

**УНИВЕРЗИТЕТ "СВЕТИ КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ
Клиника за детска и превентивна стоматологија**

ЗЛАТКО М. ГЕОРГИЕВ

**ХИСТО-ЕНЗИМАТСКИ ИСПИТУВАЊА НА ПУЛПАТА
НА МЛЕЧНИТЕ ЗАБИ ВО ФАЗА НА РЕСОРПЦИЈА**

докторска дисертација

ментор: проф. д-р сци. Бона Бајрактарова

Скопје, 2000 година

**УНИВЕРЗИТЕТ “СВЕТИ КИРИЛ И МЕТОДИЈ”
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ
Клиника за детска и превентивна стоматологија**

ЗЛАТКО М. ГЕОРГИЕВ

**ХИСТО-ЕНЗИМАТСКИ ИСПИТУВАЊА НА ПУЛПАТА
НА МЛЕЧНИТЕ ЗАБИ ВО ФАЗА НА РЕСОРПЦИЈА**

докторска дисертација

ментор: проф. д-р сци. Бона Бајрактарова

Скопје, 2000 г.

МЕНТОР:

Проф. д-р сци. Бона Бајрактарова
Стоматолошки факултет - Скопје,
Клиника за детска и превентивна
стоматологија

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА:

1. Проф. д-р Миле Царчев,
2. Проф. д-р Љупка Матовска,
3. Проф. д-р Слобода Цекова-Стојкова.

ДАТУМ НА ОДБРАНАТА:

ДАТУМ НА ПРОМОЦИЈАТА:

ДОКТОРАТ ПО МЕДИЦИНСКИ НАУКИ - СТОМАТОЛОГИЈА

ХИСТО-ЕНЗИМАТСКИ ИСПИТУВАЊА НА ПУЛПАТА НА МЛЕЧНИТЕ ЗАБИ ВО ФАЗА НА РЕСОРПЦИЈА

Млечните заби се полновреден мастикаторен орган во периодот на нивниот ограничен - генетски детерминиран животен век. Нивната улога е комплексна, бидејќи се остварува во најчувствителниот период од животот на секоја индивидуа - периодот на интензивен раст и развој на организмот.

Млечните заби се формираат во многу пократок временски период, а разлика од перманентните, а по релативно краткиот животен и функционален век, доживуваат рана физиолошка старост, што кај интактни млечни заби се манифестира со смалена способност на пулпата за продукција на секундарен дентин.

Пулпата е носител на виталноста на забот. Од нејзината реактивна способност - одбрамбената функција, манифестирана преку продукцијата на заштитен - терцијарен дентин, како и од нејзините неспецифични и специфични одбрамбени механизми, во основа зависи нејзиниот опстанок при одделни патолошки состојби. Оттаму, проучувањето на одбрамбената моќ на пулпата на млечните заби секогаш претставува предизвик за истражувачите на ова поле, а е од големо клиничко значење за практичарите.

Со цел да се испита репаративната способност на пулпата на млечните заби во фаза на ресорпција на корените, извршена е биохемиско-ензиматска и хистопатолошка студија на 120 клинички интактни млечни заби, групирани според степенот на ресорпција во три групи:

Прва група: 40 млечни заби со потполно формирани корени, без знаци за физиолошка ресорпција (контролна група), со цел да се испита функционалната фаза од животниот циклус на денталната пулпа, кога таа е во полна хистоморфолошка и функционална зрелост.

Втора група: 40 млечни заби со почетна физиолошка ресорпција - кога таа е во апикалната третина на коренот, односно периодот на започнување на инволуцијата на пулпата, и

Трета група: 40 млечни заби со напредната физиолошка ресорпција која ја надминала апикалната третина, но не достигнала до половина на коренот; односно фазата на изразени инволутивни промени во забната пулпа, но не и масивно воспаление во смисла на отфрлање на забот и нејзина разградба.

Пулпите употребени за предвидените испитувања потекнуваат од интактни заби на здрави деца на возраст од 5 - 8 години, а екстракцијата е извршувана поради ортодонтски причини, под инфилтративна анестезија. Во понатамошната постапка, непосредно по екстракцијата, секој заб е рассекуван надолжно со помош на сепарир-шајбна под млаз на вода; сепарираниите половици се раздвојувани со помош на пластичен инструмент, а забната пулпа екскавирана во целост.

Специфичната алкално-фосфатазната активност на млечните заби е висока, што секако е израз на големата синтетизирачка способност на пулпата: кај контролната група средната вредност изнесува 27 U/g, во втората - 24,6; а кај третата група 26 U/g, при што непараметрискиот Kruskal-

Wallis ANOVA-тест не покажува статистичка значајност на разликите помеѓу групите.

Специфичната лактат-дехидрогеназна активност кај пулпите на млечните заби покажува незначителни варијации по однос на степенот на ресорпција на коренот: нересорбираните средно 19,5 U/g, оние со почетна ресорпција 18,5; а со напредната 21,5 U/g. Непараметрискиот Kruskal-Wallis ANOVA-тест покажува статистичка значајност на разликите само помеѓу втората и третата група, при што $p < 0,05$.

Специфичната кисело-фосфатазна активност на пулпата на млечните заби без ресорпција е ниска и средно изнесува 0,15 U/g; во втората група 0,23 U/g; а во третата - 0,22 U/g. Непараметрискиот Kruskal-Wallis ANOVA-тест покажува статистичка значајност на разликите помеѓу групите за $p = 0,05$; додека само помеѓу првата и третата група постои статистички сигнификантна разлика - $p = 0,01$.

Специфичната колагеназна активност на пулпиното ткиво на млечните заби е минимална - во првата група таа средно изнесува 0,1 U/g; во втората 0,15; додека во третата група 0,18 U/g. Непараметрискиот Kruskal-Wallis ANOVA-тест покажува сигнификантна статистичка разлика помеѓу групите за $p = 0,0069$. Помеѓу првата и останатите две групи постои статистички сигнификантна значајност на разликите за $p = 0,01$.

Целокупната ензимска активност на пулпата кај млечните заби со започнувањето на ресорпцијата опаѓа. Ензимите кои активно учествуваат во метаболизмот (лактат дехидрогеназа), како и во синтезата (алкална фосфатаза), може да ја зголемат специфичната активност во услови на напредната физиолошка ресорпција, поради нејзината дисконтинуираност - во периодите кога доминира репараторната компонента. Ензимите одговорни за деструктивни промени на ткивото (кисела фосфатаза и колагеназа), со настапувањето и напредувањето на физиолошката ресорпција значајно се зголемуваат.

По започнувањето на ресорпцијата на корените, пулпата на млечните заби покажува патохистолошки промени од регресивно - дегенеративен тип, односно инволуира. Се работи за прогресивна редукција на формативните клеточни елементи (одонтобласти и фибробласти), што е резултат на регресивните промени во нервните влакна и крвните садови, како и развој на вакуолна, хидропсна и цистична дегенерација во стромата. Сето ова базира на едематозните промени на основната супстанца, што предизвикува нарушување на трофиката, колагената мрежа се расплетува и инфилтрира со воспалително-одбрамбени клетки. Претходното неизоставно се реперкуира преку стагнација на сите пулпини функции.

Со започнувањето на ресорпцијата, стартуваат и напредуваат инволутивните промени во пулпата, поради што нејзините регенераторно - репараторни можности се сведуваат на минимум. Во таа смисла кај млечните заби во периодот на започнувањето на физиолошката ресорпција на корените нема оправданост за примена на биолошки терапевтски мерки, онаму каде тие вообичаено се индицирани.

Клучни зборови: млечни заби, физиолошка ресорпција, дентална пулпа, ензими, ултраструктура.

Hysto-enzymatic pulp research of deciduous teeth in the phase of resorption

Deciduous teeth are a full value masticatory organ during the period of their limited, genetically determined life time. Their role is complex, because it evolves in the most sensitive period in the life of every person - the period of intensive growth and development of the organism.

Deciduous teeth are formed in a much shorter period of time, contrary to permanent teeth, and after a relatively short and functional duration they go through an early physiological age, which in the noncarious deciduous teeth is manifested with a diminished pulp ability to produce a secondary dentine.

The pulp is the carrier of tooth vitality. From its reactive ability - defensive function, manifested through production of protective - tertiary dentine, as well as from its non-specific and specific defensive mechanisms, its survival basically depends on some pathological conditions. From that point, defensive pulp power investigation of the deciduous teeth always is a challenge for the researchers in this field, and it is also of an enormous clinical significance for the practitioners.

To examine the reparatory pulp ability of deciduous teeth in the phase of root resorption, a biochemical - enzymatic and hystopathological study is performed consisting of 120 clinical intact deciduous teeth, grouped according to the degree of resorption in three groups:

First group: 40 deciduous teeth with completely formed roots, without signs of physiological resorption (control group), aimed to investigate the functional phase of the dental pulp life cycle, when it is in a full hystomorphological and functional maturity.

Second group: 40 deciduous teeth with initial physiological resorption - when it is located in the apical third of the root, that is the period of initiation of pulp involution.

Third group: 40 deciduous teeth with progressive physiological resorption, which has overcome the apical third, but has not reached until the half of the root. That is, the phase of remarkable involutive changes in the tooth pulp, but does not present massive inflammation in the sense of tooth rejecting and its decay.

Pulps used for this anticipated research originate from intact teeth of healthy children, aged 5 to 8 years, and the extraction is performed due to orthodontics reasons, under local anesthesia. Further, immediately after the extraction, every tooth is cut perpendicularly to its long axis with rotating carborundum disc under a water jet. Separated halves are parted with a plastic instrument, and the tooth pulp is excavated totally.

Specific alcal-phosphatase activity of deciduous teeth is high, which certainly is an expression of the large synthetic pulp ability: in the control group the mean value is 27 U/g, in the second - 24,6 and in the third one 26 U/g. Nonparametric Kruskal-Wallis ANOVA test does not show statistical significance of the differences between the groups.

The specific lactate-dehydrogenase activity of the deciduous tooth's pulps shows insignificant variations regarding the degree of root resorption: non-resorbed in average - 19,5 U/g, those with initial resorption - 18,5 and the third 21,5 U/g. The nonparametric Kruskal-Wallis ANOVA test shows statistical significance of the differences only between the second and the third group ($p < 0,05$).

The value of specific acid-phosphatase activity of the pulps in deciduous teeth without resorption is low and it is in average - 0,15 U/g. In the second group it is 0,23 U/g and in the third is 0,22 U/g. The nonparametrical Kruskal-Wallis ANOVA test shows statistic relevance of the differences between the groups for $p=0,05$; while only between the first and third group there is a statistically significant difference ($p = 0,01$).

Specific collagenase activities of the deciduous teeth pulp tissue is minimal - in the first group the average is 0,1 U/g; in the second 0,15; while in the third 0,18 U/g. The nonparametric Kruskal-Wallis ANOVA test shows statistically significant difference between the groups for $p=0,0069$. Between the first and the other two groups there is a statistically significant relevance of the differences for $p=0,01$.

Totals pulp enzymatic activity of the deciduous teeth decreases with the beginning of the resorption. Enzymes, which actively participate in metabolism (lactate dehydrogenase), as well as in synthesis (alcal phosphatase), can increase the specific activity in conditions of progressive physiological root resorption, because of its discontinuity, in the periods when the reparatory component dominates. Enzymes responsible for tissue destructive changes (acid phosphatase and collagenase), by initiation and progression of physiological resorption increase significantly.

With root resorption initiation, deciduous tooth's pulp shows a pathohistological change of regressive - degenerative type, that is it involutes. It is about a progressive reduction of formative cell elements (odontoblasts and fibroblasts), resulting in regressive changes of nerve fibbers and of blood vessels, as well as development of edematous changes of the basic substance, which produces disturbance of the cells nutrition, collagen net and infiltration followed by inflammatory and defensive cells. The above unavoidably creates all pulp functions stagnation.

By resorption initiation, involutive pulp changes are starting and advancing, out of which its regenerative and reparatory abilities are deduced to minimum. In this sense there is no justification for application of biological-therapeutically methods, for deciduous teeth in the period of initiation of physiological root resorption, in the cases where they are usually indicated.

Key words: deciduous teeth, root resorption, dental pulp, enzymes, ultrastructure.

Со посебно задоволство и респект, искрена благодарност ѝ исказувам на мојата менторка - проф. д-р сци. Бона Бајрактарова, која со своите упатства, совети и корисни забелешки, многу ми помогна во изработката на дисертацијата.

Голема благодарност изразувам на доц. д-р сци. Гордана Петрушевска, проф. д-р сци. Милан Јовановски и Марија Климпер, од Институтот за патологија при Медицинскиот факултет во Скопје, за несебичната помош и поддршка.

Голема благодарност изразувам на проф. д-р сци. Билјана Поленаковиќ и стр. сор. Мирјана Богданова од Институтот за клиничка биохемија при ЈЗО Клинички центар во Скопје, за несебичната помош и поддршка.

Голема благодарност изразувам на проф. д-р сци Слобода Цекова и асс. м-р сци. Светлана Цековска, од Институтот за експериментална и клиничка биохемија при Медицинскиот факултет во Скопје, за несебичната помош и поддршка.

Голема благодарност му изразувам на доц. д-р сци. Драган Даниловски од Кабинетот за епидемиологија при Медицинскиот факултет во Скопје, за статистичката обработка на резултатите.

Голема благодарност им должам на дипл. инг. Димитар Болиновски, дипл. инг. Георги Милев и дипл. инг. Билјана Клашниновска, за компјутерското оформување на дисертацијата.

Посебно ја ценам искажаната поддршка од колегите на Клиниката за детска и превентивна стоматологија, како и управата на ЈЗО Стоматолошки клинички центар - Скопје.

На крај сакам да го истакнам разбирањето и поддршката од најблиските, во тек на целото време на изработката на дисертацијата, за што најтопло им се заблагодарувам.

ЛИСТА НА НАЈЧЕСТО КОРИСТЕНИ КРАТЕНКИ:

AF	Алкална-фосфатаза
C	Колагеназа
EC	Ензимски класификационен број
EGM	Електронски густ материјал
EM	Електронски микроскоп
ER	Ендоплазматски ретикулкум
HE	Хематоксилин-еозин боење
kDa	Кило-Далтони, мерка за молкулска тежина
KF	Кисела-фосфатаза
K-S	Kolmogorov-Smirnoff тест
LDH	Лактат-дехидрогеназа
MHC	(major histocompatibility complex) Главен хистокомпатибилен комплекс
MMP	матриксметалопротеинази
SD	Стандардна девијација
SE	Стандардна грешка
TB	Толуидин-блу боење
TEM	Трансмисионен електронски микроскоп
U/g	Интернационална единица на грам ткиво (специфична ензимска активност)
X	Аритметичка средна вредност

СОДРЖИНА:

1. ВОВЕД	1
2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА	3
3. ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИЈАТА	33
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД НА РАБОТА	35
5. ПРИКАЗ И АНАЛИЗА НА РЕЗУЛТАТИТЕ	39
6. ДИСКУСИЈА	95
ензимска активност на пулпата на млечните заби	96
- алкална фосфатаза	97
- лактат дехидрогеназа	98
- кисела фосфатаза	100
- колагеназа	102
хистопатологија на пулпата на млечните заби	103
- во функционалната фаза	104
- во фаза на физиолошка ресорпција на корените	106
7. ЗАКЛУЧОЦИ	115
8. ЛИТЕРАТУРА	117

ВОВЕД

Млечните заби се полновреден мастикаторен орган во периодот на нивниот ограничен - генетски детерминиран животен век. Нивната улога е комплексна, бидејќи се остварува во најчувствителниот период од животот на секоја индивидуа - периодот на интензивен раст и развој на организмот; мастикаторната функција е директно поврзана со физичкиот развој на детето, а не помалку важни за правилниот психо-моторен развој се естетската и фонетската функција.

Многу битна специфика на млечните заби е нивната улога на "природни чувари" на просторот за постава на трајните заби заменици, придонесувајќи на тој начин за нормалната смена на забите од двете дентиции.

Млечните заби подлежат на процес на ресорпција на корените, при што ослободените минерални соли се користат во синтезата на коските и трајните заби.

Ресорпцијата на корените на млечните заби е физиолошки процес, кој временски коинцидира со завршувањето на изградбата на коронките на трајните заби. Се одвива постепено и континуирано, а резултира со луксација и испаѓање на млечните заби, ослободувајќи место за ерупција на трајните заменици. Почетокот и завршувањето на овој процес временски (генетски) е точно детерминиран за одделните заби од оваа дентиција.

Општо земено, млечните заби се формираат за многу пократок временски период (до три години) за разлика од перманентните заби (9,3 - 12,5 год.)⁹, по релативно краткиот животен и функционален век (6 - 8 год.), доживуваат рана физиолошка старост, што кај интактните млечни заби се манифестира со смалена способност на пулпата за продукција на секундарен

дентин (и покрај тоа што таа останува волуминозна, за разлика од пулпата на трајните заби)²⁰. Оваа специфичност е интегрален дел на биолошката уникатност на млечните заби, кои имаат краткотраен живот, но сепак се потчинуваат на физиолошките феномени на растежот и развојот на човекот, иако не е познат друг орган кој би се минерализирал, за понатаму, според својата биолошка особеност, да се ресорбира.

Пулпата е носител на виталноста на забот. Од нејзината реактивна способност - одбрамбената функција, манифестирана преку продукцијата на заштитен - терцијарен дентин, како и од нејзините неспецифични и специфични одбрамбени механизми, во основа зависи нејзиниот опстанок при одделни патолошки состојби. Оттаму, проучувањето на одбрамбената моќ на пулпата на млечните заби секогаш претставува предизвик за истражувачите на ова поле, а е од големо клиничко значење за практичарите.

ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

Проучувањето на забната пулпа одамна е предмет на интерес на истражувачите; тој минијатурен орган има значајна биолошка функција - носител е на виталитетот на забот. Проучувањата опфаќаат различни аспекти на пулпиното ткиво: структурни (хистоморфологија), физиологија и биохемија (интензитетот на метаболните процеси), во зависност од биолошкиот стадиум на забната пулпа. Главно е испитувана пулпата на трајните,^{8, 26, 68, 90, 96} а помалку внимание е посветено на пулпата на млечните заби; тоа веројатно се должи на генералниот став за истоветноста на пулпата од двете дентиции, што и не е сосема оправдано.

Хуманата дентална пулпа од **ХИСТОПАТОЛОШКИ** аспект претставува примитивно сврзено ткиво, чија структура и ниво на развој придонесува да биде класифицирано помеѓу ембрионалните и растресито-сврзните ткива (Provenza⁶⁸). Од физиолошки аспект, пулпата обезбедува четири основни функции на забите како специфичен орган: формативна, нутритивна, сензорна и одбрамбена; на што е подредена и целата нејзина морфологија. Така, најпериферно се поставени еден до пет, или повеќе слоеви *одонтобласти*, перпендикуларно ориентирани, со долги *Tomes*-ови продолжетоци и исто така ориентирани јадра, чија големина стриктно зависи од физиолошката активност, и кои се одговорни за фибрилогенезата и минерализацијата на дентинот. Субодонтбластниот слој (*Weil* - ов⁶⁸) претставува 40 μ m широка зона која е сиромашна со клетки, понекогаш отсутна - и тоа во фаза на развој на забот, како и во тек на обилна продукција на секундарен дентин. Под овој, лоциран е слојот богат со клетки, а централно, во срцевината - пулпината строма. Специфичниот ембрионален

изглед на пулпиното ткиво, пред се, е детерминиран од основните клетки на секое сврзно ткиво - фибробластите, кои се изразено недооформени во споредба со оние од другите сврзни ткива, со слабо развиен ендоплазматски ретикулум, и со намален број на митохондријални кристи⁶⁸.

Хуманата дентална пулпа е составена од целуларни и интерцелуларни структури, васкуларни и нервни елементи, а не е идентична со ни едно ткиво во организмот (Avery⁸). Фибробластите или фиброцитите, сместени во пулпината строма, се разликуваат од оние во другите ткива по својата полигоналност - показател на нивната слаба диференцијација, од што произлегува специфичниот ембрионален изглед на пулпиното ткиво. Во близина на клеточната мембрана на фибробластите забележливи се *колагени влакна*, кои се нивен производ, и кои со стареење на пулпата стануваат помногубројни, за разлика од младата пулпа, каде доминираат целуларните елементи. Зоната богата со клетки и зоната сиромашна со клетки, кои се лоцирани на периферијата, претставуваат специјална одлика на човечката пулпа во однос на другите цицачи⁸. Тоа се простори каде има близок контакт помеѓу одонтобластите и фибробластите и затоа Avery⁸ смета дека постои *можност фибробласт да замени афункционален одонтобласт*.

Најдиференцираните пулпини клетки - одонтобластите, претставуваат големи цилиндрични клетки периферно поставени во пулпата во 6 - 8 слоеви, со големи овални јадра, мноштво митохондрии, истакнато предимензиониран Golgi - апарат и високоорганизиран гранулиран ендоплазматски ретикулум (GER) - показател за изразената активност во синтезата на протеини. Одбрамбената компонента на пулпата е претставена со *леукоцитите* и *макрофагите*, иако при воспаленија од циркулацијата доаѓаат и *плазма клетки* и *лимфоцити*. Важна карактеристика на забната пулпа е силно разгранетата мрежа од крвни садови, (со многу тенки видови), кои достигнуваат до одонтобластниот слој, давајќи му на ова ткиво специфичен изглед. Крвните садови често се следени со симпатични нервни влакна, со сличен распоред: аксијално се поставени оние со поголем калибар, а се разгрануваат кон периферијата. Во пулпата се присутни и бројни миелинизирани и немиелинизирани влакна, обвиткани со Schwann - ови клетки, а за нејзината активност говори наодот на бројни ензими (Avery⁸).

Субодонтбластниот клеточен слој на човечката пулпа (*Hohl-ов*), иако според ултраструктурата изгледа дека е составен од фибробласти; тие со својата биполарност, фузиформост или пајаквидност, јасно се диференцираат од стромалните фибробласти, во смисла на нагласена ембрионалност (Koling и Rask-Andersen⁴⁸). Бројните цитоплазматични продолжетоци кои често достигнуваат до базалниот дел на одонтбластите, и кои со нив имаат блиски интерцелуларни врски, ги афирмираат мислењата за метаболната поддршка на одонтбластниот слој од страна на Hohl-овите клетки, како и шпекулациите дека тие се вклучени во електро-спроведувањето помеѓу одонтбластите и нервните влакна, иако ни синапси, ниту холинестеразна активност не се регистрирани. Матриксот на субодонтбластниот слој содржи дебели колагени снопови - *von Korff* - ови влакна.

Најбројни клетки во пулпината строма се фибробластите, кои имаат основна функција да создаваат *колаген* (Ten Cate⁹⁰) - главен потпорен материјал во архитектурата на сите сврзни ткива. Тој започнува да се синтетизира во вид на аминокиселински синџир во гранулираниот ендоплазматски ретикулум на фибробластот (каде и се хидроксилира), за понатаму во Golgi-комплексот да се гликозилира. Оваа проколагена молекула со помош на секреторни везикули се транспортира и исфрла надвор од клеточната мембрана - екстрацелуларно, каде со делување на проколаген-пептидазата полимеризира (со отстранување на телопептидната молекула). Фибробластите не само што го создаваат колагенот, туку имаат способност и да го разградуваат и тоа строго контролирано - во смисла на ремоделација, иако неговата деструкција не е така добро расветлена како синтезата. Фибробластот симултано синтетизира и деструира колаген, извршувајќи ја со тоа својата физиолошка улога; но при неговата дегенерација настанува акумулирање на преголеми количества колаген во цитоплазмата, односно нарушување на рамнотежата помеѓу продукцијата и деструкцијата на колагенот⁹⁰.

Недиренцираните мезенхимални клетки се големи, со обилна и периферно екстендирана цитоплазма, а централно поставено и слабо обоено

јадро. Главно се лоцирани во слојот богат со клетки и околу крвните садови во стромата, а од нив потекнуваат сите останати пулпини клетки (Ten Cate⁹⁰).

Клеточно - имунолошката бариера на забите кон надворешните антигени ја визуализирале Okiji и сор.⁶² Дендритичните клетки и макрофагите (класа 2 на главниот хистокомпатибилен комплекс - МНС), локализирани околу крвните капилари во одонтобластниот слој на коронарната пулпа, се способни за фагоцитоза, процесирање и презентација на туѓите антигени - прва фаза на имуниот одговор, по што следува индуцирање на пролиферацијата на Т - лимфоцитите. Нивната густина особено е изразена во пределот на роговите на пулпата, додека останатите одбрамбени клетки се хомогено распоредени во стромата, со забелешка дека радикуларната пулпа е посиромашна со клетки. Во однос на возраста, постои флукуација на одбрамбените клетки: тие се населуваат во ткивото кога забот е во ерупција, максимумот го достигнуваат по комплетното формирање на коренот, додека со стареење нивниот број се намалува, со исклучок на лимфоидните клетки.

Farnoush²⁸ го докажа постоењето на *мастоцитите* (Erich - ови клетки) и во здравата дентална пулпа, нагласувајќи дека подобро можат да се прикажат отколку во услови на инфламација, но со примена на методи кои не го изложуваат ткивото на механички оштетувања, ниту на киселинско дејство. Големи се од 3,5 до 24 μm , со тркалезно или овално јадро, централно поставено и богато со хетерохроматин, нуклеолус не се забележува, а цитоплазмата изобилува со сфероидни, метахроматски гранули. Клеточните органели се неразвиени, ендоплазматскиот ретикулум е со кратки тубули, а митохондриите и рибозомите се застапени во мал процент.

