

УДК 616.311.2+616.314.17+616.314.19)-002-003.9

СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЛІ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСУ У РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ПЕРЕБІГУ ПРОЦЕСІВ РЕПАРАЦІЇ

Олеся Годована

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна, ohodovana@gmail.com*

За останні десятиліття поширеність захворювань тканин пародонта, зокрема генералізованого пародонтиту, збільшилась до 98,5%. Розкриття причинно-наслідкових зв'язків розвитку запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонта є актуальною проблемою сучасної стоматології. З'ясовано, що структуру тканин пародонта підтримують сульфатовані та нессульфатовані глікозаміноглікани (ГАГ). У кістковій тканині альвеолярних відростків група сульфатованих глікозаміногліканів (сГАГ) представлена хондроїтинсульфатами, дерматансульфатом, кератансульфатом і гепарансульфатом. У невеликій кількості є гіалуронова кислота, яка належить до нессульфатованих глікозаміногліканів. Активну роль сГАГ відіграють у процесах загоєння пародонта: 1) пригнічення синтезу ліпідів; 2) пригнічення активності протеолітичних ферментів; 3) пригнічення синергічної дії ферментів і кисневих радикалів; 4) зниження біосинтезу медіаторів запалення за рахунок маскування вторинних антигенних детермінант і пригнічення хемотаксису; 5) пригнічення апоптозу; 6) побудова колагенових волокон; 7) регуляція проліферації клітин; 8) регуляція біосинтезу компонентів міжклітинного матриксу; 9) поліпшення процесів мікроциркуляції; 10) перебудова у структурах протеогліканів; 11) регуляція хондро- й остеогенезу.

У сучасній пародонтології найперспективнішими вважають підходи з застосуванням природних регуляторів фізіологічних і патологічних процесів, які позбавлені будь-якої токсичної дії на клітини та тканини. Саме таким перспективним агентом є препарати на основі сульфатованих і нессульфатованих ГАГ. У літературі подано узагальнене формулювання основних механізмів дії глікозаміногліканів пародонтальних структур, що є актуальним та потребує продовження дослідження.

Ключові слова: *тканини пародонта, компоненти міжклітинної речовини, загоєння.*

CURRENT ASPECTS OF THE ROLE OF GLYCOSAMINOGLYCANS OF THE EXTRACELLULAR MATRIX IN THE DEVELOPMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS AND THE COURSE OF REPAIR PROCESSES

Olesya Hodovana

Danylo Halytsky Lviv National Medical University Lviv, Ukraine,
ohodovana@gmail.com

The prevalence of periodontal disease, in particular of generalized periodontitis, has increased up to 98.5% over the past decades. The topical issue of modern dentistry is to find the cause-effect relations of the development of inflammatory and dystrophic inflammatory periodontal diseases. It has been established that sulfated and non-sulfated glycosaminoglycans (GAGs) support the structure of periodontal tissues. The group of sulfated glycosaminoglycans (sGAGs) is represented in the bone tissue of the alveolar ridges by chondroitin sulfates, dermatan sulfate, keratan sulfate and heparan sulfate. Hyaluronic acid, which belongs to non-sulfated glycosaminoglycans, is present in a small amount.

The role of biofilm proteinase is important in the pathogenesis of gingivitis and periodontitis, when the activity of acidic and faintly acid proteinases of dental deposits and gum tissues increases 4-5 times. This process is accompanied by degradation of glycoproteins and other proteins of periodontal tissues. The enzymes of beta-glucuronidase, hyaluronidase, beta-N-Acetylhexosaminidase and chondroitin sulfatase are actively involved in the cleavage of acid glycosaminoglycans and glycoproteins of the intercellular substance, periodontal cell membranes, and thus the destruction of circular ligament and periodontal tissues in general.

Healing, as a complex dynamic process, is implemented with the inclusion of soluble mediators, blood cells, components of the extracellular matrix and resistant cells involved in recovery and tissue integration. Therefore, the role of GAGs in the processes of periodontal healing is active: 1. Inhibition of synthesis of lipids; 2. Inhibition of activity of proteolytic enzymes; 3. Inhibition of synergistic effect of enzymes and oxygen radicals; 4. Reduction of biosynthesis of inflammation mediators due to masking of secondary antigenic determinants and inhibition of chemotaxis; 5. Inhibition of apoptosis; 6. Construction of collagen fibers; 7. Regulation of cell proliferation; 8. Regulation of biosynthesis of the intercellular matrix components; 9. Improvement of microcirculation processes; 10. Rearrangement in structures of proteoglycans; 11. Regulation of chondro- and osteogenesis. The references present a generalized formulation of the main mechanisms of effect of periodontal structures glycosaminoglycans, which is relevant and requires further studying.

Key words: *periodontal tissue, components of intercellular substance, healing.*

Серед захворювань тканин пародонта провідні позиції займає генералізований пародонтит (ГП), який є актуальною проблемою сучасної стоматології з огляду на його високу поширеність, складність патогенезу і нетривалу ефективність більшості лікувальних заходів (Beloklitskaia and Pavlenko, 2013; Danylevskiy et al., 2008; Malyi and Antonenko, 2013; Mazur, 2012; Chumakova, 2010; Zabolotnyi et al., 2011) [2, 8, 25, 28, 6, 46]. За даними різних досліджень, поширеність захворювань пародонта сьогодні сягає 90-98,5% (Genco and Williams, 2010; Kinane and Mombelli, 2012) [9, 22]. Понад 50% населення мають симптоми пародонтиту I-II ступеня важкості, а більше

Generalized periodontitis (GP) occupies the leading positions among the periodontal diseases, which is the relevant issue of modern dentistry given its high prevalence, complexity of pathogenesis and the short-term efficacy of most medical interventions (Beloklitskaia and Pavlenko, 2013; Danylevskiy et al. 2008; Malyi and Antonenko, 2013; Mazur, 2012; Chumakova, 2010; Zabolotnyi et al., 2011) [2, 8, 25, 28, 6, 46]. According to various studies, the prevalence of periodontal disease today amounts to 90-98.5% (Genco and Williams, 2010; Kinane and Mombelli, 2012) [9, 22]. More than 50% of the population have symptoms of I-II severity degree periodonti-

як 10% осіб страждають на III ступінь генералізованого пародонтиту (Malyi and Antonenko, 2013) [26]. Результати статистично достовірних досліджень свідчать про те, що поширеність захворювань тканин пародонта серед дорослого населення України становить 85-96%, а найвищий рівень захворюваності припадає на вік 35-44 роки та 15-19 років (Beloklitskaia and Pavlenko, 2013; Khomenko et al., 2006; Chumakova, 2007) [2, 21, 7].

За останні десятиліття збільшилась кількість фундаментальних праць вітчизняних і закордонних авторів, які присвячені з'ясуванню причинно-наслідкових зв'язків розвитку запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта за участю інфекційних, імунних, спадкових, травматичних та інших агентів на тлі анатомо-топографічної специфіки тканин порожнини рота (Biloklytska et al., 2004; Danylevskiy et al., 2008; Persson, 2008, Hodovana, 2009, Zabolotnyi et al., 2011) [3, 8, 31, 15, 46]. Проте у вітчизняній літературі недостатньо уваги приділено вивченню ролі окремих компонентів міжклітинного матриксу кісткової тканини пародонта у нормі, у патологічному стані та на етапах загоєння. Нечисленні дослідження зарубіжних авторів, які проведено у напрямі вивчення перебігу метаболічних процесів в органічному матриксі кісткової тканини, зокрема одного з його компонентів – протеогліканів, що забезпечують консолідацію колагенових волокон та їхній зв'язок із кристалами мінералів (Bartold, 1990; Chen et al., 2004; Grzesik et al., 2002; Iozzo, 1998; Jones et al., 2000; Pins et al., 1997) [1, 5, 14, 18, 20, 32].

