за своєю будовою, функцією, характером обміну речовин [326, 328]. Адже ці тварини є дуже наближеним біологічним матеріалом до людини саме при таких дослідженнях [215]. Тканини цих органів мають багато спільного у біохімічних обмінних процесах. Вони складаються з міжклітинної речовини, яка має подібну білкову та вуглеводну природу і містить велику кількість мінеральних та неорганічних речовин, які переважно представлені кристалами гідроксиапатиту [15, 217, 224, 297].

У ссавців нижня щелепа це єдина рухова кістка лицевого черепа [225]. У багатьох тварин це парна кістка, яка в процесі ембріонального розвитку закладається з першої жаберної або мандибулярної дуги [70, 104]. У людини нижня щелепа також закладається з двох зародків, які поступово зливаються на другому році життя в одну непарну кістку, яка має підковоподібну форму [216]. Форма та будова нижньої щелепи людини формувались під впливом розвитку головного мозку та посиленою роботою м'язів язика, які прикріплюються до нижньої щелепи, а також мови, що, власне, і характеризує людину [33, 209, 228, 257].

Відповідно до будови жувального апарату: зубів та м'язів, нижня щелепа ділиться на дві пов'язані між собою частини - горизонтальну або тіло, на якому розміщені зуби, та вертикальну. Остання складається з двох гілок, які приймають участь в утворенні скронево-нижньощелепного суглобу [215]. До обох частин нижньої щелепи під

різними кутами прикріплюються жувальні м'язи, які впливають на розміри та величину згину дужок кістки. Поступово цей кут у процесі життя змінюється у залежності від інтенсивності жування та стирання [202].

Передня частина тіла нижньої щелепи людини потовщена, утворюючи підборідний виступ. На задній частині щелепи, а саме, на її гілках виділяють два відростки, які відділяються між собою вирізкою [325].

У щурів тіло нижньої щелепи складається з двох частин: передня різцева, яка містить комірку для різця, та задня молярна, що містить комірки для великих кутних зубів. Гілки нижньої щелепи у щурів мають декілька відростків: кутовий, який орієнтується назад і вниз та суглобовий і скроневий [225]. Суглобовий відросток має головку. На ній розміщений виростковий хрящ, який забезпечує поздовжний ріст нижньої щелепи [118].

Одже, важливим утворенням на нижній щелепі у людини та щурів є виростковий хрящ, який має серпоподібну форму і забезпечує ріст кістки [237, 277, 303]. Він покриває верхівку головки виросткового відростка нижньої щелепи і приймає участь в утворенні скронево-нижньощелепного суглобу [301, 308]. Відомо, що виростковий хрящ має деякі морфофункціональні особливості [265]. Перш за все він відноситься до групи вторинних суглобових хрящів, оскільки в ембріональному періоді розвитку з'являється пізніше і повністю не піддається процесу закріплення [238, 164, 305].

На мікроскопічному рівні у виростковому хрящі нижньої щелепи виділяють наступні зони: суглобову, спокою, проліферації, гіпертрофічних клітин, ерозивну, субхондрального остеогенезу [311]. Суглобова зона представлена колагеновими волокнами та фібробластами, які розміщені паралельно поверхні головки виросткового відростка нижньої щелепи. Ця зона приймає участь в

утворенні скронево-нижньощелепного суглобу [203].

У зоні спокою невеликі за розміром хондроцити розміщуються серед незначної кількості хрящевої проміжної речовини [276]. Хондроцити зони проліферації більших розмірів, ніж у попередній зоні. У них чітко прослідковуються ознаки до поділу, вони розміщені у лакунах та оточені значним масивом проміжної речовини хряща [277]. У зоні гіпертрофічних хондроцитів хрящові клітини досягають значного ступеня зрілості, вони розміщені у великих лакунах. У проміжній речовині відмічається висока щільність колагенових волокон та ознаки звапнення хряща [276].

В ерозивній зоні виявляється велика кількість зруйнованих хондроцитів та заповненої проміжної речовини з утворенням кристалів гідроксиапатиту [322]. У зоні субхондрального остеогенезу відбувається заміщення зруйнованої хрящової тканини грубоволокнистою кістковою та проростання кровоносних судин [74]. Відомо, що виростковий хрящ нижньої щелепи активно реагує на зміну функціонального навантаження шляхом адаптивної перебудови [199, 278, 279].

Рухи та функція нижньої щелепи у людини та щурів мають деякі відмінності. У людини нижня щелепа виконує різноманітні рухи. Вона може опускатися вниз (вертикальні рухи). Завдяки скороченню м'язів-піднімачів кістка переходить знову в оклюзивне положення, тобто в положення, коли зубні ряди знаходяться в зімкнутому стані [174]. Наступний рух вперед – до зустрічі ріжучих і фронтальних зубів обох щелеп - сагітальні рухи. Можливі також бокові рухи нижньої щелепи (трансверзальні). Проте у процесі жування усі рухи переходять один у другий, створюючи кругові рухи [119]. У зв'язку з цим процес жування проходить у три фази: перша – захвачування та відривання їжі фронтальними зубами; друга – здавлювання та дроблення їжі між боковими зубами; третя - розтирання та перемелювання їжі [119].

У щурів під час гризіння твердої їжі нижня щелепа переміщується

вперед і різці контактують між собою без участі кутніх зубів. Верхні різці притримують їжу, а нижні її розрізають, тому кутні зуби не приймають участі під час гризіння твердої їжі і тому не стираються [238].

Важливою складовою нижньої щелепи є коміркова дуга, яка виникла в результаті розвитку зубів та їх подальшої присутності та функціонування [35, 100]. Ця морфологічна структура нижньої щелепи містить зубні комірки, в яких знаходяться зуби. Вони відділяються один від одного кістковими міжзубними або міжкомірковими перегородками [33].

У комірковій дузі можна виділити дві частини: власне коміркову кістку та підтримуючу коміркову кістку, яка утворена кортикальними пластинками. Між ними розміщена губчаста кістка [222, 230]. Коміркова кістка, яку підтримують трабекули прилеглої губчастої кістки, представляє собою тонку пластинку компактної кістки. Вона утворює стінки зубної комірки для зуба [231, 318]. Прикріплення зуба до зубної комірки забезпечує підтримуючий апарат зуба або пародонт, до складу якого входять цемент кореня, періодонт, ясна, стінка зубної комірки [21, 35].

Між стінкою комірки та цементом кореня зуба, тобто у періодонтальній щілині, знаходиться періодонт, який представлений комплексом тканин. До них входять колагенові волокна, основна речовина сполучної тканини, клітинні елементи (фіброцити, гістіоцити, фібробласти, остеобласти, тощо), кровоносні та лімфатичні судини, нервові волокна [219, 288, 295, 319]. Волокнисті колагенові структури мають різне спрямування та формують зв'язковий апарат періодонту. Розміри періодонтальної щілини коливаються у межах від 0,15 до 0,35 мм і залежать від форми окремих зубів та їх поверхні. Така нерівномірність щілини забезпечує рівномірний розподіл тиску на коміркову частину тіла нижньої щелепи [249].

Таким чином, важливою складовою частиною зубощелепної системи людини та щурів виступають зуби [21, 249], які приймають участь у жуванні, диханні, утворенні голосу [35]. У людини зуби філогенетично належать до дифіодонтного типу (одна зміна зубів) та гетеродонтної (різні за формою), текодонтної (закріплені у вічках щелеп) систем [21]. Крім того, зуби людини більш диференційовані. Кожний зуб має свої анатомічні особливості, які дозволяють розрізняти їх між собою 4 групи зубів – різці, ікли, малі кутні та великі кутні зуби [325]. У постнатальному періоді онтогенезу спочатку з'являються тимчасові зуби (20 зубів), які повністю формуються до 2 років. Починаючи з 6-7 років, відбувається їх заміна постійними зубами (32 зуба) [33].

За своєю будовою тимчасові та постійні зуби подібні. У них розрізняють коронку – частину зуба, яка виступає у порожнину рота; корінь зуба, котрий знаходиться у комірці, та шийку зуба – невелике звуження на межі між коронкою та коренем зуба [21]. На рівні шийки зуба покрив коронки і починається цемент, який покриває корінь зуба. У середині зуба знаходиться порожнина зуба, яка ділиться на коронкову частину та канал кореня зуба. У ділянці верхівки корінь закінчується вузьким отвором верхівки зуба [35].

Зуби у щурів мають деякі свої специфічні особливості і перш за все вони у них монофіодонтні [225]. На нижній щелепі у щурів зубна формула включає два різці та шість кутних зубів. У щурів відсутні ікли та малі кутні зуби. Різці мають характерну будову і представляють собою довгі вигнуті утворення. Вони не мають коренів, але проходять у зубних комірках від різцевої частини тіла до основи акулового відростка гілки нижньої щелепи [259, 267].

За гістологічною будовою зуби щурів та людини мають подібні ознаки і включають дентин, емаль, цемент та пульпу [285]. Ці тканини відрізняються між собою різним походженням в онтогенезі, різним

хімічним складом та характером обміну речовин [10]. На формування твердих тканин зубів у філогенезі впливав характер їжі, спосіб переміщення щелепи, а також взаємозв'язок з еволюцією мозку, черепа та м'язової системи. Тверді тканини зуба мають різне походження: емаль - ектодермального, а дентин та цемент - мезенхімального походження. Разом з тим, ці тканини мають багато подібних рис за будовою та хімічним складом. Вони складаються з міжклітинної речовини, яка має вуглеводно-білкову природу і велику кількість мінеральних речовин, які переважно представлені кристалами апатитів [15].

Значну частину маси зуба складає дентин, який міститься в коронці і корені зуба, також, як і емаль, складається з неорганічної частини (70-72%) – переважно солей кальцію, органічної частини (18-30%), води (10%) [1, 23, 50, 73, 196, 232]. Органічна частина виробляється одонтобластами і складається з колагенових волокон та основної речовини, яка представлена мукопротеїнами. Колагенові волокна мають радіальне або тангенціальне спрямування, що забезпечує зубу надзвичайну тривкість [204, 232]. У дентині візуалізується густа сітка дентинних каналців з радіальною орієнтацією, кількість яких коливається від 30 000 до 75 000 на 1 мм² дентину [293]. Всередині каналців знаходяться безм'якотні нервові волокна і рідина, а також відростки одонтобластів, котрі закінчуються у периферійному шарі дентину та емалі. Тіла одонтобластів лежать у периферичній частині пульпи на межі з дентином. За рахунок цього дентинові каналці відіграють важливу роль у трофіці та інервації дентину та емалі [244, 299]. Циркулююча дентинна рідина у каналцях доставляє органічні й неорганічні речовини, які беруть участь у відновленні дентину та мінеральному обміні [205].

У дентині розрізняють два шари: зовнішній плащевий та внутрішній – біляпульповий [232]. Ділянка дентину, яка розташована ближче до пульпи, називається біляпульпарним дентином і складається з

незв'язного предентину, який пронизаний чутливими нервовими закінченнями[258]. Тут відбувається постійний синтез нового дентину[218, 250]. Периферійні шари (ближче до цементу й емалі) утворюють зв'язний плащовий дентин [242].

Дентин здатний до регенерації, але після його ушкодження утворюється вторинний дентин, у якому колагенові волокна розташовуються безладно, тому він менш міцний [247, 255, 307]. Інколи при порушенні обміну речовин, запальних процесах, гіповітамінозах, порушеннях мінерального обміну спостерігається формування дентину у пульпі - дентиклів, які можуть здавлювати кровоносні судини й нервові волокна пульпи [263].

Органічна речовина дентину складається з білків, ліпідів і полісахаридів [280, 230]. Саме завдяки білкам у дентині відбуваються виражені обмінні процеси, що обумовлено його складом і структурою [200, 275, 309].

У людини дентин, який утворює коронку усіх типів зубів, покритий емаллю, а у ділянці кореня дентин покритий цементом, який з'єднується з емаллю в області шийки зуба [325]. Поверхня різця у шурів покрита дещо по іншому: язикова та бічна поверхні покриті цементом, передня – емаллю[267].

Структурною одиницею емалі вважають емалеві призми, які мають вигляд кутових циліндричних утворень, або кристали паличкоподібної, голчастої, ромбоподібної форм [164, 175, 240]. Між ними знаходиться міжпризмова речовина, яка забезпечує велику кількість міжкристалічних мікропросторів [156]. Самі емалеві призми у ссавців утворені переважно кристалами кальцій замісного гідроксиапатиту, які мають чітку орієнтацію [19, 20, 55, 56, 80, 186]. Відомо, що кристал складається з елементарних одиниць або осередків, яких може бути близько двох тисяч, а їх молекулярна маса становить 1000. Осередок являє собою структуру першого порядку. Молекулярна

маса кристала дорівнює 2000000 і має 2000 осередків. Кристал - структура другого порядку. Емалева призма - структура третього порядку, а пучки емалевих призм - структура четвертого порядку [213, 221]. Навколо кристалів існує органічна оболонка, яка являє собою фібрилярну структуру та забезпечує напрямок їх росту. Таку ж оболонку мають емалеві призми [16]. Крім того, навколо кожного кристала існує гідратна оболонка, яка являє собою шар води, пов'язаний з кристалом. Через оболонку відбувається іонний обмін, крім того вода забезпечує сталість складу емалі та проникнення речовин на поверхню чи у середину кристала [81, 234, 289]. При цьому деякі іони: K^+ і Cl^- можуть накопичуватися або легко залишати кристал, не проникаючи у його середину, інші іони: Na^+ і F^- проникають у поверхневий шар кристала. Підчас іонного обміну між гідратною оболонкою і поверхнею кристала відбувається відрив іона від кристала і заміна його на іон з гідратної оболонки. У результаті зменшується або нейтралізується поверхневий заряд кристала, і він набуває стійкості [235]. При цьому слід зазначити, що проникнення іонів з поверхні усередину кристала відбувається дуже повільно [197]. Процес іонного обміну в кристалі гідроксиапатиту залежить від радіуса (R) іона і рівня (E), яким він володіє. Легше проникають іони H^+ та іони, які близькі за будовою до нього. Кристал гідроксиапатиту та його властивості постійно змінюються і залежать від іонної сполуки рідини, що обмиває кристал і сполуки гідратної оболонки. Ці властивості кристалів дозволяють цілеспрямовано змінювати сполуку твердих тканин зуба [89].

Загалом до складу емалі, як високо мінералізованої тканини, входять кристали різних апатитів: гідроксиапатит – $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (до 75,04%), карбонатапатит (12,06%), хлорапатит (4,397%), фторапатит (3,548%), $CaCO_3$ (2,668%), $MgCO_3$ (2,287%) та інші, що забезпечує високу тривкість цієї тканини [115, 116, 117, 208, 211, 300]. Співвідношення Ca / P у мінералах відповідає ідеальному поєднанню цих

елементів - 1,67 (стехіометричне відношення). Разом з тим, іони Ca у структурі гідроксіапатиту можуть заміщатися на близькі за властивостями хімічні елементи Ba, Sr, Mg [63, 64, 89]. Крім того, такі мікроелементи як Cu, Pb, Fe, Zn, Cr, які мають спорідненість рівнів та радіусів та відомі своїми комплексоутворюючими властивостями, можуть частково заміщують іони Ca^{2+} , Na^+ Mg^{2+} гідроксиапатиту емалі зуба [297]. Внаслідок цього знижується співвідношення Ca до P, зменшуючись до 1,33 і змінюються властивості апатиту та зменшується резистентність емалі до несприятливих умов [13, 82, 193]. У випадках зміщення рН в кислий бік, посилюється руйнування емалі зуба та зміна мікроскопічної будови кристала апатиту [17, 292]. Крім того, емаль містить 2-3% води та 1-2% органічних речовин (жири, вуглеводи, білки) [54, 101]. Слід відмітити, що в емалі внутрішньокристалічна вода відіграє значну роль, оскільки від неї залежать деякі фізіологічні та хімічні властивості емалі: розчинність, проникність. При цьому вода тісно пов'язана з білками емалі [60].

У ссавців вміст органічних речовин у незрілій емалі може досягати 20%, що забезпечує інтенсивний перебіг біохімічних та фізичних процесів, які відбуваються при цьому в емалі зуба [152, 280]. Органічні речовини, які представлені білками, вуглеводами, ліпідами, азотовмісними сполуками (пептиди, циклічні амінокислоти, сечовина, тощо) знаходяться між кристалами апатиту у вигляді пучків, пластинок або спіралей і формують органічну матрицю [314]. Найбільша частка серед органічних речовин емалі належить білкам і становить 0,9% від загальної маси. Їм належить важлива функція забезпечення процесів мінералізації емалі. Білки оточують кристали і попереджають процес демінералізації, ініціюють мінералізацію, забезпечують мінеральний обмін в емалі та інших твердих тканинах зуба [241, 262, 282, 296]. Крім того, білки зумовлюють трофіку емалі зуба [32]. При цьому виділяють два основних види білків емалі: кислоторозчинні та нерозчинні.

Нерозчинні в кислотах білки емалі належать до колагено- і керамідоподібних білків з більшою кількістю серину, оксипроліну, гліцину, лізину [316]. Відомо, що всі процеси ремінералізації в емалі відбуваються на основі білкової матриці, більша частина якої представлена колагеновими білками [264, 293].

У різних ділянках коронки зуба товщина емалевого покриття різниться (від 0,01 до 1,5 мм) [309]. Найбільша товщина емалі спостерігається на жувальних горбиках та ріжучих краях [326]. На поверхні емалі знаходиться тонка безструктурна оболонка – кутикула, яка захищає емаль від дії кислот [35].

Слід зазначити, що у людини процес утворення емалі усіх зубів або енамелогенез відбувається тільки в пренатальному періоді онтогенезу, тоді як у різцях нижньої щелепи щурів він проходить безперервно і зв'язаний з індукуючим впливом дентину, який формується. У щурів енамелогенез поступово поширюється з базальної частини різця в апікальному напрямку [267].

Важливою твердою тканиною, яка покриває поверхню кореня зуба, є цемент, утворення якого проходить постійно упродовж життя [315]. За своєю структурою та твердістю він подібний до грубоволокнистої кісткової тканини, а за хімічним складом цемент є найменш мінералізованою твердою тканиною зуба. При цьому вміст неорганічних речовин у цементі складає 65%, органічних – 23%, а води – 12% від маси [51]. Серед хімічних елементів, які входять до складу мінералів у цементі, переважають кальцій та фосфор у формі кристалів апатиту [187, 260, 324]. Крім того, цемент представлений клітинами та міжклітинною речовиною [321]. Тому за гістологічною будовою розрізняють два типи цементу: клітинний або вторинний цемент та безклітинний або первинний [21]. Клітинний цемент за складом та будовою нагадує грубоволокнисту кісткову тканину і містить значну кількість цементобластів та цементоцитів, що виробляють колагенові волокна та

основну речовину. Як правило, він розміщений у верхівковій частині кореня та у ділянці його біфуркації. На шийці зуба цементобласти та цементоцити відсутні - це безклітинний цемент і він представлений аморфною речовиною, у якій розміщені колагенові волокна з поздовжньою та радіальною орієнтацією [253]. Живлення цементу відбувається за рахунок судин періодонту та частково з боку дентину [252].

Важливою складовою зуба є пульпа, яка розміщена в порожнині зуба і ділиться на коронкову та кореневу частини. Коронкова пульпа повторює форму коронки зуба. У ділянці шийки зуба коронкова пульпа переходить у кореневу і далі заходить у канали [267]. Пульпа побудована з сполучної тканини (пре колагенові і колагенові волокна), клітинних елементів (одонтобласти, фібробласти, гістіоцити, тощо), судин та нервів [21]. Основна речовина пульпи представлена мукополісахаридами, мукопротеїнами, глікопротеїнами, гексозамінами [35].

У пульпі зуба виділяють 3 шари: периферійний, проміжний (зірчасті клітини або преодонтобласти) і центральний (фібробласти, гістіоцити, макрофаги, лімфоцити, плазматичні клітини) [35].

Периферійний шар пульпи представлений одонтобластиками, які розміщені в 2-3 ряди і представляють собою термінально диференційовані клітини [33]. Вони мають довгі відростки (волокна Томса), які направляються в дентин. Тіла одонтобластів мають різну форму: грушоподібну, призматичну, кубічну [218, 284, 286]. У них добре виявляється базофільна секретуюча цитоплазма. Одонтобласти та їх відростки відповідають за живлення зуба та транспортування мінеральних солей до дентину та емалі [328]. Крім того, вони містять кальцій, фосфор, калій та інші хімічні елементи, що забезпечує їх участь у звапненні дентину [101, 217, 224].

1.2. Структурна перебудова органів зубощелепної системи в умовах дії на організм несприятливих хімічних чинників

Одним з актуальних питань сучасної медицини є ситуація із зростанням захворюваності органів ротової порожнини. Важливою причиною цього росту є погіршення екологічної ситуації, пов'язаної із антропогенним забрудненням довкілля шкідливими відходами автотранспорту, різних видів промислової та сільськогосподарської діяльності людини [40, 171, 178, 184, 190, 194, 198, 201].

Зуби та органи ротової порожнини першими зазнають негативного впливу шкідливих екзогенних та ендогенних факторів при їх аліментарному надходженні. При цьому спостерігається зниження тривкістних властивостей кісткової тканини нижньої щелепи та порушення її формоутворення, морфологічної структури і хімічного складу [87, 88, 97, 98]. За умов дії на організм барбітуратів у нижній щелепі погіршуються тривкістні властивості [94], а під впливом глюкокортикоїдів, біфосфоната «Зомета» змінюється хімічний склад та гістоморфометричні показники кісткової тканини нижньої щелепи [3, 30]. Порушення гістологічної будови, гальмування ростових процесів та формоутворення кісткової тканини нижньої щелепи виявлено після інгаляції в організм парів толуолу [95]. Виявлено також порушення макро - та мікроелементного складу кісткової тканини нижньої щелепи при імплантації у великогомілкову кістку біогенного гідроксиапатиту насиченого солями заліза різних концентрацій [96].

При надлишковому надходженні до організму солей цинку, міді, марганцю свинцю, хрому в альвеолярному відростку нижньої щелепи розвиваються явища остеопорозу та деструкції кісткової тканини [83, 85]. У тварин та людей, які живуть у регіонах з надмірним вмістом радіоактивного стронцію, відмічається підвищена крихкість кісткової тканини нижньої щелепи через збільшений вміст стронцевого апатиту

[150]. Виявлено, що надмірне надходження важких металів до організму супроводжується їх накопиченням у твердих структурах зуба [76]. Наслідком таких процесів є зміна морфологічної будови емалі та дентину [146]. Відомо, що катіони та аніони солей важких металів по різному впливають на тверді тканини зуба, змінюючи карієсрезистентність, порушуючи тривкість емалі [46, 252]. Підвищений вміст в емалі свинцю, магнію, марганцю зменшує її карієсрезистентність [72]. Дисбаланс окремих елементів Al, F, P, Zn, Fe, Si, Mg, Cu супроводжується розвитком патологічного стирання твердих тканин зубів [2, 11, 71, 179, 181, 188, 214]. Забруднення довкілля токсичними металами у першу чергу позначається на дітях. При цьому інтенсивне накопичення деяких елементів відбувається ще під час внутрішньоутробного розвитку [151].

Деякі з цих іонів: хлор, залізо, алюміній інтенсивніше накопичуються у поверхневому шарі емалі зубів дітей, що мешкають на забруднених територіях, ніж у дітей з екологічно безпечних місць [176, 179, 188, 200]. Дослідження дитячої захворюваності на карієс у Прикарпатському регіоні показали, що причиною цієї патології є порушення балансу мікроелементів [112]. При цьому розвиваються деструктивні зміни в одонтоблестах, руйнуються колагенові волокна, з'являються крововиливи, змінюються активність ферментів [18]. Одним з механізмів пошкоджуючої дії важких металів на формування емалі зубів виступає здатність заміщувати іони Ca^{2+} або каталізувати процеси мінералізації [5].

Надзвичайно негативно на тверді тканини зубів впливає підвищений вміст свинцю і саме зуби виступають маркером довготривалого впливу цього токсину на організм. Свинцеві інтоксикації викликають порушення структури твердих тканин зубів, заміщуючи в емалі іони кальцію [37, 133]. На забруднених територіях Cs – 137 відмічається поширення гострого каріозного процесу та його ускладнень

[134]. Така картина має свої пояснення, адже цезій виступає конкурентом для кальцію, заміщуючи його в емалі зубів. Тому у дітей, які постійно мешкають на забрудненій цезієм території, спостерігається неповноцінність структури поверхневого шару з пониженням щільності кристалів гідроксиапатитів [41].

Таким чином, під впливом різних несприятливих факторів у зубощелепній системі досить часто розвиваються глибокі структурні та функціональні порушення.

1.3. Морфологічні зміни в органах та тканинах за умов впливу на організм солей важких металів

Дослідження багатьох вчених показують постійне зростання забруднення важкими металами оточуючого середовища, як поблизу джерел техногенних викидів, так і у віддалених регіонах. В атмосферу викидається мільйони тон токсичних хімічних сполук, які потім накопичуються у водоймищах, ґрунтах, рослинах і харчових продуктах [9, 110, 306].

Серед поширених забруднювачів довкілля чільне місце займають солі важких металів, які дуже часто є досить токсичними та небезпечними серед інших хімічних ксенобіотиків [111, 122, 130, 137, 161, 185]. Сюди відносять хімічні елементи, які мають атомарну масу вище 50: ртуть, фосфор, свинець, кадмій, миш`як, цинк та інші. [6, 34, 42, 53, 59, 153, 236, 246, 298]. Вони суттєво та негативно впливають на рівень захворюваності. Накопичуючись в організмі, ці хімічні елементи можуть викликати в органах та тканинах різноманітні морфологічні та функціональні порушення, іноді навіть руйнівні зміни [246].

Дуже часто сполуки важких металів можуть включатися в метаболічний цикл клітин, утворювати в них високотоксичні

металоорганічні сполуки [113]. При цьому вони здатні викликати в організмі глибокі порушення, інтоксикацію, алергічні, онкологічні захворювання, негативно впливають на плід, зумовлюючи розвиток генетичної патології [172, 272, 283, 306].

Важкі метали можуть надходити в організм людини різними шляхами: через шкіру, шлунково-кишковий тракт, органи дихання, тощо і в подальшому викликати численні метаболічні порушення, утворення біокомплексів металів із різними молекулами, що може спричинити пошкодження мембран, а також пригнічення активності ряду ферментів та порушення окисно-відновних процесів [99, 153, 283, 317].

Публікації деяких авторів свідчать про те, що токсичність металів корелює з їхнім вмістом у внутрішніх органах. Наслідком цих процесів при надлишковому надходженні металів в організм є порушення гомеостазу в організмі та розвиток клінічних проявів їх токсичної дії [49, 243, 291, 304].

Негативний вплив на організм важких металів визначається їх значною стійкістю у середовищі та високою біологічною доступністю. Їх токсичність проявляється у здатності легко накопичуватись у клітинах та тканинах та викликати навіть у малих концентраціях порушення їх функціонування. Виявлено, що важкі метали можуть пригнічувати імунну систему та знижувати резистентність організму до інфекцій, підвищувати ризик розвитку онкологічних та аутоімунних патологій [172, 323, 327].

Сьогодні чітко показано, що провідну роль у виникненні різних захворювань належить наступним важким металам: марганцю, хрому, кадмію та свинцю. Виявлений достовірний позитивний кореляційний зв'язок між навантаженням організму цими важкими металами і частотою виникнення захворювань різних органів та систем [172].

У літературі детально описана токсична дія на організм окремих хімічних елементів. Так, свинець та його солі викликають ушкодження

нервової, ендокринної, сечовидільної, серцево-судинної систем, порушення гемопоезу, кісток скелета [7, 91, 93, 124, 126, 177]. Експериментальними дослідженнями деяких авторів показано, що свинець зумовлює безпосередній токсичний вплив на серце та судинну стінку [185, 223, 248]. Виявлено, що хронічна інтоксикація свинцем обумовлює розвиток морфологічних ознак гіпотиреозу у зв'язку з дистрофічними змінами у тиреоцитах, що супроводжується зменшенням органел, зменшенням кількості та спустошенням гормонопродукуючих гранул, зниженням проліферативної активності тироцитів у стінці фолікулів та в інтерфолікулярних острівках [66, 106, 107, 114, 143]. Досліджені також негативні зміни у підшлунковій залозі під впливом дії сполук свинцю [67, 90, 173]. При хронічній свинцевій інтоксикації розвиваються дистрофічні зміни в паренхімі та мікроциркуляторному руслі підшлункової залози [67,78]. Ациноцити збільшуються, вміст гранулярної та агранулярної ендоплазматичної сітки в них зменшується. У цитоплазмі з'являється велика кількість дрібних вакуолей, зменшується кількість та електронна щільність зимогенних гранул. Зміни в мікроциркуляторному руслі характеризуються звуженням гемокапілярів, розвитком стазів та складжів. Подібні зміни виникають і при дії сполук цинку [26, 77, 294, 312].

За умов хронічної інтоксикації свинцем у наднирниках зменшується товщина кори переважно за рахунок пучкової та клубочкової зони та розвиваються дистрофічні зміни у кортикоцитах пучкової зони. На окремих ділянках клубочкова зона втрачає типову будову, в клітинах зменшується кількість мітохондрій. У пучковій зоні збільшується індекс мічених темних кортикоцитів [61, 65, 177].

Клінічні дослідження показали несприятливий вплив свинцю навіть у низьких дозах на систему гемокоагуляції – виявлено підвищення активності гемостазу, розвиток синдрому гіперкоагуляції та дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові з латентним

перебігом, пригнічення фібринолітичної активності, активацію процесів тромбоутворення з порушенням як локального, так і системного кровообігу [7, 207].

У сім'яниках щурів при хронічній свинцевій інтоксикації спостерігається набряк та розволокнення сполучнотканинних структур їх капсули [68]. Виявляються дистрофічні зміни клітин Сертолі та Лейдіга, інтерстиціальної тканини, стоншення всіх структур, що утворюють гематотестикулярний бар'єр, зменшення шарів сперматогенного епітелія та зниження активності сперматогенезу [4, 68, 177, 229]. Дія токсичних доз кадмію та свинцю на фоні нестачі есенційних мікроелементів гальмує процес овуляції, сприяючи утворенню тістоподібних порожнин на місці фолікулів у яєчниках [25, 206].

Хронічна свинцева інтоксикація організму супроводжується тяжким ураженням товстої кишки, яке проявляється запальними альтеративними та атрофічними явищами, численними виразками слизової товстої кишки виразними судинними розладами [38, 39, 136].

Показано, що солі кадмію індукують пошкодження переважно дрібних артерій серця та розвиток гіпертонії ниркового генезу, а при свинцевій інтоксикації вражаються переважно крупні артерії серця [131].

Солі миш'яку здатні викликати внутрішньосудинну агрегацію тромбоцитів та виникнення тромбозів. В основі токсичної дії цього металу на судинну стінку лежить посилення вазоконстрикторних механізмів [273]. Тривала дія миш'яку та кадмію на організм провокує виникнення цукрового діабету, ураження серцево-судинної системи, розвиток церебро-васкулярної патології [99, 273]. Інтоксикація залізом провокує захворювання серця, викликає хронічний гепатит, патологію суглобів, тощо [261, 266].

Надходження важких металів до організму залежать від природного та техногенного вмісту їх у навколишньому середовищі [99]. Експериментальними дослідженнями показана гепатотропна дія солей важких металів [75, 183]. При цьому в печінці відмічається розвиток білкової та жирової дистрофії, локальні вогнища некрозу [22, 61, 123, 159, 310]. Під впливом важких металів виникає відносний дефіцит життєво необхідних сірковмісних амінокислот в організмі, що призводить до ушкодження печінки у вигляді некрозу [8, 58, 69, 159, 310]. Структурні зміни протікають на фоні зниження енергетичного забезпечення печінки, що проявляється пригніченням активності ферментів дихання та одночасним підсиленням гліколітичних процесів [57, 61].

Численними дослідженнями показана негативна дія солей важких металів цинку, хрому, міді, марганцю та свинцю у різних комбінаціях на кісткову систему [135, 138, 163, 167, 195]. Встановлено, що сполуки важких металів здатні накопичуватись у кістках скелета та спричиняють остеотоксичну дію. Остеотоксичний ефект збільшується зі збільшенням тривалості дії металів [14, 105, 125, 160, 162]. При цьому відмічається різке зменшення темпів росту кісток скелета, деструкція кісткової тканини, порушення будови наросткового хряща та періостальної зони діяфізу, що зумовлене зниженням проліферативної активності клітин. Найбільш виражені зміни виникають при надлишковому надходженні в організм солей важких металів у комбінації цинк, хром, свинець [154, 155, 182]. Розвивається демінералізація кісток, деструктивні зміни у метаепіфізарних пластинках та компактній речовині трубчастих кісток, що супроводжується втратою зональної будови хряща, пригніченням проліферації, синтетичної активності та диференціювання хондроцитів [36, 62, 102, 127, 144, 145, 270, 302]. Паралельно періостальний та остеогенний шари діяфізу стоншуються, збільшується товщина

зовнішніх та внутрішніх генеральних пластинок, а проліферативна активність остеогенних клітин пригнічується. Всі ці зміни призводять до порушення росту кістки, втрати міцності кістки та розвитку остеопорозу [44, 45, 139, 140, 233, 239, 287].

Під впливом солей важких металів в структурах нирки розвивається зерниста та гіаліново-крапельна дистрофія, яка більш помітна в проксимальних звивистих канальцях, що призводить до порушення їх функції, розвитку нефропатій та хронічної ниркової недостатності [43, 158, 189, 212, 220, 226]. Інколи в нирках при цьому спостерігаються зруйновані судинні клубочки [124, 158, 189]. З цитотоксичним ефектом важких металів пов'язана також активація ферментативних систем необмеженого протеолізу та підсилення синтезу колагену з розвитком дифузного фіброзу нирок [24].

Вплив солей важких металів на нервову систему проявляється як на анатомічному, так і на мікроскопічному рівнях з розвитком складних морфологічних змін нейронів, гліальних клітин та гемокапілярів [12]. Гліальна реакція супроводжується розвитком сателітозу з ділянками нейронофагії [48, 92, 141]. У деяких нейронах та мієлінових волокнах виявлялись деструктивні зміни, з утворенням у цитоплазмі парціальних некрозів з появою в них мієліноподібних структур [47, 92, 274, 290, 313].

Надлишкове надходження до організму комбінацій солей важких металів також негативно впливає на тканину підшлункової залози [77, 78, 142]. При цьому у залозі виявлялися дистрофічні зміни в ацинозній паренхімі, ділянки дезінтеграції ацинусів, некроз тканини на окремих ділянках [26, 79, 173].

У серці та судинах під впливом солей важких металів виявлялись вогнища крововиливів у міокард, набряк строми, дистрофічні зміни кардіоміоцитів. Відмічалось розволокнення кардіоміоцитів, периваскулярна круглоклітинна інфільтрація, збільшення фібробластів у

стромі, підсилене кровонаповнення інтра-муральних мікросудин з розширенням їх просвітів [52, 128, 129, 157].

Під впливом солей важких металів у легенях розвивається пневмосклероз та емфізематозна перебудова альвеол (зміни ширини та глибини альвеоли, ширини входу в альвеолу, ширини провідного відділу респіраторної бронхіоли) [27, 28, 227, 254, 256, 271, 320].

Детально вивчено морфологічні зміни в органах репродуктивної системи за умов дії на організм солей важких металів. Показано, що при цьому у паренхіматозних та стромальних структурах сім'яників розвиваються дистрофічні зміни та гальмування їх функціональних властивостей [108, 109, 147- 149, 166 - 180].

Під впливом солей важких металів в аденогіпофізі зміни розвивалися за типом гідропічної та балонної дистрофії у тиротропоцитах, кортикотропоцитах та гонадотропоцитах, що супроводжується деструкцією органел, запусінням гормонопродукуючих гранул [66].

Таким чином, результати аналізу літературних джерел свідчить про різноспрямованість морфологічних змін в органах та тканинах за умов дії на організм різних несприятливих хімічних чинників зовнішнього середовища. При цьому розвиваються переважно дистрофічні та деструктивні процеси з пошкодженням морфологічних структур мікроциркуляторного русла, розвитком порушення мікроциркуляції у вигляді стазів та сладжів, пригніченням регенераторних та компенсаторних процесів у стромі та паренхімі органів. Однак, що стосується впливу важких металів, то більшість праць присвячені токсичному впливу одним металом (в основному свинцем). Разом з тим, дуже мало робіт щодо впливу на зубощелепну систему різних комбінацій важких металів, хоча на практиці дуже часто на організм діє одночасно декілька екзогенних фактора, у тому числі і металів.

Беручи до уваги зазначені факти, можна стверджувати, що

вивчення комбінованої дії солей важких металів на організм та безпосередньо на такі органи зубощелепної системи як нижня щелепа та різці залишається актуальною проблемою. З теоретичної точки зору також важливо з'ясувати можливі механізми порушення мінералізації та кісткоутворювальних процесів у нижній щелепі за умов дії на організм солей важких металів. Для практичної медицини актуальним є пошук можливих шляхів корекції виявлених при цьому змін.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведене на 112 лабораторних білих щурах-самцях статевозрілого віку (з вихідною масою 130-135 г). Схема розподілу піддослідних тварин за серіями та групами представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.Схема експериментів та розподіл тварин

Серії тварин	Тривалість спостереження та кількість тварин			
	1місяць	1місяць+15 діб	1місяць+30 діб	1місяць+60 діб
Перша серія (перша група) Інтактні тварини	7	7	7	7
Перша серія (друга група) Контрольні тварини + препарат	7	7	7	7
Друга серія Експеримент з солями	7	7	7	7
Третя серія Експеримент з солями та корекція	7	7	7	7

Разом 112 тварин

Експерименти на лабораторних тваринах виконували відповідно до правил, прийнятих Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин, яких використовують для наукових завдань (Страсбург, 1986р), «Загальних етичних правил експериментів над тваринами», затверджених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р.

Дослідження проводилися в осінньо-зимовий період. Кількість тварин у підгрупах відбиралась за принципом мінімальності для проведення статистичної обробки цифрових показників з метою отримання достовірних результатів (7 тварин у кожній підгрупі). Щури знаходились на стандартному раціоні і перебували у приміщенні віварію медичного інституту Сумського державного університету при температурі повітря 20-25°C, вологості не більше 50%, світловому режимі день/ніч. Доступ до води був вільний. Упродовж експерименту звертали увагу на динаміку маси тіла, стан шерсті та рухової активності піддослідних тварин. Під час спостереження за загальним станом і поведінкою тварин відхилень не виявлено.

Всі тварини поділені на три серії. Перша серія тварин складалася з двох груп. Першу групу становили інтактні щури статевозрілого віку з вихідною масою 130-140г, які знаходилися у звичайних умовах віварію. У другій контрольній групі щури отримували препарат осейн-гідроксиапатитний комплекс, який використовували у експериментальній групі для корекції виявлених змін у дозі 5,3г/кг маси тварини.

Тварини другої піддослідної серії щоденно перорально отримували дистильовану воду з надлишковим вмістом комбінації солей важких металів, які виявлені у великій кількості у північних районах Сумської області (підвищена кількість цинку, міді, заліза, марганцю, свинцю, хрому) [54].

: Cr (VI) у вигляді біхромат калію ($K_2Cr_2O_7$) з концентрацією Cr - 0,0001 г/л; Pb (II) у вигляді ацетату свинцю ($Pb(CH_3COO)_2$) з концентрацією свинцю - 0,0001 г/л; Mn (II) у вигляді ацетату марганцю ($Mn(CH_3COO)_2$) з концентрацією марганцю - 0,0001 г/л; Zn (II) у вигляді хлориду цинку ($ZnCl_2$) з концентрацією цинку - 0,0005 г/л, Cu (II) у вигляді хлориду міді $CuCl_2$ з концентрацією міді - 0,0001 г/л та Fe (III) у вигляді хлориду заліза ($FeCl_3$) з концентрацією заліза - 0,001 г/л.

У третій експериментальній серії щурам на фоні впливу вищезазначеної комбінації солей важких металів, давали осеїн-гідроксиapatитний комплекс для корекції впливу токсичної дії солей у дозі 5,3г/кг маси тварини один раз на добу через зонд. Тривалість експерименту з вживанням солей важких металів складала 1 місяць. Для дослідження динаміки реадaptaційних морфологічних змін у тканинах нижньої щелепи та різці тварини виводилися з експерименту через 1, 15, 30 та 60 діб після припинення вживання з водою солей важких металів. Після закінчення термінів експерименту тварин декапітували під ефірним наркозом, видалялися нижні щелепи та різці для подальшого дослідження.

Корекцію змін у нижній щелепі та різці, які виникали внаслідок вживання солей важких металів у надлишковій кількості, здійснювали за допомогою осеїн-гідроксиapatитного комплексу, у 830 мг якого міститься 291мг осеїна у тому числі неколагенових пептидів і білків 75мг, 216мг колагенових білків, 444мг гідроксиapatиту, до якого входить 178мг кальцію та 82мг фосфору. Препарат вводили через зонд щурам 1 раз на добу в дозі 5,3г/кг маси тварини. Дозу розраховували з урахуванням рекомендацій Ю.Р. і Р.С. Риболовлевих (1979р.) за формулою :

$$\text{Доза для щура} = r \times \text{Доза для людини} / R,$$

Де r – коефіцієнт видової витривалості для щура, $r=3,62$, R – коефіцієнт видової витривалості для людини, $R=0,57$.

Дія зазначеного комплексу спрямована на регуляцію кальцієво-фосфорного обміну. Препарат має подвійну дію на метаболізм кісткової тканини: з однієї сторони він стимулює функцію остеобластів, а з іншої впливає інгібуючим чином на остеокласти. Завдяки такій поєднаній дії властивостей препарату забезпечується рівновага між резорбцією та відновленням кісткової тканини. Крім того, комплекс впливає на метаболічні процеси у кістковій тканині. Наявність іонів кальцію у складі препарату, який міститься у вигляді гідроксиapatиту, забезпечує його повнішу абсорбцію із шлунково-кишкового тракту. У подальшому завдяки уповільненому вивільненню іонів кальцію із гідроксиapatиту забезпечується його участь у кристалізації гідроксиapatиту кісткової тканини за допомогою аніонів фосфору та наступній його фіксації у мінеральному компоненті кістки. Завдяки наявності органічної складової у препараті - осеїну, комплекс забезпечує нормальне ремоделювання кісткової тканини, тому що органічний компонент препарату (осеїн) містить локальні регулятори ремоделювання. У препараті присутні транс формуючий фактор росту – бета (b-TGF), інсуліноподібні фактори росту I,II (IGF-I, IGF-II), остеокальцин, колаген першого типу, який забезпечує формування кісткової матриці активізуючи процес кісткоутворення. b-TGF стимулює активність преостеобластів, сприяє їх диференціюванню в остеобласти. IGF-I та IGF-II стимулюють синтез колагенових волокон; остеокальцин сприяє кристалізації кісткової тканини шляхом зв'язування кальцію.

Особливості морфогенезу нижньої щелепи та різця вивчалися за допомогою анатомічних, остеометричних, гістологічних, гістохімічних, морфометричних, електронно-мікроскопічних, спектрофотометричних, імуноморфологічних і статистичних методів дослідження.

1. Остеометрію нижньої щелепи та різця проводили за допомогою штангенциркуля з точністю до 0,01 мм за W.Duerst у модифікації В.І.Лузіна [95]. Остеометрія для нижньої щелепи та різця

передбачала наступні показники: максимальна довжина кістки, висота гілки нижньої щелепи, висота тіла нижньої щелепи, висота альвеолярного відростка, товщина альвеолярного контрфорсу, товщина висхідного контрфорсу, висота та товщина різця.

2. Гістологічне дослідження нижньої щелепи та різця включало вивчення компактної, губчастої речовин і хрящової тканини, шару одонтобластів, дентину різця. Для цього шматочки кісток фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, проводили декальцинацію в 17% розчині ЕДТА при рН7,5, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафінові блоки. На ротаційному мікротомі Shandon Finesse® 325 Manual Rotary Microtome з ретракцією (США) із застосуванням разових низькопрофільних лез Shandon MX35 Premier+ з кутом заточки 35°. готували гістологічні парафінові серійні зрізи товщиною 4-6 мкм, які забарвлювалися гематоксилін-еозином та пікрофуксином за ван Гізон за стандартними методиками [95]. Гістологічні препарати досліджували і документували за допомогою цифрової системи виведення зображення «SEO Scan ICX 285 AK-F IEE-1394». Для аналізу зображення мікропрепаратів використовували комп'ютерну морфометричну програму «SEO Image Lab 2.0» (Україна).

3. Морфометричне дослідження нижньої щелепи та різця. Визначали середні значення морфометричних показників виросткового хряща: загальна ширина хряща, ширина зони спокою, ширина зони проліферації, ширина зони гіпертрофічних клітин, ширина ерозивної зони, ширина зони субхондрального остеогенезу, об'ємний вміст первинної спонгіози, кількість клітин в зоні остеогенезу. Гістоморфометрія різця нижньої щелепи включала наступні показники: ширина шару одонтобластів, ширина предентину, ширина дентину, загальна ширина, мезіо-дистальний розмір різця.

Фотографування мікрооб'єктів проводили на мікроскопі “ЛОМО”, «Мікромед» під об'єктивами 10× 20×, 40×, 60× та 100× (імерсія)

зображення знімалось за допомогою цифрової камери “DCM320” з роздільною здатністю 3,0 M pixels.

4. Імуногістохімічне дослідження. Для проведення імуногістохімічного дослідження з визначенням експресії білків групи S100 декальцинований матеріал нижньої щелепи протягом 24 годин фіксували в 10% нейтральному розчині формаліну, після чого заливали у парафін і виготовляли відповідні блоки. На ротаційному мікротомі готували зрізи 3-4 мкм завтовшки, які були предметом стандартного процесу зневоднення в ксилолі та спиртах висхідної концентрації. Імуногістохімічна реакція проходила в два етапи. Протягом першого етапу відбувалося інкубування з первинними мишиними антитілами в розведенні 1:150 (клон антитіл 4C4.9 був використаний для визначення експресії S100 протеїну). Протягом другого етапу ми проводили інкубування з вторинними антитілами (UltraVision ONE HRP Polymer). Візуалізацію структурних компонентів остеогенетичних клітин нижньої щелепи проводили шляхом використання діамінобензидину, який фарбував цитоплазму клітин у коричневий колір.

5. Растрова мікроскопія. Для більш поглибленого вивчення морфологічних змін у нижній щелепі та різці використовували растрову мікроскопію на скануючому електронному мікроскопі РЕМ – 102Э з прискорювальною напругою 30КВ. Дослідження проводили на базі кафедри технології машинобудування, верстатів та інструментів СумДУ (завідувач кафедри професор Залога В.О.).

Відразу після екстракції зубощелепні блоки промивали у фізіологічному розчині, депульпували різець, а потім відтинали корінь з метою оптимального дифундування в порожнину зуба і дентин фізіологічного розчину. Зуби просушували та запаковували в пластмасу Редонт-03.

Полімеризовані отримані блоки розрізали сепарувальним диском на шліфи товщиною 0,25 мм. Потім торцеві поверхні з тканинами зуба

шліфували до одержання рівного шліфа. Після цього їх за допомогою струмопровідного лаку фіксували на алюмінієвих пластинах з наступним нанесенням шару алюмінію у вакуумі. Підготовлені таким способом шліфи досліджували на скануючому електронному мікроскопі РЕМ – 102Э з прискорювальною напругою 30КВ.

6. Спектрофотометричне дослідження та елементний аналіз.

Кількісний хімічний аналіз нижньої щелепи та ризців виконували за допомогою атомного абсорбційного спектрофотометра С-115М1. Шляхом висушування у сушильній шафі при температурі 105°C до постійної ваги визначали вміст вологи. Висушену тканину спалювали у порцелянових тиглях у муфельній печі при температурі 450 °С протягом 48 годин. Після зважування попелу визначалася загальна кількість органічних та мінеральних речовин на сухий залишок. Отриманий попіл розчиняли в 10% соляній та азотній кислотах і доводили бідистильованою водою до 25 мл. За загальноприйнятою методикою [127] визначали у режимі емісії кількість натрію, у режимі абсорбції кальцію (довжина хвилі - 422,7 нм), цинку (довжина хвилі - 213,9 нм), міді (довжина хвилі - 324,7 нм), свинцю (довжина хвилі - 283,3 нм), марганцю (довжина хвилі - 279,5 нм), хрому (довжина хвилі - 357,9 нм), та заліза (довжина хвилі - 248,3 нм).

7. Математичний та статистичний метод. На першому етапі проведення статистичного опрацювання отриманих результатів їх перевіряли на нормальність за критерієм Пірсона (Додаток Б, таблиці Б.1-Б.21). У подальшому всі цифрові дані обробляли з використанням прикладних статистичних програм на персональному комп'ютері. Оцінка достовірності розбіжностей порівнюваних показників проводилася з використанням t – критерію Стьюдента. Достатньою вважали ймовірність похибки менше 5% ($p < 0,05$).

Для оцінки взаємозв'язку між досліджуваними показниками був проведений кореляційний аналіз. Результати оцінювали з урахуванням

критерію кореляції Пірсона (r). Силу кореляційного зв'язку визначали на рівні значення $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Морфогенез нижньої щелепи та різця тварин контрольної серії

Для забезпечення коректного порівняльного аналізу отриманих результатів під час експериментальних досліджень ми провели вивчення особливостей морфогенезу нижньої щелепи та різця в інтактних тварин статевозрілого віку з початковою масою 130-140г. Крім того, нами проведені дослідження особливостей структурної організації нижньої щелепи та зубів у тварин контрольної групи, котрі вживали осеїн-гідроксиапатитний комплекс, який застосовувався для корекції виявлених змін у зубощелепній системі впродовж експериментальних досліджень.

Вивчення особливостей росту, будови, формоутворення нижньої щелепи та зубів у інтактних та контрольних тварин у відповідні терміни спостереження виявили характерну вікову динаміку морфогенезу зубощелепної системи для тварин статевозрілого віку. Вона характеризувалася ознаками постійного росту та формоутворення нижньої щелепи як у поздовжньому, так і поперечному напрямках. Результати макроанатомічного дослідження показали, що маса нижньої щелепи інтактних тварин упродовж спостереження збільшувалася з $351,89 \pm 2,82$ мг до $423,76 \pm 8,05$ мг. У тварин, яким давали препарат цей показник знаходився у межах від $352,47 \pm 3,22$ мг до $422,34 \pm 4,70$ мг, тобто достовірної різниці між інтактними та контрольними тваринами не виявлено. Подібна тенденція з відсутністю достовірної різниці відмічалася і зі сторони загальної маси тварин, яка також зростала з $143,35 \pm 2,29$ г до $188,44 \pm 2,33$ г у інтактних тварин та з $144,12 \pm 1,50$ г

до $188,95 \pm 1,89$ г у контрольних щурів (таблиця 1).

Остеометричні вимірювання нижньої щелепи та різця інтактних тварин та контрольних щурів показали динамічне зростання відповідних показників: максимальної довжини щелепи з 27,28 до 29,14мм, висоти гілки з 10,37 до 11,99мм, товщини альвеолярного та висхідного контрфорсів з 2,74 до 2,92мм та з 2,79 до 3,02мм, висоти тіла щелепи та висоти альвеолярного відростка з 3,79 до 4,02мм та з 2,19 до 2,62мм; товщини різця з 1,13 до 1,23мм та висоти різця з 1,79 до 1,98мм. У тварин, які отримували осейн-гідроксиапатитний комплекс, достовірної різниці у динаміці остеометричних показників упродовж спостереження у порівнянні з інтактними щурами не виявлено (Таблиця А.1., додаток А, рисунок 3.1.).

Таблиця 3.1.

Динаміка масо-метричних показників тварин контрольної серії
($M \pm m$)

Умови дослідження	Термін спостереження	Маса тіла тварин(г)	Маса нижньої щелепи (мг)
Інтактні тварини (група 1)	1місяць	$143,35 \pm 2,29$	$351,89 \pm 2,82$
	1міс+15діб	$154,65 \pm 1,48$	$371,27 \pm 5,29$
	1міс+30діб	$172,38 \pm 1,94$	$380,45 \pm 4,04$
	1міс+60діб	$188,44 \pm 2,23$	$423,74 \pm 8,05$
Контрольні тварини (група 2)	1місяць	$144,12 \pm 1,50$	$352,47 \pm 3,22$
	1міс+15діб	$155,23 \pm 1,89$	$370,38 \pm 4,22$
	1міс+30діб	$171,85 \pm 2,12$	$381,63 \pm 5,66$
	1міс+60діб	$188,95 \pm 1,89$	$422,34 \pm 4,70$

Примітка: різниця між показниками інтактних та контрольних тварин недостовірною у всі терміни спостереження ($p \geq 0,05$).

При гістологічному дослідженні будови компактної речовини кісткової тканини нижньої щелепи упродовж зазначених термінів спостереження виявлено значну інтенсивність кісткоутворювальних процесів за рахунок активної проліферативної функції остеобластів та посилення апозиційного росту й осифікації кісткового матриксу. На закінчення двохмісячного терміну спостереження за інтактними тваринами кісткова тканина приймає цілком сформовану будову та виражену компактність. Вона представлена достатньо мінералізованими структурами з чіткими рівномірними лініями склеювання, вторинними остеонами, значною кількістю остеоцитів з гіперхромними ядрами та численними відростками серед проміжної речовини кісткової матриці (рис.3.2).

