

© Вастьянов Р.С., Коновалов М.Ф.

УДК: [611.316-092.9:615.243]: 612.017.1:612.8.062;612. +616.853

**Вастьянов Р.С., Коновалов М. Ф.**

Одеський національний медичний університет, кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65082)

## **ЗМІНА МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ ЕПІЛЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ**

**Резюме.** Наведені дані експериментальних досліджень, в яких показані зміни вираженості процесів колагеноутворення, а також мінеральної щільності кісткової тканини в динаміці розвитку фармакологічного кіндлінга. Модель пікротоксिनного кіндлінга обрана з причини її найбільшою адекватності відповідному клінічному стану, оскільки в даний час за стоматологічною допомогою звертається все більша кількість пацієнтів, які страждають на епілепсію. Показано, що в умовах несформованого кіндлінга (12-18 введення конвульсанту) включення радіоактивних кальцію, фосфору і проліну - маркерів колагеноутворення - в кісткову тканину співпадали з такими показниками в контрольних спостереженнях. Відзначено, що у кіндлінгових щурів, а також в умовах посткіндлінга включення зазначених вище радіоактивних компонентів у кісткову тканину були істотно знижені, що свідчило про зниження мінеральної щільності кісткової тканини і про редукцію процесів колагеноутворення. Автори зробили висновок про виражене зниження мінеральної щільності кісткової тканини в динаміці розвитку хронічної епілептичної активності, що слід враховувати при складанні комплексної схеми фармакологічної корекції основного захворювання, а також при наданні стоматологічної допомоги даному контингенту пацієнтів.

**Ключові слова:** мінеральна щільність кісткової тканини, колаген, кіндлінг, посткіндлінг, хронічна епілептична активність, кальцій, фосфор, пролін.

### **Вступ**

Проблема підвищення ефективності лікування епілепсії та профілактики основних її ускладнень досі залишається однією актуальною. Це обумовлено зростання кількості хворих на епілепсію - хронічне захворювання головного мозку, яке проявляється розвитком повторних непровокованих судом з порушенням моторних, чутливих, вегетативних, когнітивних або психічних функцій, обумовлених надмірними електричними розрядами в корі головного мозку [Зенков, 2002; Dhir, 2012; Sankar, 2012]. Частота виникнення епілепсії в різних країнах коливається від 50 до 70 випадків на 100000 населення, розповсюдженість захворювання становить 5-10 випадків на 1000 осіб (дорівнює приблизно 1%) [Зенков, 2002; Wood et al., 2011]. В Україні число хворих на епілепсію дорівнює приблизно 500000 пацієнтів,

в тому числі приблизно 140000 хворих на епілепсію в країні - діти [Марценковський, 2007; 2009].

Нашу увагу привернули інші аспекти хронічного судомного синдрому, клінічна маніфестація якого у дітей, зважаючи на суттєво тяжчі судомні прояви, на більш виражену клінічну резистентність щодо лікування, на значну тривалість застосування антиепілептичного лікування, спричиняє функціональні порушення зубо-щелепної системи в цілому, прояви деструкції хрящової та кісткової тканини, порушення функціонування слизової оболонки порожнини рота, складу слини та низку інших споріднених за патогенетичним механізмом функціонально-органічними розладами. При цьому важливо відзначити, що зазначені вище порушення можуть мати первинний епілептогенний генез або роз-

виватися внаслідок побічної дії протисудомної терапії, тобто мати опосередкований, вторинний генез.

З точки зору патофізіології, патогенетичні механізми хронічного судомного синдрому та індукованих епілепсією порушень ротової порожнини визначені не остаточно через брак первинних фактичних результатів стосовно можливостей розвитку та розповсюдження надмірного збудження по всьому головному мозку. Зрозуміло, що в такому разі, відштовхуючись від стоматологічного боку зазначеної проблеми, ми "приймаємо" цю проблему, недостатньо розуміючи фундаментальне та/або неврологічне її підґрунтя. Це, тим не менше, не знижує загальномедичної, стоматологічної та суто фундаментальної актуальності проблеми, яку розглядаємо, але значним чином зменшує її валідність з точки зору перспектив розробки, тестування схем комплексної патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції порушень ротової порожнини та перспектив подальшого клінічного впровадження цих схем з профілактично-лікувальною метою.