Структура екстрацелюлярного матриксу тканини пародонта, як складна мережа у вигляді напіврідкого в'язкого гелю, складається головню з колагенових білків, протеогліканів і глікопротеїнів. В утворенні цього матриксу беруть участь фібробласти, хондробласти, остеобласти, одонтобласти, цементобласти та ін. Заразом матрикс містить молекули, які володіють здатністю утворювати комплекси. Відтак спеціалізованою формою позаклітинного матриксу тканин у нормі є базальна мембрана, яка утворює дискретну структуру, що відмежовує одну клітинну верству від іншої (Graber et al., 1999; Hodovana, 2009; Kordiiak, 2011) [12, 15, 24].

tis, and more than 10% of people suffer from III degree generalized periodontitis (Malyi and Antonenko, 2013) [26]. The results of statistically reliable studies indicate that the prevalence of periodontal diseases among the adult population of Ukraine constitutes 85-96%, and the highest incidence accounts for the age of 35-44 years and 15-19 years (Beloklitskaia and Pavlenko, 2013; Khomenko et al., 2006; Chumakova, 2007) [2, 21, 7].

The number of fundamental works of domestic and foreign authors has increased over the past decades. They deal with establishing cause-effect relations of inflammatory and dystrophic inflammatory diseases of periodontal tissues with the participation of infectious, immune, hereditary, traumatic and other agents, against the background of anatomical and topographical specificity of oral tissues (Biloklytska et al., 2004; Danylevskiy et al., 2008; Persson 2008; Hodovana, 2009; Zabolotnyi et al., 2011) [3, 8, 31, 15, 46]. However, not enough attention is paid in the domestic literature to the study of the role of individual components of the intercellular matrix of periodontal bone tissue under normal conditions, under pathological conditions and at the stages of healing. A few studies of foreign authors are conducted in the direction of studying the course of metabolic processes in the organic matrix of bone tissue, in particular of one of its components - proteoglycans, which ensure consolidation of collagen fibers and their connection with mineral crystals (Bartold, 1990; Chen et al., 2004; Grzesik et al., 2002; Iozzo, 1998; Jones et al., 2000; Pins et al., 1997) [1, 5, 14, 18, 20, 32].

The structure of extracellular matrix of periodontal tissue, as a complex network in the form of a semi-liquid cohesive gel, consists mainly of collagen proteins, proteoglycans and glycoproteins. Fibroblasts, chondroblasts, osteoblasts, odontoblasts, cementoblasts, etc. are involved in the formation of this matrix. At the same time, the matrix contains molecules that can form complexes. Thus, a specialized form of the extracellular matrix of tissues is a basement membrane under normal conditions, which forms a discrete structure that separates one cell layer from another (Graber et al., 1999; Hodovana, 2009; Kordiiak, 2011) [12, 15, 24].

Основу екстрацелюлярного матриксу становить сім'я колагенових білків, яка належить до глікопротеїнів і містить залишки гліцину, проліну та гідроксипроліну. Будь-які порушення у синтезі колагенових білків у тканинах пародонта клінічно проявляються у вигляді таких ознак запалення – набряк і кровоточивість ясен, що супроводжують формування пародонтальних кишень, появу гноетечі і у підсумку – виникнення рухомості зубів та випадіння. Серед причин, які зумовлюють появу таких змін, є різні аутоімунні стани, генетичні дефекти, дефіцит аскорбінової кислоти, іонів Cu^{2+} та багато інших (Giannobile et al., 1993; Graber et al., 1999; Hodovana, 2009; Kinane and Mombelli, 2012; Persson, 2008) [10, 12, 15, 22, 31].

Поряд із колагеновими білками у міжклітинному матриксі наявні і неколагенові – еластин, глікопротеїни, протеоглікани та ін. **Глікопротеїни** – це складні білки, до складу яких входить вуглеводний компонент. Білок у цих сполуках є своєрідною основою, до якої дуже міцно приєднані вуглеводні (гліканові) ланцюги. Відповідно до особливостей хімічної будови глікопротеїни можна поділити на істинні (правдиві) глікопротеїни і протеоглікани (глікозамінопротеоглікани). Головна різниця між ними полягає у тому, що вуглеводні угруповання істинних глікопротеїнів мають зазвичай 15-20 моносахаридних компонентів, які не утворюють повторюваних олігосахаридних фрагментів, тоді як у протеогліканів ці угруповання побудовані з дуже великої кількості одиниць, що повторюються і здебільшого мають своєрідний дисахаридний характер. Найчастіше такий дисахарид містить глюкозамін або галактозамін у сульфатованому чи нессульфатованому вигляді й уронову кислоту (глюкуронову чи ідурунову) (Jackson et al., 1991; Rees et al., 2002; Sugahara and Kitagawa, 2000) [19, 34, 41].

Серед численних функцій глікопротеїнів виділяють:

1. функцію вибіркової взаємодії, високо-специфічного впізнавання, наприклад, клітина-клітина; вірус-клітина; бактерія-клітина; гормональні рецептори. До складу поверхневих мембран разом з іншими компонентами входять глікопротеїни, які беруть участь у дуже тонких процесах біологічного впізнавання та міжклітинної взаємодії, виконуючи роль рецепторних систем для певних сполук і клітин;

The basis of the extracellular matrix makes the family of collagen proteins belonging to glycoproteins and containing the residues of glycine, proline and hydroxyproline. Any disturbances in the synthesis of collagen proteins in the periodontal tissues are clinically manifested, in the first place, in the form of signs of inflammation, such as edema and bleeding gum, which is accompanied by the formation of periodontal pockets, the appearance of purulent discharge and, as a consequence, the emergence of tooth loosening and their loss. Among the reasons that trigger the appearance of these changes are various autoimmune conditions, genetic deficits, deficiency of ascorbic acid, Cu^{2+} ions, and many others (Giannobile et al., 1993; Graber et al., 1999; Hodovana, 2009; Kinane and Mombelli, 2012; Persson, 2008) [10, 12, 15, 22, 31].

Along with collagen proteins the intercellular matrix also contains non-collagen ones - elastin, glycoproteins, proteoglycans, and others. **Glycoproteins** are complex proteins, which include the carbohydrate component. The protein in these compounds is a peculiar basis, to which the hydrocarbon (glycan) chains are very firmly attached. In accordance with the peculiarities of the chemical structure, glycoproteins can be divided into genuine (true) glycoproteins and proteoglycans (glycosaminoproteoglycans). The main difference between them is that the carbohydrate groupings of true glycoproteins typically have 15-20 monosaccharide components that do not form repeated oligosaccharide fragments, while in proteoglycans these groupings are made of a very large number of repeated units, which, basically, have a peculiar disaccharide nature. Most typically this disaccharide contains glucosamine or galactosamine in sulfated or non-sulfated form and uronic acid (glucuronic or iduronic acid) (Jackson et al., 1991; Rees et al., 2002; Sugahara and Kitagawa, 2000) [19, 34, 41].

Among the numerous functions of glycoproteins there are:

1. function of selective interaction, highly specific recognition, for example: cell-cell; virus-cell; bacteria-cell; hormonal receptors. The outer membranes, along with other components, include glycoproteins that take part in the very fine processes of biological recognition and cell-to-cell cooperation, acting as the receptor systems for certain compounds and cells;

2. транспортну функцію (чимало глікопротеїнів, які циркулюють у кров'яному руслі людини і є транспортними білками; вони транспортують гідрофобні речовини та іони металів);

3. каталітичну функцію (вуглеводний компонент було знайдено у складі деяких ферментів, наприклад, ентерокінази, пероксидази, глікозидази, гідролази, холінестерази сироватки);

4. структурно-механічну функцію (надання тканинам еластичності);

5. гідроосмотичну й іонорегулювальну функцію (іонообмінна активність зумовлює їхню здатність у розподілі ряду катіонів у сполучній тканині; наприклад, накопичення кальцію в осередках осифікації пов'язане з одночасним накопиченням хондроїтин-сульфатів, які активно фіксують катіони кальцію. Така функція зв'язування екстрацелюлярної води та регуляція процесів дифузії також, значною мірою, залежить від їхніх властивостей).