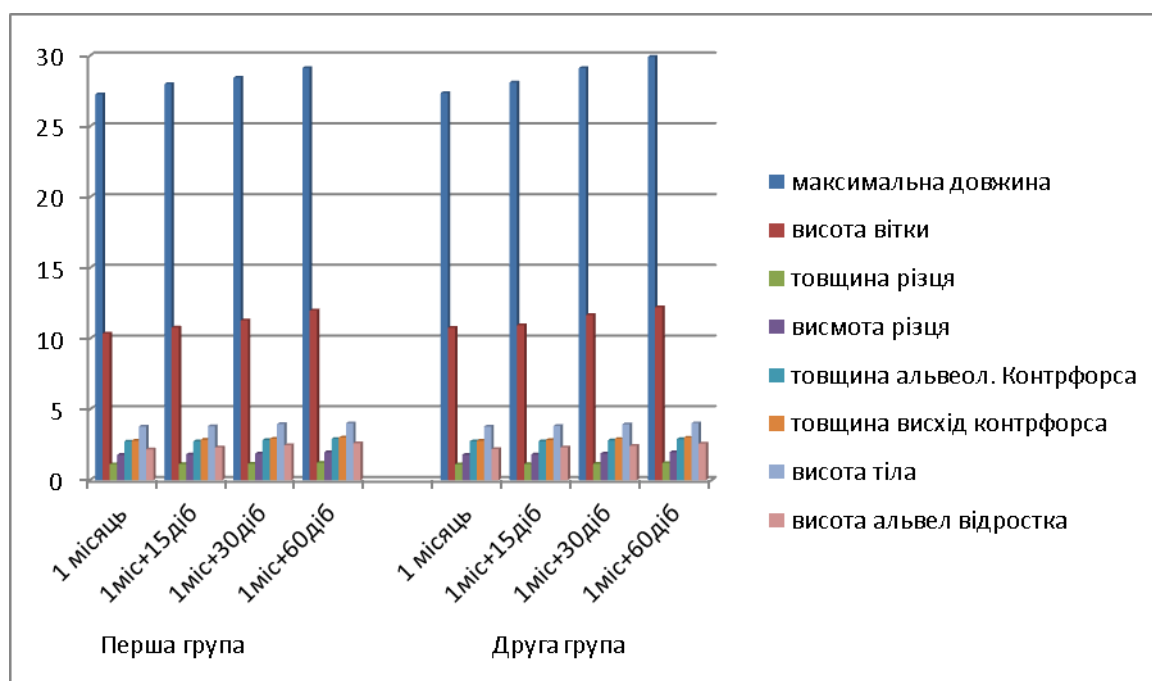


Рис.3.1. Динаміка остеометричних показників інтактних (перша група) та контрольних (друга група) тварин протягом спостереження.

Беручи до уваги літературні дані [95] про те, що нижня щелепа росте у довжину переважно за рахунок виросткового хряща, нами досліджена його гістологічна структура в інтактних тварин. Було

виявлено його сформованість та чіткий поділ на зони з переважанням проліферативної та функціональної активності остеогенних клітин, які власне і забезпечують у значній мірі ростові процеси у нижній щелепі. Крім того, проведений морфометричний аналіз окремих зон, адже відомо, що ростові процеси у значній мірі забезпечуються саме морфологічною та функціональною активністю остеогенних клітин наросткового хряща. В інтактних тварин упродовж спостереження хрящ мав характерну зональну гістологічну будову (рис.3.3).

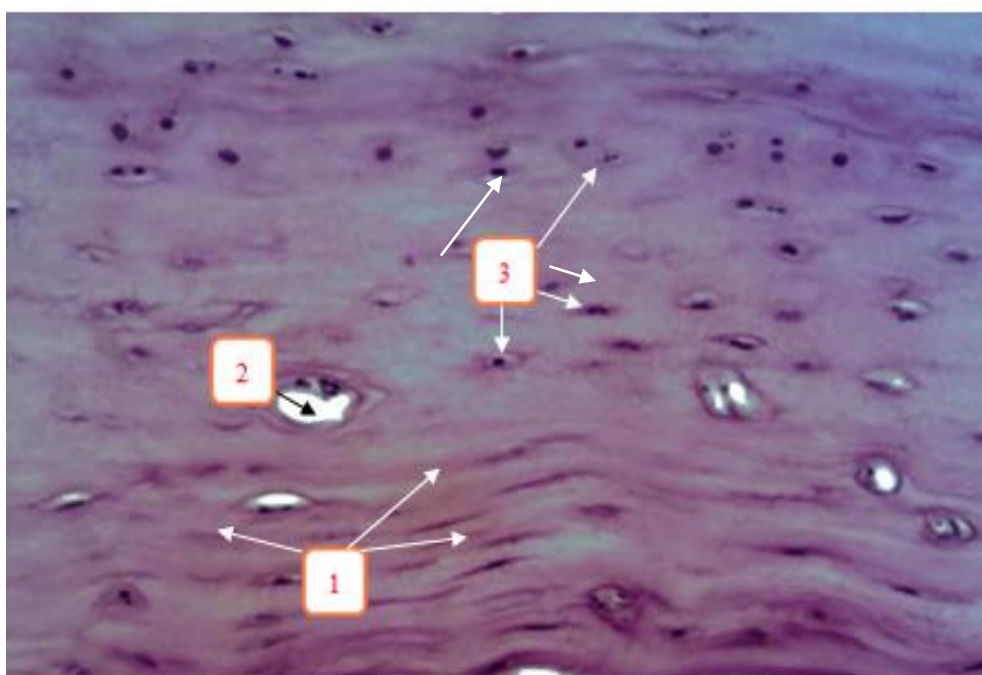


Рис. 3.2. Кісткова тканина нижньої щелепи інтактного щура трьохмісячного віку: 1 - лінії склеювання, 2 – вторинні остеони, 3 – остецити. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. х 360.

Зони чітко диференціювалися між собою. За рахунок значної кількості сполучної тканини між клітинами забезпечувалося їх функціонування на належному рівні. У більшості хрящових клітин ядра присутні та чітко контуруються, вони гіперхромні, округлої або овальної форми, цитоплазма місцями вакуолізована. Міжклітинна речовина

хряща рівномірно фарбується, зберігає свою структуру і служить основою, на якій остеогенні клітини починають формувати кісткову тканину. В окремих ділянках зустрічаються поодинокі без'ядерні клітини, та розширені судини, які забезпечують посилене кровопостачання зони росту кістки.

У зоні субхондрального остеогенезу визначався досить високий відсоток активно проліферуючих клітин та вміст первинної спонгіози, що засвідчує значну потенцію до ростових та кісткоутворювальних процесів наросткового хряща. У ній чітко простежується формування первинної кісткової губчастої речовини у вигляді трабекул, між якими знаходяться залишки хрящової тканини у вигляді острівців.

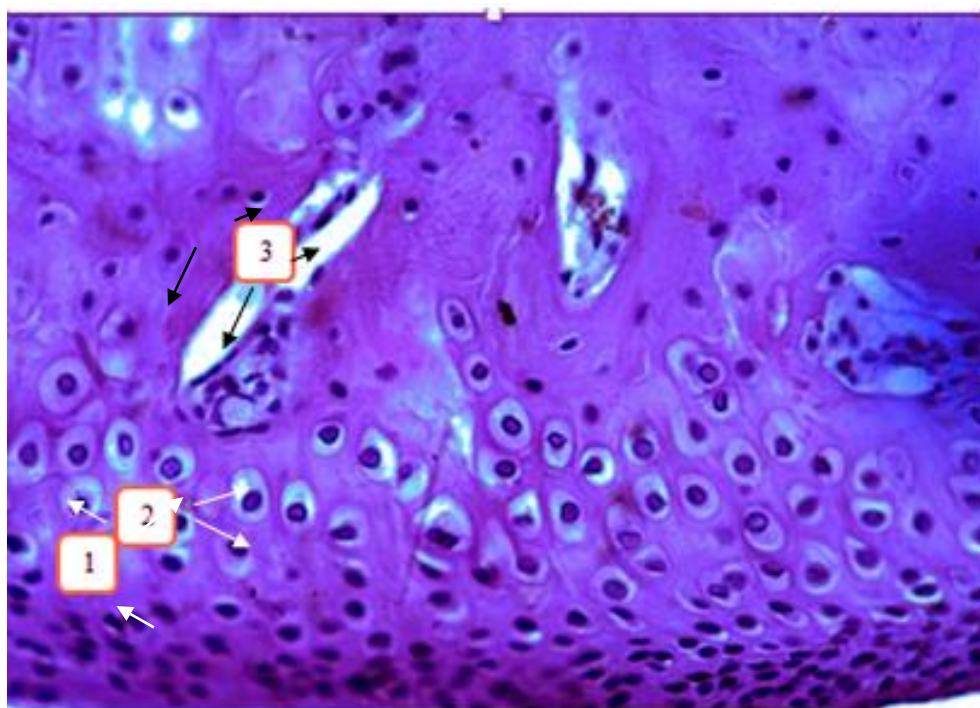


Рис. 3.3. Виростковий хрящ нижньої щелепи інтактного щура трьохмісячного віку: 1- основна речовина, 2 –хондроцити округлої форми. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. x 360.

Разом з тим, у досліджувані терміни спостереження ширина хряща

поступово зменшувалася з 821,75мкм до 810,48мкм (рис.3.4.) Одночасно звужувалися окремі його зони: зона спокою з 165,44 до 154,28мкм, зона проліферації з 131,40 до 125,99мкм, зона гіпертрофічних клітин з 297,44 до 283,38мкм, ерозивна зона з 125,45 до 123,27мкм, зона субхондрального остеогенезу з 98,66 до 92,17мкм, об'ємний вміст первинної спонгіози з 65,24% до 61,66%. Кількість клітин в зоні остеогенезу упродовж спостереження зменшувалася з 54,28 до 51,31 шт/мм² (таблиця А.2, додаток А). Отримані дані корегують з такими в окремих літературних джерелах [87, 95]. У той же час дослідження та морфометрія хряща у тварин контрольної групи, які вживали осейн-гідроксиапатитний комплекс, не виявила достовірних відмінностей від інтактних щурів (таблиця А.2. додаток А).

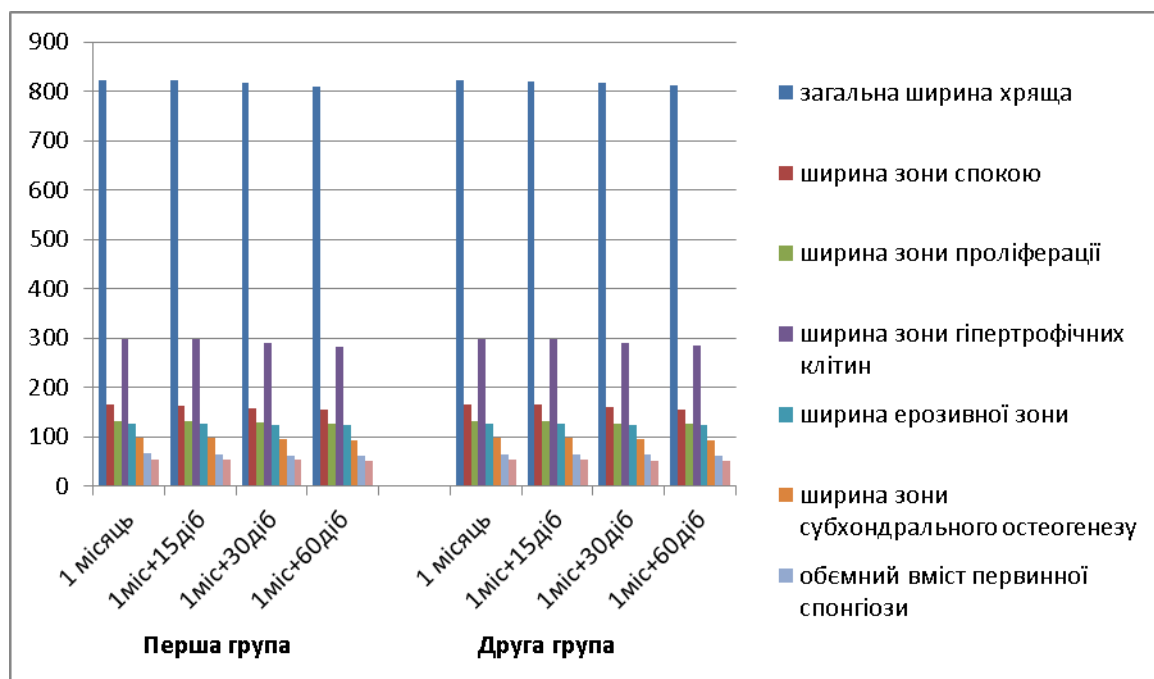


Рис.3.4. Динаміка морфометричних показників виросткового хряща нижньої щелепи інтактних(перша група) та контрольних (друга група) тварин упродовж спостереження.

Гістологічне дослідження поперечного зрізу різця нижньої щелепи інтактних тварин на рівні третього моляра показало наявність активних проліферативних та синтетичних процесів зі сторони дентину (рис.3.5.).

Упродовж досліджуваних термінів ширина шару одонтобластів зменшувалася з 54,88 до 50,88мкм, ширина предентину з 45,27 до 41,38мкм. Одночасно відмічалось збільшення ширини дентину у різці з 142,70 до 149,11мкм, збільшення загальної ширини різця та його мезіо-дистального розміру відповідно з 188,27 до 193,66мкм та з 1076,24 до 1098,22мкм, що засвідчує незначну активність дентиногенезу та ростових процесів у різці нижньої щелепи інтактних тварин у досліджувані терміни спостереження (таблиця А.3, додаток А).

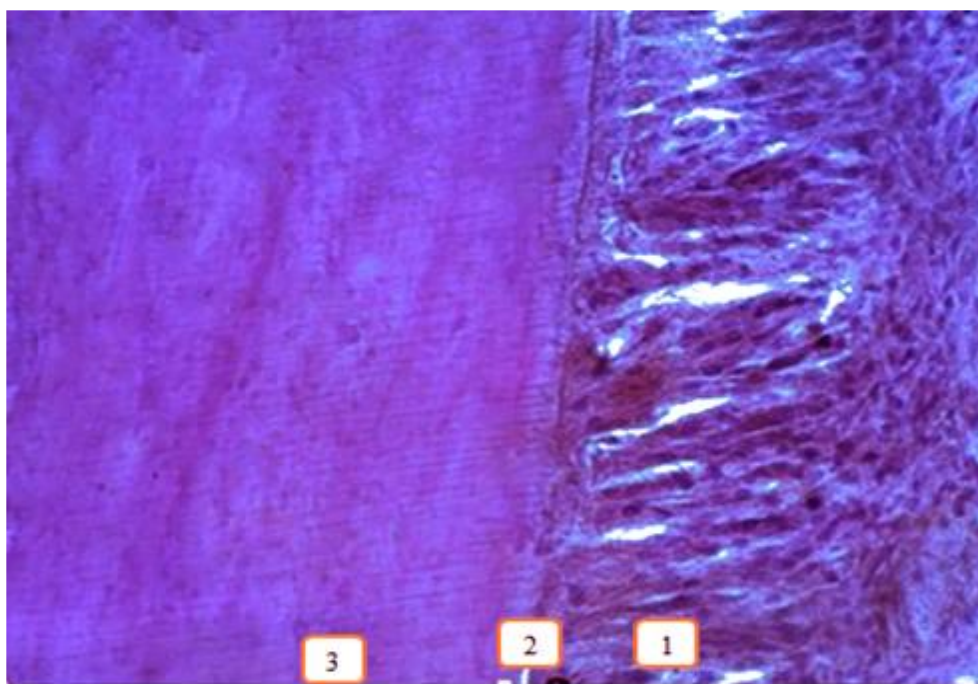


Рис.3.5. Поперечний зріз різця нижньої щелепи інтактного щура трьохмісячного віку: 1 - шар одонтобластів, 2 - предентин. 3 – дентин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. 3б. х 360.

Гістоморфометрія різця нижньої щелепи контрольних тварин, які вживали осеїн-гідроксиапатитний комплекс, не виявила достовірних відмінностей від інтактних щурів (таблиця А. 3. додаток А, рис.3.6.).

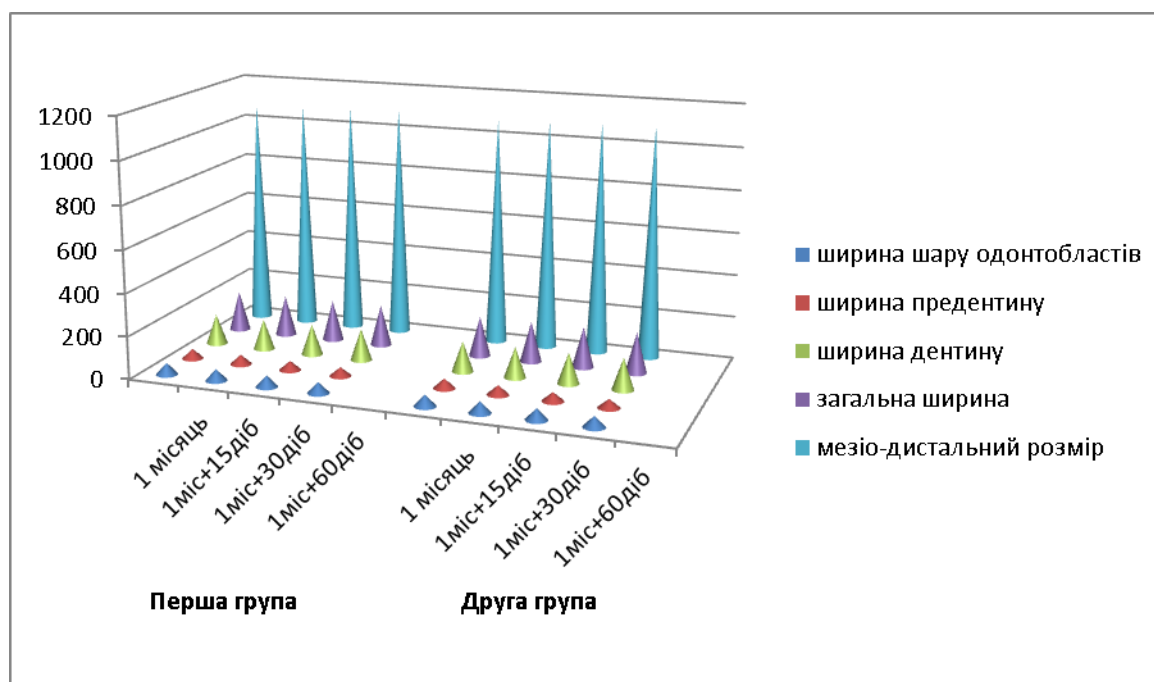


Рис.3.6. Динаміка морфометричних показників різця інтактних(перша група) та контрольних (друга група) тварин упродовж спостереження.

Скануюча електронна мікроскопія (СЕМ) нижньої щелепи інтактних щурів (рис.3.7.) чітко показує наявність сформованої структури компактної речовини кісткової тканини нижньої щелепи в інтактних тварин досліджуваного періоду життя. Остеони мають вузькі канали та чіткі контури, які притаманні вторинним зрілим структурам кісткової тканини.

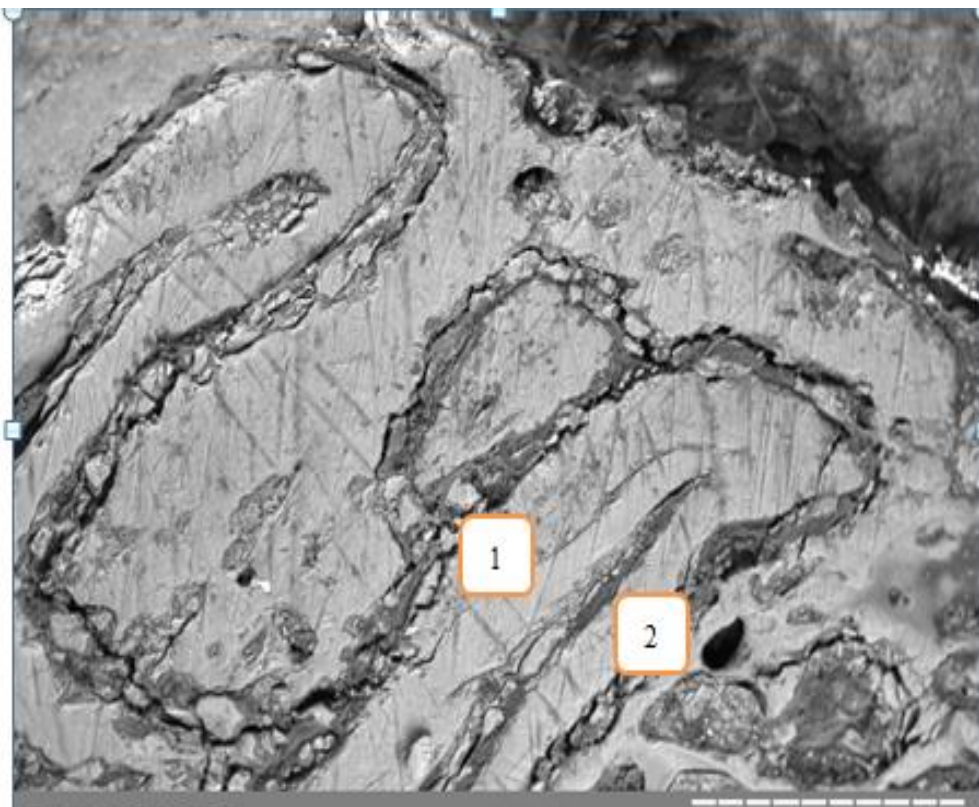


Рис.3.7. Електронна сканограма шліфа нижньої щелепи інтактного щура. 1- компактна речовина, 2 – канал остеона. Зб.×550.

Хімічний склад досліджуваних твердих тканин зубощелепної системи у інтактних тварин упродовж спостереження також характеризувався ознаками певної позитивної динаміки посилення мінералізації як у тканині нижньої щелепи, так і в зубах. Вміст води та органічних речовин у кістці поступово зменшувався з 31,23 до 28,78% та з 32,13 до 29,34%, а тканині зуба відповідно з 11,22 до 9,89% та з 22,23 до 19,24%. Відсоток неорганічних речовин навпаки зростав у нижній щелепі з 37,98 до 41,32%, а у дентині з 69,53 до 71,54%. Аналіз хімічного складу нижньої щелепи та дентину різця у тварин контрольної групи не виявив достовірних відмінностей у кількісних показниках та у динаміці вікових змін (таблиця 3.2).

Одночасно нами вивчався елементний склад мінерального компоненту досліджуваних органів зубощелепної системи. При цьому виявлено, що вміст гідрофільного мікроелементу - натрію зменшувався

з 1,78% до 1,48% у нижній щелепі та з 1,11% до 0,88% у дентині різця. Подібну тенденцію до зменшення концентрації катіонів ми спостерігали зі сторони міді та заліза, вміст яких у нижній щелепі зменшувався з 30,43 мг% до 21,92 мг% та з 12,19 мг% до 10,62 мг% відповідно у нижній щелепі. У дентині зуба зазначені мікроелементи зменшувалися з 37,68 до 31,62 мг% та з 22,59 до 19,53 мг%, відповідно. У той же час концентрація основного катіона гідрооксиapatиту – кальцію зростала з 28,53 до 35,88% у дентині різця та з 20,56 до 25,18% у нижній щелепі (таблиці А.4 та А.5 – Додаток А.).

Одночасно відмічалось збільшення вмісту свинцю, марганцю, цинку та хрому у мінеральному компоненті дентину різця відповідно з 1,03 до 1,97 мг%, з 10,21 до 13,22 мг%, з 532,69 до 593,72 мг%, з 0,86 до 0,98 мг%. У нижній щелепі також виявлялося зростання концентрації досліджуваних мікроелементів у різні строки спостереження, а саме: свинцю з 3,13 до 3,93 мг%, марганцю з 8,24 до 9,52 мг%, цинку з 422,29 до 513,32 мг%, хрому з 0,79 до 0,92 мг% (таблиці А.4 та А.5 – Додаток А., рис.3.8.).

Вивчення елементного складу мінерального компоненту нижньої щелепи та дентину різця у тварин контрольної групи, котрі вживали осейн-гідрооксиapatитний комплекс не показало достовірних відмінностей з інтактними щурами (таблиці А.4 та А.5 – Додаток А., рис.3.8, рис.3.9)

Таким чином, проведені дослідження кісткової тканини нижньої щелепи та дентину різця тварин контрольної серії засвідчують, що окремі тканини зубощелепної системи інтактних та контрольних тварин статевозрілого віку упродовж двох місяців спостереження характеризуються чіткою зростаючою динамікою ростових процесів, що проявляється збільшенням остеометричних показників при вимірюванні нижньої щелепи та різця. Позитивні макроанатомічні показники досліджуваних органів супроводжуються відповідними структурними

змінами зі сторони кісткової тканини, виросткового хряща нижньої щелепи та дентину різця .

Таблиця 3.2.

Хімічний склад органів зубощелепної системи тварин першої серії

Тварини і контрольної серії	Показник (%)	Назва органа	Термін спостереження			
			1місяць	1місяць+15 діб	1місяць+30 діб	1місяць+60 діб
Інтактні тварини (1 група)	вода	Нижня щелепа	31,23±0,18	30,45±0,26	29,44±0,13	28,78±0,28
		різець	11,22±0,08	10,42±0,14	10,08±0,07	9,89±0,13
	Органічні речовини	Нижня щелепа	32,13±0,16	31,68±0,13	30,56±0,06	29,34±0,12
		різець	22,23±0,11	21,32±0,09	20,21±0,08	19,24±0,07
	Неорганічні речовини	Нижня щелепа	37,98±0,14	38,67±0,21	40,43±0,15	41,32±0,15
		різець	69,53±0,12	70,38±0,14	70,96±0,16	71,52±0,18
Контрольні тварини (2 група)	вода	Нижня щелепа	31,42±0,13	30,12±0,13	29,63±0,11	28,14±0,12
		різець	11,37±0,09	11,28±0,08	10,88±0,13	10,17±0,09
	Органічні речовини	Нижня щелепа	32,00±0,13	31,23±0,10	30,27±0,08	30,11±0,08
		різець	21,83±0,15	20,44±0,09	19,83±0,10	18,34±0,12
	Неорганічні речовини	Нижня щелепа	38,12±0,13	38,21±0,14	39,94±0,12	40,87±0,15
		різець	68,43±0,16	69,28±0,16	70,13±0,13	72,07±0,23

Примітка: різниця між показниками інтактних та контрольних тварин була недостовірною у всі терміни спостереження ($p \geq 0,05$).

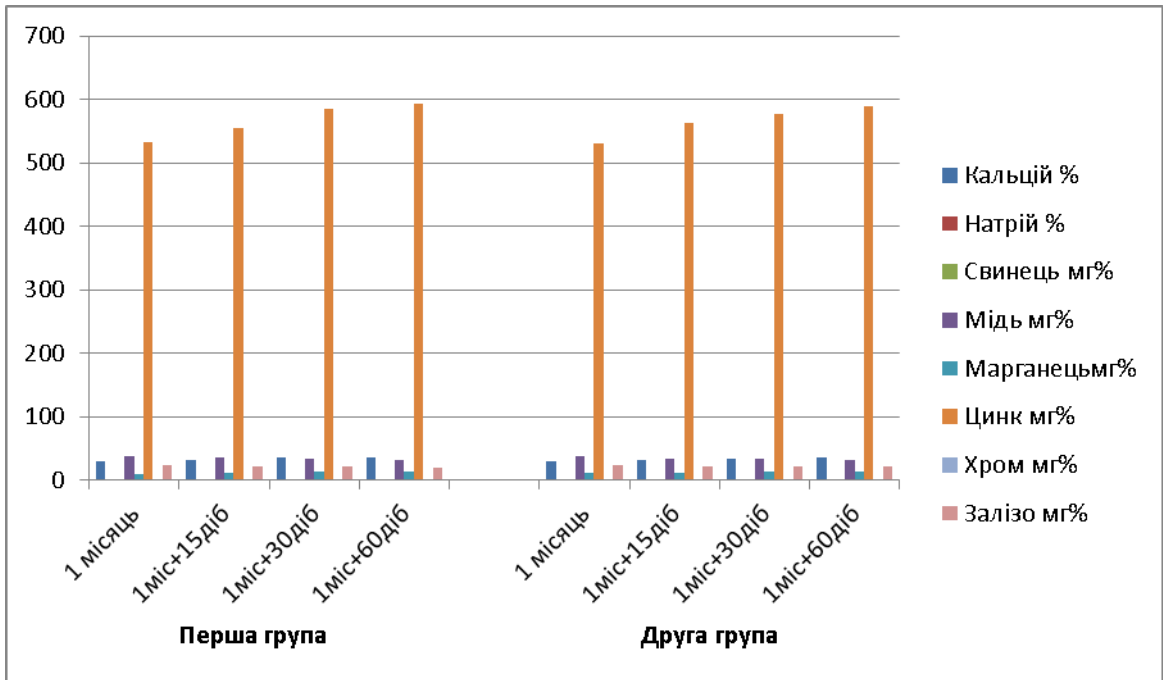


Рис.3.8. Зміни елементного складу мінерального компоненту рiзця нижньої щелепи iнтактних(перша група) та контрольних (друга група) тварин упродовж спостереження.

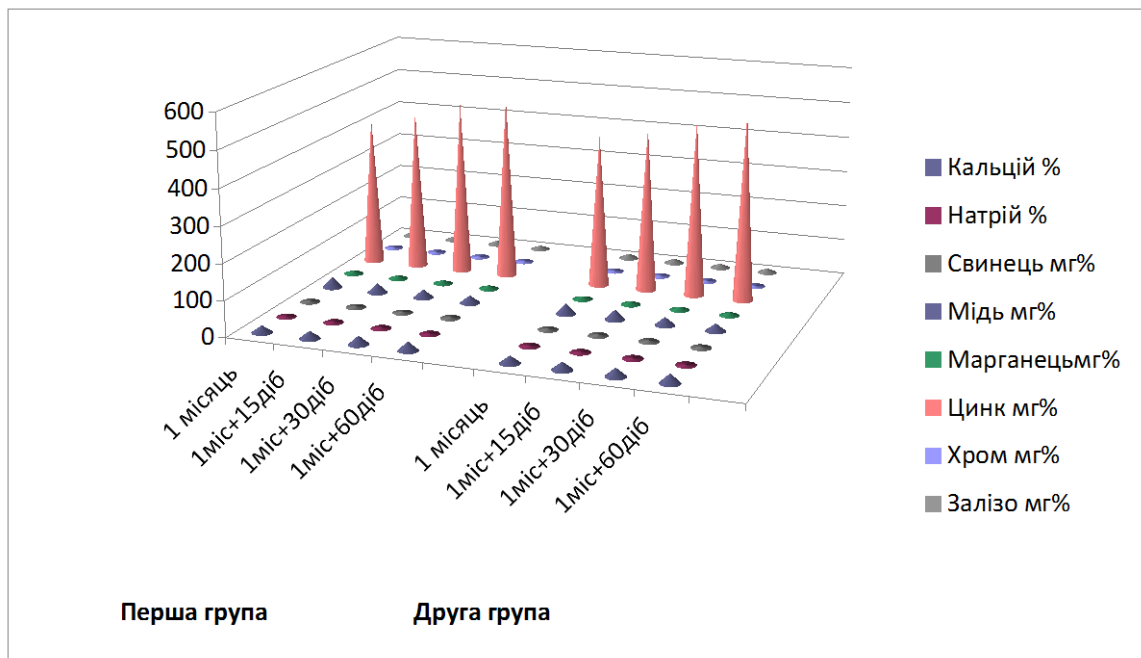


Рис.3.9. Зміни елементного складу мінерального компоненту рiзця нижньої щелепи iнтактних(перша група) та контрольних (друга група) тварин упродовж спостереження.

У компактній речовині посилюється кісткоутворення та мінералізація основної речовини, активізується проліферативна активність остеогенетичних кісткових клітин. Одночасно виявлена зростаюча функціональна активність клітин зони остеогенезу наросткового хряща та одонтобластів, які активно виконують функцію дентинсекретуючих клітин. Імуногістохімічне дослідження експресії білків групи S 100 в остеогенетичних клітинах показало рівномірний розподіл досліджуваних білків у кістковій тканині з переважною локалізацією в ядрі (Рис.3.10), що свідчить про активність кісткоутворювальних процесів у нижній щелепі інтактних тварин статевозрілого віку

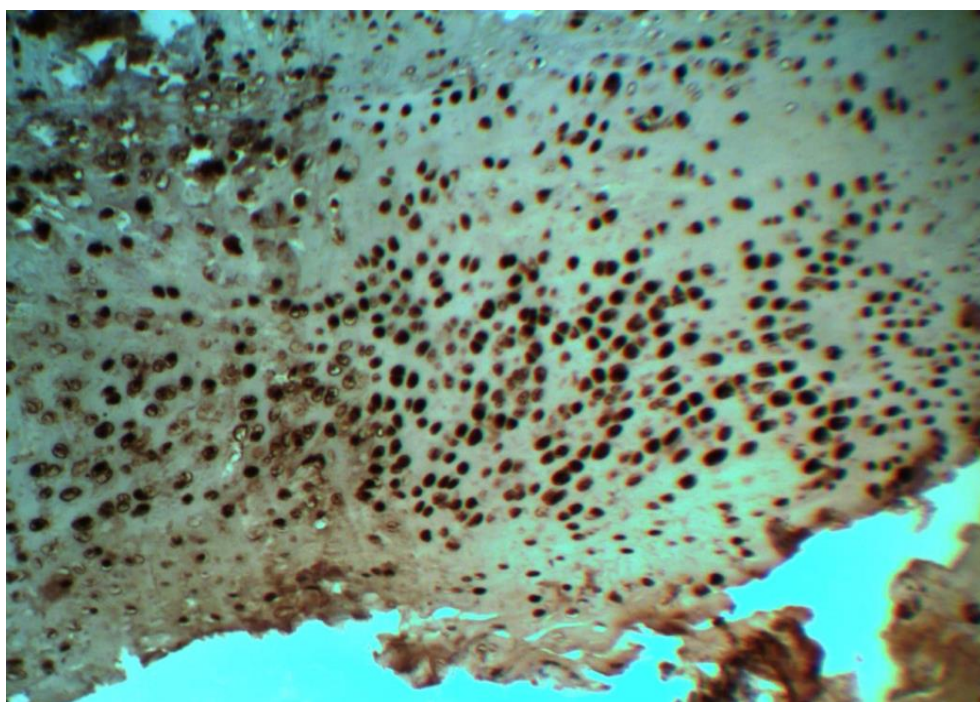


Рис.3.10. Експресія білків S100 остеогенними клітинами нижньої щелепи інтактних тварин. 1 – позитивна експресія білка S100 остеогенними клітинами, 2-відсутність експресії білка S100 остеогенними клітинами. Імуногістохімічна реакція з візуалізацією остеогенних клітин діамінобензидином. Зб. х 160.

За період зазначених строків дослідження виявлено посилення обміну остеотропних макро- та мікроелементів, постійно зростаюча мінералізація кісткової тканини нижньої щелепи та дентину різця за рахунок накопичення іонів кальцію у кристалічній решітці гідроксиapatиту. Отримані результати співпадають з літературними даними стосовно росту, формоутворення, будови, мінерального обміну кісток щурів статевозрілого віку [83, 94, 96, 140, 145, 155].

3.2. Особливості морфогенезу нижньої щелепи та різця за умов впливу на організм солей важких металів

У тварин, які упродовж місяця вживали комбінацію солей цинку, міді, марганцю, свинцю, заліза та хрому у надлишковій кількості, під час спостереження за ними виявлені значні та достовірні відхилення від інтактних щурів. У піддослідних тварин відмічалось зменшення маси тіла на 11,48% ($p \leq 0,05$). У відновному періоді після припинення вживання солей важких металів тварини поступово добавляли у вазі (табл.3.3)., але навіть після двохмісячного терміну спостереження відмічалось відставання у вазі від інтактних тварин на 9,78% ($p \leq 0,05$). Подібна картина була виявлена зі сторони маси нижньої щелепи. Після закінчення вживання солей важких металів маса нижньої щелепи експериментальних тварин відставала від показників у інтактних щурів на 11,3% ($p \leq 0,05$). Реадаптаційні умови без вживання надлишкової кількості солей важких металів упродовж двох місяців не призвели до відновлення маси кістки і вона продовжувала відставати від інтактних тварин на 9,53% ($p \leq 0,05$) (Рис.3.11).

Результати остеометричного дослідження нижньої щелепи показали ознаки гальмування ростових процесів, що проявлялося зменшенням максимальної довжини кістки на 7,33% ($p \leq 0,05$), висоти

гілки на 8,58%($p \leq 0,05$), висоти тіла та альвеолярного відростка на 5,54%($p \leq 0,05$) та 7,76%($p \leq 0,05$) відповідно, товщини альвеолярного та висхідного контрфорсів на 5,84%($p \leq 0,05$) та 5,02%($p \leq 0,05$) (таблиця А.1., додаток А, рис.3.12.).

Одночасно відмічалось зменшення товщини та висоти різця на 7,96%($p \leq 0,05$) та 8,38%($p \leq 0,05$). Динамічне спостереження за остеометричними показниками у відновний період без вживання солей важких металів показало, що ростові процеси у зубощелепній системі впродовж двохмісячного реадaptaційного періоду залишаються пригніченими. Дуже слабка позитивна динаміка зростання остеометричних показників не призводить до відновлення тих розмірів, які визначалися у інтактних тварин (таблиця А.1., додаток А, рис.3.12.).

Таблиця 3.3

Динаміка масо-метричних показників тварин другої піддослідної серії.

Термін спостереження	Маса тварин (г)	Маса нижньої щелепи (мг)
1місяць	126,90±3,70*	313,31±4,66*
	137,24±1,90*	332,24±2,75*
1місяць +15 діб	155,39±2,40*	342,95±6,71*
1місяць +30 діб	169,18±3,14*	383,39±5,57*
1місяць +60 діб		

Примітка: * - різниця з інтактними тваринами достовірна ($p \leq 0,05$).

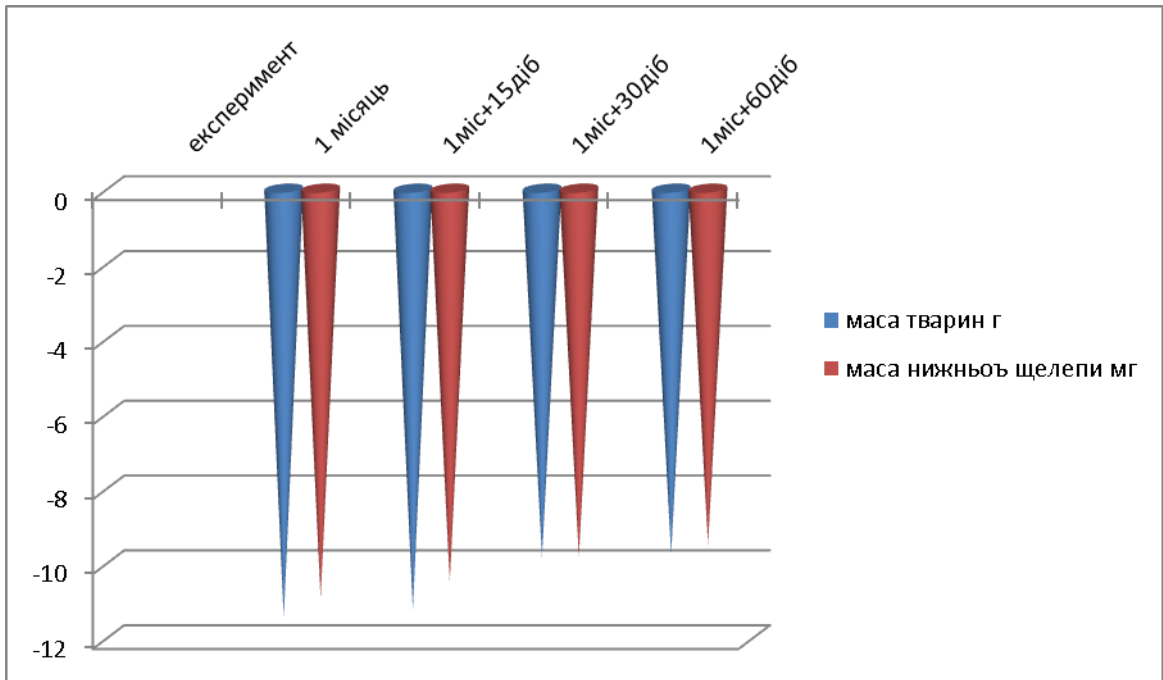


Рис.3.11. Зміни масо-метричних показників піддослідних щурів після впливу солей важких металів у порівнянні з інтактними тваринами.

Примітка: 0 - показники інтактних тварин

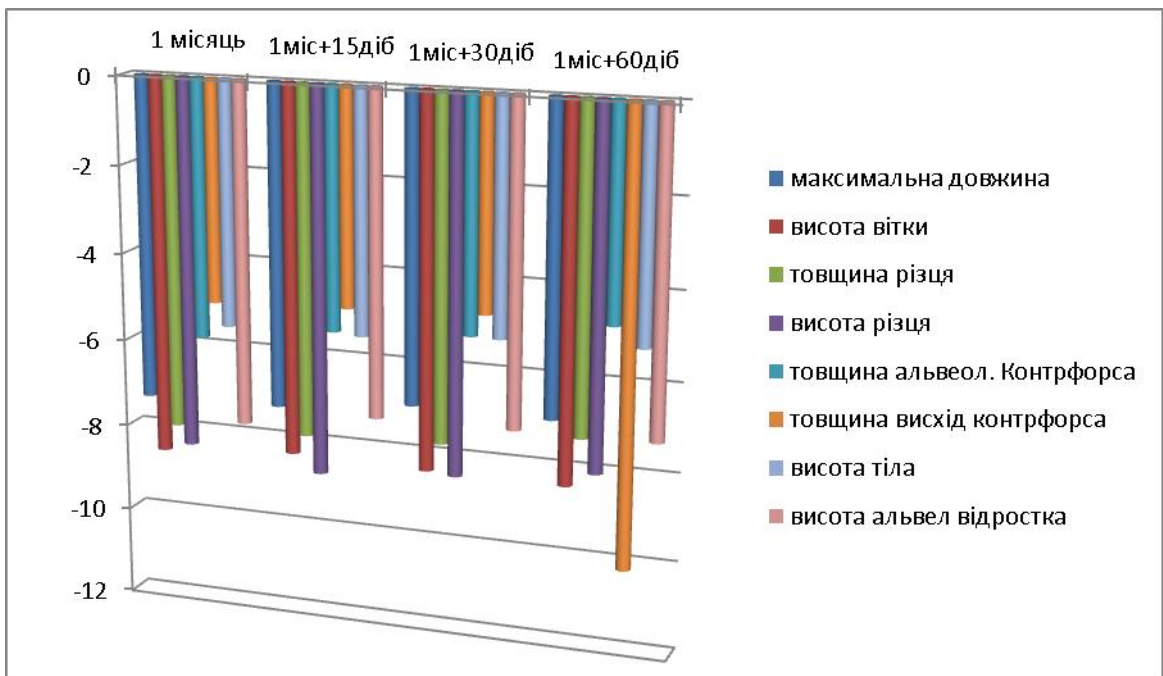


Рис.3.12. Зміни остеометричних показників нижньої щелепи піддослідних щурів після впливу солей важких металів у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0-показники інтактних тварин.

Для прикладу, відставання максимальної довжини нижньої щелепи експериментальних тварин від інтактних скорочується з 7,28%($p \leq 0,05$) через 15 днів після припинення впливу солей важких металів до 6,97%($p \leq 0,05$) через 2 місяці реадаптації. Подібна динаміка спостерігається зі сторони інших остеометричних показників. Так, висота гілки нижньої щелепи упродовж усіх термінів спостереження залишається меншою, ніж у інтактних тварин і навіть через два місяці відстає від контролю на 8,42%($p \leq 0,05$). Висота тіла та альвеолярного відростка у відповідні реадаптаційні строки спостереження відстають від показників у інтактних щурів на 5,50% та 7,33%($p \leq 0,05$), на 5,29% та 7,29%($p \leq 0,05$), на 5,22% та 7,25%($p \leq 0,05$). Товщина альвеолярного та висхідного контрфорсів також зменшені відповідно на 5,45% та 4,90%($p \leq 0,05$), на 5,28 та 4,78%, на 6,16% та 4,64%($p \leq 0,05$). Такі ж відставання виявлені зі сторони товщини та висоти різця: на 7,89% та 8,74%($p \leq 0,05$) після 15 добової реадаптації, на 7,76% та 8,47%($p \leq 0,05$) після місячного спостереження та на 7,38% і 8,08%($p \leq 0,05$) через два місяці після припинення вживання солей важких металів.

Гістологічне дослідження будови кісткової тканини нижньої щелепи через місяць після початку вживання солей важких металів показало значне пригнічення інтенсивності кісткоутворювальних процесів у компактній та губчастій речовині. Це відбувається за рахунок сповільнення апозиційного росту та порушення осифікації кісткової матриці (рис.3.13).

У процесі реадаптації зазначені зміни у кістковій тканині нижньої щелепи піддослідних тварин не зникають (рис.3.14.). Це засвідчує, що місячний термін впливу солей важких металів зумовлює розвиток у кістковій тканині ознак глибоких дистрофічних та остеопоротичних перетворень.

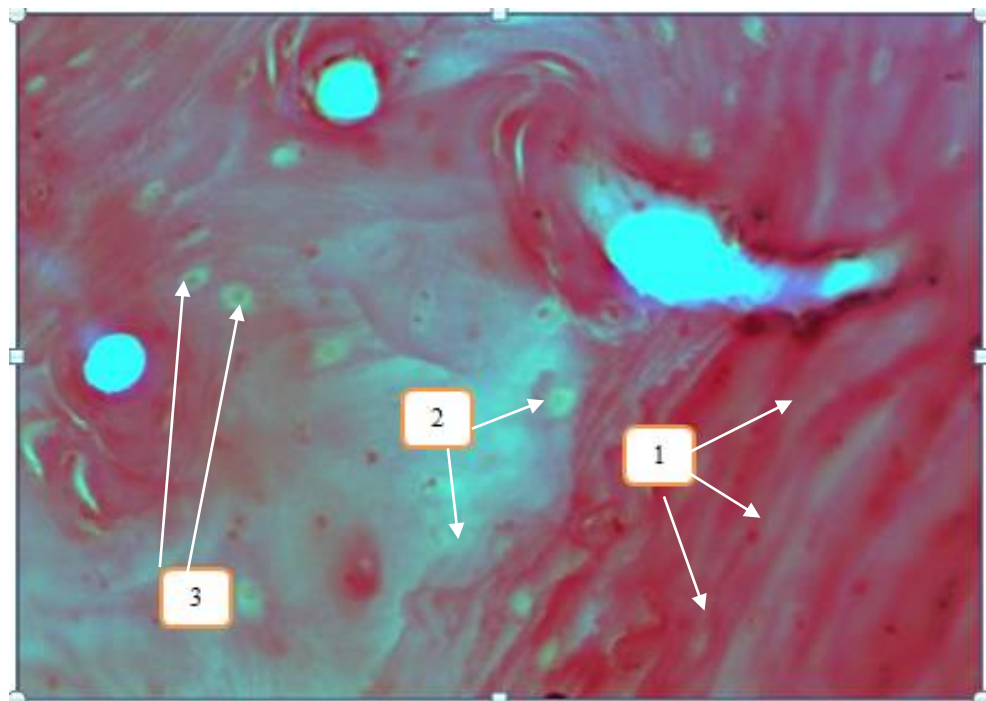


Рис. 3.13. Кісткова тканина нижньої щелепи піддослідного щура після місячного впливу солей важких металів: 1-нерівномірність ліній склеювання, 2 – гіпомінералізована ділянка компактної речовини, 3 – набряклі остеоцити. Забарвлення за Ван Гізон. Цифрове фото. Зб. x 360.

Проліферативна активність кісткових клітин сповільнюється, посилюються резорбтивні зміни у тканині кістки. Внаслідок цього сформована будова та компактність кісткової тканини нижньої щелепи, яка притаманна інтактним тваринам відповідного віку, значно порушується. Виявляються численні порожнини резорбції, значні поля безклітинної компакти та нерівномірність мінералізації основної речовини. Вона представлена недостатньо мінералізованими структурами з нечіткими та нерівномірними лініями склеювання, вторинними остеонами, значною кількістю остеоцитів з ознаками набряку та дистрофічних змін серед проміжної речовини кісткової матриці. Морфологічні зміни у кістковій тканині нижньої щелепи настільки глибокі та стійкі, що у реадaptaційному періоді спостереження нормалізації гістоструктури не відбувається.

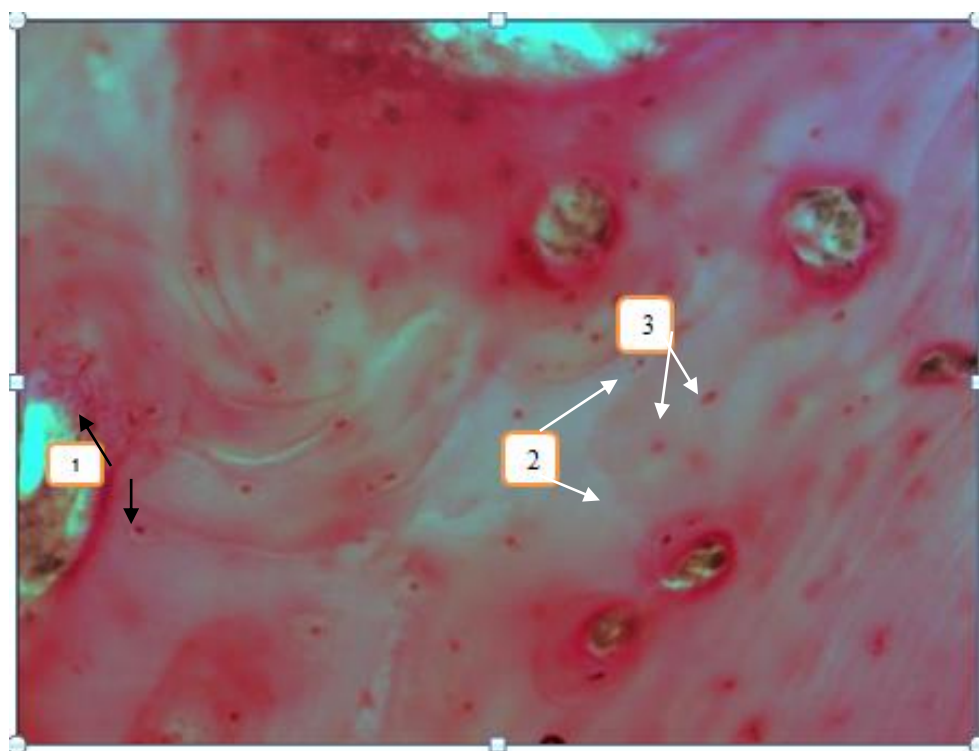


Рис. 3.14. Кісткова тканина нижньої щелепи піддослідного щура через 30 діб реадаптації після місячного впливу солей важких металів: 1-резорбтивні зміни компакти, 2 – гіпомінералізовані ділянки компакти, 3 – пікнотичні зміни в остеоцитах. Забарвлення за Ван Гізон. Цифрове фото. 3б. х 320.

У тварин піддослідної серії на мікроскопічному рівні зі сторони виросткового хряща (рис.3.15) також виявляються ознаки глибоких гістоструктурних перетворень та ознаки гальмування ростових процесів за рахунок пригнічення проліферативної активності хондроцитів з розвитком у них дистрофічних змін як у ядрі, так і цитоплазмі. При цьому виявляються численні порожнини резорбції, значні поля безклітинної компакти та нерівномірність осифікації основної речовини. Вона представлена недостатньо мінералізованими структурами з нечіткими та нерівномірними лініями склеювання, деформованими вторинними остеонами, значною кількістю остеоцитів з ознаками набряку та дистрофічних змін серед проміжної речовини кісткової матриці.

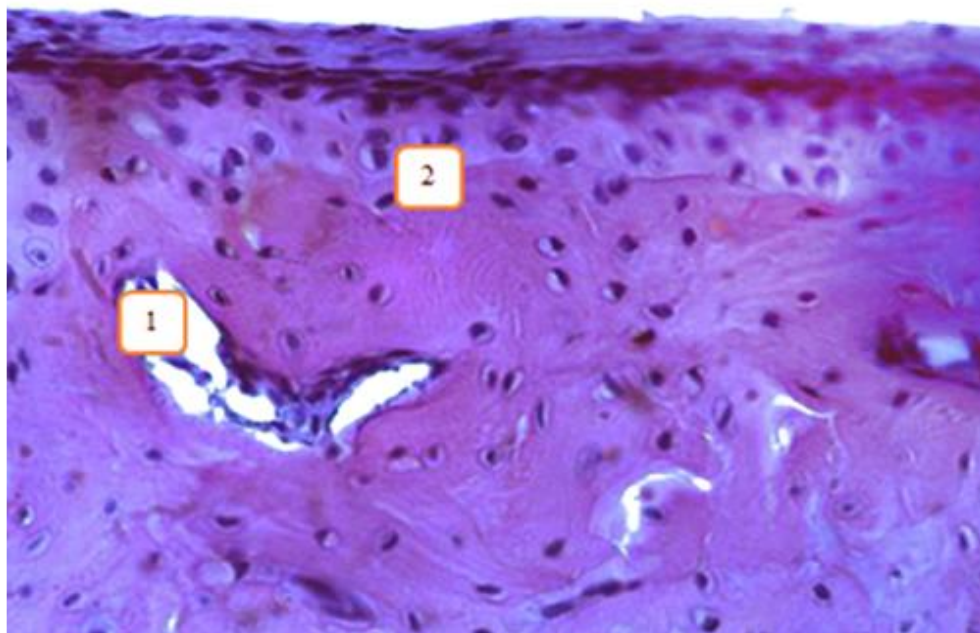


Рис. 3.15. Виростковий хрящ нижньої щелепи піддослідного щура після місячного впливу солей важких металів: 1- резорбтивні зміни кісткової тканини, 2 – нерівномірність мінералізації основної речовини. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. х 360.