Користуючись досягненнями сучасної медичної науки, зокрема її фундаментальних галузей, стосовно значному поглибленню знань щодо нейропатологічних механізмів неврологічних синдромів, які характеризуються гіперактивністю окремих утворень головного мозку [Крыжановский, 1980], а також аналізуючи провідну концепцію механізмів захворювання мозку та розробки методів їх експериментальної терапії - теорію генераторних, детермінантних і системних механізмів нейропатологічних синдромів, розроблену та обґрунтовану академіком Крижановським Г.М. та його учнями (1976-2013) із подальшою її трансформацією в концепцію дизрегуляційної патології нервової системи за умов хронічного судомного синдрому [Крыжановский, 1980, 2009; Вастьянов, 2013], ми дійшли до первинного припущення стосовно ймовірних механізмів патології кісткової тканини у хворих на епілепсію. Наше припущення базується на розумінні патогенетичних механізмів хронічного епілептогенезу, на розвиткові за таких умов стійкої дизрегуляційної патології нервової системи.

Дизрегуляційна патологія за умов епілепсії (особливо в дитячому організмі при нерегульованих процесах реактивності мозку на тлі порушень гальмівної та збуджувальної нейротрансмісії, що, на жаль, лише має негативний "внесок" у клінічну маніфестацію проявів захворювання) спричиняє розвиток низки патологічних процесів в організмі, додаткових до безпосередньо судомних проявів, серед яких слід відзначити такі: дискоординація м'язів і патологія нервово-м'язової передачі; порушення локального кровотоку і мікроциркуляції; посилення синтезу прозапальних цитокінів і факторів росту; зміна вираженості біохімічних процесів, посилення процесів ПОЛ, переважання катаболізму; порушення в кістковій тканині, посилення активності остеобластів, резорбція кістки, зниження мінеральної

щільності кісткової тканини (рис. 1).

Проте, вказані вище зростання кількості хворих на епілепсію, недосконала терапія зазначеної патології, значні за численністю випадки ускладнень, захворювання, частий розвиток фармакологічної резистентності, тощо, свідчать про неостаточне вивчення патогенезу епілепсії.

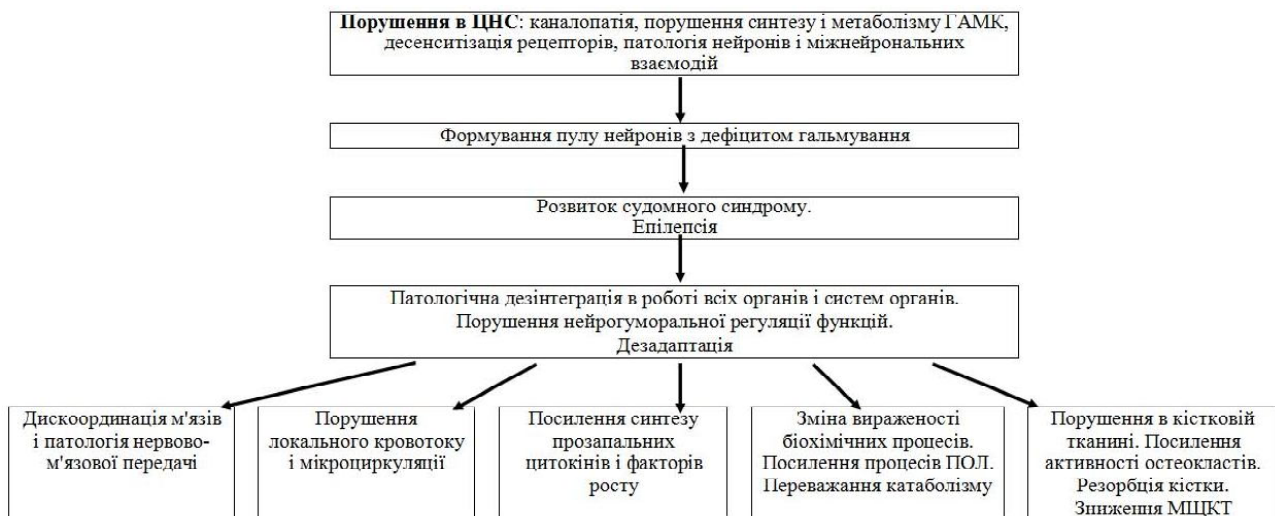
Для його ретельного вивчення з акцентом та ймовірні зміни мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та колагенутворення в динаміці патологічного процесу ми вирішили провести низку експериментальних досліджень. *Мета* роботи - дослідження вираженості МЩКТ та колагенутворення в динаміці формування хронічної судомної активності.