Серед глікопротеїнів кісткової тканини пародонта важлива роль відведена остеонектину, остеопонтину, кістковому сіалопротеїну, кістковому кислому глікопротеїну-75, Gla-білкам: остеокальцину та матричному Gla-білку. Білки мінералізованих тканин пародонта становлять основу для прикріплення мінералів і визначають процеси мінералізації. Особливістю таких білків є наявність залишків фосфосерину, глутамату й аспартату, що здатні зв'язувати Ca^{2+} і брати участь в утворенні кристалів апатиту на початковому етапі. Інша особливість полягає у наявності вуглеводів і послідовності амінокислотних залишків **арг-глі-асп** у первинній структурі білків, що забезпечує їхнє зв'язування з клітинами та білками, які формують екстрацелюлярний матрикс. **Остеонектин** – глікопротеїн, який у великій кількості наявний у мінералізованій частині тканин пародонта. Білок синтезується остеобластами, фібробластами, одонтобластами, у невеликій кількості хондроцитами та ендотелійними клітинами. В N-кінцевій ланці остеонектину розташована значна кількість негативно заряджених амінокислот, а також простежується до 12 ділянок зв'язування Ca^{2+} , який входить до складу гідроксиапатиту. Через вуглеводний компонент остеонектин зв'язується з колагеном I типу. Заразом остеонектин не тільки забезпечує взаємодію компонентів матриксу, а й регулює проліферацію клітин, бере участь у численних процесах на етапі розвитку та дозрівання мінералізованих тканин. **Остео-**

2. transporting function (many glycoproteins circulating in the human bloodstream are transport proteins; they transport hydrophobic substances and metal ions);

3. catalytic function (the carbohydrate component was found in some enzymes, for example, enterokinase, peroxidase, glycosidase, hydrolase, cholinesterase serum);

4. structural and mechanical function (providing elasticity to tissues);

5. hydroosmotic and ion-regulating function (ion-exchange activity determines their ability to distribute a number of cations in the connective tissue, for example, accumulation of calcium in the foci of ossification is due to the simultaneous accumulation of chondroitin-sulfates that actively capture calcium cations. This function of extracellular water binding and regulation of diffusion processes also depends, to a large extent, on their properties).

Osteonectin, osteopontin, bone sialoprotein, bone acid glycoprotein-75, Gla proteins: osteocalcin and matrix Gla protein play an important role among glycoproteins of periodontal bone tissue. Proteins of mineralized periodontal tissues form the basis for attachment of minerals and determine the processes of mineralization. The peculiarity of these proteins is the presence of residues of phosphoserine, glutamate and aspartate that can bind Ca^{2+} and thus participate in the formation of apatite crystals at the initial stage. Another feature is the presence of carbohydrates and the sequence of amino acid residues **Arg-Gly-Asp** in the primary structure of proteins, which ensures their binding to the cells and proteins that form the extracellular matrix. **Osteonectin** is a glycoprotein, which is present in large quantities in the mineralized part of periodontal tissues. The protein is synthesized by osteoblasts, fibroblasts, odontoblasts, in a small amount by chondrocytes and endothelial cells. In the N-terminal chain of osteonectin there is a significant amount of negatively charged amino acids, and up to 12 sites of Ca^{2+} binding can also be traced, which is a part of the hydroxyapatite. Osteonectin binds to type I collagen via the carbohydrate component. At the same time, osteonectin not only provides for the interaction of matrix components, but also regulates cell proliferation, participates in numerous processes at the stage of development and

понтин – білок, який містить декілька повторів, збагачених аспаргіновою кислотою, які надають йому здатності зв'язуватися з кристалами гідроксиапатиту. Середня частина молекули містить послідовність арг-глі-асп, що відповідає за прикріплення клітин. Цей білок відіграє провідну роль у побудові мінералізованого матриксу, взаємодії клітин і матриксу, у транспорті неорганічних іонів. **Кістковий сіалопротеїн** – специфічний білок мінералізованих тканин, який складається з вуглеводів і зазнає численних модифікацій у реакціях сульфатування тирозину. У складі кісткового сіалопротеїну визначається до 30% фосфорильованих залишків серину та повторюваної послідовності глутамінової кислоти, що беруть участь у зв'язуванні Ca^{2+} . Кістковий сіалопротеїн виявлений в усіх мінералізованих компонентах пародонта (кісткова тканина, дентин, цемент кореня), зокрема в гіпертрофованих хондроцитах і остеокластах та відповідає за прикріплення клітин і мінералізацію матриксу. **Кістковий кислий глікопротеїн-75** – білок, який інгібує процеси резорбції у мінералізованих тканинах, також виявлений у кістковій тканині альвеолярного відростка, дентині зуба та хрящевій ростковій пластинці. **Остеокальцин** (кістковий глутаміновий білок) зв'язує іони Ca^{2+} , які надходять для утворення кристалів гідроксиапатиту.

У процесах ремоделювання кісткової тканини альвеолярного відростка активна участь належить **остеопротегерину** – глікопротеїну, який належить до родини рецепторів фактора некрозу пухлини та пригнічує мобілізацію, проліферацію і активацію остеокластів (Riggz and Melton, 2000; Varki, 2009) [35, 45].

Ще одним компонентом екстрацелюлярного матриксу тканин пародонта є неколагенові білки **протеоглікани**. Цей клас складних білків побудований із різних стержневих (корових) білків, до яких через N- і O-глікозидні зв'язки приєднуються олігосахариди, з'єднані з ланцюгами глікозаміногліканів (ГАГ). Різні протеоглікани відрізняються розмірами молекул, відносним вмістом білка і набором ГАГ. Протеоглікани виконують функції рецепторів у побудові екстрацелюлярного матриксу, полегшують клітинне прикріплення і регулюють процеси росту клітин. Вони здатні утворювати комплекси з деякими білками, наприклад, факторами росту. В утворених комплексах білки захищені від протеолітич-

maturation of mineralized tissues. **Osteopontin** is a protein containing several repetitions enriched with aspartic acid, which give it the ability to bind to hydroxyapatite crystals. The middle part of the molecule contains the Arg-Gly-Asp sequence, which is responsible for attachment of cells. This protein plays a leading role in the construction of the mineralized matrix, cell-matrix interactions, in the transportation of inorganic ions. **Bone sialoprotein** is a specific protein of mineralized tissues, which consists of carbohydrates and undergoes numerous modifications in tyrosine sulfation reactions. Up to 30% of the phosphorylated serine residues and the repeated sequence of glutamic acid involved in Ca^{2+} binding are determined within bone sialoprotein. Bone sialoprotein is found in all mineralized components of periodontium (bone tissue, dentin, root cement), in particular in hypertrophied chondrocytes and osteoclasts, and is responsible for attachment of cells and mineralization of matrix. **Bone acid glycoprotein-75** - a protein that inhibits the processes of resorption in mineralized tissues, is also found in the bone tissue of the alveolar ridge, dentin of the tooth and cartilage growth plate. **Osteocalcin** (a bone glutamic protein) binds Ca^{2+} ions that come to form hydroxyapatite crystals.

Osteoprotegerin actively participates in the processes of the alveolar ridge bone remodeling. This is a glycoprotein, which belongs to the family of receptors of the tumor necrosis factor and suppresses the mobilization, proliferation and activation of osteoclasts (Riggz and Melton, 2000; Varki, 2009) [35, 45].