У процесі реадaptaції після припинення вживання солей важких металів у хрящовій тканині ознаки погіршення структури, порушення проліферації хондроцитів та дистрофічних змін основної речовини зберігаються (рис.3.16).

Гістологічне дослідження хрящової тканини та компакти показує, що негативні зміни у структурі хряща місцями приймають дифузний характер з явищами посилення резорбтивних процесів та пікнозу остеоцитів і хрящових клітин.

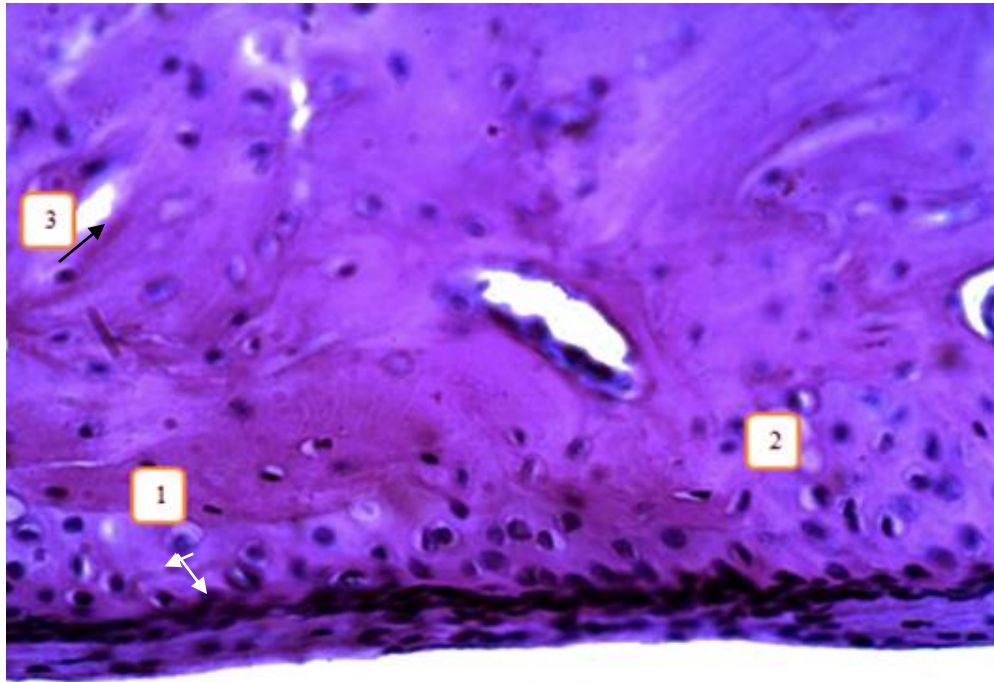


Рис. 3.16. Виростковий хрящ нижньої щелепи піддослідного щура після місячного впливу солей важких металів та реадaptaції впродовж 15 діб: 1-вакуолізація цитоплазми хондроцита, 2 – нерівномірність мінералізації основної речовини, 3 - порожнини резорбції. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. х 320.

Негативний вплив солей важких металів після місячного експерименту чітко проявляється зниженням проліферативної активності хондроцитів, дистрофічними змінами у міжклітинній речовині та хрящових клітинах, порушенням структури хряща та зміною співвідношення між окремими зонами, гальмуванням кісткоутворення у зоні остеогенезу. Гістоморфометричне вимірювання виросткового хряща нижньої щелепи піддослідних тварин показало, що його загальна ширина відстає від інтактних щурів на 4,80% ($p \leq 0,05$) після місячного терміну вживання солей важких металів (рис..3.17).

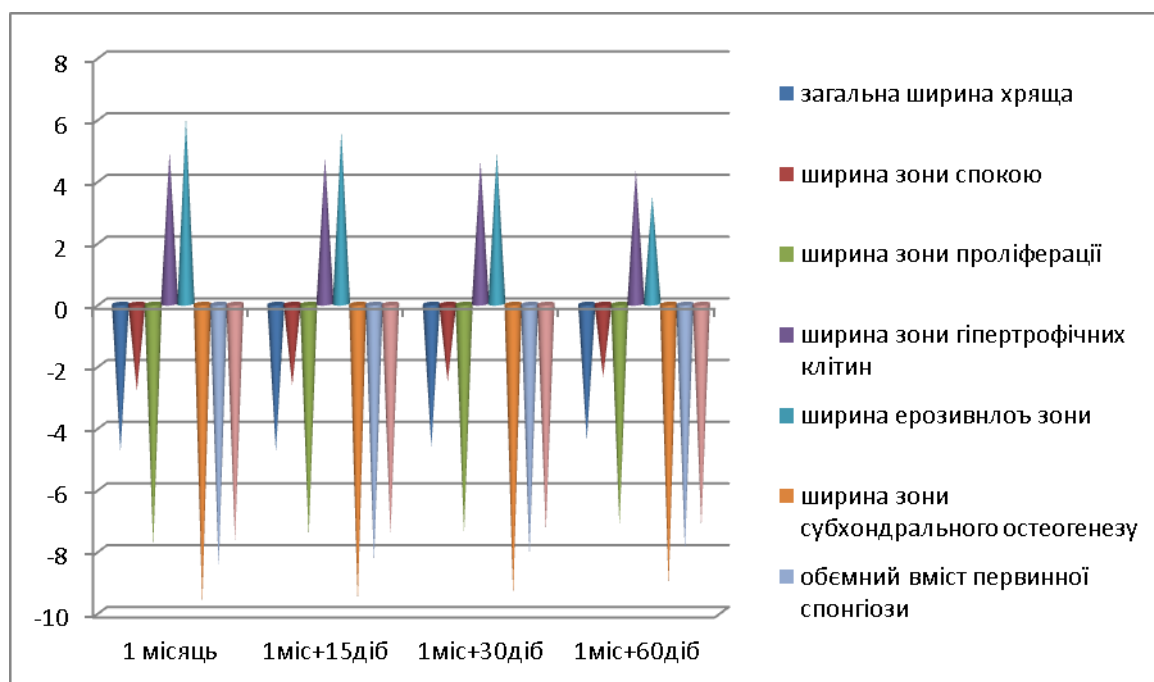


Рис.3.17.Результати зміни морфометричних показників виросткового хряща нижньої щелепи піддослідних тварин після впливу солей важких металів у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0-показники інтактних тварин.

Після 15 добової реадаптації відставання зберігається, а через місяць зменшується до 4,65%($p \leq 0,05$), через два місяці – до 4,44%($p \leq 0,05$), тобто суттєвих позитивних змін морфометричних показників не спостерігається.

Найбільш виразні ознаки пригнічуючих змін у ростових процесах виявлені у зонах активного росту та зоні субхондрального остеогенезу, яка звужується на 9,77% ($p \leq 0,05$) після місячного експерименту. Разом з тим, навіть 60 добовий реадаптаційний термін показує збереження ознак резорбтивних змін у зоні субхондрального остеогенезу, що зумовлює пригнічення ростових процесів, посилення остеопоротичних змін та порушення формоутворення кісткової тканини нижньої щелепи під впливом негативної дії на організм солей важких металів за рахунок витіснення іонів кальцію з кристалічної решітки гідроксиapatиту (рис. 3.18.).

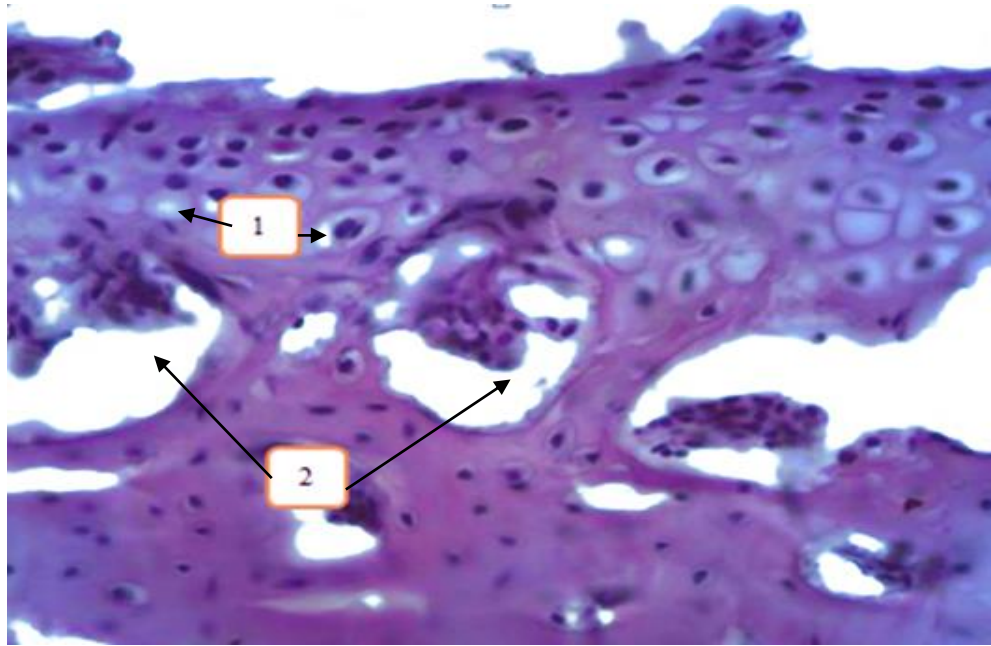


Рис. 3.18. Резорбтивні зміни у зоні субхондрального остеогенезу виросткового хряща нижньої щелепи піддослідного щура після місячного впливу солей важких металів та реадаптації впродовж 60 діб: 1- вакуолізація цитоплазми хондроцита, 2 – порожнини резорбції. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. x 320.

Через 15 діб реадаптації звуження хряща скорочується лише до 9,66%($p \leq 0,05$), через місяць – до 9,48%($p \leq 0,05$), через два місяці – до 9,16%($p \leq 0,05$). Пригнічення кісткоутворювальних процесів відбувається за рахунок зменшення об'ємного вмісту первинної спонгіози на 8,55%($p \leq 0,05$) після місячного впливу солей важких металів. Реадаптаційний період характеризується поступовим незначним зменшенням різниці з контрольними показниками цього параметру морфометрії виросткового хряща. Так, через 15 діб після припинення експерименту об'ємний вміст первинної спонгіози відстає від контрольних вимірювань на 8,40%($p \leq 0,05$), через місяць - на 8,19%($p \leq 0,05$), через два місяці – на 8,02%($p \leq 0,05$).

Проліферативні процеси у хрящі після впливу солей важких металів залишаються на низькому рівні і навіть реадаптаційний період упродовж 15, 30, 60 діб спостереження не призводить до ознак оптимізації цього процесу у клітинах виросткового хряща. Найбільш виражені негативні зміни у хрящових клітинах спостерігаються у зонах, які забезпечують ріст кістки. Так, кількість клітин у зоні остеогенезу у відповідні терміни спостереження зменшена на 7,70%, 7,48%, 7,38%, 7,23% ($p \leq 0,05$). Разом з тим, слід зазначити, що реакція окремих зон виросткового хряща в умовах експерименту характеризується різноспрямованістю змін.

Найбільш виразні негативні зміни спостерігаються зі сторони зони проліферації, яка зменшується після місячного експерименту на 7,86% ($p \leq 0,05$). Зона гіпертрофічних клітин та ерозивна зона навпаки розширюються відповідно на 4,92% та 6,02% ($p \leq 0,05$). Це підтверджує зростання морфологічних змін у структурі виросткового хряща після впливу солей важких металів. При цьому необхідно відмітити, що зміни мають досить глибокий характер, оскільки проявляються навіть через 60 діб реадаптаційного спостереження за піддослідними тваринами. Ширина зони спокою впродовж зазначених термінів спостереження відрізняється від показників у контрольних тварин незначно, різниця складає лише 2,83% – 2,38% ($p \geq 0,05$).

Дослідження різця показали, що під впливом солей важких металів у зубі також спостерігається значне гальмування дентиногенезу (рис.3.19). Аналіз динаміки морфометричних показників різця у піддослідних тварин після місячного експерименту зі вживанням надлишкової кількості солей важких металів показав, що ширина шару одонтобластів зменшується на 14,41% ($p \leq 0,05$). Паралельно виявлено зменшення шару предентину та дентину, відповідно, на 16,30% та 11,21% ($p \leq 0,05$). Внаслідок цього загальна ширина різця та його мезіо-дистальна ширина зменшуються, відповідно, на 10,05% та

10,84%($p \leq 0,05$) (рис.3.19).

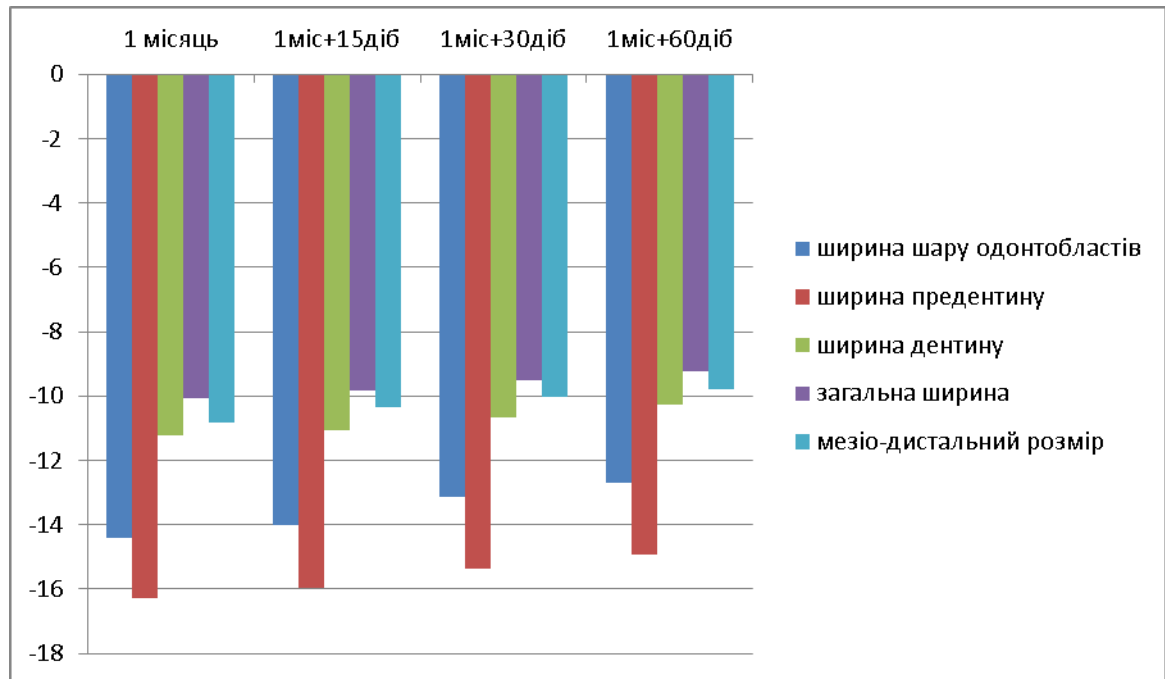


Рис.3.19. Результати зміни морфометричних показників різця піддослідних тварин після впливу солей важких металів у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0 - показники інтактних тварин

Негативний вплив гіпермікроелементозу, зумовленого вживанням надлишкової кількості солей важких металів, проявлявся посиленням в одонтоблестах дистрофічних змін у цитоплазмі та пригніченням ознак проліферативної активності в ядрах. В окремих клітинах виявлялися ознаки пікнозу, гідропічної дистрофії цитоплазми одонтобластів. У міжклітинному просторі відмічалось розволокнення та набряк сполучної речовини, яка приймала безструктурну консистенцію та вигляд. Дистрофічні зміни супроводжувалися посиленням гідролітичних процесів з розвитком значного та дифузного набряку. У переважній більшості клітин ядра були з ознаками пікнозу, деформації, ущільнення (рис.3.20).

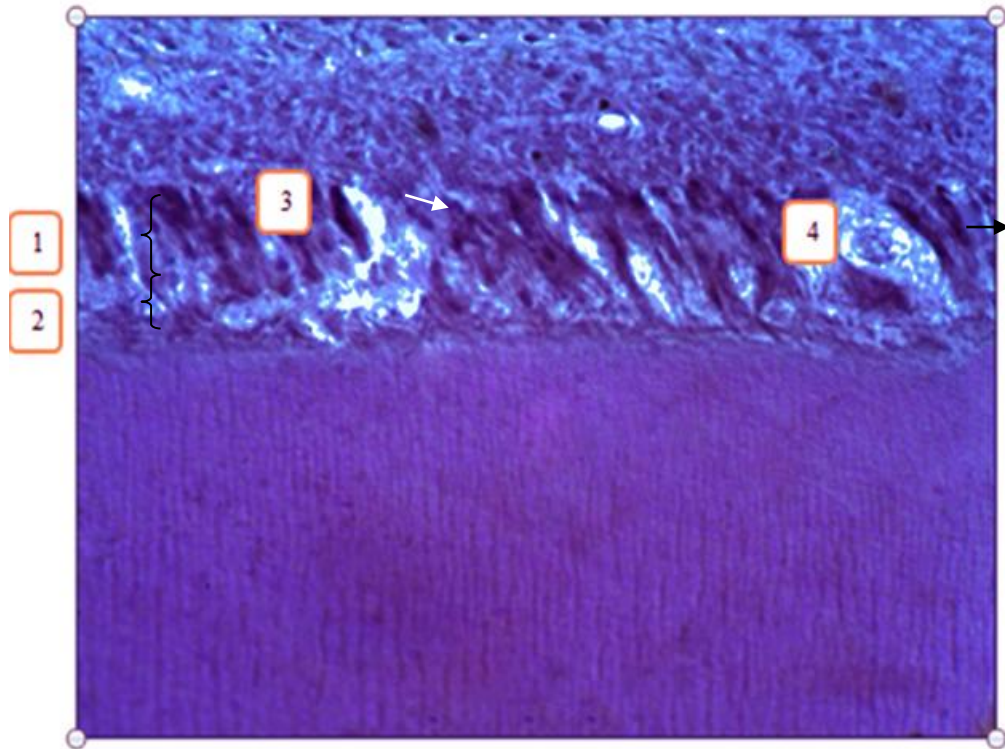


Рис.3.20. Поперечний зріз різця нижньої щелепи піддослідного щура після місячного впливу солей важких металів: 1 - шар одонтобластів, 2 -предентин з ознаками дистрофічних змін, 3 – пікноз ядер одонтобластів, 4 - гідропічна дистрофія цитоплазми одонтобластів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. х 360.

Гістологічне дослідження різця піддослідних тварин упродовж реадаптації після вживання солей важких металів показало, що виразних ознак нормалізації процесів дентиногенезу не відбувається. Глибокі зміни у структурі дентину зберігаються навіть через 60 діб спостереження після припинення вживання солей важких металів (рис.3.21). При цьому ознаки набряку у проміжній речовині серед шару одонтобластів приймають дифузний характер за рахунок значного набряку. У більшості ядер одонтобластів виявлялися ознаки пікнозу та ущільнення хроматину.

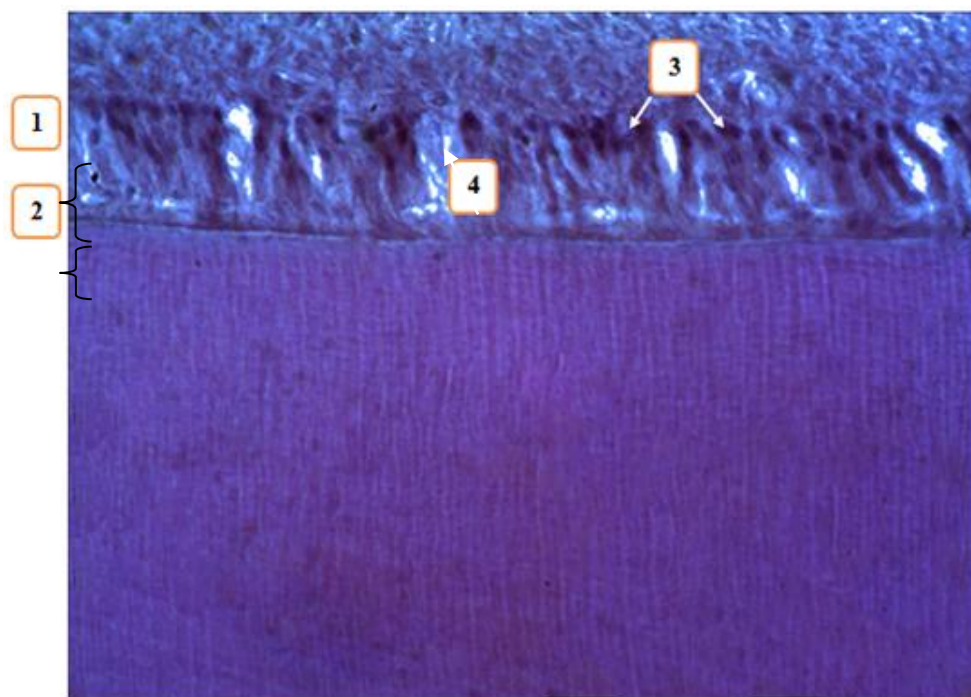


Рис.3.21. Поперечний зріз різця нижньої щелепи піддослідного щура після впливу солей важких металів та реадaptaції упродовж 30діб: 1 - шар одонтобластів, 2 - предентин з ознаками дистрофічних змін, 3 – пікноз ядер одонтобластів, 4 – набряк проміжної речовини. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. x 360.

Через 15 діб після припинення експерименту відставання від контрольних показників для ширини шару одонтобластів складає 14,01%($p \leq 0,05$), для ширини предентину та дентину, відповідно, 15,98% та 11,06%($p \leq 0,05$), для загальної ширини різця та його мезіо-дистального розміру – 9,84% та 10,33%($p \leq 0,05$). Місячний та двохмісячний терміни реадaptaційного спостереження характеризуються подальшим поступовим зменшенням різниці з контролем. Для ширини шару одонтобластів ця динаміка складає відповідно 13,12% та 12,68%($p \leq 0,05$); для ширини предентину – 15,37% та 14,93%($p \leq 0,05$), для ширини дентину - 10,67% та 10,26%($p \leq 0,05$), для загальної ширини різця – 9,50% та 9,23%($p \leq 0,05$), для мезіо-дистального розміру зуба – 10,03% та 9,78%($p \leq 0,05$).

Дослідження шліфів кісткової тканини нижньої щелепи за допомогою скануючої мікроскопії показало, що в умовах надлишкового надходження в організм солей важких металів, відбувається значне порушення нормальної структури компактної речовини з посиленням ознак резорбції та остеопоротичних змін (рис.3.22.)

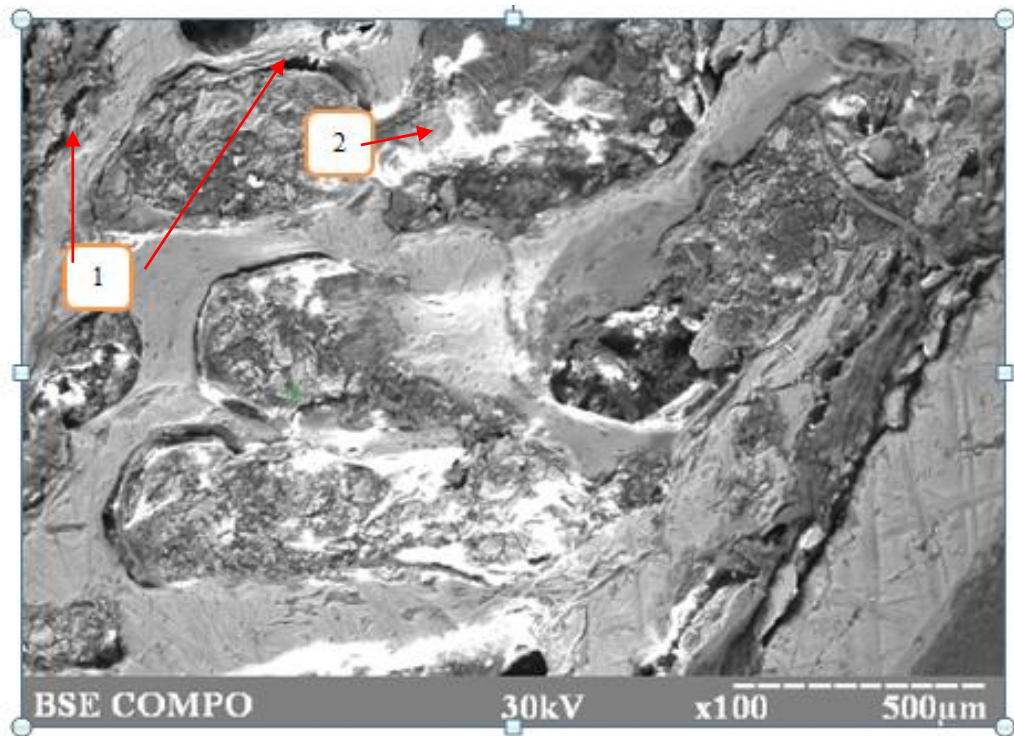


Рис.3.22. Електронна сканограма шліфа нижньої щелепи піддослідного щура після впливу солей важких металів. 1- витончені кісткові балки, 2 – остеопоротичні зміни кісткової тканини з формуванням резорбтивних порожнин. Зб.×100.

Реадаптаційне спостереження упродовж усіх термінів спостереження не призводить до нормалізації структури кісткової тканини та її компактності. Залишаються ознаки резорбтивних процесів у кістковій тканині піддослідних тварин навіть на 60 добу спостереження (рис.3.23.).

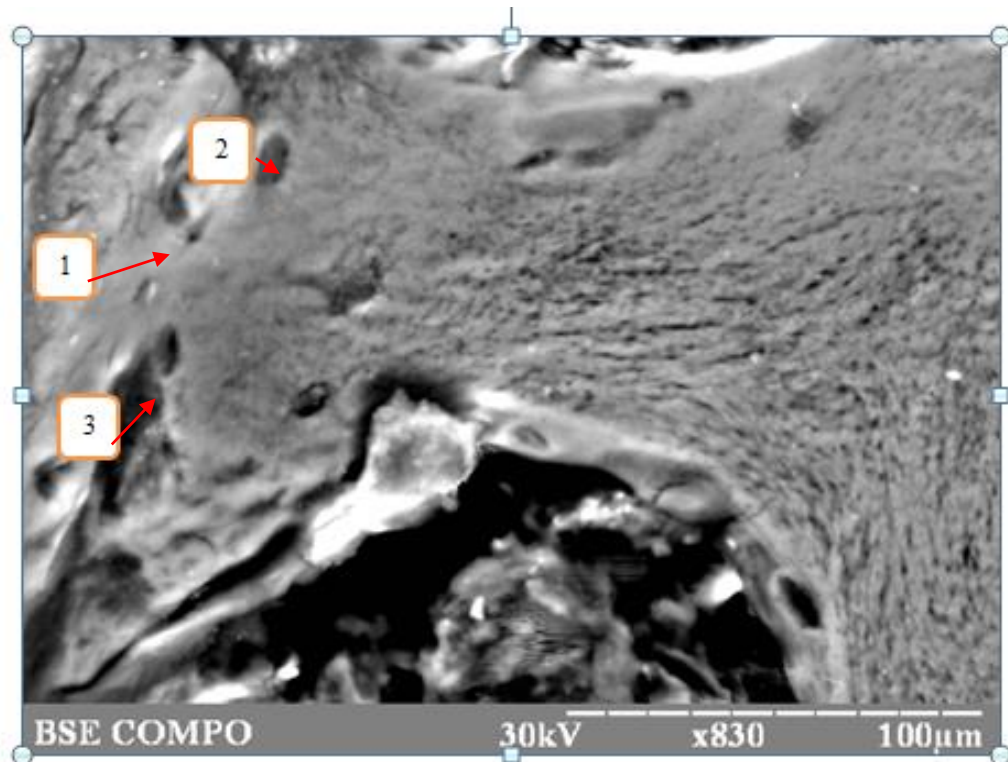


Рис.3.23. Електронна сканограма шліфа нижньої щелепи піддослідного щура після впливу солей важких металів. 60 доба реадаптації: 1- компактна речовина, 2 – канал остеона, 3 – резорбтивна порожнина. Зб.×830.

Вживання солей важких металів у надлишковій кількості прогнозовано зумовило порушення мінерального обміну у нижній щелепі та зубах. Результати хімічного аналізу нижньої щелепи та різця представлені у таблиці А.6. додаток А та відображені на рисунку 3.24.

Так, вміст води після місячного вживання солей важких металів у надлишковій кількості збільшився у нижній щелепі на 17,45%($p \leq 0,05$), у зубі на 15,33%($p \leq 0,05$). Паралельно спостерігалось зменшення вмісту органічних та неорганічних речовин відповідно на 9,37% і 9,85%($p \leq 0,05$) у нижній щелепі та на 8,68% і 9,02%($p \leq 0,05$) у різці. Відновний період характеризувався незначним зменшенням різниці досліджуваних показників мінерального компоненту нижньої щелепи і різця піддослідних та інтактних тварин. У процентному відношенні різниця

залишалася досить суттєвою і навіть після двохмісячного періоду реадаптації у нижній щелепі складала 15,18%($p \leq 0,05$), у дентині різця – 12,03%($p \leq 0,05$) для води; 7,26% та 6,76%($p \leq 0,05$) відповідно для органічних речовин; 7,31% та 6,84%($p \leq 0,05$) відповідно для неорганічних речовин.

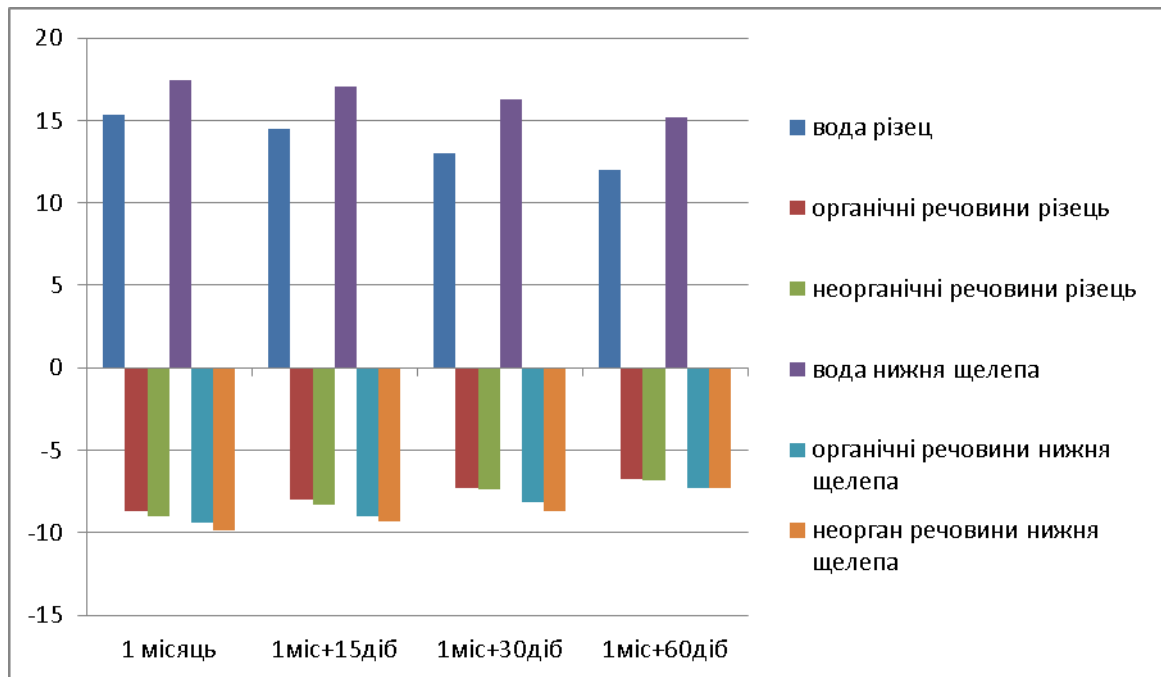


Рис.3.24. Зміни показників хімічного аналізу нижньої щелепи та різця піддослідних тварин після впливу солей важких металів у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0 - показники інтактних тварин.

Аналіз елементного складу мінерального компоненту органів зубощелепної системи показав, що вміст основного елементу кристалічної решітки – кальцію після місячного експерименту зменшився на 14,88%($p \leq 0,05$) у кістці та 12,51%($p \leq 0,05$) у різці. Одночасно зменшується концентрація основного остеотропного мікроелементу - цинку у досліджуваних тканинах відповідно на 8,26% та 7,18%($p \leq 0,05$). Надлишкове вживання солей важких металів супроводжується їх накопиченням у нижній щелепі та зубах. Вміст

свинцю зростає відповідно на 19,17% та 16,51%($p \leq 0,05$), міді – на 17,41% та 13,94%($p \leq 0,05$), марганцю – на 19,17% та 14,20%($p \leq 0,05$), хрому – на 21,52% та 17,44%($p \leq 0,05$), заліза – на 23,54% та 20,14%($p \leq 0,05$). Паралельно з підвищеною гідрофільністю зубощелепної системи в умовах експерименту зростає вміст натрію у нижній щелепі на 12,36% та у зубах на 11,71%($p \leq 0,05$) (рис.3.25 та рис.3.26)

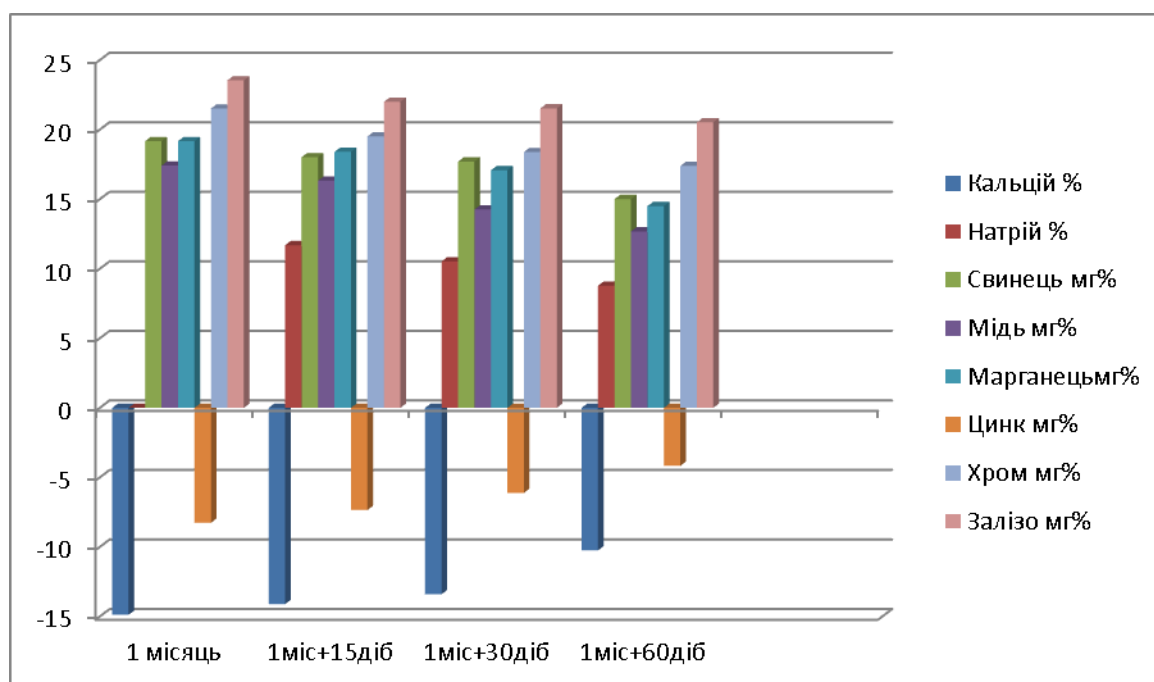


Рис.3.25. Зміни показників елементного складу нижньої щелепи піддослідних тварин після впливу солей важких металів у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0 - показники інтактних тварин.

Дослідження елементного складу мінерального компоненту нижньої щелепи та різця піддослідних тварин у реадaptaційному періоді показало, що дисбаланс макро – та мікроелементного складу зберігається впродовж усіх термінів спостереження. Так, 15 добовий відновний строк характеризується зовсім незначним зменшенням виявленого дисбалансу. Вміст кальцію та цинку залишається зменшеним на 14,11% та 7,35%($p \leq 0,05$) у нижній щелепі, на 11,74% і 5,84%($p \leq 0,05$)

у тканині різця. Концентрація інших досліджуваних хімічних елементів підвищена, відповідно, для свинцю на 18,02% та 14,91%($p \leq 0,05$), для міді на 16,33% та 12,92%($p \leq 0,05$), для марганцю на 18,40% та 13,18%($p \leq 0,05$), для хрому на 19,51% та 16,85%($p \leq 0,05$), для заліза 22,00% та 19,05%($p \leq 0,05$), для натрію на 11,69% та 10,58%($p \leq 0,05$). Місячний та двохмісячний термін відновлення також не призводить до нормалізації хімічного складу мінерального компоненту кістки та дентину різця. У них продовжує залишатися дисбаланс макро- та мікроелементного складу у кристалічній решітці, що значно погіршує морфологічні та функціональні властивості досліджуваних тканин.

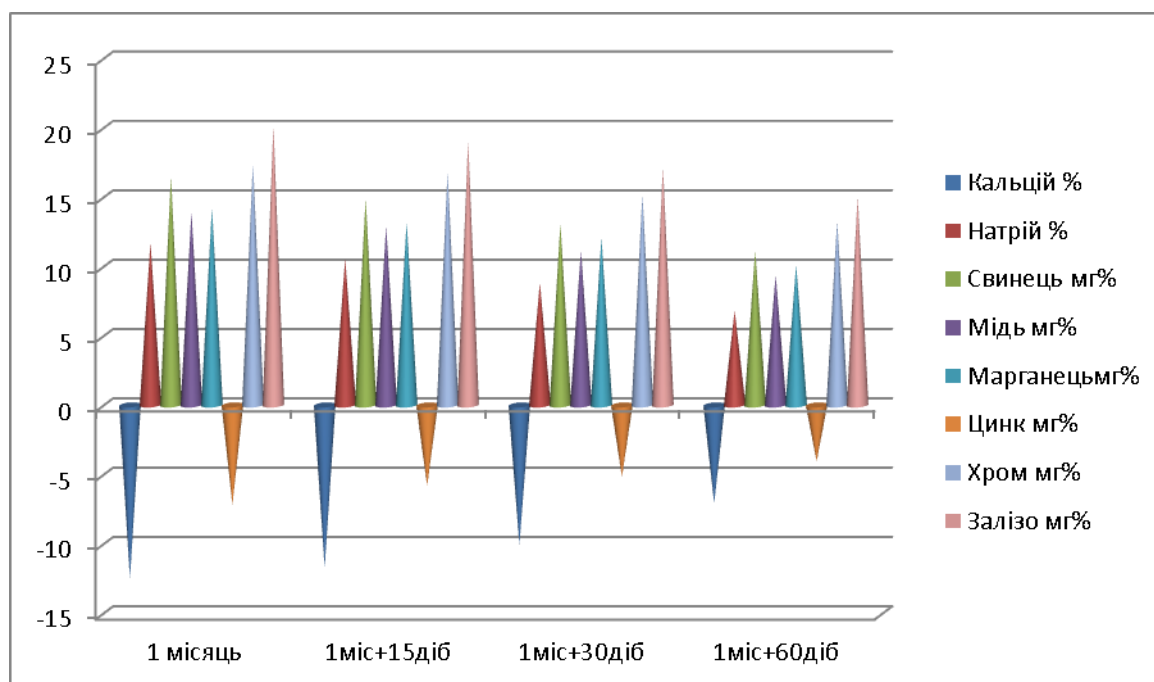


Рис.3.26. Зміни показників елементного складу різця піддослідних тварин після впливу солей важких металів у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0 - показники інтактних тварин.

Концентрація кальцію відстає від такої у інтактних тварин у нижній щелепі відповідно на 13,40% та 10,25%($p \leq 0,05$), у зубі на 10,07% та 7,11%($p \leq 0,05$). Вміст цинку знижений, відповідно, на 6,12% та 4,17%($p \leq 0,05$) у нижній щелепі та на 5,17% і 4,05%($p \leq 0,05$) у зубі.

Відсоток натрію, свинцю, міді, марганцю, хрому, заліза збільшений у порівнянні з інтактними тваринами відповідно у нижній щелепі на 10,53% та 8,78%, на 17,70% та 15,01%, на 14,26% та 12,68%, на 17,08% та 14,50%, на 18,39% та 17,39%, на 21,53% та 20,53%($p \leq 0,05$); у дентині зуба, відповідно, на 8,82% та 6,82%, на 13,07% та 11,17%, на 11,16% та 9,36%, на 12,07% та 10,14%, на 15,22% та 13,27%, на 17,18% та 15,05%($p \leq 0,05$).

Таким чином, аналіз отриманих результатів у цій підгрупі експериментальних досліджень показав, що солі важких металів, які поступали до організму у надлишковій кількості, мають негативний вплив як на кісткову тканину нижньої щелепи, так і дентин різця. Це проявлялося порушенням процесів мінералізації кісткової тканини, гальмуванням остеогенезу та дентиногенезу у різці, що підтверджується результатами гістологічного дослідження кісткової тканини, морфометрії виросткового хряща, дентину, предентину, шару одонтобластів. Остеометричні вимірювання також підтверджують негативний вплив солей важких металів на ростові процеси у нижній щелепі та різці, що засвідчується достовірним відставанням від інтактних тварин усіх досліджуваних параметрів. Навіть відновний реадaptaційний період упродовж двох місяців не призводить до нормалізації остеометричних показників та морфогенетичних процесів у досліджуваних органах зубощелепної системи. Хімічний та елементний аналіз кісткової тканини та різця також показують значні порушення мінерального компоненту, яке відбувається за рахунок накопичення іонів солей важких металів у кристалічній решітці гідроксиapatиту у зв'язку з їх надходженням до організму у надлишковій кількості згідно умов експерименту.

Такі глибокі порушення морфогенезу кісткової тканини зумовлені пригніченням остеогенетичної функції хондроцитів та остеобластів, про що свідчить різке зниження експресії білків групи S100 у цих клітинах

піддослідних тварин (Рис.3.27). На нашу думку, у зв'язку із зниженням в остеогенних клітинах білків, які здатні зв'язувати кальцій – основний компонент гідроксиapatиту та цинк - основний остеотропний мікроелемент, а також у зв'язку із значними порушеннями хімічного складу неорганічної матриці нижньої щелепи та дентину зуба під впливом солей важких металів зазначені катіони зменшують свій вміст у кристалічній решітці відбуваються глибокі порушення кісткоутворювальних процесів у нижній щелепі. Внаслідок цього у кристалічній решітці відбувається накопичення у надлишковій кількості іонів солей важких металів, які витісняють основний компонент гідроксиapatиту – кальцій. Концентрація цього мікроелементу у кістці та дентину зуба суттєво знижується у порівнянні з інтактними тваринами у всіх термінах спостереження, що і зумовлює глибокі структурні зміни в досліджуваних органах зубощелепної системи, посилення резорбтивних та остеопоротичних змін, а також порушення їх морфогенезу та росту.

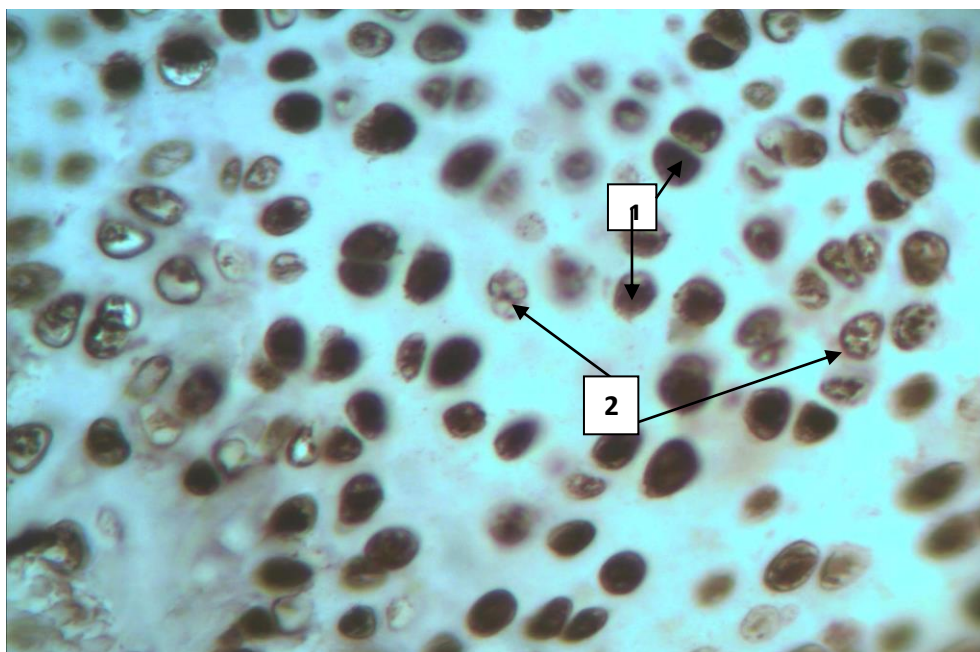


Рис.3.27. Експресія білка S100 в хондробластах виросткового хряща піддослідних тварин. 1 – позитивна експресія білка S100 остеогенними клітинами, 2 – відсутність експресії білка S100 остеогенними клітинами. Імуногістохімічна реакція з візуалізацією остеогенних клітин діамінобензидином. 3б.х 160.

3.3. Особливості морфогенезу нижньої щелепи та різця за умов впливу солей важких металів та застосування корегуючої терапії

У цій групі експериментальних тварин ми вивчали можливість застосування осеїн-гідроксиапатиту для оптимізації процесів морфогенезу нижньої щелепи та різця за умов впливу на організм солей важких металів.

Вживання осеїн-гідроксиапатиту разом з солями важких металів призводило до незначного зменшення негативного впливу на кісткову тканину нижньої щелепи та дентин різця іонів мікроелементів, які поступали в організм у надлишковій кількості. Загальне спостереження за піддослідними тваринами цієї групи не показало помітних відхилень

від інтактних щурів. Після місячного експерименту маса тіла наближалася до показників у інтактних тварин, разом з тим, різниця ще виявлялася і складала 2,66% ($p \leq 0,05$). Перебуваючи на реадaptaційному режимі з вживанням корегуючого препарату після припинення вживання солей важких металів тварини значно прибавляли у масі, яка після двохмісячного терміну спостереження відставала від інтактних тварин лише на 1,70% ($p \geq 0,05$) (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4.

Динаміка масо-метричних показників тварин третьої піддослідної серії.

Термін спостереження	Маса тварин (г)	Маса нижньої щелепи (мг)
1місяць	139,54+2,28*	335,21+5,13*
1місяць +15 діб	151,36+2,02*	355,32+4,53*
	169,39+2,35*	365,57+4,49*
1місяць +30 діб	185,23+2,24	411,85+5,54
1місяць +60 діб		

Примітка: * - різниця з інтактними тваринами достовірна ($p < 0,05$).

Така ж тенденція спостерігалася зі сторони маси нижньої щелепи. Після закінчення місячного терміну комбінованого вживання препарату та солей важких металів маса нижньої щелепи експериментальних тварин відставала від показників у інтактних щурів лише на 4,74% ($p \leq 0,05$). У процесі реадaptaції упродовж 15діб, одного та двох місяців спостерігалася поступове відновлення маси кістки і вона на закінчення експериментів відставала від інтактних тварин лише на 2,81% (рис.3.28), що було недостовірною різницею.

Проведення остеометричного дослідження нижньої щелепи тварин цієї групи також показало ознаки оптимізації ростових процесів, що проявлялося зменшенням різниці між показниками експериментальних тварин цієї серії та інтактних щурів. Так, максимальна довжина кістки на момент закінчення місячного вживання комбінації солей важких металів та коректора відставала від контрольних величин лише на 3,41% ($p \leq 0,05$), висота гілки на 5,11% ($p \leq 0,05$), висота тіла та альвеолярного відростка на 3,17% та 4,11% ($p \leq 0,05$) відповідно, товщина альвеолярного та висхідного контрфорсів на 2,92% та 2,87% ($p \leq 0,05$), товщина та висота різця на 5,31% та 5,03% ($p \leq 0,05$). Реадаптаційний період, який проходив із застосуванням корегуючої терапії показав динамічне покращення ростових процесів у досліджуваних органах зубощелепної системи (рис.3.29).

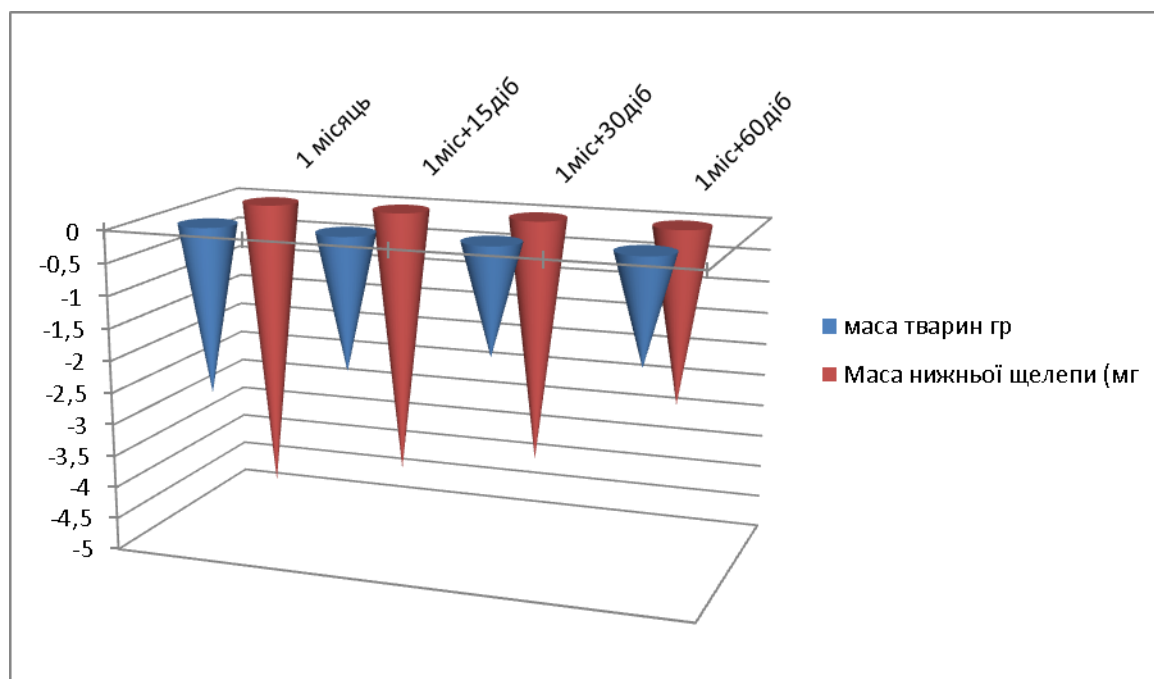


Рис.3.28. Зміна масо-метричних показників піддослідних тварин після впливу солей важких металів та застосування коректора у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0 - показники інтактних тварин.

Разом з тим, слід зауважити, що така повільна позитивна динаміка остеометричних показників не призводить до повної нормалізації вимірюваних розмірів нижньої щелепи та різця. Для прикладу, відставання максимальної довжини нижньої щелепи експериментальних тварин від інтактних зменшується з 3,36%($p \leq 0,05$) через 15 днів після припинення вживання солей важких металів до 2,40%($p \geq 0,05$) після двохмісячної реадаптації. Така ж динаміка оптимізації спостерігалася зі сторони інших остеометричних показників. Так, висота гілки нижньої щелепи після 15 діб реадаптації відставала від інтактних тварин на 5,10% ($p \leq 0,05$), через місяць на 4,69%($p \leq 0,05$), через два місяці на 4,50%($p \geq 0,05$). Висота тіла та альвеолярного відростка у відповідні строки спостереження відставали від показників у інтактних щурів на 2,88% та 3,02%($p \leq 0,05$), на 2,77% та 2,83%($p \leq 0,05$), на 2,49% та 2,29% ($p \geq 0,05$). Товщина альвеолярного та висхідного контрфорсів також відставали від контролю відповідно на 2,91% та 2,80%($p \leq 0,05$), на 2,82% та 2,39%($p \leq 0,05$), на 2,40% та 2,32%($p \geq 0,05$) (таблиця А.1., додаток А, рисунок.3.29).

Такі ж відставання виявлені зі сторони розмірів різця - товщини та висоти: 5,26% та 4,92%($p \leq 0,05$) після 15 добової реадаптації, 4,31% та 4,76%($p \leq 0,05$) після місячного спостереження та 4,07% і 4,55%($p \geq 0,05$) через два місяці після припинення вживання солей важких металів. У переважній більшості відмінність остеометричних показників піддослідних тварин та інтактних щурів була недостовірною, тобто це підтверджує позитивний вплив коректора на ростові процеси у нижній щелепі та різці експериментальних тварин.