### Матеріали та методи

Досліди були проведені за умов гострого експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г. Робота з експериментальними тваринами проводилася відповідно вимог вітчизняних та міжнародних рекомендацій стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 21.02.2006, №3447-IV), а також комісії з біоетики ОНМедУ.

Для відтворення хронічної епілептичної активності (ЕпА) користувалися двома моделями: кіндлінг та посткіндлінг. Фармакологічний кіндлінг моделювали щоденними внутрішньоочеревинними (в/очер.) введеннями пікротоксину (ПТК, "Sigma-Aldrich", Німеччина) підпороговими дозами (в діапазонах від 0,9 мг/кг до 1,1 мг/кг, дози підбирали індивідуально для кожної тварини, відштовхуючись від інтенсивності судом, намагаючись запобігти її загибелі). Тваринам контрольних груп за цих умов вводили аналогічні об'єми 0,9 % фізіологічного розчину NaCl. Загалом робили 24 ін'єкції ПКТ [Шандра и др., 1999]. Модель посткіндлінгу характеризувалася 14-денним вільним від введення конвульсанту періодом з моменту останнього введення ПКТ [Shandra et al., 1996].

У дослідній та контрольній групах було по 90 щурів. На 6-й, 12-й, 18-й, 24-й та 39-й добах досліді 6 щуром кожної з груп в/очер. вводили радіоактивні розчини  $^{3H}$ -пролін,  $^{45}Ca$  та  $^{32}P$ , відповідно, із розрахунку 400-1000 мкКи/кг; питома активність = 55,8 кКи/моль (СВ "Ізотоп"). Через 24 год. з моменту введення радіоактивних сполук в щурів після евтаназії (передозування етаміналу натрію, 100 мг/кг, в/очер.) готували зразки хрящової та кісткової тканини. Підрахунок радіоактивності після попередньої обробки тканини (солюбілізація і гасіння хемілюмінесценції) здійснювали за допомогою толуол-тритонового сцинтилятора на рідинному сцинтиляційному рахунковому приладі "1219-Rackbeta" (LKB-Wallac, США) і виражали кількістю актів розпаду за секунду (або бекерелів в 1 мг досліджуваної тканини). Наприкінці порівнювали абсолютні значення кількості радіоактив-



**Рис. 1.** Схематичне відображення патогенезу хронічного судомного синдрому та індукованої за таких умов дизрегуляторної патології з порушенням функції кісткової тканини.

них розпадів (dpm) імп./хв./мг в гомологічних тканинах тварин дослідної та контрольної груп.