Another component of the extracellular matrix of periodontal tissues is non-collagen proteins - **proteoglycans**. This class of complex proteins is constructed from different core proteins. Oligosaccharides, linked to glycosaminoglycan chains (GAGs), joint to them via N- and O-glycosidic bonds. Different proteoglycans vary in sizes of molecules, relative protein content and a set of GAGs. Proteoglycans act as receptors for the construction of extracellular matrix, facilitate cell adhesion and regulate cell growth processes. They are able to form complexes with some proteins, for example, growth factors. The proteins in the formed complexes are protected from proteolytic enzymes. These complexes serve as

них ферментів. Такі комплекси виконують функції резервуарів, і тільки у разі потреби, за несприятливих умов, фактор росту вивільнюється і набуває здатності виявляти свою біологічну активність. Загалом збереження біомеханічних і фізіологічних особливостей сполучної тканини пародонтального комплексу здебільшого визначається підтриманням балансу між процесами біосинтезу і деградації колагенів та протеогліканів. Розпад і синтез протеогліканів регулюють такі гормони: соматотропін, тироксин, інсулін, а також цитокіни (інтерлейкін-1 та ін.), вітаміни групи А і С, мікроелементи та фактори росту (Gotte, 2003; Pins et al., 1997) [11, 32].

У тканинах пародонта як фактори росту виступають зазвичай невеликі поліпептиди, що стимулюють чи інгібують проліферацію окремих типів клітин (трансформувальний фактор росту типу бета, морфогенетичний білок кістки, фактор росту ендотелію, інсуліноподібний фактор росту, фактор росту фібробластів, фактор росту тромбоцитів та ін.). **Трансформувальний фактор росту типу бета** – родина глікопротеїнів, що активує синтез білків екстрацелюлярного матриксу, наприклад, колагену І типу і металопротеїназ, а також діє як фактор хемотаксису для моноцитів і фібробластів. Також він пригнічує проліферацію і функцію Т- і В-лімфоцитів, ендотеліальних клітин. Серед складної мережі цитокінів, які впливають на функцію одонтобластів у процесі репарації, саме трансформувальний фактор росту типу бета функціонує як потужний імунодепресант, індуктор синтезу білків і підтримує гомеостаз в ендопародонтальному вогнищі у разі запалення. **Морфогенетичний білок кістки** – кислий глікофосфопротеїн з великим вмістом гліцину та серину містить три дисульфідних зв'язки. Відновлення дисульфідних зв'язків зумовлює інактивацію морфогенетичного білка кістки. У пульпі зуба він секретується одонтобластами у відповідь на зовнішні подразники для утворення замісного дентину, а також відіграє дуже важливу роль у кістковій тканині пародонта, зумовлюючи диференціювання стовбурових клітин в остеогенні. **Фактор росту ендотелію** – глікопротеїн, який зв'язується лише з клітинами ендотелію судин і стимулює їхню проліферацію. Фактор росту ендотелію має здатність активувати специфічний білок, який охоплює кіназний комплекс. Фосфорильовані білки, які утворюються на підставі цього процесу, спонукають переміщення клітин, тому при ушкодженні компонентів пародон-

reservoirs, and only if necessary, under adverse conditions, the growth factor is released and acquires the ability to detect its biological activity. In general, the preservation of biomechanical and physiological peculiarities of the connective tissue of periodontal complex is mainly determined by keeping a balance between the processes of biosynthesis and degradation of collagens and proteoglycans. Degradation and synthesis of proteoglycans are regulated by such hormones as somatotropin, thyroxin, insulin, as well as cytokines (interleukin-1, etc.), vitamins A and C, trace elements and growth factors (Gotte, 2003; Pins et al., 1997) [11, 32].

Small polypeptides usually play the role of growth factors in periodontal tissues. They stimulate or inhibit proliferation of some types of cells (transforming growth factor beta, bone morphogenetic protein, endothelial growth factor, insulin-like growth factor, fibroblast growth factor, platelet growth factor, etc.) **Transforming growth factor beta** is a family of glycoproteins that activates the synthesis of extracellular matrix proteins, for example, type I collagen and metalloproteinases, and acts as a chemotactic factor for monocytes and fibroblasts. In addition to that, it inhibits proliferation and T and B lymphocytes function, endothelial cells. Among the complex net of cytokines that influence the function of odontoblasts in the process of repair, the transforming growth factor beta functions as a powerful immunosuppressant, an inducer of protein synthesis and supports homeostasis in the endoperiodontal focus during inflammation. **Bone morphogenetic protein** – is an acid glycofosphoprotein with high levels of glycine and serine, contains three disulfide bonds. Restoration of disulfide bonds causes inactivation of bone morphogenetic protein. It is secreted by odontoblasts in the tooth pulp in response to external stimuli for the formation of replacing dentine, and also plays a very active role in the periodontal bone tissue, causing differentiation of stem cells into osteogenic ones. **Endothelial growth factor** is a glycoprotein that binds only to vascular endothelium cells and stimulates their proliferation. The endothelial growth factor has the ability to activate a specific protein that includes a kinase complex. Phosphorylated proteins, formed as a result of this process, stimulate the migration of cells. Therefore, when the components of the periodontal complex are

тального комплексу (кісткової тканини альвеоли, слизової оболонки ясен, періодонтальної зв'язки, пульпи зуба) під впливом фактору росту ендотелію відбувається швидке переміщення, збільшення та диференціація клітин з активацією лужної фосфатази. Фактор росту ендотелію також викликає розширення кровоносних судин, що є важливою умовою для підтримання кровотоку у тканинах у разі запалення. Він збільшує синтез інтерлейкіну-1, фактор некрозу пухлини, які суттєво впливають на розширення судин при патологічних процесах, яке супроводжується збільшенням осмотичного тиску, болем і незворотними змінами у тканинах. **Інсуліноподібний фактор росту** володіє аутокринною та паракринною дією. Припустима його участь у швидкому рості клітин, їхньому диференціюванні та мінералізації тканин. **Фактор росту фібробластів** – це родина структурно зв'язаних поліпептидів, яка представляє дев'ять білків із проявами спорідненості до гепарину. Цей фактор росту зумовлює розширення судин, бере участь у диференціюванні фібробластів при утворенні фіброзної капсули навколо вогнища запалення. **Фактор росту тромбоцитів** – впливає на численні клітини, індукуючи синтез лужної фосфатази та протеогліканів в одонтобластичних клітинах пульпи зуба та кісткової тканини пародонта (Jones et al., 2000; Taylor and Gallo, 2006; Varki, 2009) [20, 44, 45].

Протеоглікани, зокрема версікан, біглікан, декорин і синдекан, у великій кількості представлені у тканинах пародонта (цементі кореня, дентині та пульпі зуба, періодонтальній зв'язці, компактній частині альвеоли, слизовій ясен) (Gotte, 2003) [11]. У зв'язуванні протеогліканів зі специфічними білками головна роль належить молекулам глікозаміногліканів. **Глікозаміноглікани (ГАГ)**, які належать до гетерополісахаридів, представлені у вигляді лінійних структур та побудовані з дисахаридних одиниць, які повторюються. Молекула дисахариду складається з уронової кислоти й аміносахару, аміногрупа якого зазвичай ацетильована. Наявність сульфатних і карбоксильних груп у ГАГ наділяє їх великим негативним зарядом та здатністю зв'язувати воду. Завдяки високій щільності негативного заряду на їхній поверхні, вони зв'язують катіони Ca^{2+} , Na^+ , K^+ і беруть участь у мінеральному обміні. Структуру тканин пародонта підтримують такі сульфатовані ГАГ: хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, дерматансульфат,

damaged (bone tissue of the alveolus, gingival mucosa, periodontal ligament, tooth pulp) under the influence of the endothelial growth factor, there is a rapid movement, an increase and differentiation of cells with activation of alkaline phosphatase. The endothelial growth factor also causes the expansion of the blood vessels, which is an important condition for maintaining blood flow in the tissues in case of inflammation. It increases the synthesis of interleukin-1, tumor necrosis factor, which have a significant effect on vasodilatation in pathological processes, which is accompanied by an increase in osmotic pressure, pain and irreversible changes in tissues. **The insulin-like growth factor** has an autocrine and paracrine effect. Its participation in the rapid growth of cells, their differentiation and mineralization of tissues is permissible. **The fibroblast growth factor** is a family of structurally bound polypeptides, represented by nine proteins with manifestations of heparin affinity. This growth factor causes vasodilatation, participates in the differentiation of fibroblasts in the formation of a fibrous capsule around the focus of inflammation. **The platelet growth factor** influences numerous cells inducing the synthesis of alkaline phosphatase and proteoglycans in odontoblastic cells of the tooth pulp and periodontal bone tissue (Jones et al., 2000; Taylor and Gallo, 2006; Varki, 2009) [20, 44, 45].