Нормалните структурни елементи кај пулпите на здрави млечни заби, без знаци на ресорпција на коренот, се идентични како и кај трајните заби, според Fox и Heeley²⁹. Во зависност од функционалните потреби, одонтобластите се плочести во апикалната, кубични во средната, до високоцилиндрични во коронарната пулпа, каде постои псеудо-стратификација во 5 до 7 редови. Во коронарната пулпа јасно се опсервираат: *Weil-ова зона* богата со клетки и бесклеточна зона; освен при силно абрадирани заби и други ситуации каде секундарниот дентин е застапен во подебели слоеви. Грубите колагени снопови се расфрлени по целата пулпа, но погусте се

аксијално - околу големите крвни садови и нерви, за разлика од насекаде ориентираните фини колагени влакна, кои се многу порамномерно распоредени и тоа во вид на мрежа. Von Korff-овите масивни влакна се гледаат само во коронарната пулпа и тоа ако се бојат со специјални техники. Предентин се гледа околу целата пулпа - што сведочи за нејзината нормална функција, иако во делови од радикуларната тој е отсутен или е сосема во тенок слој. Разликата во однос на трајните заби се состои во тоа што кај млечните, колагените и ретикуларните влакна градат еден посебен сплет во вид на капа, кој се простира околу коронарниот дел на пулпата, според Fox и Heeley²⁹.

Пеева-Гюлева и Попов⁶⁵ се согласуваат дека пулпата на млечните заби е сврзно ткиво од ембрионален вид, со крвни садови кои покажуваат хиперемиа. Нејзиниот изглед и морфологија се слични како кај перманентните заби, со таа разлика што кај млечните останува сочна и месеста, иако во коренскиот дел позастапени се сноповите колагени влакна, а што е најзначајно, сметаат дека пулпината реактивност е голема. Тоа се гледа преку изградбата на секундарен дентин, создавањето дентикли и учеството во ресорпцијата на коренот, што особено доаѓа до израз при трауми или воспаленија. Изградена од елементите на активниот мезенхим, младата пулпа е силна бариера, способна долготрајно да им одолее на инфективните нокси, заштитувајќи го на тој начин периодонтот и организмот.

Со стареењето на забите, во секоја пулпа (кај возрасните), настанува стеснување на *foramen apicale*, што доведува до редукција на васкуларизацијата, а ова консекутивно до развој на **старосно-**

физиолошки промени од типот на регресивни метаморфози (Binus и сор.¹⁶). Хистолошки, најчесто се работи за вакуолна дегенерација на одонтобластите и ретикуларна атрофија во стромата, поретко како дегенеративна липидизација и калцификација, а најретко под форма на амилоидна или хијалина дегенерација. При настанувањето на ретикуларната атрофија, постои редукција на бројот на клетките, кои од своја страна покажуваат кариопикноза, венулите се проширени, а артериолите и

капиларите колабираат или исчезнуваат. Бидејќи пулпата е локализирана во крут кавитет, во ваква ситуација таа се растега, при што се формираат шуплини. Во првиот стадиум ретикуларната атрофија е само *фокална*, коронарно или централно, а во вториот - *тракаста*. Во третиот стадиум е *генерализирана*, додека четвртиот се карактеризира со наод на големи псеудоцистични кавитети.

Сепак Vinus и сор.¹⁶ сметаат дека ретикуларната атрофија претежно е артефакт од фиксацијата и декалцификацијата, па затоа сугерираат пулпата да се ескавира и потопа во фиксир што е можно побрзо по екстракцијата, а не да се декалцифицира заедно со забот. Само ваков начин на подготовка на препаратите за хистолошка обработка ќе придонесе за намалување на грешките во интерпретацијата на наодот на ретикуларната атрофија.

Старосни промени во пулпата (кај некариозни трајни заби), најверојатно настанати како последица на редуцијата во крвоснабдувањето, опишуваат Seltzer и Bender⁸¹. Крвните садови стануваат склеротични поради задебелената интима од калцификати и PAS - позитивни депозити, за сметка на луменот, кој е намален или комплетно облитериран. Нервните влакна се обилно застапени во денталната пулпа, (во нормални услови 90% миелинизирани и посебно разгранети во субодонтобластната зона - *Raschkow сплет*); сега се демиелинизирани и редуцирани по број, како резултат на прогресивната минерализација на радикуларните нерви и деструкцијата на нервните обвивки. Бројот и големината на сноповите од колагени влакна, кои кај младата пулпа ги има само околу големите крвни садови и нервите, со возраста се зголемува, за сметка на основната супстанца и водата. Тоа додатно ја отежнува трофиката и неминовно води до *атрофија - пулпоза*, резултирајќи со намалување на целуларноста, а и преостанатите клетки се сиромашни со органели. Фибробластите веќе не се активни и затоа нивото на солубилен колаген во пулпата е занемарливо, но затоа пулпата е поотпорна на протеолитични ензими. Од друга страна, не се набљудуваат недиференцирани клетки кои би учествувале во регенерацијата, туку се зголемува бројот на аморфни калцификации. Одонтобластните слоеви се редуцирани по број и големина, и покажуваат вакуолизација и локална или генерализирана дезинтеграција.

Со стареењето на пулпата, настанува постепено гасење на метаболизмот на клетките, што ја ограничува нивната репараторна и одбрамбена моќ (Vojinović и сор.⁹⁶). Одонтобластите ја губат својата високоцилиндрична форма, се намалуваат по број и покажуваат вакуолизираност, а слојот на предентин се намалува. Фибробластите кои се главни структурни клетки во стромата (*пулпобласти*), минуваат низ различни фази на: диференцијација - кога се незрели, фаза на матурација - кога творат колаген, и фаза на регресија. Последнава, се одликува со редуција на бројот на клетки воопшто, како и на органелите во секоја клетка, јадрото е пикнотично и набрано, а цитоплазмата оскудна. Изгубена е функцијата за синтеза на колаген, па затоа се означуваат како фиброцити. Од друга страна, водата и основната супстанца се редуцирани, за разлика од колагенот кој доминира, а намалена е и потрошувачката на кислород. Крвните садови се редуцирани по број и склерозирани.

Окиј и сор.⁶² во пулпата на возрасните стаорци забележуваат напредувачки калцификации, редуција во големината на одонтобластите и намалување на густината на фибробластите.

Provenza⁶⁸ смета дека регресивните промени се поприсутни кај повозрасните, иако можат да се забележат и кај релативно младите пулпи, при што мисли на: масна дегенерација, фиброза на пулпата, ретикуларна и цистична атрофија, калцификација, како и метаплазија.

Пулпата на млечните заби на прв поглед не се диференцира од онаа на трајните (Schug-Kosters и Ketterl).⁷⁹ Сепак, разликата се состои во тоа што лимфоцити се гледаат и во отсуство на воспаление, крвоснабденоста е подобра, а нема морфолошка разлика помеѓу коронарната и радикуларната пулпа. Таа е многу волуминозна и предимензионирана, особено во предел на роговите, иако таму васкуларизираноста не е толку изразена, како кај трајните. Она што ја прави слична со трајните заби, покрај морфологијата, се регресивните промени и секундарниот дентин. Пулпата на млечните, многу порано отколку кај трајните заби (поради својот краток живот), може да покажува регресивни промени, наплно независно од почетокот на ресорпцијата на апексот. Во околу 30% од случаите се најдени сите степени на регресија: од вакуолна дегенерација на одонтобластите, до целосна

калцификација на пулпата; од делумна лиза на клетките во стромата, до целосна нивна атрофија. Сепак најчесто е застапена ретикуларната атрофија, со калцификати од аморфен тип по должината на крвните садови, кои од своја страна покажуваат застојна хиперемija. Во споредба со трајните заби каде секундарниот дентин е редовно застапен, само во 50% од млечните заби е забележено таложeње на секундарен дентин на предилекционите места или при кариес, а кај некои млечни заби и целосно облитериран кавум.

Morse⁵⁷ вели дека пулпите на трајните, а исто така и на млечните заби, претрпуваат старечки промени, кои се условени од физиолошки причини и протекуваат асимптоматски, меѓутоа нивните витални реакции се намалени. Патолошките фактори - кариес, абразија, ерозии и трауми, го фаворизираат овој процес. Поради депозицијата на цемент и секундарен дентин во апикалната регија доаѓа до стеснување на *foramen apicale* и компромитирање на *васкуларизацијата*, при што крвните садови покажуваат атеросклеротични промени: интимата се задебелува, а адвентицијата калцифицира. Афицирана е и *инервацијата* од аспект на прогресивна минерализација на нервните обвивки, како и на самите нерви. Реперкусиите се многустрани: депозиција на масти во смисла на масна дегенерација на пулпата и формирање на цисти, вакуолизација на одонтобластите, ретикуларна атрофија, фиброза на пулпата, хијалина дегенерација, мукоидна дегенерација, формирање на калцификации, а ретко и метаплазија. Најверојатно поради хипооксијата настанува губење на клеточните елементи и калцификација на пулпата, при што се редуцира нејзината адаптивност кон стресови.

Матовска и сор.⁵⁴ говорат дека понекогаш кај трајните заби настанува целосно нарушување на пулпините структурни карактеристики, отсуство на одонтобласти и создавање безструктурна аморфна маса која калцифицира, во смисла на дифузна калцифицирачка метаморфоза. Димкова-Матовска²⁶ нагласува дека во случај на патолошка дентална ресорпција, пулпата на трајните заби покажува целуларна дегенерација, проследена со лесна клеточна редуцираност, проширување и оштетување на крвните садови, со последична екстравазација.

Пулпата е силно осетлива на надворешни влијанија и затоа е во постојана измена; кај млечните заби во периодот на ресорпција на корените,

прво прогредира дегенерацијата на нервните елементи, за подоцна да се набљудуваат промени и на крвните садови, како и редукција на ензимите, а можни се фиброза и калцификација (Avery).⁸

Hattiyasy и Guba-Meszaros⁴⁰ констатирале дека кај 4-5 годишни деца, во пулпата на млечните молари има иницијални регресивни промени во нервните влакна, поточно во аксолемата и органелите на аксоплазмата.

Репараторниот потенцијал на забната пулпа Avery⁷

го поврзува со состојбата на нејзината одонтогена зона, како и функционалноста на нервно-васкуларната мрежа. Локацијата каде одонтобластите се активни во смисла на синтеза на протеини и создавање на дентин тој ја нарекува - одонтогена зона, а дентинот го сфаќа како дел од пулпалниот орган, бидејќи одонтобластните продолжетоци се вградени во него. Иако со мал волумен, пулпата е високо иригиран орган. Нејзината капиларна мрежа е силно развиена, додека поголемите крвни садови и нерви имаат централна поставеност. Кај забите со завршен раст на коренот преовладуваат миелинизираните нервни влакна кои градат сплет под зоната богата со клетки, а некои влакна, губејќи го миелинот, навлегуваат помеѓу одонтобластите, како и во дентинските канали. Адренергичните влакна се првобитно присутни и одговорни за циркулацијата, а се поставени аксијално во пулпата - околу големите крвни садови, додека холинергичните кои се сензитивни, подоцна се создаваат, иако постои можност некои од нив да се парасимпатични.

Andić⁴ смета дека пулпата располага со големи можности за репарација на дентинската бариера, која учествува во елиминацијата на екстерните влијанија врз внатрешноста на секој заб. Затоа и во физиолошки услови, секојдневно пулпата на сметка на сопствениот волумен, создава слој на секундарен дентин. Оваа репаративна улога по потреба може да се интензивира - да се формира склеротичен дентин, а функцијата на оштетените одонтобласти ја преземаат недиференцираните клетки, при што ќе се формира атубуларен дентин. Од друга страна и по продорот на антигени во пулпата, се активира нејзината неспецифична одбрана, претставена со фагоцитарната способност на: фибробластите, леукоцитите, перицитите,

мастоцитите, дендритичните клетки и плурипотентната способност на недиференцираните мезенхимни клетки, како и специфичната одбрана, ефектуирана од страна на лимфоцитите и плазма клетките.

Ten Cate⁹⁰ смета дека редукцијата на клеточноста, во колаборација со останатите фактори на стареењето, го намалуваат регенеративниот потенцијал на денталната пулпа.

Репараторниот потенцијал на пулпата кај вторите млечни молари е на задоволително ниво, сметаат Heinrich и сор.⁴² кои на деца од 6 - 7 години верифицирале создавање на солидна дентинска бариера и отсуство на инфламација на пулпата во 71%. Во 35% од забите биле присутни дентикли и аморфни калцификации, а одонтобластите биле редуцирани. Кај забите индицирани за директно прекривање или витална ампутација на пулпата, репараторниот потенцијал дошол до израз само кај 19% заби, инфламација била присутна 80%, одонтобластите биле редуцирани над 90%, а присутноста на калцификатите била околу 48%.

Пулпините калцификации во млечната дентиција се многу застапени - Arys и сор.⁶ сведочат за 95% кај млечните молари и тоа од типот на: дентикли, дифузна калцификација, ебурноидно ткиво и сферични калцификации. Kupaг и сор.⁴⁹ сметаат дека се работи само за дифузна калцификација на пулпата и дентикли кои се слободни или сврзани за дентинот, но во многу помал процент (25,8%).

Лажните дентикли често се верифицираат во пулпата на млечните заби, како кај нересорбираните, така и кај оние во ресорпција, а пулпините фибробласти немаат активна улога во нивната генеза, така што секогаш клеточните мембрани се зачувани, иако колагените влакна можат да бидат вклучени во процесот на калцификација (Dard и сор.²⁴). Од друга страна, фибробластот може да фагоцитира и разгради мал пулпин калцификат, а во тој случај би требало да се нарекува фиброкласт.

Млечните заби во фаза на **физиолошка ресорпција** на коренот покажуваат електрон-микроскопски промени во пулпините фибробласти, во смисла на нивна регресија. Карактеристични се промените во цитоплазмата, модификација на цитоскелетонот, како и дисоцијација на

клетките и влакната. Поради тоа Dard и сор.²³ сметаат дека млечните заби се идеален модел за проучување на стареењето на фибробластите.

Во пулпата на здравите млечни заби во фаза на ресорпција на корените, регистрирани се инфилтрати од одонтокласти и мононуклеарни леукоцити, за кои се мисли дека се иницијатори во отфрлувањето на забите (Soskoline и Bimstein⁸⁴). Со напредувањето на процесот, нивниот број сè повеќе се зголемува, а се појавуваат и полиморфонуклеари, кои изгледа учествуваат активно во ресорпцијата. Во голем процент се регистрирани нарушувања во епителниот спој на забот, што е во корелација со бројот на полиморфонуклеарите. Кај некои млечни заби оваа физиолошка појава се одвива со задоцнување, но со истите механизми⁸⁴.

Мислењата на авторите по однос на учеството на пулпата во ресорпцијата на коренот кај млечните заби се разидуваат. Некои сметаат дека таа има активно учество во ресорптивниот процес на корените (^{51, 65, 98}), а некои тоа го исклучуваат (^{20, 43, 71, 74, 78, 79, 84}).

Појавата на остеокластна ресорпција на секундарниот дентин од страната на пулпата, при физиолошки услови, секако е од заштитно и биолошко значење, и несомнено говори за активното учество на пулпата во тој период (Пеева-Гюлева и Попов⁶⁵).

Schug-Kosters⁸⁰ мисли дека пулпата на млечните заби, во физиолошки услови, не учествува во почетокот на кореновата ресорпција; напротив покажува отпор кон процесите на разградба, што понекогаш може да биде изразено преку создавање минерализиран слој, а многу ретко и минерализација на целата пулпина комора.

Пулпата во процесот на ресорпцијата се вклучува кога се воспостави широка комуникација на пулпалното со ресорптивното ткиво; и тоа само локално и со посредство на големи моноцити и округли клетки (Schug-Kosters и Ketterl⁷⁹). Останатите нејзини делови хистолошки се скоро непроменети, освен тоа што се осиромашени со клетки. Понекогаш пред ресорптивните процеси се формира цврста бариера, но најверојатно се работи само за дегенеративни промени од типот на калцифицирачка дегенерација. Нервните влакна се променети во смисла на една набабреност и губење на способноста

за боене, а крвните садови се дилатирани, хиперемични и со задебелени сидови⁷⁹.

Кога коренот е ресорбиран над 50%, во пулпата се евидентни хеморагии, циновски клетки и инфламаторен инфилтрат (моноцити, плазмоцити и леукоцити), при што нејзините функции се сведуваат само на довршување на ресорпцијата на забот, за да се овозможи неговото отфрлање⁷⁹.

Сознанијата на Obersztyń⁵⁹ говорат за забрзување на ресорптивниот процес при инфламација на пулпата или пародонтот на млечниот заб. Гермектомијата (хируршко отстранување на клицата на трајниот заб) ја одлага физиолошката ресорпција, исто како и заштитата од оклузална траума. Присутната ресорпција на млечните заби без следбеници, ја објаснува со несразмерно големото оклузално оптоварување, во услови кога соседните заби се трајни. Имајќи го ова предвид, *разбирлив е долгиот живот на анкилозираните млечни заби во вилицата, бидејќи со својата површина која е под оклузалната рамнина, тие ретко се изложени на оклузална траума. Комбинираното дејство на овие два фактори резултира со минимална ресорпција, па затоа перзистенцијата на млечниот заб најверојатно ќе биде долготрајна, со оглед на тоа дека преовладуваат реставративните коскени механизми.*

Со можното влијание на гермектомијата и намалувањето на оклузалните сили врз ресорпцијата на млечните заби се сложува и Ishikura⁴⁵ кој тоа го испитувал експериментално, нагласувајќи дека кога ресорпцијата ја достигнува половината на коренот, брзо се зголемува бројот на одонтокластните клетки во самата пулпа, а со тоа многу се ажурира самата ресорпција, како производ на интерната ресорпција од страна на пулпата.

Според Furseth³⁰ ресорпцијата на корените на млечните заби најмногу напредува во регионите на апексите и фуркациите, односно во близината на клицата на трајниот заб. Во прашање е долготраен процес кој е составен од фази на активна ресорпција, изразена преку создавање на ресорпциони лакуни и фази на застој, каде до израз доаѓа репаративната компонента во вид на апозиција на маса која личи на целуларен цемент.

Клетките кои ја ефектуираат ресорпцијата се нарекуваат *одонтокласти* (Furseth³⁰). Тоа се големи повеќејадрени клетки со цитоплазма која е ацидофилна и слабо приемлива за боене; и долги продолжетоци, што даваат свездолик ефект. Изобилуваат со митохондрии, вакуоли и рибозоми, додека ендоплазматскиот ретикулум недостасува. Јадрата се лоцирани централно, најчесто со периферно и хомогено распореден хроматин, ексцентрично поставен нуклеолус, а во близина започнуваат каналчињата на Golgi-комплексот. Кога одонтокластот е во контакт со забна површина, на таа страна се формира систем од ситни каналчиња кои даваат четкаст изглед и во кои се набљудуваат кристали.

Клетките кои го творат новосоздаденото минерализирано ткиво во предел на ресорпцијата, Furseth³⁰ ги означува како цементобласти. Тие се набљудуваат почесто од претходно опишаните одонтокласти, имаат овален нуклеус со два нуклеолуса, и се богати со гранулиран ендоплазматски ретикулум и митохондрии. Синтетизираат матрикс од насекаде ориентирани колагени влакна - прецемент, со дебелина околу 15 μm , кој е во подебели слоеви, побрзо се создава и понатаму минерализира, од нормалниот цемент. Shigeyama и сор.⁸² сметаат дека поадекватно е ова репаративно ткиво да се смета за остеоидно отколку цементоидно, со оглед на тоа дека не содржи дентински тубули, не е производ на клетки кои потекнуваат од забните структури, а по својот хистолошки изглед потсетува на коска.

Sahara и сор.⁷⁵ регистрирале одонтокластни клетки на ресорптивната површина, како и цементоидно ткиво, при ексфолијацијата на млечните заби кај човекот. Тие сметаат дека епителниот спој помеѓу гингивата и дентинот мигрира кон апикално, и под ресорптивната линија, со цел да ги заштити оралните ткива од бактериска инвазија. Сепак остатокот од пулпалното ткиво во крајните фази на ресорпцијата на коренот покажува интензивна инфламација, и е покриено со многуслоен плочест епител, најверојатно од гингивално потекло.

Пулпата на физиолошки ресорбирани втори млечни молари покажува појава на нагласени дегенеративно-деструктивни процеси, а поради промените на ендотелните клетки - односно капиларите, се смета дека хипооксијата има доминантна каузална улога (Hattiyasu и сор.⁴¹). Базалната

мембрана на капиларите е зачувана, а ендотелните клетки и перицитите покажуваат хомогенизација на цитоплазмата со органелите и јадрото, со електронски густ материјал (EGM). Во поодделни регии постои тенденција за формирање на широки интра и интерцелуларни кавитети, за кои авторите сметаат дека се еноормно проширени цистерни на ендоплазматскиот ретикулум. Перикапиларниот простор секогаш содржи EGM, или се набљудуваат големи шуплини со форма на ендотелни клетки, и содржина сиромашна со протеини.

Цитоплазмата на Schwann-овите клетки е редуцирана, на места со корпускули од EGM, а често колагенофибрилите од околното набабрено сврзано ткиво го обвиваат во целост јадрото, кое како да е најрезистентно кон овие промени. Нервните влакна покажуваат деструкција во некои регии, додека во некои се релативно зачувани. Нимиелинизираниите, покажуваат релативно зачувани централни аксони, додека периферните, и воопшто Schwann-овите клетки се деструирани и нераспознатливи. Скврчувањето на миелинските влакна е лонгитудинално, така што тие го зголемуваат својот дијаметар, формирајќи интерламеларни пукнатини. Најверојатно поради присуство на едемска течност, постои раслојување на миелинската обвивка, која понатаму се распрснува и исчезнува, понекогаш заедно со нервното влакно ⁴⁰.

Активни фибробласти не се забележуваат, туку само дегенерирани и скврчени, со голема густина, нераспознатливи органели, оскудна цитоплазма и тенки продолжетоци. Некаде цитоплазмата неограничено преоѓа во интерцелуларниот простор и органелите се во директен контакт со колагените снопови, што сугерира за фрагментација на фибробластот. Механизмот кој води до ваквата состојба Hattysy и сор.⁴¹ сметаат дека треба да се бара во губитокот на способноста за регенерација на клеточната мембрана, како и присуството на едемска течност во ткивото.

Пеева-Гюлева⁶⁶ вели дека во периодот на физиолошка ресорпција на корените, настануваат регресивни промени во пулпата на млечните заби. Крвоснабдувањето е редуцирано во сите регии освен одонтбластната, редуциран е бројот на клетките, па затоа функциите на пулпата се сведени на минимум, секако поради нарушената трофика и промените во клеточната,

колоидалната и јонската состојба на ткивото. Основната супстанца од слузеста, поприма изглед на зрело сврзно ткиво, со намалени транспортно - метаболни карактеристики. Постои ретикуларна дистрофија на пулпата, со фиброза на коренскиот дел и вакуолизација на одонтобластите; и наод на локализираните калцификации, како израз на една калцифицирачка дегенерација. Понекогаш се гледаат псеудоцистични шуплини без епителна обвивка, како производ на проширени лимфни садови, ресорбирани апсцеси и хематоми, или конфлуирани простори полни со ткивна течност при ретикуларната атрофија.

Најчесто се регистрира остеокластична ресорпција на дентинот, а цементот побавно се ресорбира, најверојатно поради бариерната улога на ацелуларниот цемент (Пеева-Гюлева⁶⁶). Интересен е наодот на интрадентална ресорпција на дентинот, базирана на диференцијацијата на пулпалните клетки во правец на одонтокласти. Од друга страна, Пеева-Гюлева говори за создавање на секундарен дентин во сите фази на животот на пулпата на млечните заби, дури и во предел на коренот, а наодот на хронични улцерозни пулпити смета дека е знак за одлична одбрана на пулпиното ткиво.

Hidasi и Csiba⁴³ зборуваат за вакуолна дегенерација на одонтобластите, ретикуларна и калцифицирачка - во стромата, а во терминалната фаза на физиолошката ресорпција и силно воспаление на пулпата, проследено со пролиферација на гингивалниот многуслоен плочест епител. Прекурсорите на ресорптивните клетки ги бараат во одонтобластите и мезенхимните клетки, опишувајќи остеобласто-подобни полинуклеарни џиновски клетки кои продуцираат лакуларна ресорпција, и монојадрени фузиформни фибробласти кои се одговорни за линеарната ресорпција. Понекогаш во предел на коренот опсервирале слој новосодаден остеоцемент, кој дава преодно зацврстување на забот. Млечните заби со некротична пулпа покажуваат и интерна ресорпција на коренот, предизвикана од џиновски многујадрени клетки, и затоа Hidasi и Csiba⁴³ сметаат дека во ваква ситуација се работи за реакција на секвестрација.

Банчев и Матеева¹⁰ сведочат за регресивна метаморфоза на клетките во пулпата на млечните заби во почетокот на физиолошката ресорпција на

коренот. Одонтобластите се редуцирани по број и големина, со не така сочни и податливи на боење јадра, сведени на еден до два редови, а во некои регии и вакуолно дегенерирани. Воопшто сите клеточни елементи се редуцирани, особено оние со тркалезни и овални јадра, а се забележуваат само триаглести и издолжени клетки во близината на крвните садови. Основната безструктурна супстанца е исто редуцирана, така што до израз доаѓаат фибриларните компоненти и вакуолизираноста, додека слојот предентин е тенок.

Пулпата на млечните заби со напредната ресорпција на коренот (дванаесет до осумнаесет месеци пред физиолошката смена), е во состојба на зрело сврзно ткиво, со атрофија на основната маса и изразена регресивна метаморфоза. Клетките се со пикнотични јадра и издолжени цитоплазматски продолжетоци, а во некои регии се забележува и дегенерација. Воопшто клеточноста на стромата е силно намалена, фибриларноста потенцирана, а некаде се забележува и ретикуларна атрофија. Постои само еден ред одонтобласти, и тоа дегенерирани и со пикнотични јадра, а во кореновиот остаток недостасуваат, како и слојот предентин. Крвните садови имаат променети сидови околу кои се забележува плазмоцитарен инфилтрат, а во некои зони и калцификација¹⁰.