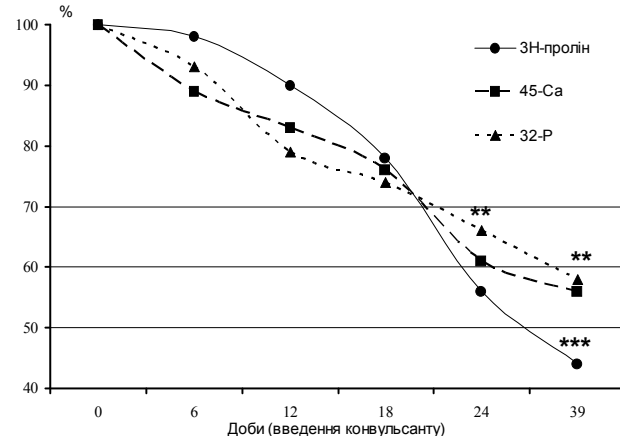
Інтенсивність процесів колагенотворення в кістковій тканині визначали за методикою [Russel et al., 1985], для чого видаляли хрящову тканину, готували сагітальний розпил кісткової тканини та культивували її протягом до 120 хв. для доза-залежної кількісної оцінки синтезу колагену в живильному середовищі - 3,0 мл модифікованого розчину Кребса і бікарбонатному буферному розчині. Такий розчин містив 1,75 ммоль/л  $\text{Ca}^{2+}$  і 5 мМ глюкози при 37 °С. рН=7,5 підтримували шляхом пропускання газової суміші карбогену (95%  $\text{O}_2$  і 5%  $\text{CO}_2$ ). У кінці процесу культивування впродовж 2 годин вводили мічений ізотоп 3Н-пролін із розрахунку додавання до середовища 10 мкСі, після чого екстрагували суміш за допомогою трихлороцтової кислоти, ацетону та ефіру. Отриманий екстракт ліофілізували, зважували, гомогенізували в 1 мл 0,5 М оцтової кислоти. Підрахунки здійснювали на сцинтиляційних приладах "Rackbeta" (США) і виражали в одиницях дезінтеграції за хв. (dpm) на мг ДНК. Визначення відносної кількості синтезованого колагену обраховували за показником співвідношення залишків проліну у колаген-вмісній фракції та неколаген-вмісній фракції.

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням одно-варіантного параметричного критерію АНОВА, який супроводжувався в якості відповідності критерієм Ньюман-Кулза. В якості критерію вірогідності обирали  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

У щурів в динаміці формування кіндлінгу показники включення радіоактивних сполук кальцію та фосфору - маркерів процесів мінералізації кісткової та хрящової тканини, - а також проліну, який входить до складу колагенових волокон і є маркером процесів формування

органічного матриксу твердих тканин організму, протягом 6-ї - 18-ї доби дослідження зменшувалися в середньому від 2 % до 26 %, що не відрізнялося від таких показників в контрольних спостереженнях ( $p > 0,05$ , рис. 2). Проте, на 24-й добі дослідження, коли фармакологічний кіндлінг в щурів був сформований, включення 3Н-проліну в кісткову тканину дорівнювало 56 % від такого контрольного показника, що виявилось менше, ніж в контролі ( $p < 0,01$ ). Показники включення радіоактивного кальцію та фосфору були на 39 % та на 34 % менше відповідних показників в контрольних спостереженнях (в обох випадках  $p < 0,01$ ). Через двотижневий вільний від введень конвульсантів період (посткіндлінг) включення радіоактивного проліну до кісткової тканини щурів було на 56 % менше, ніж в контролі ( $p < 0,001$ ). Показ-



**Рис. 2.** Зміни включення радіоактивних проліну, кальцію та фосфору в кісткову тканину в динаміці формування хронічної епілептичної активності в експерименті.

**Примітки:** \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів контрольної групи, які були прийняті за 100 % (статистичний критерій АНОВА).

**Таблиця 1.** Порушення процесів колагенування за умов відтворення фармакологічного кіндлінгу та посткіндлінгу.

| Групи щурів               | Вміст [3H]- проліну (M±m, dpm/мг ДНК) протягом терміну інкубації в середовищі з 0.5 мМ проліну |            |             | Відносна кількість синтезованого колагену |
|---------------------------|--|------------|-------------|---|
|                           | 30 хв.   | 60 хв.     | 120 хв.     |   |
| 1. Контроль, n=6          | 5680±480   | 9970±840   | 12900±920   | 20,1±2,2                                  |
| 2. Кіндлінг, 6 доба, n=6  | 5600±450   | 9700±820   | 12100±890   | 19,4±1,9                                  |
| 3. Кіндлінг, 12 доба, n=6 | 4840±460   | 9050±800   | 10900±870   | 18,9±1,7                                  |
| 4. Кіндлінг, 18 доба, n=6 | 4290±430   | 7900±800   | 10100±840   | 17,8±1,6                                  |
| 5. Кіндлінг, 24 доба, n=6 | 3260±330**   | 5640±470** | 7180±445**  | 12,6±1,3*                                 |
| 6. Посткіндлінг, n=6      | 2510±270**   | 4760±420** | 5330±445*** | 9,3±1,2**                                 |

**Примітки:** \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з аналогічними показниками в контрольній групі щурів (статистичний критерій АНОВА).