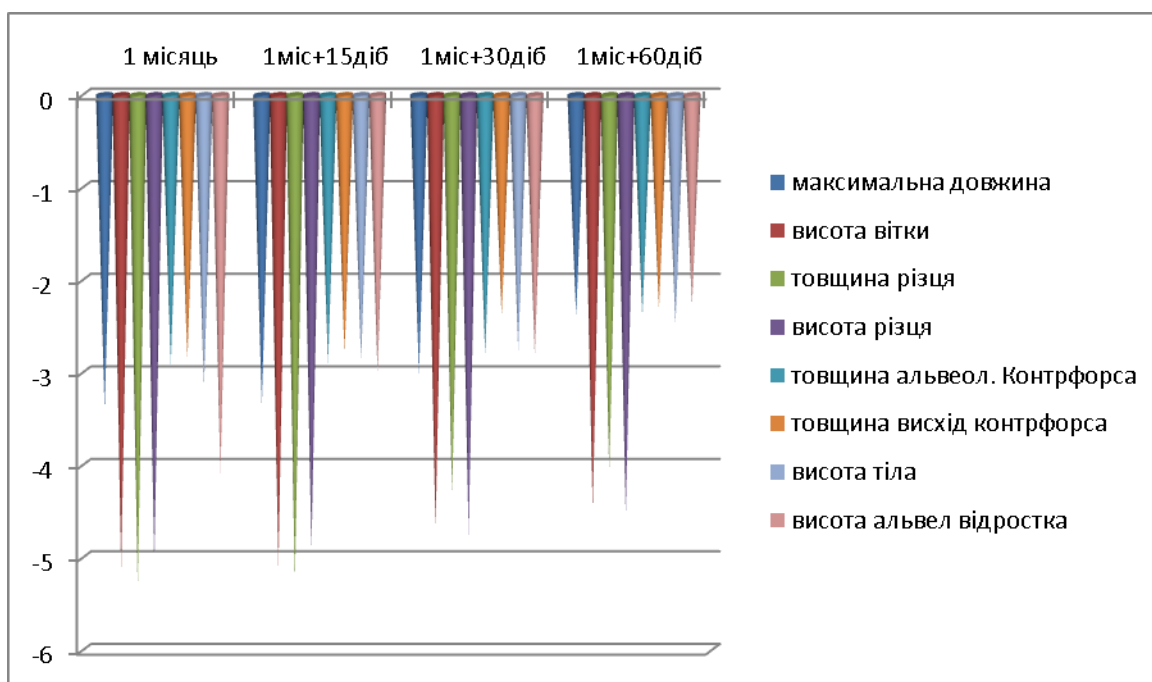


Рис.3.29. Зміни остеометричних показників нижньої щелепи піддослідних тварин після впливу солей важких металів та вживання коректора у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0 - показники інтактних тварин.

При мікроскопічному дослідженні у компактній речовині також виявлені позитивні зміни після застосування корегуючої терапії осейн-гідроксиапатитом тваринам, які вживали солі важких металів (рис.3.30)

Відмічалось покращення будови компактної речовини, посилення васкуляризації кісткової тканини нижньої щелепи, більш рівномірна мінералізація, виявлялися чіткі лінії склеювання, посилення проліферативної активності кісткових клітин та їх рівномірне фарбування, зменшення ознак остеопоротичних змін.

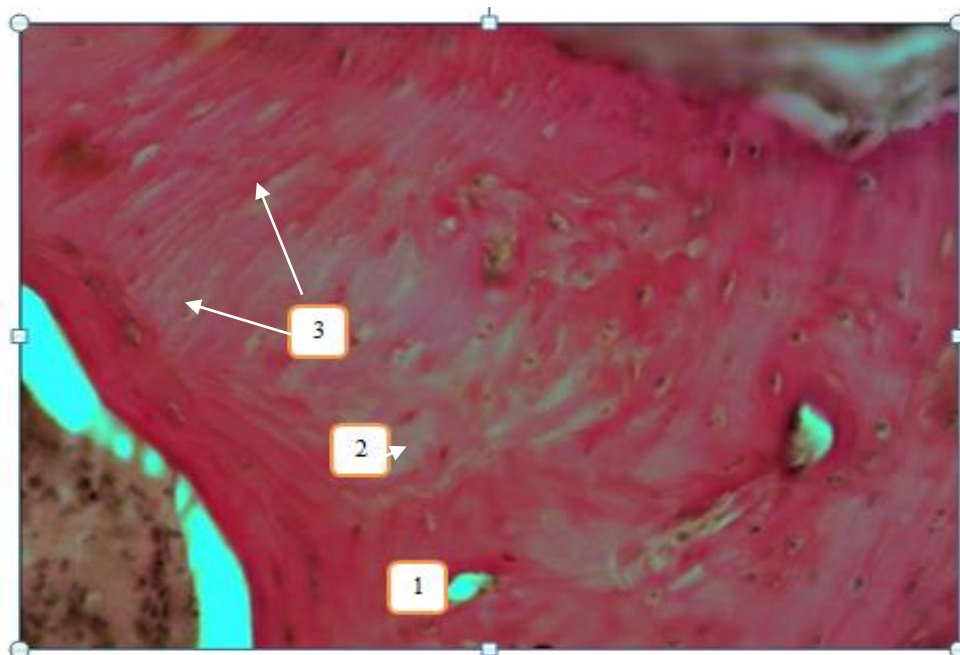


Рис. 3.30. Кісткова тканина нижньої щелепи піддослідного щура після місячного комбінованого впливу солей важких металів та застосування осеїн-гідроксиапатиту: 1 –вторинні остеони, 2 – гіпомінералізована ділянка компакти, 3 –набряклі остеоцити. Забарвлення за Ван Гізон. Цифрове фото. 3б. х 360.

Морфологічне дослідження кісткової тканини нижньої щелепи у реадaptaційному періоді після вживання солей важких металів на фоні застосування коректора показало ознаки деякої оптимізації будови компактної речовини нижньої щелепи, зменшенням ділянок гіпомінералізації та дистрофічних змін у клітинах (рис.3.31).

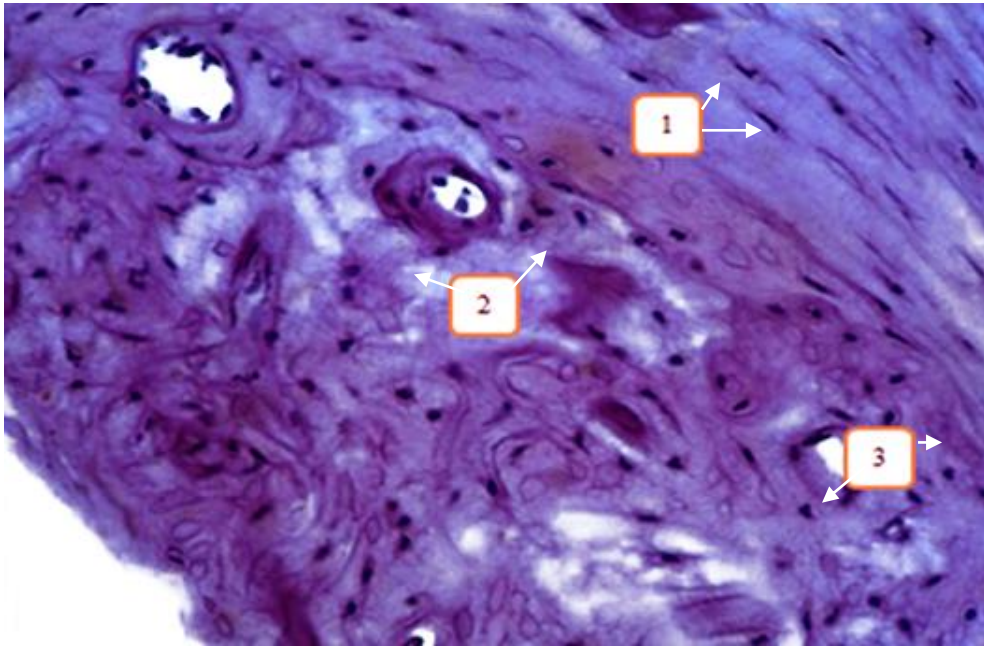


Рис. 3.31. Реадаптаційні зміни у кістковій тканина нижньої щелепи піддослідного щура після місячного комбінованого впливу солей важких металів та вживання осейн-гідроксиапатиту: 1– компактна речовина, 2 – набряк основної речовини кісткової тканини, 3 – пікнотичні зміни у ядрах остеоцитів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. х 380.

Разом з тим, зберігалися значні ділянки грубоволокнистої кісткової тканини з явищами нерівномірної кальцифікації. Міжклітинна речовина представлена ділянками набряклої основної речовини з пікнотичними змінами у ядрах остеоцитів. Відростки у клітинах зруйновані. Зустрічалися поля молоді остеїдної тканини з порушеною мінералізацією та набряком проміжної речовини.

Застосування корегуючої терапії тваринам, які вживали солі важких металів також призводило до незначної оптимізації гістологічної будови виросткового хряща нижньої щелепи піддослідних тварин (рис.3.32).

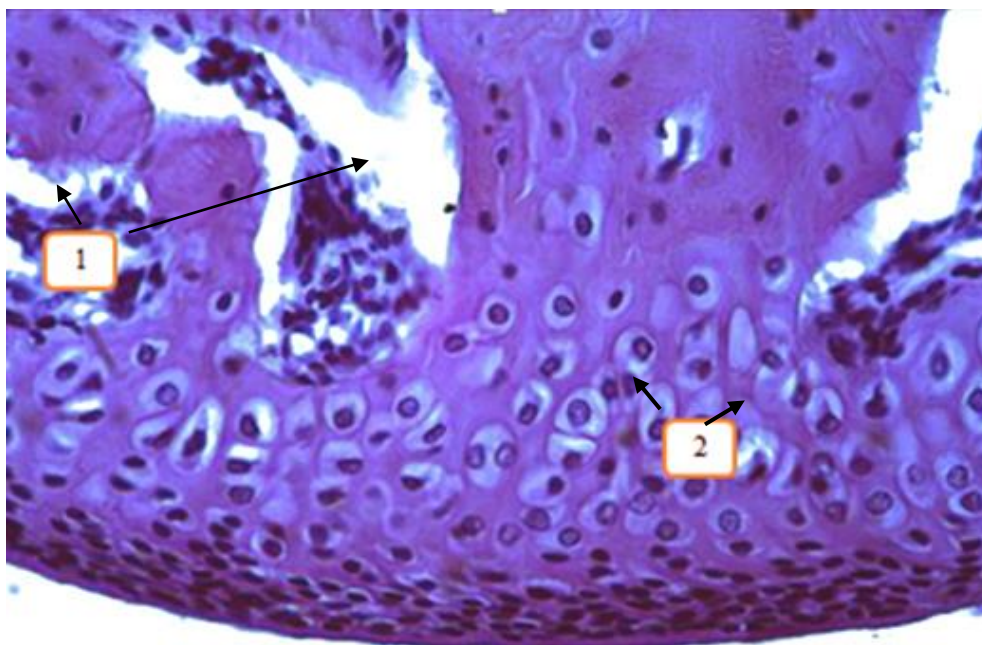


Рис. 3.32. Виростковий хрящ нижньої щелепи піддослідного щура після комбінованого впливу солей важких металів та коректора: 1- порожнини резорбції у зоні субхондрального остеогенезу, 2 – набряклі хондроцити. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. х 320.

У процесі реадаптації на фоні корегуючої терапії через 15 діб відставання загальної ширини хряща зменшується до 2,95% ($p \leq 0,05$), через місяць – до 2,14% ($p \geq 0,05$), через два місяці – до 1,48% ($p \geq 0,05$) (рис.3.33). Проте, слід відмітити, що якраз найменш виразні оптимізуючі зміни під впливом корегуючої терапії виявлені у зонах активного росту та зоні субхондрального остеогенезу, яка залишається звуженою на 7,02% ($p \leq 0,05$) після місячного експерименту. Через 15 діб реадаптації звуження скорочується лише до 6,38% ($p \leq 0,05$), через місяць – до 5,92% ($p \leq 0,05$), через два місяці – до 5,39% ($p \leq 0,05$). Це підтверджує найбільш виразний негативний вплив солей важких металів на процеси остеогенезу та морфогенезу нижньої щелепи, які важко піддаються корегуючому впливу препарату.

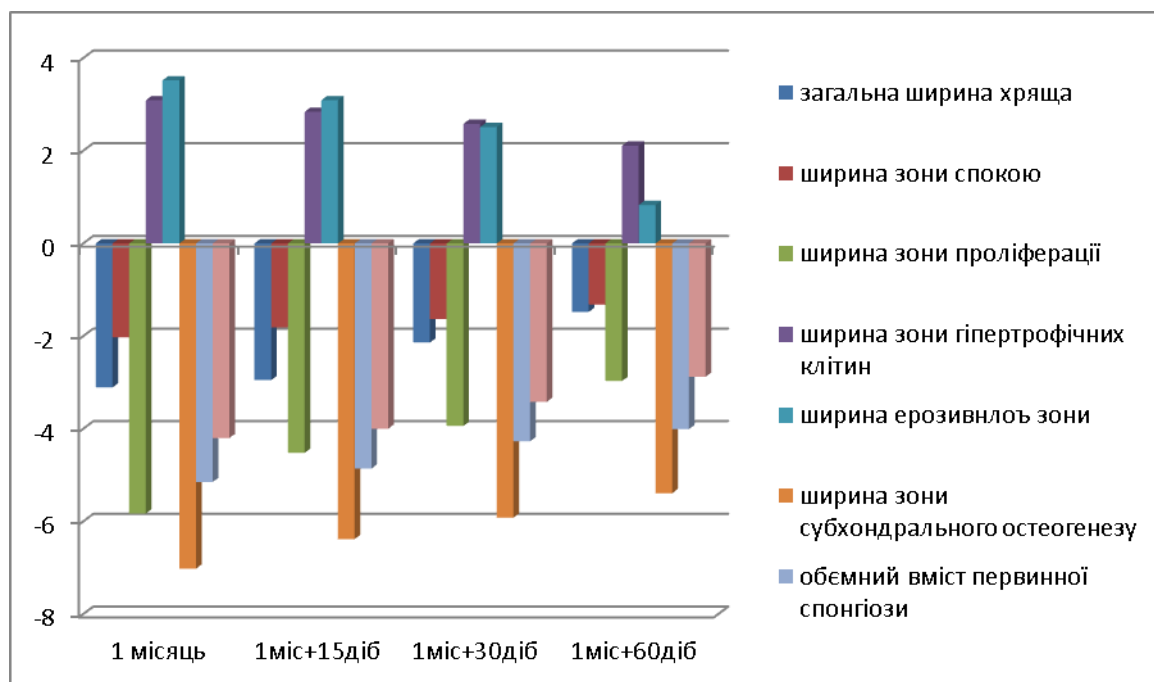


Рис.3.33. Зміни морфометричних показників виросткового хряща нижньої щелепи піддослідних тварин після комбінованого впливу солей важких металів та коректора у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0 -показники інтактних тварин.

Навіть 60 добова реадаптація тварин після вживання надлишкової кількості солей важких металів із вживанням коректора характеризується гістологічними ознаками відмінності будови виросткового хряща піддослідних тварин від інтактних (рис.3.34).

Зі сторони кісткоутворювальних процесів залишається зменшення об'ємного вмісту первинної спонгіози на рівні 5,15%($p \leq 0,05$) після місячного комбінованого вживання коректора та впливу солей важких металів.

Через 15 діб реадаптації після припинення експерименту об'ємний вміст первинної спонгіози відстає від контрольних вимірювань на 4,86%($p \leq 0,05$), через місяць - на 4,27%($p \leq 0,05$), через два місяці – на 4,01%($p \leq 0,05$). Кількість клітин у зоні остеогенезу у відповідні терміни спостереження також залишається зменшеною на 4,20%, 4,00%, 3,42%.

2,88%($p \leq 0,05$). Зі сторони окремих зон виросткового хряща також виявлені певні позитивні динамічні зміни.

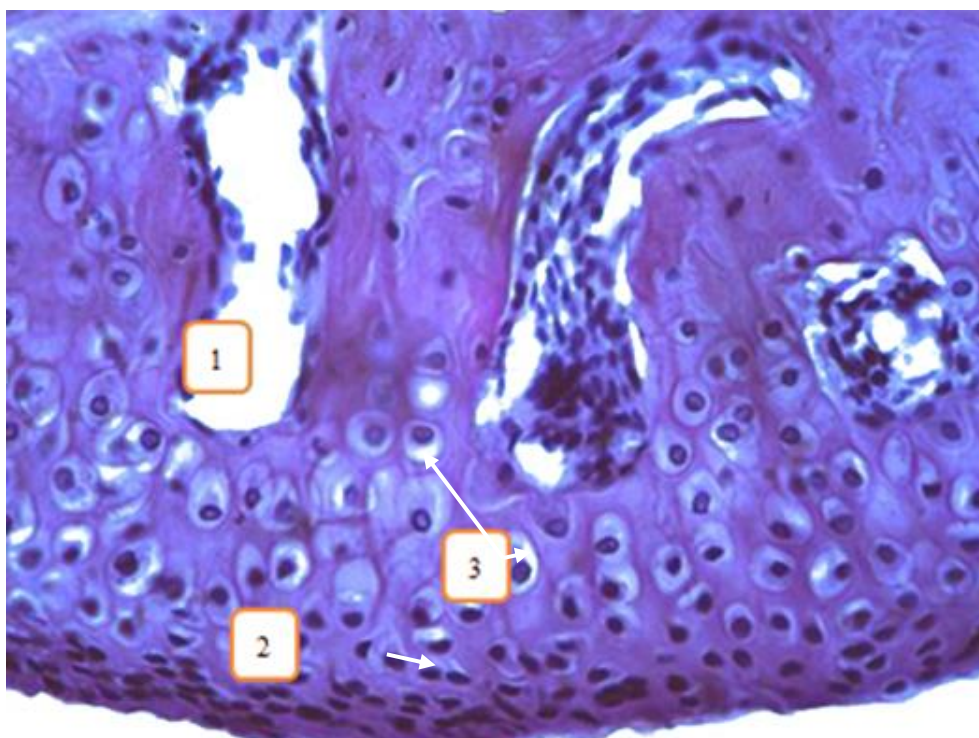


Рис. 3.34. Виростковий хрящ нижньої щелепи піддослідного щура після комбінованого впливу солей важких металів та коректора. 30 доба реадаптації: 1- порожнини резорбції у зоні субхондрального остеогенезу, 2 – пікноз ядер хондроцитів, 3 – набряклі хондроцити. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. х 360.

Ширина зони проліферації залишається зменшеною після місячного експерименту на 5,83% ($p \leq 0,05$). Зона гіпертрофічних клітин та ерозивна зона розширені відповідно на 3,09% ($p \leq 0,05$) та 2,50% ($p \geq 0,05$). Ширина зони спокою впродовж зазначених термінів спостереження відрізняється від показників у контрольних тварин незначно і різниця складає лише 2,03% – 1,32% ($p \geq 0,05$), відповідно на початку та на закінчення досліджень.

На фоні корегуючої терапії осейн-гідроксиапатитом пригнічення дентиногенезу, яке виникло під впливом солей важких металів, також

дещо зменшується (рис.3.35).

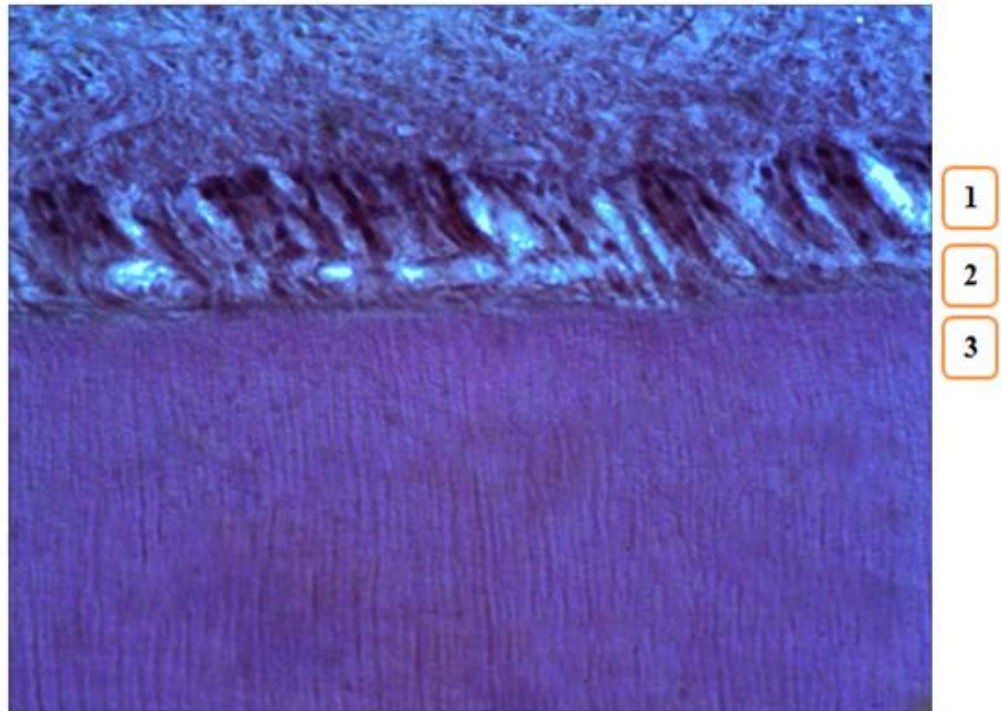


Рис.3.35. Поперечний зріз різця нижньої щелепи піддослідного щура після комбінованого впливу солей важких металів та коректора: 1 - шар одонтобластів, 2 – пре дентин, 3 – дентин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. Зб. х 360.

Одонтобласти проявляють ознаки помірної проліферативної активності, зменшуються прояви набряку та дистрофічних змін у міжклітинному просторі, прослідковуються чітка межа між дентином та предентином, посилюється васкуляризація різця.

Реадаптаційне спостереження за тваринами показало, що застосування корегуючої терапії призводить до деякої оптимізації структури дентину, пре дентину та посиленню проліферативної активності одонтобластів. Разом з тим, міжклітинний простір між клітинами зберігає ознаки набряку, розволокнення та дистрофічних змін (рис.3.36).

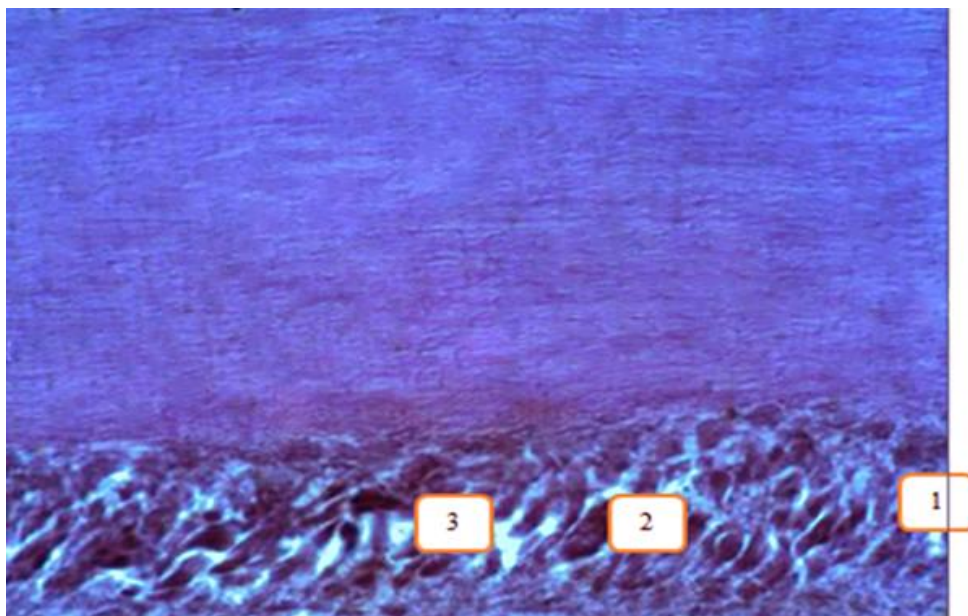


Рис.3.36. Поперечний зріз різця нижньої щелепи піддослідного щура після комбінованого впливу солей важких металів та коректора. 60 доба реадaptaції: 1 - шар одонтобластів, 2 - набряк міжклітинного простору. 3 – пікноз ядер одонтобластів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Цифрове фото. 3б. х 360.

Морфометрія тканини різця у піддослідних тварин цієї серії показує, що після місячного експерименту ширина шару одонтобластів достовірно відстає від такої у інтактних тварин на 9,07% ($p \leq 0,05$). Одночасно значно зменшені шар предентину та дентину, відповідно, на 11,22% та 7,00% ($p \leq 0,05$). Загальна ширина різця та його мезіо-дистальна ширина також зменшені, відповідно, на 6,12% та 6,83% ($p \leq 0,05$). (рис.3.37).

В процесі реадaptaції на фоні корегуючої терапії осеїн-гідроксиапатитом процеси дентиногенезу дещо покращуються. Через 15 діб після припинення вживання солей важких металів на фоні корегуючої терапії відставання від контрольних показників для ширини шару одонтобластів складає 8,15% ($p \leq 0,05$), для ширини предентину та дентину, відповідно, 10,09% та 5,13% ($p \leq 0,05$), для загальної ширини різця та його мезіо-дистальної ширини – 5,27% та 5,39% ($p \leq 0,05$). Після

місячного, а ще більше двохмісячного спостереження виявляється подальше поступове зменшення різниці з контролем. Ширина шару одонтобластів зменшена відповідно на 6,99% ($p \leq 0,05$) та 5,48% ($p \geq 0,05$); ширина предентину – на 8,81% та 6,33% ($p \leq 0,05$); ширина дентину – на 3,99% та 2,98% ($p \leq 0,05$); загальна ширина різця – на 4,37% та 3,22% ($p \leq 0,05$); мезіо-дистальна ширина зуба – на 4,80% та 3,29% ($p \leq 0,05$).

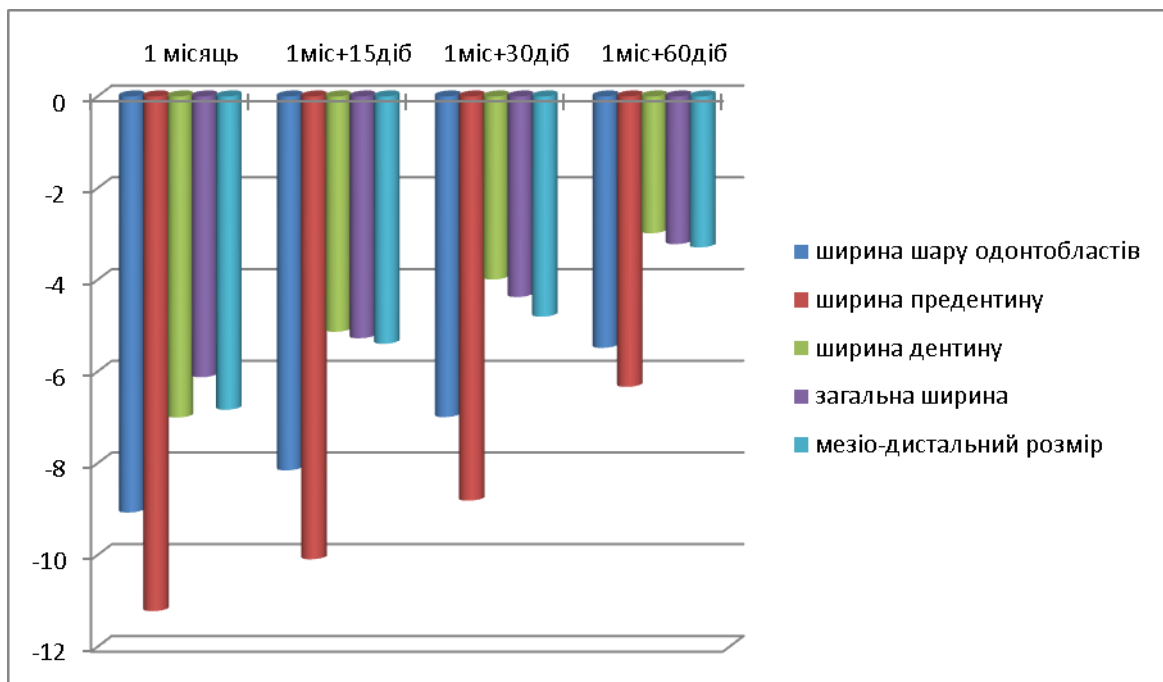


Рис.3.37. Результати зміни морфометричних показників різця піддослідних тварин після комбінованого впливу солей важких металів та коректора у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0 - показники інтактних тварин.

Незначні ознаки оптимізації будови кісткової тканини нижньої щелепи у піддослідних тварин після застосування корегуючої терапії осейн-гідроксиапатитом виявлено і за допомогою скануючої мікроскопії шліфів нижньої щелепи (рис.3.38).

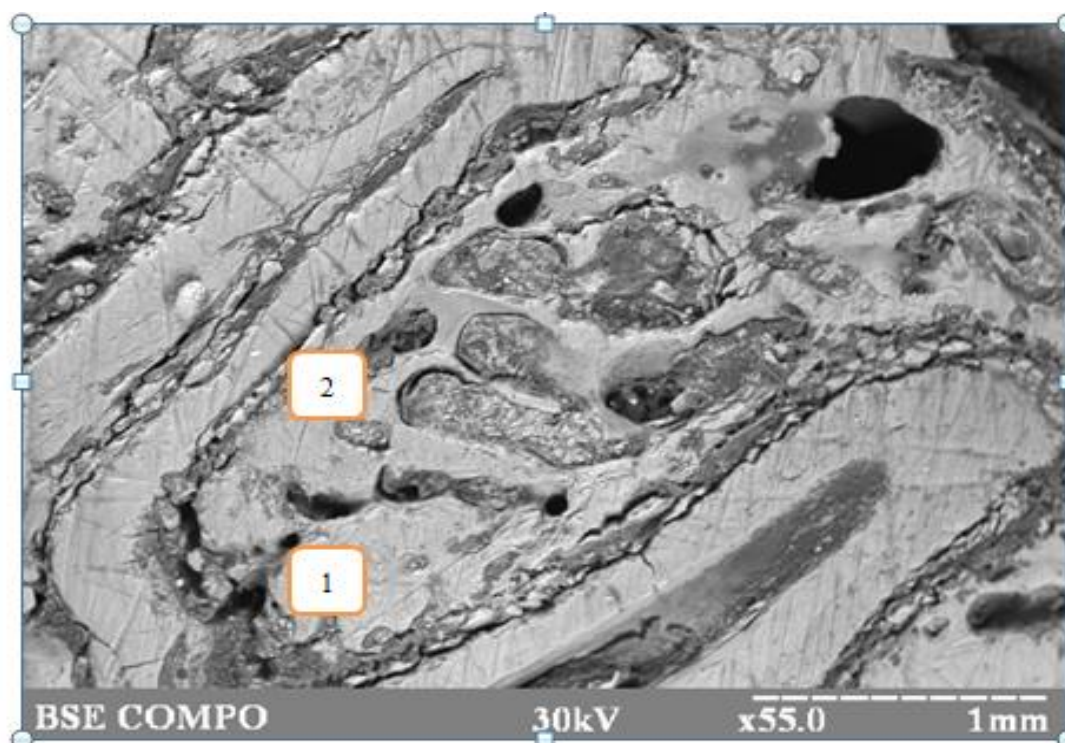


Рис.3.38. Електронна сканограма шліфа нижньої щелепи піддослідного щура після місячного комбінованого впливу солей важких металів та коректора. 1- компактна речовина, 2 – канал вторинного остеона, . 3б.×55.0.

При цьому відмічається зменшення резорбційних змін, компактна речовина має цілком сформовану будову з наявністю вторинних остенів.

У процесі реадаптації тварин на фоні корегуючої терапії ознаки покращення компактності кісткової тканини виявляються ще в більшій мірі, що супроводжується зменшенням проявів резорбції компакти нижньої щелепи та її остеопорозу (рис.3.39).

Вивчення хімічного складу досліджуваних органів зубощелепної системи показало, що незважаючи на застосування корегуючої терапії осейн-гідроксиапатитом вживання солей важких металів у надлишковій кількості зумовлює значне порушення мінерального обміну у нижній щелепі та зубах. Хімічний аналіз зубощелепної системи піддослідних тварин показав (рис.3.40), що на фоні застосування коректора вміст води після місячного вживання солей важких металів у надлишковій кількості

залишається збільшений у нижній щелепі на 7,17% ($p \leq 0,05$), у дентині різця на 6,60% ($p \leq 0,05$).

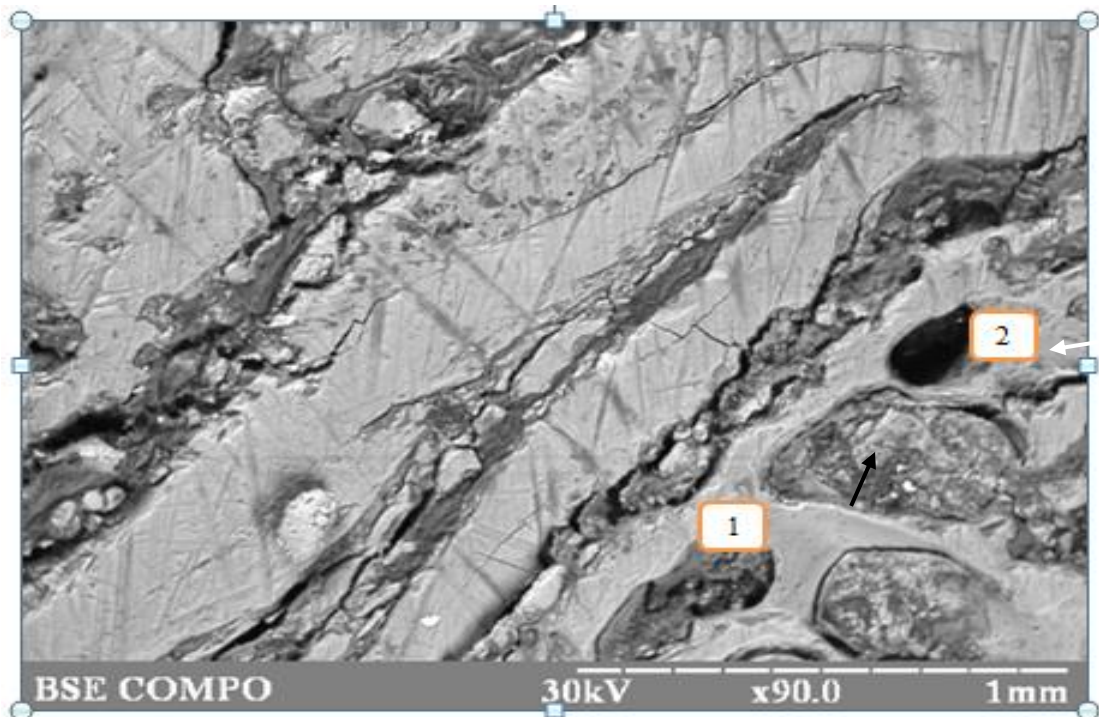


Рис.3.39. Електронна сканограма шліфа нижньої щелепи піддослідного щура після місячного комбінованого впливу солей важких металів та вживання коректора. 1- витончення кісткових балочок, 2 – розширений канал остеона. 36.×90.0.

Залишалось зменшення вмісту органічних та неорганічних речовин відповідно на 6,13% і 6,29% ($p \leq 0,05$) у нижній щелепі та на 5,31% і 5,88% ($p \leq 0,05$) у дентині зуба. У відновному періоді також зберігалася відмінність у досліджуваних показниках мінерального компоненту нижньої щелепи та різця піддослідних та інтактних тварин. У відсотковому відношенні різниця у деяких випадках залишалася ще достовірною. Так, на 15 добу вміст органічних та неорганічних речовин залишається зменшеним на 5,40% та 5,79% ($p \leq 0,05$) у нижній щелепі та на 4,60% і 5,12% ($p \leq 0,05$) у дентині зуба. Місячна реадаптація характеризується подальшим зменшенням різниці досліджуваних

показників мінерального складу у порівнянні з контролем і складає 4,42% і 4,87% ($p \leq 0,05$) у кістці та 3,27% і 4,28% ($p \leq 0,05$) у дентині. Навіть після двохмісячного періоду реадаптації ще виявляється відмінність у мінеральному складі органів зубощелепної системи експериментальних та інтактних тварин і має достовірний характер і складає для води у нижній щелепі 3,09% ($p \leq 0,05$), у дентині різця – 3,13% ($p \leq 0,05$); для органічних речовин відповідно 3,14% та 2,65% ($p \leq 0,05$); для неорганічних речовин 3,15% та 3,36% ($p \leq 0,05$), відповідно.

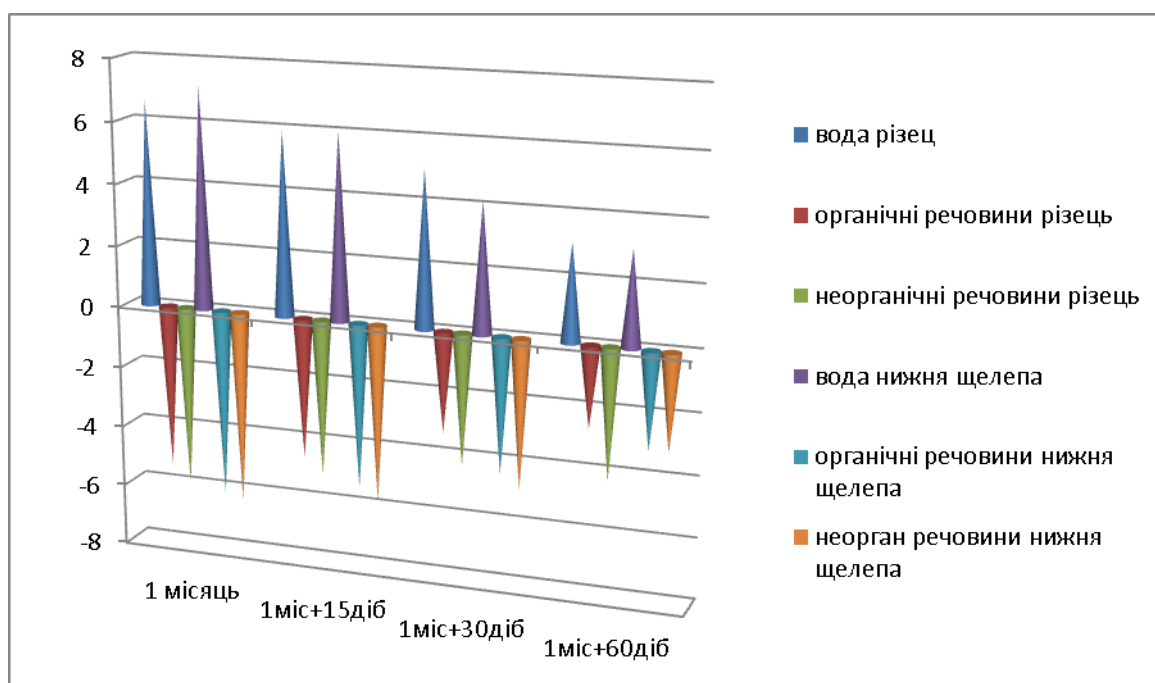


Рис.3.40. Зміни показників хімічного аналізу нижньої щелепи та різця піддослідних тварин після комбінованого впливу солей важких металів та застосування коректора у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0 -показники інтактних тварин.

Хімічний склад мінерального компоненту досліджуваних органів зубощелепної системи піддослідних тварин цієї серії (рис.3.40, 3.41) також характеризується деякою оптимізацією.

Проте, у порівнянні з інтактними щурами, у кристалічній решітці

гідроксиапатиту вміст кальцію після місячного експерименту залишається зменшеним на 9,19%($p \leq 0,05$) у нижній щелепі та 8,31%($p \leq 0,05$) у дентині різця. Зменшена також концентрація основного остеотропного мікроелементу - цинку у досліджуваних тканинах відповідно на 6,25% та 6,12%($p \leq 0,05$). Надлишкове вживання солей важких металів на фоні корегуючої терапії також супроводжується їх накопиченням у нижній щелепі та зубах, проте відсоток значно менший, ніж у попередній серії піддослідних тварин. Так, вміст свинцю зростає відповідно на 11,18% та 12,62%($p \leq 0,05$), міді – на 10,32% та 10,28%($p \leq 0,05$), марганцю – на 11,29% та 11,46%($p \leq 0,05$), хрому – на 13,92% та 15,12%($p \leq 0,05$), заліза – на 16,32% та 16,91%($p \leq 0,05$). Залишається збільшений вміст натрію у нижній щелепі на 9,55% та у дентині зуба на 7,21%($p \leq 0,05$).

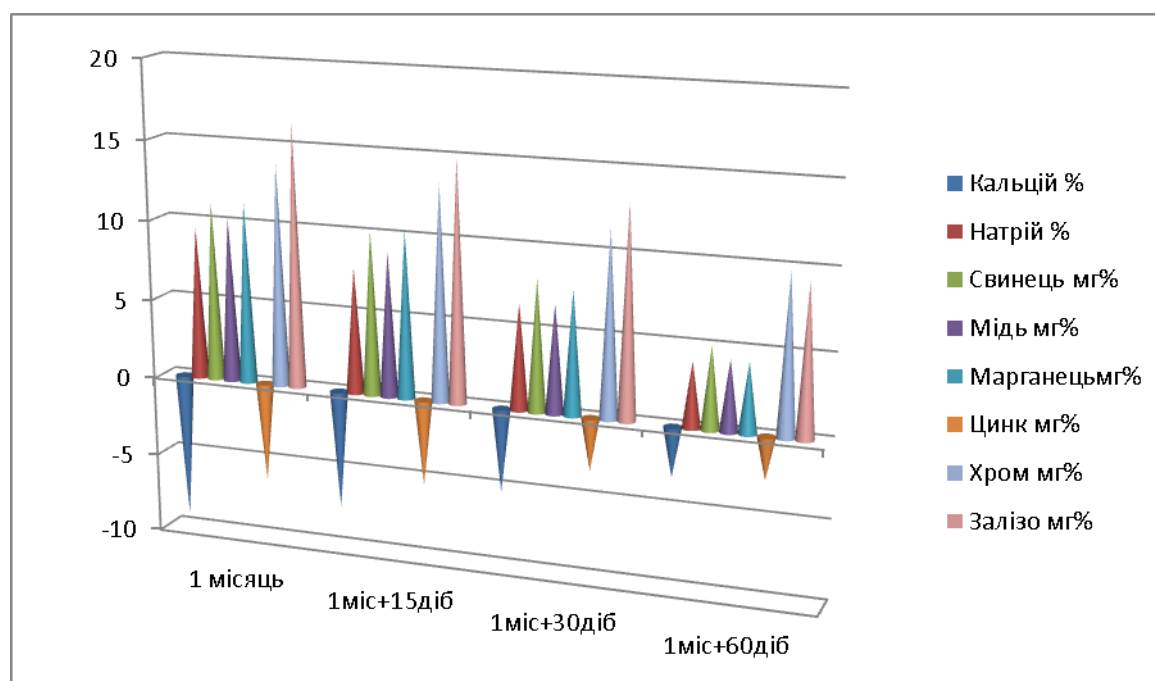


Рис.3.41.Зміни елементного складу мінерального компоненту нижньої щелепи піддослідних тварин після комбінованого впливу солей важких металів та застосування коректора у порівнянні з інтактними тваринами . Примітка: 0 - показники інтактних тварин.

Незважаючи на проведену корегуючи терапію осейн-гідроксиапатитним комплексом хімічний склад мінерального компоненту нижньої щелепи та дентину різця піддослідних тварин у реадaptaційному періоді зберігає ознаки дизбалансу макро – та мікроелементного складу, який зберігається впродовж усіх термінів спостереження. На 15 добу після припинення вживання солей важких металів вміст кальцію та цинку залишається зменшеним на 7,45% та 5,38%($p \leq 0,05$) у нижній щелепі, на 7,18% та 4,82%($p \leq 0,05$) у дентині різця. Концентрація свинцю підвищена, відповідно, на 10,17% та 11,40%($p \leq 0,05$), міді - на 8,97% та 9,48%($p \leq 0,05$), марганцю - на 10,40% та 10,76%($p \leq 0,05$), хрому - на 13,41% та 13,48%($p \leq 0,05$), заліза - на 15,02% та 14,81%($p \leq 0,05$), натрію - на 7,79% та 6,73%($p \leq 0,05$).

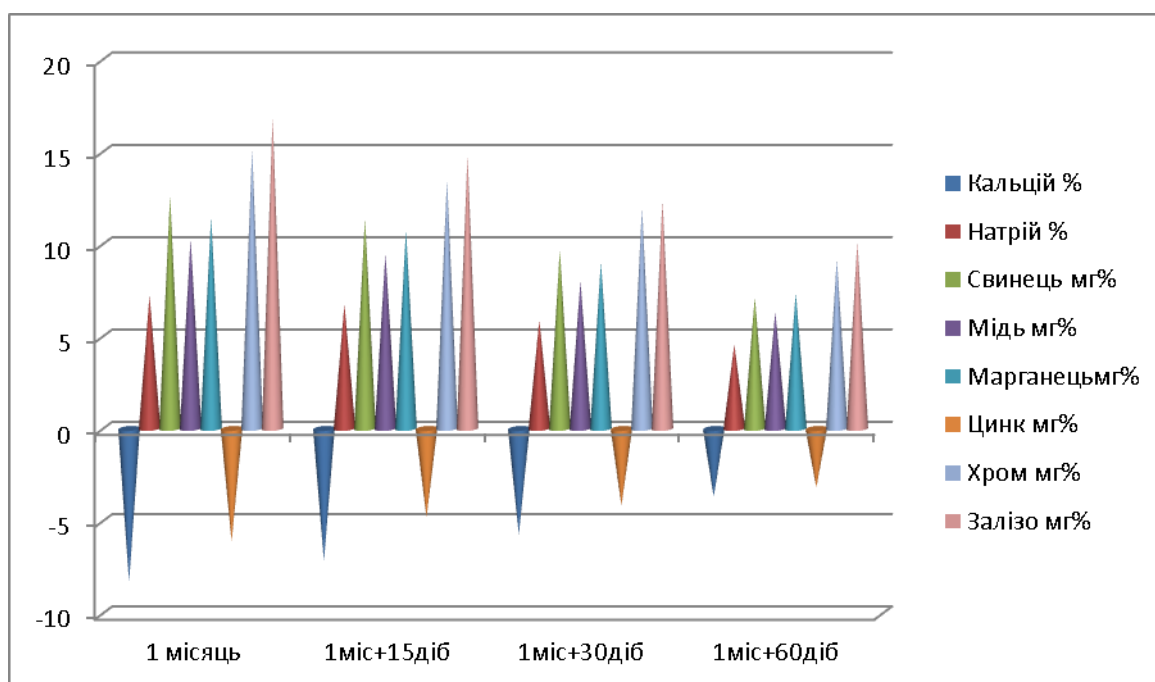


Рис.3.42. Зміни елементного складу мінерального компоненту різця нижньої щелепи піддослідних тварин після комбінованого впливу солей важких металів та коректора у порівнянні з інтактними тваринами . Примітка: 0 -показники інтактних тварин.

Через місяць визначення хімічного складу показало, що відмінність з контролем дещо зменшується, але залишається ще

значною. Для кальцію зниження залишається на рівні 5,24%($p \leq 0,05$) у кістці та 5,73%($p \leq 0,05$) у дентині різця; для цинку, відповідно, 3,28% та 4,16%($p \leq 0,05$). Всі інші макро- та мікроелементи знаходяться у надлишковій кількості: свинець на 8,15% у нижній щелепі та на 9,66%($p \leq 0,05$) у дентині різця; мідь, відповідно, на 6,72% та 8,00%($p \leq 0,05$); марганець – на 7,69% та 9,03%($p \leq 0,05$); хром – на 11,49% та 11,96%($p \leq 0,05$); залізо – на 13,16% та 12,35%($p \leq 0,05$); натрій – на 6,58% та 5,88%($p \leq 0,05$). Двохмісячний термін відновлення на фоні корегуючої терапії осеїн-гідроксиапатитним комплексом також не призводить до повної ліквідації дизбалансу хімічного складу мінерального компонента кістки та дентину різця. У піддослідних тварин продовжує залишатися знижена концентрація кальцію та цинку у нижній щелепі відповідно на 3,10% та 2,65%($p \leq 0,05$), у дентині зуба, відповідно, на 3,71% та 3,21%($p \leq 0,05$). Вміст натрію, свинцю, міді, марганцю, хрому, заліза збільшений у порівнянні з інтактними тваринами відповідно у нижній щелепі на 4,05%($p \geq 0,05$), на 5,09%($p \leq 0,05$), на 4,38%($p \leq 0,05$), на 4,31%($p \leq 0,05$), на 9,78%($p \leq 0,05$) та 9,32%($p \leq 0,05$), а у дентині зуба, відповідно, на 4,55%, на 7,11%, на 6,33%, на 7,34%, на 9,18% та 10,14% ($p \leq 0,05$).

Таким чином, застосування корегуючої терапії осеїн-гідроксиапатитним комплексом тваринам, які вживали солі важких металів у надлишковій кількості сприяє деякій оптимізації морфогенезу нижньої щелепи та різця. Про це свідчать також результати імуногістохімічного дослідження експресії кальцій- та цинкзв'язуючих білків групи S100 в остеогенетичних клітинах нижньої щелепи піддослідних тварин. На тлі вживання осеїн-гідроксиапатитного комплексу відмічається зростання досліджуваних білків у хрящових клітинах (Рис.3.43).

Аналіз отриманих результатів у цій підгрупі експериментальних досліджень показав, що пригнічення ростових процесів у нижній щелепі

та гальмування дентиногенезу у різці виражені в меншій мірі, ніж у тварин без корекції. Це підтверджують остеометричні вимірювання всіх досліджуваних параметрів нижньої щелепи та різця, результати гістологічного дослідження кісткової та хрящової тканини нижньої щелепи та дентину різця, а також морфометрична та математична оцінка вимірюваних показників. Виявлена і позитивна динаміка білок синтетичної функції остеогенетичних клітин шляхом визначення експресії групи білків S100. Разом з тим, навіть тривалий відновний реадaptaційний період упродовж двох місяців не призводить до повної нормалізації морфогенетичних процесів у досліджуваних органах зубощелепної системи.

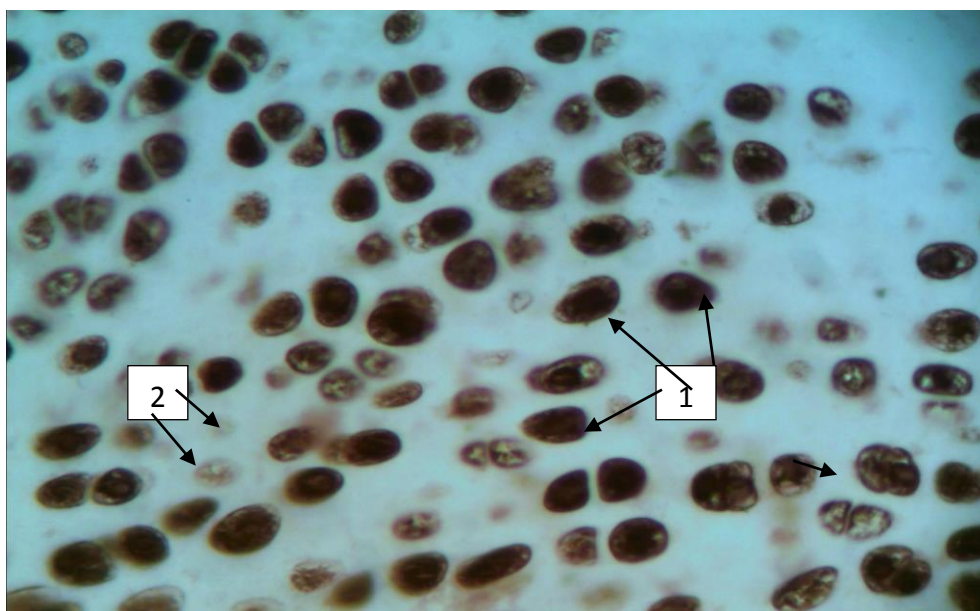


Рис.3.43. Експресія білків S100 в остеогенетичних клітинах нижньої щелепи піддослідних тварин на тлі вживання корегуючої терапії. 1 – позитивна експресія білка S100 остеогенними клітинами, 2 – відсутність експресії білка S100 остеогенними клітинами. Імуногістохімічна реакція з візуалізацією остеогенних клітин діамінобензидином. Зб. х 160.

На нашу думку, це пояснюється тим, що мікроелементи, які надходили в організм у надлишковій кількості мають виразну

остеотропну дію, про що свідчать результати лінійного кореляційного аналізу між накопиченням іонів важких металів (хрому) та остеометричними даними (висота вітки нижньої щелепи) – коефіцієнт Пірсона показує сильний зв'язок - $r = 0,98$ після місячного експерименту та $0,99$ після 60 денної реадаптації (таблиця В.1., додаток В). Іони важких металів проникають у кристалічну решітку гідроксиапатиту і вступають там у тісні зв'язки з основними компонентами кристалів, витісняючи їх основний макроелемент - кальцій, що підтверджується результатами хімічного аналізу. Більш виразний та стійкий вплив на зубощелепну систему відмічається зі сторони дентину різця. Проведені дослідження показали, що застосування корегуючої терапії осейн-гідроксиапатитним комплексом у незначній мірі сприяє оптимізації та покращенню процесів дентиногенезу, певній нормалізації хімічного складу та частковому відновленню ростових процесів у нижній щелепі та різці, що підтверджується результатами макроскопічного, гістологічного, морфометричного, імуноморфологічного і хімічного дослідження, кореляційного аналізу між остеометричними показниками нижньої щелепи і різця та морфометрією виросткового хряща і хімічним складом досліджуваних органів (таблиця В.3., додаток В).