Пулпата на млечните заби, чии корени се во фаза на физиолошка ресорпција покажува патохистолошки промени од регресивно - дегенеративен тип (Георгиев³²). Над 50% од одонтобластите содржат дегенеративни промени, промените на крвните садови се застапени во над 70%, а присутноста на воспалителен инфилтрат е изразена во повеќе од 55% од случаите. Интерстициумот е едематозен, што ја отежнува нутритивно - метаболната размена, потенцирајќи ја неисхранетоста на клетките, а индиректно и дегенерацијата на ткивото; која дополнително се комплицира со набабрувањето и кинењето на сврзните влакна поради едемот, и застапеноста на калкулозата во над 50% од забите. Пулпата во оваа фаза изгледа дека е зафатена со сенилност, аналогно на старосно-физиолошките промени присутни кај трајните заби.

Нема статистички значајна разлика помеѓу почетните и напреднатите фази на ресорпцијата, што индицира дека уште со започнувањето на

процесот, пулпата на млечните заби како резултат на присутните дегенеративно - деструктивни промени, е со редуциран биолошки потенцијал, па затоа не треба да се третира со биолошки методи³². Во крајните фази на ресорпцијата постојат квалитативни промени во ткивото, со потврдена статистичка значајност на разликите, силен инфламаторен инфилтрат и продор на многуслојниот плочест гингивален епител³⁵. Тогаш во пулпата се присутни и одонтокласти, сместени во ресорпциони (Howships-ови) лакуни, како израз на специјалната остеокластична активност во минерализираните ткива³⁴.

Rolling⁷¹ во својата обемна хистоморфометриска анализа на интактни млечни заби во фаза на ресорпција на коренот, опсервирала нормална кондиција на пулпата само во 56% од случаите. Скоро кај сите заби присутен е секундарен дентин во предел на роговите, а по целата должина - освен во апикалните делови, се гледаат нормални одонтобласти со нормална функција (предентинот е со вообичаена дебелина). Од друга страна, распространето е мислењето дека нема нормална пулпа ниту кај клинички интактните млечни заби. Калцификациите кои често се присутни, најверојатно се карактеристика на дегенеративни промени, а ретикуларната и вакуолна дегенерација кои порано беа опишувани како физиолошки феномен, денес се мисли дека се во сферата на патологијата на пулпата, иако има индикации дека се само артефакт при патохистолошката обработка. Воспалителниот инфилтрат кој е присутен во сите фази на ресорпцијата е од хроничен тип, а во 16% од случаите се набљудуваат и полиморфонуклеарни одонтокласти. Сепак Rolling⁷¹ смета дека нема резон да се верува дека пулпата игра активна улога во комплексот фактори кои го операционализираат ресорптивниот процес кај човечките млечни заби во физиолошки услови.

Schroeder⁷⁸ го прифаќа мислењето дека пулпиното ткиво нема учество во ресорпцијата, туку напротив, ја задржува својата нормална структура и функција, вклучувајќи ја и дентиногенезата. Сепак пред самата ексфолијација на млечниот заб, под дејство на воспалителниот процес, пулпата се заменува со гранулационо ткиво, кое содржи масивен инфламаторен инфилтрат.

Sahara и сор.⁷⁴ сметаат дека додека трае ресорпцијата на коренот пулпата ја задржува својата нормална структура, со исклучок на крајната фаза, кога инфламаторните клетки обилно ја инфилтрираат, а одонтобластите дегенерираат. Тоа е период кога се појавуваат мултинуклеарните одонтокласти кои во предел на коронката, постепено - прво во предентинот, а потоа и во дентинот, предизвикуваат интерна ресорпција.

Constant²⁰ смета дека пулпата на млечните заби нема време и можности за продукција на доволно количество секундарен дентин, кој би го намалил пулпалниот кавум како кај трајните заби, освен при изразени абразии или физичко-механички влијанија. Овој тип на секундарен дентин е порегуларен во својата градба, во споредба со оној кој го наоѓаме кај перзистентните млечни заби, кои немаат постојани заменици, и кај кои ресорпцијата е спора и различна, но сепак неизбежна. Ова предупредува на фактот дека пулпата и покрај намалувањето на својата активност, останува способна да продуцира, иако на штета на својот волумен, а како одбрамбена реакција, еден репараторен дентин - наречен терцијарен, и тоа во поголемо количество и со поголема брзина одошто е тоа случај кај трајните заби.

Пулпата на млечните заби во фаза на ресорпција, покажува старечки промени: намалување на бројот на фибробластите синхронно со нивната ензиматска активност, присуство на инфламаторен инфилтрат, згуснување на колагените влакна и воопшто доминација на фибриларната компонента, како и дегенерација на нервните влакна²⁰.

Покрај постоечката екстерна ресорпција на корените, симултаниот наод на интерна ресорпција, изразена преку ресорпционите лакуни во пулпалната комора, Liao и Chang⁵¹ ја сметаат како редовна појава, преку што се огледа активноста на забната пулпа на млечниот заб во овој процес. Присутни се инфламаторни промени, кои се нагласени кога ресорптивниот процес ја преминал половината на коренот, со тенденција за разрушување на ткивото. Денталната пулпа во овој период од формативно ткиво преоѓа во ресорптивно, со единствена цел - разградување и отфрлање на млечниот заб⁵¹.

Џекова-Стојкова¹⁰⁰ ја опишува забната пулпа како растресито сврзано ткиво, составено од основна супстанца, и множество крвни садови и нервни влакна, преку што се ефектуираат нутритивната, сензорната и одбрамбената функција. Ова ткиво битно се разликува од сврзното ткиво на другите делови на телото, по тоа што содржи специфични дентин-продуцирачки клетки - одонтобласти, и по тоа што е опкружено со цврсти сидови. Од

Биохемиски аспект, основната супстанца е составена од протеини, гликопротеини - особено кисели гликопротеини од типот хондропротин и хијалопротин. Таа има желатинозен карактер, со околу 75% вода и 25% органски материји, што овозможува одигрување на сите процеси од типот на размена на метаболити и хранливи материји, дифузија на витамини и хормони, како и ширење на инфекции.

Oglowski⁶³ зборува за релативно ниски вредности на колаген во пулпата - од 12,7 до 16,8%, што го објаснува со младата возраст на испитуваните животни, како и фактот дека колагената компонента се зголемува со возраста. Во пулпината строма доминира нивото на хијалуронска киселина и хондроитин сулфат, додека третата компонента која е мала и неидентификувана, се мисли дека е хондроитин сулфат врзан за протеини. Изненадувачко е високото ниво на јагленохидратни компоненти во пулпата - 6 до 7,8% и тоа во вид на хексозамини, неутрални шеќери и сијалинска киселина.

Главни потпорни елементи на секое ткиво се колагените влакна, кои се создаваат од страна на фибробластите, остеобластите и одонтобластите,^{4, 100} со значајно учество на аскорбинската киселина и алкалната фосфатаза, а се разградуваат под дејство на колагеназата.

Сврзното ткиво на денталната пулпа е составено од гликопротеини, сијалинска киселина, мукополисахариди и протеини богати со лизин, а некаде и калцификати (Zerlotti¹⁰²). Екстрацелуларниот матрикс содржи хидросолубилни и нерастворливи фракции, кои се во перманентен еквилибриум во нормални услови, формирајќи колоид. Сврзните влакна се изградени од колаген и ретикулин, а масивните ретикуларни влакна - von Korff-ови, учествуваат во дентиногенезата. Со напредување на возраста, како

и кај останатите сврзни ткива, настанува редуција на водената фракција, така што основната супстанца и ретикуларните влакна се намалуваат, а доминираат колагените сврзни влакна. Расте отпорноста на пулпата кон протеолитички ензими - колагеназа и други раствори, а поради редистрибуција на јоните, често се набљудуваат калцификати¹⁰².

Biesterfeld и сор.¹⁴ зборуваат за многу висок капацитет на денталната пулпа за анаеробна гликолиза, најверојатно поради ниското ниво на цитохром-оксидазите, што сепак е последица на ембрионалните карактеристики на ова ткиво, од аспект на несовершенство во развитокот. И покрај тоа, во фазата на активна дентиногенеза, потрошувачката на кислород е повеќе од четирипати поголема, во однос на пулпите кај возрасните. Затоа се смета дека треба да се прави разлика по однос на возраста, односно пулпите да се класифицираат како: ембрионални, млади и матурирани.

Цветковиќ и сор.²² го испитувале **ЕНЗИМСКИОТ**

потенцијал на забната хумана пулпа, преку верификација на нивото на активност на алкалната и киселата фосфатаза, како и лактат дехидрогеназата. Проучувањето на алкалната-фосфатаза е значајно бидејќи таа е медијатор на дентиногенезата - како доминантна пулпина функција, и затоа нејзината локализација се поврзува со одонтобластите. Киселата фосфатаза е индикатор за интрацелуларни литички промени, додека високото ниво на лактат-дехидрогеназа - за бурен метаболизам. Таа²¹ на хумани трајни заби, преку проучување на активноста на ензимите, извршила проценка на функционалната состојба на пулпиното ткиво, сведочејќи дека пулпата е активна и по целосното создавање на коренот. При патолошки состојби и нивото на протеолитичките ензими е до двапати зголемено - како претставник е земена леуцин-амино-пептидазата.

Во ембрионалната фаза на пулпата, кога формирањето на коренот е во тек, ензиматската активност е неколкукратно поголема во споредба со онаа во фазата на функционалниот живот - кога коренот е целосно формиран (Siquara-Da-Rocha и Nikolau⁸³). За разлика од претходното, во фазата на ресорпција на коренот (инволутивната фаза на пулпата), ензиматската

активност е преполовена, со исклучок на лактат дехидрогеназата, која е три до четирипати зголемена, и гликоза-6-фосфо-дехидрогеназата која е двапати зголемена. Зголеменото ниво на лактат дехидрогеназата, која е мерка за големината на гликолизата, ги навело на заклучок дека во фазата на ресорпција на коренот на млечниот заб, во пулпата е зголемена концентрацијата на лактати, што оди во прилог на доминација на анаеробните услови. Од друга страна, зголемениот сооднос помеѓу гликоза-6-фосфо-дехидрогеназата и фосфо-фрукто-киназата, што означува доминација на пентозо-фосфатниот начин на гликолиза, во фазата на ресорпција на коренот, го објаснуваат со потребата од синтеза на цементоидна супстанца⁶³.

Гемонов и сор.³¹ ги испитувале реакциите на денервација на забната пулпа кај глувци. Тие зборуваат за умерени концентрации на сукцинат дехидрогеназа - ензим кој е вклучен во циклусот на трикарбонските киселини и индикатор за способноста за аеробен метаболизам. Лактат дехидрогеназата - ензим индикатор на анаеробната гликолиза, е со најголемата активност во одонтобластиите, клетките на крвните садови имаат послаба, додека клетките од стромата најслаба активност. При денервација во прво време се зголемува ензимската активност, за понатаму да се намали, индицирајќи редуција на адаптационите потенцијали.

Sasaki и Ueno-Matsuda⁷⁶ со нивната имуно-хистохемиска студија го расветлуваат механизмот на одонтокластната ресорпција. Тие сметаат дека цистеин протеиназите со главниот претставник - катепсин, што го секретираат самите одонтокласти, го разлагаат колагенот. При ресорпцијата на коренот на млечните заби, колагенскиот матрикс се разградува главно од екстрацелуларно секретираниот катепсин од страна на одонтокластите. Уште повеќе, еден специфичен катепсин С има способност да разложува и гликопротеински матрикс, така што одонтокластот создава ресорптивна лакуна (Howships), без разлика на видот на органскиот матрикс, па дури и во емајлот чиј органски матрикс не е од колагенски тип.

Проучувајќи ги клетките кои се во склоп на ресорпциониот орган при активната ресорпција на корените на млечните заби, Sasaki и сор.⁷⁷ претпоставуваат дека цементобластите кои се обилно застапени, имаат голем придонес за стимулацијата на одонтокластите. Тие имаат и друга

специфична улога, во смисла на создавање прецемент или цементен матрикс, кој понатаму се минерализира. По форма кубоидални или овални, сместени се во плитките расорптивни лакуни, а често и заедно со одонтокластите во длабоките лакуни.

За разлика од одонтокластите и макрофагите, цементобластите покажуваат силна фосфатазна активност. Алкалната фосфатаза, која е ензим маркер за остеогенетска и минерализациона активност, е присутна на целата клеточна мембрана, додека киселата фосфатаза сместена во бројните лизозоми сведочи за ресорптивниот потенцијал на овие клетки. Од друга страна, остеокластите немаат колагеназна активност, па затоа Sasaki и сор.⁷⁷ сметаат дека се работи за ексклузивна заслуга на цементобластите кои се придоддени на ресорпцијата, во реализацијата на истата.

Алкалната фосфатаза (AF) (EC 3.1.3.1), како универзален ензим на сите животински организми, од едноклеточните - бактериите, па до највисоко диференцираните - цицачите; е застапен во сите ткива¹³. Тој е неопходен при синтезата на органскиот матрикс и колагенот, како и минерализацијата на истиот²¹, па затоа се смета дека е ензим маркер на остеогената и минерализациона активност на остеогените клетки - првенствено остеобластите⁷⁷. Сепак, неговата биолошка улога многу ја надминува локалната функција кај човечкиот организам¹³, па затоа постојат неколку изоензимски молекули на алкалната фосфатаза, со генетски детерминирана структура: интестинална, плацентарна и ткивно неспецифична⁵³. Со модификација на последниот тип - ткивно неспецифичната, се формираат мултимолекулски форми на алкална фосфатаза, со разновидни биохемиски својства, а секоја од овие изоформи има силно изразена ткивна специфичност⁸⁶ (обилно застапени во бубрезите и коските, а помалку во слезенката, црниот и белите дробови³⁷).

Алкалната фосфатаза е ензим прицврстен за клеточната мембрана⁸⁶, чија молекулска тежина кај човекот варира од 195 - 220 kDa (кило Далтони),^{13, 86} а кој оптимална активност постигнува на pH = 10 и во присуство на магнезиумови и цинкови јони. Во серумот кај децата преовладува коскената, кај возрасните хепаталната, а пулпалната и пародонталната

алкална фосфатаза се од ткивно-неспецифичен вид³⁸. Високата активност на алкалната фосфатаза во остеобластите учествува во локалното натрупување на ортофосфати, при што доаѓа до надминување на солубилниот производ на калциум и магнезиум фосфатите, овозможувајќи ја на тој начин калцификацијата на коскениот матрикс.¹³

Cvetković²¹ заклучила дека нивото на алкалната фосфатаза во пулпата на хумани трајни заби (ја содржат одонтбластите), се движи од 11-52, средно околу 30 mJ/mg ткиво. Кај *caries profunda* трипати се зголемува во однос на здравите заби, индицирајќи создавање на минерализирано ткиво - секундарен дентин; кај хроничните пулпити се зголемува до двапати - најверојатно поради потребата за создавање на калцификати и колагени влакна; додека кај акутните пулпити незначително се зголемува, најверојатно поради присуството на одбрамбени клетки.

Goseki и сор.³⁷ го проучувале квалитетот на ензимот алкална фосфатаза во денталните ткива, заклучувајќи дека е од ткивно несспецифичен тип, за разлика од интестиналната, плацентарната и плацентарно-сличната. Се работи за орто-фосфорен моноестер фосфо-хидролаза, со алкален оптимум на активност. Ткивно несспецифичната, е застапена во црниот дроб, бубрезите и во високо ниво во минерализираните ткива, посебно во остеобластите и одонтбластите. Иако физиолошката улога на алкалната фосфатаза е непозната, јаки докази за тоа се добиени кај реткото генетско заболување - хипофосфатазија, кое настанува како последица на мутиран ген и чиј кардинален клинички симптом е прераното губење на забите, особено кај детската форма.

Денталната пулпа како и периодонциумот, иако не се минерализирани ткива, покажуваат висока алкално-фосфатазна активност и тоа од ткивно несспецифичен тип, а тоа авторите го поврзуваат со високите ремоделирачки способности на истите. Тие претпоставуваат дека алкалната фосфатаза кај овие клетки може да има важна улога во активниот метаболизам при хидролизирањето на фосфорните соединенија и снабдувањето со слободни неоргански фосфати³⁷.

Тојоу и сор.⁹³ испитувајќи на стаорци, заклучиле дека алкалната фосфатаза од денталната пулпа не е слична ниту со бубрежната, ниту со

цревната, туку исклучиво со коскената, и има молекулска тежина од 125 - 130 kDa.

Goseki и сор.³⁶ извршиле опсежни испитувања на особините на хуманата пулпална алкална фосфатаза по пат на: продукција на моно и поликлонални антитела во ткивна култура од остеобластно-слични клетки, испитувања на нивната биохемиска активност и други имунолошки испитувања. Нивните искуства сведочат дека се работи за алкална фосфатаза од универзален тип, која јасно се разликува од плацентарната и цревната, и која ги има сите особини на онаа од денталните ткива на цицачите. Најверојатно овој ензим се синтетизира моногенски, а неговата специфична локализација - во четкастите мембрани на бубрежните тубули и субодонтобластниот слој на пулпата - сугерира за големата улога во транспортот на фосфатни јони.

Клетките на денталната пулпа се хетерогени - се смета дека одонтобластите се од мезенхимално потекло и многу се разликуваат од останатите клетки, иако и од субодонтобластниот слој можат да се диференцираат одонтобласти. Интересно е сознанието дека алкално-фосфатазната активност на пулпата е локализирана во одонтобластниот и субодонтобластниот слој, но најинтересно е сознанието дека хомогенатот на пулпата има десетпати поголема активност од хомогенатот на коскено ткиво³⁶.

Алкално-фосфатазната активност во поодделни клетки на денталните клици и коските кај луѓе и резус мајмуни е различна: најголема е кај остеобластите, додека остеоцитите имаат помала, а остеокластите занемарлива активност (Hasselgren³⁹). Во забните зачетоци алкалната фосфатаза е присутна во сите клетки на емајловиот орган, и особено во голема мерка во одонтобластите.

Спротивно на тоа, Такапо и сор.⁸⁸ сугерираат дека во денталната клица, амелобластите скоро исклучиво содржат аденозин трифосфатаза, за разлика од одонтобластите кои се целосно одговорни за алкално-фосфатазната активност.

Tsukamoto и сор.⁹⁵ кај млечните пулпи докажаа една фракција на фибробласти со исклучително високо ниво на алкална фосфатаза, кои со минимално зголемување на концентрацијата на 1,25 дихидрокси-

холекалциферол во крвта, можат самостојно и без никаква стимулација да создаваат хидроксилапатит, дури и да продуцираат медијатор кој ќе ја регулира таа калцификација.

Лактат дехидрогеназата (LDH), (EC 1.1.1.27) е ензим кој исклучиво е локализиран во цитоплазмата (Štraus⁸⁶), го катализира последниот стадиум на гликолизата - преминот на пирогроздовата во млечна киселина, и затоа во високи концентрации е застапен во сите животински ткива⁵³. Уште повеќе, се смета дека е централен ензим во клеточниот метаболизам⁵², и показател на доминантноста на анаеробниот метаболизам во пулпата.

Се работи за тетрамерна молекула со молекулска тежина околу 130 KDa¹², составена од "H" субединици (кои ги има претежно срцевата LDH), или "M" субединици кои доминираат во мускулната и хепаталната LDH, па затоа е можно постоење на пет изоензими со различни физичко-хемиски особини^{13, 86}.

LDH - активноста е најголема во скелетните мускули и црниот дроб (147 U/g), потоа постепено опаѓа по следниот редослед: срце, бубрези, лимфни јазли, панкреас и бели дробови - 27 U/g⁵³.

Linde и Ljunggren⁵² опсежно го испитувале ензимот лактат дехидрогеназа во денталната пулпа, со оглед на неговата централна улога во целуларниот метаболизам, која се огледа во реверзибилната редукција на пируватот во лактат. Бидејќи се работи за тетрамер, по пат на електрофореза ги раздвоиле петте изоензимски фракции, споредувајќи ја нивната квантитативна застапеност кај млечните и трајните заби. Зачудува доминанцијата на LDH - 3 и LDH - 4, што е индикативно за преовладување на еден примитивен - анаеробен начин на обезбедување енергија, во едно така силно иригирано ткиво како забната пулпа.

Од друга страна, фактот дека млечните и импактираните трајни заби имаат нешто поголем аеробен потенцијал од нормалните трајни заби, се објаснува со претпоставката дека со возраста се намалува аеробниот потенцијал на забната пулпа⁵².

Нивото на лактат дехидрогеназата во пулпалното ткиво е високо (Messelt и соп.⁵⁵), но многукратно се зголемува при инфламација, и тоа

особено оние изоензимски фракции кои сведочат за пренасочувањето на метаболитичките реакции во анаеробни услови. Инфекцијата, како и другите оштетувања на ткивото, неминовно водат до намален дотур на кислород, што консеквентно води до адаптација - која се огледа преку преодминарањето на анаеробниот метаболизам.

Разин⁶⁹ во својата студија ги проучувал ензимите кои се поврзани со јагленохидратниот метаболизам во денталната пулпа, во физиолошки и патолошки услови. Тој установил високи вредности на лактат дехидрогеназата во нормални услови, при хроничните воспаленија нешто зголемени, додека при акутните највисоки. Од друга страна, ензимите кои се вклучени во циклусот на трикарбонските киселини, во патолошки услови се редуцирани; а ако се има предвид и фактот дека тогаш брзо се зголемува гликолизата, јасно е дека преовладува анаеробниот метаболизам.

Лактат дехидрогеназата е централен ензим во процесот на гликолизата²¹, и со високи вредности застапена кај здравите заби: 17 до 75, средно 43 mJ/mg ткиво, а кај оние со длабок кариес се зголемува повеќе од двапати. Кај пулпитични заби, лактат-дехидрогеназата во пулпата е двапати зголемена, но присутни се и оние изоензимски фракции кои говорат за доминацијата на анаеробниот метаболизам²¹.

Киселата фосфатаза (KF) (EC 3.1.3.2) е составена од група ензими кои се карактеризираат со голема нестабилност и оптимална активност pH од 4,5 до 5. Најмногу се застапени во простата, еритроцити, бубрези, хепар, панкреас, лиен; и тоа во лизозомите, но и надвор од нив⁸⁶.

Откриени се неколку изоензимски фракции со различна застапеност во органите: еритроцитарна, плацентарна, простатична, како и тартарат-резистентна во ретикуло-ендотелниот систем на црниот дроб и слезенката, и коскената кисела фосфатаза која се наоѓа исклучиво во остеокластите¹³. Лизозомалните KF изоензими се со димерна структура, со молекулска тежина 100 - 120 kDa^{53, 86} и се инструмент за чистење на клетката од непотребни и туѓи честички, така што претставуваат ензим индикатор за автолитичките и воопшто деструктивните процеси на ткивото²¹.

Ohshima и сор.⁶⁰ ја испитувале пулпата на стаорци, од аспект на присуство на кисело-фосфатазни гранули во поодделни клетки. Тие заклучиле дека во физиолошки услови одонтобластните клетки покажуваат изразена кисело-фосфатазна активност. Исто така и дел од клетките на МНС - комплексот, и тоа оние кои се одговорни за иницијалниот контакт со надворешните антигени, содржат ензимски гранули. Макрофагите, кои поседуваат голема фагоцитозна способност, имаат силна кисело-фосфатазна активност која се проектира во централните партии на пулпата; додека дендритичните клетки кои имаат мала фагоцитозна способност и се простираат околу капиларите со големи фенестрации, лоцирани во одонтобластниот слој, покажуваат слаба ензиматска активност.

Киселата фосфатаза е минимално застапена кај здравите заби: од 0,5 до 3,4; средно 1,9 mJ/mg ткиво²¹. Кај забите со акутни пулпитични симптоми двапати се зголемува, кај длабоките кариеси - трипати, додека кај хроничните пулпити и до триесетпати, што е сигурен знак за масивни интрацелуларни литички промени²¹.

Wedenberg и Zetterqvist⁹⁸ хистолошки, хистохемиски и скенинг-електрон-микроскопски ја испитувале појавата на интерна ресорпција кај заби со инфективна или трауматска анамнеза, нагласувајќи дека таа кај млечните побрзо протекува, за разлика од трајните. Одонтоласти и предентин не забележале, напротив, пулпиното ткиво било метаплазирано и заменето со сврзно ткиво слично на периодонталното, со бројни инфламаторни клетки и мали калцификациони островца. Дентинот содржел многу ресорптивни вакуоли, исполнети со мултинуклеарни одонтокластни клетки големи околу 50 μm , слични на дентинокластите кои се одговорни за екстерната ресорпција, со силна тартарат-резистентна кисело-фосфатазна активност и бројни микровили како израз на активната улога во ресорпцијата. Присутни биле и мононуклеарни и макрофагно-слични клетки, со нешто послаба кисело-фосфатазна активност, за кои се мисли дека се прекурзори на дентинокластите.

Киселата фосфатаза која е сместена во бројните лизозоми сведочи за ресорптивниот потенцијал на цементобластите кои се придодадени на ресорпцијата (Sasaki и сор.⁷⁷). Тешко е да се расветлат факторите кои го

детерминираат и поддржуваат феноменот на ресорпцијата на млечните заби. Сепак сврзното ткиво кое се наоѓа до кореновата површина е одговорно за деминерализацијата, како и за деградацијата на органскиот матрикс, бидејќи продуцира колагенолитички ензими⁷⁷.

Alexander и сор.¹ ја испитувале мукополисахаридазната активност во пулпиното ткиво кај човечки млечни заби, заклучувајќи дека таа е извонредно силна во фазата на физиолошка ресорпција на корените, и тоа повеќе отколку во периодонциумот. Мукополисахаридазата најверојатно помага во лепењето на врските на гликозаминогликаните од основната супстанца со колагенот, бидејќи се смета дека само така се дава можост на колагеназата да ја отпочне својата активност. Во пулпата на трајните заби, анкилозираните млечни, како и оние каде ресорпцијата на коренот е над 90% завршена, нема мукополисахаридазна активност, но од друга страна, при трауми на периодонтот на млечните заби, таа е трипати поголема отколку во услови на физиолошка ресорпција, што резултира со забрзана ресорпција².