ники включення радіоактивних кальцію та фосфору в кісткову тканину щурів у стадії посткіндлінгу дорівнювали 56 % та 58 %, відповідно, що виявилось менше, ніж в контролі (в обох випадках  $p < 0,01$ ; рис. 2).

У щурів зі сформованим кіндлінгом показники включення [3H]- проліну в кісткову тканину після 30 хв. преінкубації дорівнювали 3260±330 dpm/мг ДНК, що виявилось на 42,6 % менше, ніж в контролі ( $p < 0,01$ , табл. 1). Зі збільшенням терміну преінкубації досліджуваний показник становився ще менше, наприклад, після 120 хв. досліду він був на 44,3 % менше, ніж в контролі ( $p < 0,01$ ). У щурів з посткіндлінгом величина досліджуваного показника дорівнювала 2510±270 dpm/мг ДНК та 5930±445 dpm/мг ДНК на 30 хв. та 120 хв. преінкубації, відповідно, що було в 2,27 ( $p < 0,01$ ) та в 2,42 ( $p < 0,001$ ) рази менше відповідних даних у щурів контрольної групи.

Чітко простежується тенденція зменшення кількості синтезованого колагену в щурів в динаміці кіндлінгу, яка набула статистичної вірогідності на момент формування моделі хронічної ЕпА. Так, після 24-го введення конвульсанту показник відносної кількості синтезованого колагену був на 38,8 % менше, ніж в контролі ( $p < 0,05$ ). У щурів в стадії посткіндлінгу цей показник був вдвічі менше відносно такого в інтактних щурів ( $p < 0,01$ , табл. 1).

Отримані результати свідчать про те, що протягом відтворення моделі хронічної ЕпА в щурів відбувається зменшення МЦКТ та пригнічення процесу колагенування. Цей результат є поступовим. Він простежується в динаміці формування фармакологічного кіндлінгу, але не набуває статистичного значення. Отримані дані є вочевидними на момент сформованого кіндлінгу. Цікаво також і те, що посткіндлінгова модель ЕпА, яка відтворюється протягом двотижневого вільного від судомних впливів інтервалу часу, характеризується ще більш вираженим пригніченням процесів колагенування, про що свідчать суттєво менші показники включення радіоактивних сполук проліну, кальцію та фосфору, які вважаються маркерами процесів синтезу колагену. При-

гнічення процесів колагенування є ймовірною ланкою патогенезу хронічної епілептизації мозку, що, окрім, патогенетичного значення має стати поштовхом для корекції тактики ведення стоматологічних заходів у хворих на епілепсію при звертанні за профільною допомогою.

Інтересними є також можливі механізми остеопоротичних змін при хронічній ЕпА. Окремі дослідники вважають, що до них мають бути віднесені безпосередній дисбаланс функціональної активності остеобластів та остеокластів зі зсувом активності до боку останніх

[Rauchenzauner et al., 2010], пригнічення реабсорбції фосфатів в каналцях нирок [Fekete et al., 2013], гормональні порушення у хворих на епілепсію, наприклад, зменшення остеогенних впливів паратиреоїдного гормону (навіть з розвитком вторинного гіперпаратиреоїдизму), зростання метаболізму вітаміну D [Aksoy et al., 2011; Fekete et al., 2013]. Частіше за все відзначають сукупний внесок у формування остеопатії зниження вмісту кальцію в крові зі зменшенням активності остеобластів [Souverein et al., 2005; El-Hajj Fuleihan et al., 2008]. Іншим чинником зменшення МЦКТ називають зростання секреції кортикостероїдних гормонів [El-Hajj Fuleihan et al., 2008; Fekete et al., 2013]. Ми вважаємо, що в цьому аспекті не слід забувати про ймовірність остеопоротичних впливів прозапальних цитокінів - фактору некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-1-бета, - оскільки активно дискутується проблема взаємодій епілепсії та запалення [Вастьянов та ін., 2006; Srivastava et al., 2016].