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Kuzenko E. Periodontal bone response under the influence of Cr(VI) / E. Kuzenko, A. Romaniuk, A. Korobchanskaya, L. Karpenko // *Osteologický bulletin*. - 2014. - Vol.19(1). P. 25–31.

2. Романюк А.М. Зміни гістоморфометричних показників нижньої щелепи за умов впливу солей важких металів / А.М. Романюк, А.Б. Коробчанська, О.М. Гортинська, Г.Ю. Будко // *Експериментальна і*

клінічна медицина, 2014. - №2(63). – С. 139-141.

3. Романюк А.М. Порухення ростових процесів у зубощелепній системі під впливом солей важких металів/ А.М. Романюк, А.Б. Коробчанська, Є.В.Кузенко, А.О.Терещенко // Український морфологічний альманах, 2014.-№2. – С.76-78.

4. Романюк А.М. Ріст і формоутворення нижньої щелепи та зубів в умовах впливу солей важких металів/А.М. Романюк, А.Б. Коробчанська, С.А.Романюк// Здобутки клінічної та експериментальної медицини, 2014.№2(21). –С.151-153.

5. Романюк А.М. Особливості морфологічної перебудови та хімічного складу твердих тканин зубощелепної системи під впливом солей важких металів/ А.М. Романюк, А.Б.Коробчанська, С.В.Сауляк, А.В.Золотарьова// Український морфологічний альманах, 2014.-Т.12, №4. – С.38-41.

6. Романюк А.М. Морфологічні та метаболічні порушення у нижній щелепі та різці під впливом солей важких металів та їх корекція осейн-гідроксиапатитним комплексом/ А.М. Романюк, А.Б. Коробчанська, С.В. Сауляк, С.А. Романюк // Світ біології та медицини, 2015 - №1. – С.68-72.

8. Коробчанская А.Б. Нарушение процессов роста в нижней челюсти в условиях влияния солей тяжелых металлов/ А.Б. Коробчанская, Д.М. Шиян // Материалы 79-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвящённой 79-летию КГМУ. 16-17 апреля 2014 года. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2014.–С.247.

9. Kuzenko Y., Romanyuk A., Logvinova H., Korobchanskaj A. Periodontal DNA changes under the influence of Cr6+ study by infrared spectrophotometry / Y. Kuzenko, A.Romanyuk, H.Logvinova, A. Korobchanskaj // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції

студентів та молодих вчених, м. Суми, 16-18 квітня 2014 р. / Відп. за
вип. М.В. Погорелов. - Суми : СумДУ, 2014. - С. 175.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Відомо, що тверді тканини зубощелепної системи завдяки своїй складній та унікальній будові, здатні виконувати в організмі надзвичайно важливі та різноманітні функції: опорно-рухову, участь у регуляції мінерального обміну та інші. Цим і обумовлена морфологічна складність будови органів, які утворюють цю систему, а також висока динаміка метаболічних реакцій і особлива організація кісткової матриці нижньої щелепи та твердих тканин зуба [23, 117, 224, 234, 297]. Одночасно слід зауважити, що кісткова тканина нижньої щелепи та зуби, не дивлячись на нібито сталу морфологічну будову, надзвичайно тонко реагують на різні впливи зовнішнього та внутрішнього середовища [71, 175, 179, 200]. Численні дослідження показують, що наслідком активної реакції нижньої щелепи та зубів на дію екзогенних та ендогенних забруднювачів є виникнення різноманітних ушкоджень зубощелепної системи [146, 252]. Разом з тим, слід зазначити, що в морфогенезі нижньої щелепи є певні відмінності остеогенезу від інших кісток. Адже відомо, що розвиток тіла нижньої щелепи відбувається шляхом прямого остеогенезу з мезенхіми, яка оточує мекелів хрящ [32,33, 35,70, 104]. Крім того, за даними деяких авторів мекелів хрящ також приймає участь у закладці нижньої щелепи шляхом енхондрального остеогенезу [118, 308]. Без сумніву, за умов різних негативних впливів на організм у цих тканинах будуть виникати різні відхилення у їх морфогенезі, що безперечно зумовить порушення структури та функції органів зубощелепної системи.

У зв'язку з цим, щоб знайти морфологічні еквіваленти порушення функції органів та тканин зубощелепної системи, виявити закономірності реактивної перебудови, морфогенетичні зміни у нижній

щелепі та різці при різних негативних впливах хімічних поллютантів на організм потрібні детальні та всебічні дослідження зубощелепної системи за умов модельованих експериментальних впливів на організм. Разом з тим існує певна складність оцінки реакції кісткової тканини нижньої щелепи та зубів на дію того чи іншого подразника зовнішнього середовища, яка обумовлена тим, що кістка та зуби – це органи, котрі постійно відновлюються, коли одні ділянки руйнуються, а на їх місці виникають нові [15].

Відомо, що організм постійно пристосовується до нових умов існування завдяки наявності своїх специфічних захисних механізмів, які здатні зменшити негативний вплив різних чинників на тканини. Разом з тим, часто виникають ситуації, коли захисні механізми вичерпуються і може відбуватися зрив адаптації з наступною трансформацією пристосувальних механізмів у декомпенсаторні процеси з розвитком тієї чи іншої патології. Такі зміни на початкових стадіях розвитку можна виявити лише за допомогою морфологічних та морфометричних досліджень органів та тканин. Досить часто між дією негативного чинника та морфологічними проявами можна спостерігати різний термін часу. У таких випадках ускладнюється ідентифікація початку перебудови твердих тканин зубощелепної системи. Це вимагає необхідності проведення фундаментальних морфологічних робіт, які б висвітлювали особливості реакції кісткової тканини та зубів на вплив різноманітних несприятливих факторів [21, 31, 71, 84, 95].

Сьогодні екологічній патології присвячена ціла низка робіт вітчизняних та зарубіжних авторів [110, 135, 170, 172, 185, 192, 201]. Відомо, що в екологічно забруднених регіонах біологічні організми зазнають негативного впливу комбінованих чинників, які можуть викликати стійкі морфологічні зміни у багатьох органах та тканинах [9, 113, 246]. Є численні публікації, в яких висвітлюється реакція кісток скелета на різні негативні впливи екзогенного та ендогенного характеру,

у тому числі і солей важких металів [135, 155, 163, 167, 184, 195].

Слід відмітити, що у літературі є роботи, в яких описуються особливості впливу на організм певних іонів важких металів, на окремі органи та тканини а також безпосередньо на кісткову систему [7,91, 93, 124, 126, 177]. Вивчалися також морфологічні та - функціональні зміни в кістках скелета при комбінованому впливі різних негативних чинників [138,154,182]. Без сумніву, що при цьому органи зубощелепної системи не залишаються інтактними [83,269]. Разом з тим, особливості реакції твердих тканин ротової порожнини за умов дії на організм солей важких металів досліджені не у повній мірі [80, 85, 146]. Проте детальної морфологічної характеристики змін кісткової тканини нижньої щелепи та різців при надлишковому надходженні до організму комбінації солей важких металів у літературі не знайдено. Відсутність інформації стосовно особливостей реакції та морфогенезу твердих тканин зубощелепної системи в умовах впливу на організм солей важких металів зумовила нас провести дослідження та з'ясувати можливі шляхи корекції виявлених змін у морфогенезі нижньої щелепи та різця. Вирішення поставлених завдань з урахуванням складних питань біологічної адаптації кісткової тканини нижньої щелепи та зубів можливе було лише при комплексному вивченні компенсаторних та реадаптаційних процесів цих органів в умовах впливу на організм солей важких металів на однорідному експериментальному матеріалі.

Наше дослідження зумовлене також тим фактом, що за даними Державного управління екології та природних ресурсів у Сумській області ("Доповідь до про стан навколишнього природного середовища в Сумській області у 2000 році", було виявлено підвищення на 80-90% у ґрунті та питній воді солей цинку, міді, марганцю, хрому, заліза та свинцю [54]. Крім того, за повідомленнями окремих авторів, під впливом забруднення довкілля солями важких металів у цих районах у зубах спостерігається посилення їх захворюваності карієсом та іншою

патологією [55, 71, 84, 86, 268].

Для розв'язання поставлених завдань нами була виконана серія експериментальних досліджень на тваринах, яким у надлишковій кількості давали комбінацію солей важких металів, а саме: цинку, міді, марганцю, хрому, заліза та свинцю з подальшим застосуванням корегуючої терапії за допомогою осейн-гідроксиапатитного комплексу. Експерименти проводилися на 112 білих щурах-самцях статевозрілого віку протягом одного місяця з наступною реадaptaцією упродовж 15 днів, одного та двох місяців. Інтактні щури (перша група) та контрольні тварини (друга група) перебували у звичайних умовах віварію при Сумському державному університеті. Тваринам другої експериментальної серії давали питну воду, насичену комбінацією солей важких металів для моделювання екологічної ситуації північних районів Сумської області, де відмічено збільшення вмісту свинцю, хрому, марганцю, міді, заліза та цинку у водоймах та ґрунтах. Третя експериментальна серія тварин була присвячена вивченню можливостей корекції виявлених змін у нижній щелепі та різці під впливом надлишкового надходження до організму солей важких металів за допомогою осейн-гідроксиапатитного комплексу.

Для виявлення особливостей реакції досліджуваних органів зубощелепної системи в умовах зазначеної програми експериментальних досліджень та поставлених завдань нами був використаний комплекс морфологічних методик, який дозволив оцінити зміни, що розвивалися у нижній щелепі та різці під впливом солей важких металів та за умов застосованої корегуючої терапії осейн-гідроксиапатитним комплексом. Проводилася остеометрія нижньої щелепи та різця, гістологічна та морфометрична оцінка хрящової та кісткової тканини, дентину зуба, вивчався їх хімічний склад після місячного вживання тваринами комбінації солей важких металів та під час реадaptaційного періоду протягом 15, 30 та 60 днів спостереження. Для з'ясування можливого

механізму порушення кісткоутворення, гальмування функціональної активності хрящових та кісткових клітин, а також порушення мінералізації кісткової тканини виконане імуногістохімічне дослідження з визначенням експресії білків S100 в остеогенетичних клітинах нижньої щелепи. Доцільність визначення присутності цих білків в остеогенетичних клітинах обумовлена тим, що ці білки здатні зв'язувати основний макроелемент – кальцій для побудови основного компоненту структури кісткової тканини – гідроксиапатиту і таким чином приймати участь у кісткоутворювальних процесах[329].

Слід відмітити, що моделювання техногенного забруднення довкілля солями важких металів на тваринах з подальшою їх корекцією не може бути повністю ідеальним для практичної медицини. Проте такі дослідження на тваринах в експериментальних умовах мають важливе значення для обґрунтування та екстраполяції отриманих результатів на організм людини. Це дасть можливість у подальшому використовувати отримані дані для розробки можливих варіантів адекватного лікування та реабілітації хворих, які знаходилися в умовах впливу на організм солей важких металів.

Аналіз результатів досліджень твердих тканин зубощелепної системи експериментальних тварин за умов впливу солей важких металів показав ознаки порушень у морфогенезі нижньої щелепи та різця. Виявлено гальмування ростових процесів та формоутворення досліджуваних органів, що підтверджується остеометричними вимірюваннями (рис.4.1). Також встановлено, що виразність цих змін зберігається у реадaptaційному періоді упродовж 15, 30 діб. Навіть двохмісячне спостереження після припинення вживання досліджуваної комбінації солей важких металів у надлишковій кількості показувало наявність ознак пригнічення ростових процесів у нижній щелепі та різці і гальмування дентиногенезу. Відставання остеометричних показників піддослідних тварин від інтактних щурів зберігається на рівні 4,65% -

8,24% ($p \leq 0,05$). Така повільна динаміка відновних процесів у досліджуваних органах зумовлена, на нашу думку, виразним негативним впливом на організм такого хімічного екзогенного чинника, яким є солі важких металів. Саме за цієї причини компенсаторні та пристосувальні процеси у нижній щелепі та різці значно порушуються, що не дає можливості органам відновитися у реадаптаційному періоді.

Результатом впливу солей важких металів на організм є депонування іонів важких металів у кістковій тканині та різці нижньої щелепи. Це стає причиною системного ураження кісткової тканини та розвитку у ній остеопорозу. Крім того, зміни водно-електролітного балансу у досліджуваних органах під впливом надлишкового надходження до організму солей важких металів суттєво обмежують компенсаторно-пристосувальні можливості нижньої щелепи та зубів, що зумовлює розвиток ряду захворювань, особливо за умов функціональних перевантажень зубощелепної системи [33, 55, 71, 85, 112].

Таким чином, остеометричне дослідження нижньої щелепи та різця експериментальних щурів, у порівнянні з інтактними тваринами, показало значне зменшення вимірюваних розмірів протягом спостереження. Найбільша різниця відмічається у тварин після закінчення місячного терміну вживання солей важких металів, де відсоток відставання поздовжніх розмірів переважає над поперечними і складає від 7,34 % до 8,69% ($p \leq 0,05$) для максимальної довжини та висоти гілки нижньої щелепи. В меншій мірі відмічалось пригнічення апозиційного росту (рис.4.1.). Так, товщина альвеолярного та висхідного контрфорсів відставала від показників інтактних тварин на 5,84% – 5,02% ($p \leq 0,05$). Остеометричні показники різця також засвідчують пригнічення росту на 8,25% – 8,55% ($p \leq 0,05$). У процесі реадаптації після впливу солей важких металів пригнічення росту у нижній щелепі та різці зберігається і навіть через два місяці після припинення вживання солей важких металів відставання розмірів досліджуваних органів

піддослідних тварин від інтактних тварин залишається статистично достовірним.

Отже, в умовах впливу надлишкового надходження до організму солей важких металів у твердих тканинах зубощелепної системи відмічається значне та стійке уповільнення ростових процесів та порушення формоутворення нижньої щелепи та різця. Негативний вплив солей важких металів залишається виразним навіть після реадаптації тварин упродовж двох місяців.

Зрозуміти глибинні механізми пригнічення ростових процесів у нижній щелепі та гальмування дентиногенезу у зубах в умовах впливу солей важких металів дозволяють гістологічне та морфометричне вивчення досліджуваних органів зубощелепної системи.

На мікроскопічному рівні у нижній щелепі експериментальних тварин спостерігається розвиток значних морфологічних змін як у хрящовій, так і кістковій тканинах. Відхилення від нормальної будови виявляються і в міжклітинній речовині хрящової та кісткової тканин. Гістоморфометричні дослідження виросткового хряща показують різного ступеня порушення в його будові. Місячний термін вживання солей важких металів викликає зміни, які спостерігаються зі сторони всіх досліджуваних морфометричних показників, що свідчить про негативну дію надлишкового споживання солей важких металів на кісткоутворювальні процеси. У виростковому хрящі експериментальних тварин виявляється порушення характерної зональної будови, відмічається пригнічення проліферативної активності хондроцитів, що супроводжується зниженням темпів росту нижньої щелепи у довжину. Це підтверджується наявністю сильного позитивного кореляційного зв'язку ($r=+0,99$) між остеометричними показниками нижньої щелепи та результатами морфометричного дослідження виросткового хряща (додаток В, таблиця В.2). Визначається нерівність границь виросткового хряща, місцями він глибоко проникає в балки губчастої речовини.

Значне накопичення сполучної тканини в проліферативній зоні призводить до того, що місцями хондроцити повністю зникають, атрофуються, або ж відокремлюються в окремі ізогенні групи з дуже низькою проліферативною активністю. Різко зменшується кількість клітин, вони неправильної форми, контури хондроцитів місцями зруйновані, фігури мітозу майже не спостерігаються. Форма клітин здебільшого полігональна, навколо них велика кількість сполучнотканинних прошарків та уламків зруйнованих клітин. Загальна ширина хряща зменшується на 4,89% ($p < 0,05$) (рис.4.2.).

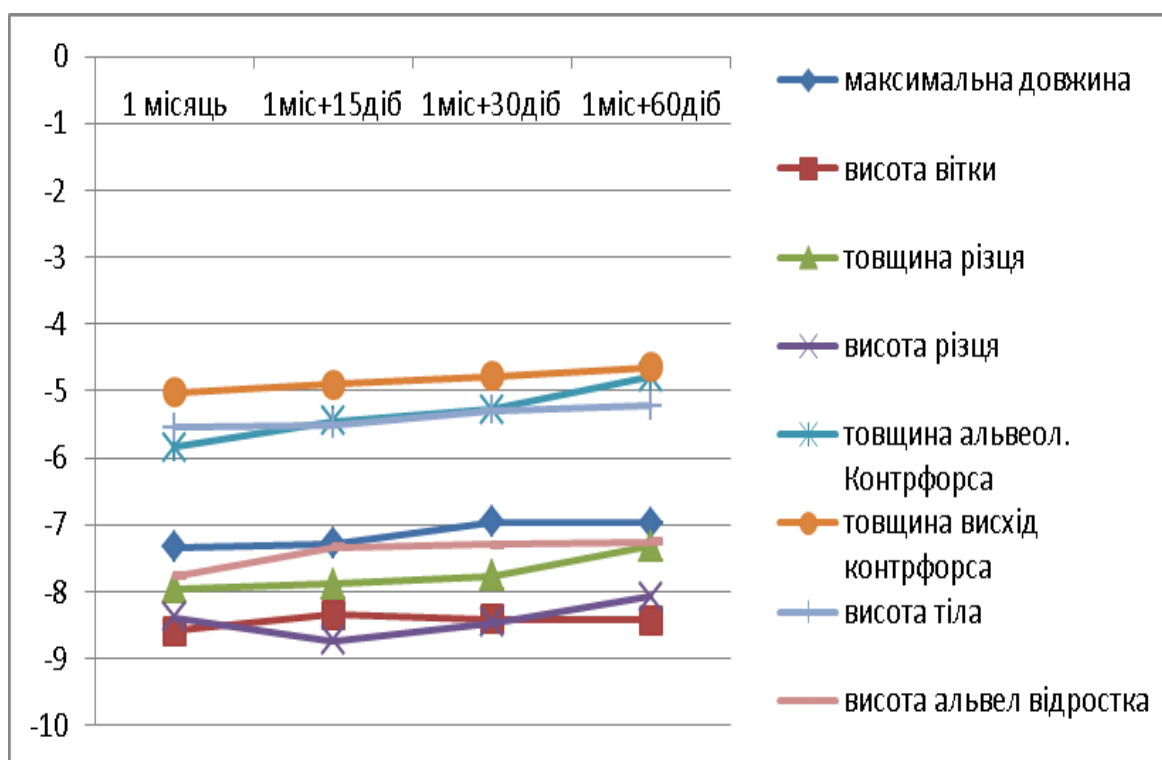


Рис.4.1. Динаміка остеометричних показників піддослідних тварин після впливу солей важких металів у порівнянні з інтактними крисами.

Примітка: 0 – інтактні тварини

Разом з тим, зона спокою незначно реагує на вплив досліджуваного несприятливого чинника і характеризується недостовірним звуженням - на 2,82%, що підтверджує результати

багатьох дослідників щодо інертності цієї зони [95,118]. У більшості випадків видно, що клітини погано сприймають барвники. Хондроцити не утворюють колонок, а їх уламки зустрічаються у всіх зонах хряща, а місцями зливаються в окремі конгломерати, які оточені значною кількістю проміжної речовини.

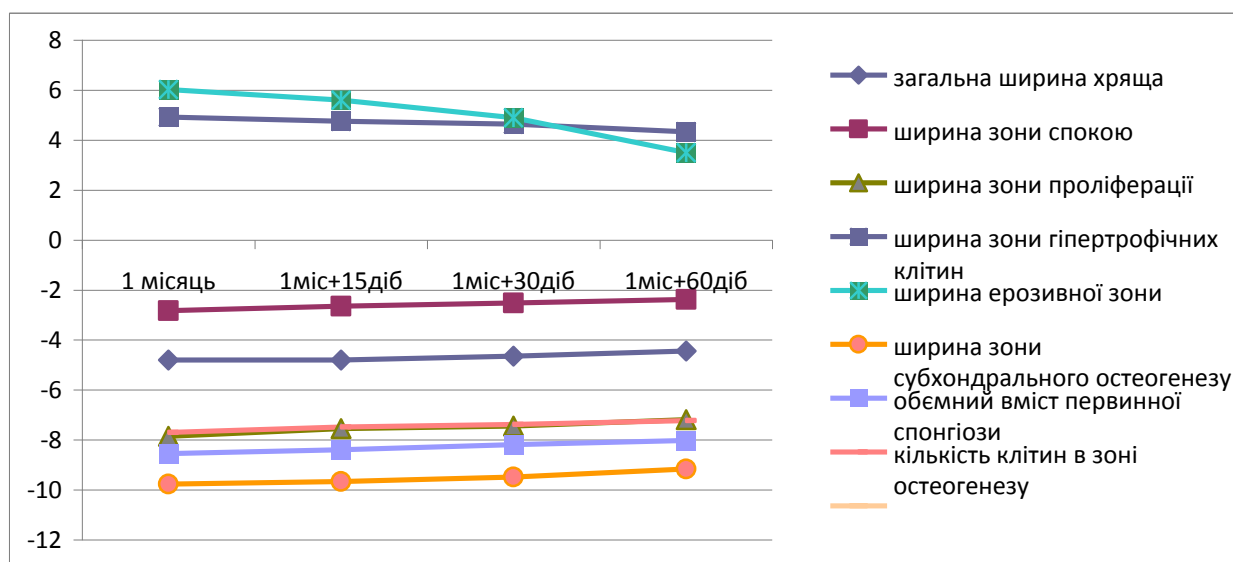


Рис.4.2. Динаміка морфометричних показників виросткового хряща піддослідних тварин після впливу солей важких металів у порівнянні з інтактними щурами. Примітка: 0 – контроль.

Деструктивні зміни у хрящі підтверджуються реакцією зони гіпертрофічних клітин та ерозивної зони, які реагують на вплив солей важких металів поступовим збільшенням своїх розмірів. Саме у цих зонах за умов експерименту відбуваються зміни, які характерні для інволютивних та регресивних перетворень хрящових клітин та міжклітинної речовини. При цьому морфометричні показники у цих зонах на закінчення місячного терміну спостереження відстають від таких у інтактних тварин на 3,76%- 4,12%($p < 0,05$). При гістологічному дослідженні виявляються конгломерати напівзруйнованих клітин зі значним вмістом сполучної речовини. У реадaptaційному періоді

впродовж спостереження після впливу надлишкового надходження до організму іонів важких металів зміни дещо послаблюються, але на закінчення експерименту ще зберігається відмінність у морфометричних показниках. У зазначених зонах хряща виявляється в основному сполучнотканинна речовина з ознаками порушення мінералізації, а також уламки зруйнованих клітин з явищами дистрофічних змін, що підтверджує наявність стійких регресивних перетворень у структурах хряща піддослідних тварин.

Упродовж реадаптації досліджувані морфометричні показники виросткового хряща продовжують відставати від контролю і навіть через два місяці після припинення вживання солей важких металів не виявляються ознаки нормалізації розміру хряща та його окремих зон. При цьому, знову ж таки, найбільш виразні зміни у хрящі спостерігаються у зоні проліферації хрящових клітин, що і зумовлює подальше пригнічення ростової активності виросткового хряща. Навіть тривала реадаптація упродовж двох місяців не призводить до нормалізації досліджуваних морфометричних показників. Гальмування проліферативної активності хондроцитів зберігається тривалий час. Наслідком таких негативних змін спостерігається відставання від контролю ширини зони проліферуючих клітин на 7,39% ($p \leq 0,05$) (рис.4.2.).

Кісткова тканина нижньої щелепи також активно реагує на негативний вплив надлишкового надходження до організму іонів важких металів. Пригнічення кісткоутворювальних процесів у нижній щелепі після впливу солей важких металів також проявляється порушенням структури кісткової тканини, появою ознак остеопоротичних перетворень. Крім того, такі зміни чітко підтверджуються зменшенням ширини зони субхондрального остеогенезу на 9,78% ($p < 0,05$) та зменшенням вмісту первинної спонгіози на 8,56% ($p < 0,05$) після місячного терміну вживання надлишкової кількості солей важких

металів. Гальмування остеогенетичного потенціалу кісткових клітин зумовлено зменшенням кількості клітин в зоні остеогенезу на 7,66% ($p \leq 0,05$). Зазначені негативні зміни зі сторони морфометричних показників виросткового хряща експериментальних тварин зберігаються впродовж усіх термінів реадаптаційного періоду і навіть через два місяці після припинення вживання солей важких металів виявляються достовірні негативні відмінності у морфометричних показниках хрящової тканини (рис.4.2).

В компактній речовині спостерігаються ознаки гальмування апозиційного росту, сповільнення перебудови грубоволокнистої та остеодної кісткової тканини в пластинчасту. Порушується взаємовідношення між зонами, погіршується осифікація проміжної кісткової речовини. На початку спостереження досить чітко виявляються деформовані лінії склеювання, мозаїчні ділянки звапнення. Відмічено порушення та гальмування формування вторинних остонів та, навпаки, збільшення кількості первинних остонів, що підтверджується зменшенням їх діаметру та збільшенням ширини гаверсових каналів. З'являються порожнини резорбції. Компактність кісткової тканини порушена перфоруючими каналами, які пронизують її товщу та зростанням полів грубоволокнистої та остеодної слабо мінералізованої тканини. Остеобласти погано сприймають барвники, кількість їх зменшується, тоді як кількість багатоядерних остеокластів зростає, що зумовлює появу вогнищ остеокластичної резорбції. У мікроциркуляторному руслі кісткової тканини чітко виражений перерозподіл крові між артеріальними та венозними судинами у вигляді венозного застою, що на нашу думку, зумовлено негативним впливом солей важких металів на ендотеліальну вистилку мікроциркуляторного русла кісткової тканини. Саме такий механізм негативного впливу солей важких металів на тканини може мати місце у нашому випадку і він співзвучний з дослідженнями інших авторів, які відмічали у своїх

спостереженнях подібні зміни у судинному руслі в умовах впливу на організм солей важких металів [106, 111, 149].

У реадaptaційному періоді зі збільшенням термінів спостереження виявлені негативні зміни у кістковій та хрящовій тканині нижньої щелепи мають тенденцію до зменшення. Проте гістологічне дослідження показує, що в експериментальних тварин у нижній щелепі переважають процеси резорбції, лінії мінералізації деформовані, звивисті, розрізняються нечітко, пластинки розміщуються в різних площинах, руйнуючи компактність кістки. В окремих ділянках нижньої щелепи спостерігається розростання грубоволокнистої, остеїдної молоді незрілої та несформованої кісткової тканини. Ділянки мозаїчного звапнення заповнюють всю товщину компактної речовини, що зумовлене великою втратою іонів кальцію та нерівномірністю процесів мінералізації кісткової тканини. У таких ділянках остеобласти майже не визначаються, а навпаки візуалізуються остеокласти, які посилюють резорбтивні процеси у кістковій тканині. Наслідком таких остеогенетичних трансформацій у кістці спостерігається прогресування остеопоротичних змін та погіршення функціональних можливостей нижньої щелепи. У компактній речовині дуже рідко ідентифікуються остецити, а їх лакуни зливаються, утворюючи порожнини різної форми. Компактний шар різко звужений і представлений остеонами з ознаками порушення дозрівання. Відмічається посилення резорбтивних процесів. Порожнини резорбції великі за розміром, заповнені сполучною тканиною та кров'яними озерами з явищами венозного застою. Зустрічаються ділянки компактної речовини з гомогенною безструктурною кістковою речовиною, в якій відсутні остецити. Остеоцитарні лакуни набувають невизначеної форми з багатьма нерівностями. Гаверсові системи компактної речовини нижньої щелепи у стані перебудови, яка починається з пластинок навколо судинних каналів, і характеризується деформацією округлих контурів внутрішніх

стінок пластин навколо судин і наявністю остеокластів по периферії.

Порушення формування зрілої пластинчастої кістки у тканині нижньої щелепи під впливом солей важких металів зумовлене збільшенням грубоволокнистої кісткової речовини. Зі сторони гістоструктури губчастої речовини виявляються значні дистрофічні зміни з численними узурами. Кількість активно проліферуючих остеобластів значно зменшена. Посилена резорбція кісткової тканини зумовлена появою багатоядерних клітин – остеокластів. Майже на всій поверхні нижньої щелепи виявлено вогнища остеокластичної резорбції. Місячний термін експерименту призводить до того, що кісткова тканина зазнає значних остеопоротичних змін, розвивається декомпактизація кістки з порушенням її мінералізації. Відмічаються численні розриви між трабекулами, які мають хаотичну орієнтацію. Присутність значної кількості остеокластів супроводжується. Численними ділянками резорбції, які заповнені сполучною речовиною та інколи грубоволокнистою кістковою тканиною, яка нерівномірно сприймає барвники за рахунок наявності строкатості забарвлення. Виявлені структурні перетворення в губчастій та компактній речовині нижньої щелепи після впливу на організм солей важких металів мають значну виразність, яка проявляється навіть через два місяці реадаптаційного періоду.

Негативний вплив солей важких металів на кісткову тканину нижньої щелепи у відновному періоді не зникає і морфометричні показники, які характеризують кісткоутворювальні процеси – об'ємна щільність первинної спонгіози, а також довжина трабекул первинної спонгіози достовірно відрізняються від інтактних тварин.

Дослідження різця та вивчення процесу дентиногенезу в експериментальних тварин під впливом солей важких металів показало ознаки його пригнічення. Це чітко підтверджується негативними показниками гістоморфометрії різця нижньої щелепи піддослідних

тварин: зменшення ширини шару одонтобластів, ширини дентину та предентину на 11,28% - 16,38%. Внаслідок цього зменшується загальна ширина різця та його мезіо-дистальний розмір. Реадаптаційний період після припинення вживання надлишку солей важких металів не призводить до оптимізації показників, які характеризують процес дентиногенезу. Навіть двохмісячний термін спостереження проявляється достовірним відставанням усіх досліджуваних параметрів в межах 9,20% - 14,98% ($p \leq 0,05$) (рис.4.3).

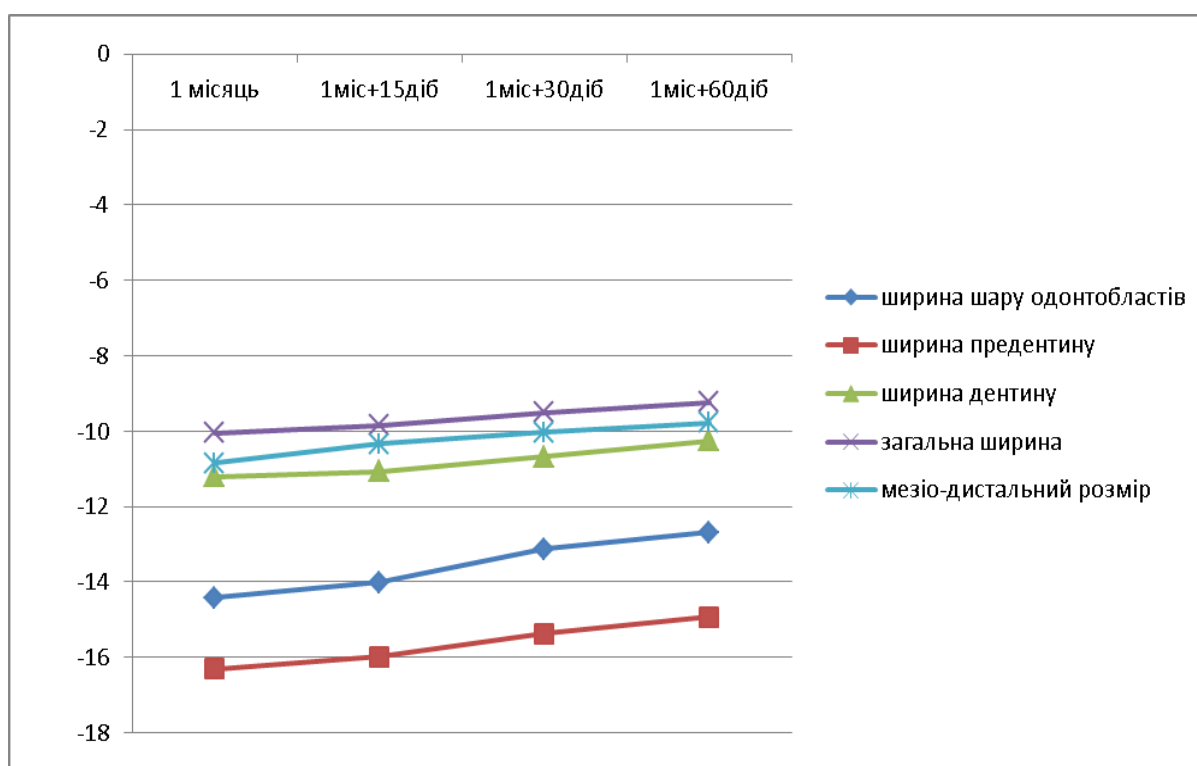


Рис.4.3. Динаміка морфометричних показників дентину різця піддослідних тварин після впливу на організм солей важких металів у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка – 0 - показники інтактних тварин.

У механізмі розвитку глибоких регресивних морфологічних перетворень у кістковій та хрящовій тканинах нижньої щелепи під впливом солей важких металів суттєву роль відіграє пригнічення білок синтетичної функції остеогенетичними клітинами. Одним із

підтверджені цієї гіпотези є низька експресія протеїнів групи S100 у цих клітинах. Адже, на думку багатьох авторів[329], саме ці білки приймають активну участь у формоутворенні кісткової тканини шляхом мінералізації хряща завдяки їх здатності зв'язуватися з іонами кальцію [251]. За рахунок формування як гомо- так і гетеродимерів S100 білки можуть утворювати комплекси білків з Ca^{2+} та Zn^{2+} . Захоплення цих іонів дозволяє змінити просторову організацію S100 білка і забезпечує можливість зв'язку з різними білками - мішенями та посилення їх біологічної дії [245,281]. Таким чином, за рахунок зниження експресії кальцій зв'язуючого білка S100 в остеогенетичних клітинах відбувається порушення мінералізації кісткової тканини з розвитком у ній регресивних морфологічних змін.

Пояснити та доповнити морфогенез глибоких порушень у морфологічній гістоструктурі кісткової і хрящової тканин нижньої щелепи та порушень дентиногенезу у різці в умовах впливу на організм солей важких металів допомагає вивчення мінерального складу досліджуваних органів зубощелепної системи піддослідних щурів, адже морфологія цих органів тісно пов'язана з процесами мінералізації. Саме зміна хімічного складу кісткової тканини та зубів дуже часто зумовлює розвиток у них глибоких морфологічних перебудов, які досить часто можуть переходити у патологічну та дезадаптаційну трансформацію, а також порушення репаративних процесів, росту, формоутворення нижньої щелепи та різця [95, 98].

Результати хімічного аналізу кісткової тканини показали, що у кристалічній решітці гідроксиапатиту відмічається зменшення вмісту іонів кальцію та основного остеотропного мікроелементу цинку, які витісняються з кристалів гідроксиапатиту катіонами важких металів за рахунок їх накопичення. Після місячного впливу солей важких металів на організм тварин нами виявлені глибокі порушення макро- та мікроелементного складу нижньої щелепи та різця. Зміни хімічного

складу досліджуваних органів досягають значних показників. Відсотковий вміст води, органічних та мінеральних речовин у досліджуваних органах зубощелепної системи піддослідних тварин достовірно відрізняється від контролю і впродовж реадaptaційного періоду навіть через два місяці не має тенденції до нормалізації, що засвідчує глибину порушення у структурі основної кристалічної одиниці мінералу – гідроксиапатиту. Так, для прикладу, зростання відсотку води у нижній щелепі та дентині різця піддослідних тварин на закінчення експерименту досягало 15,32% - 17,49% ($p < 0,05$). Паралельно відмічалось вивільнення з досліджуваних органів органічних речовин на 8,6% - 9,3% ($p \leq 0,05$) (рис.4.4)

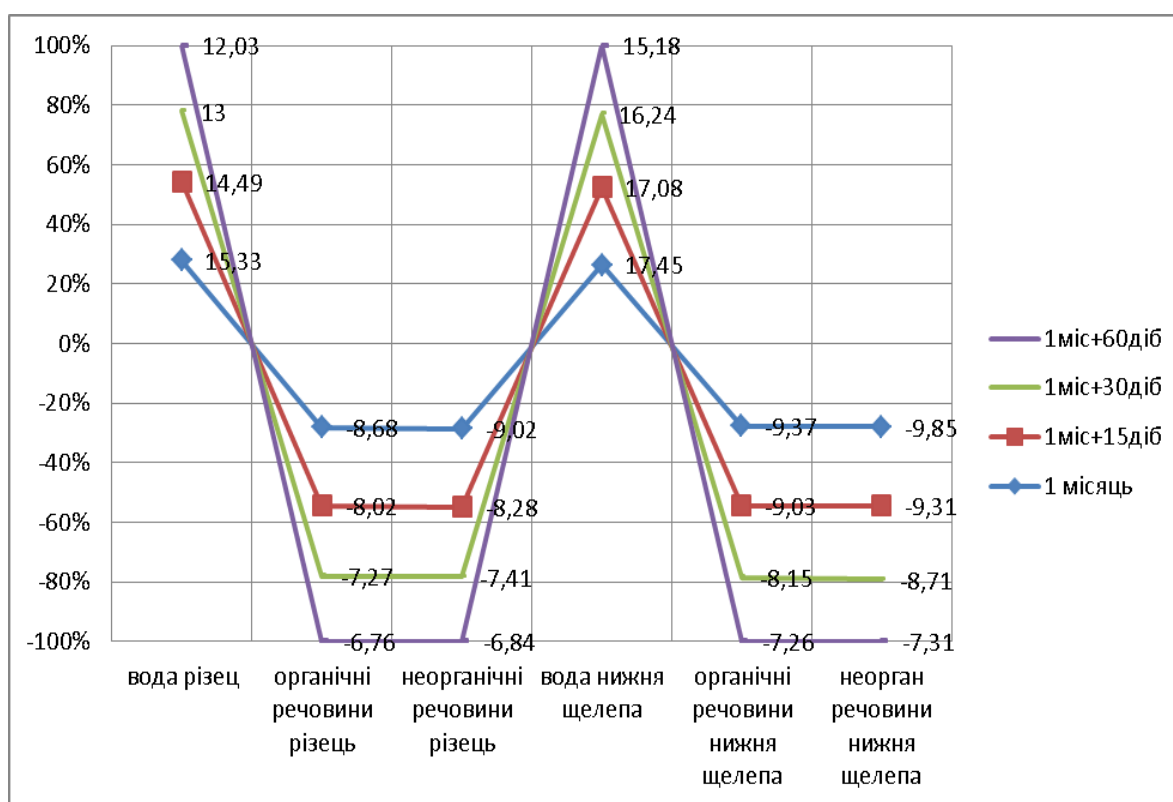


Рис.4.4. Динаміка зміни хімічного складу нижньої щелепи та різця піддослідних тварин після впливу солей важких металів у порівнянні з інтактними щурами. Примітка: 0 – показники інтактних тварин.

У реадаптаційному періоді різниця з контролем дещо зменшувалася, але навіть через два місяці після припинення вживання солей важких металів гідратація досліджуваних органів перевищувала контроль на 12,28 % - 14,82% ($p < 0,05$). Разом з водою збільшувався вміст гідрофільного елемента – натрію, рівень якого перевищував показники контрольних тварин у нижній щелепі та різці на кінець експерименту на 11,26% - 12,35% ($p < 0,05$), що підтверджує глибокі та стійкі порушення структурної організації гідроксиапатиту. Внаслідок цього прогресивно зменшується рівень кальцію у досліджуваних органах ротової порожнини. Через місяць після впливу солей важких металів вміст його у нижній щелепі та різці піддослідних тварин зменшився до 12,53% - 14,88% ($p < 0,05$) (рис.4.5, 4.6).

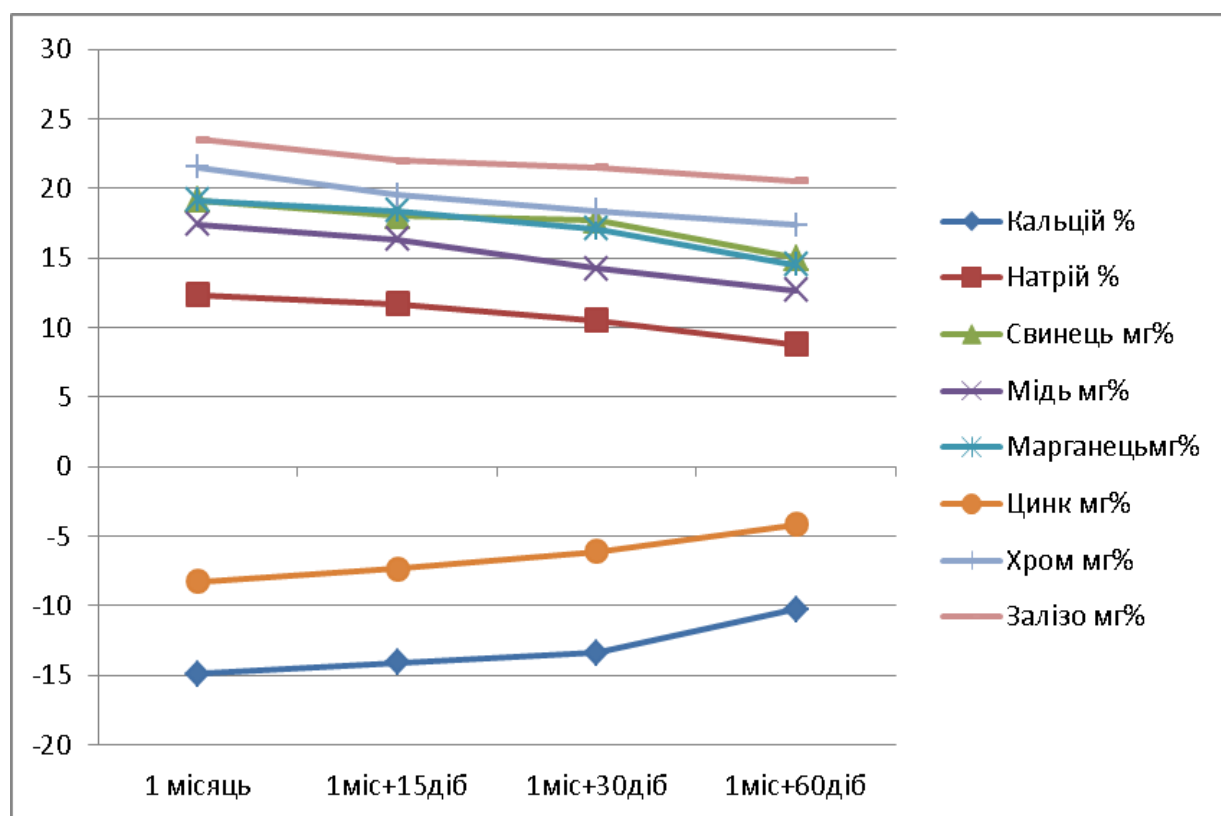


Рис.4.5. Динаміка зміни показників елементного складу нижньої щелепи піддослідних тварин після впливу солей важких металів у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0 – показники інтактних тварин.

Після двохмісячного реадаптаційного періоду концентрація кальцію не відновлюється до показників у інтактних тварин і залишається зниженою на 7,12% - 10,25% ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем, що пояснює виявлені глибокі морфологічні зміни, які спостерігаються у цей період у досліджуваних органах зубощелепної системи (Рис. 4.5, 4.6). Це підтверджує позитивний кореляційний зв'язок різного ступеня у залежності від терміну спостереження ($r = 0,47 - 0,82$) між зміною концентрації кальцію у нижній щелепі та шириною зони субхондрального остеогенезу (додаток В, таблиця В.2). Цим, власне, можна пояснити ознаки демінералізації нижньої щелепи та різця, коли після місячного експерименту з надмірним вживанням солей важких металів вміст неорганічних речовин зменшується на 9,02% - 9,84% ($p \leq 0,05$).

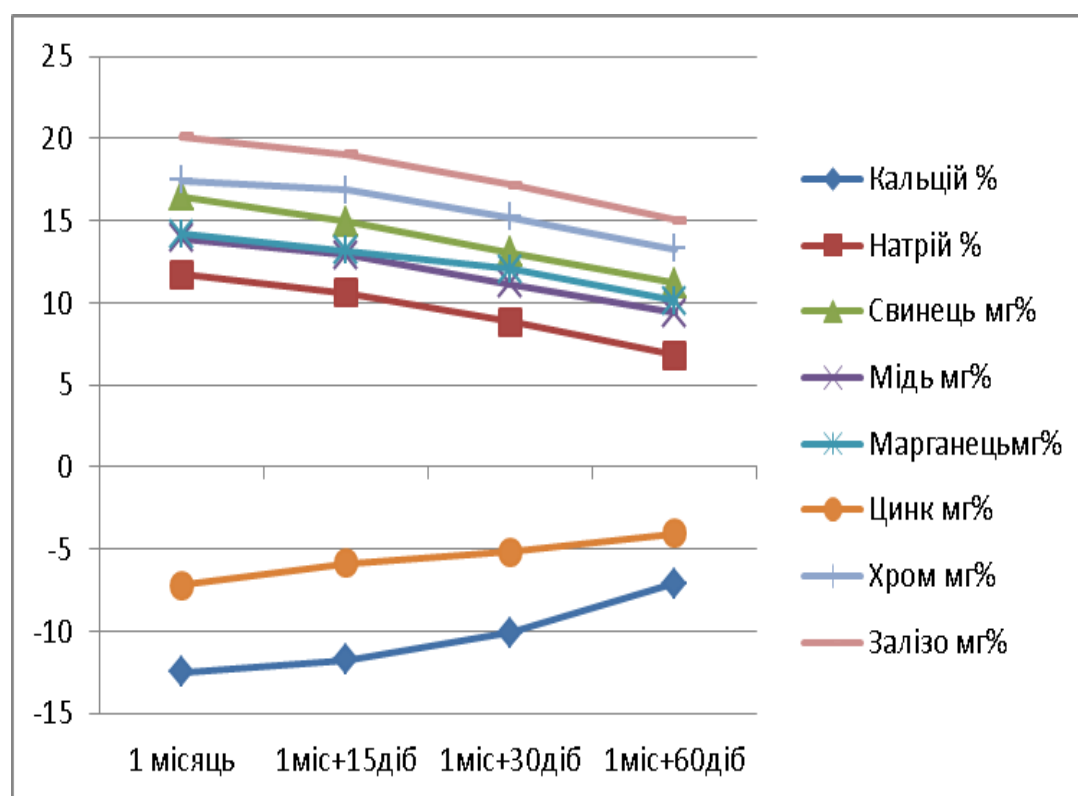


Рис.4.6. Динаміка зміни показників елементного складу різця нижньої щелепи піддослідних тварин після впливу солей важких металів у порівнянні з інтактними тваринами. Примітка: 0 – показники інтактних тварин.

Збіднення неорганічного компонента нижньої щелепи та зубів іонами кальцію, яке розвивається під впливом надходження до організму надлишкової кількості солей важких металів, зумовлене, на нашу думку, тим, що у кристалічній решітці гідроксиapatиту накопичуються остеотропні катіони солей важких металів, які поступали в організм у надлишковій кількості. Вони витісняють іони кальцію у кристалічній решітці гідроксиapatиту, що підтверджується результатами елементного аналізу досліджуваних органів зубощелепної системи.

При цьому чітко видно, що концентрація майже всіх досліджуваних мікроелементів у кістковій тканині нижньої щелепи та різці зростала. Лише вміст такого важливого остеотропного мікроелементу як цинк у мінеральному компоненті досліджуваних органів за умов зазначеного експерименту знижувався, що можна пояснити наявністю антагонізму у розміщенні досліджуваних мікроелементів у кристалічній решітці мінерального компонента нижньої щелепи та різця. Подібні спостереження стосовно антагонізму деяких мікроелементів у своїх дослідженнях відмічають і інші автори[148, 162].

Отже, надходження в організм надлишкової кількості солей важких металів (хрому, марганцю, заліза, цинку, міді та свинцю) проявляється порушеннями хімічного складу мінерального компонента нижньої щелепи і різця та мікроелементного обміну у досліджуваних органах зубощелепної системи, що зумовлює розвиток у кристалічній решітці глибоких морфологічних перетворень. Це, у свою чергу, проявляються пригніченням росту, порушенням будови та формоутворення нижньої щелепи та різця.

Таким чином, негативний вплив солей важких металів на тверді тканини ротової порожнини проявляється значними порушеннями дентиногенезу, деструктивними змінами в структурі виросткового хряща та кісткової тканини нижньої щелепи, зменшенням їх

мінерального насичення та збіднення досліджуваних органів органічним будівельним матеріалом для повноцінного формоутворення кісткової тканини та дентиногенезу у різці. На фоні таких змін глибокі структурні перетворення в досліджуваних органах зубощелепної системи зберігаються навіть протягом двохмісячного реадаптаційного спостереження. Це зумовлено, на нашу думку, пошкодженням всіх саморегулюючих систем організму екзогенним впливом солей важких металів, які надходять в організм у надлишковій кількості впродовж зазначеного терміну спостереження.

Без сумніву, що для практичної медицини та стоматології, зокрема, важливим є не тільки виявлення того чи іншого порушення в органах та тканинах під впливом різних несприятливих чинників, які діють на організм із зовні, чи мають ендогенний характер. Практично орієнтовані наукові дослідження морфологічного характеру мають більше значення, адже у таких випадках науковець – морфолог може запропонувати для клініциста конкретні шляхи ліквідації виявлених морфологічних відхилень від норми.

У літературі відома ціла низка досліджень, які показують позитивний вплив на процеси порушеного остеогенезу, який розвивається за умов дії негативних чинників на організм різних медичних препаратів: біогенного гідроксиапатиту насиченого солями заліза [96] „Кальцій Дз Нікомед” [105], „Кальмівід” [30] тощо, помірними динамічними навантаженнями [162]. Результати наших досліджень показали, що для оптимізації морфогенезу нижньої щелепи та різця і корекції виявлених порушень росту, формоутворення, морфологічної будови, дентиногенезу та мінерального складу в умовах нашого експерименту, доцільно використовувати саме осейн-гідроксиапатитний комплекс. Вибір цього коректора зумовлений тим, що він широко застосовується в клініці при різноманітній патології кісткової системи, яка супроводжується дистрофічними та деструктивними змінами у кістках та порушенням

мінерального обміну. Серед основних механізмів дії комплексу слід виділити наступні: 1. Він активно впливає на метаболічні процеси у кістковій тканині шляхом регуляції кальцієво-фосфорного обміну. 2. Приймає участь у кристалізації гідроксиapatиту кісткової тканини. 3. Сприяє нормальному ремоделюванню кісткової тканини. 4. Забезпечує рівновагу між резорбцією та відновленням кісткової тканини завдяки стимуляції функції остеобластів та інгібуючому впливу на остеокласти. До його складу входять дуже важливі для кісткової та хрящової тканин компоненти: 291мг осеїна у тому числі 75мг неколагенових пептидів і білків, 216мг колагенових білків, 444мг гідроксиapatиту, який містить 178мг кальцію та 82мг фосфору [149,219].

З цією метою нами проведена серія експериментальних досліджень на тваринах, в якій ми використали для корекції виявлених змін у твердих тканинах зубощелепної системи осеїн-гідроксиapatитний комплекс.

Наші дослідження показали, що використання осеїн-гідроксиapatитного комплексу у піддослідних тварин сприяє позитивним змінам у кістковій та хрящовій тканинах нижньої щелепи, у дентині різця, а також у їх хімічному складі. Макроанатомічні дослідження, гістологічне вивчення нижньої щелепи та дентину зуба, а також їх морфометрія достовірно підтверджують позитивну динаміку змін усіх досліджуваних показників у експериментальних тварин цієї піддослідної серії. У гістологічній картині кісткової та хрящової тканин нижньої щелепи, дентині зуба експериментальних тварин, які отримували коректор, позитивна динаміка відмічається уже з перших термінів спостереження.

При макроанатомічному дослідженні нижньої щелепи та різця піддослідних тварин в умовах надлишкового надходження до організму солей важких металів на тлі введення коректора виявлено менше пригнічення ростових процесів у досліджуваних органах, у порівнянні з

експериментальними тваринами, які не приймали запропонований комплекс. Усі контрольовані параметри нижньої щелепи та різця після місячного експерименту мають позитивну відновлювальну динаміку у порівнянні з нелікованими тваринами (рис.4.7).

Відставання остеометричних показників цієї піддослідної серії тварин від інтактних щурів зменшується і складає лише 2,94% -5,20% ($p < 0,05$) по окремих параметрах (рис.4.7). Реадаптаційний період у таких тварин також перебігає з ознаками більш виразного відновлення остеометричних показників до таких у інтактних тварин, які на закінчення реадаптації у більшості своїй мають недостовірні відмінності від інтактних тварин. Разом з тим, навіть двохмісячний реадаптаційний період піддослідних тварин на фоні корегуючої терапії не призводить до повного відновлення порушених ростових процесів, що засвідчує значний пригнічуючий вплив солей важких металів на зубощелепну систему.