Колагенолитичкиот потенцијал на ресорптивното ткиво кај млечните заби е нагласен, а површинскиот слој на гранулационото ткиво е тој што е одговорен за ресорпцијата, поточно мултинуклеарните клетки (Morita и сор.⁵⁶). Коскената ресорпција се стимулира со: зголемување на парцијалниот притисок на кислородот, давање екстракт на паратиреоидеа и висока концентрација на А и D витамини. Според ова, може да се претпостави дека зголемената прокрвеност на едно ткиво обезбедува висок дотур на кислород и хранливи материи на клетките со висока метаболна активност, но има улога и во ресорпцијата.

Колагеназата (C) е ензим од редот на матрикс-металопротеиназите (MMP, EC 3.4.24), со способност да го хидролизира нативниот колаген во физиолошки услови и оптимално дејство на pH од 6,5 до 8,8⁵. Таа има доминантна улога во ремоделацијата на колагенот, како и неговата разградба; притоа се потребни калциумови јони за стабилизација на молекулата, а секако и за активација на ензимот⁵.

Во пулпата на млечните заби, во физиолошки услови е во незначително количество и во неактивна форма, а овој ензим е докажан и во гингивата и

периодонталното ткиво¹⁰⁰ и тоа: во фибробластите - колагеназа-1 (MMP-1, EC 3.4.24.7)²⁵, каде се смета дека колагеназата има улога во замената на старите колагени влакна, па затоа се нарекува фибробластна или интерстициелна; и полиморфонуклеарите - колагеназа-2 (MMP-8)²⁵ каде учествува во процесот на фагоцитозата.

Фибробластната или интерстициелна има молекулска тежина од 54 kDa^{25, 89}, полиморфонуклеарната изоформа е со молекулска тежина 85⁶¹, а според Tegonen⁹¹ постои и колагеназа-3 (MMP - 13) - 75-80 kDa.

Iijima и сор.⁴⁴ говорат дека деградацијата на колагенот не е целосно расветлена, но ензимот колагеназа кај њрбетниците се покажа дека го расцепува тројниот хеликс на колагената молекула на 3/4 од аминокрајот терминалниот крај^{44, 94}. Само во ваква ситуација, понатаму се отвораат можности другите неспецифични протеинази, во физиолошки услови, да ја довршат разградбата на деградационите фрагменти на колагенот (Iijima⁴⁴, Tschesche⁹⁴). Колагеназата е термостабилен ензим - активноста се намалува за 50% по десетминутна експозиција на 100° C, а максималната активност е на pH од 7,4 до 8,0. Во физиолошки услови е во неактивна форма - инхибирана од серумските компоненти, додека во *in vitro* испитувањата може да се активира со трипсиногени ензими и аминокрај-фенил-меркуро-ацетат (APMA),²⁵ а инхибира со етилен-диамид-тетра-ацетат (EDTA).⁴⁴

Забната пулпа има големи способности за синтеза на колаген, чие ниво во тоа ткиво е релативно ниско - 16,8%, па затоа Kishi и сор.⁴⁷ го нудат единственото објаснение - високата концентрација на колагеназа. Меѓутоа, за разлика од онаа во гингивата и денталниот сакулус, пулпината колагеназа е во латентна форма, па затоа при испитувањата ја активирале со аминокрај-фенил-меркуро-ацетат. Колагеназата која е слична кај сите цицачи, (молекулска маса околу 45 kDa), е способна во физиолошки услови да го разградува нативниот колаген на аминокрај-терминален фрагмент (75%) и карбокси терминален (25%).

Tewari и сор.⁹² *in vitro* во ткивни култури го испитувале влијанието на еден од проинфламаторните цитокини - интерлеукин 1, врз генетската контрола на синтезата на колагеназа во гингивалните фибробласти. Тие

сугерираат дека металопротеиназите во физиолошки услови не се застапени, ниту складирани во клетките, туку под влијание на одреден регулаторен сигнал, започнува нивната генетска синтеза.

Panagakos и сор.⁶⁴ констатирале зголемување на нивото на матрикс-металопротеиназите (во кои спаѓа и колагеназата): MMP - 2 (66 kDa) и MMP - 9 (92 kDa), под дејство на некои цитокини, а со претходна активација со трипсин. Но, тоа се однесува само на пулпални клетки од глупци, додека кај човечките, интерлеукините 1- α и 1- β , како и липополисахаридите немаат ефект, па затоа авторите сметаат дека треба да се биде многу внимателен при интерпретацијата на резултатите при експериментирање со животни.

Фибронектинот од пулпата, кој е гликопротеин од алфа-2 фракцијата глобулини и има афинитет кон колагенот, со својата разгранета молекула ја овозможува врската помеѓу клетките, влакната и основната супстанца (Amegonzen и сор.)³ Иако нерастворлив во ткивните течности, силно е осетлив на деградационото дејство на колагеназата и хијалуронидазата. Тоа е уште еден аспект на протеолитичкото дејство на колагеназата, кое всушност е комбинирано: од една страна раскинување на врските помеѓу фибриларните и целуларните структури со матриксот на пулпиното ткиво, и директно цепање на колагената молекула, од друга страна.

ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИЈАТА

Терапевтските стоматолошки методи кои имаат за цел преку сочуввање на виталитетот на пулпата, да ја сочуваат виталноста на забот, базираат на репараторната способност на пулпата, како основен елемент. Тоа има особено значење во млечната дентиција, каде забната пулпа покрај топографско-морфолошките особености, има и друга посебност - специфичната анатомото-физиологија, што се одразува на изборот и ефикасноста на терапевтските мерки кај овие заби.

Поаѓајќи од значењето на овие аспекти, а имајќи ги во предвид сознанијата од литературата, кои укажуваат на различни мислења по однос на репараторната способност на пулпата на млечните заби во фаза на ресорпција на корените, поставена е основната **цел на оваа дисертација: ДА СЕ ИЗВРШИ ПРОЦЕНКА НА ЕФИКАСНОСТА НА ЗАШТИТНАТА ФУНКЦИЈА НА ПУЛПАТА НА МЛЕЧНИТЕ ЗАБИ ВО ПЕРИОДОТ ПО ЗАПОЧНУВАЊЕТО НА ФИЗИОЛОШКАТА РЕСОРПЦИЈА НА КОРЕНИТЕ.**

Целта е реализирана преку:

I. БИОХЕМИСКИ - ЕНЗИМАТСКИ ИСПИТУВАЊА - за да се стекне увид во метаболната активност на пулпата, како индикатор на нејзината заштитна функција. Метаболната активност на пулпата е проценувана преку верификација на квантитативните вредности на следните ензими:

1. **Алкална фосфатаза (АФ)** - одговорна за нивото на синтетизирачката и минерализирачката активност на пулпиното ткиво (примарна, секундарна и терцијарна дентиногенеза),

2. **Лактат дехидрогеназа (LDH)**, ензим - показател на нивото на размена на материите и доминантноста на анаеробниот метаболизам во пулпата.

3. **Кисела фосфатаза (КФ)** - индикатор за присуство на деструктивни процеси во пулпиното ткиво,

4. **Колагеназа (С)** - ензим под чие влијание се врши разградување на колагените молекули на пулпиното ткиво, како во ремоделирачки, така и во деструктивни цели.

II. **ХИСТОПАТОЛОШКИ ИСПИТУВАЊА** - за подобро проучување на морфологијата, а со тоа и функцијата на одделни - посебно важни клеточни елементи (одонтобласти, фибробласти), фибриларни елементи (колагени влакна), како и крвните садови и нервните влакна на пулпата - сите со улога на значаен показател за нејзината физиолошка, односно патолошка состојба.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД НА РАБОТА

За реализација на поставената цел на оваа докторска дисертација извршени се биохемиски и хистопатолошки испитувања на пулпата на 120 клинички интактни млечни заби, селектирани според степенот на физиолошката ресорпција во три групи:

Прва група: млечни заби со потполно формирани корени, без знаци за физиолошка ресорпција (контролна група), со цел да се испита функционалната фаза од животниот циклус на денталната пулпа, кога таа е во полна хистоморфолошка и функционална зрелост.

Втора група: млечни заби со почетна физиолошка ресорпција - кога таа е во апикалната третина на коренот, односно периодот на започнување на инволуцијата на пулпата, и

Трета група: млечни заби со напредната физиолошка ресорпција која ја надминала апикалната третина, но не достигнала до половина на коренот; односно фазата на изразени инволутивни промени во забната пулпа, но не и масивно воспаление во смисла на отфрлање на забот и нејзината разградба.

Секоја група опфаќа по 40 млечни заби и тоа по 20 за биохемиски односно хистопатолошки испитувања, со што во целост е запазено правилото за споредба на мали групи (*conditio sine qua non* е тие да бидат бројно еднакви), за потполна статистичка афирмација на резултатите. Доминацијата на канините во истражувачкиот материјал потекнува од предностите кои ги има овој заб во однос на другите млечни заби, кога се во прашање проучувања на нивната пулпа: волуминозноста на пулпата, масивниот корен погоден за механичко

рассекување при процедурата на екскавирање на пулпата, како и можноста за екстракција на истиот поради ортодонтски причини (табели 1 и 2).

Пулпите употребени за предвидените испитувања потекнуваат од интактни заби на пациенти од Клиниката за детска и превентивна стоматологија при ЈЗО Стоматолошки клинички центар (здрави деца на возраст од 5 - 9 години), а екстракцијата е извршувана поради ортодонтски причини, под инфилтративна анестезија. Во понатамошната постапка, непосредно по екстракцијата, секој заб е рассекуван надолжно со помош на сепарир-шајбна под млаз на вода; сепарираните половици се раздвојувани со помош на пластичен инструмент, а забната пулпа екскавирана во целост, според препораките на Vinus и сор.¹⁶ и Bjorndal и Thylstrup¹⁷.

По екскавацијата забната пулпа е подложена на соодветни постапки предвидени во склоп на процедурите за одредени истражувања.

БИОХЕМИСКИТЕ - ЕНЗИМАТСКИ испитувања се изведувани на Институтот за експериментална и клиничка биохемија при Медицинскиот факултет во Скопје и Институтот за медицинска биохемија при ЈЗО Клинички центар во Скопје, со претходна процедура која ги опфаќа следните постапки:

Секоја дентална пулпа веднаш по екскавацијата се испира со физиолошки раствор, мери на прецизна вага и смрзнува на -18° C. Хомогенизацијата на ткивото се прави според методот на Potter и Elvehjem¹¹ во фосфатен пуфер (pH = 7,4), по што следува десетминутно центрифугирање со 3000 вртежи во минута според Разин⁶⁹, и декантација, а во добиениот супернатант се одредува ензимската активност.

Резултатите се искажуваат во интернационални единици, а една интернационална единица "U" претставува активност на одреден ензим, која за една минута катализира промена на еден микропол супстрат, во оптимални лабораториски услови. Ако таа активност се однесува на одредена тежинска единица на свежо ткиво, се означува како "специфична активност"¹¹, а најчесто се искажува на грам - U/g.

Алкално фосфатазната активност на пулпинито ткиво на млечните заби со различен степен на физиолошката ресорпција на коренот беше верифицирано според Mc Comb и Bowers⁵³. Принципот на реакцијата се базира на способноста на AF да катализира хидролиза на 4-нитрофенил фосфат - кој претставува супстрат, до 4-нитрофенол (кој во базна средина е обоен) и фосфат. Се работи за спектрофотометриска метода каде што се применува двеминутна инкубација на 30° C и светлина со бранова должина од 405 nm. Промената на апсорбанцата во единица време е пропорционална со брзината на дисоцијација на супстратот - т.е. со ензимската активност, која според Bessey-Lowry-Brock^{13, 86} се изразува во интернационални единици "U".

Кисело фосфатазната активност (KF) е установувана според методот на Andersch & Scypinski (Amer J Clin Path 1947; 17:571) и Fishman и сор. (J Biol Chem 1953; 200:89); супстратот и принципот на реакцијата е претходно опишан; разлика постои само во однос на должината на инкубацијата - 30 мин. на 37° C, и изведувањето - во цитратен пуфер (pH = 4,9)⁸⁶.

Лактат дехидрогеназната активност (LDH) е одредувана според методот на Bergmeyer и Bernt,¹² кој базира на реакцијата на редукција на пирогроздовата киселина во млечна, на 25° C, при pH = 7,5 и бранова должина на светлината од 340 nm.

Колагеназната ензиматска активност (C) е определувана по инкубација на ткивото на 37° C во тек на 18 часови, со колаген како супстрат, во фосфатен пуфер со pH = 7,4 кој содржи 0,08 mol/L NaCl и активатор 4-амино-фенил-меркуро-ацетат (APMA)²⁵. Продуктите на колагеназната активност се визуализирани со употреба на нинхидрински реагенс, подготвен според методот на Moore и Stein (J Biol Chem 1948; 176:367) и мерени спектрофотометриски, со бранова должина од 570 - 600 nm. Една интернационална единица колагеназна активност "U" се дефинира како количество ензим кој во лабораториски услови ослободува 1 μmol нинхидрин - позитивни аминокиселини, калкулирани на леуцин,¹⁵ во тек на една минута инкубација.

ХИСТОПАТОЛОШКИТЕ истражувања беа реализирани на Институтот за хистологија и ембриологија и Институтот за патологија при Медицинскиот факултет во Скопје. Извршена е конвенционална хистолошка обработка на забните пулпи, која опфаќа: што поскоро потопување во фиксир (Bouin)¹⁰¹ во траење најмалку седум денови, дехидратација во асцендентни алкохолни низови, вкалапување во парафин, сериско сечење по надолжната оска на Reichert-ов ротационен микротом и сушење. Пресеците дебели 3 - 4 μm се контрастираат со Hematoksilin-eozin стандардна метода на боење, како и специјални методи⁸⁷: Azan (модификација по Heidenhein), Florentin, Van Gieson и Kossa-Gold метода.

Материјалот за **електронмикроскопски** испитувања се фиксира во тек на 1-2 часа во 2,5% глутаралдехид, а потоа едновременно се исплакнува со фосфатен пуфер (pH=7,4). Постфиксација се изведува со 1% осмиум-тетраоксид, по што се повторува исплакнувањето, а следи дехидрирање со серија асцендентно градуирани ацетони. Инфилтрација и вкалапување се извршува со Durcupan-ска смола (Fluka), која полимеризира 48 часови на 60° C.

Полутенките пресеци со дебелина 0,5 - 1 μm , добиени на Reichert - Jung-ов ултрамикротом со стаклени ножеви, се пребојуваат метахроматски со toluidine blue за да се избере материјал за електронмикроскопско испитување.

Хистолошките наоди се документирани на светлосен микроскоп Orthoplan Leitz-Wetzlar и фотографирани со Nikon 1000.

За ултраструктурна анализа, пресеците со дебелина од 0,1 - 0,3 μm се контрастирани со уранил-ацетат и оловен-цитрат; а испитувани со трансмисионен електронски микроскоп (TEM) Tesla BS - 500 (60 KV) и фотографирани.

Добиените резултати се обработени статистички во Институтот за епидемиологија при Медицинскиот факултет - Скопје, со компјутерскиот програм Statistica 5, како најпогоден за вакви истражувања.

ПРИКАЗ И АНАЛИЗА НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Резултатите од истражувањата на биохемиската активност на пулпата на млечните заби во одделни етапи на животниот циклус, а кои се израз на нејзините биолошки потенцијали, презентирани се графички (графикони 1 - 22). Хистопатолошките одлики на трите карактеристични периоди од животниот век на ова ткиво, се прикажани на микрофотографии (слика 1-52).

Анализата на добиените резултати за дистрибуцијата на *алкалната-фосфатаза* во пулпата на млечните заби со различен степен на физиолошка ресорпција, укажува на високо ниво на ензимска активност, што секако е израз на големата синтетизирачка способност на пулпата. Од друга страна, евидентна е неправилната дистрибуција на вредностите (изразени во интернационални единици на грам ткиво што претставува специфична ензимска активност) по однос на очекуваната. Постои незначителна разлика во активноста помеѓу испитуваните групи и тоа: кај контролната група (нересорбирани заби) средната вредност изнесува 27 U/g, во втората (заби со почетна ресорпција) - 24,6; а кај третата група (напредната ресорпција) 26 U/g (графикони 1, 2 и 3), при што непараметрискиот Kruskal-Wallis ANOVA-тест не покажува статистичка значајност на разликите помеѓу групите - $p > 0,3$ (графикон 4).

Специфичната *лактат-дехидрогеназна* активност кај пулпите на млечните заби покажува незначителни варијации по однос на степенот на ресорпција на коренот: нересорбираните средно 19,5 U/g, оние со почетна ресорпција 18,5; а третата група - заби со напредната ресорпција 21,5 U/g; при што

Табела 1: ИСПИТУВАНИ МЛЕЧНИ ЗАБИ

	инцизиви	канини	молари
Прва група (контролна)	0	40	0
Втора група (почетна ресорција)	5	30	5
Трета група (напредната ресорција)	6	23	11

Табела 2: БИОХЕМИСКИ ИСПИТАНИ МЛЕЧНИ ЗАБИ

	инцизиви	канини	молари
Прва група (контролна)	0	20	0
Втора група (почетна ресорција)	3	16	1
Трета група (напредната ресорција)	4	10	6

неправилностите во дистрибуцијата се прикажани засебно за секоја група на графиконите 5, 6 и 7. Непараметрискиот Kruskal-Wallis ANOVA-тест покажува статистичка значајност на разликите само помеѓу втората и третата група, при што $p < 0,05$ (граф. 8, 9 и 10).

Специфичната *кисело фосфатазна* активност на пулпата на млечните заби без ресорпција е ниска и средно изнесува 0,15 U/g; во втората (почетната ресорпција на коренот) 0,23 U/g; а во третата група - со напреднатата ресорпција 0,22 U/g; при што неправилностите на дистрибуциите на активноста се прикажани на графиконите 11, 12 и 13. Непараметрискиот Kruskal-Wallis ANOVA-тест покажува статистичка значајност на разликите помеѓу групите за $p = 0,05$ (граф. 14); додека само помеѓу првата и третата група постои статистички сигнификантна разлика - $p = 0,01$ (граф. 15 и 16).

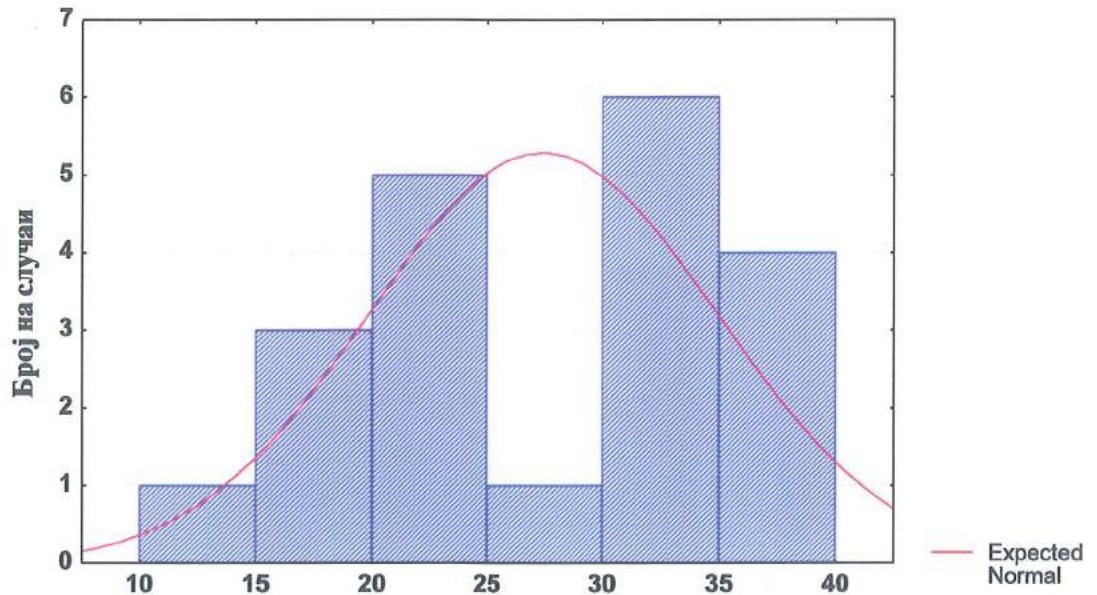
Специфичната *колагеназна* активност на пулпиното ткиво на млечните заби е минимална - во првата група таа средно изнесува 0,1 U/g; во втората - 0,15; додека во третата група 0,18 U/g; при што неправилноста на дистрибуциите е прикажана на графиконите 17, 18 и 19. Непараметрискиот Kruskal-Wallis ANOVA-тест покажува сигнификантна статистичка разлика помеѓу групите за $p = 0,0069$ (граф. 20). Понатаму, поединечно, само помеѓу првата и останатите две групи постои статистички сигнификантна значајност на разликите за $p = 0,01$ (граф. 21 и 22).

Хистопатолошките наоди во различни фази на ресорпција на коренот на млечните заби (слика 1) овозможуваат увид во **морфологијата** на денталната пулпа како најверодостоен индикатор за нејзината физиолошка состојба, а со тоа и нејзините функции.

Млечните заби кои се без ресорпција на корените (**прва** - контролна група), покажуваат вообичаена хистоморфолошка слика: одлична прокрвеност и

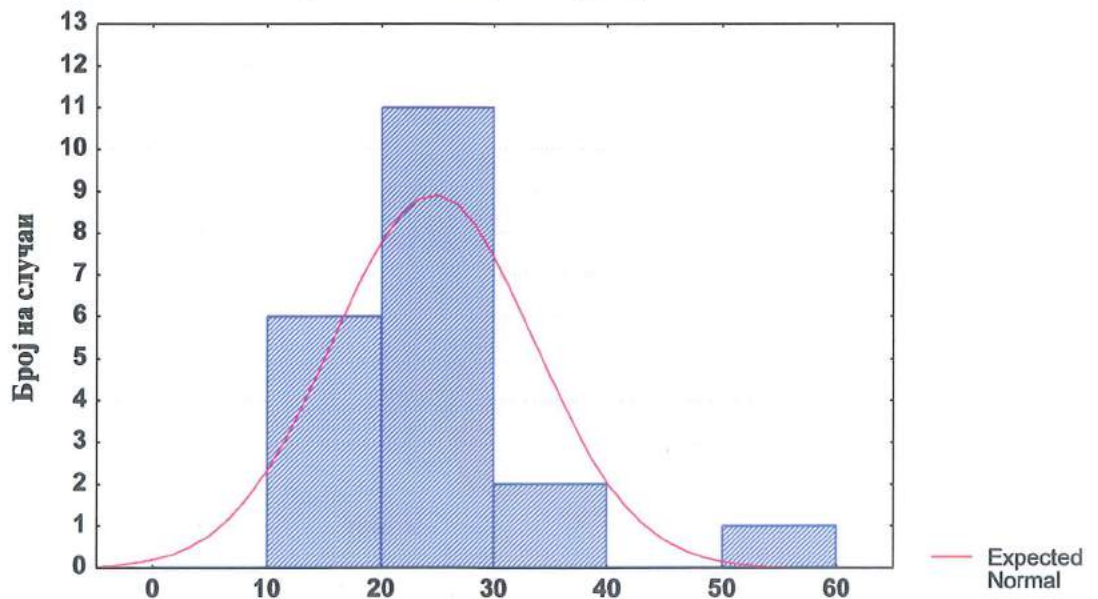
Граф.1: Дистрибуција на алкална фосфатаза - прва група

$\bar{X}=27,07$; $SD=7,675$; $SE=1,716$
 $K-S d=0,7$; $p>0,20$; Lilliefors $p<0,05$
 Shapiro-Wilk $W=0,88602$; $p<0,0225$



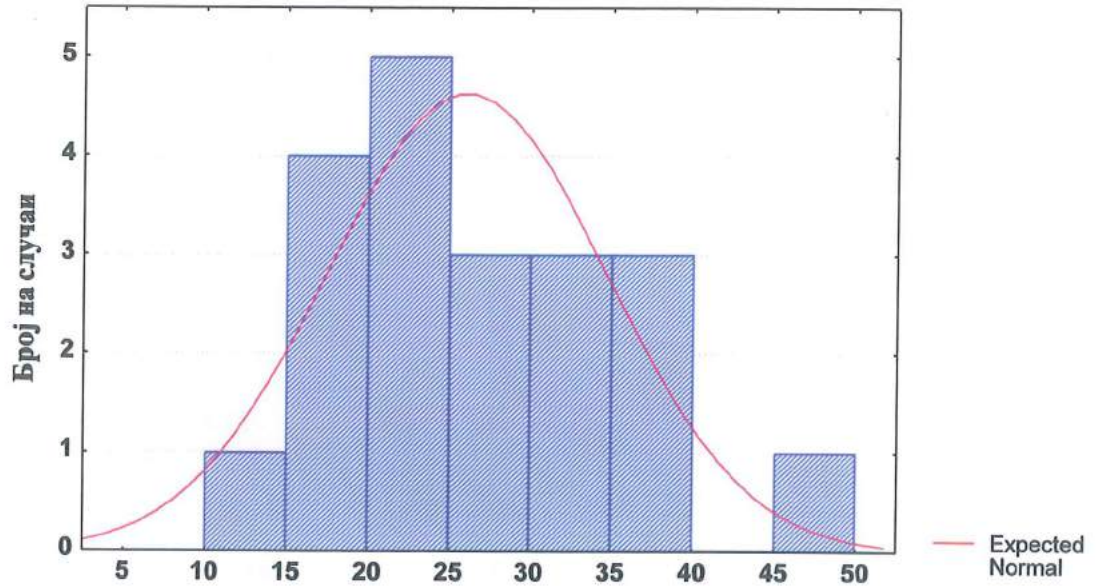
Граф 2: Дистрибуција на алкална фосфатаза - втора група

$\bar{X}=24.609$; $SD=8.947$; $SE=2$
 $K-S d=0,14875$, $p>0,20$; Lilliefors $p>0,20$
 Shapiro-Wilk $W=0,85094$, $p<0,0048$