Proteoglycans, in particular versican, biglycan, decorin, and syndecan, are represented in large quantities in periodontal tissues (root cement, dentin and tooth pulp, periodontal ligament, compact part of alveolus, gingival mucosa) (Gotte, 2003) [11]. The main role in binding of proteoglycans with specific proteins belongs to molecules of glycosaminoglycans. **Glycosaminoglycans (GAGs)** belonging to heteropolysaccharides are presented in the form of linear structures and are constructed from repeated disaccharide units. The disaccharide molecule consists of uronic acid and amino sugar, the amino group of which is usually acetylated. The presence of sulfated and carboxyl groups in GAGs give them a large negative charge and the ability to bind water. Due to the high density of negative charge on their surface, they bind Ca^{2+} , Na^+ , K^+ cations, and thus participate in mineral metabolism. The following sulfated GAGs support the structure of periodontal tissues: chondroitin 4-sulfate, chondroitin 6-sulfate, dermatan sulfate, keratan sulfate,

кератансульфат, гепарансульфат і гіалуронова кислота, що належить до нессульфатованих глікозаміногліканів (Giannobile et al., 1993; Moseley et al., 2002; Sukmanskyi and Horokhivskyi, 2009) [10, 30, 42].

У лікуванні захворювань тканин пародонта увагу дослідників привертають препарати на основі хондроїтину сульфату, глюкозаміну гідрохлориду та гіалуронової кислоти. Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям, зокрема здатності утворювати протеогліканові агрегати, ці ГАГ здатні забезпечувати численні функції сполучної тканини: 1) трофічну – активний обмін речовин між кров'ю і тканинами; 2) бар'єрну – захист від зовнішніх подразників (модулювання функціонального стану фагоцитів та імунокomпетентних клітин); 3) пластичну – репарація та заміщення дефектів (взаємодія з рецепторами клітинної поверхні, стимуляція міграції фібробластів і клітинної проліферації) (Jones et al., 2000; Iozzo and San Antonio, 2001; Rabenstein, 2002) [20, 17, 33].

Вивчаючи вплив препаратів на основі ГАГ на дистрофічно-запальний процес у тканинах пародонта, з'ясовано, що **глюкозаміну гідрохлорид** є специфічним субстратом, здатним пригнічувати утворення супероксидних радикалів та ферментів, які зумовлюють ушкодження тканин (колагенази та фосфоліпази). Глюкозаміну гідрохлорид запобігає руйнівній дії глюкокортикоїдів на хондроцити та порушенню синтезу ГАГ, бере активну участь у побудові колагенових волокон і міжклітинного матриксу в цілому, стимулює проліферацію хондроцитів та інших клітин сполучної тканини, підвищує їхню біосинтетичну активність, поліпшує судинну мікроциркуляцію. Заразом, глюкозаміну гідрохлорид проявляє антиоксидантну дію завдяки хімічній структурі молекули, якій притаманні висока реакційна здатність і превалювання відновних властивостей над окислювальними. Препарати на основі **хондроїтину сульфату** знижують активність ферментів, які руйнують сполучну тканину, відтак стимулюють процеси репарації, знижуючи активність запального процесу на ранніх його стадіях і сприяють зменшенню больової реакції (Klishov et al., 1990; Manton et al., 2007; Rees et al., 2002; Sugahara and Kitagawa, 2000; Taylor and Gallo, 2006) [23, 27, 34, 41, 44]. З'ясовано, що хондроїтину сульфат збільшує експресію OPG в остеоб-

heparan sulfate and hyaluronic acid, which belongs to non-sulfated glycosaminoglycans (Giannobile et al., 1993; Moseley et al., 2002; Sukmanskyi and Horokhivskyi, 2009) [10, 30, 42].

Medications based on chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride and hyaluronic acid attract the attention of the researchers in treatment of periodontal diseases. Due to their physical and chemical properties, in particular the ability to form proteoglycan aggregates, these GAGs can provide numerous functions of connective tissue: 1. trophic - an active metabolism between blood and tissues; 2. barrier - protection from external stimuli (simulation of the functional state of phagocytes and immunocompetent cells); 3. plastic - repair and replacement of defects (interaction with cell surface receptors, stimulation of fibroblast migration and cell proliferation) (Jones et al., 2000; Iozzo and San Antonio, 2001; Rabenstein, 2002) [20, 17, 33].

In the study of the influence of GAG-based medications on the dystrophic-inflammatory process in periodontal tissues, it has been established that **glucosamine hydrochloride** is a specific substrate capable of suppressing the formation of superoxide radicals and enzymes that cause tissue damage (collagenases and phospholipases). Glucosamine hydrochloride prevents the destructive effect of glucocorticoids on chondrocytes and disruption of the GAG synthesis, actively participates in the construction of collagen fibers and the intercellular matrix in general, stimulates the proliferation of chondrocytes and other connective tissue cells, increases their biosynthetic activity and improves vascular microcirculation. Moreover, glucosamine hydrochloride has antioxidant effect due to the molecule's chemical structure, which has a high reactivity and predominance of reparative properties over the oxidizing ones. Medications based on **chondroitin sulfate**, in turn, weaken the activity of enzymes that destroy the connective tissue, thus stimulate the repair processes, reducing the activity of inflammatory process at its early stages, and contribute to the reduction of pain response (Klishov et al., 1990; Manton et al., 2007; Rees et al., 2002; Sugahara and Kitagawa, 2000; Taylor and Gallo, 2006) [23, 27, 34, 41, 44]. Chondroitin sulfate has been shown to increase the OPG ex-

ластях субхондральної кісткової тканини, що викликає підвищення співвідношення OPG/RANKL і у підсумку знижує кісткову резорбцію (Smith et al., 1997; Varki et al., 2009) [38, 45].

У тканинах пародонта нессульфатований ГАГ **гіалуронова кислота** утворює комплекси з білками та слугує біологічним цементом, заповнюючи простір між клітинами. Вважають, що головна функція гіалуронової кислоти у сполучній тканині полягає у зв'язуванні води. Внаслідок такого сполучення міжклітинна речовина набуває характеру желеподібного матриксу, здатного «підтримувати» клітини. Важливу роль відіграє гіалуронова кислота і у регуляції проникності тканин. Сітка гіалуронової кислоти у вигляді гелю є своєрідним фільтром, яка затримує мікробні й інші великі молекули, що потрапляють до організму. Розрив глікозидних зв'язків у ланцюгах гіалуронової кислоти викликає її деполімеризацію. Внаслідок цього фільтрувальна система порушується, поміж клітини потрапляють різні молекули, у тім числі й великі, накопичується міжклітинна вода, яка утримується незруйнованим полімером (розвивається набряк). У клітинах організму спеціальний фермент гіалуронідаза виділяється у міжклітинний простір та може підвищувати міжклітинну проникність. Тому гіалуронідазу називають фактором проникності. Деякі бактерії містять фермент типу гіалуронідази, що дає їм змогу проникати з кров'яного русла у міжклітинний простір (Giannobile et al., 1993; Jackson et al., 1991; Jones et al., 2000; McCulloch, 1994; Moseley et al., 2002) [10, 19, 20, 29, 30].