Резюмуючи, зазначимо, що при стоматологічному лікуванні хворих з епілепсією в анамнезі слід враховувати індуковані захворювання зміни МЦКТ та інші запальні та дистрофічні явища в порожнині рота, під впливом чого лікувальна тактика стоматолога має бути скоректованою.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Формування хронічної ЕпА в експерименті супроводжується поступовим зменшенням включення маркерів процесів мінералізації кісткової та хрящової тканини до цих тканин, внаслідок чого знижується МЦКТ.

2. Максимальний ступінь зменшення показників МЦКТ спостерігається у щурів на момент відтворення кіндлінгової моделі епілепсії, що супроводжується також пригніченням синтезу колагену.

3. У щурів з посткіндлінговою моделлю хронічного епілептогенезу в більшому ступені відзначається змен-

шення МЩКТ та пригнічення процесів колагенотворення.

Таким чином, в динаміці формування хронічної ЕпА чітко простежується залежна від часу остеодеструкція, що є окремою ланкою патогенезу епілепсії та яку слід враховувати при складанні тактики стоматологічного лікування хворих на епілепсію. Перспективи подаль-

ших розробок полягають в продовженні експериментальних досліджень, спрямованих на подальше визначення механізмів індукованих епілепсією остеопатії та остеопорозу, розробку комплексної схеми патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції патологічних змін щелепи та ротової порожнини, а також початок тестування їх клінічних результатів.

### Список літератури

- Вастьянов Р. С. Патологические механизмы эпилептической активности при хронической эпилепсии (экспериментальное исследование) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологическая физиология" / Р. С. Вастьянов. - Одеса, 2013. - 35 с.
- Вастьянов Р. С. Взаємозв'язок епілепсії та запалення / Р. С. Вастьянов, А. А. Олійник, О. А. Шандра // Інтегративна антропологія. - 2006. - № 1 (7). - С. 34-41.
- Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. Р. Зенков. - М. : ООО Медицинское информационное агентство, 2002. - 415 с.
- Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы / Крыжановский Г. Н. - М. : Медицина, 1980. - 358 с.
- Крыжановский Г. Н. Фундаментальные механизмы и общие закономерности дизрегуляторной патологии нервной системы / Г. Н. Крыжановский // Дизрегуляторная патология нервной системы ; под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. - М. : ООО "Медицинское информационное агентство, 2009. - С. 19-192.
- Марценковський І. А. Сучасна протиепілептична терапія: фокус на безпечності / І. А. Марценковський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2007. - № 3. - С. 40-47.
- Марценковський І. А. Психіатрична допомога дітям в Україні (показники роботи служби та шляхи її реформування) / І. А. Марценковський // Всесвіт соц. психіатрії, мед. психології та психосоматичної медицини. - 2009. - Т. 1, № 2. - С. 3-7.
- Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И. - Одеса: Астропринт, 1999. - 191 с.
- Chemical kindling: implications for antiepileptic drugs- sensitive and resistant epilepsy models / A. A. Shandra, A. M. Mazarati, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // Epilepsia. - 1996. - Vol. 37, № 3. - P. 268-274.
- Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition in non-institutionalized children / M. Rauchenzauner, A. Griesmacher, T. Tatarczyk [et al.] // Dev. Med. Child Neurol. - 2010. - Vol. 52, № 3. - P. 283-288.
- Dhir A. Pentylenetetrazol (PTZ) Kindling Model of Epilepsy / A. Dhir // Curr. Protoc. Neurosci. - 2012. - Vol. 9, № 9. - P. 37-39.
- Functional integration of new hippocampal neurons following insults to the adult brain is determined by characteristics of pathological environment / J. C. Wood, J. S. Jackson, K. Jakubs [et al.] // Exp. Neurol. - 2011. - Vol. 229, № 2. - P. 484-493.
- In vitro evaluation of circadian patterns of bone collagen formation / J.E. Russell, W.V. Walker, R.J. Fenster, D.J. Simmons // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1985. - Vol. 180, № 2. - P. 375-381.
- Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database / P.C. Souverein, D.J. Webb, H. Petri [et al.] // Epilepsia. - 2005. - Vol. 46. - P. 304-310.
- Neurobiology of Depression as a Comorbidity of Epilepsy / R. Sankar, A. Mazarati // Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies / Noebels J. L., Avoli M., Rogawski M. A. [et al.] Eds. - Bethesda National Center for Biotechnology Information, 2012. - P. 207-233.
- Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs / G. El-Hajj Fuleihan, L. Dib, B. Yamout [et al.] // Bone. - 2008. - Vol. 43. - P. 149-155.
- Role of inflammation and its miRNA based regulation in epilepsy: Implications for therapy / A. Srivastava, A.B. Dixit, J. Banerjee [et al.] // Clin. Chim. Acta. - 2016. - Vol. 452. - P. 1-9.
- The effect of levetiracetam on rat bone mass, structure and metabolism / S. Fekete, J. Simko, I. Gradosova [et al.] // Epilepsy Res. - 2013. - Vol. 107, № 1-2. - P. 56-60.
- The effects of antiepileptic drugs on the relationships between leptin levels and bone turnover in prepubertal children with epilepsy / A. Aksoy, F.M. S?nmez, O. Deger [et al.] // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. - 2011. - Vol. 24, № 9-10. - P. 703-708.