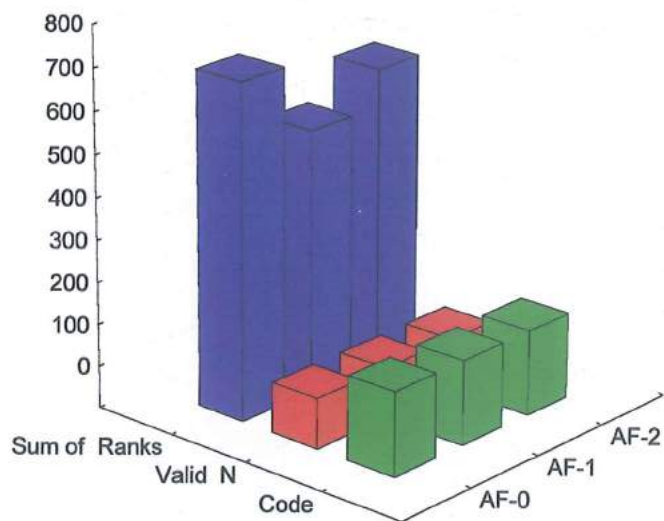
Граф.3: Дистрибуција на алкална фосфатаза - трета група

$\bar{X}=26,027$; $SD=8,601$; $SE=1,923$
 $K-S d=0,13323$, $p>0,20$; Lilliefors $p>0,20$
 Shapiro-Wilk $W=0,94702$, $p<0,3363$



Граф.4: Споредба на алкално-фосфатазната активност:

прва, втора и трета група заби
 Kruskal-Wallis ANOVA test: $H(2, N=60) = 2,383628$ $p=0,3037$

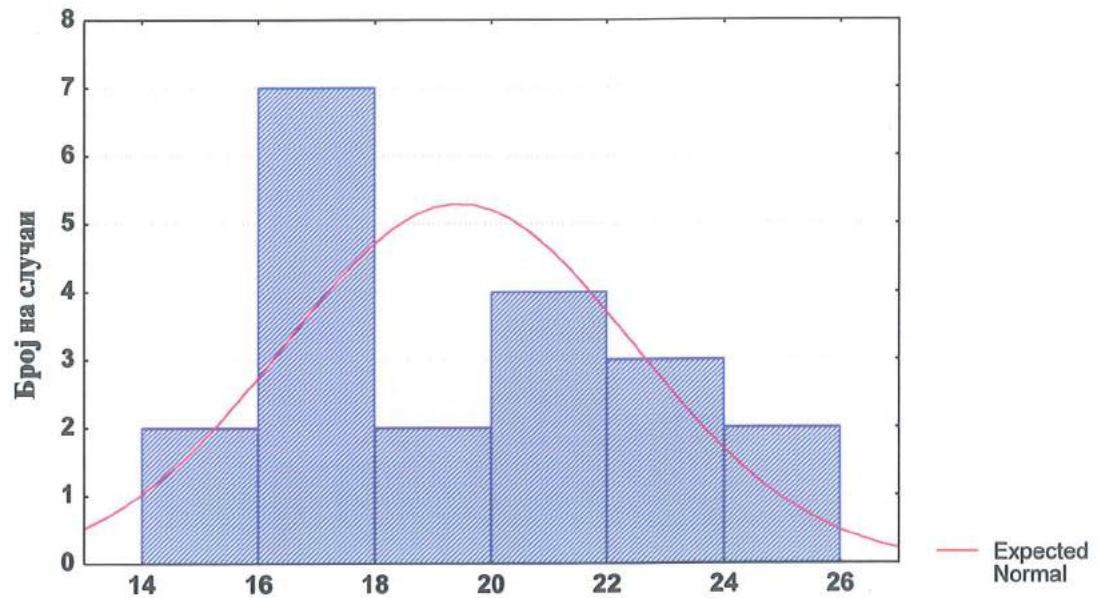


Граф.5: Дистрибуција на лактат дехидрогеназа - прва група

$X=19.443$; $SD=3.008$; $SE=0.672$

$K-S d=0.19088$, $p>0.20$; $Lilliefors p<0.05$

$Shapiro-Wilk W=0.91606$, $p<0.0876$

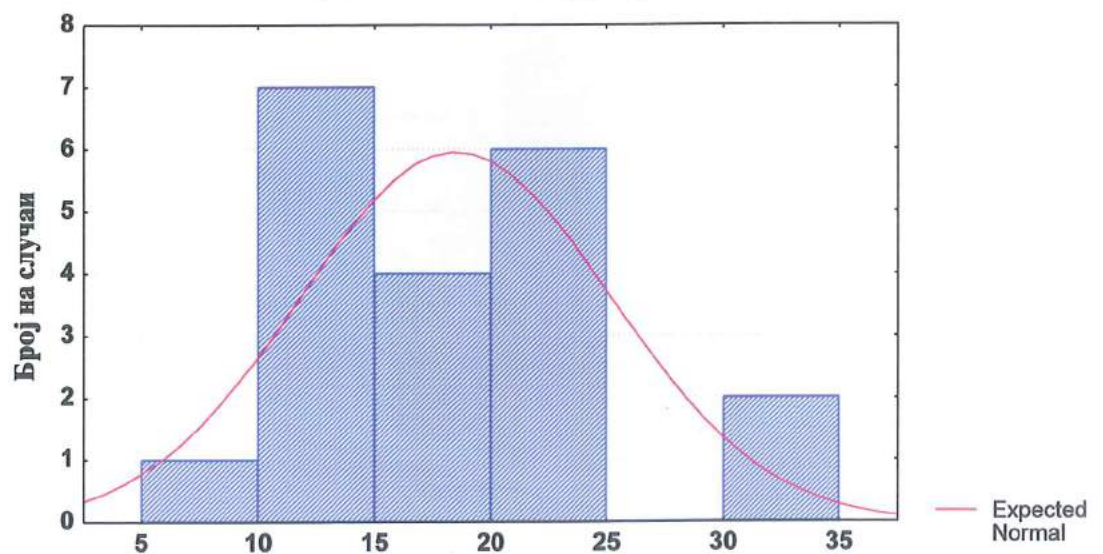


Граф.6: Дистрибуција на лактат дехидрогеназа - втора група

$X=18.478$; $SD=6.688$; $SE=1.495$

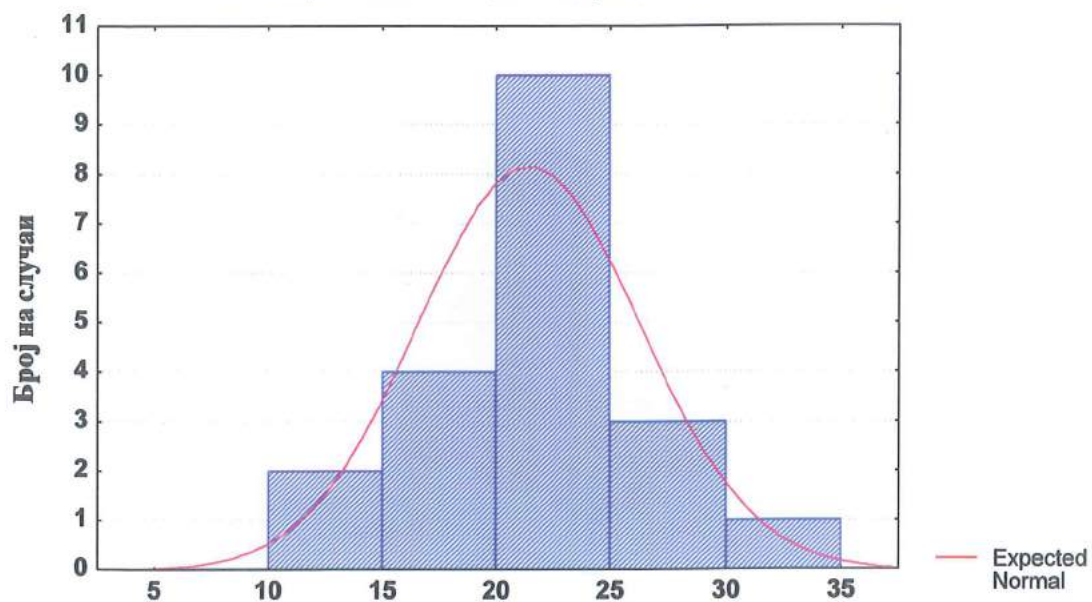
$K-S d=0.17086$, $p>0.20$; $Lilliefors p<0.15$

$Shapiro-Wilk W=.88050$, $p<0.0176$



Граф.7: Дистрибуција на лактат дехидрогеназа - трета група

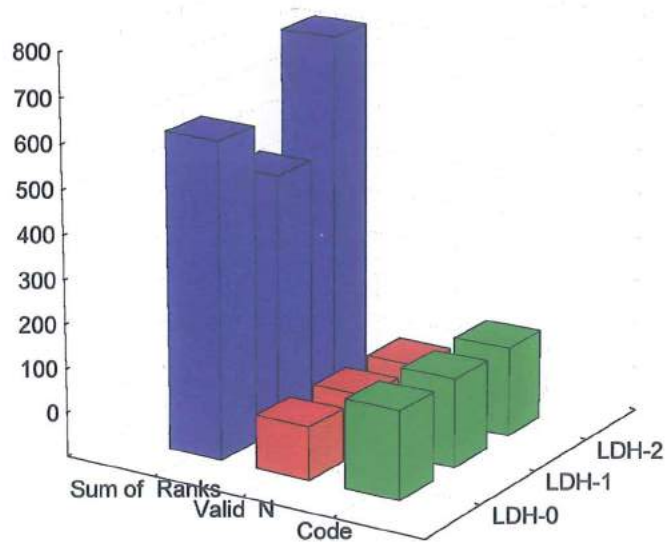
$X=21,405$; $SD=4,883$; $SE=1,091$
 $K-S d=0,10051$, $p>0,20$; $Lilliefors p>0,20$
 $Shapiro-Wilk W=0,97715$, $p<0,8761$



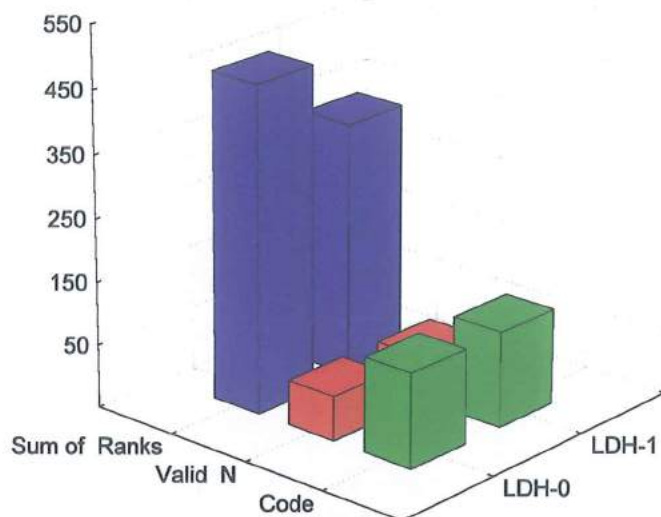
Граф. 8: Лактат-дехидрогеназна активност:

прва, втора и трета група

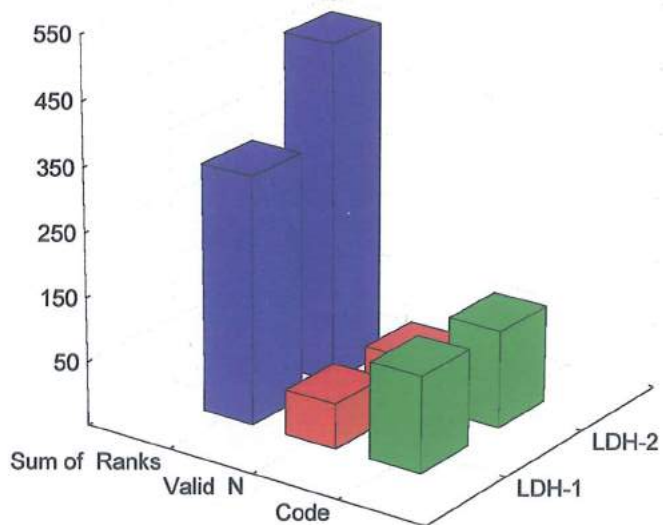
$Kruskal-Wallis ANOVA$ test: $H(2, N=60) = 5.416361$ $p=0,0667$



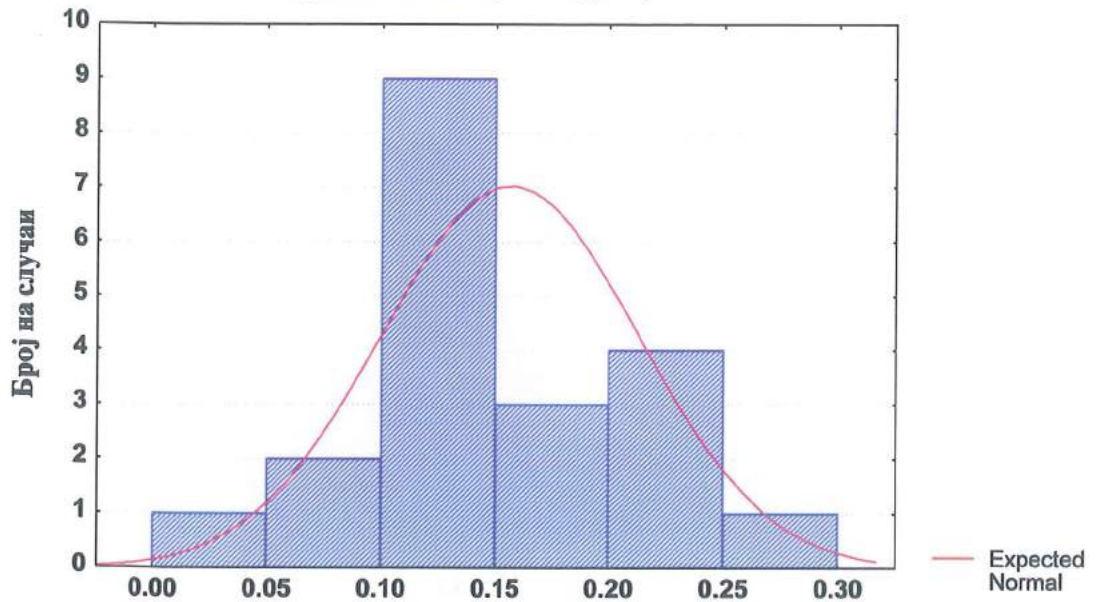
**Граф.9: Споредба на лактат-дехидрогеназната активност:
 прва и втора група
 Kruskal-Wallis ANOVA test: $H(1, N=40) = 2.377766$ $p=0,1231$**



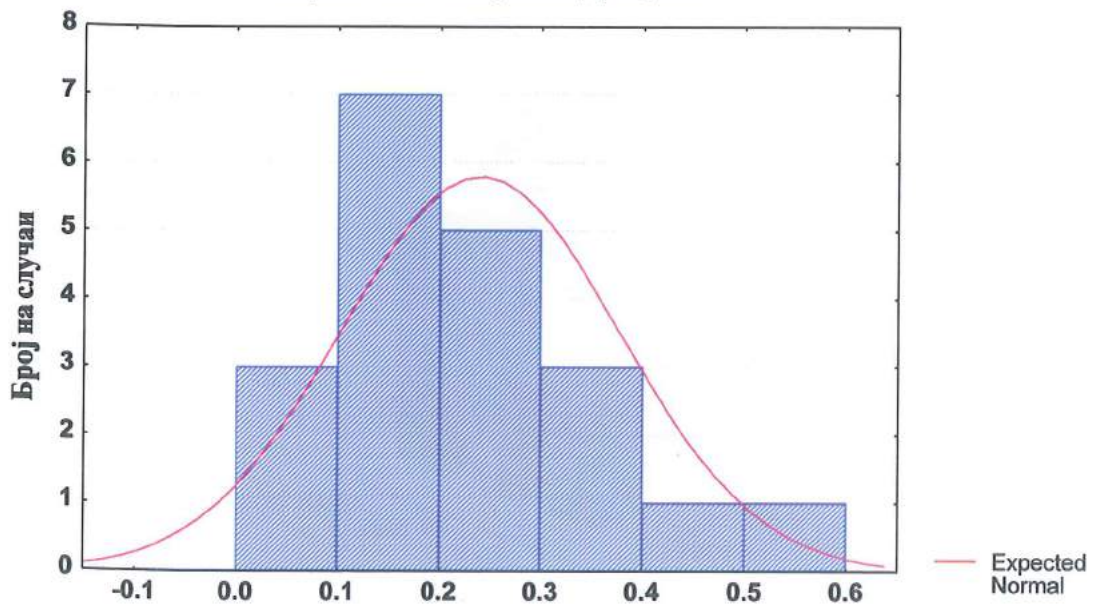
**Граф.10: Споредба на лактат-дехидрогеназната активност:
 втора и трета група
 Kruskal-Wallis ANOVA test: $H(1, N=40) = 3.899271$ $p=0,0483$**



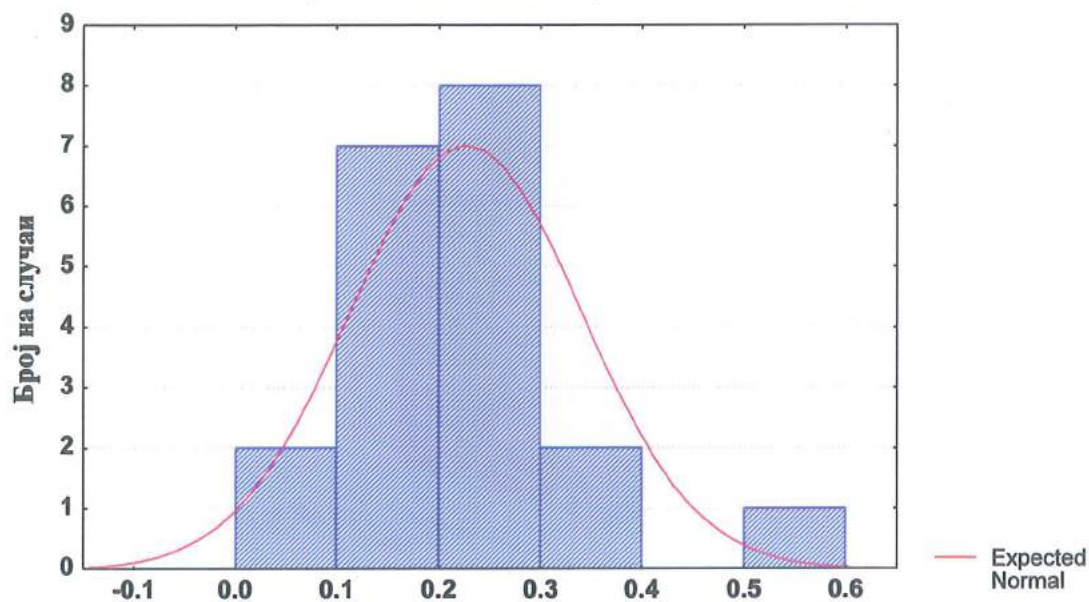
Граф.11: Дистрибуција на кисела фосфатаза - прва група
 $X=0,156$; $SD=0,056$; $SE=0,012$
 $K-S d=0,14392$, $p>0,20$; $Lilliefors p>0,20$
 $Shapiro-Wilk W=0,96878$, $p<0,7219$



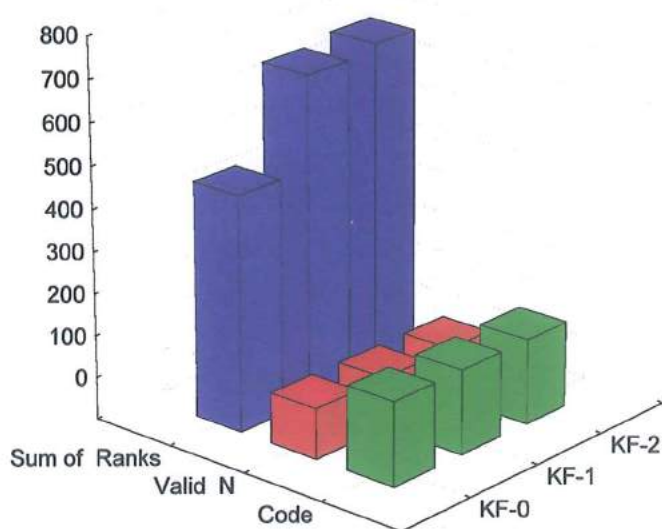
Граф.12: Дистрибуција на кисела фосфатаза - втора група
 $X=0,239$; $SD=0,137$; $SE=0,03$
 $K-S d=.12680$, $p>0,20$; $Lilliefors p>0,20$
 $Shapiro-Wilk W=0,93920$, $p<0,2430$



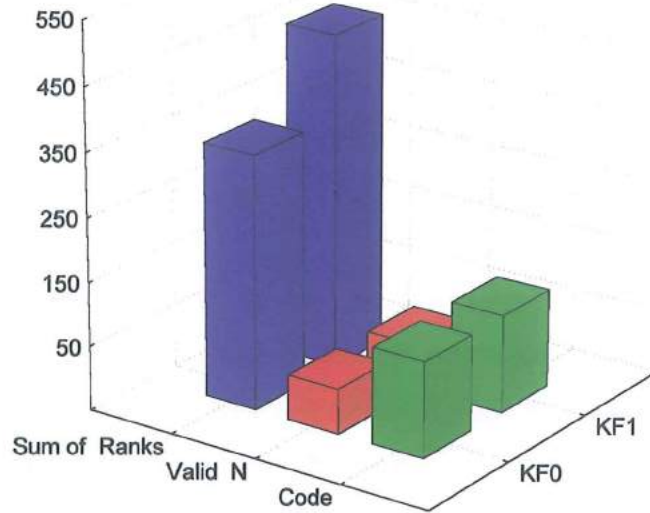
Граф.13: Дистрибуција на кисела фосфатаза - трета група
 $\bar{X}=0,226$; $SD=0,116$; $SE=0,025$
 $K-S d=0,13343$, $p>0,20$; Lilliefors $p>0,20$
 Shapiro-Wilk $W=0,91925$, $p<0,1011$



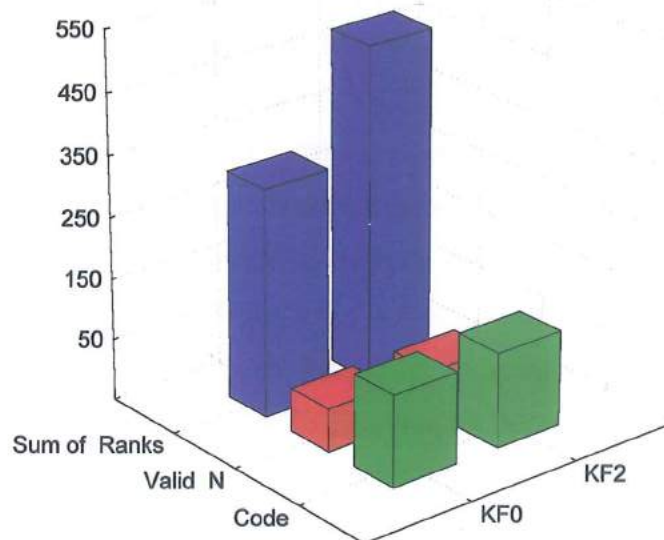
Граф.14: Споредба на кисело-фосфатазната активност:
 прва, втора и трета група
 Kruskal-Wallis ANOVA test: $H(1, N=40) = 3.899271$ $p=0,0483$



**Граф.15: Споредба на кисело-фосфатазната активност:
 прва и втора група
 Kruskal-Wallis ANOVA test: $H(1, N=40) = 2.957360$ $p=0.0855$**



**Граф.16: Споредба на кисело-фосфатазната активност
 прва и трета група
 Kruskal-Wallis ANOVA test: $H(1, N=40) = 5.742764$ $p=0.0166$**



состојба на пулпиното ткиво (сл. 2, 3 и 4). Периферно поставениот одонтобластен слој во радикуларниот дел на пулпата содржи 1-3 реда, а во коронарниот дел 5-6 редови клетки, со крупни и сочни јадра, и цитоплазма богата со органели и секреторни вакуоли (сл. 2 и 3). За време на отстранувањето на пулпата од забите, одонтобластниот слој објективно не може комплетно да се отстрани од дентинот, иако на некои места тоа е ефектуирано.

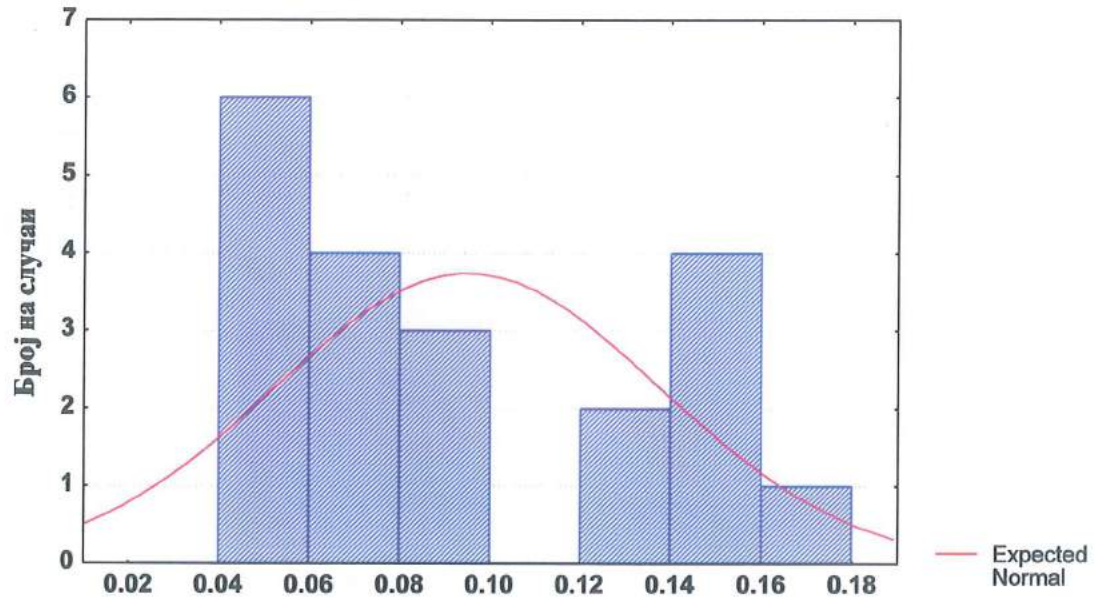
Центрипетално се распознаваат Weil и Hohl - овиот слој, составен од мезенхимни клетки слични на одонтобластите, но поситни од нив, со нежна цитоплазма во вид на ѕвездовидни продолжетоци и светло и централно поставено јадро (сл. 1).