У патогенезі гінгівіту та пародонтиту важливою є протеїназа біоплівка, коли активність кислих і слабокислих протеїназ на зубних відкладень і тканин ясен зростає у 4-5 разів. Такий процес супроводжується деградацією глікопротеїнів та інших білків тканин пародонта (Kordiiak, 2011) [24]. Ферменти бета-глюкуронідаза, гіалуронідаза, бета-N-ацетилгексозамінідаза та хондроїтинсульфатаза беруть активну участь у розщепленні кислих ГАГ і глікопротеїнів міжклітинної речовини, мембран клітин пародонта, а відтак спонукають руйнування циркулярної зв'язки і тканин пародонта в цілому (McCulloch, 1994; Shyrobokov et al., 2003) [29, 37]. Деградація компонентів екстрацелюлярного матриксу та деструкція тканин пародонта спричи-

pression in osteoblasts of subchondral bone tissue, which causes an increase of the OPG/RANKL ratio and, as a result, reduces bone resorption (Smith et al., 1997; Varki et al., 2009) [38, 45].

In periodontal tissues, the non-sulfated GAG - **hyaluronic acid** forms complexes with proteins and serves as biological cement, filling the space between cells. The main function of hyaluronic acid in the connective tissue is believed to be water binding. As a result of this binding, the intercellular substance becomes like a gelatinous matrix capable of "supporting" the cells. Hyaluronic acid's role in the regulation of tissue permeability is also important. Hyaluronic acid's grid in the form of a gel is a kind of filter that holds up microbial and other large molecules that get into the body. The rupture of glycoside bonds in the chains of hyaluronic acid causes its depolymerization. As a result, the filtering system is violated, various molecules get in between the cells, including large ones, intercellular water is accumulated, which is kept by whole polymer (edema develops). A special enzyme of hyaluronidase secretes into the intercellular space in the cells of the body, and can increase intercellular permeability. Therefore, hyaluronidase is called the permeability factor. Some bacteria contain hyaluronidase-like enzyme, which allows them to penetrate into the intercellular space from the bloodstream (Giannobile et al., 1993; Jackson et al., 1991; Jones et al., 2000; McCulloch, 1994; Moseley et al., 2002) [10, 19, 20, 29, 30].

In the pathogenesis of gingivitis and periodontitis, the role of the biofilm proteinases is important, when the activity of acid and faintly acid proteinases of dental deposits and gum tissues increases 4-5 times. The degradation of glycoproteins and other proteins of periodontal tissues accompany this process (Kordiiak, 2011) [24]. The enzymes of beta-glucuronidase, hyaluronidase, beta-N-acetylhexosaminidase and chondroitin sulfatase are actively involved in the cleavage of acid GAGs and glycoproteins of the intercellular substance, periodontal cell membranes, and thus cause the destruction of circular ligament and periodontal tissues in general (McCulloch, 1994; Shyrobokov et al. 2003) [29, 37]. The degradation of the components of extracellular matrix and the destruction of the

нюється також і активністю **матриксних металопротеїназ (ММП)**, які становлять велику групу структурно споріднених ферментів, які розщеплюють більшість білків позаклітинного матриксу і базальної мембрани. При агресивному перебігу пародонтиту деструктивні процеси упродовж декількох місяців призводять до незворотної втрати тканин пародонта на усіх рівнях. Разом з тим, ММП відведена важлива роль у розвитку остеопоротичного процесу кісткової тканини (Sorsa et al., 2004; Grinin et al., 2011) [39, 13]. Ця група ферментів активно задіяна у процесах деградації ланцюгів взаємодії факторів росту, цитокінів, речовин, які беруть участь в апоптозі і клітинній адгезії. Разом з іншими позаклітинними протеїназами ММП задіяні у запальному процесі, реалізації імунної відповіді, коагуляції, фізіологічній і постратравматичній перебудові тканин. Однак в умовах патологічного процесу ММП викликають пошкодження тканин на усіх рівнях (Suomalainen et al., 1991) [43]. Причиною підвищення активності ММП за таких умов вважають дисбаланс між ММП та їхніми локально діючими інгібіторами – тканинними інгібіторами матриксних металопротеїназ (ТІМП) (Ingman et al., 1996) [16].

У літературних джерелах трапляються повідомлення стосовно вивчення рівня ГАГ у крові для різних патологічних станів, що супроводжуються запальним процесом (Klishov et al., 1990) [23]. Зокрема представлені дані, які засвідчують інформативність показників метаболізму цих сполук при регенерації кісткової тканини (Riggz et al., 2000) [35]. Глибше розуміння ролі факторів росту, цитокінів і позаклітинних матриксних молекул у процесах загоєння описано у праці DeCarlo A.A. та Whitelock J.M. [4], де автори вивчали гепаран-сульфат позаклітинну молекулу, яка отримала назву перлекан. Вивчали також її важливу роль у потенціалі репаративних процесів кісткової тканини альвеолярного відростка, а саме стимулювальний вплив на клітинну адгезію, проліферацію, диференціацію та ангіогенез (Iozzo and San Antonio, 2001) [17].

Отже, згідно з аналізом літературних даних активною є роль сульфатованих і нессульфатованих ГАГ у процесах репаративного остеогенезу тканин пародонта. Загоєння як комплексний динамічний процес реалізується із включенням розчинних медіаторів, клі-

periodontal tissue is also caused by the activity of **matrix metalloproteinases (MMPs)**, which represent a large group of structurally related enzymes breaking down most of the proteins of extracellular matrix and basement membrane. Destructive processes in the aggressive course of periodontitis, which last for several months, lead to irreversible loss of periodontal tissues at all levels. However, MMPs have an important role in the development of osteoporotic processes in bone tissue (Sorsa et al., 2004; Grinin et al., 2011) [39, 13]. This group of enzymes is actively involved in the processes of degradation of the interaction chains of growth factors, cytokines, substances that participate in apoptosis and cellular adhesion. Together with other extracellular proteinases, MMPs are involved in the inflammatory process, implementation of the immune response, coagulation, physiological and post-traumatic tissue reconstruction. However, in the presence of pathological process MMPs cause tissue damage at all levels (Suomalainen et al., 1991) [43]. The reason for the increase in the MMPs activity under such conditions is the imbalance between MMPs and their locally active inhibitors - tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs) (Ingman et al., 1996) [16].

There are reports in literary sources about studying the GAG level in the blood at various pathological conditions accompanied by the inflammatory process (Klishov et al., 1990) [23]. In particular, there is data indicating the informative value of the metabolic indexes of these compounds in the regeneration of bone tissue (Riggz et al., 2000) [35]. DeCarlo A.A. and Whitelock J.M. [4] demonstrated a deeper understanding of the role of growth factors, cytokines and extracellular matrix molecules in the healing processes in their work, where the authors studied heparan-sulfate extracellular molecule, which was named perlecan. Its important role in the potential of reparative processes of the alveolar ridge bone tissue was studied as well, namely, the stimulating effect on cell adhesion, proliferation, differentiation and angiogenesis (Iozzo and San Antonio, 2001) [17].