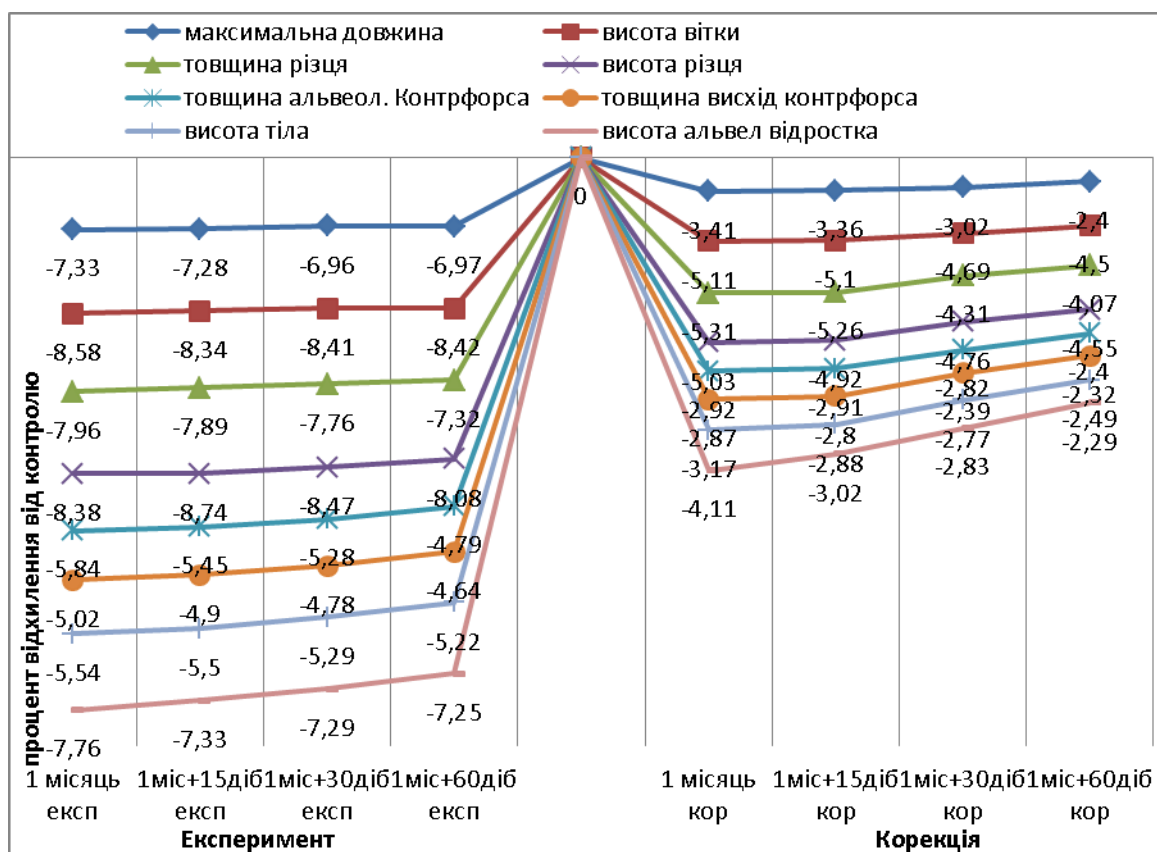


Рис.4.7. Порівняльна динаміка остеометричних показників піддослідних тварин після впливу солей важких металів та застосування коректора. Примітка: ліве поле експеримент, праве поле – застосування коректора, 0 – показники інтактних тварин.

Гістологічне дослідження виросткового хряща нижньої щелепи тварин, які отримували надлишку кількість солей важких металів на фоні вживання осейн-гідроксиапатитного комплексу також показало позитивну динаміку морфологічних змін у структурі кісткової тканини та хряща. Вона посилюється впродовж спостереження у реадaptaційному періоді. У порівнянні з тваринами, які не отримували корегуючої терапії, у цій серії щурів спостерігаються виражені ознаки зменшення деструктивних перебудовчих трансформацій у хрящових клітинах, остеобластах, остеоцитах та у проміжній речовині. Одночасно з'являються ознаки посилення регенераторних процесів у хондроцитах, підсилення їх проліферативної активності. Разом з тим слід зазначити,

що в умовах лікування зберігається звуження хряща та зменшення ширини окремих ростових зон у порівнянні з інтактними тваринами. Проте під дією осейн-гідроксиапатитного комплексу величини зміни цифрових показників менші, ніж у нелікованих щурів (рис.4.8). Зберігаються вогнищеві ознаки руйнування звичайної будови хряща впродовж експерименту, Зона росту має нерівні межі, інколи важко розрізнити хондроцити окремих зон хряща. Слід зазначити, що під впливом коректора видно помітне зменшення дистрофічних змін сполучнотканинної речовини між колонками проліферуючих хондроцитів, спостерігається тенденція до формування стовпчиків хрящових клітин.

Через місяць після початку вживання солей важких металів та застосування коректора у зоні проліферації виявляється лише незначна кількість клітин, у яких відсутні фігури мітозів, однак збільшується і число хондроцитів з вираженою мітотичною активністю. Зустрічаються поодинокі хрящові клітини із зруйнованою оболонкою та дистрофічними змінами в ядрах та цитоплазмі. Навколо клітин зберігається значна кількість сполучнотканинної речовини. В хрящових клітинах виявляється помірна проліферативна активність, за рахунок чого ширина зони проліферації збільшується. У зоні гіпертрофічних клітин багато хондроцитів, які знаходяться в передруйнівному стані. Розміри їх незначно збільшуються впродовж спостереження, за рахунок чого клітини щільно прилягають одна до одної. Ерозивна зона виросткового хряща в тварин, які отримували коректор, упродовж усіх термінів спостереження залишається розширеною, однак показники її значно менші, ніж у тварин, які не отримували коректор, і різниця у морфометричних показниках після закінчення двохмісячної реадаптації недостовірною (рис.4.8).

За умови застосування коректора у кістковій тканині нижньої щелепи експериментальних тварин, які вживали солі важких металів, все

ж таки зберігаються вогнища строкатого забарвлення міжклітинної речовини та порожнини резорбції, проте впродовж реадаптаційного періоду їх кількість помітно зменшується. Виявляються поодинокі перфоруючі канали з численними анастомозами, які пронизують товщу кісткової тканини, змінюючи її компактність. У компактній частині кістки контуруються чіткі лінії склеювання, однак кількість їх все ж таки менша, ніж у інтактних тварин.

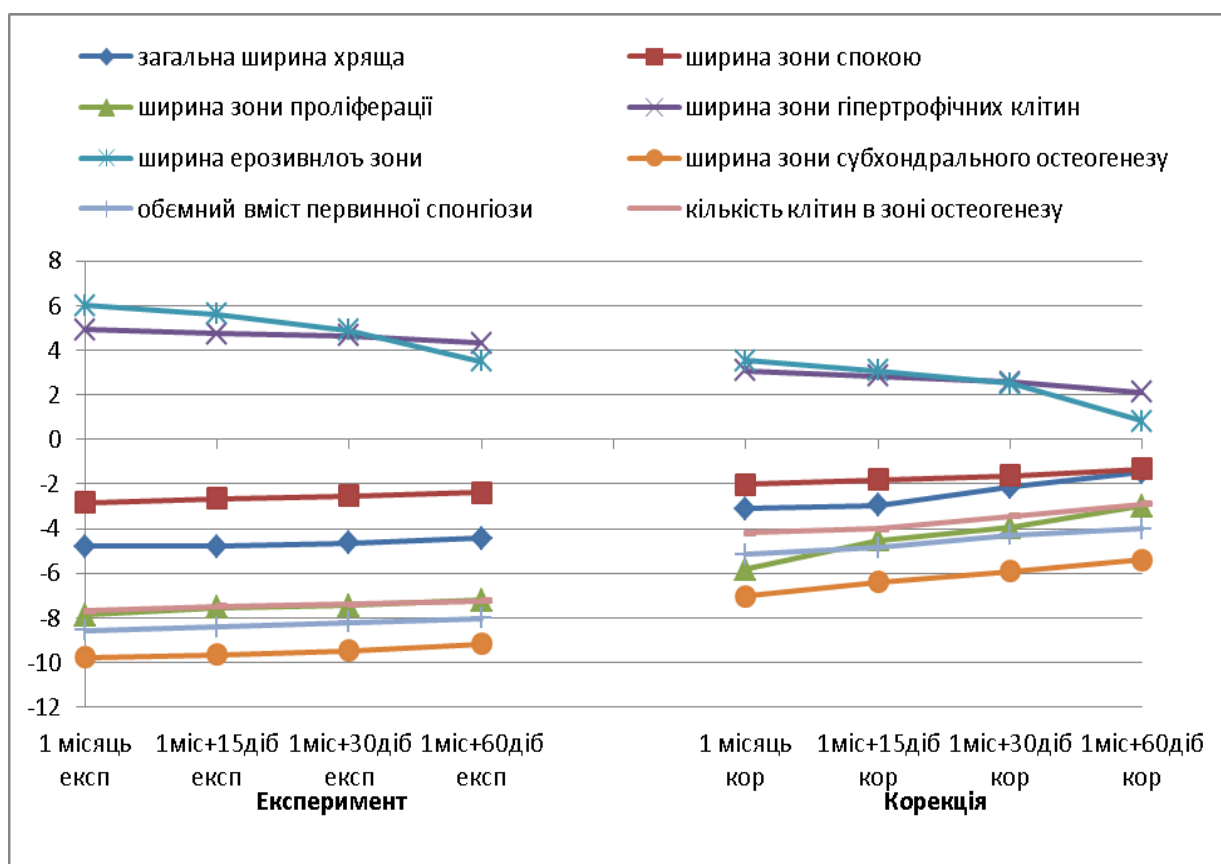


Рис.4.8. Порівняльна динаміка морфометричних показників виросткового хряща підослідних тварин після впливу солей важких металів та застосування коректора. Примітка: ліве поле експеримент, праве поле – застосування коректора, 0 – показники інтактних тварин.

У порівнянні з експериментальними щурами, котрі не вживали коректора, збільшується кількість вторинних остеонів, а кількість первинних остеонів поступово зменшується. Проте вони повністю не

зникають і, часто приймають овальну або невизначену форму. Гаверсові системи компактної речовини часто виглядають зруйнованими, але в умовах застосування коректора деформація округлих контурів внутрішніх стінок пластин навколо судин виражена менше. Резорбтивні процеси зменшуються за рахунок інактивації остеокластів у порівнянні з нелікованими тваринами. Остеоцити ідентифікуються не чітко, оскільки погано сприймають барвники. Пригнічення формоутворення пластинчастої кістки з характерною остеонною будовою зустрічаються у меншій мірі, що свідчить про позитивний вплив коректора на процеси остеогенезу.

Оптимізуючі зміни у кістковій тканині під впливом коректора найбільш чітко прослідковуються у піддослідних тварин на закінчення спостереження після двохмісячного реадаптаційного періоду. Разом з тим, слід зазначити, що застосування коректора у експериментальних тварин не призводить до повної нормалізації гістологічної будови та морфометричних показників кісткової тканини нижньої щелепи. Кісткові балки залишаються витончені, місцями зберігають лінійну форму. Відмічається зменшення кількості розірваних трабекул. Вогнища остеокластичної резорбції також менш виразні. У кістковій тканині виявлено невелику кількість остеоцитів та остеобластів, тоді як у нелікованих тварин вони майже зовсім відсутні. Кісткова тканина ще нерівномірно сприймає барвники, зумовлюючи строкатість забарвлення і засвідчуючи наявність проявів порушеної мінералізації проміжної речовини. При цьому ознаки пригнічення остеогенезу у нижній щелепі піддослідних тварин цієї серії ще зберігаються на досить значному рівні. Морфометричні показники зони субхондрального остеогенезу, об'ємний вміст первинної спонгіози та кількість клітин у зоні остеогенезу відстають від інтактних тварин на 4,01% -7,02% ($p \leq 0,05$) і навіть двохмісячний відновний період не призводить до повного нівелювання різниці з інтактними тваринами. Трабекули первинної

спонгіози широко розміщені між собою, місцями вони розірвані. Але, все ж таки різниця в морфометричних показниках на закінчення спостереження стає не достовірною. Застосування корегуючої терапії осейн-гідроксиапатитним комплексом також сприяє позитивним змінам у різці нижньої щелепи (Рис. 4.9.).

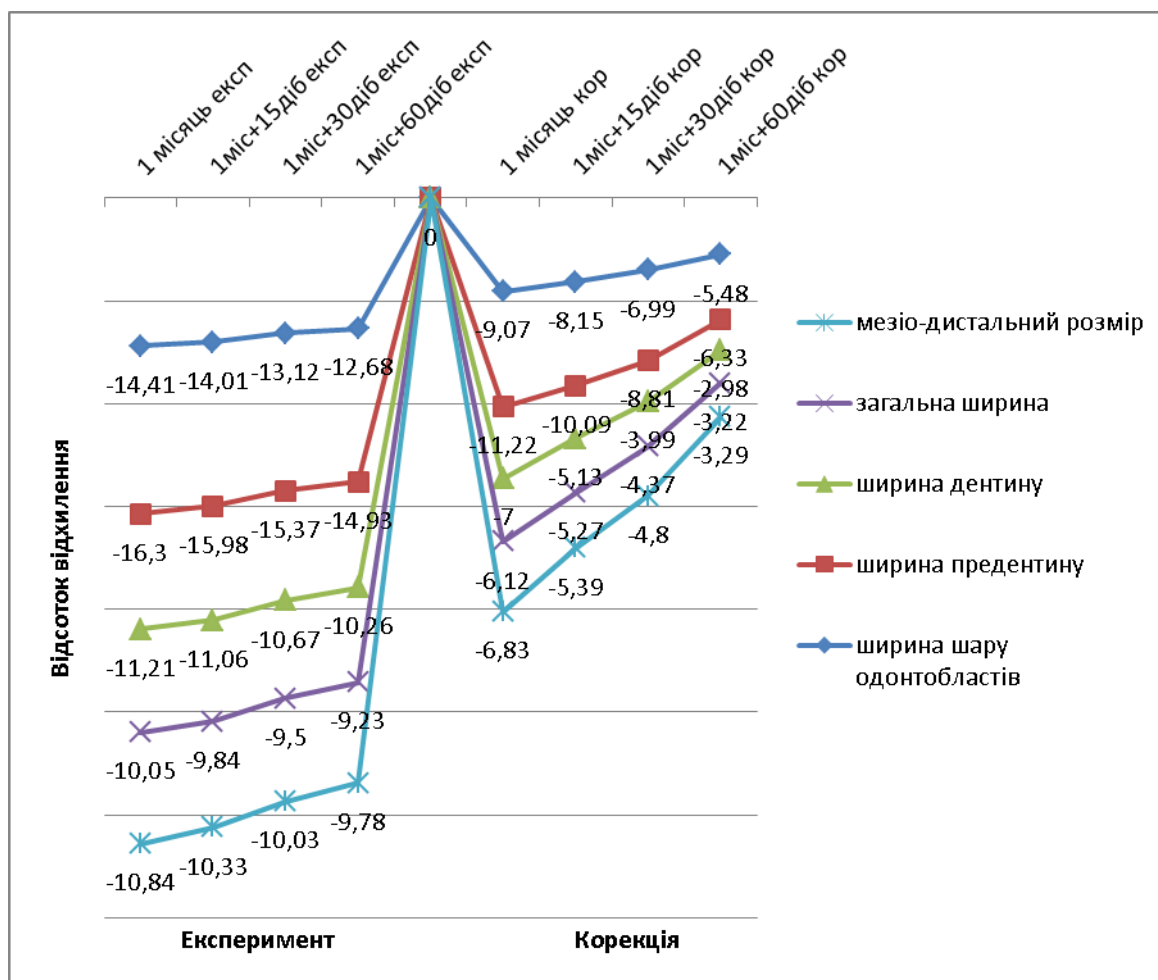


Рис.4.9. Порівняльна динаміка морфометричних показників різця нижньої щелепи піддослідних тварин після впливу солей важких металів та застосування коректора. Примітка: ліве поле експеримент, праве поле – застосування коректора, 0 – показник інтактних тварин.

Це проявляється ознаками активізації процесів дентиногенезу, про що свідчать менш негативні морфологічні зміни у дентині. Морфометричні показники (ширина дентину, предентину, ширина шару

одонтобластів, загальна ширина різця та мезіо-дистальна ширина зуба) у тварин цієї піддослідної серії відстають від інтактних тварин у меншій мірі. Відмічається незначна активізація функції одонтобластів. Разом з тим, навіть двохмісячна реадаптація характеризується ознаками відставання досліджуваних морфометричних показників від інтактних тварин на 3 - 6% ($p \leq 0,05$). Однак слід зазначити, що, не у багатьох випадках різниця є достовірною, що підкреслює оптимізуючий ефект застосування корегуючої терапії запропонованим комплексом в умовах впливу на організм солей важких металів.

Хімічний склад нижньої щелепи та зубів піддослідних тварин під впливом коректора також характеризується виразними ознаками покращення мінералізації кісткової тканини та різця і зниження різниці у порівнянні з інтактними тваринами вмісту органічних та неорганічних речовин до недостовірних величин (Рис. 4.10.).

Вміст води у кістках після вживання солей важких металів та застосування коректора, в порівнянні з інтактними тваринами також оптимізується. На закінчення експериментів у реадаптаційному періоді різниця відсотку води у нижній щелепі та дентині різця у порівнянні з інтактними тваринами становить лише 2,78% - 3,26% ($p \geq 0,05$). Рівень гідрофільного елемента натрію у досліджуваних органах зубощелепної системи на фоні застосування коректора у порівнянні з нелікованими тваринами також зменшується і на закінчення двохмісячного реадаптаційного періоду зберігає недостовірну різницю з інтактними тваринами на рівні 4% ($p \geq 0,05$) (Рис. 4.11., рис.4.12).

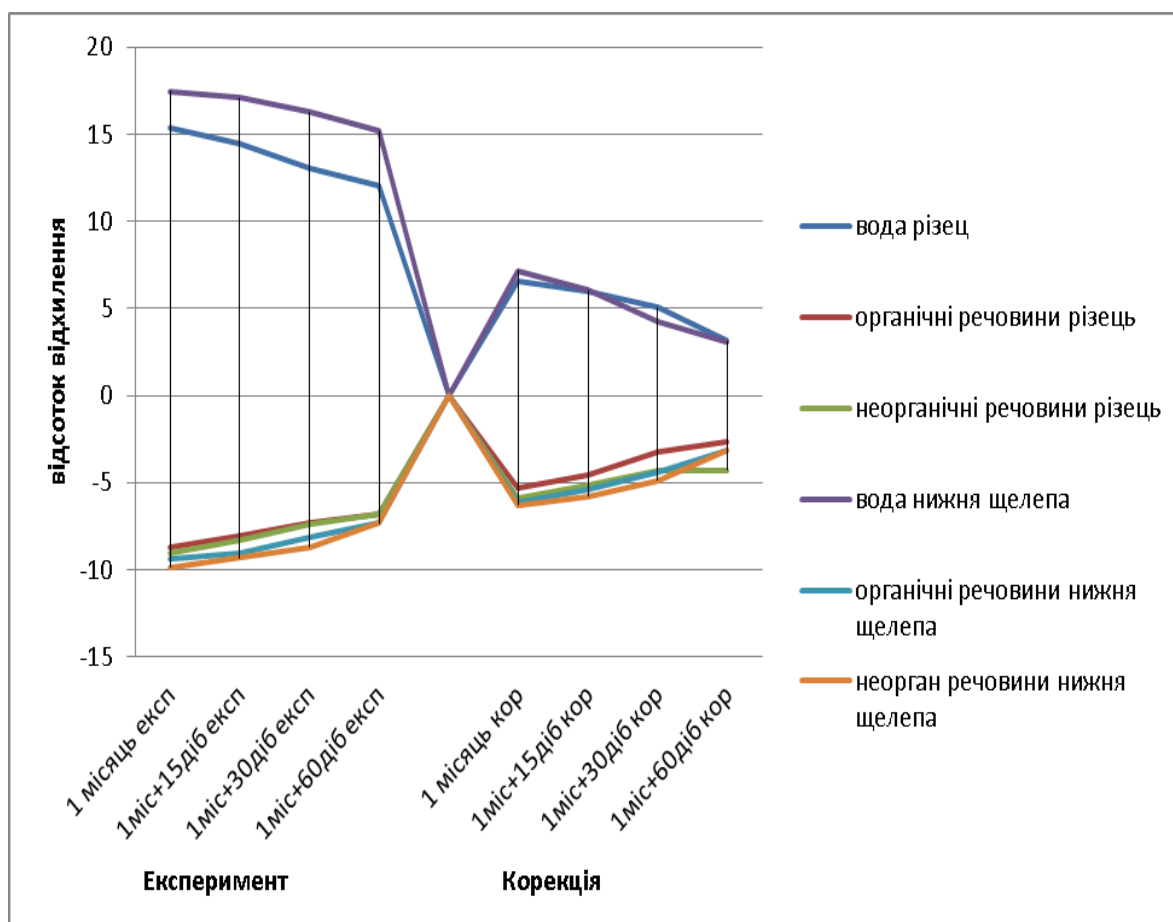


Рис.4.10. Порівняльна динаміка мінерального складу кісткової тканини нижньої щелепи та різця піддослідних тварин після впливу солей важких металів та застосування коректора. Примітка: ліве поле - експеримент, праве поле – застосування коректора, 0 – показник інтактних тварин.

Відмічається оптимізація неорганічного складу нижніх щелеп та різця піддослідних тварин під впливом лікування осеїн-гідроксиапатитного комплексу за рахунок підвищення вмісту кальцію, який під впливом солей важких металів витіснявся з кристалічної решітки, порушуючи кісткоутворювальні процеси.

Також, слід зазначити, що отримані дані хімічного аналізу мінерального компоненту нижньої щелепи та різця свідчать, що застосування коректора призводить до певної оптимізації мікроелементного складу, який в умовах експерименту з навантаженням

організму солями важких металів порушувався і супроводжувався накопиченням у кристалічній решітці гідроксиапатиту окремих мікроелементів-катіонів солей важких металів. У процесі реадаптації в умовах корегуючої терапії покращення мінерального обміну прослідковується у всі терміни дослідження, але і у відсотковому відношенні нормалізації чи нівелювання різниці з показниками у інтактних тварин не спостерігається. Так, після двохмісячної реадаптації збільшений вміст окремих мікроелементів (свинцю, міді, марганцю, хрому, заліза) у мінеральному компоненті органів зубощелепної системи залишається на рівні 4 – 10% ($p \leq 0,05$), (Рис. 4.11., рис.4.12).

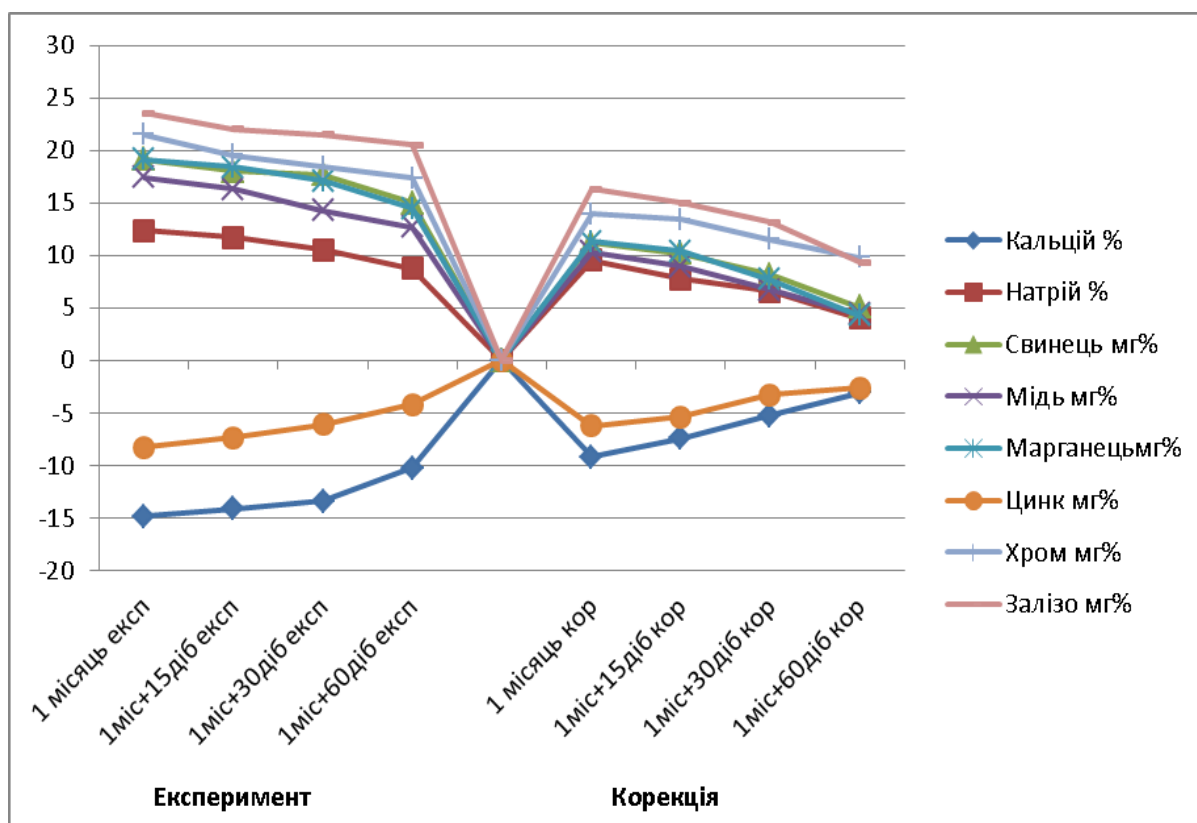


Рис.4.11. Порівняльна динаміка елементного складу мінерального компоненту кісткової тканини нижньої щелепи піддослідних тварин після впливу солей важких металів та застосування коректора. Примітка: ліве поле експеримент, праве поле – застосування коректора, 0 – показник інтактних тварин.

Значне збільшення вмісту кальцію у кристалічній решітці гідроксиapatиту кісткової тканини нижньої щелепи лікованих тварин у порівнянні з щурами, які не отримували коректор пояснюється тим, що до складу осейн-гідроксиapatитного комплексу входять кальційзв'язуючі білки, які, власне, і забезпечують надходження основного компоненту мінеральної складової як кісткової тканини, так і дентину різця.

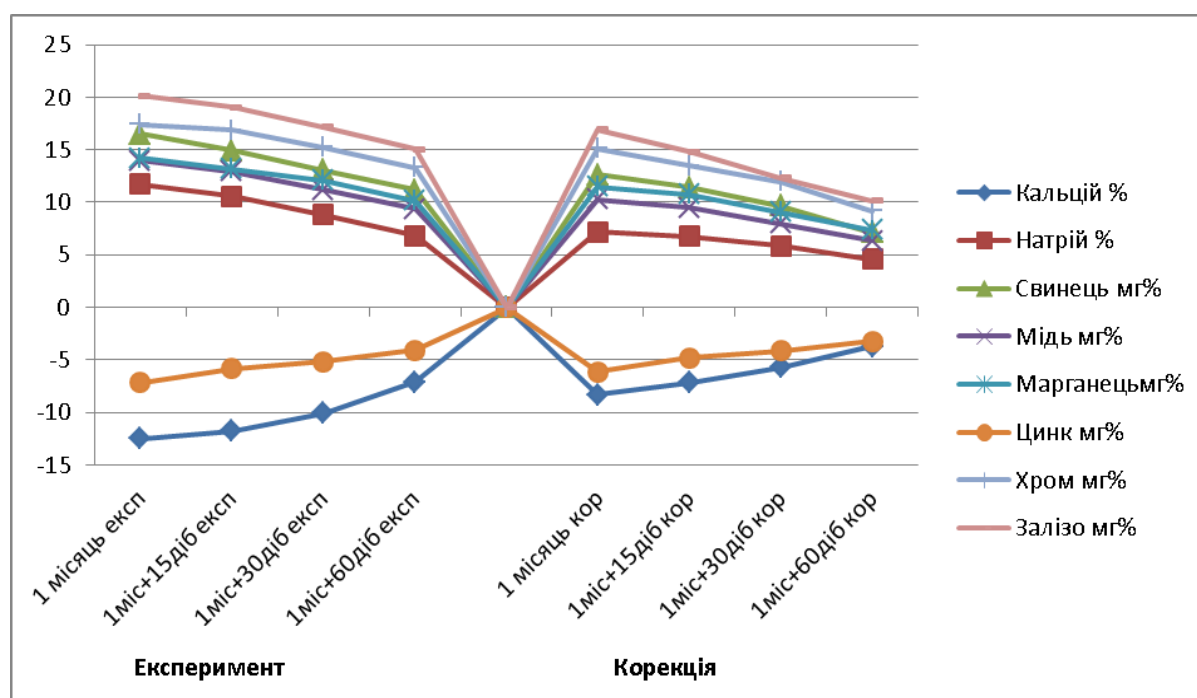


Рис.4.12. Порівняльна динаміка хімічного складу мінерального компоненту різця нижньої щелепи піддослідних тварин після впливу солей важких металів та застосування коректора. Примітка: ліве поле - експеримент, праве поле – застосування коректора, 0 – показник інтактних тварин.

Таким чином, застосування коректного методичного підходу та комплексу адекватних методів дослідження на однорідному експериментальному матеріалі дозволило виявити закономірності морфофункціональних перетворень нижньої щелепи та різця піддослідних тварин упродовж місячного впливу солей важких металів (марганцю, заліза, міді, цинку, хрому та свинцю) на організм з

наступною корекцією осеїн-гідроксиапатитним комплексом. Проведені дослідження дозволили показати закономірність порушення морфогенезу у нижній щелепі та дентині різця, які проявлялися ознаками пригнічення процесів кісткоутворення та дентиногенезу. Одним із механізмів розвитку негативних змін у кістковій та хрящовій тканинах під впливом солей важких металів є зниження білок синтетичної функції остеогенетичними клітинами, про що свідчить зниження експресії групи білків S100 у цих клітинах.

Також, встановлено, що застосування запропонованого коректора не призводить до повного відновлення структури кісткової, хрящової тканин нижньої щелепи та дентину різця. Однак у досліджуваних органах зубощелепної системи таких тварин у реадaptaційному періоді спостерігається суттєва позитивна динаміка росту та формоутворення нижньої щелепи і різця та процесів дентиногенезу, морфологічних змін у кістковій та хрящовій тканинах, оптимізація мінерального обміну та позитивні зміни у складі кристалічної решітки гідроксиапатиту, підвищення експресії остеогенетичними клітинами білків S100, що дає підстави стверджувати про можливість використання осеїн-гідроксиапатитного комплексу в комплексному лікуванні змін у твердих тканинах зубощелепної системи за умов впливу на організм солей важких металів.

Враховуючи глибокі структурні перебудовчі процеси, порушення росту, дентиногенезу, мінералізації в кістковій та хрящовій тканині нижньої щелепи та різці, що виявлені упродовж експерименту і які зумовлені впливом солей марганцю, заліза, міді, цинку, хрому та свинцю, вважаємо за доцільне використання у практичній медицині осеїн-гідроксиапатитного комплексу для профілактики змін у зубощелепній системі в екологічно забруднених районах, особливо при поєднаній дії на організм таких несприятливих хімічних поллютантів, якими є солі важких металів.

Беручи до уваги значення білків групи S100 у механізмі розвитку морфологічних змін у кістковій тканині нижньої щелепи за умов впливу на організм солей важких металів, можна рекомендувати визначення експресії цих білків у кістковій тканині як маркер пошкодження остеогенетичних клітин при різних несприятливих впливах на організм.

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях:

1. Kuzenko E. Periodontal bone response under the influence of Cr(VI) / E. Kuzenko, A. Romaniuk, A. Korobchanskaya, L. Karpenko // *Osteologický bulletin*. - 2014. - Vol.19(1). P. 25–31.
2. Романюк А.М. Зміни гістоморфометричних показників нижньої щелепи за умов впливу солей важких металів/ А.М. Романюк, А.Б. Коробчанська, О.М. Гортинська, Г.Ю. Будко// *Експериментальна і клінічна медицина*, 2014. - №2(63). – С. 139-141.
3. Романюк А.М. Порушення ростових процесів у зубощелепній системі під впливом солей важких металів / А.М. Романюк, А.Б. Коробчанська, Є.В.Кузенко, А.О.Терещенко // *Український морфологічний альманах*, 2014.-№2. – С.76-78.
4. Романюк А.М. Ріст і формоутворення нижньої щелепи та зубів в умовах впливу солей важких металів/А.М. Романюк, А.Б. Коробчанська, С.А.Романюк//*Здобутки клінічної та експериментальної медицини*, 2014.№2(21). –С.151-153.
5. Романюк А.М. Особливості морфологічної перебудови та хімічного складу твердих тканин зубощелепної системи під впливом солей важких металів/ А.М. Романюк, А.Б.Коробчанська, С.В.Сауляк, А.В.Золотарьова// *Український морфологічний альманах*, 2014.-Т.12, №4. – С.38-41.
6. Романюк А.М. Морфологічні та метаболічні порушення у нижній

щелепі та різці під впливом солей важких металів та їх корекція осейн-гідроксиапатитним комплексом/ А.М. Романюк, А.Б. Коробчанська, С.В. Сауляк, С.А.Романюк//

Світ біології та медицини.-2015.-№1.-С.68-73.

7. Romaniuk A. Mechanisms of morphogenetic disorders in the lower jaw under the influence of the heavy metals on the body /A. Romaniuk, A.Korobchanska, Yevhen Kuzenko, Mykola Lyndin // *Interventional Medicine and Applied Science*, Vol.7 (2), pp.49-52 (2015).

8. Коробчанская А.Б. Нарушение процессов роста в нижней челюсти в условиях влияния солей тяжелых металлов/ А.Б. Коробчанская, Д.М. Шиян // *Материалы 79-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 79-летию КГМУ. 16-17 апреля 2014 года. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2014.– С.247*

9. Коробчанська А.Б. Морфологічні зміни у нижній щелепі та зубах за умов впливу солей важких металів/ А.Б. Коробчанська // *Збірник тез XI міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» 17-18 квітня 2014р.- Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна. - Харків.- 2014. - С. 87.*

10. Коробчанська А.Б. Вплив солей важких металів на морфологічну перебудову нижньої щелепи та зубів/ А.Б. Коробчанська, А.М.Романюк, О.К.Романюк // *Українські медичні вісті. -2014. – Т.11, №.1-4, Матеріали ХУ конгресу СФУЛТ, 16-18 жовтня 2014.–С.339.*

11.Романюк А.Н. Морфологическая диагностика нарушений роста и формообразования зубочелюстной системы под влиянием солей тяжелых металлов / А.Н.Романюк, А.Б.Коробчанская, С.А. Романюк // *Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время: Сб.научн.труд. Всероссийской конференции, посвященной 155*

летию кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, г. С-Петербург, Россия, 18 апр.2014г.– СПб.:ВМедА, 2014 –С.197-198.

12. Kuzenko Y., Romanyuk A., Logvinova H., Korobchanskaj A. Periodontal DNA changes under the influence of Cr6+ study by infrared spectrophotometry / Y. Kuzenko, A.Romanyuk, H.Logvinova, A. Korobchanskaj // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей II Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 16-18 квітня 2014 р. / Відп. за вип. М.В. Погорелов. - Суми : СумДУ, 2014. - С. 175.

13. Коробчанська А.Б. Експресія білків S100 в остеогенетичних клітинах нижньої щелепи після впливу на організм солей важких металів / А.Б. Коробчанська // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 23-24 квітня 2015 р. / - Суми : СумДУ, 2015. - С. 197.

14. Коробчанська Г.Б. Застосування осейн-гідроксиапатитного комплексу для корекції морфологічних змін у нижній щелепі після впливу на організм солей важких металів/ Г.Б. Коробчанська // Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я: збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 26-27 березня 2015 р. / - Запоріжжя, 2015. - С. 18.

В И С Н О В К И

У дисертації дано теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, щодо встановлення особливостей морфогенезу нижньої щелепи та різця у тварин статевозрілого віку за умов впливу на організм солей важких металів. Показана можливість корекції виявлених змін у досліджуваних органах зубощелепної системи за допомогою осеїн-гідроксиапатитного комплексу

1. Морфогенез нижньої щелепи та різця інтактних щурів статевозрілого віку та контрольних тварин, які вживали осеїн-гідроксиапатитний комплекс для корекції, характеризується стабільністю ростових та формоутворювальних процесів у кістковій та хрящовій тканинах, а також дентині різця. Достовірної різниці в остеометричних, гістоморфометричних показниках не виявлено. Мінеральний компонент досліджуваних органів, їх макро- та мікроелементний склад має подібні величини з вмісту води, органічних та неорганічних речовин, концентрації кальцію, натрію, цинку, заліза, міді, марганцю, свинцю, хрому. Осеїн-гідроксиапатитний комплекс не впливає на процеси остео- та дентиногенезу у контрольних тварин

2. Органометричні, гістоморфометричні показники, хімічний склад нижньої щелепи та різця за умов дії на організм солей важких металів засвідчують розвиток глибоких та стійких структурних змін, які характеризуються гальмуванням росту досліджуваних органів, розвитком резорбтивних процесів у кістковій тканині, зниженням мінералізації, збідненням неорганічного матриксу макро- та мікроелементами. Після місячного експерименту пригнічення росту нижньої щелепи та різця складає 5,02% - 8,58% ($p < 0,05$). У виростковому хрящі розвиваються негативні морфологічні зміни: порушується зональна будова, пригнічується проліферативна активність хондроцитів, ширина хряща та окремих його зон зменшується на 4,80%-

9,77% ($p < 0,05$). У різці пригнічення дентиногенезу проявляється зниженням проліферативної активності одонтобластів, звуження шару дентину та пре дентину на 10,05% -16,30% ($p < 0,05$).

3. Особливості морфогенезу нижньої щелепи та різця піддослідних тварин у відновний період після припинення вживання солей важких металів характеризуються ознаками збереження пригнічення ростових процесів та гальмування дентиногенезу, проявами деструктивних та резорбтивних змін у кістковій та хрящовій тканинах, дентині різця. Усі ці зміни перебігають на тлі глибоких порушень мінерального обміну з явищами збіднення кристалічної решітки гідроксиапатиту іонами кальцію та остеотропного мікроелементу – цинку на 8,26% - 14,88% ($p < 0,05$), з одночасним заміщенням цих елементів катіонами солей важких металів свинцем, хромом, залізом, марганцем, міддю. Навіть двохмісячний термін реадаптації після припинення експерименту характеризується відмінністю в елементному складі у межах 4,17% -10,25% ($p < 0,05$) для цинку та кальцію та 8,78%-20,53% ($p < 0,05$) для інших іонів солей важких металів.

4. Встановлено, що одним із морфогенетичних механізмів порушення osteo- та дентиногенезу, гальмування кісткоутворювальних процесів у нижній щелепі, порушення мінералізації кісткової тканини та дентину під впливом солей важких металів є пригнічення експресії остеогенними клітинами групи білків S100.

5. Застосування корегуючої терапії осеїн-гідроксиапатитним комплексом експериментальним тваринам, які знаходилися в умовах комбінованої дії на організм солей важких металів призводило до оптимізації морфогенезу нижньої щелепи та різця. Osteo- та гістоморфометричні показники, макро- та мікроелементний склад характеризувалися зменшенням різниці з інтактними тваринами, яка складала по окремих показниках від 2,87% ($p \geq 0,05$) до 16,32% ($p < 0,05$). Одночасно гістоструктура досліджуваних органів не набувала повної

нормалізації будови кісткової та хрящової тканин, а також дентину різця.

6. Особливості росту, морфологічних змін та мінерального складу нижньої щелепи та різця піддослідних тварин у відновний період після припинення комбінованої дії солей важких металів та застосування корегуючої терапії осейн-гідроксиапатитним комплексом характеризувалися ознаками зменшення негативних проявів порушеного морфогенезу досліджуваних органів зубощелепної системи. Реадаптація тварин упродовж 15, 30, 60 діб супроводжувалася поступовим зменшенням різниці з контролем досліджуваних показників остеометрії, морфометрії виросткового хряща, дентину різця, мікро- та мікроелементного складу. На закінчення спостереження після двохмісячного періоду реадаптації відмінність більшості досліджуваних параметрів була недостовірною у порівнянні з контролем.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані нами результати особливостей морфогенезу нижньої щелепи та різця експериментальних тварин за умов впливу на організм солей важких металів та корекції виявлених змін можна використовувати при вивченні відповідних розділів навчального матеріалу на кафедрах нормальної анатомії, гістології, патологічної анатомії, гігієни з екологією, стоматологічних кафедрах, а також у науковій роботі цих кафедр.

2. Результати морфологічного дослідження можна використовувати у стоматологічних клініках як теоретичне обґрунтування для розроблення відповідних профілактичних і лікувальних заходів, спрямованих на попередження негативних змін у твердих тканинах зубощелепної системи, які розвиваються за умов впливу на організм хімічних ксенобіотиків особливо в екологічно забруднених регіонах.

3. Визначення експресії групи білків S100 в остеогенетичних клітинах може слугувати маркером деструктивних змін у кістковій тканині під впливом дії на організм негативних чинників.

4. Осейн-гідроксиапатитний комплекс може бути корисним до використання для корекції змін морфологічної будови та хімічного складу кісткової тканини нижньої щелепи та різця як за умов впливу на організм комбінації солей важких металів, які викликають порушення мінерального балансу та гістологічної перебудови у досліджуваних органах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авцын А. П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Альбицкая Ю. Н. Биохимические показатели ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом под воздействием комбинированного магнитно–лазерного излучения / Ю. Н. Альбицкая, Н. В. Булкина, А. Ю. Кропотина, Ю. Л. Осипова, О. Ю. Гусева, Н. А. Вулах, // *Фундаментальные исследования*. – 2009. – №7. – С. 56–57.
3. Андреева О. В. Некоторые показатели гистоморфометрии резца нижней челюсти белых крыс различного возраста при введении им глюкокортикоидов и бисфосфоната «Зомета» / О. В. Андреева // *Український морфологічний альманах*. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 152 - 154.
4. Андрусишина И.Н. Морфофункциональные изменения сперматогенеза при воздействии свинца и кадмия на самцов белых крыс / И.Н. Андрусишина // *Сучасні проблеми токсикології*. – 1999. – №2. – С. 34 – 37.
5. Антонидин Б. В. Вікові особливості розподілу елементів групи кальцію в емалі зубів / Б. В. Антонидин // *Вісник стоматології*. – 1997. – № 3. – С. 446–447.
6. Антонова Ю.А. Тяжёлые металлы в городских почвах / Ю.А. Антонова, М.А. Сафонова // *Фундаментальные исследования*. - 2007. - № 11 - С. 43 - 44.
7. Апихтіна О.Л. Вазотоксична дія свинцю: роль порушень в системі оксиду азоту / О.Л. Апихтіна, А.В. Коцюруба, Ю.П. Коркач // *Український журнал з проблем медицини праці*. – 2007. – № 3(11). – С. 56 – 62.
8. Артамонова В.Г. Профессиональные болезни: учеб. [для студентов мед. вузов] / В.Г. Артамонова, Н.А. Мухин. – [4-е изд.]. – Москва: Медицина, 2006. – 479 с.
9. Архіпова Г.І. Вплив надлишкового вмісту важких металів у питній воді на організм людини / Г.І. Архіпова, Т.О. Мудрак, Д.В. Завертана // *Вісник*

НАУ. – 2010. – № 1. – С. 232 – 235.

10. Бебешко В. Г. Особливості складу твердих тканин зубів людей, які зазнали впливу малих доз іонізуючого опромінювання / В. Г. Бебешко, Л. В. Завербна, Л. О. Дарчук // Вісник стоматології. – 2009. – № 2. – С. 11–16.

11. Беда В.И. Особенности минерального состава эмали при патологической стираемости твердых тканей зубов человека / В. И. Беда // Современная стоматология. – 2001. – № 2. – С. 70–72.

12. Бёккельман И. Нейротоксические эффекты многолетней экспозиции свинцом / И. Бёккельман, Э. Пфистер // Медицина труда. – 2001. – № 5. – С. 22 – 25.

13. Беленова И. А. Индивидуальная профилактика кариеса у взрослых: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / И. А. Беленова. Воронеж, – 2010. – 20 с.

14. Белоцерковский В.П. Химический состав скелета и некоторые аспекты морфогенеза костных клеток при свинцовой интоксикации и её анти-оксидантной коррекции / В.П. Белоцерковский, В.С. Пикалюк, А.С. Шумский // Таврический медико-биологический вестник. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 66 – 69.

15. Білоклицька Г. Ф. Структурна характеристика твердих тканин зубів при гіперестезії дентину, що виникла на фоні захворювань парадонту / Г. Ф. Білоклицька, О.В. Копчак // Український медичний часопис. – 2004. – № 6 (44). – С. 67–72.

16. Боровский Е. В. Биология полости рта / Е. В. Боровский. М. : медицина, 1991. – 300 с.

17. Боровский Е. В. Биология полости рта. / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – Н. Новгород: НГМА, 2001. – 304 с.

18. Боровский Е. В. Кариес зубов: препарирование и пломбирование / Е. В. Боровский. – М. : АО "Стоматология", 2001. – 144 с.

19. Бульбук О. І. Лікування хворих із розцементуваннями незнімних

- конструкцій зубних протезів / О. І. Бульбук, М. М. Рожко // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т.11, №1. – С.90–93.
20. Бульбук О. І. Спосіб покращання міцності фіксації незнімних конструкцій зубних протезів, опорою яких є металеві куксові вкладки / О. І. Бульбук // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т.10, №1. – С. 29–32.
21. Быков В. Л. Гистология и эмбриология полости рта человека: [учебное пособие для студентов стомат. факультетов медицинских вузов] / В. Л. Быков. – 2-е изд., испр. – СПб.: Спец. лит., 1999. – 247 с.
22. Валеева И.Х. О механизме пролиферации гепатоцитов, индуцированной нитратом свинца / И.Х. Валеева, А.А. Гумерова, А.П. Киясов // Казанский медицинский журнал. – 2000. – Т.81, № 3. – С.195 – 197.
23. Вивчення вмісту кальцію і фосфору у твердих тканинах інтактних та депульпованих зубів з різним терміном видалення пульпи / О. А. Удод, І. О. Трубка, А. Г. Піляєва [и др.] // Стоматологічні новини. – 2001. – Вип. 1. – С. 97 - 101.
24. Висоцька Г.В. Вплив солей важких металів на хроноритми фібринолізу та необмеженого протеолізу в тканинах нирок та печінки / Г.В. Висоцька // Буковинський медичний вісник. - 2006. - Т.10, № 4. - С.22 - 24.
25. Влияние микроэлементов на структурный и функциональный статус яичников в эксперименте / С.В. Лебедев, Е.С. Барышева, В.С. Полякова Н.В. Малышева // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4. – С. 75.
26. Вміст цинку в панкреатичних острівцях і гіпокампі при дії фізіологічних і надзвичайних подразників / В.А. Єщенко, В.Д. Бовт, М.М. Малько [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2001. – № 2. – С. 66 – 69.
27. Волкогон А.Д. Морфологічні перетворення легеневої тканини в умовах вживання солей важких металів / А.Д. Волкогон // Морфология. – 2009. – Т. III, № 2. – С. 17 – 23.
28. Волкогон А.Д. Особливості токсичної дії солей важких металів на легеневу тканину та шляхи корекції виявлених змін / А.Д. Волкогон //

Актуальні проблеми функціональної морфології: наук.-практ. конф., 10 – 12 вересня 2009 р.: тези доп. – Полтава, 2009. – С. 22.

29. Волошин В. Н. Рентгеноструктурное исследование биоминералов нижней челюсти белых крыс различного возраста при введении глюкокортикоидов и бисфосфоната «Зомета» / В. Н. Волошин, О. В. Андреева // Украинський медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 190 - 192.

30. Гайко Г.В. Вплив комплексного препарату вітаміну D₃ „Кальмівід” на метаболізм і структурну організацію кісткової тканини при гіпокінезії / Г.В. Гайко, Л.І. Апуховська, А.Т. Бруско // Український морфологічний альманах. –2006. – Т.4, №1. – С. 13-18.

31. Гасюк А. П. Морфо- та гістогенез основних стоматологічних захворювань / А. П. Гасюк, В. І. Шепітько, В. М. Ждан. – Полтава, 2008. – 94 с.

32. Гасюк А. П. Фило–онтогенетическая дифференцировка зубочелюстной системы / В.Н. Ждан, А.П. Гасюк, Л.Г. Николенко// Світ медицини та біології. – 2007. – № 2. – С. 80–89.

33. Гемонов В. В. Развитие и строение органов ротовой полости и зубов / В. В. Гемонов, Э. Н. Лаврова, Л. И. Фалин. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 256 с.

34. Герасименко Т.И. Оценка комбинированного действия бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк. Экспериментальное исследование / Т.И. Герасименко, С.Г. Домнин, О.Ф. Рослый // Медицина труда и пром. экол. – 2000. – № 8. – С. 36–39.

35. Гістологія, цитологія та ембріологія органів ротової порожнини / [Кашенко С. А., Бобришева І. В., Моїсеєва М. І., Захаров О. О.]. – Луганськ: ТОВ «Прес-експрес», 2011. – 128 с.

36. Гістоморфометричні особливості реакції довгих кісток скелета в умовах споживання солей важких металів / О.М. Гортинська, Л.І. Карпенко, О.С. Моїсеєнко [та ін.] // Вісник наукових досліджень. - 2006. - № 3. -С. 121 –

123.

37. Главацька В. І. Вміст свинцю у молочних зубах дітей промислового міста/ В. І. Главацька // Довкілля і здоров'я.– 2001. – № 3. – С. 54–56.

38. Гнатюк М.С. Структурна гетерогенність міоцитів м'язової оболонки тонкої кишки / М.С. Гнатюк, Л.Т. Виклюк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 44.

39. Гнатюк М.С. Структурно-функціональні зміни в товстій кишці при дії на організм ацетату свинцю / М.С. Гнатюк, Л.Н. Рибіцька, В.В.Франчук // Матеріали Всеукраїнської конференції "Довкілля і здоров'я". – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 39 – 40.

40. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія та гематологія. – 2000. – №1. – С.17 – 20.

41. Гончаренко А. С. Стоматологический статус детей, страдающих витамин–Б–резистентным рахитом /А.С. Гончаренко // Российский стоматологический журнал. – 2006. – №3. – С. 47.

42. Гончарук Є.Г. Експериментальне вивчення механізму комбінованої дії на організм іонізуючого опромінення, пестицидів, нітратів, солей свинцю та кадмію / Є.Г. Гончарук, В.Г. Бардов, А.П. Картиш. // Лікарська справа. – 1995. –№5-6. – С. 7-12.

43. Гордієнко В.В. Віковий профіль токсикологічних і патоморфологічних змін в організмі щурів за тривалої дії малих доз свинцю ацетату / В.В. Гордієнко, І.С. Давиденко // Клінічна та експериментальна пато-логія. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 32 – 36.

44. Гортинська О.М. Зміни паросткового росту кісток при дії на організм загальної гіпоксії, солей важких металів та радіації і їх корекція препаратом " Кальцій ДЗ" / О.М. Гортинська // Вісник СумДУ. – 2005. – № 3 (75). – С. 26 – 29.

45. Гістоморфометричні особливості реакції довгих кісток скелета в умовах споживання солей важких металів / О.М. Гортинська, Л.І. Карпенко,

О.С.Мойсеєнко, К.А. Романюк [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2006. – №3. – С. 121 – 123.

46. Грабовська О. С. Вплив хелатної сполуки хрому на показники обміну білків крові лактуючих вівцематок / О. С. Грабовська, С. В. Кочетов, П. В. Стапай, В. В. Гавриляк, Н. М. Параняк, К. О. Тис // Науково–технічний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – 2005. – Вип. 6, № 2. – С. 56–59.

47. Гринцова Н. Б. Динаміка ультраструктурних змін нейронів кори головного мозку щурів в умовах дії на організм солей важких металів / Н. Б. Гринцова // Вісник морфології. – 2009. – №15(1). – С. 75 – 78.

48. Гринцова Н.Б. Особливості морфологічних змін клітин головного мозку щурів в умовах дії на організм солей важких металів / Н.Б. Гринцова, Л.І. Карпенко, А.М. Романюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, №3. – С. 43 – 45.

49. Гуревич М.А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомео-стаза: роль моонитратов и проблемы цитопротекции / М.А. Гуревич, Н.В. Стуров // Трудный пациент. – 2006. – №3. – С. 23 – 29.

50. Дедух Н. В. Скелетные ткани. Руководство по гистологии / Н. В. Дедух, Е. Я. Панков. – СПб.: СпецЛит, 2001. - Том 1. – С. 284 - 327.

51. Денисов-Никольский Ю. И. Морфологическая характеристика минеральной фазы кости / Ю. И. Денисов-Никольский, А. А. Докторов, И. В. Матвейчук // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1990. – Том IX. – № 6. – С. 614 - 616.

52. Дитко В. Особливості хімічного складу міокарду в умовах вживання солей важких металів / В. Дитко, В. Студент // Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини: науково-практич. конф., 19 – 21 квітня 2006 р.: тези допов. – Суми, 2006. – С. 45 – 46.

53. Довганюк Л.І. Патогенетичні механізми порушень функції нирок при комбінованій дії на організм хлористих сполук важких металів, зовнішнього та інкорпорованого іонізуючого опромінення: Автореф. дис. канд. мед. наук

/ Тернопіль, 2002. - 20 с.

54. Доповідь про стан навколишнього природного середовища в Сумській області у 2000 році. – Суми: Видавництво «Джерело», 2001. - 178с.

55. Заболотная И. И. Некоторые данные по стоматологической заболеваемости у рабочих Лисичанского стекольного завода / И. И. Заболотная // Вопросы реконструктивной стоматологии. – 2000. – Вып. 2. – С. 36–39.