**Вастьянов Р.С., Коновалов Н. Ф.**

### ИЗМЕНЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

**Резюме.** Представлены данные экспериментальных исследований, в которых показаны изменения процессов коллагенообразования, а также минеральной плотности костной ткани в динамике развития фармакологического киндлинга. Модель пикротоксинового киндлинга выбрана по причине её наибольшей адекватности соответствующему клиническому состоянию, поскольку в настоящее время за стоматологической помощью обращается все большее количество пациентов, страдающих эпилепсией. Показано, что в условиях несформированного киндлинга (12-18 введения конвульсанта) включения радиоактивных кальция, фосфора и пролина - маркеров коллагенообразования - в костную ткань соответствовали таковым показателям в контрольных наблюдениях. Отмечено, что у киндлинговых крыс, а также в условиях посткиндинга включения отмеченных выше радиоактивных компонентов в костную ткань были существенно снижены, что свидетельствовало о снижении минеральной плотности костной ткани и о редукции процессов коллагенообразования. Авторы сделали вывод о выраженном снижении минеральной плотности костной ткани в динамике развития хронической эпилептической активности, что следует учитывать при составлении комплексной схемы фармакологической коррекции основного заболевания, а также при оказании стоматологической помощи данному контингенту пациентов.

**Ключевые слова:** минеральная плотность костной ткани, коллаген, киндлинг, посткиндинг, хроническая эпилептическая активность, кальций, фосфор, пролин.

*Vastyanov R.S., Konovalov N.F.*

**BONE MINERAL DENSITY CHANGE IN CHRONIC EPILEPTIC ACTIVITY DYNAMIC**

**Summary.** *The data are given concerning the bone mineral density and collagen synthesis changes throughout the pharmacological kindling. Picrotoxin kindling model was chosen because of its high relevancy according to the increased number of patients suffering from epilepsy who need stomatological help. It is shown that in the conditions not formed kindled (12-18 entering convulsant) inclusion of radioactive calcium, phosphorus and proline - markers of collagen - in bone coincided with indicators in the control observations. It is noted that in kindled rats, as well as in postkindled inclusion of the above radioactive components in bone tissue were significantly reduced, indicating a reduction in bone mineral density and reduction processes of collagen. Authors concluded about the bone mineral density decrease during the chronic epileptic activity dynamic that should be taken into consideration while main disease complex pathoetetical scheme of pharmacological correction performing out as swell as dental care providing for these patients.*

**Key words:** *bone mineral density, collagen, kindling, postkindling, chronic epileptic activity, calcium, phosphorus, proline.*

**Рецензент - д.мед.н., проф. Власенко О.В.**

*Стаття надійшла до редакції 30.06.2015 р.*

*Вастьянов Руслан Сергійович - д.мед.н., проф., завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету; +38 067 7347499; vastyanov@mail.ru*

*Коновалов Микола Федорович - к.мед.н., доцент кафедри стоматології дитячого віку Одеського національного медичного університету; +38 067 2931760; kalin-san@rambler.ru*

---