Thus, according to the analysis of literary data, the role of sulfated and non-sulfated GAGs in the processes of reparative osteogenesis of periodontal tissues is active. Healing, as a complex dynamic process, is implemented with the inclusion of soluble

тин крові, компонентів екстрацелюлярного матриксу і резистентних клітин, що беруть участь у відновленні та тканинній інтеграції (Gotte, 2003) [11]. Фаза запалення включає набряк тканини, екстравазацію клітин крові і у підсумку – формування кров'яного згустка. Саме у цей момент первинного ушкодження тканини в екстрацелюлярному матриксі у вільному вигляді починають визначатися сГАГ, фібронектин, поперечно-зшиті форми фібрину, вітронектин, тромбоспондин і медіатори запалення (Selent and Kaleta, 2007; Sugahara and Kitagawa, 2002) [36, 40]. У поєднанні з набряком тканини (сГАГ зв'язують багато води), ці фактори сприяють локалізації запалення, перешкоджають його переходу на навколишні тканини, формують своєрідний бар'єр на шляху поширення інфекційного процесу (Taylor and Gallo, 2006) [44]. Вільні сГАГ, які зв'язуються з рецепторами тромбоцитів, у поєднанні з цитокінами на фоні високої активності протеолітичних ферментів, сприяють активації таких факторів росту: фактор росту фібробластів, фактор росту ендотелію, епідермальний фактор росту та трансформувальний фактор (Sugahara and Kitagawa, 2000) [41].

Отож, у літературі представлено узагальнене формулювання основних механізмів дії сульфатованих і нессульфатованих ГАГ пародонтальних структур: 1) пригнічення синтезу ліпідів; 2) пригнічення активності протеолітичних ферментів; 3) пригнічення синергічної дії ферментів і кисневих радикалів; 4) зниження біосинтезу медіаторів запалення за рахунок маскування вторинних антигенних детермінант і пригнічення хемотаксису; 5) пригнічення апоптозу; 6) побудова колагенових волокон; 7) регуляція проліферації клітин; 8) регуляція біосинтезу компонентів міжклітинного матриксу; 9) поліпшення процесів мікроциркуляції; 10) перебудова у структурах протеогліканів; 11) регуляція хондро- і остеогенезу. Вищевикладене дає змогу зрозуміти як дослідження в галузі молекулярної та клітинної біології вплинули на розуміння перебігу патологічних процесів у кістковій тканині, перебігу процесів репаративного остеогенезу та можливості їхньої модуляції. У сучасній пародонтології найперспективнішими вважають підходи зі застосуванням природних регуляторів фізіологічних і патологічних процесів, які позбавлені будь-якої токсичної дії на клітини та тканини. Саме таким перспективним

mediators, blood cells, components of the extracellular matrix and resistant cells involved in recovery and tissue integration (Gotte, 2003) [11]. The inflammation phase includes swelling of the tissue, extravasation of blood cells and, as a consequence, formation of a blood clot. It is at this instant of the primary damage to the tissue in the extracellular matrix that sGAGs, fibronectin, cross-linked forms of fibrin, vitronectin, thrombospondin and inflammatory mediators begin to be determined in a free form (Selent and Kaleta, 2007; Sugahara and Kitagawa, 2002) [36, 40]. Combined with tissue swelling (sGAGs bind much water), these factors contribute to the localization of inflammation, impede its transition to surrounding tissues, and form a peculiar barrier on the way of the infectious process extension (Taylor and Gallo, 2006) [44]. Free sGAGs that bind to platelet receptors, in combination with cytokines against the background of high activity of proteolytic enzymes, contribute to activation of such growth factors as fibroblast growth factor, endothelial growth factor, epidermal growth factor and transforming factor (Sugahara and Kitagawa, 2000) [41].

Thus, a generalized formulation of the main mechanisms of action of sulfated and non-sulfated GAGs of periodontal structures is presented in the literature: 1. Inhibition of synthesis of lipids; 2. Inhibition of activity of proteolytic enzymes; 3. Inhibition of synergistic effect of enzymes and oxygen radicals; 4. Reduction of biosynthesis of inflammation mediators due to masking of secondary antigenic determinants and inhibition of chemotaxis; 5. Inhibition of apoptosis; 6. Construction of collagen fibers; 7. Regulation of cell proliferation; 8. Regulation of biosynthesis of the intercellular matrix components; 9. Improvement of microcirculation processes; 10. Rearrangement in structures of proteoglycans; 11. Regulation of chondro- and osteogenesis. The foregoing makes it possible to understand to what extent research in the field of molecular and cellular biology has influenced the understanding of the course of pathological processes in bone tissue, the course of reparative osteogenesis processes and the possibility of their modulation. The most promising in modern periodontology are considered to be the approaches with the use of natural regulators of physiological and pathological processes, which are deprived of any toxic effects on cells

агентом є сульфатовані і нессульфатовані ГАГ, область застосування яких у пародонтологічній практиці є актуальною й потребує продовження дослідження.

and tissues. Sulfated and non-sulfated GAGs are those promising agents, which application in periodontal practice is relevant and requires further study

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bartold PM. A biochemical and immunohistochemical study of the proteoglycans of alveolar bone. *Journal of dental research*. 1990 Jan;69(1):7-19.
2. Beloklitskaia GF, Pavlenko EM. Parodontologicheskii status liudei pozhylogo i starcheskogo vozrasta [Periodontal status of people of elderly and old age]. *Sovremennaia Stomatologia*. 2013(2):117-20.
3. Biloklytska GF, Tiluhuzova NA, Perova HI. Znachennia lokalnykh ta systemnykh porushen antyoksydantnoho homeostazu v rozvytku dystrofichno-zapalnykh zakhvoriuvan parodonta [Significance of local and systemic disorders of antioxidant homeostasis in the development of periodontitis and inflammatory diseases of periodontal disease]. *Materialy II (IX) Zizdu Asotsiatsii Stomatolohiv Ukrainy*. Kyiv. 2004:195-6.
4. DeCarlo AA, Whitelock JM. The role of heparan sulfate and perlecan in bone-regenerative procedures. *Journal of dental research*. 2006 Feb;85(2):122-32.
5. CHEN XD, FISHER LW, ROBEY PG, YOUNG MF. The small leucine-rich proteoglycan biglycan modulates BMP-4-induced osteoblast differentiation. *The FASEB Journal*. 2004 Jun 1;18(9):948-58.
6. Chumakova YuH. Rol mistsevykh chynnykiv porozhnyny rota v rezorbtsii alveoliarnoi kistky u khvorykh na parodontyt [The role of local factors in the oral cavity in alveolar bone resorption in patients with periodontitis]. *Implantolohia. Parodontolohia. Osteolohia*. 2010(4):79-84.
7. Chumakova Yu.H. Yunatskyi parodontyt: poshyrenist, osoblyvosti diagnostyky, rezultaty likuvannia [Juvenile periodontitis: prevalence, peculiarities of diagnosis, results of treatment]. *Implantolohia. Parodontolohia. Osteolohia*. 2007;(1):85-92.
8. Danylevskiy MF, Borysenko AV, Politun AM. Terapevtychna stomatolohia. T.3. Zakhvoriuvannia parodonta [Therapeutic stomatology. T.3. Periodontal disease]. *Medityna*, Kyiv. 2008:164-70.
9. Genco RJ, Williams RC. Periodontal disease and overall health: a clinician's guide. Yardley, Pennsylvania, USA: Professional Audience Communications Inc. 2010.
10. Giannobile WV, Riviere GR, Gorski JP, Tira DE, Cobb CM. Glycosaminoglycans and periodontal disease: analysis of GCF by safranin O. *Journal of periodontology*. 1993 Mar;64(3):186-90.
11. Götte M. Syndecans in inflammation. *The FASEB Journal*. 2003 Apr 1;17(6):575-91.
12. Gräber HG, Conrads G, Wilharm J, Lampert F. Role of interactions between integrins and extracellular matrix components in healthy epithelial tissue and establishment of a long junctional epithelium during periodontal wound healing: a review. *Journal of periodontology*. 1999 Dec 1;70(12):1511-22.
13. Grinin VM, Baiar U, Karaoglanova TB. Matriksnye metalloproteinazy pri parodontite [Matrix metalloproteinases in periodontitis]. *Stomatologia*. 2011;(3):80-84.
14. Grzesik WJ, Frazier CR, Shapiro JR, Sponseller PD, Robey PG, Fedarko NS. Age-related changes in human bone proteoglycan structure Impact of osteogenesis imperfecta. *Journal of Biological Chemistry*. 2002 Nov 15;277(46):43638-47.
15. Hodovana OI. Zakhvoriuvannia parodontu (hinhivit, parodontyt, parodontoz) [Periodontal diseases (gingivitis, periodontitis, parodontosis)]., Lviv-Ternopil: Dzhura(in Ukrainian). 2009.
16. Ingman T, Tervahartiala T, Ding Y, Tschesche H, Haerian A, Kinane DF, Konttinen YT, Sorsa T. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology*. 1996 Dec 1;23(12):1127-32.
17. Iozzo RV, San Antonio JD. Heparan sulfate proteoglycans: heavy hitters in the angiogenesis arena. *Journal of Clinical Investigation*. 2001 Aug 1;108(3):349.
18. Iozzo RV. Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function. 1998.
19. Jackson RL, Busch SJ, Cardin AD. Glycosaminoglycans: molecular properties, protein interactions, and role in physiological processes. *Physiological reviews*. 1991;71(2):481-539.
20. Jones M, Tussey L, Athanasou N, Jackson DG. Heparan sulfate proteoglycan isoforms of the CD44 hyaluronan receptor induced in human inflammatory macrophages can function as paracrine regulators of fibroblast growth factor action. *Journal of Biological Chemistry*. 2000 Mar 17;275(11):7964-74.
21. Khomenko LA, Bidenko NV, Ostapko EI. Zabolevania parodonta u lits molodogo vozrasta: problema riska i diagnostiki [Periodontal diseases in young people: the problem of risk and diagnosis]. *Stomatolog*. 2006(1-2):54.
22. Kinane DF, Mombelli A. Periodontal Disease. *Front Oral Biol*. Basel, Karger. 2012;15:41-55.
23. Klishov AA, Grafova GYa., Khilova YuK, Gololobov VG. Kletочно-diferonnaia organizatsia tkanei i problema zzhivlenia ran [Cellular-differons tissue organization and the problem of healing wounds]. *Arkhiv Anatomii, Gistologii i Embriologii (in Russian)*. 1990;98(4):5-23.
24. Kordiak AYu. Rol hlikoproteiniv bazalnoi membrany v formuvanni i vidnovlenni zuboepitelialnoho ziednannia [The role of glycoproteins of the basement membrane in the formation and restoration of the