56. Заболотная И. И. Состояние органов полости рта у рабочих стекольного производства (обзор литературы) / И. И. Заболотная // Вопросы реконструктивной стоматологии. – 2002. – Вып. 3. – С. 45–51.

57. Закономірності вільно радикального окислення та енергетичного обміну в життєво важливих органах експериментальних тварин при тривалій поєднаній дії малих доз іонізуючої радіації та хімічних забруднювачів ґрунту / М.М. Коршун, Н.А. Колесова, І.І. Ткаченко [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – №1. – С. 32 – 38.

58. Захлебаєва В.В. Морфофункціональні зміни печінки тварин за дії іонізуючого випромінювання і солей важких металів / В.В. Захлебаєва // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, №3. – С. 66 – 69.

59. Зербіно Д.Д. Свинець: ураження судинної системи / Д.Д.Зербіно, Т.М. Соломенчук // Український медичний часопис. — 2002. — N 2. — С. 79-83.

60. Зинченко С. В. Обоснование эффективных методов профилактики кариеса зубов у лиц преклонного возраста : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 14.01.22 «Стоматология» / С. В. Зинченко. – Пермь, 2008 – 20 с.

61. Експериментальне вивчення механізмів комбінованої дії малих доз пестицидів, нітратів, солей свинцю та кадмію / М.М. Коршун, Н.А. Колесова, М.І. Веремій [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – №3. – С. 46 – 50.

62. Каваре В.І. Морфометрія епіфізарного хряща довгих кісток тварин в

- умовах екологічного забруднення / В.І. Каваре, М.В. Погорелов, Л.І. Кіптенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 171 – 172.
63. Калашніков Д. В. Результати електроодонтодіагностики зубів у осіб з інтактними зубними рядами / Д. В. Калашніков, М. Д. Король, М. М. Малюченко // Проблеми екології та медицини. – 2004. – Т. 8, № 5–6. – С. 19–21.
64. Кармалицький В. А. Ізоморфні заміщення кальцію та стронцію на лужні елементи та Y(Bi) у структурі апатиту : автореф. дис... канд. хім. наук: 02.00.01 / В. А. Кармалицький. – Донецьк, 2003. – 17 с.
65. Каширина Н.К. Морфофункціональне состояние коры надпочечников при хронической интоксикации солями свинца и в условиях фармакологического коррегирования антиоксидантом / Н.К. Каширина, Н.Ю. Андыбура // Таврический медико-биологический вестник. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 98 – 101.
66. Каширина Н.К. Морфофункціональні змієнення щитовидної залузи при хронической интоксикации организма соединениями свинца / Н.К. Каширина, Й.А. Дем'яненко // Таврический медикобиологический вестник. – 2002. – Т. 5, № 3. С.102 – 103.
67. Каширина Н.К. Состояние поджелудочной железы при хронической свинцовой интоксикации / Н.К. Каширина, О.В. Степанова // Biomedical and Biosocial Antropology. – 2004. – №2. – С. 156 – 157.
68. Каширина Н.К. Гисторадиографическое исследование семенников при кумуляции соединений свинца / Н.К. Каширина, Т.Е. Нарбутова // Таврический медико-биологический вестник. – 2002. – Т.5, №3. – С. 104 – 105.
69. Киреева Ю.В. Морфологические изменения печени при интоксикации свинцом / Ю.В. Киреева О.С. Шубина // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 1. – С. 104.
70. Китель В. В. Развитие нижней челюсти белых крыс в пренатальном и

- раннем постнатальном остеогенезе [Электронный ресурс] / В. В. Кителъ // Медицинский журнал: рецензируемый научно-практический журнал / учредитель: Белорусский государственный медицинский университет. – 2006. – № 3. – С. 54 - 56.
71. Кича Д. И. Профессиональная патология зубов и полости рта: учебно–методическое пособие, / Кича Д.И., Максименко Л.В., Гурова А.И., Каплан Б.М. – М. : Изд–во РУДН, 2001. – 59 с.
72. Кодола Н. А. Микроэлементы в профилактике кариеса зубов / Кодола Н. А. – К. : Здоров'я, 1979. – 160 с.
73. Ковешников В. Г. Скелетные ткани: хрящевая ткань, костная ткань / В. Г. Ковешников, М. Х. Абакаров, В. И. Лузин. - Луганск: Изд-во Луганского госмедуниверситета, 2000. – 154 с.
74. Ковешников В. Г. Зональное строение эпифизарного хряща / В. Г. Ковешников // Антропогенетика, антропология, спорт. – Винница, 1980. – Том 2. – С. 251 - 252.
75. Костюк І.Ф. Професійні хвороби / І.Ф. Костюк, В.А Капустник // К.: Факт, 2005. – С. 416.
76. Костиленко Ю.П. Структура зубной эмали/ Ю.П.Костиленко, И.В.Бойко // Стоматология, 2005.-Т.84,-№5. – С.29-31.
77. Кравець В.В. Реадаптаційні можливості тонкої кишки за умов тривалого споживання солей важких металів/В.В.Кравець// Вісник морфології. – 2009. –№ 15(2). – С. 297 – 300.
78. Кравець О.В. Динаміка морфологічних та морфометричних змін підшлункової залози за умов техногенних мікроелементозів / О.В. Кравець // Вісник морфології. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 4 – 7.
79. Кравець О.В. Зміни ультраструктури клітин острівців Лангерганса під впливом солей важких металів / О.В. Кравець // Світ медицини та біології. – 2008. – № 2. – С. 100 – 101.
80. Кузенко Є. В. Морфологічні зміни анамелобластів при комбінованому впливі солей важких металів / Є. В. Кузенко // Дитячий стоматології сучасні

наукові дослідження: матеріали регіональної науково – практичної конференції, присвяченої 15 – річчю Сумської філії кафедри стоматології, терапевтичної та дитячої стоматології ХМАПО 20 05 2010р. – Суми, 2010. – С.29-30.

81. Кузьмина Э. М. Профилактика стоматологических заболеваний / Кузьмина Э. М. – М., 2003.– 205 с.

82. Курякина Н. В. Кариес и некариозные поражения твердых тканей зубов / Н. В. Курякина С. И. Морозова.– СПб.: ООО «МЕД издательство», 2005. – 57с.

83. Куцевляк В.Ф., Лахтін Ю.В. Макроскопічні і морфометричні зміни в зубоальвеолярних блоках нижньої щелепи щурів при дії комбінації солей важких металів/ В.Ф.Куцевляк, Ю.В.Лахтін // Український морфологічний альманах. - 2010. - Т. 8, № 3. - С. 69-71.

84. Лахтін Ю.В. Оцінка ступеня впливу надлишку солей важких металів довкілля на виникнення основних стоматологічних захворювань / Ю.В.Лахтін // Вісник Сумського державного університету. Серія: Медицина. - 2012. - № 1. - С.150-154.

85. Лахтин Ю. В. Гистоморфометрические изменения в альвеолярном отростке челюстей крыс под действием солей тяжелых металлов и протекцией альфа-липоевой кислоты/ Ю.В.Лахтин// Вісник проблем біології і медицини. 2012. - Вип.4-Т.2(97). – С.243-247.

86. Лахтін Ю.В. Оцінка ступеня впливу надлишку солей важких металів довкілля на виникнення основних стоматологічних захворювань/Ю.В.Лахтін // Вісник Сумського державного університету. Серія: Медицина. - 2012. - № 1. - С.150-154.

87. Левченко Н. В. Влияние применения циклофосфана и циклоферона на структурно-функциональное состояние мышечковых хрящей нижней челюсти крыс разного возраста / Н. В. Левченко // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 105 - 107.

88. Левченко Н.В. Возрастные особенности химического состава нижней

- челюсти белых крыс после введения им циклоферона / Н. В. Левченко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2012. – Том. 7, № 2. – С. 92 - 95.
89. Леонтьев В. К. К вопросу о механизме $\text{Ca}^{2+} \leftrightarrow \text{Mg}^{2+}$ взаимодействия в эмали зубов / В. К. Леонтьев, М. В. Ганзина, // Стоматология. – 2002. – № 6. – С. 4–6.
90. Луговской С.П. Морфофункциональные изменения островкового аппарата поджелудочной железы у крыс разного возраста при длительном воздействии малых доз свинца / С.П. Луговской // Проблемы, старения и долголетия. – 2004. – Т. 13, № 2. – С. 139 – 149
91. Луговской С.П. Механизмы биологического действия свинца на пищеварительную систему / С.П. Луговской, Л.А. Легкоступ // Сучасні проблеми токсикології. – 2002. – №2. – С. 45 – 50.
92. Луговський С.П. Морфофункціональна характеристика головного мозку щурів при хронічному впливі на організм малих доз свинцю / С.П. Луговський // Сучасні проблеми токсикології. – 2005. – № 3. – С. 36 – 43.
93. Луговський С.П. Гістоморфологічна характеристика гемосидерозу при експериментальній свинцевій інтоксикації / С.П. Луговський // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2009. – № 2 (16). – 124 – 132.
94. Лузин В. И. Возрастные особенности прочности нижней челюсти белых крыс при введении производных барбитуровой кислоты / В. И. Лузин, А. В. Носкова // Макро- и микроморфология: межвузовский сборник научных работ. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2011. – С. 136 - 141.
95. Лузин В.И. Формообразование нижней челюсти у белых крыс после длительной ингаляции парами толуола / В.И.Лузин, Д.А.Луговсков, А.Н.Скоробогатов // Український морфологічний альманах. – 2011. - Том 9, № 2. – С. 43-46.
96. Лузин В. И. Макро – микроэлементный состав нижней челюсти половозрелых крыс при имплантации в большеберцовую кость биогенного гидроксилпатита, насыщенного солями железа в различных

концентрациях/ В.И.Лузин, В.Н.Морозов// Вісник проблем біології і медицини. 2012. - Вип.3-Т.1(94). – С.145-149.

97. Лузин В. И. Особенности прочности нижней челюсти белых крыс разного возраста при введении циклоферона / В. И. Лузин, Н. В. Левченко // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 135 - 137.

98. Лузин В.И. Рентгеноструктурное исследование биоминералов кости и дентина резца нижней челюсти белых крыс различного возраста после введения им циклофосфана / В. И. Лузин, Н. В. Левченко // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 177 - 180.

99. Луковникова Л.В. Металлы в окружающей среде, проблемы мониторинга / Л.В. Луковникова, А.Д. Фролова, Н.П. Чекунова // Эфферентная терапия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 74 – 79.

100. Мазур І. П. Вплив вікового фактора на структурно-функціональну організацію кісткової тканини зубощелепної системи щурів (експериментальне дослідження) / І. П. Мазур, В. І. Лузін, А. Т. Бруско // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2006. – № 1. – С. 28 - 34.

101. Макро- та мікроелементи (обмін, патологія та методи визначення): монографія / [М. В. Погорелов, В. І. Бумейстер, Г. Ф. Ткач, С. Д. Бончев та ін.]. – Суми: Вид-во СумДУ, 2010. – 147 с.

102. Макар Б.Г. Зміни кісткової системи за умов дегідратації та впливу солей важких металів / Б.Г. Макар, Б.Ю. Банул // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 91 – 94.

103. Матвійчук О. Я. Оклюзійні порушення як одна з першопричин виникнення некаріозних пришийкових уражень / О. Я. Матвійчук // Вісник стоматології. – 2005. – №1. – С. 32–34.

104. Міжнародна ветеринарна анатомічна номенклатура / [Хомич В. Т., Левчук В. С., Горальський Л. П. та ін.]; за ред. В. Т. Хомича. – К. «Полісся», 2005. – 388 с.

105. Моїсеєнко О.С. Морфофункціональні зміни та реадaptaційні перетворення кісток скелета при термічному ураженні в умовах впливу на

організм солей важких металів у різні вікові періоди (анатомо-експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 „Нормальна анатомія” / О.С. Моїсеєнко. – Харків, 2006. – 17 с.

106. Москаленко Р.А. Морфогенез щитоподібної залози в умовах впливу модельованого мікроелементозу та корекції його впливу глутаргіном / Р.А. Москаленко // Вісник СумДУ, серія Медицина. - 2010. - Т. 1, № 1. - С. 31 - 38.

107. Москаленко Р.А. Хімічний гомеостаз щитоподібної залози під впливом модельованого мікроелементозу / Р.А. Москаленко // Морфологія. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 15 – 19.

108. Москаленко Ю.В. Особливості становлення морфологічного гомеостазу сім'яників статевонезрілих щурів / Ю.В. Москаленко ; Наук. кер. А.М. Романюк // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 10-12 квітня 2013 р. / Відп. за вип. М.В. Погорєлов. — Суми : СумДУ, 2013. — С. 77-78.

109. Москаленко Ю.В. Розвиток та становлення структурно-функціонального гомеостазу сім'яників у ранньому постнатальному онтогенезі в умовах впливу солей важких металів та корекції І-карнітином / Ю.В. Москаленко // Український морфологічний альманах. – 2014. –Т.7,№2 – С.23-32.

110. Мудрый И.В. Влияние химического загрязнения почвы на здоровье населения / И.В. Мудрый // Гигиена и санитария. – 2008. – № 4. – С. 32 – 37.

111. Мудрый И.В. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм (обзор литературы) / И.В. Мудрый, Т.К. Короленко // Лікарська справа. — 2002. — N 5-6. — С. 6-10.

112. Назарук Р. М. Комплекс лікувально–профілактичних заходів при ураженні твердих тканини зубів у дітей, які мешкають в екологічно несприятливих районах // Галицький лікарський вісник. – 2007. – Т.14, № 4.

– С. 68–70.

113. Наказ № 887 від 30. 11. 2009, Про затвердження методичних рекомендацій "Біопротекція розвитку екозалежної патології у критичних верствах населення індустриальних міст" Міністерство охорони здоров'я України

114. Новаковская С.А. Особенности структурно-функциональной организации щитовидной железы и стенки тонкой кишки при хроническом действии солей свинца / С.А. Новаковская, О.А. Манеева // Ксенобиотики и живые системы: Материалы III международной научной конференции, 22 – 24 октября 2008 г.: тезисы докл. – Минск, 2008. – С. 109 – 111.

115. Новицкая И. К. Влияние электрофоретических зубных щеток «Габитус» и зубных паст «Дента» на включение ^{45}Ca в минерализованные ткани белых крыс / И. К. Новицкая, К. Н. Косенко, Р. П. Подорожная, О. Э. Кнава // Современная стоматология. – 2002. – № 4. – С. 98–100.

116. Новицкая И. К. Метод направленной минерализации зубов при ортодонтическом лечении брекет–системой / И. К. Новицкая, К. Н. Косенко, Й. М. Репужинский // Український стоматологічний альманах. – 2001. – №6. – С. 100.

117. Новицкая И. К. Экспериментальное обоснование способа регуляции минерального обмена в эмали зубов / И. К. Новицкая, К. Н. Косенко, Т. П. Терешина // Вісник стоматології. – 2000. – № 5. – С. 10–11.

118. О "зонах усиленного роста" в развивающейся нижней челюсти крыс / А. С. Григорьян, В. В. Паникаровский, Г. М. Коробейникова [и др.] // Стоматология. – 1974. – № 5. – С. 6 - 9.

119. О расчетной схеме нижней челюсти человека как объекта исследования в биомеханике / А. Н. Чуйко, И. Н. Матрос-Таранец, В. Е. Вовк [и др.] // Стоматология. – 2008. – № 11. – С. 50 - 55.

120. Онисько Р.М. Анатомічні особливості будови відділів тонкої кишки щура в нормі / Р.М. Онисько // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – Т. 9, № 4 (28). – С. 109 – 111.

121. Паранько Н.М. Роль тяжелых металлов в возникновении репродуктивных нарушений / Н.М. Паранько, Э.Н. Белицкая, Т.Д. Землякова // Гигиена и санитария. — 2002. — N 1. — С. 28-30.
122. Патутин В.Н. Особенности репродуктивной функции у женщин контактирующих со свинцом в условиях производства / В.Н. Патутин, Д.Ф. Костючек // Журнал акушерства и женских болезней. — 2001. — N 2. — С. 47-49.
123. Пентюк А.А. Поражение печени ксенобиотиками / А.А. Пентюк, Л.В. Мороз, О.В. Паламарчук // Современные проблемы токсикологии. — 2001. — № 2. — С. 8 – 16.
124. Петришен О.І. Структурна перебудова нирок за умов поєднаної дії солей алюмінію, свинцю та стресу на фоні гіпофункції шишкоподібної залози / О.І. Петришен // Буковинський медичний вісник. — 2006. — Т. 10, №4. — С. 122 – 124.
125. Пикалюк В.С. Вікові біомеханічні параметри скелету щурів під впливом екоантропогенних факторів різної етіології та інтенсивності / В.С. Пикалюк, В.Є. Лавринюк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2006. — № 2. — С. 48 – 51.
126. Пикалюк В.С. Пренатальный остеогенез при интоксикации материнского организма солями свинца и возможности терапевтической коррекции / В.С. Пикалюк, В.П. Белоцерковский // Вісник проблем біології і медицини. — Полтава. — 2006. — Вип. 2. — С. 139 – 141.
127. Погорелов М.В. Ріст, будова та формоутворення кісток скелета під впливом загального опромінення та солей важких металів (анатомо-експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.01 „Нормальна анатомія” / М.В. Погорелов. — Сімферополь, 2005. — 22 с.
128. Погорелова О.С. Вплив на структурну перебудову міокарда щурів зрілого віку різної комбінації солей важких металів / О.С. Погорелова // Морфология. — 2007. — Т.І, №4. — С.70 – 75.

129. Погорелова О.С. Структурно-метаболичні зміни сердець щурів різного віку в нормі та в умовах експериментальних мікроелементозів / Погорелова О.С. // Морфологія. – 2008. – Т.ІІ, №2. – С. 47 – 55.
130. Подолян С.К. Вплив хлористих сполук важких металів (талію, свинцю, кадмію, ртуті) на систему регуляції агрегатного стану крові і тканинний фіброліз: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. / Київ, 1999. – 18с.
131. Поліщук А.П. Патологічні зміни тонкої кишки при есенціальній гіпертензії та їх роль в розвитку захворювання / А.П. Поліщук // Вісник наукових досліджень. – 2007. – Т.49, №4. – С. 50 – 52.
132. Полякова А.Н. Адаптационные изменения в организме при воздействии малых доз свинца / А.Н. Полякова, В.Л. Стародумов, Н.Б. Данисова // Физиол. механ. природ. адапт.: Тез. докл. 3-го Всерос. междунар. симп., Иваново, 27 июня–1 июля, 1999. – 1999. – С. 125–126.
133. Привалова Л. И. Свинец в среде обитания как фактор риска для здоровья населения / Л. И. Привалова, Б. А. Кацнельсон, В. Б. Гурвич, О. Л. Малых, С. А. Воронин, А. П. Маршалкин, А. А. Кошелева, А. В. Поровицина // Российский химический журнал (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). – 2004. – № 2. – С.88–83.
134. Пути снижения перехода радионуклидов в сельскохозяйственную продукцию на загрязненных радионуклидами землях : материалы международной конф. «Радиоактивность при ядерных взрывах и авариях» (Москва, 24–26 апр. 2000 г.) / Гидрометеоздат. – 2000. – 166 с.
135. Ревич Б.А. Химические вещества в окружающей среде городов России: опасность для здоровья населения и перспективы профилактики / Б.А. Ревич // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2002. – №9. – С.45-50.
136. Рибіцька Л.Н. Кількісний аналіз структурної перебудови судин товстої кишки в разі токсичного коліту, коригованого олігопептидними препаратами // Л.Н. Рибіцька / Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2003. – Вип. 33. – С. 152 – 157.

137. Розанов В.А. Нейротоксичность свинца в детском возрасте: эпидемиологические, клинические и нейрохимические аспекты / В.А. Розанов // Український медичний часопис. — 2000. — N 5. — С. 9-16.
138. Романюк А.М. Морфологічні особливості реакції кісток скелета у молодому віці під впливом несприятливих ендо- та екзогенних чинників / А.М. Романюк, Л.І. Карпенко, О.М. Гортинська // Буковинський медичний вісник. — 2004. — Т.8, № 3-4. — С. 321-322.
139. Романюк А.М. Морфологічні особливості реакції кісткової та хрящової тканини на термічне ураження та солі важких металів в молодому віці / А.М. Романюк, О.С. Моїсеєнко // Таврический медико-биологический вестник. — 2006. — Т. 9, № 3, ч.1. — С. 143 – 145.
140. Романюк К.А. Морфологічні зміни у кістках скелета статевозрілих тварин в умовах техногенних мікроелементозів / К.А. Романюк // Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини: міжнар. наук.-практ. конф., 25 – 26 квітня 2007р.: тези доп. – Суми, 2007. — С. 76 – 77.
141. Романюк А.М. Гістоморфометричні зміни структурних компонентів кори мозочка за умов впливу на організм солей важких металів / А.М. Романюк, Н.Б. Гринцова // Вісник морфології. — 2007. — №2. — С. 234 – 236.
142. Романюк А.М. Вплив солей важких металів на ультраструктуру клітин екзокринного апарату підшлункової залози / А.М. Романюк, О.В. Кравець // Український морфологічний альманах. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 134 – 135.
143. Романюк А.М. Морфологічні зміни щитоподібної залози статевозрілих щурів в умовах впливу солей важких металів / А.М. Романюк, Р.А. Москаленко // Світ медицини і біології. — 2008. — № 2. — С. 44 – 46.
144. Романюк А.М. Особливості реакції кісток скелета при термічному ураженні та впливу на організм солей важких металів/ А.М. Романюк, О.С. Моїсеєнко, К.А. Романюк. // Український морфологічний альманах. — 2006. — Том 4, №2. — С. 95 – 97.
145. Романюк К.А. Гістоморфометрична характеристика кісткової та хрящової тканини зрілих тварин в умовах впливу техногенних

- мікроелементозів / К.А. Романюк // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 70 – 71.
146. Романюк А.М. Морфологічні зміни емалі зубів щурів в мовах надлишкового споживання солей цинку, хрому та свинцю / А.М.Романюк, Ю.В.Лахтін, Є.В.Кузенко //Український морфологічний альманах. – 2009. – Т.7,№2.-С92-94.
147. Романюк А.М. Вплив несприятливих чинників на морфофункціональний тестикулярний гомеостаз / А.М. Романюк, С.В. Сауляк, Ю.В. Москаленко // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. — 2011. — № 1. — С. 32-39.
148. Романюк А.М. Зміни мікроелементного статусу сім'яників щурів в умовах підвищеного надходження солей важких металів /А.М. Романюк,С.В. Сауляк, Ю.В. Москаленко, Р.А. Москаленко // Морфология. - 2011.- Т.V, №2. - С. 55-60.
149. Романюк М.Г. Эффективность оссеин-гидроксиапатитного комплекса по сравнению с карбонатом кальция в предупреждении потери костной массы: метаанализ/ М.Г. Романюк //Український ревматологічний журнал – 2012.- № 1 , (47). - С.37-45.
150. Самчук А. І. Інтенсивність біогеохімічного поглинання мікроелементів як один з факторів забруднення харчових продуктів рослинного походження / А. І. Самчук, А. М. Марченко О.О. Строй, Т.В. Худайкулова, Л. П. Огар, О. А. Іванова // Проблеми харчування. – 2006. – №4. – С. 74–80.
151. Сетко Н. П. Кинетика металлов в системе мать – плод – новорожденный при техногенном воздействии / Н. П. Сетко, Е. А. Захарова // Гигиена и санитария. – 2005. – №6. – С. 65 – 67.
152. Сиренко Е. А. Алгоритм изучения минерализации эмали / Е. А. Сиренко, П. Н. Скрипников, А. В. Марченко // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава. – 2003. – Вип. 2. – С. 51 - 53.
153. Сидорин Г.И. Адаптация как основа защиты организма от вредного действия химических веществ / Г.И. Сидорин, Л.В. Луковникова, А.Д.

Фролова // Российский химический журнал. – 2004. – Т. XLVIII, № 2. – С. 44 – 50.

154. Сикора В.З. Изменения остеогенеза при избыточном поступлении в организм солей тяжелых металлов / В.З. Сикора, М.В. Погорелов // Матеріали конференції "Современные проблемы клинической и экспериментальной медицины". – Сумы. – 1997. – С.91.

155. Сикора В.З. Особливості ростових процесів та морфологічних змін у кістках скелета статевозрілих тварин в умовах техногенних мікроелементозів / В.З. Сикора, К.А. Романюк // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2007. – №1. – С. 5-8.

156. Сиренко Е. А. Алгоритм изучения минерализации эмали / Е. А. Сиренко, П. Н. Скрипников, А. В. Марченко // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава. – 2003. – Вип. 2. – С. 51 - 53.

157. Сікора В.З. Масометрична оцінка серця шурів в різні терміни споживання комбінацій солей важких металів / В.З. Сікора, О.С. Погорелова // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т.5, №2. – С.83 – 85.

158. Сікора В.В. Ультраструктура кіркової речовини нирок шурів при споживанні солей важких металів / В.В. Сікора // Вісник наукових досліджень. – 2006. – №3 (44). – С. 143 – 145.

159. Сікора В.З. Вплив солей важких металів на морфологію печінки / В.З. Сікора, В.В. Захлебаєва // Вісник Сумського державного університету. – 2005. – № 3 (75). – С. 5 – 9.

160. Сікора В.З. Особливості ростових процесів та морфологічних змін у кістках скелета статевозрілих тварин в умовах техногенних мікроелементозів / В.З. Сікора, К.А. Романюк // Вісник Сумського державного університету. Серія «Медицина». – 2007. – №1. – С. 5 – 8.

161. Сікора В.З. Закономірності накопичення важких металів в легеневій тканині при їх надходженні з питною водою / В.З. Сікора, А.Д. Волкогон // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т.6, №1. – С. 62-63.

162. Сікора В.З. Порушення будови та мінерального складу кісток скелета

в умовах впливу солей важких металів та їх корекція помірними динамічними навантаженнями / В.З. Сікора, К.А Романюк // Вісник морфології. – 2009. – №15(1). – С. 29 – 31.

163. Скальный А.В. Микроэлементы человека: гигиеническая диагностика и коррекция / А.В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2000. – 1, № 1.– С. 2–8.

164. Скрипніков П.М. Морфогенез стилоїдних горбиків різців людини // Український медичний альманах. – 2000. – Т.3. – №3. – С.143–144.

165. Соколова Т. Н. Спектроскопическое исследование процессов деминерализации и реминерализации зубной эмали / Т. Н. Соколова, Е. Л. Сурменко, В. В Тучин // Альманах клинической медицины. – 2006 – Т.12. – С. 39.

166. Сперматогенна функція в умовах впливу солей важких металів і корекції препаратом «Тівортін» / [А.М. Романюк, С.В. Сауляк, Ю.В. Москаленко, Р.А. Москаленко] // Лікарська справа. – 2012. - №1-2. - С.123-128.

167. Спиридонов М.Б. Влияние длительного сочетанного поступления ионов свинца и ^{137}Cs на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови мышей / М.Б. Спиридонов, М.Б. Журавлев // Вопр. вет. и вет. биологии.– 2000. – № 1.– С. 132–138.

168. Сравнительная эколого-морфологическая и функциональная характеристика органов репродуктивной системы позвоночных популяций, обитающих в зоне влияния предприятий черной металлургии / [Обухова Н. В., Шевлюк Н. Н., Мешкова О. А., Филатова Л. Н.] // Известия Оренбургского национального аграрного университета. – 2010. – Т.4, №28. – С. 208-210.

169. Стецук Є. В. Зміни сперматогенного епітелію сім'яників щурів при експериментальному асептичному запаленні / Є. В. Стецук, В. І. Шепітько, Г. А. Єрошенко // Світ медицини та біології. – 2005. -№3. – С. 67-70.

170. Стежка В.А. К механизму материальной кумуляции тяжелых металлов

в организме белых крыс / В.А. Стежка, Е.Г. Лампека, Н.Н. Дмитруха // Гигиена труда. – 2001. – Вып. 32. – С. 219 – 230.

171. Стежка В.А. Влияние соединений тяжелых металлов из окружающей среды на состояние иммунной системы у механизаторов сельского хозяйства / В.А. Стежка, Н.Н. Дмитруха, Т.Н. Покровская // Довкілля і здоров'я. – 2002. – №1. – С.6-12.

172. Степанова М.Г. Гігієнічна оцінка забруднення оточуючого середовища важкими металами та його впливу на здоров'я населення Донецької області // автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біолог. наук: спец. 14.02.01 „Гігієна” / М.Г. Степанова – Київ, 2004. – 19 с.

173. Степанова О.В. Структурно-функциональные изменения ациноцитов поджелудочной железы при хронической свинцовой интоксикации и её корригировании / О.В. Степанова, Н.К. Каширина // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т.9, № 3, ч. 3. – С. 188 – 190.

174. Степнов М.Н. Статистические методы обработки результатов механических испытаний / М. Н. Степнов. – М.: Высшая школа, 1990. – 96 с.

175. Строченко Е. А. Биохимические изменения в ротовой жидкости у лиц, работающих во вредных условиях труда / Е. А. Строченко, В. Я. Скиба, Л. Н. Россаханова // Вісник стоматології. – 2008. – №5–6. – С. 46–48.

176. Строченко Є. О. Вплив лікувально–профілактичних засобів на рівень стоматологічної захворюваності та активність ферментів ротової рідини у працівників Іллічівського морського торгового порту / Є. О. Строченко, В. Я. Скиба, Л. М. Россаханова // Вісник стоматології. – 2009. – № 3. – С. 39 – 43.

177. Структурно-функциональные изменения органов эндокринной и репродуктивной систем при хронической свинцовой интоксикации / Н.К. Каширина, Н.Ю. Андыбура, Т.Е. Нарбутова, О.В. Рогозина // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 34 – 38.

178. Стусь В.П. Кореляційна залежність морфологічних змін у нирках

експериментальних тварин від рівня накопичення важких металів при дії шкідливих факторів гірничодобувної промисловості / В.П. Стусь // Урологія. – 2003. – Т.7, № 1.– С. 80–93.

179. Сурменко Е. Л. Спектроскопическое исследование процессов деминерализации и реминерализации зубной эмали / Е. Л. Сурменко, В. В. Тучин, Т. Н. Соколова, А. Kishen // Альманах клинической медицины. – 2006.– №12. – С. 39 – 40.

180. Сухачева Т. В. Повреждающее действие таксола на сперматогенез мыши / Т. В. Сухачева, Т. А. Богуш, О. Л. Коломиец // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – Т.132, №11. – С. 554-560.

181. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно–лицевой хирургии и хирургической стоматологии / Тимофеев А. А. – К. : ООО «Червона Рута Турс», 2002.– 1022 с.

182. Ткач Г.Ф. Особливості репаративної регенерації довгих трубчастих кісток в умовах споживання солей важких металів / Г.Ф. Ткач // Український медичний альманах. – 2001. – №2. – С.68-69.

183. Ткачишин В.С. Профессиональные токсические гепатиты / В.С. Ткачишин // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №4 (14). – С. 4 – 7.

184. Трахтенберг И.М. Свинец и другие металлы во внешней среде после Чернобыльской катастрофы (к экологической ситуации в Украине) / И.М. Трахтенберг, В.М. Шестопапов, М.В. Набока // Международный медицинский журнал. — 1998. — N 3. — С. 94-98.

185. Трахтенберг І.М. Роль металів як техногенних хімічних забруднювачів у патогенезі серцево-судинних захворювань / І.М. Трахтенберг, О.Л. Апихтіна, І.П. Лубянова // Український кардіологічний журнал. – 2009. – Додаток № 1. – С. 238 – 241.

186. Улитовский С. Б. Международный опыт по оценке роли профилактики стоматологических заболеваний и гигиенических мероприятий, как неотъемлемой ее части / С. Б. Улитовский // Новое в стоматологии. – 2002. – № 6. – С. 120–124.

187. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования / А. С. Аврунин, Р. М. Тихилов, А. Б. Аболин [и др.] // Морфология. - 2005. – Том 127, № 2. – С. 78 - 82
188. Федоленко Ю. В. Комплексные соединения / Федоленко Ю. В., Мельник Ю. В., Жолнин А. В. – Челябинск: ЧГМА, 2000. – 28 с.
189. Федонюк Я.І. Гістоморфометрія нирки в умовах споживання солей важких металів / Я.І. Федонюк, В.В. Сікора // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – №4. – С. 165 – 167.
190. Цаллагова Л.В. Коррекция цитогенетических эффектов тяжелых металлов у работниц предприятий цветной металлургии / Л.В. Цаллагова // Вестн. Междунар. акад. наук экол. и безопас. жизнедеят-сти.– 2001. – № 4.– С. 47–49.
191. Царинский М. М. – Терапевтическая стоматология / М. М. Царинский. – Ростов – на – Д.: Феникс Медицина, 2008. – 504 с.
192. Черниченко І. О. Забруднення атмосферного повітря м. Києва: канцерогенний ризик для населення / І. О. Черниченко, Я. В. Першегуба, О. М. Литвиченко // Гігієна населених місць. – 2009. – №54. – С. 137–143.
193. Чижевський І. В. Динамика захворювань карієсом зубів у дітей Донбасса после отмены фторирования / І. В. Чижевський // Современная стоматология. – 2002. – Т–1, № 1–2. – С. 36–39.
194. Черных А.М. Угрозы здоровью человека при использовании пестицидов (обзор) / А.М. Черных // Гигиена и санитария. – 2003. – №5. – С.25 – 29.
195. Шустаева Л.В. Сравнительная оценка хрома и молибдена на функцию пищеварения / Л.В. Шустаева, Т.Д. Здольник // Гигиена и санитария. – 2000. – № 5.– С. 61–63.
196. Якість води Словник термінів: ДСТУ ISO 6107–1; ДСТУ ISO 6107–9:2004. – [Чинний від 2005–04–01]. – К. : Державний стандарт України, 2006. – 181 с.

197. Яковлева В. Я. Сравнительная оценка клинической эффективности (ближайший и отдаленный период) различных методов лечения гиперестезии при эрозиях и клиновидных дефектах твердых тканей зуба / В. Я. Яковлева // Новое в стоматологии. – 2003. – №4. – С. 62–64.
198. Янин Е.П. Химический состав пылевых выбросов электротехнических предприятий / Е.П. Янин // Медицина труда и промышленной экологии. – 2000. – № 8.– С. 24–27.
199. Abnormal mandibular growth and the condylar cartilage / P. Pirttiniemi, T. Peltomäki, L. Muller [et al.] // Eur. J. Orthod. – 2009. – № 31. – P. 1 - 11.
200. Adriana Bălan Considerations regarding the up–date in topical fluoridation in pediatric dentistry / Adriana Bălan, Marinela Păsăreanu, Adam Maxim, Iohana Roșu, Ciprian Rotariu, Dana Cristiana Maxim // THE JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE – 2004. – №12 (1). – P. 73–82.
201. Age distinctions in heavy metals toxicity (system approach): Тез. [EUROTOX 2001, Istanbul, 13–16 Sept., 2001] / L.M. Shafran, D.V. Bolshoy A.P.Loburenko [et al.] // Toxicol. Lett. – 2001. – 123, прил. 1.– С. 52.
202. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism / Baron R., Favus M. J. [et al.] // Am. Soc. for Bone and Mineral Res. – 1990. – P. 3 - 7.
203. An immunohistochemical study of regional differences in the distribution of type I and type II collagens in rat mandibular condylar cartilage / I. Mizoguchi, I. Takahashi, M. Nakamura [et al.] // Archives of Oral Biology. – 1996. – № 41. – P. 863 - 869.
204. Anqker L. Micro-mechanical characterization of the properties of primary tooth dentine / L. Anqker, M. V. Swain, N. Kilpatrick // Journal of Dental Research. – 2003. – Vol. 57, № 4. – P. 261 - 267.
205. Andujar M. B. Collagen gene expression and tooth development (An overview) / M. B. Andujar // Maglaire II De Biologic Buccals. – 1990. – №2. – P. 117–122.
206. Andrusishina I. In vitro study of the effect of lead and cadmium on male

gametes / I. Andrusishina //18-th SSCT Annual Workshop on Vitro Toxicology in Sollentuna, Sweden, Sept. 7-10, 2000: Sollentuna, 2000, Abstr. – P.12.

207. Andrzejak R. Effect of chronic lead poisoning on the parameters of heart rate variability / R. Andrzejak, R. Poreba, A. Derkacz // *Med. Pr.* – 2004. – V. 55 (2). – P. 139 – 144.

208. An ultrastructural study of cellular response to variation in porosity in phase-pure hydroxyapatite / B. Annaz, K. A Hing, M. Kayser [et al.] // *Journal of Microscopy.* – 2004. – Vol. 216, Pt. 2. – P. 97 - 109.

209. A review of the structure of human and bovine dental hard tissues and their physicochemical behaviour in relation to erosive challenge and remineralisation / P. Laurance-Young, L. Bozec, L. Gracia [et al.] // *J. Dent.* – 2011. – Vol. 39, № 4. – P. 266 - 272.

210. Antioxidant metalenzymes and glucoconjugates of blood of erythrocytes membranes by hypoplastic anemia in calves: The VI Middle European Buitrics Congress. (Crakow, Poland 1–4 jule, 2005) / Crakow Pulawy, 2005. – 27p.

211. Anwar Chaudhri M. Radiation methods for the study of calcified tissues–teeth/ M. Anwar Chaudhri, Nasir Chaudhri // *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering.* – 2006. – Vol.14, №10. – P. 1655–1658.

212. Associations among Lead Dose Biomarkers, Uric Acid, and Renal Function in Korean Lead Workers / Virginia M. Weaver, Bernard G. Jaar, Brian S. Schwartz [at all] // *Environmental Health Perspectives.* – 2005. – V. 113. – P. 36 – 42.

213. Baldassarri M. Compositional Determinants of Mechanical Properties of Enamel / M. Baldassarri, H.C. Margolis, E. Beniash // *J Dent Res.* – 2008. – №7. – P. 645–649.

214. Barbara J. Changes in the quaternary structure of amelogenin when adsorbed onto surfaces / J.Barbara, Scott Lea, William Bernt, Mark H. Engelhard , Wendy J. Shaw // *Published Online.* – 2008. – Vol. 91, №2. – P. 103–107.

215. Bernik S. Postnatal development of the rat mandibule / S. Bernik, P. Q. Parker // *Journal of Dental Research.* – 1969. – Vol. 48, № 6. – P. 1258 - 1263.

216. Bhaskar S. N. Role of Meckel's cartilage in the development and growth of the rat mandibule / S. N. Bhaskar, J. P. Weinmenn, I. Schour // *Journal of Dental Research*. – 1953. – Vol. 32, № 3. – P. 399 - 410.
217. Boskey A. L. Mineralization of Bones and Teeth / A. L. Boskey // *Elements*. – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 385 - 391.
218. Brar G. S. Dental stem cells: dentinogenic, osteogenic, and neurogenic differentiation and its clinical cell based therapies / G. S. Brar, R. S. Toor // *Indian J. Dent. Res.* – 2012. – Vol. 23, № 3. – P. 393 - 397.
219. Camil Castelo-Branco. Efficacy of ossein-hydroxyapatite complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis Menopause/ Camil Castelo-Branco, Manel CiriaRecasens, María J. Cancelo-Hidalgo et all.// *The Journal of the North American Menopause Society* -2009- №.16(5). -P. 984–991.
220. Cartana J. Effects of copper, cadmium and nickel on liver and kidney glutathione redox cycle of rats / J. Cartana, A. Romeu, L.I. Arola // *Compar. Biochemical and Physiology*. – 1992. – V. 101, № 2. – P.209 – 213.
221. Cassiano K. R. Dentine hypersensitivity: analysis of self-care products / Cassiano Kuchenbecker RösingI, Tiago FioriniII, Diego Nique Liberman, Juliano Cavagni // *Brazilian Oral Research Sro Paulo*. – 2009. – №23. – P. 1–4.
222. Characterization of mandibular bone in a rat model of chronic kidney disease / M. M. Lee, E. Y. Chu, M. M. El-Abbadi [et al.] // *J. Periodontol.* – 2010. – Vol. 81, № 2 – P. 300 - 309.
223. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J.D. Catravas // *Vascular Pharmacology*. – 2008. – V. 49 (4 – 6). – 134 – 140.
224. Chesnut C. H. 3rd The relationship between skeletal and oral bone mineral density: an overview. / C. H. 3rd Chesnut // *Ann. Periodontol.* – 2001. – Vol. 6, № 1. – P. 193 - 196.
225. Chiasson R. B. Laboratory anatomy of the white rat / R. B. Chiasson. – W. C. Brown Co., 1988. – 129 p.

226. Chronic interstitial nephritis following parenteral copper sulfate poisoning / D. Bhowmik, R. Mathur, Y. Bhargava [et all] // *Renal failure*. – 2001. – 23(5). – P. 731 – 735.
227. Chronic exposure to particulate chromate induces spindle assembly checkpoint bypass in human lung cells / S.S. Wise, A.L. Holmes, H. Xie [et all] // *Chemical Research in Toxicology*. – 2006. – V. 19, № 11. – P. 1492 – 1498.
228. Continuous RANKL Inhibition in Osteoprotegerin Transgenic Mice and Rats Suppresses Bone Resorption without Impairing Lymphorganogenesis or Functional Immune Responses / M. Stolina, D. Dwyer, M. S. Ominsky [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 7497 - 7505.
229. Concentration of Copper, Iron, Zinc, Cadmium, Lead, and Nickel in Bull and Ram Semen and Relation to the Occurrence of Pathological Spermatozoa / P. Massanyi, J. Trandzik, P. Nad [et al.] // *Journal of environmental science and health. – Part A-Toxic / Hazardous Substances & Environmental Engineering*. – 2004. – V. A 39, №. 11 – 12. P. 3005 – 3014.
230. Cooper R. R. Morphology of the Osteon. An electron microscopic study / R. R. Cooper, J. W. Milgram, R. A. Robinson // *J. Bone Joint Surg.* – 1966. – Vol. 48. – P. 1239 - 1271.
231. Cortical Vascular Canals in Human Mandible and Other Bones / V. J. Kingsmill, C. M. Gray, D. R. Moles [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2007. – Vol. 86 (4). – P. 368 - 372.
232. Dentin: structure, composition and mineralization / M. Goldberg, A. B. Kulkarni, M. Young [et al.] // *Front Biosci (Elite Ed)*. - 2011. - Vol. 3. – P. 11 - 35.
233. Determination of normal concentration levels of Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Se and Zn in hair of the child population in the Czech Republic / B. Benes, J. Sladka, V. Spevackova [et all] // *Centr. Eur. J. Public Health*. – 2003. – V. 11, № 4. – P. 184 – 186.
234. Dibdin G. H The water in human dental enamel and its diffusional exchange measured by clearance of tritiated water from enamel slabs of varying thickness /

G. H Dibdin // *Caries Res.* – 1993. – №27. – P.81–86.

235. Donald C. Yu Dental pulp neurophysiology: Part 1. Clinical and Diagnostic Implications/ Donald C. Yu // *Clinical practice.* – 2009. – Vol. 75, №1. – P. 55–59.

236. Effect of cadmium (II) and lead(II) on the radiation adaptive response value in rat bone marrow cells: Тез. [7 International Symposium on Metal Ions in Biology and Medicine, St. Petersburg, May 5–9, 2002] / S.I. Zaichkina, O.M. Rozanova, G.F. Artikaeva [et al.] // *Микроэлементы в медицине.* – 2002. – 3, № 3. – С. 83–86.

237. Effects of Mandibular Advancement on Growth after Condylectomy / M. Nakano, T. Fujita, J. Ohtani [et al.] // *Journal of Dental Research.* – 2009. – Vol 3 (88). – P. 261 - 265.

238. Effects of mastication on mandibular growth evaluated by microcomputed tomography / A. Enomoto, J. Watahiki, T. Yamaguchi [et al.] // *Eur. J. Orthod.* – 2010. – № 32. – P. 66 - 70.

239. Effects of metal ions on calcifying growth plate cartilage hondrocytes / T.M. Litchfield, Y. Ishikawa, L.N.Y. Wu [at all] // *Calcif. Tissue International.* – 1998. - V. 63 (4). – P . 341 – 349.

240. Enamel matrix proteins; old molecules for new applications / S. P. Lyngstadaas, J. C. Wohlfahrt, S. J. Brookes [et al.] // *Orthod. Craniofac. Res.* – 2009. – Vol. 12, № 3. – P. 243 - 253.

241. Fernane F. Kinetic and sorption isotherms of cadmium, copper and nickel ions on two synthetic hydroxylapatites / F. Fernane, M. O. Mecherri, H. Lounici, M. Hadioui, Z. Harrache // *J. Soc.Alger.Chim.* – 2006. – №16(2). – P. 127–138.

242. Field J. Quantifying and qualifying surface changes on dental hard tissues in vitro / J. Field, P. Waterhouse, M. German // *J. Dent.* – 2010. – Vol. 38 (3). – P. 182 - 190.

243. Florea Ana-Maria. Occurrence, use and potential toxic effects of metals and metal compounds / Ana-Maria Florea, Dietrich Busselberg // *Biometals.* – 2006. – Vol.19, № 4. – P. 419 – 427.

244. Fontanesi L. Differences of the porcine amelogenin X and Y chromosome genes (AMELX and AMELY) and their application for sex determination in pigs / L Fontanesi, E Scotti, V Russo // *Mol Reprod Dev.* – 2008. – №75(11). – P. 2–8.
245. Fritz G. 3D structures of the calcium and zinc binding S100 / G.Fritz, C.W. Heizmann, A. Messerschmidt, W. Bode, W. Cygler (eds.). // *Methods Mol. Biol. Proteins: Handbook of metalloproteins.* - Wiley, Chichester, 2004. - P. 529-540.
246. Gandini G. Clinical and pathological findings of acute zinc intoxication in a puppy / G. Gandini, G. Bettini, M. Pietra // *J. Small Anim. Pract.* – 2002. – 43, № 12. – C. 539–542.
247. Gianelly A. A. Treatment of crowding in the mixed dentition / A. A. Gianelly // *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* – 2002. – №121. – P. 569–571.
248. Gornik H.L. Arginine and endothelial and vascular health / H.L. Gornik, M.A. Creager // *Journal of Nutrition.* – 2004. – V. 134. – P. 2880 – 2887.
249. Growth-Associated Changes in the Periodontal Bone and Molar Teeth of Male Rats / M. F. García, H. Moreno, A. Rigalli [et al.] // *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* – 2009. – № 48 (5). – P. 475 - 481.
250. Guo W. The use of dentin matrix scaffold and dental follicle cells for dentin regeneration. / W. Guo, Y. He, X. Zhang, W. Lu [et all] // *Biomaterials.* -2009. - №30(35). - P. 8-23.
- 251 Heizmann C.W. The multifunctional S100 protein family/ C.W. Heizmann // *Methods Mol. Biol. proteins* - 2002. - V. 172. - P. 69-80.
252. Hennessy R. J. Facial growth: separating shape from size / R. J. Hennessy, J. P. Moss // *Eur J Orthod.* – 2001. – № 23. – P. 275–285.
253. Histological review of the human cellular cementum with special reference to an alternating lamellar pattern / T. Yamamoto, M. Li, Z. Liu [et all] // *Odontology.* – 2010. – Vol. 98, № 2. – P. 102 - 109.
254. Holmes A.L. Chronic exposure to lead chromate causes centrosome abnormalities and aneuploidy in human lung cells / A.L. Holmes, S.S. Wise, S.J. Sandwick, W.L. Lingle [et all] // *Cancer Research.* – 2006. – V. 66, № 8. – P.

4041 – 4048.

255. Hubei, P.R. CO₃ substitution in enamel / P. R.Hubei // *European Journal of mineralogy* – 2000. – 12, №5. – P. 965–974.

256. Human lung cell growth is not stimulated by lead ions after lead chromate-induced genotoxicity / S.S. Wise, A.L. Holmes, J.A. Moreland [et all] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2005. – V. 279, № 1 – 2. – P. 75 – 84.

257. Hutchinson E. F. An assessment of early mandibular growth / E. F. Hutchinson, E. N. L'Abbé, A. C. Oettlé // *Forensic Sci. Int.* – 2012. – Vol. 10. – P. 217 - 233.

258. Iohara K Dentin regeneration by dental pulp Stem cell therapy with recombinant human bone morphogenetic protein /K. Iohara, M. Nakashima, M. Ito, M. Ishikawa, A. Nakasima, A. Akamine // *Journal of dental research*. – 2004. –Vol. 83, №8. – P. 590–595.

259. Incisor Degeneration in Rats Induced by Vascular Endothelial Growth Factor / Fibroblast Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibition / A. M. Fletcher, C. L. Bregman, J. Woicke [et all] // *Toxicol Pathol.* – 2010. – № 38. – P. 267 - 279.

260. In vivo evaluation of calcium polyphosphate for bone regeneration / P. A Comeau, H. Frei, C. Yang [et all] // *J. Biomater. Appl.*- 2012.- 27 (9). - P.267 - 275.

261. Iron stores and vascular function in voluntary blood donors / H. Zheng, R. Cable, B. Spencer [et all] // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2005. – V. 25. – P. 1577 – 1583.

262. Jan C. C. Proteomics and genetics of dental enamel / C. C. Jan Hu, Yasuo Yamakoshi, Fumiko Yamakoshi, Paul H. Krebsbach, James P. Simmer // *Cells Tissues Organs*. – 2005. – №181. – P. 219–231.

263. John D. Bartlett The human genetics of amelogenesis imperfecta Interface /John D. Bartlett // *Oral Health Science*. – 2009. – №9. P. 375–381.

264. Kirkham J. Evidence for charge domains on developing enamel crystal surfaces /J. Kirkham// *Journal of Dental Research*. – 2000. – Vol. 79 №12. – P.

23–25.

265. Kajikawa A. An experimental study on the growth of condylar cartilage, using a new vascularized mandible heterotopic transplant model / A. Kajikawa, S. Hirabayashi, K. Harii // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2003. – № 61. – P. 239 - 245.

266. Kruszewski M. The role of labile iron pool in cardiovascular diseases / M. Kmszewski // *Acta Biochim. Pol.* – 2004. – V. 51 (2). – P. 471 – 480.

267. Kuijpers M. H. Review article. The rat incisor in toxicologic pathology / M. H. Kuijpers, A. J. van de Kooij, P. J. Slootweg // *Toxicol Pathol.* – 1996. – Vol. 24, № 3. – P. 346 - 360.

268. Lakhtin Yu.V., Kutsevlyak V.F. Effect of heavy metals salts on histomorphometric characteristics of rats alveolar bone. European Applied Studies: modern approaches in scientific researches : Papers of the 1st International scientific conference (December 17-19, 2012, Stuttgart, Germany). - Stuttgart : ORT Publishing, 2012. - P. 100-101.

269. Lakhtin Yu.V. Accumulation of heavy metals alveolar ridge on rats' jaws during excessive inflow of heavy metals. Teoretyczne i praktyczne innowacje w nauce : materiały Międzynarodowej Naukowi-Praktycznej Konferencji (Gdańsk, 28 - 30.04 2012).–Gdańsk,2012.–S.97-98.

270. Lead in bone: Storage site, exposure source, and target organ. / E.K. Silbergeld, J. Sauk, M. Somerman [at all.] // *Neurotoxicology.* – 1993. – 225 p.

271. Lead ions do not cause human lung cells to escape chromate-induced cytotoxicity / A.L. Holmes, S.S. Wise, H. Xie [et all] // *Toxicology and Applied Pharmacology.* – 2005. – V. 203, № 2. – P. 167 – 176.

272. Lead toxicity update. A brief review / Nikolas C. Papanikolaou, Eleftheria G. Hatzidaki, Stamatis Belivanis [at all] // *Med. Sci. Monit.* – 2005. – V.11(10). – P. 329 – 336.

273. Lee M.Y. Arsenic-induced dysfunction in relaxation of blood vessels / M.Y. Lee, B.I. Jung, S.M. Chung // *Environmental Health Perspectives.* – 2003. – V. 111, № 4. – P. 513 – 517.