Во средината на пулпиното ткиво се набљудува ретка, сврзно-ткивна мукополисахаридна строма, проткаена со нежни колагени фибрили (сл. 8, 9 и 10), кои се погусто застапени околу крвните садови и нервите. Колагените влакна се основна потпорно - арматурна компонента на секое сврзно ткиво, па и на пулпината строма; во коренскиот дел од пулпата тие се погуби и покомпактни, ги придружуваат големите крвни садови и нерви, формирајќи неуроваскуларни снопови. Во коронарниот дел на пулпата, претежно аксијално, често се забележува интерстицијален едем, во форма на ситни интерцелуларни простори - ситни вакуоли, полни со едемна течност, кои го раслојуваат колагенот, но сепак клеточниот состав не е нарушен (сл. 4).

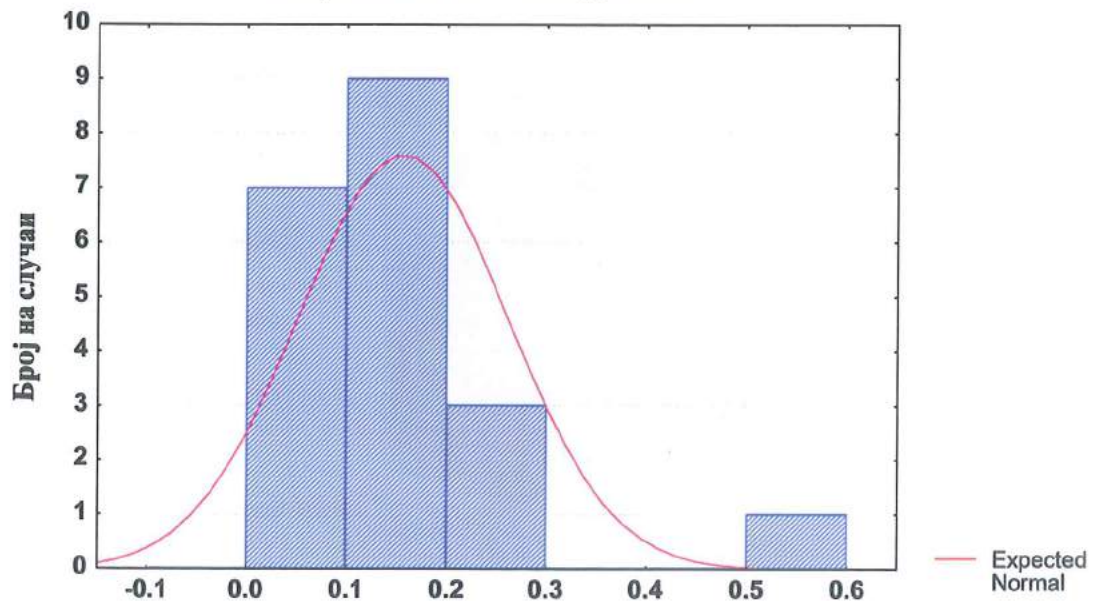
Фибробластите во стромата имаат крупни овални или долгнавести јадра и цитоплазма во вид на елонгирани кончести продолжетоци, а меѓусебно контактираат по пат на дезмозомални врски (сл. 5, 6, 8, 9 и 13). Тубулите на GER се нерамномерно распоредени и кратки, иако зафаќаат голем простор, цистерните на Golgi-апаратот се ориентирани кон елаборативниот пол, а митохондриите се нееднакви - односно енергизирани. Мезенхимните клетки се релативно често застапени во стромата, за разлика од хистиоцитите, кои се поретки, но поблиску поставени до крвните садови, а лимфоцитите кои се обично поединечно застапени (сл. 6 и 13), во некои регии се во поголем број.

Во стромата се набљудуваат и неуро-васкуларни снопови, аксијално ориентирани и придружени со погуби колагени влакна (сл. 6 - 10), дури и

Граф.17: Дистрибуција на колагеназа - прва група
 $X=0,095$; $SD=0,042$; $SE=0,009$
 $K-S d=0,17806$, $p>0,20$; Lilliefors $p<0,1$
 Shapiro-Wilk $W=0,87189$, $p<0,012$



Граф.18: Дистрибуција на колагеназа - втора група
 $X=0,155$; $SD=0,104$; $SE=0,023$
 $K-S d=.16079$, $p>.20$; Lilliefors $p<.20$
 Shapiro-Wilk $W=.78623$, $p<.0003$

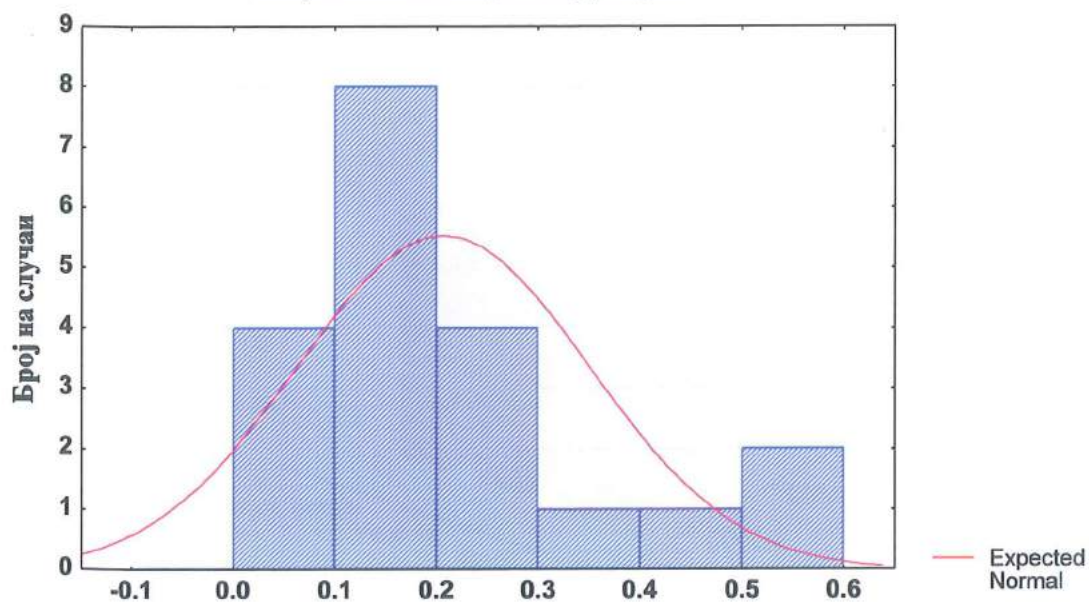


Граф.19: Дистрибуција на колагеназа - трета група

$\bar{X}=0,182$; $SD=0,125$; $SE=0,028$

K-S $d=0,21032$, $p>0,20$; Lilliefors $p<0,005$

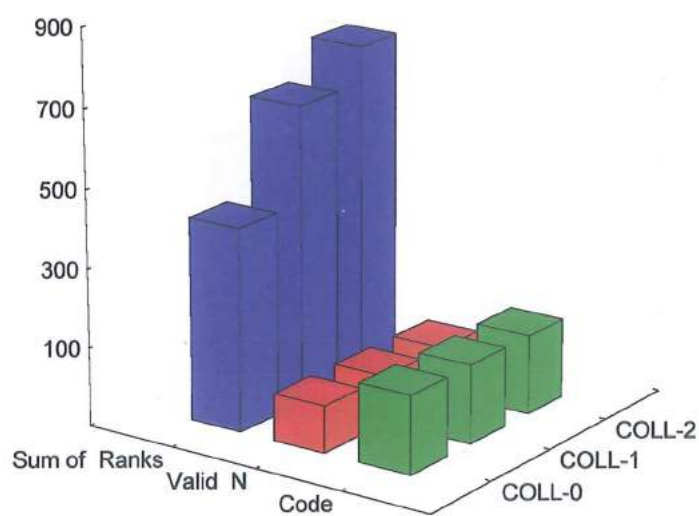
Shapiro-Wilk $W=0,85654$, $p<0,0061$



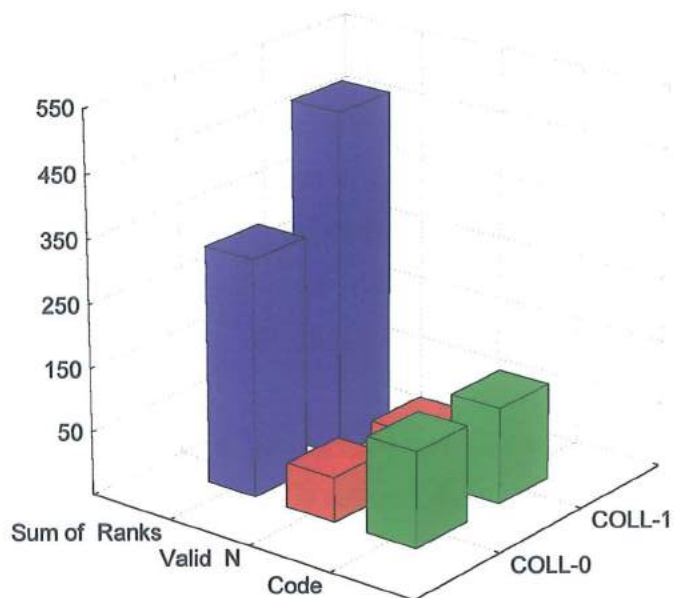
Граф.20: Споредба на колагеназната активност:

прва, втора и трета група

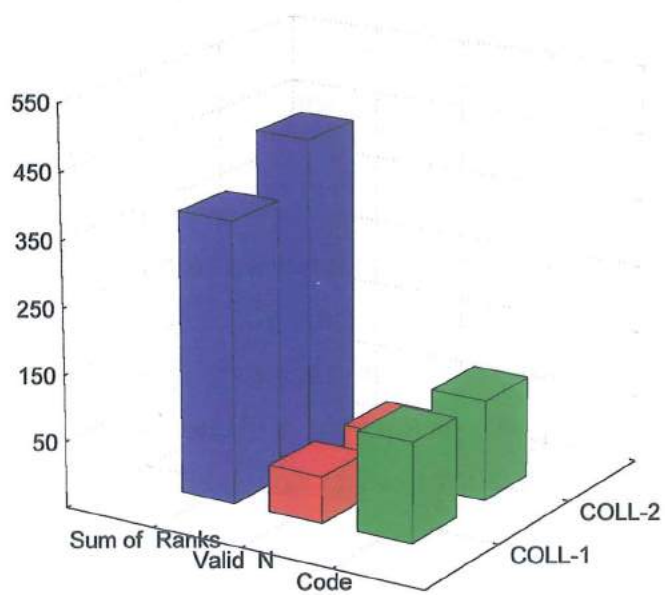
Kruskal-Wallis ANOVA test: $H(2, N=60) = 9.950187$ $p=0,0069$



Граф.21: Споредба на колагеназната активност:
прва и втора група
Kruskal-Wallis ANOVA test: $H(1, N=40) = 5.507362$ $p=0,0189$



Граф.22: Споредба на колагеназната активност:
втора и трета група
Kruskal-Wallis ANOVA test: $H(1, N=40) = 0,9515927$ $p=0,3293$



перинеуриум, а во самиот нервен сноп има крвни садови. Преовладуваат миелинизираниите нервни аксони (сл. 10 - 13), кои се придружени од Schwann - ови клетки (сл. 6 и 12), со крупни и добро пребоени јадра.

Во пулпата, крвните садови се присутни во голем број, формирајќи густа капиларна мрежа во периферните регии. Артериските крвни садови се од редот на артериола (сл. 8), со ретки мускулни клетки, метартериоли со неколку ендотелни клетки и обвиени со перицити, како и капилари составени само од ендотелни клетки, додека венскиот систем е аналогно на тоа - симетрично поставен, но со изразено тенки садови (сл. 9).

На периферијата на пулпата евидентно е присуството на предентинскиот слој.

Кај некои од овие заби се регистрирани ситни и ретки калцификати, особено во радикуларната пулпа, кои се изолирани.

Кај млечните заби со почетна ресорпција на коренот (втора група), јасна е редукцијата на клеточниот состав на стромата (сл. 14 и 25). Од друга страна, евидентна е доминацијата на клетки со поситни и зашилене јадра - во смисла на *фиброцити* (сл. 14, 24 и 25), иако и фибробластите се застапени. Фиброцитите се нешто помали, со оскудна и вакуолизирана цитоплазма, во која се набљудуваат кратки и неправилни цистерни на ендоплазматски ретикулум, а митохондриите се заокружени и поретки, како впрочем и сите клеточни органели (сл. 27). Генерално земено фибробластите доминираат во коронарниот дел, а фиброцитите во радикуларниот. Осетно е редуциран и бројот на мезенхимни клетки, за разлика од лимфоцитите и моноцитарната популација, која е во фаза на активна миграција, а некаде се опсервираат и хистиоцити со присутен липофусцински пигмент во нивната цитоплазма (сл. 23, 26).

Во пулпата е застапен *интерстицијалниот едем* кој корелира со состојбата на основната супстанца и секогаш е изразен во аксијалните партии на коронарната пулпа (сл. 18 - 21). Во некои случаи тој е изразен само фокално - во вид на ситни шуплини, или прогредира - шуплините се поголеми во вид на проширени лимфни садови на поголема површина. Колагената компонента во

пулпата е силно изразена - во форма на груби снопови (сл. 24), особено околу неуро-васкуларните снопови, при што ако се земе во предвид редуцираната клеточност, се има впечаток дека колагените влакна доминираат во стромата, дури може да се зборува за средно до силно изразена фиброза, особено периваскуларно. Вакуоларноста е силно застапена, дури некаде постојат поголеми шуплини (најверојатно настанати со конфлуирање), создавајќи имиџ на цистичност предизвикана од едемната течност, во смисла на вакуолна - хидропсна дегенерација, која ги сепарира клетките. Поретко е присутна и масна дегенерација на клетките, што се евидентира како присуство на вакуоли со периферно дислоцирано и истенчено јадро. Основната супстанца е со едем кој во одредени регии е силно изразен, така што таа не е веќе хомогена, но е разредена поради ретракцијата на околниот колаген и едемот, и застапена само во форма на езера во поодделни регии каде нема промени од едематозен карактер (сл. 22 - 25).

Во пулпата на млечните заби чии корени се во фазата на започната ресорпција на корените, преовладуваат *нормални колагени влакна*, иако околу третина од нив се со силно изразени колагени снопови, масивни и ондулирани, за сметка на клетките, при што е евидентна клеточна атрофија, што дава сомнение за фиброза на стромата (сл. 22 и 23). *Немиелинизираните нервни влакна* се со дегенеративни промени во смисла на почетна аксонална дегенерација, која се гледа преку нарушување на хомогеноста на нивната структура; додека миелинизираните имаат и деформации во вид на ламеларни осмиофилни телца во форма на сфингомиелински фигури (сл. 23 и 26). *Крвните садови* покажуваат хиперемиија, која со патохистолошките анализи не може да се диференцира дали е од активен тип, или пасивен - во вид на стаза, иако се очекува таа да биде од вториот тип (стаза). Често се забележуваат калцификати лоцирани покрај крвните садови (сл. 25), а поретко и во самиот ѕид на артериолите. Ендотелните клетки се вакуолизирани и набабрени, најверојатно поради нивната микропиноцитозна активност - ингестија на липоидни материи (заситени масни соединенија), во форма на капка (сл. 22 и 23); што не може да се каже дека асоцира со депозиција на масти во ѕидовите на

крвните садови. Периваскуларната фиброза во некои случаи е средно до силно изрзена, а некаде се забележува и хијалинизација на колагените влакна (сл 21).

Кај одонтобластите исто така се забележуваат почетни дегенеративни промени, изразени во нарушување на нивната стратифицираност и поларизираност (сл. 14 - 17), често поврзани со губење на Weil-овиот субодонтобластен слој, а присутна е редукција во дебелината на предентинот. Одонтобластните клетки се вакуолизирани и астенични; во нив постои натрупување на комплексни масти во фаголизозомални гранули (сфингомиелински фигури), кои најверојатно се распадни продукти, со тенденција да поминат во липофусцински телца, а липидни микровезикули има и субодонтобластно (сл. 16 и 17).

Кај забите со почетна ресорпција на корените, присуството на ситни и ретки или пак бројни *калцификати* е честа појава во испитуваните пулпи, и тоа од типот на аморфни калцификати кои не се во контакт со одонтобластите и кои секогаш се позастапени во радикуларниот дел на пулпата (сл. 25). Најверојатно поради енормна продукција на калцификации, односно на секундарен дентин, кај два заба е регистрирана целосна минерализација на пулпата, со неможност за нејзина ексакација.

Пулпата на млечните заби со напредната ресорпција на корените (третата група), покажува присуство на дегенеративни цистични промени, во смисла на едематозно - вакуолна, односно хидропсна дегенерација (сл. 28, 29 и 44).

Мукополисахаридниот матрикс на некои места набабрува и изгледа дека е поредок, што е сигурен знак за едематозни промени на интерстициумот (сл. 27 - 29, 34, 35, 44 и 48), кои прогредираат се до создавање на ситни или поголеми вакуоли. Застапеноста на интерстицијалниот едем корелира со состојбата на основната супстанца. Шуплините се во вид на проширени лимфни садови на поголема површина, дифузни во вид на пчелино саќе или пак се крупни - од типот на каверни. Забележливи се деструктивни промени на *колагените снопови* кои се расслоени најверојатно поради едемот; а во некои регии покрај

распојувањето постои и разградување на колагените влакна. Евидентна е резистентноста на колагените снопови на радикуларната пулпа во однос на коронарната, во што најверојатно има удел и долготрајноста на интерстицијалниот едем. Исто така колагените снопови генерално се покомпактни и позачувани периваскуларно и перинеурално. Онаму каде што едемот е средно или силно застапен - а тоа е поизразено во коронарниот дел, колагените влакна се деполимеризирани, раслоени и фрагментирани (сл. 41). Спротивно на тоа во некои регии на пулпата, наместа груби и во дебели снопови, колагените влакна се распоредени неправилно и нивниот број е зголемен, така што може да се зборува за фиброза (сл. 44).

Во напреднатата фаза на ресорпција на корените редуцијата на клетките во стромата е уште поизразена, како и квалитативните - инволутивни промени на ниво на клеточните структури. Ваквите промени се однесуваат на сите клетки.

Фиброцитите се вакуолизирани и дегенерирани (сл. 40), бројно редуцирани и деструирани, така што се забележуваат делови од цитоплазматични продолжетоци помеѓу нефрагментираниите клетки (сл. 27 и 46). Малиот број преостанати клетки покажуваат вакуолна и масна дегенерација, изразени во вид на дегенеративна вакуолизација на цитоплазмата. До мембраната видливо е присуството на пиноцитозни вакуоли, а Golgi апаратот, митохондриите и другите органели се атрофирани (сл. 27, 38 и 46).

Одонтобластите се вакуолизирани, хаотично распоредени и астенични, со нарушена поларизација и стратификација, евидентна е редуцијата по однос на нивниот број - застапени се само еден до два слоја, како и големина; а јадрата им се збрчкани и со остри агли (кариопикноза) (сл. 33). Поради тоа до израз доаѓаат едемот и вакуолизираноста на матриксот, како и безредно поставените дебели колагени влакна помеѓу преостанатите одонтобласти (сл. 33). Средно наразените дегенеративни промени се согледуваат во редуција на одонтобластните слоеви и нивна вакуолизација - што се толкува како интерацелуларен едем. Изгубена е нивната високоцилиндрична форма во коронарниот дел на пулпата и перзистираат само како еден ред ниски или

плочести клетки со мали и пикнотични јадра. Кога дегенеративните промени се силно изразени - а тоа е случај во близина на ресорптивната линија, одонтобластите се лизирани. Поради тоа не може да се види предентин, туку Howships-ови лакуни со присутни повеќејадрени гигантски клетки, а поретко придружени со понекој монојадрен одонтокласт и комплетно отсуство на одонтобласти (сл. 51 и 52).

Немиелинизираните *нервни влакна* покажуваат дегенеративни промени во смисла на силно изразена аксонална дегенерација, која се согледува преку нарушување на хомогеноста, и неможност за фиксирање на контрастната боја (сл. 34 - 37, 47, 49 и 50). Густината на мукополисахаридниот матрикс на некои места во нервните снопови се гледа дека е помала, што сугерира на едематозни промени. Постојат промени на миелинската обвивка во смисла на раслојување и демиелинизација, како и деформации во вид на ламеларни осмиофилни телца во форма на сфингомиелински фигури со неправилни задебелувања. (сл. 47, 49 и 50). Дегенерирани се и Schwann - овите клетки, а ендо- и перинеурално постои зголемена колагенизација.

Крвните садови се со задебелени ѕидови, постои и вакуолна дегенерација субендотелно, како последица на присутниот едем. Ендотелот е набабрен - кубичен, најверојатно поради микропиноцитозната активност (ингестија на заситени масни соединенија во форма на големи капки) и вакуоларна дегенерација на самите ендотелни клетки (сл. 30 - 32, 48). Присутната периваскуларна фиброза има тенденција да помине во периваскуларна хијалинизација (стаклеста хомогена маса) (сл. 42, 43 и 45). Забележителна е конгестија на капиларите, со тенденција за периферна постава и миграција на лимфоцитите и моноцитите.

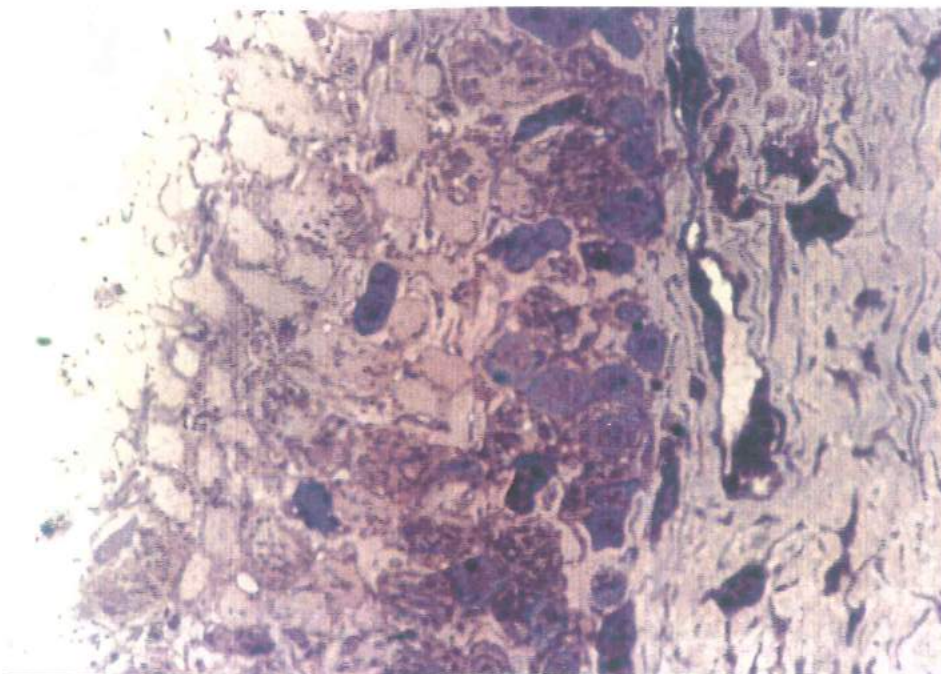
Во пулпата на млечните заби за време на напредната физиолошката ресорпција на нивните корени, присутни се *калцификации* и тоа почесто ситни и ретки, иако понекогаш и покрупни, а кај еден заб е регистрирана потполна минерализација на пулпата, поради синтеза на калцификации, односно на секундарен дентин. Се забележуваат *воспалителни промени*, во смисла на инфилтрација со воспалителни клетки (сл. 38, 39 и 40), секогаш поизразена

радикуларно, а има и случаи да биде присутна и субодонтобластно. Препознатливи и во голем процент забележителни се хистиоцитите (сл. 41 и 44), кои најверојатно поради фагоцитоза на разградените материи понекогаш се диференцираат во пенести клетки.

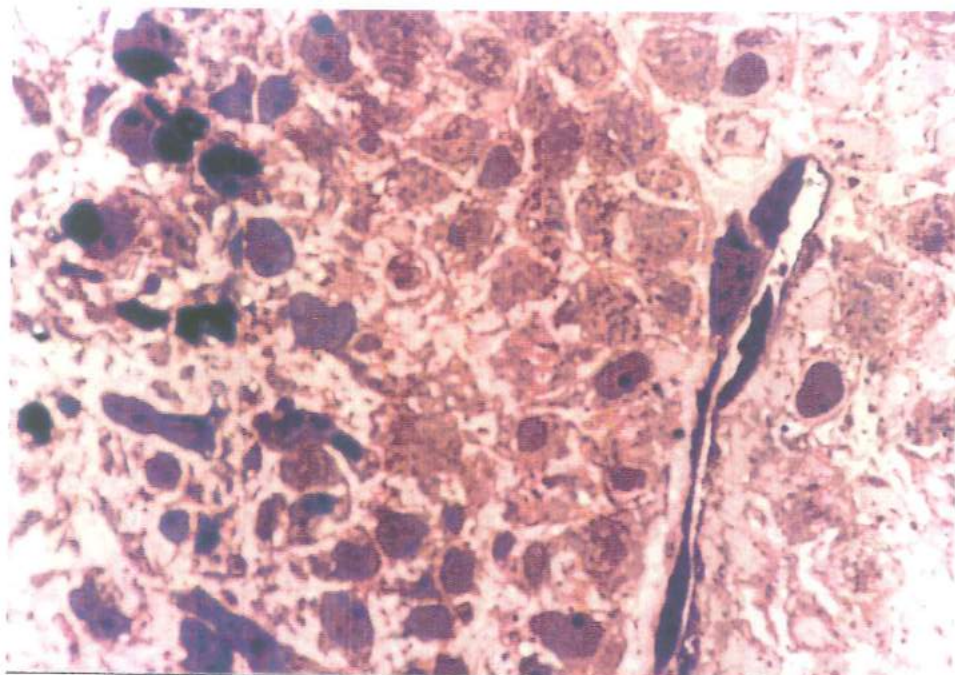
Во препаратите често се забележуваат и крупни одонтокластни клетки со три до пет јадра и густа - темно пребоена цитоплазма, кои отскокнуваат по големина, форма и колоритет од околината. Поретко се гледаат монојадрени одонтокластни клетки, со крупни јадра, но многу помали во целина од претходните, кои наликуваат на моноцити. Одонтокластните клетки се сместени во Howships - ови лакуни во дентинот, при што не постои одонтобластен, ниту регуларните субодонтобластни слоеви (сл. 51 и 52). Во овие регии нема предентин, но често перзистира придружен хроничен инфламаторен процес.