- tooth-epithelial joint]. *Visn. Problem Biolohii i Medytsyny*. 2011;(1):10-12.
25. Kulygina VN, Mohammad AM, Kozlova LL. Rezultaty issledovania rasprostranionnosti i struktury za-bolevanii parodonta u lits molodogo vozrasta [Results of the study of the proliferation and structure of periodontal diseases in young people]. *Ukr. Stom. Alm.*(in Russian). 2013(5):29-31.
 26. Malyi DYu, Antonenko MYu. Epidemiolohia zakhvoriuvan parodonta: vikovy aspekt [Epidemiology of peri-odontal diseases: age-old aspect]. *Ukrainskyi Naukovo-Medychnyi Molodizhnyi Zhurnal*, (in Ukrainian). 2013(4):41-3.
 27. Manton KJ, Leong DF, Cool SM, Nurcombe V. Disruption of Heparan and Chondroitin Sulfate Signaling Enhances Mesenchymal Stem Cell-Derived Osteogenic Differentiation via Bone Morphogenetic Protein Signaling Pathways. *Stem cells*. 2007 Nov 1;25(11):2845-54.
 28. Mazur IP. Porushennia kistkovoho metabolizmu u khvorykh na heneralizovanyi parodontyt (kliniko-ek-sperimentalne doslidzhennia) Chastyna 3 [Disorders of bone metabolism in patients with general-ized periodontitis (clinical and experimental study) Part 3]. *Implantolohia. Parodontolohia. Osteolohia*. 2012;(2):70-74.
 29. McCulloch CA. Collagenolytic enzymes in gingival crevicular fluid as diagnostic indicators of periodonti-tis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994 Sep 1;732(1):152-64.
 30. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. *Dental Update*. 2002 Apr 2;29(3):144-8.
 31. Persson GR. Perspectives on periodontal risk factors. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2008 Jul;10(3):71-80.
 32. Pins GD, Christiansen DL, Patel R, Silver FH. Self-assembly of collagen fibers. Influence of fibrillar alignment and decorin on mechanical properties. *Biophysical journal*. 1997 Oct 1;73(4):2164-72.
 33. Rabenstein DL. Heparin and heparan sulfate: structure and function. *Natural product reports*. 2002;19(3):312-31.
 34. Rees SG, Wassell DT, Embery G. Interaction of glucuronic acid and iduronic acid-rich glycosaminoglycans and their modified forms with hydroxyapatite. *Biomaterials*. 2002 Jan 31;23(2):481-9.
 35. Riggz BL, Melton III LDzh. Osteoporoz [Osteoporosis]: Per s angl. SPb.: BINOM (in Russian). 2000.
 36. Selent J, Kaleta J, Li Z, Lalmanach G, Brömme D. Selective inhibition of the collagenase activity of cathepsin K. *Journal of Biological Chemistry*. 2007 Jun 1;282(22):16492-501.
 37. Shyrobokov VP, Borisenko AV, Hivonenko LI. Bakteriologicheskii spektr sodержimogo parodontalnuh karmanov u bolnykh generalizovannum parodontitom [Bacteriological spectrum of the content of pe-riodontal pockets in patients with generalized periodontitis]. *Sovremennaia Stomatologia* (in Russian). 2003(2):29-32.
 38. Smith AJ, Singhrao SK, Newman GR, Waddington RJ, Embery G. A biochemical and immuno-electron microscopical analysis of chondroitin sulphate-rich proteoglycans in human alveolar bone. *The Histochemical journal*. 1997 Jan 1;29(1):1-9.
 39. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral diseases*. 2004 Nov 1;10(6):311-8.
 40. Sugahara K, Kitagawa H. Heparin and heparan sulfate biosynthesis. *IUBMB life*. 2002 Oct 1;54(4):163-75.
 41. Sugahara K, Kitagawa H. Recent advances in the study of the biosynthesis and functions of sulfated glycosaminoglycans. *Current opinion in structural biology*. 2000 Oct 1;10(5):518-27.
 42. Sukmanskyi OI, Horokhivskyi VN. Glikozaminogliki (GAG) i kistkova tkanyna [Glycosaminoglycans (GAG) and bone tissue]. *Visnyk Stomatolohii*. 2009;(3):113-118.
 43. Suomalainen K, Sorsa T, Saxén L, Vauhkonen M, Uitto VJ. Collagenase activity in gingival crevicular fluid of patients with juvenile periodontitis. *Molecular Oral Microbiology*. 1991 Feb 1;6(1):24-9.
 44. Taylor KR, Gallo RL. Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation. *The FASEB Journal*. 2006 Jan 1;20(1):9-22.
 45. Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Marth JD, Bertozzi CR, Hart GW, Etzler ME. Sym-bol nomenclature for glycan representation. *Proteomics*. 2009 Dec 1;9(24):5398-9.
 46. Zabolotnyi TD. Heneralizovanyi parodontyt [Generalized periodontitis] L.: HalDent (in Ukrainian).2009.

Стаття надійшла 20.10.17

Після допрацювання 17.11.17

Підписана до друку 20.12.17