274. Lindahl L.S. Differential ability of astroglia and neuronal cells to accumulate lead: dependence on cell type and on degree of differentiation / L. S. Lindahl, L. Bird, M.E. Legare // *Toxicology Science*. – 1999. – V. 50, № 2. – P. 236 – 243.
275. Love R. M. Invasion of dentinal tubules by oral bacteria / R. M. Love, H. F. Jenkinson // *Critical reviews in oral biology & medicine*. – 2002. – Vol. 13, №2. – P. 171–183.
276. Luder H. U. Cellular stages in cartilage formation as revealed by morphometry, radioautography and type II collagen immunostaining of the mandibular condyle from weanling rats / H. U. Luder, C. P. Leblond, K. von der Mark // *The American Journal of Anatomy*. – 1988. – № 182. – P. 197 - 214.
277. Luder H. U. Perichondrial and endochondral components of mandibular condylar growth: morphometric and autoradiographic quantitation in rats / H. U. Luder // *J. Anat.* – 1994. – № 185. – P. 587 - 598.
278. Maki K. The effect of oral ipriflavone on the rat mandibule during growth / K. Maki, I. Nashida, M. Kimura // *European journal of ortodontics*. – 2003. – Vol. 27, № 1. – P. 27 - 31.
279. Mandibular Appliance Modulates Condylar Growth through Integrins / M. Rubia Marques, D. Hajjar, K. Gomes Franchini [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2008. – № 2 (87). – P. 153 - 158.
280. Mark F. Development, function and evolution of teeth / F. Mark, Moya Meredith Smith, W. J. Mark Ferguson.– Louis : Mosby, 2000.– 325p.
281. Marenholz I., Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2004. - V. 322. - P. 1111-1122.
282. Masashi Takahashi Histology and elemental composition of the thick rodless enamel found in the enamel projection of human molar / Takahashi Masashi, Goto Shinichi, Jin Hua Zheng, Kan Kobayashi // *Durham Anthropology*. – 2005. – №12. – P. 2–3

283. Matrix Metalloproteinases Contribute Distinct Roles in Neuroendocrine Prostate Carcinogenesis, Metastasis, and Angiogenesis Progression / L.E. Littlepage, MD. Sternlicht, N. Rougier [et all] // *Cancer Res.* – 2010. – № 70. P. 2224 – 2234.
284. Meikle C. M. Craniofacial development, growth and evolution / C. M. Meikle – Bateson Publishing, Norfolk, 2002. – 384 p.
285. Meikle M. C. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt / M. C. Meikle // *The European Journal of Orthodontics.* – 2006. – Vol. 28 (3). – P. 221 - 240.
286. Metabolic Challenges and Early Bone Development / J. J. Dibner, J. D. Richards, M. L. Kitchell [et al.] // *J. Appl. Poult. Res.* - 2007. - Vol.16. - P.126 - 137.
287. Mostovoy S.O. Reparative osteogenesis of the mandible on a background of a chronic intoxication by acetate of lead and antitoxic correction of a lead intoxication by a preparation “Mgb6” during two weeks of postoperation term / S.O. Mostovoy, V.S. Pikaluk, K.A. Plehanova // *Таврический медикобиологический вестник.* – 2007. – Т.10, № 3. – С. 178 – 183.
288. Nanci A. Structure of periodontal tissues in health and disease / A. Nanci, D. D. Bosshardt // *Periodontol.* – 2006. – Vol. 40. – P. 11 - 28.
289. Narayanan K. Dentin matrix protein 1 regulates dentin sialophosphoprotein gene transcription during early odontoblast differentiation / K.Narayanan, S.Gajjeraman, A.Ramachandran // *J. Biol. Chem.* – 2006. – №28. – P. 64–71.
290. Nielsen Jesper Bo. Toxicologic evidence of developmental neurotoxicity of environmental chemicals / Jesper Bo Nielsen , Helle Raun Andersen , Philippe Grandjean // *Toxicology.* – 2000.– 144, № 1-3.– С. 121–127.
291. Nodera M. Increased apoptosis in a variety of tissues of zinc-deficient rats / M. Noderna, H. Yanagisava, O. Wada // *Life Scienc.* – 2001. – V. 24, № 14. – P. 1639 – 1649.
292. Norberto Roveri Surface enamel remineralization: biomimetic apatite

- nanocrystals and fluoride ions different effects / Roveri Norberto, Battistella Elisa, Letizia Bianchi Claudia, Foltran Ismaela, [et all] // *Journal of Nanomaterials*. – 2009. – №8. – P. 25–32.
293. Nowak B. Heavy metals in human hair and teeth / B. Nowak, H. Kozłowski // *Biological Trace Element Research*. – 1998. – Vol. 62, № 3. – P. 213–228.
294. Onosak S. Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology / S. Onosaka, N. Tetsuchikawahara, Kyon-son min. // *Tohoku J. Exp. Med.* -2002. -V. 196. -P. 1 - 7.
295. Oz H. S. Animal Models for Periodontal Disease / H. S. Oz, D. A. Puleo // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2011. – № 1. – P. 1 - 8.
296. Paine M. L. Protein interactions during assembly of the enamel organic extracellular matrix / M. L. Paine, M. L. Snead // *J. Rone Miner. Res.* – 1997. – Vol. 12, №2. – P. 221–227.
297. Pasteris J. D. Bone and tooth mineralization: Why apatite? / J. D. Pasteris, B. Wopenka, E. Valsami-Jones // *Elements*. – 2008. – Vol. 4, № 2. – P. 97 - 104.
298. Patrick L. Lead Toxicity, A Review of the Literature. Part I: Exposure, Evaluation, and Treatment / Lyn Patrick // *Alternative Medicine Review*. – 2006. – V. 11. – P. 2 – 22.
299. Perdigão P. F Ameloblastin gene (AMBN) mutations associated with epithelial odontogenic tumors. / P. F Perdigão, R. S Gomez, F. J Pimenta, L.DeMarco // *Oral Oncol.* – 2004. – №40(8). – P. 1–6.
300. Porosity variation in hydroxyapatite and osteoblast morphology: a scanning electron microscopy study / B. Annaz, K. A. Hing, M. Kayser [et al.] // *Journal of Microscopy*. – 2004. – Vol. 215, Pt. 1. – P. 100 - 110.
301. Postnatal growth and formation of the mandible in intact rat / V. Luzin, A. Noskova, Yu. Koptseva [et al.] // *Bone*. – 2006. – Vol. 38, № 3, Suppl. 1. – P. 15.
302. Potula V.Y. Is Lead Exposure a Risk Factor for Bone Loss? / V.Y. Potula, W. Kaye // *Journal of women's health*. – 2005. – V. 14. – P. 461 – 464.
303. Primary and secondary cartilages of the neonatal rat: the femoral head and the mandibular condyle / M. Delatte, J. W. Von den Hoff, R. E van Rheden [et

- al.] // *Eur. J. Oral. Sci.* – 2004. – № 112. – P. 156 - 162.
304. Prominent free radicals scavenging activity of tannic acid in lead-induced oxidative stress in experimental mice / Ibrahim H El-Sayed, Mahmoud Lotfy, Om-Ali Y El-Khawaga [et al.] // *Toxicology and Industrial Health.* – 2006. – № 22. – P. 157 – 163.
305. Rabie A. B. Factors regulating mandibular condylar growth / A. B. Rabie, U. Hägg // *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* – 2002. – № 122. – P. 401 - 409.
306. Radike M. Distribution and accumulation of a mixture of arsenic, cadmium, chromium, nickel, and vanadium in mouse small intestine, kidneys, pancreas, and femur following oral administration in water or feed / M. Radike, D. Warshawsky, J. Caruso // *Journal of Toxicology and Environmental Health.* – 2002. – № 65, Part A. – P. 2029 – 2052.
307. Rafael R. L. Scanning electron microscopic investigation of dentinal tubules in *Cebus apella* dentin / Rafael Rodrigues Lima, Leila Marques Araujo, Priscilla Rocha Affonso, Kalena Melo Maranhao, Suely Santos Lamarao // *Ciencia Animal Brasileira.* – 2009. – Vol. 10, №4. – P. 1328–1331.
308. Ramaesh T. The growth and morphogenesis of the early mouse mandible: a quantitative analysis / T. Ramaesh, B. Jonathan, L. Bard // *J Anat.* – 2003. – № 203 (2). – P. 213 - 222.
309. Regulation of Dental Enamel Shape and Hardness / J. P. Simmer, P. Papagerakis [et al.] // *Journal of Dental Research.* – 2010. – № 89. – P. 1024 - 1038.
310. Rolfe D.S. Copper-associated hepatopathies in dogs / D.S. Rolfe, D.C. Twedt // *Vet. Clin. North Am Small Anim. Pract.* – 1995. – № 25. – P. 399 – 417.
311. Shen G. The adaptive remodeling of condylar cartilage, a transition from chondrogenesis to osteogenesis / G. Shen, M. A. Darendeliler // *Journal of Dental Research.* – 2005. – Vol. 84, № 8. – P. 691 - 699.
312. Sileo L. Pancreatitis in wild zinc-poisoned waterfowl / L. Sileo, W. Nelson, B. R. Mateo. // *Aivian Pathology.* – 2004. – V. 32, №6. – P.655 – 660

313. Singh A.K. Age-dependent neurotoxicity in rats chronically exposed to low level lead ingestion: phospholipid metabolism in synaptosomes and microvessels / A.K. Singh // *Toxicology International Health*. – 1994. – V. 10, 1. – P. 89 – 101.
314. Siqueira W. L. Evidence of intact histatins in the in vivo acquired enamel pellicle /W. L. Siqueira, H. C. Margolis, E. J. Helmerhorst, F. M. Mendes, F.G. Oppenheim// *J Dent Res*. – 2010. – №89(6). – P. 626–630.
315. Structure, chemical composition and mechanical properties of human and rat cementum and its interface with root dentin / S. P. Ho, B. Yu, W. Yun [et al.] // *Acta Biomater*. – 2009. – Vol. 5, № 2. – P. 707 - 717.
316. Susa N. Potent protective effect of melatonin on chromium (VI)–induced DNA single–strand breaks, cytotoxicity, and lipid peroxidation in primary cultures of rat hepatocytes / N. Susa, S. Ueno, Y. Furukawa, J. Ueda, M. Sugiyama, // *Toxicol. Appl. Pharmacol*. – 2007. – №2.– P. 377–384.
317. Tapiero H. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins / H. Tapiero, K.D. Tew // *Biomed Pharmacother*. – 2003. – № 57(9). P. 399 – 411.
318. The canalicular structure of compact bone in the rat at different ages / S. Okada, S. Yoshida, S. H. Ashrafi [et al.] // *Microsc. Microanal*. – 2002. – Vol. 8, № 2. – P. 104 - 115.
319. The cell biology of bone metabolism / H. K. Datta, W. F. Ng, J. A. Walker [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2008. – Vol. 61. – P. 577 - 587.
320. The clastogenic effects of chronic exposure to particulate and soluble Cr (VI) in human lung cells / A.L. Holmes, S.S. Wise, S.J. Sandwick [et all] // *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. – 2006. – V. 610, № 1 – 2. – P. 8 – 13.
321. The fibrillar structure of cementum and dentin at the cemento-dentinal junction in rat molars / T. Yamamoto, T. Domon, S. Takahashi [et all] // *Ann. Anat*. – 2000. – V. 182, № 6. – P. 499 - 503.
322. The genesis of cartilage size and shape during development and evolution /

- B. F. Eames, R. A. Schneider [et all] // *Development*. – 2008. – № 135. – P. 3947 - 3958.
323. The immune system as a physiological indicator for marginal copper status / M. Bonham, J.M. O'Connor, B.M. Hannigan [et all] // *Br. J. Nutr.* – 2002. – V. 87. – P. 393 – 403.
324. The role of intracellular calcium phosphate in osteoblast-mediated bone apatite formation / S. Boonrungsiman, E. Gentleman, R. Carzaniga [et all] // *PNAS*. – 2012. – № 109. – P. 14170 - 14175.
325. *Terminologia Anatomica – International Anatomical Terminology / Federative Committee of Anatomical Terminology*. – Stuttgart: Thieme, 1998. – 292 p.
326. Topographic peculiarities of bone tissue structure in the mandibular incisors region / S. V. Dmitrienko, A. I. Kraiushkin, D. S. Dmitrienko [et all] // *Stomatologiya (Mosk)*. – 2007. – Vol. 86, № 6. – P. 10 - 12.
327. Tudor R. Zinc in health and chronic disease / R. Tudor, P.D. Zaleski, R.N. Ratnaik // *J. Nutr. Health Aging*. – 2005. – V. 9, № 1. – P. 45 – 51.
328. Ultrastructural and histochemical evaluation of appositional mineralization of circumpulpal dentin at the crown-and root-analog portions of rat incisors / M. Ahmad, H. Iseki, D. Abduweli [et al.] // *J. Electron Microsc.* (Tokyo). – 2011. – № 60. – P. 79 - 87.
329. Valko M. Metals, toxicity and oxidative stress / M. Valko, H. Morris, M.T. Cronin // *Current medical chemistry*. – 2005. – V. 12, № 10. – P. 1161 – 1208.
330. Yan Liu Slanted orientations of dentine tubules on remineralized dentine surfaces / Liu Yan, Shiqiang Gong, Liyun Yao, Wei We Jing Mao Bin Zhou // *Journal of Materials Science*. – 2010. – Vol.21, №5. – P. 1473–1478.

Додаток А

Таблиця А.1

Показники остеометрії нижньої щелепи та різця піддослідних тварин(мм) (M±m)

Умови дослідження	Термін спостереження	Максимальна довжина	Висота вітки	Товщина різця	Висота різця	Товщина альвеол. Контрфорса	Товщина висхідного Контрфорса	Висота тіла	Висота альвеолярного відростка
Перша серія І група	1 місяць	27,28±0,19	10,37±0,08	1,13±0,03	1,79±0,02	2,74±0,02	2,79±0,02	3,79±0,02	2,19±0,02
	15діб	28,01±0,20	10,79±0,08	1,14±0,02	1,83±0,02	2,75±0,02	2,86±0,01	3,82±0,01	2,32±0,02
	30діб	28,45±0,24	11,30±0,06	1,16±0,02	1,89±0,02	2,84±0,02	2,93±0,03	3,97±0,02	2,47±0,02
	60діб	29,14±0,23	11,99±0,07	1,23±0,02	1,98±0,01	2,92±0,01	3,02±0,03	4,02±0,03	2,62±0,02
Перша серія ІІ група	1 місяць	27,36±0,29	10,77±0,08	1,12±0,02	1,80±0,01	2,75±0,03	2,80±0,02	3,80±0,02	2,20±0,02
	15діб	28,12±0,29	10,96±0,14	1,15±0,02	1,82±0,02	2,76±0,03	2,85±0,02	3,83±0,02	2,31±0,02
	30діб	29,13±0,31	11,69±0,10	1,17±0,03	1,88±0,02	2,82±0,02	2,92±0,02	3,95±0,03	2,44±0,03
	60діб	29,92±0,31	12,23±0,13	1,22±0,02	1,97±0,03	2,91±0,02	3,01±0,03	4,03±0,02	2,59±0,04
Друга серія	1 місяць	25,28±0,19*	9,48±0,07*	1,04±0,03*	1,64±0,02*	2,58±0,02*	2,65±0,02*	3,58±0,02*	2,02±0,02*
	15діб	25,97±0,20*	9,89±0,07*	1,05±0,03*	1,67±0,03*	2,60±0,04*	2,72±0,02*	3,61±0,03*	2,15±0,03*
	30діб	26,47±0,20*	10,35±0,07*	1,07±0,02*	1,73±0,02*	2,69±0,02*	2,79±0,03*	3,76±0,03*	2,29±0,02*
	60діб	27,11±0,18*	10,98±0,06*	1,14±0,04*	1,82±0,03*	2,78±0,03*	2,88±0,03*	3,81±0,02*	2,43±0,02*
Третя серія	1 місяць	26,35±0,16*	9,84±0,06*	1,07±0,02*	1,70±0,03*	2,66±0,02*	2,71±0,02*	3,67±0,02*	2,10±0,02*
	15діб	27,07±0,15*	10,24±0,06*	1,08±0,04*	1,74±0,03*	2,67±0,02*	2,78±0,03*	3,71±0,02*	2,25±0,02*
	30діб	27,59±0,13*	10,77±0,08*	1,11±0,03*	1,80±0,03*	2,76±0,04*	2,86±0,03*	3,86±0,03*	2,40±0,02*
	60діб	28,44±0,13	11,45±0,07	1,18±0,03	1,89±0,04	2,85±0,03	2,95±0,03	3,92±0,03	2,56±0,02

Примітка: *-у цій та наступних таблицях різниця з інтактними тваринами достовірна – $p \leq 0,05$

Таблиця А.2.

Результати морфометрії виросткового хряща (в мкм) нижньої щелепи($M \pm m$)

Умови експерименту	Термін спостереження	Загальна ширина хряща	Ширина зони спокою	Ширина зони проліферації	Ширина зони гіпертрофічних клітин	Ширина ерозивної зони	Ширина зони субхондрального остеогенезу	Об'ємний вміст первинної спонгіози	Кількість клітин в зоні остеогенезу
Перша серія I група	1 місяць	821,75±3,18	165,44±1,19	131,40±1,15	297,44±1,98	125,45±3,41	98,66±0,46	65,24±0,64	54,28±0,41
	15діб	821,96±2,45	164,82±1,47	132,65±1,19	298,83±2,84	125,64±1,37	97,76±0,57	64,75±0,69	53,76±0,46
	30діб	817,97±2,61	158,54±0,99	128,38±0,91	289,14±2,41	124,41±1,42	94,28±0,42	62,28±0,65	52,30±0,44
Перша серія II група	60діб	810,48±3,29	154,28±1,05	125,99±1,58	283,38±2,24	123,27±4,15	92,17±0,53	61,66±0,69	51,31±0,39
	1 місяць	821,57±3,19	164,51±1,32	132,26±1,50	298,59±2,20	125,39±1,35	97,34±0,54	64,65±0,70	53,86±0,28
	15діб	820,47±3,19	164,25±1,04	131,38±1,10	297,11±2,28	125,33±1,42	96,46±0,71	64,24±0,90	53,22±0,28
Друга серія	30діб	816,39±2,16	159,09±0,86	127,53±0,69	290,26±2,08	123,53±1,60	95,18±0,49	63,61±0,72	51,88±0,35
	60діб	811,37±3,26	155,42±1,20	125,47±0,89	284,45±2,21	122,72±1,62	92,64±0,57	62,54±1,03	50,71±0,49
	1 місяць	782,33±2,70*	160,75±1,44*	121,07±1,16*	312,06±1,69*	133,00±2,02*	89,02±0,31*	59,66±0,36*	50,10±0,23*
Третя серія	15діб	782,49±2,26*	160,46±1,22*	122,64±1,43*	313,02±1,49*	132,68±1,64*	88,32±0,40*	59,31±0,27*	49,74±0,25*
	30діб	779,96±3,05*	154,54±0,94*	118,82±0,95*	302,56±1,99*	130,50±1,97*	85,34±0,36*	57,18±0,24*	48,44±0,38*
	60діб	774,48±3,26*	150,61±1,21*	116,93±1,27*	295,64±2,10*	127,59±1,59*	83,73±0,47*	56,66±0,81*	47,60±0,26*
Третя серія	1 місяць	796,16±2,92*	162,08±1,56	123,74±1,01*	306,64±1,83*	129,87±1,48	91,73±0,50*	61,88±0,39*	52,00±0,25*
	15діб	797,75±4,09*	161,84±1,37	126,65±1,47*	307,32±2,00*	129,52±1,36*	91,52±0,49*	61,60±0,26*	51,61±0,36*
	30діб	800,48±3,20	155,95±1,07	123,32±1,49*	296,59±2,13*	127,53±1,74*	88,70±0,33*	59,62±0,26*	50,51±0,23*
Третя серія	60діб	798,50±3,11	152,25±1,03	122,37±1,17*	289,36±2,03*	124,29±1,29	87,20±0,36*	59,19±0,42*	49,83±0,33*

Таблиця А.3.

Показники гістоморфометрії різця нижньої щелепи(мкм) піддослідних тварин(M±m)

Умови дослідження	Термін спостереження	Ширина шару одонтобластів	Ширина прединтину	Ширина дентину	Загальна ширина	Мезіо-дистальний розмір
Перша серія I група	1 місяць	54,88±0,58	45,27±0,50	142,70±1,33	188,27±1,38	1076,24±9,47
	15діб	53,88±0,51	45,00±0,35	143,41±1,65	189,87±1,97	1087,36±7,46
	30діб	52,97±0,68	43,00±0,58	144,69±1,51	191,53±1,27	1093,60±7,74
	60діб	50,88±0,56	41,38±0,40	149,11±1,36	193,66±1,45	1098,22±13,75
Перша Серія II група	1 місяць	53,47±0,56	45,97±0,46	143,48±1,48	189,37±1,57	1078,43±6,80
	15діб	53,14±0,50	44,25±0,44	144,27±1,21	190,55±1,55	1088,56±6,77
	30діб	52,62±0,63	42,21±0,31	145,32±1,15	192,16±1,42	1094,32±8,92
	60діб	50,11±0,68	40,89±0,58	149,93±1,27	193,25±1,92	1099,61±10,13
Друга серія	1 місяць	46,97±0,37*	37,89±0,29*	126,70±1,31*	169,34±1,28*	959,62±8,53*
	15діб	46,33±0,55*	37,81±0,35*	127,55±1,50*	171,20±1,46*	975,09±7,42*
	30діб	45,99±0,37*	36,39±0,49*	129,25±1,44*	173,33±1,79*	983,94±9,02*
	60діб	44,43±0,43*	35,20±0,33*	133,81±1,23*	175,79±1,66*	990,82±9,07*
Третя серія	1 місяць	49,90±0,49*	40,19±0,43*	132,71±1,46*	176,74±1,35*	1002,70±7,33*
	15діб	49,49±0,51*	40,46±0,49*	136,05±1,41*	179,87±1,58*	1028,79±6,81*
	30діб	49,27±0,50*	39,21±0,39*	138,91±1,34*	183,16±1,68*	1041,11±8,37*
	60діб	48,09±0,60	38,76±0,34*	144,66±1,60*	187,43±1,51*	1062,07±7,45*

Таблиця А.4.

Елементний склад нижньої щелепи піддослідних тварин(%) (M±m)

Умови дослідження	Термін спостереження	Кальцій %	Натрій %	Свинець мг%	Мідь мг%	Марганець Мг%	Цинк мг%	Хром мг%	Залізо мг%
Перша Серія I група	1 місяць	20,56±0,15	1,78±0,04	3,13±0,02	30,44±0,29	8,24±0,08	422,29±2,32	0,79±0,02	12,19±0,16
	15діб	21,75±0,13	1,54±0,04	3,44±0,02	27,87±0,51	8,75±0,08	452,85±1,54	0,82±0,01	12,32±0,18
	30діб	24,41±0,08	1,52±0,05	3,56±0,02	24,54±0,28	8,84±0,07	492,23±2,26	0,87±0,02	11,47±0,29
	60діб	25,18±0,11	1,48±0,05	3,93±0,02	21,92±0,49	9,52±0,09	513,29±2,31	0,92±0,03	10,62±0,22
Перша серія II група	1 місяць	21,14±0,11	1,75±0,04	3,12±0,02	31,10±0,39	8,45±0,07	432,14±2,27	0,80±0,03	12,61±0,19
	15діб	21,93±0,13	1,53±0,04	3,45±0,03	28,22±0,26	8,86±0,10	462,25±2,26	0,83±0,02	12,11±0,11
	30діб	23,87±0,08	1,51±0,06	3,67±0,03	23,36±0,29	9,02±0,09	497,32±2,36	0,95±0,03	12,04±0,15
	60діб	26,10±0,11	1,49±0,06	3,92±0,02	21,37±0,23	9,71±0,08	523,61±2,25	0,93±0,02	11,60±0,27
Друга серія	1 місяць	17,50±0,09*	2,00±0,05*	3,73±0,03*	35,74±0,23*	9,82±0,10*	387,41±1,57*	0,96±0,04*	15,06±0,18*
	15діб	18,68±0,11*	1,72±0,05*	4,06±0,05*	32,42±0,32*	10,36±0,10*	419,57±2,23*	0,98±0,04*	15,03±0,12*
	30діб	21,14±0,09*	1,68±0,04*	4,19±0,05*	28,04±0,48*	10,35±0,10*	462,11±2,23*	1,03±0,04*	13,94±0,14*
	60діб	22,60±0,13*	1,61±0,02*	4,52±0,05*	24,70±0,36*	10,90±0,10*	491,87±2,21*	1,08±0,05*	12,80±0,14*
Третя серія	1 місяць	18,67±0,10*	1,95±0,05*	3,48±0,06*	33,58±0,37*	9,17±0,07*	395,90±2,24*	0,90±0,03*	14,18±0,12*
	15діб	20,13±0,09*	1,66±0,04*	3,79±0,05*	30,37±0,23*	9,66±0,08*	428,50±2,28*	0,93±0,04*	14,17±0,12*
	30діб	23,13±0,08*	1,62±0,03*	3,85±0,06*	26,19±0,23*	9,52±0,09*	476,08±2,22*	0,97±0,04*	12,98±0,15*
	60діб	24,40±0,11*	1,54±0,05	4,13±0,06*	22,88±0,24*	9,93±0,10*	499,67±2,26*	1,01±0,06*	11,61±0,17*

Таблиця А.5

Елементний склад дентину різця піддослідних тварин(%) (M±m)

Умови дослідження	Термін спостереження	Кальцій %	Натрій %	Свинець мг%	Мідь мг%	Марганець Мг%	Цинк мг%	Хром мг%	Залізо мг%
Перша Серія І група	1 місяць	28,53±0,16	1,11±0,03	1,03±0,01	37,65±0,26	10,21±0,14	532,66±3,68	0,86±0,03	22,59±0,24
	15діб	31,35±0,12	1,04±0,03	1,14±0,02	35,67±0,22	11,15±0,11	555,59±10,12	0,89±0,02	21,42±0,23
	30діб	34,56±0,15	1,02±0,02	1,76±0,03	34,23±0,22	12,84±0,11	585,21±5,16	0,92±0,02	20,49±0,19
	60діб	35,88±0,14	0,88±0,02	1,97±0,04	31,62±0,32	13,22±0,14	593,69±4,69	0,98±0,02	19,53±0,32
Перша серія ІІ група	1 місяць	29,12±0,09	1,05±0,02	1,02±0,02	37,10±0,29	11,41±0,12	531,28±3,48	0,85±0,02	23,60±0,27
	15діб	30,76±0,14	1,03±0,02	1,15±0,03	34,27±0,33	12,16±0,08	562,12±4,12	0,88±0,02	22,18±0,12
	30діб	33,27±0,15	1,01±0,03	1,67±0,04	33,36±0,25	13,29±0,16	577,26±4,87	0,93±0,04	21,24±0,20
	60діб	36,09±0,16	0,79±0,02	1,92±0,04	32,33±0,23	13,71±0,12	589,65±4,75	0,97±0,03	20,63±0,23
Друга серія	1 місяць	24,96±0,21*	1,24±0,03*	1,20±0,02*	42,90±0,36*	11,66±0,14*	494,44±4,16*	1,01±0,02*	27,14±0,21*
	15діб	27,67±0,15*	1,15±0,03*	1,31±0,02*	40,28±0,32*	12,62±0,16*	523,15±4,44*	1,04±0,02*	25,50±0,18*
	30діб	31,08±0,16*	1,11±0,02*	1,99±0,03*	38,05±0,30*	14,39±0,16*	554,93±4,94*	1,06±0,03*	24,01±0,23*
	60діб	33,33±0,20*	0,94±0,02*	2,19±0,03*	34,58±0,29*	14,56±0,19*	569,62±4,10*	1,11±0,05*	22,47±0,24*
Третя серія	1 місяць	26,16±0,12*	1,19±0,02*	1,16±0,03*	41,52±0,39*	11,38±0,12*	500,04±3,65*	0,99±0,03*	26,41±0,21*
	15діб	29,10±0,15*	1,11±0,02*	1,27±0,04*	39,05±0,28*	12,35±0,15*	528,80±4,09*	1,01±0,04*	24,58±0,24*
	30діб	32,58±0,18*	1,08±0,03*	1,93±0,04*	36,97±0,25*	14,00±0,12*	560,87±4,89*	1,03±0,02*	23,02±0,19*
	60діб	34,55±0,14*	0,92±0,02*	2,11±0,05*	33,62±0,22*	14,19±0,11*	574,61±4,47*	1,07±0,03*	21,51±0,20*

Таблиця А.6.

Показники хімічного складу зубощелепної системи піддослідних тварин ($M \pm m$)

Умови дослідження	Термін спостереження	Вміст води %		Вміст органічних речовин %		Вміст неорганічних речовин %	
		Нижня щелепа	Дентин різця	Нижня щелепа	Дентин різця	Нижня щелепа	Дентин різця
Перша серія I група	1 місяць	31,23±0,18	11,22±0,08	32,13±0,16	22,23±0,11	37,98±0,14	69,53±0,12
	15діб	30,45±0,26	10,42±0,14	31,68±0,13	21,32±0,09	38,67±0,21	70,38±0,14
	30діб	29,44±0,13	10,08±0,07	30,56±0,06	20,21±0,08	40,43±0,15	70,96±0,16
	60діб	28,78±0,28	9,89±0,13	29,34±0,12	19,24±0,07	41,32±0,15	71,52±0,18
Перша серія II група	1 місяць	31,42±0,13	11,37±0,09	32,00±0,13	21,83±0,15	38,12±0,13	68,43±0,16
	15діб	30,12±0,13	11,28±0,08	31,23±0,10	20,44±0,09	38,21±0,14	69,28±0,16
	30діб	29,63±0,11	10,88±0,13	30,27±0,08	19,83±0,10	39,94±0,12	70,13±0,13
	60діб	28,14±0,12	10,17±0,09	30,11±0,08	18,34±0,12	40,87±0,15	72,07±0,23
Друга серія	1 місяць	36,68±0,25*	12,94±0,07*	29,12±0,15*	20,30±0,09*	34,24±0,17*	63,26±0,16*
	15діб	35,65±0,20*	11,93±0,06*	28,82±0,10*	19,61±0,11*	35,07±0,15*	64,55±0,17*
	30діб	34,22±0,14*	11,39±0,07*	28,07±0,11*	18,74±0,07*	36,91±0,14*	65,70±0,15*
	60діб	33,15±0,12*	11,08±0,05*	27,21±0,09*	17,94±0,08*	38,30±0,16*	66,63±0,22*
Третя серія	1 місяць	33,47±0,17*	11,96±0,04*	30,16±0,11*	21,05±0,07*	35,59±0,22*	65,44±0,20*
	15діб	32,29±0,13*	11,04±0,06*	29,97±0,18*	20,34±0,08*	36,43±0,16*	66,78±0,16*
	30діб	30,68±0,11*	10,59±0,08*	29,21±0,13*	19,55±0,07*	38,46±0,19*	67,92±0,17*
	60діб	29,67±0,09*	10,20±0,07*	28,42±0,10*	18,73±0,08*	40,02±0,16*	69,12±0,17*

**ДОДАТОК Б Результати перевірки на нормальність цифрових даних за критерієм Пірсона
(Інтактні тварини першої серії)**

Таблиця Б.1.

Показники остеометрії нижньої щелепи та різця

Показники	1місяць	+15діб	+30діб	+60діб
Макс.Довж.ниж. щел.	0,295871 0,827035	0,17472, 0,517013	2,341403 0,251952	4,544472 0,06605
Вис. гілки ниж. щел.	0,182447 0,631019	0,197355 0,855959	0,178048 0,565599	0,206213 0,986547
Товщина різця	4,544472 0,06605	2,644864 0,20777	4,544472 0,06605	2,644864 0,20777
Висота різця	0,214286 0,899628	2,341403 0,251952	4,544472 0,06605	0,761301 0,765843
Товщ.Альв.контрфорсу	4, 44472 0,06605	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,644864 0,20777
Товщ.висх.контрфорсу	2,341403 0,251952	2,644864 0,20777	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952
Вис. тіла ниж. щелепи	4,544472 0,06605	2,644864 0,20777	4,544472 0,06605	,544472 0,06605
Висота альв. відростка	2,644864 0,20777	4,544472 0,06605	2,644864 0,20777	2,341403 0,251952

Таблиця Б.2.

Показники гістоморфометрії різця нижньої щелепи

Показники	1місяць	+15діб	+30діб	+60діб
Шир.шару одонтобл.	0,761301 0,765843	1,943038 0,326678	4,311208 0,075724	0,761301 0,765843
Ширина предентину	4,544472 0,06605	4,544472 0,06605	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952
Ширина дентину	0,761301 0,76584	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	0,204422 0,96054
Заг. ширина різця	4,759308 0,058281	0,165202 0,522093	2,341403 0,251952	0,761301 0,765843
Мезіо-дистальний розмір різця	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	4,008232 0,090557	2,6 4864 0,20777

Таблиця Б.3.

Показники морфометрії виросткового хряща нижньої щелепи

Показники	1місяць	+15діб	+30діб	+60діб
Заг. ширина хряща	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952	4,5444 2 0,06605	0,184462 0,66131
Ширина зони спокою	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	0,295871 0,827035	4,544472 0,06605
Шир. зони проліф.	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,102682 0,294082	2,341403 0,251952
Шир. зони гіпертр. клітин	2,341403 0,251952	0,230185 0,695873	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952
Ширина ерозивн. зони	1,226312 0,536251	0,761301 0,765843	0,761301 0,765843	0,761301 0,765843
Шир.зони субхондр.остеогенезу	0,761301 0,765843	0,184525 0,662256	0,2 0206 0,95641	4,311208 0,075724
Об'ємний вміст первинної спонгіози	1,52635 0,433322	0,761301 0,765843	1,629006 0,403681	2,341403 0,251952
Кількість клітин в зоні остеогенезу	4,544472 0,06605	4,311208 0,075724	2,341403 0,251952	0,259822 ,402871

Таблиця Б.4.

Показники хімічного складу нижньої щелепи

Показники	1місяць	+15діб	+30діб	+60діб
Кальцій	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952
Натрій	0,161322 0,462873	0,197355 0,855959	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952
Свинець	2,264449 0,264747	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952
Мідь	0,295871 0,827035	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,341403 0,2 1952
Марганець	2,341403 0,251952	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952
Цинк	2,341403 0,251952	0,295871 0,827035	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952
Хром	2,341403 0,251952	0,295871 0,827035	2,341403 0,251952	2,3414 3 0,251952
Залізо	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	0,204038 0,95494	2,341403 0,251952

Таблиця Б.5.

Показники елементного складу рiзця

Показники	1мiсяць	+15дiб	+30дiб	+60дiб
Кальцiй	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952
Натрiй	2,341403 0,251952	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952
Свинець	2,644864 0,20777	2,341403 0,251952	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952
Мiдь	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	0,24231 0,561961	0,175181 0,523681
Марганець	0,207595 0,993569	0,189684 0,740231	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952
Цинк	2,341403 0,251952	0,303653 0,157976	0,21102 0,944951	2,341403 0,251952
Хром	0,761301 0,765843	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952
Залiзо	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952

Таблиця Б.6.

Показники мiнерального складу нижньої щелепи та рiзця

Показники	1мiсяць	+15дiб	+30дiб	+60дiб
Вода нижня щелепа	2,341403 0,251952	0,206519 0,990954	0,295871 0,827035	4,008232 0,090557
Вода дентин рiзця	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	4,544472 0,06605
Орг.реч. ниж. щелепа	2,341403 0,251952	0,295871 0,827035	0,209282 0,969488	0,198355 0,870919
Орг. Реч. дентин рiзця	2,341403 0,251952	0,761301 0,765843	0,761301 0,765843	1,226312 0,536251
Неорг. Реч. Ниж. щел.	0,295871 0,827035	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952
Неорг.реч.дент. рiзця	8,577754 0,006806	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	0,219869 0,824701

Таблиця Б.7.

Масо-метричнi показники

Показники	1мiсяць	+15дiб	+30дiб	+60дiб
Маса тiла тварин	2,341403 0,251952	0,295871 0,827035	0,166895 0,407355	2,341403 0,251952
Маса ниж.щелепи	1,943038 0,326678	2,341403 0,251952	0,295871 0,827035	2,341403 0,251952

ДОДАТОК Б (підслідні тварини другої серії)

Таблиця Б.8.

Показники остеометрії нижньої щелепи та різця

Показники	1місяць	+15діб	+30діб	+60діб
Макс. довж. ниж. щелепи	0,224758 0,762007	4,544472 0,06605	0,199927 0,894338	0,242172 0,563374
Вис. гілки ниж. щелепи	0,182188 0,627141	4,008232 0,090557	0,228466 0,716423	2,341403 0,251952
Товщина різця	4,544472 0,06605	4,544472 0,06605	0,761301 0,765843	2,341403 0,251952
Висота різця	2,341403 0,251952	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952	4,544472 0,06605
Товщ. Альв. контрфорсу	2,341403 0,251952	0,19237 0,780887	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952
Товщ. висх. контрфорсу	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	4,544472 0,06605
Вис. тіла ниж. щелепи	2,341403 0,251952	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952	2,644864 0,20777
Висота альв. відростка	2,644864 0,20777	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952

Таблиця Б.9.

Показники гістоморфометрії різця нижньої щелепи

Показники	1місяць	+15діб	+30діб	+60діб
Шир. шару одонтобл.	0,292051 0,204967	1,226312 0,536251	1,226312 0,536251	4,311208 0,075724
Ширина предентину	4,311208 0,075724	2,341403 0,251952	0,216625 0,867824	4,311208 0,075724
Ширина дентину	0,175785 0,532461	2,341403 0,251952	0,295871 0,827035	0,761301 0,765843
Заг. ширина різця	0,295871 0,827035	4,311208 0,075724	2,644864 0,20777	2,341403 0,251952
Мезіо-дистальний розмір різця	2,341403 0,251952	4,544472 0,06605	0,761301 0,765843	0,228384 0,717408

Таблиця Б.10.

Показники морфометрії виросткового хряща нижньої щелепи

Показники	1місяць		+15діб		+30діб		+60діб	
Заг. ширина хряща	0,761301	0,765843	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952	0,204056	0,955204
Ширина зони спокою	0,188193	0,717664	2,341403	0,251952	0,295871	0,827035	2,341403	0,251952
Шир. зони проліферації	2,102682	0,294082	4,311208	0,075724	4,311208	0,075724	4,544472	0,06605
Ширина зони гіпертр.клітин	2,341403	0,251952	1,226312	0,536251	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952
Ширина ерозивн. зони	2,644864	0,20777	4,311208	0,075724	2,341403	0,251952	0,295871	0,827035
Шир.зони субхондр.остеогенезу	4,311208	0,075724	4,311208	0,075724	0,209494	0,966482	0,761301	0,765843
Об'ємний вміст первинної спонгіози	4,375075	0,072936	2,341403	0,251952	4,544472	0,06605	2,644864	0,20777
Кількість клітин в зоні остеогенезу	1,226312	0,536251	2,341403	0,251952	4,544472	0,06605	2,341403	0,251952

Таблиця Б.11.

Показники хімічного складу нижньої щелепи

Показники	1місяць		+15діб		+30діб		+60діб	
Кальцій	2,341403	0,251952	4,544472	0,06605	2,341403	0,251952	0,182712	0,634997
Натрій	2,341403	0,251952	4,544472	0,06605	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952
Свинець	4,544472	0,06605	2,341403	0,251952	0,232935	0,663795	2,341403	0,251952
Мідь	2,341403	0,251952	0,170236	0,453252	2,341403	0,251952	0,236323	0,62565
Марганець	0,181652	0,619129	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952
Цинк	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952
Хром	0,197355	0,855959	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952	4,544472	0,06605
Залізо	4,544472	0,06605	2,341403	0,251952	0,761301	0,765843	2,341403	0,251952

Таблиця Б.12.

Показники елементного складу рiзця

Показники	1мiсяць		+15дiб		+30дiб		+60дiб	
Кальцiй	4,544472	0,06605	2,341403	0,251952	0,295871	0,827035	4,544472	0,06605
Натрiй	4,544472	0,06605	4,544472	0,06605	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952
Свинець	1,226312	0,536251	2,341403	0,251952	4,544472	0,06605	4,544472	0,06605
Мiдь	0,223316	0,7802	0,175181	0,523681	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952
Марганець	0,295871	0,827035	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952	0,18056	0,602833
Цинк	0,182767	0,635819	0,214712	0,893783	2,341403	0,251952	4,544472	0,06605
Хром	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952	4,544472	0,06605	2,341403	0,251952
Залiзо	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952	4,544472	0,06605	2,341403	0,251952

Таблиця Б.13.

Показники мiнерального складу нижньої щелепи та рiзця

Показники	1мiсяць		+15дiб		+30дiб		+60дiб	
Вода нижня щелепа	0,224357	0,76705	0,761301	0,765843	2,341403	0,251952	0,295871	0,827035
Вода дентин рiзця	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952	0,218623	0,841127	2,341403	0,251952
Орг.реч. ниж. щелепа	0,190194	0,747953	2,341403	0,251952	4,544472	0,06605	0,178299	0,569308
Орг. Реч. дентин рiзця	0,230795	0,68867	0,197846	0,863307	0,185234	0,672946	2,341403	0,251952
Неорг. Реч. Ниж. щел.	0,167512	0,415712	4,544472	0,06605	2,341403	0,251952	0,181428	0,615777
Неорг.реч.дент. рiзця	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952

Таблиця Б.14.

Масо-метричнi показники

Показники	1мiсяць		+15дiб		+30дiб		+60дiб	
Маса тiла твар.	1,226312	0,536251	0,166721	0,405007	2,341403	0,251952	2,341403	0,251952
Маса ниж.щел.	0,182911	0,637979	2,341403	0,251952	0,231337	0,68232	2,341403	0,251952

ДОДАТОК Б (підослідні тварини третьої серії)

Таблиця Б.15.

Показники остеометрії нижньої щелепи та різця

Показники	1місяць		+15діб		+30діб		+60діб	
Макс.Довж.ниж. щел.	0.250937	0.478587	4.544472	0.06605	4.311208	0.075724	4.544472	0.06605
Вис. гілки ниж. щел.	0.179825	0.591892	0,197265	0,854604	0,208825	0,975985	4.544472	0.06605
Товщина різця	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	4.544472	0.06605
Висота різця	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	4.544472	0.06605	2.341403	0.251952
Товщ.альв.контрфорсу	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	4.008232	0.090557	4.544472	0.06605
Товщ.висх.контрфорсу	2.341403	0.251952	4.544472	0.06605	4.544472	0.06605	4.375075	0.072936
Вис. тіла ниж. щелепи	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	4.544472	0.06605	4.544472	0.06605
Висота альв. відростка	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952

Таблиця Б.16.

Показники гістоморфометрії різця нижньої щелепи

Показники	1місяць		+15діб		+30діб		+60діб	
Шир.шару одонтобл.	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	4.544472	0.06605	0.761301	0.765843
Ширина предентину	0,212964	0,917848	0,238109	0,606146	0,250896	0,478956	2.644864	0.20777
Ширина дентину	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	0,214286	0,899628	0,181756	0,620674
Заг. ширина різця	0.761301	0.765843	0.295871	0.827035	2.341403	0.251952	2.644864	0.20777
Мезіо-дистальний розмір різця	2.754253	1.43	1.943038	0.326678	2.341403	0.251952	4.544472	0.06605

Таблиця Б.17.

Показники морфометрії виросткового нижньої щелепи

Показники	1місяць		+15діб		+30діб		+60діб	
Заг. ширина хряща	2.341403	0.251952	0,187031	0,700089	0,188532	0,72279	0,19489	0,818915
Ширина зони спокою	0,199403	0,886539	2.341403	0.251952	4.544472	0.06605	3.774908	0.104054
Шир. зони проліф.	1.226312	0.536251	4.544472	0.06605	2.644864	0.20777	4.311208	0.075724
Ширина зони гіпертрофії клітин	2.341403	0.251952	0.761301	0.765843	0.761301	0.765843	4.544472	0.06605
Ширина ерозивн. зони	0.761301	0.765843	0.761301	0.765843	2.341403	0.251952	4.544472	0.06605
Шир.зони субхондр.остеогенезу	2.341403	0.251952	4.544472	0.06605	4.544472	0.06605	2.644864	0.20777
Об'ємний вміст первинної спонгіози	0,189978	0,744682	4.544472	0.06605	4.544472	0.06605	2.341403	0.251952
Кількість клітин в зоні остеогенезу	0.761301	0.765843	0,20505	0,969692	4.544472	0.06605	4.375075	0.072936

Таблиця Б.18.

Показники елементного складу нижньої щелепи та різця

Показники	1місяць		+15діб		+30діб		+60діб	
Кальцій	2.341403	0.251952	4.544472	0.06605	2.341403	0.251952	0,189684	0,740231
Натрій	4.544472	0.06605	0.761301	0.765843	2.341403	0.251952	4.544472	0.06605
Свинець	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952
Мідь	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952
Марганець	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952
Цинк	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952
Хром	4.544472	0.06605	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952	2.341403	0.251952
Залізо	2.341403	0.251952	0,246631	0,51896	0.761301	0.765843	2.341403	0.251952

Таблиця Б.19.

Показники елементного складу дентину різця

Показники	1місяць	+15діб	+30діб	+60діб
Кальцій	0,181685 0,619611	2.341403 0.251952	0.761301 0.765843	2.341403 0.251952
Натрій	2.341403 0.251952	2.341403 0.251952	4.544472 0.06605	2.341403 0.251952
Свинець	2.341403 0.251952	0,197355 0,855959	2.341403 0.251952	2.341403 0.251952
Мідь	2.341403 0.251952	0.761301 0.765843	2.341403 0.251952	2.341403 0.251952
Марганець	2.341403 0.251952	4.544472 0.06605	0,181685 0,619611	0,189684 0,740231
Цинк	0,181685 0,619611	4,544472 0,06605	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952
Хром	4.544472 0.06605	4.544472 0.06605	2.341403 0.251952	4.544472 0.06605
Залізо	2.341403 0.251952	2.341403 0.251952	2.341403 0.251952	2.341403 0.251952

Таблиця Б.20.

Показники мінерального складу нижньої щелепи та різця

Показники	1місяць	+15діб	+30діб	+60діб
Вода нижня щелепа	0,178977 0,579321	2.341403 0.251952	0.295871 0.827035	0,203836 0,95198
Вода дентин різця	2.341403 0.251952	2.341403 0.251952	2.341403 0.251952	2.341403 0.251952
Орг.реч. ниж. щелепа	0,187403 0,705703	2.341403 0.251952	0.295871 0.827035	0.295871 0.827035
Орг. Реч. дентин різця	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952
Неорг. Реч. Ниж. щел.	2,341403 0,251952	0,214716 0,893732	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952
Неорг.реч.дент. різця	0,18976 0,741392	0,204026 0,954758	2,341403 0,251952	8,577754 0,006806

Таблиця Б.21.

Масо-метричні показники

Показники	1місяць	+15діб	+30діб	+60діб
Маса тіла твар.	2,264449 0,264747	4,544472 0,06605	2,341403 0,251952	0,761301 0,765843
Маса ниж.щел.	2,341403 0,251952	2,341403 0,251952	0,761301 0,765843	2,341403 0,251952

ДОДАТОК В

Таблиця В.1.

Результати лінійного кореляційного аналізу досліджуваних показників нижньої щелепи та різця інтактних тварин першої групи

№/п	Показники	Параметри	1 міс	+15дб	+30дб	+60дб
1	Висота вітки нижньої щелепи та ширина зони проліферації хряща	К.Пірсона P	0,840561 0,991072	0,927884 0,99871	0,628975 0,934887	0,861369 0,993632
2	Висота вітки нижньої щелепи та ширина зони субхондр. остеогенезу хряща	К.Пірсона P	0,776403 0,979956	0,955776 0,999614	0,839161 0,990882	0,63333 0,936612
3	Висота вітки нижньої щелепи та вміст Са	К.Пірсона P	0,816265 0,987447	0,931575 0,998867	0,844066 0,991538	0,832329 0,989921
4	Висота вітки нижньої щелепи та вміст Сг	К.Пірсона P	0,825207 0,988862	0,952628 0,999543	0,835765 0,990411	0,91052 0,997809
5	Висота вітки нижньої щелепи та вміст Zn	К.Пірсона P	0,828339 0,989335	0,956946 0,999639	0,835857 0,990424	0,855668 0,992979
6	Висота вітки нижньої щелепи та вміст органіки	К.Пірсона P	0,892969 0,996605	0,935934 0,999036	0,908013 0,997656	0,937853 0,999106
7	Остеометрія нижньої щелепи та морфометрія хряща	К.Пірсона P	0,999231 1	0,903767 1	0,901947 1	0,89872 1
8	Висота різця та ширина шару одонтобластів	К.Пірсона P	0,914079 0,998017	0,600476 0,923018	0,727671 0,949427	0,643169 0,940423
9	Висота різця та вміст кальцію	К.Пірсона P	0,901707 0,997243	0,972306 0,99943	0,876302 0,99517	0,847921 0,992034
10	Висота різця та вміст хрому	К.Пірсона P	0,921132 0,998393	0,846327 0,991831	0,890871 0,99644	0,802955 0,985162
11	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст Са	К.Пірсона P	0,99216 0,999995	0,909677 0,997758	0,953995 0,999575	0,904673 0,997442
12	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст Сг	К.Пірсона P	0,989275 0,999989	0,969076 0,999841	0,953534 0,999564	0,877063 0,995242
13	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст Zn	К.Пірсона P	0,989929 0,99999	0,970068 0,999854	0,95297 0,999551	0,911297 0,997856
14	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст органіки	К.Пірсона P	0,963349 0,999758	0,951387 0,999513	0,869862 0,994537	0,846168 0,99181
15	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст неорганіки	К.Пірсона P	0,986629 0,99998	0,950322 0,999486	0,944609 0,999327	0,900916 0,997188

Таблиця В.2.

Результати лінійного кореляційного аналізу досліджуваних показників нижньої щелепи та різця піддослідних тварин другої серії

№/п	Показники	Параметри	1 міс	+15діб	+30діб	+60діб
1	Висота вітки нижньої щелепи та ширина зони проліферації хряща	К.Пірсона P	0,857871 0,993236	0,865665 0,994099	0,711949 0,963645	0,949979 0,999477
2	Висота вітки нижньої щелепи та ширина зони субхондр. остеогенезу хряща	К.Пірсона P	0,456022 0,848124	0,355750, 78323	0,82878 0,989401	0,979002 0,999939
3	Висота вітки нижньої щелепи та вміст Са	К.Пірсона P	0,973368 0,99989	0,286309 0,73319	0,951955 0,999527	0,911645 0,997876
4	Висота вітки нижньої щелепи та вміст Сг	К.Пірсона P	0,986021 0,999978	0,258336 0,712039	0,941632 0,999234	0,994716 0,999998
5	Висота вітки нижньої щелепи та вміст Zn	К.Пірсона P	0,946736 0,999389	0,166570, 639436	0,935233 0,99901	0,993581 0,999997
6	Висота вітки нижньої щелепи та вміст органіки	К.Пірсона P	0,958396 0,999668	0,267676 0,719159	0,966548 0,999807	0,9976751 1
7	Остеометрія нижньої щелепи та морфометрія хряща	К.Пірсона P	0,89294 1	0,890266 1	0,89018 1	0,8884241 1
8	Висота різця та ширина шару одонтобластів	К.Пірсона P	0,294995 0,739648	0,529687 0,88929	0,912373 0,997919	0,933912 0,99896
9	Висота різця та вміст Са	К.Пірсона P	0,970274 0,999856	0,992583 0,999995	0,992682 0,999996	0,906073 0,997533
10	Висота різця та вміст хрому	К.Пірсона P	1 1	0,992583 0,999995	0,992583 0,999995	0,992278 0,999995
11	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст Са	К.Пірсона P	0,473506 0,858426	0,943407 0,99929	0,945164 0,999344	0,819601 0,987986
12	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст Сг	К.Пірсона P	0,459414 0,850147	0,967422 0,999819	0,67718 0,952656	0,981728 0,999957
13	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст Zn	К.Пірсона P	0,50749 0,877514	0,914741 0,998054	0,958222 0,999665	0,987588 0,999984
14	Ширина зони субхондр. остеог. хряща та вміст органіки	К.Пірсона P	0,35539 0,78298	0,755288 0,975191	0,738255 0,970937	0,969314 0,999844
15	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст неорганіки	К.Пірсона P	0,432232 0,833601	0,951476 0,999515	0,892161 0,996542	0,7897 0,982672

Таблиця В.3.

Результати лінійного кореляційного аналізу досліджуваних показників нижньої щелепи та різця піддослідних тварин третьої серії

№/п	Показники	Параметри	1 міс	+15діб	+30діб	+60діб
1	Висота вітки нижньої щелепи та ширина зони проліферації хряща	К.Пірсона Р	0,531125 0,890034	0,865112 0,99404	0,918498 0,998258	0,622921 0,93245
2	Висота вітки нижньої щелепи та ширина зони субхондр. остеогенезу хряща	К.Пірсона Р	0,925289 0,998593	0,922751 0,998473	0,955384 0,999606	0,938041 0,999113
3	Висота вітки нижньої щелепи та вміст Са	К.Пірсона Р	0,925627 0,998609	0,940951 0,999212	0,978842 0,999938	0,98579 0,999977
4	Висота вітки нижньої щелепи та вміст Сг	К.Пірсона Р	0,976244 0,999918	0,92323 0,998496	0,922374 0,998454	0,975978 0,999915
5	Висота вітки нижньої щелепи та вміст Zn	К.Пірсона Р	0,92984 0,998795	0,905752 0,997512	0,923776 0,998522	0,9703 0,999856
6	Висота вітки нижньої щелепи та вміст органіки	К.Пірсона Р	0,969699 0,999849	0,319282 0,757415	0,910703 0,99782	0,977637 0,999929
7	Остеометрія нижньої щелепи та морфометрія хряща	К.Пірсона Р	0,899216 1	0,89701 1	0,896973 1	0,896001 1
8	Висота різця та ширина шару одонтобластів	К.Пірсона Р	0,950244 0,999484	0,953739 0,999569	0,907102 0,997599	0,78558 0,981854
9	Висота різця та вміст кальцію	К.Пірсона Р	0,991013 0,999993	0,983282 0,999966	0,943052 0,999279	0,988001 0,999985
10	Висота різця та вміст хрому	К.Пірсона Р	0,976244 0,999918	0,983282 0,999966	0,992583 0,999995	0,99279 0,999996
11	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст Са	К.Пірсона Р	0,99836 1	0,99603 0,999999	0,949976 0,999477	0,952738 0,999545
12	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст Сг	К.Пірсона Р	0,998135 1	0,99883 1	0,993867 0,999997	0,953812 0,999571
13	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст Zn	К.Пірсона Р	0,997635 1	0,919239 0,998296	0,994224 0,999998	0,944521 0,999324
14	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст органіки	К.Пірсона Р	0,997305 1	0,51427 0,881169	0,980906 0,999952	0,965347 0,999789
15	Ширина зони субхондр. остеогенезу хряща та вміст неорганіки	К.Пірсона Р	0,999385 1	0,971382 0,999869	0,923926 0,998529	0,563977 0,90637