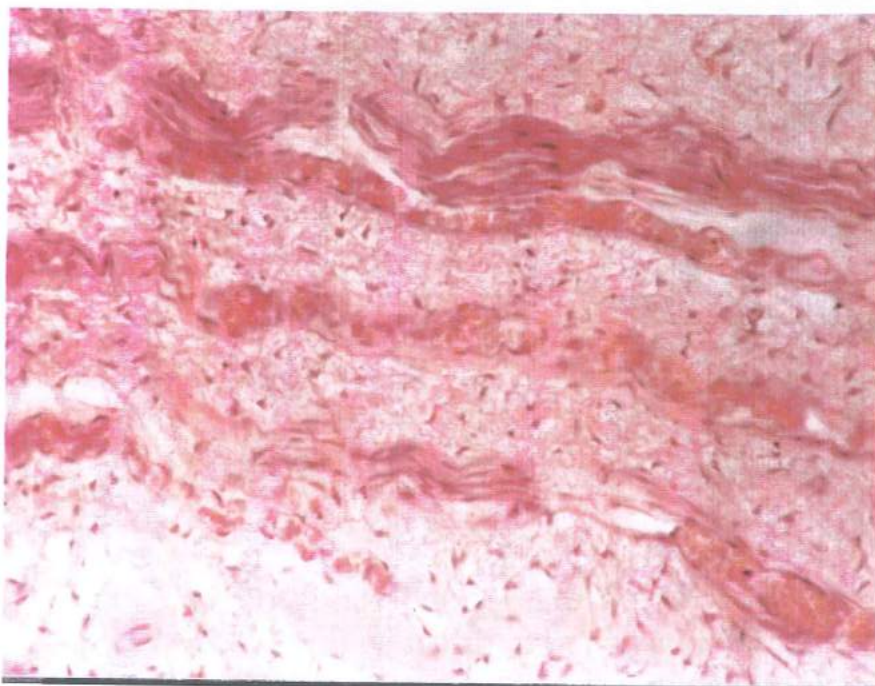
Слика 1: Одонтобластен и субдонтобластни слоеви: ацелуларен - Weil-ов и целуларен - Nohl-ов слој, пулпина строма (Van Gieson, 400x)



Слика 2: Високоцилиндрични одонтобласти од елаборативен тип (коронарна пулпа) полни со секреторни гранули (HE, 1000x)



Слика 3: Одонтобласти полни со секреторни гранули, интензивно иригирани субодонтобластно (HE, 1000x)



Слика 4: Пулпина строма со мноштво нерви и хиперемични крвни садови (HE, 230x)



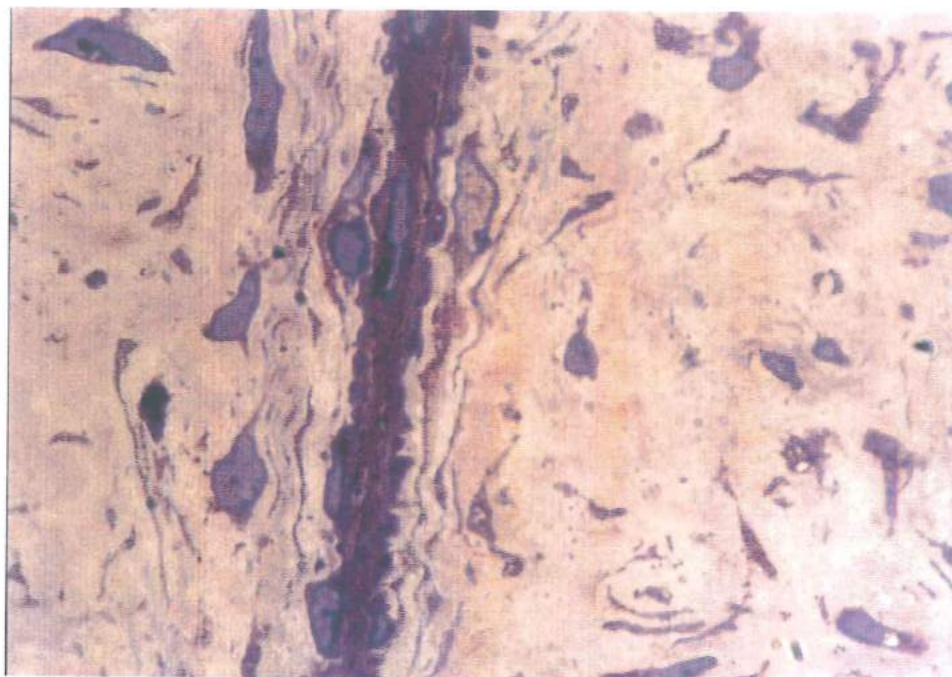
Слика 5: Стромални фибробласти со енергизирани митохондри и секреторни гранули, кои со своите цитоплазматични продолжетоци комуницираат преку дезмосомални врски (ЕМ, 17160x)



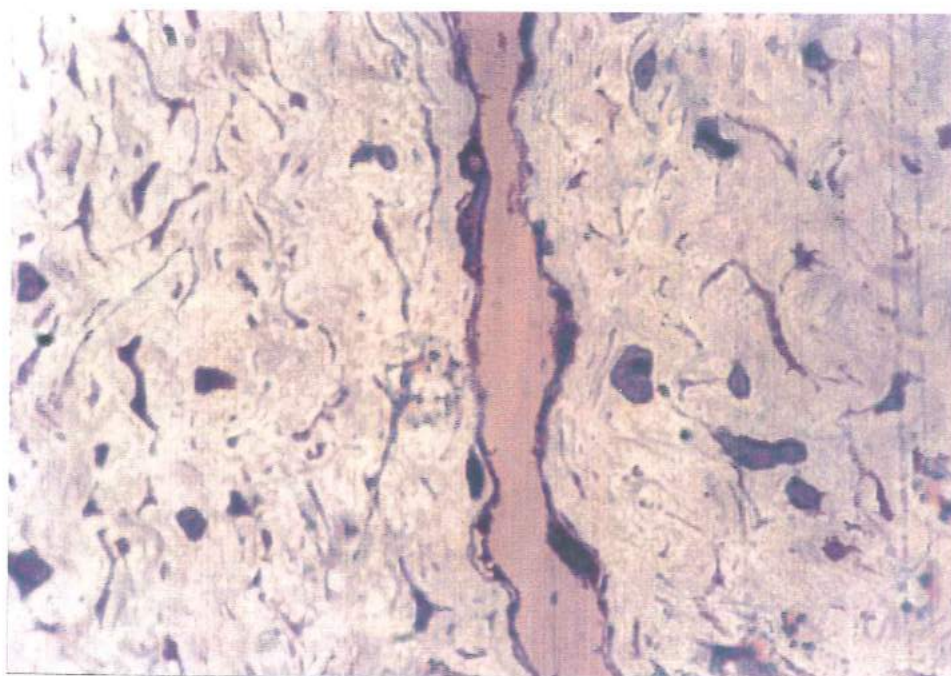
Слика 6: Немиелинизирани нерви придружени со Schwann – ови клетки, опкружени со фибробласти, поединечни лимфоцити (ЕМ, 8580x)



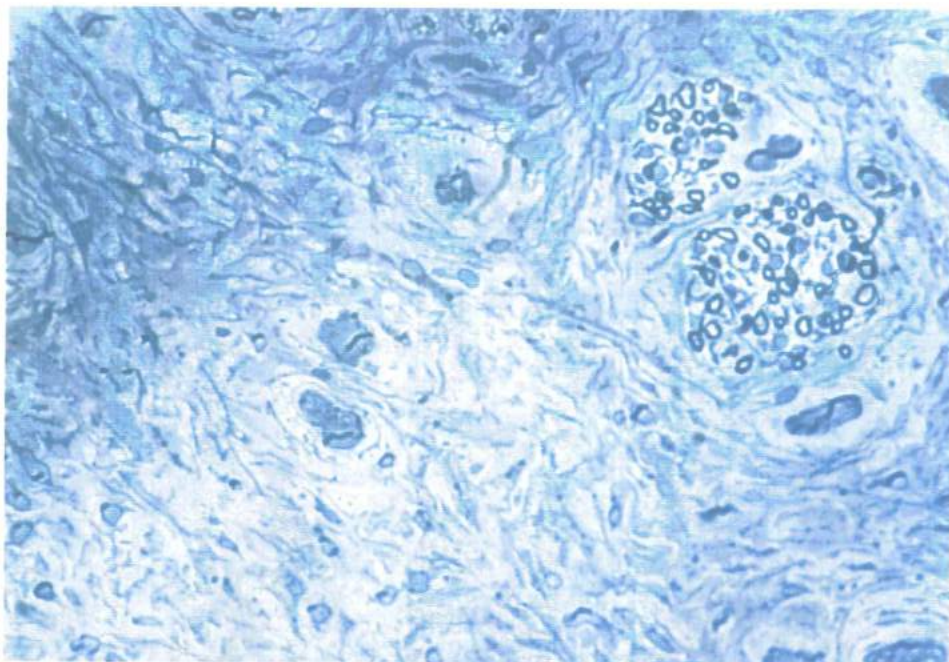
Слика 7: Немиелинизирани нерви опкружени со груби колагени
влакна и фибробласти; кои пак со дезмосомални врски
комуницираат меѓусебно и се опкружени со нежен колаген (ЕМ,
17160x)



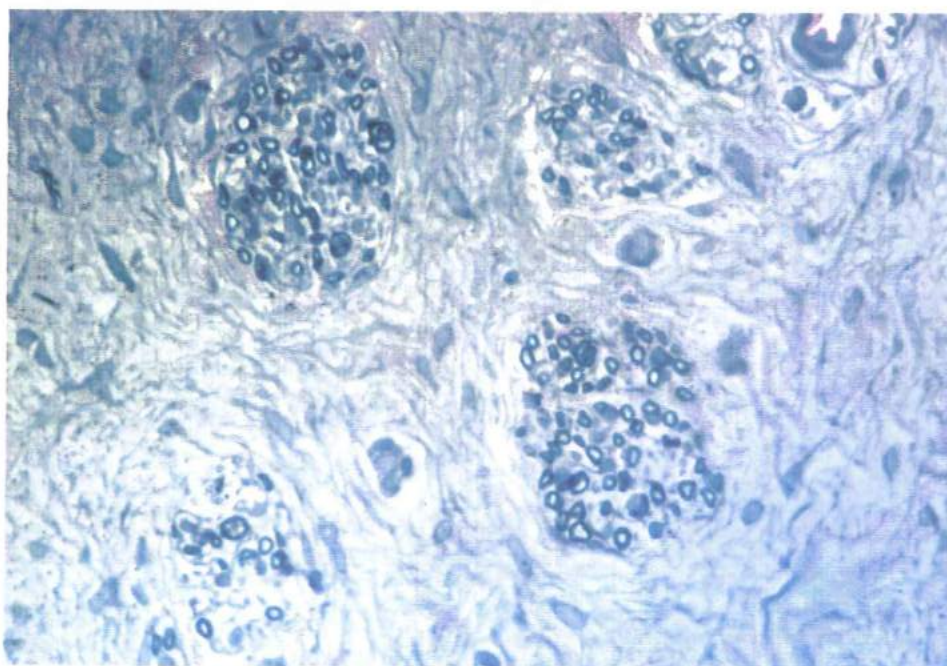
Слика 8: Хомогена пулпина строма со мноштво издолжени фибробласти, артериола со ендотелни клетки и перицити (HE, 1000x)



Слика 9: Пулпина строма со фибробласти со нежни цитоплазматични продолжетоци, венула со тенки ѕидови (HE, 1000x)



Слика 10: Пулпина строма со фибробласти, крвни садови и нервни снопови во кои доминираат миелинизираните влакна (ТВ, 400x)



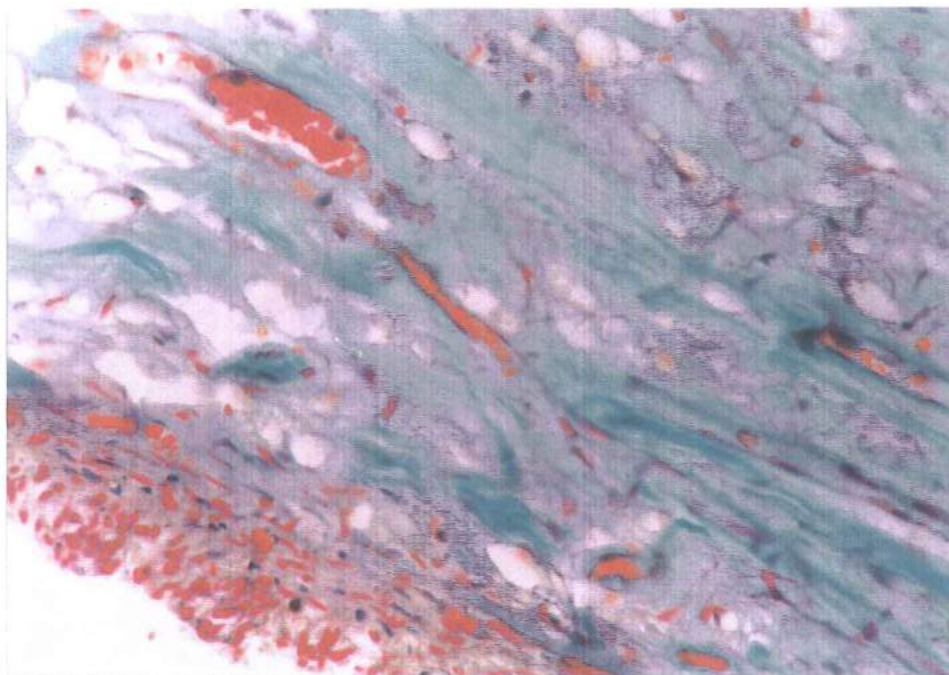
Слика 11: Нервни снопови во кои доминираат миелинизирани влакна, опкружени со колаген и фибробласти (ТВ, 400x)



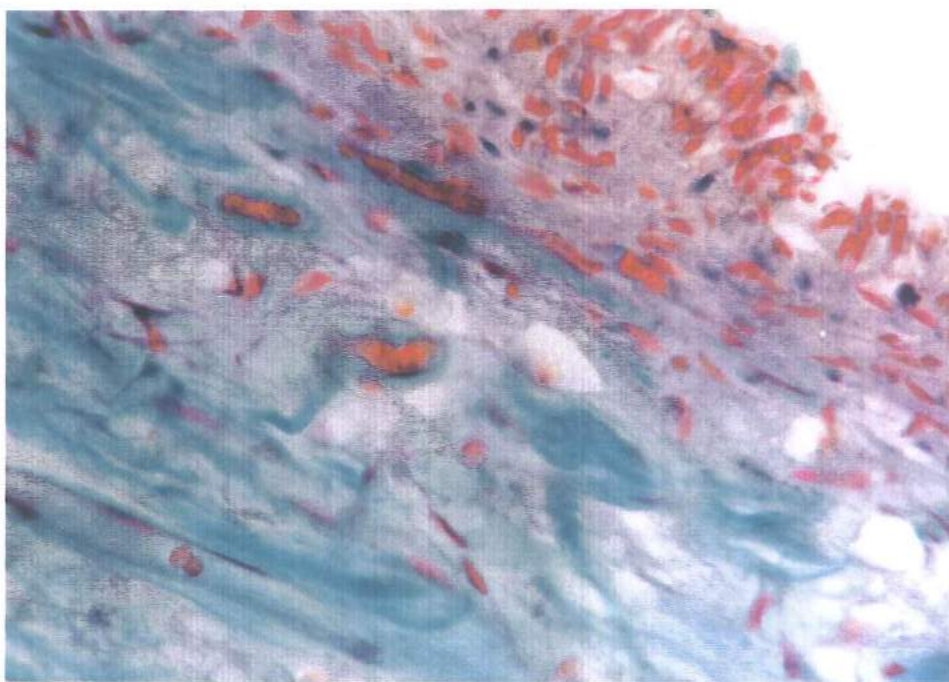
Слика 12: Schwann-ови клетки со нервни влакна, опкружени со фибробласти и колагени влакна (EM, 11440x)



Слика 13: Миелинизирано нервно влакно опкружени со фибробласти и колагени влакна, два лимфоцити (ЕМ, 11440x)



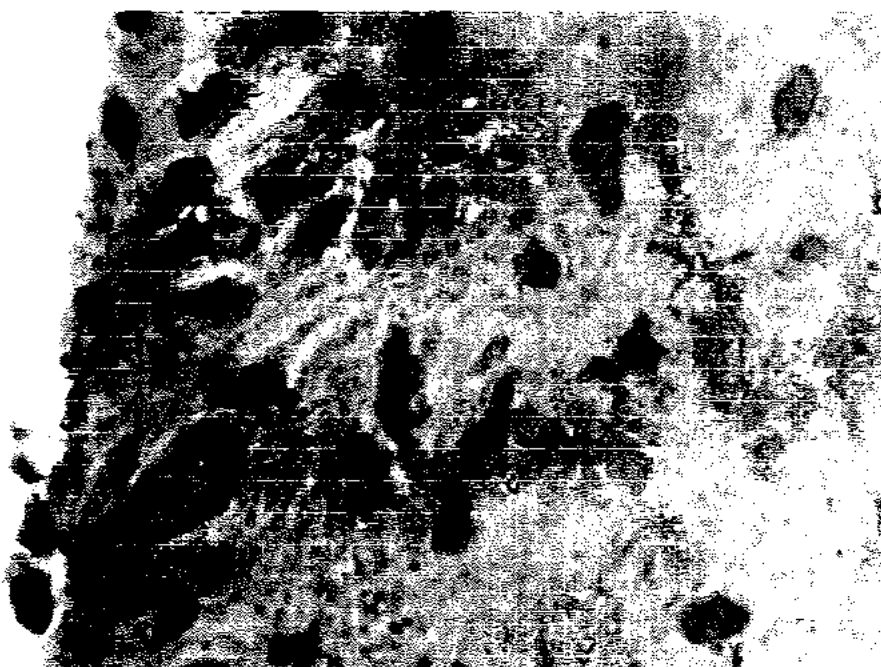
Слика 14: Едем и хиперемија во одонтобластната и субодонтобластната регија (Florentin, 300x)



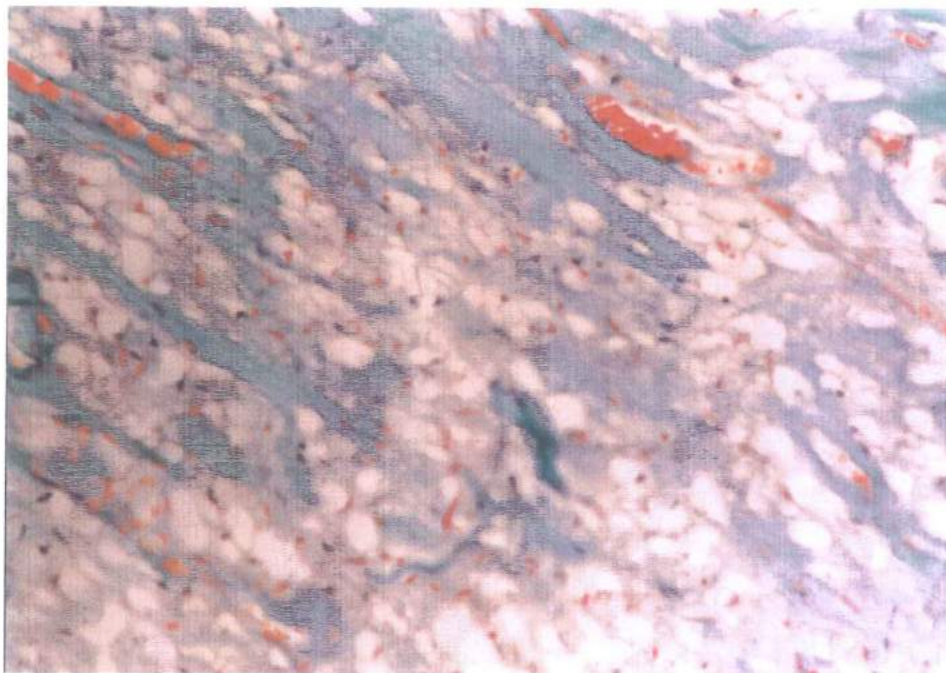
Слика 15: Едем и вакуоли во одонтобластниот слој, клетките се деполаризирани и дес ратифицирани (Florentin, 400x)



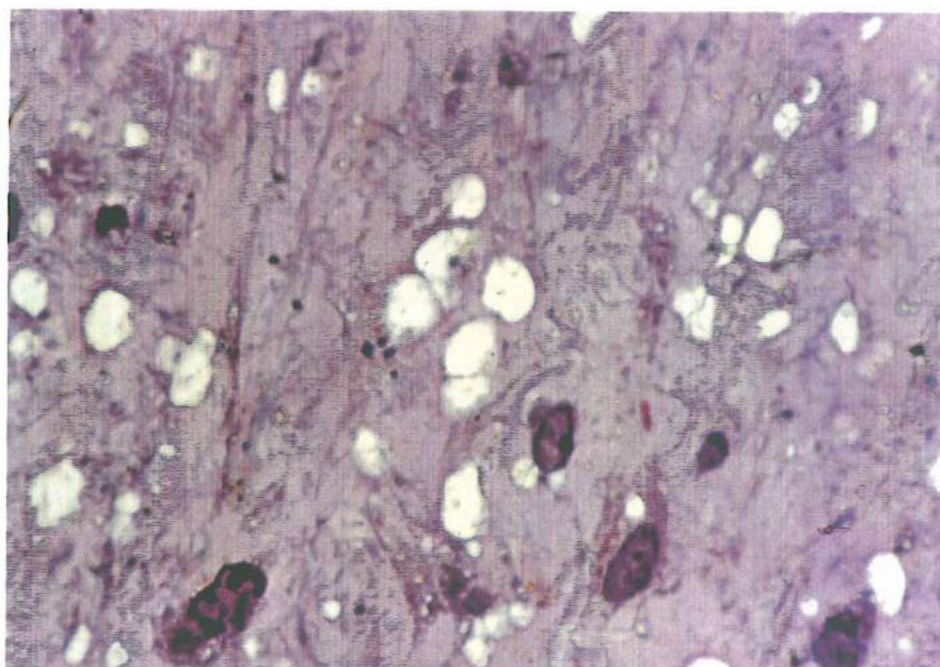
Слика 16: Вакуолизирани одонтобласти со гранули од комплексни липидни соединенија (HE, 1000x)



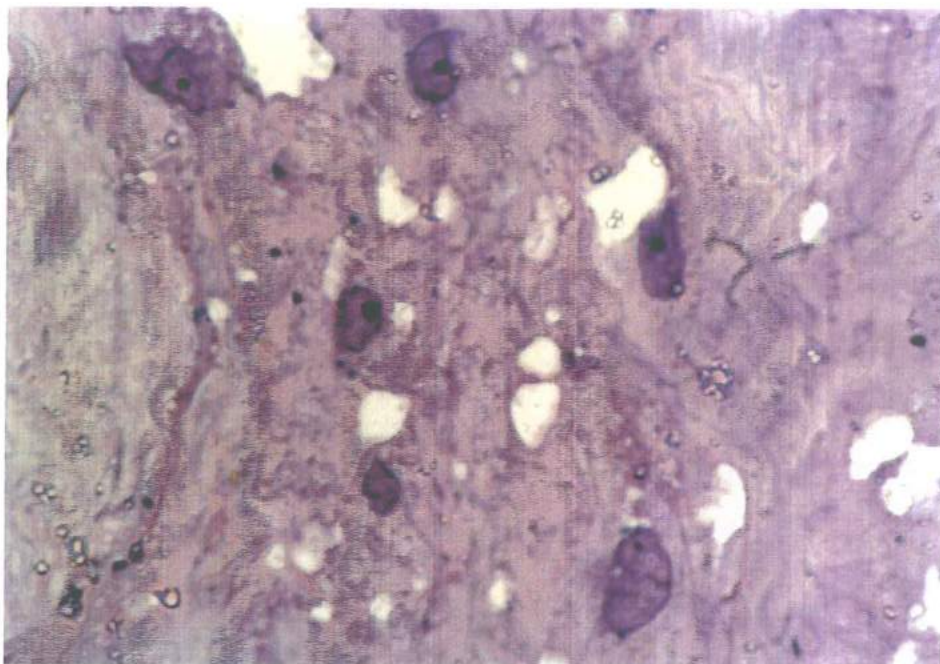
Слика 17: Едем и вакуоли во одонтобластниот слој, липидни гранули во цитоплазмата, (HE, 1000x)



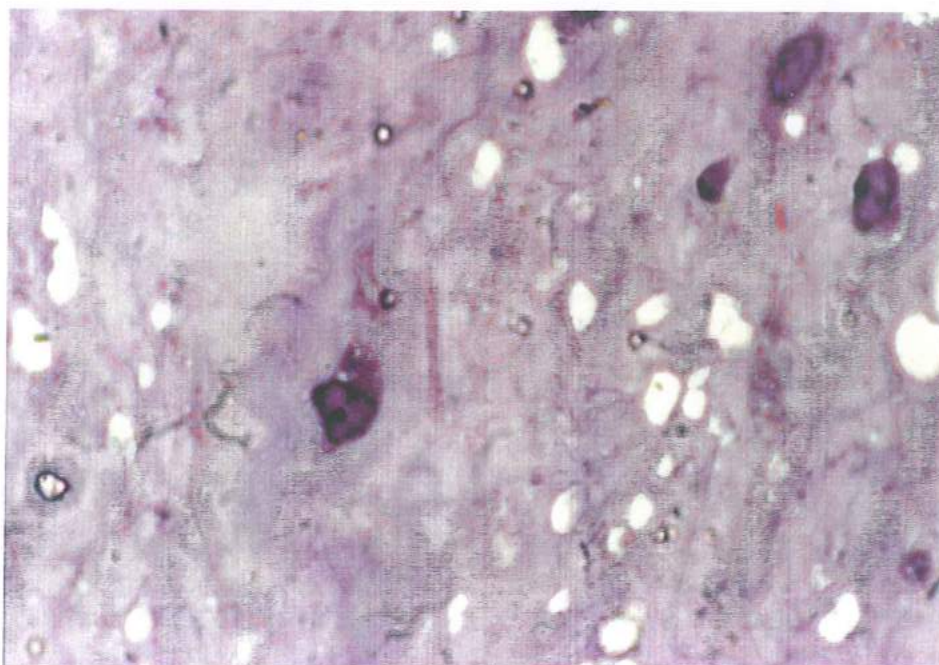
Слика 18: Генерализиран едем и хиперемија во пулпалната строма (Florentin, 230x)



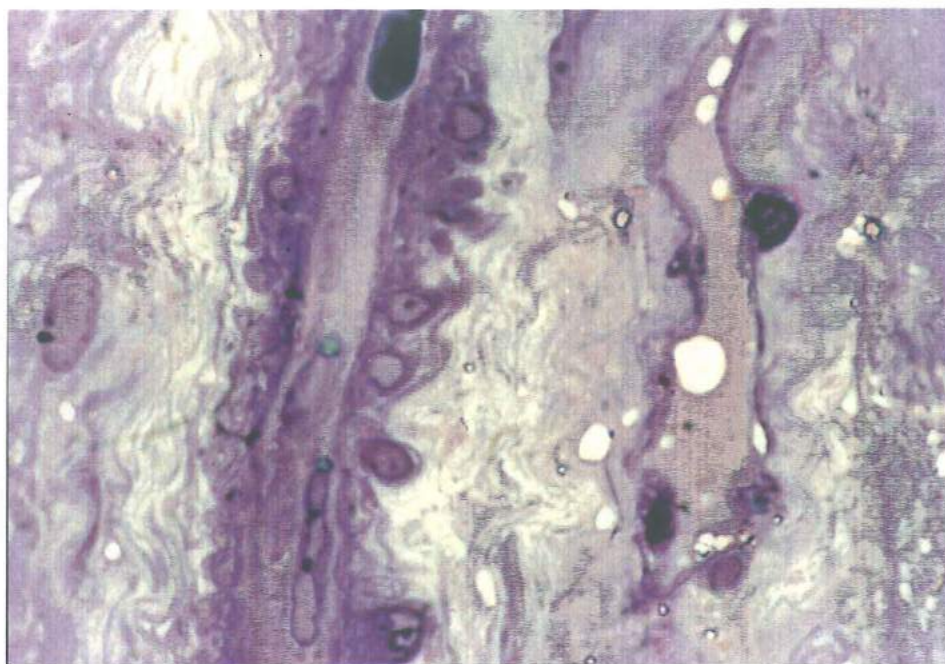
Слика 19: Неправилни вакуолни простори (интерстицијален едем), хистиоцити со фагоцитни вакуоли, (HE, 1000x)



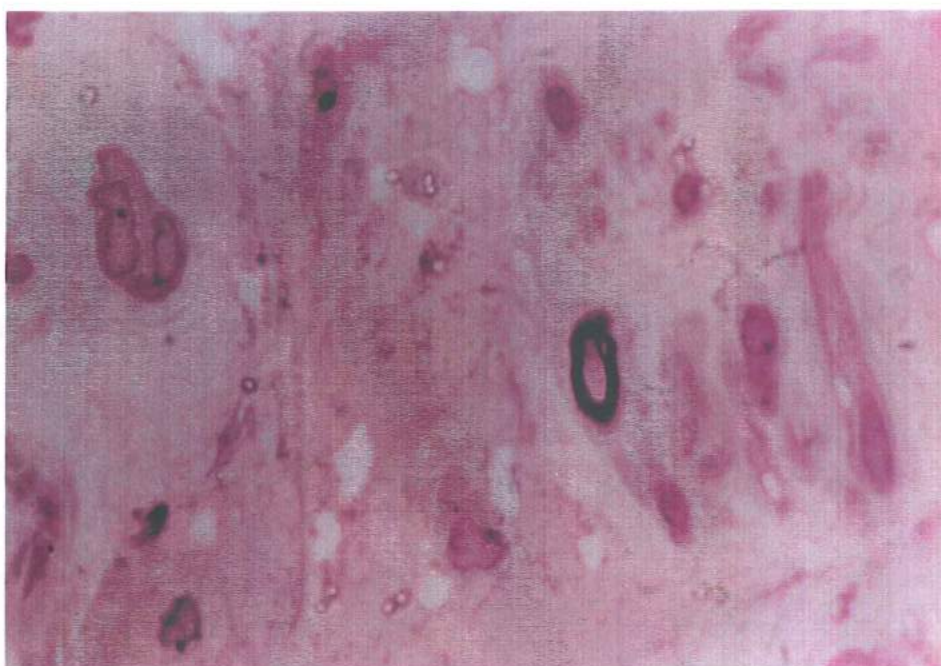
Слика 20: Интерстицијален едем во стромата (вакуолна дегенерација), хистиоцити со фагоцитни вакуоли (HE, 1000x)



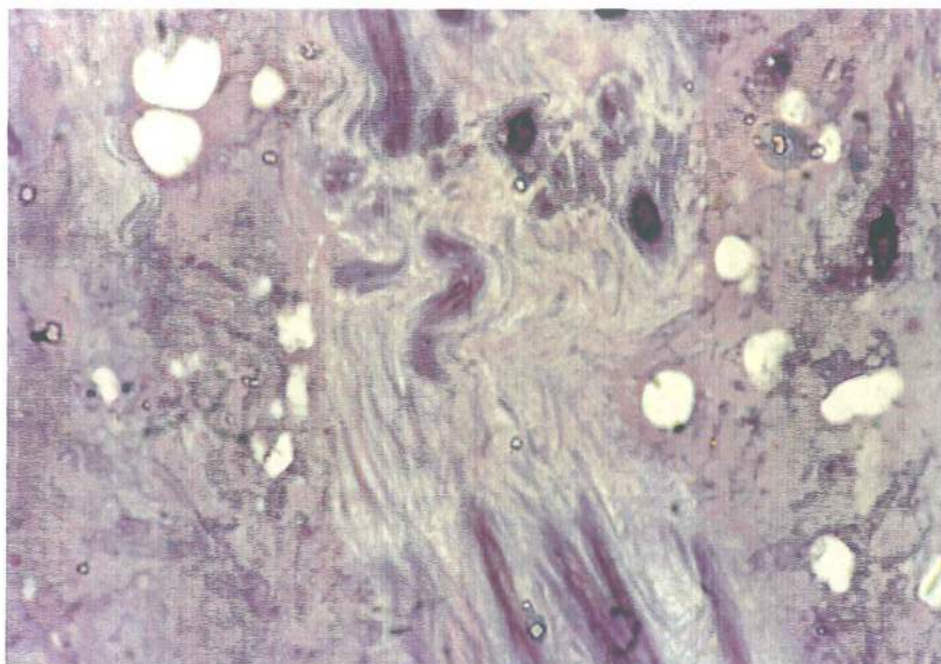
Слика 21: Макрофаг вкалапен во густ, хијалино променет колаген (хидропсна дегенерација), (HE, 1000x)



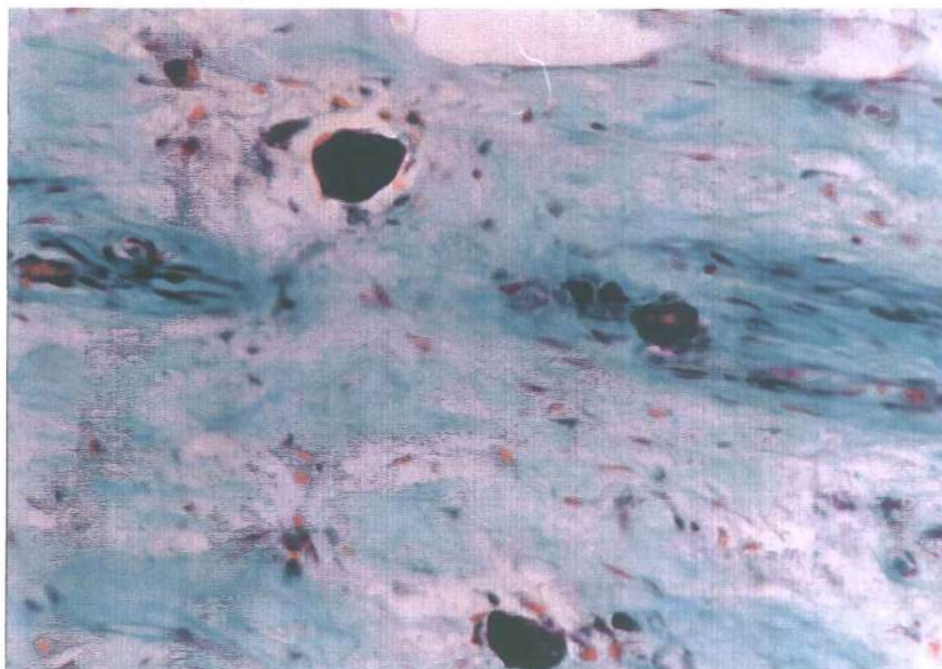
Слика 22: Периваскуларна фиброза: вакуолизирани кубични ендотелни клетки со липидни вакуоли, макрофаг во миграција (HE, 1000x)



Слика 23: Перикапиларна фиброза и интерстицијален едем, (HE, 1000x)



Слика 24: Вакуолизирани фиброцити и мезенхимни клетки, груби колагени снопови, (HE, 1000x)



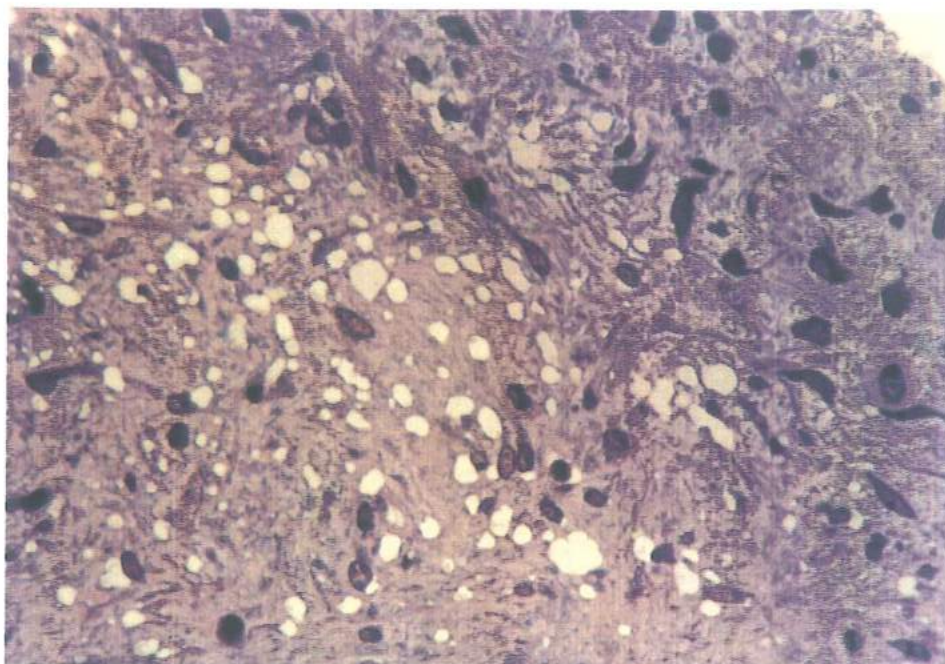
Слика 25: Едемот го раздвојува колагенот, кој пак е позачуван и погруб околу неуроваскуларните снопови; калцификати (Florentin, 230x)



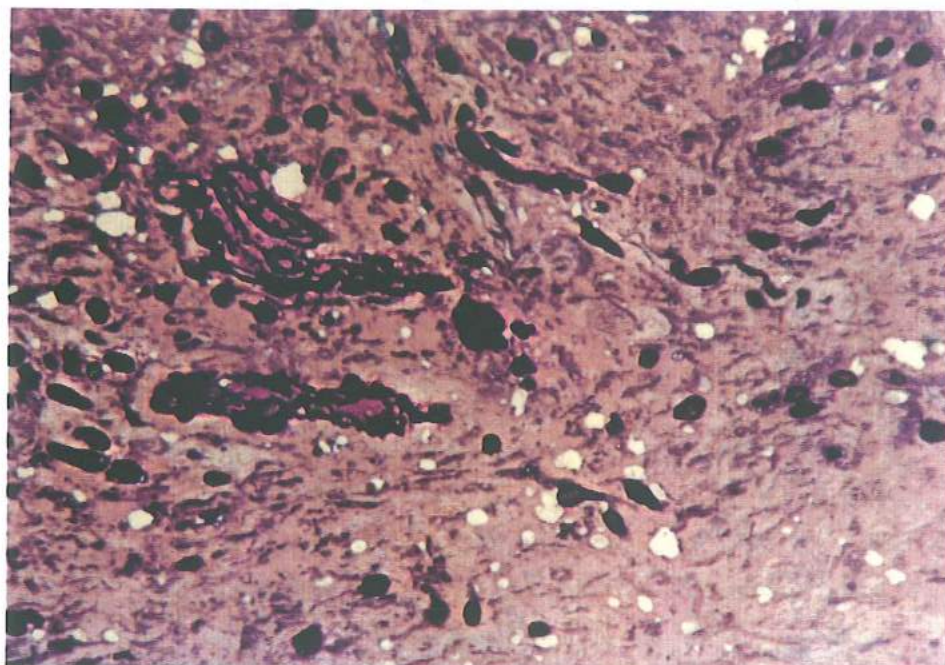
Слика 26: Набаврен ендотел, почетна дегенерација на нервите, густ колаген, вакуолизирани фиброцити, моноцит во миграција, (EM, 11440x)



Слика 27: Дегенеративни вакуоли во фиброцитите, мукополисахаридниот матрикс пращинкаст (интерстицијален едем), (EM, 10800x)



Слика 28: Почеток на хидропсна дегенерација (интрацелуларен едем), матриксот набабрен и со вакуоли, задебелен ендотел (HE, 400x)



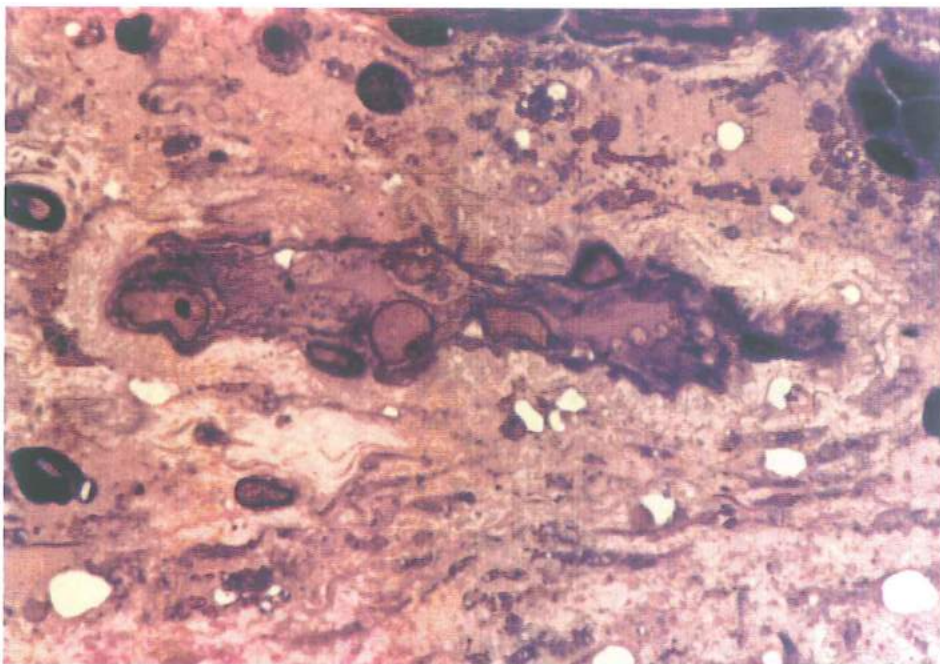
Слика 29: Почеток на хидропсна дегенерација (интрацелуларен едем), матриксот набабрен и со вакуоли, задебелен ендотел (HE, 400x)



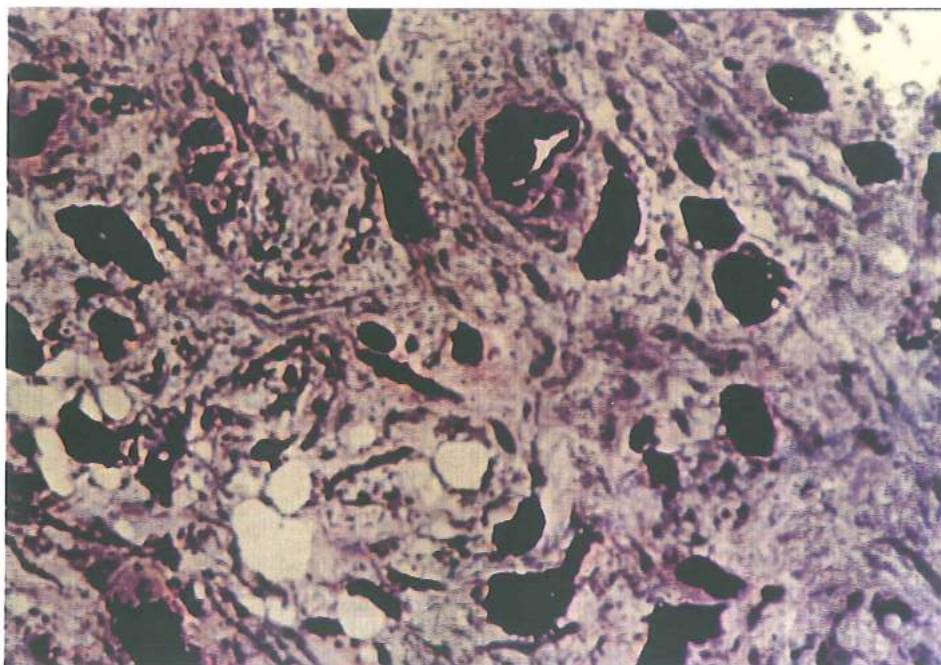
Слика 30: Капилара со активираан - задебелен ендотел, со фагоцитни гранули (комплексни липидни соединенија), намален лумен (ЕМ, 8100x)



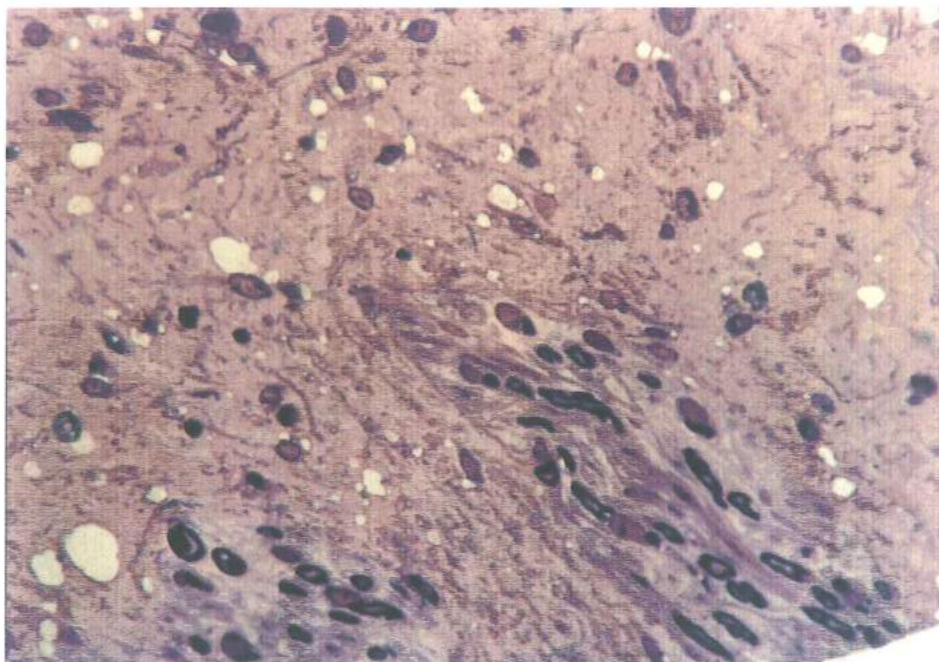
Слика 31: Артериола со задебелени ѕидови, (ендотелни клетки со фагоцитни вакуоли и перицит), околу едематозен матрикс, (ЕМ, 8100x)



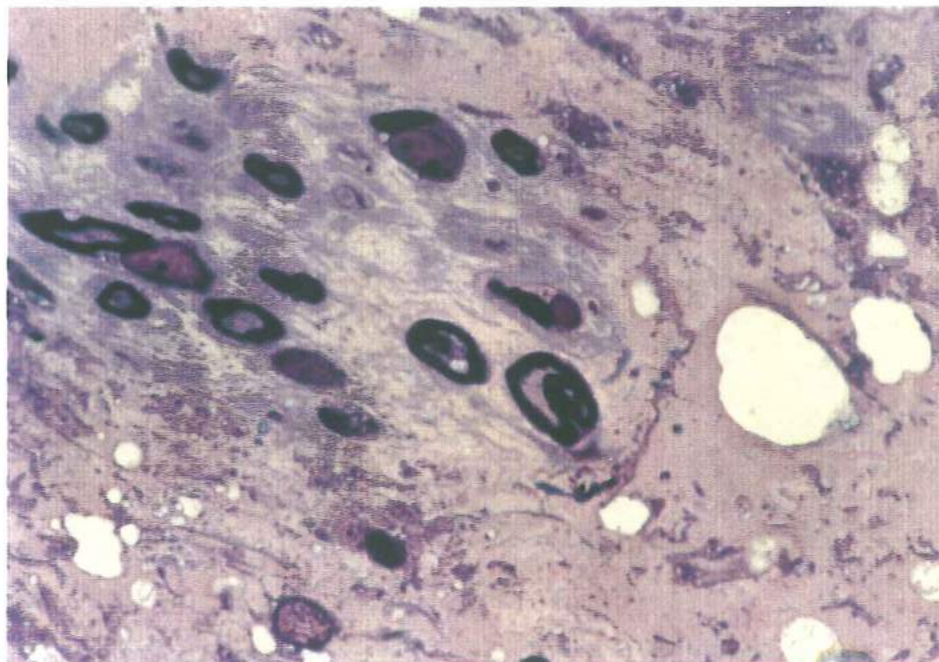
Слика 32: Задебелен ендотел - кубичен, матриксот набабрен и со вакуоли, периваскуларно нагласена колагенизација (HE, 1000x)



Слика 33: Дезориентирани и вакуолизирани одонтобласти, колагените влакна безредно поставени (HE, 1000x)



Слика 34: Вакуолизиран матрикс со неправилно распоредени колагени влакна, миелинизирани нервни снопови, (HE, 400x)



Слика 35: Миелинизирано нервно снопче, набабрен и со вакуоли матрикс, колаген неправилно распореден, (HE, 1000x)



Слика 36: Расслоена и неравномерно задебелена миелинска обвивка, аксонална дегенерација и колагенизација околу нервите, (ЕМ, 10800x)



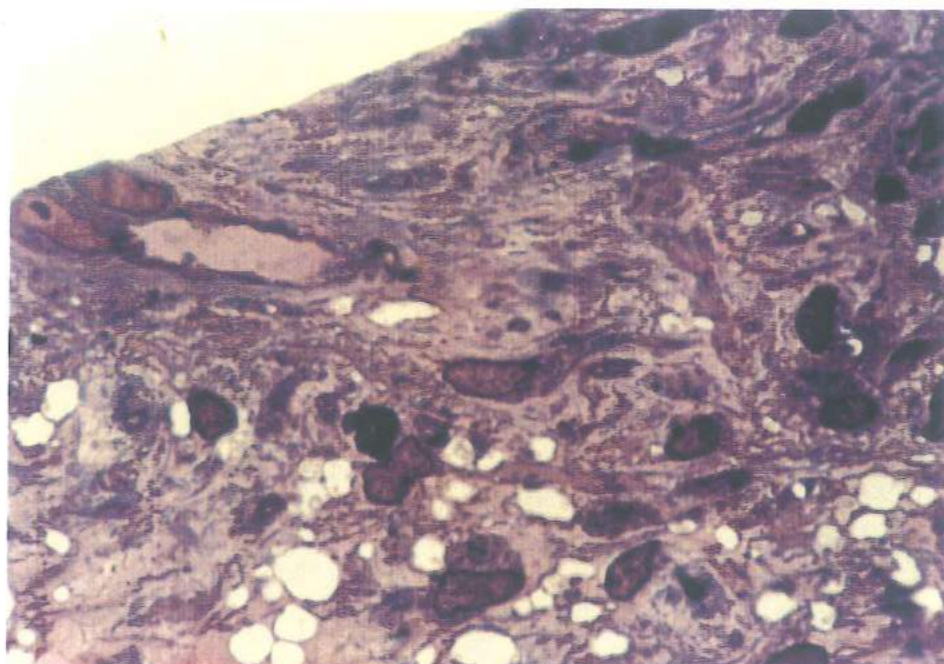
Слика 37: Аксонална дегенерација (вакуоли и ахомогеност),
расслоена и неравномерно задебелена миелинска обвивка.
(EM, 8100x)



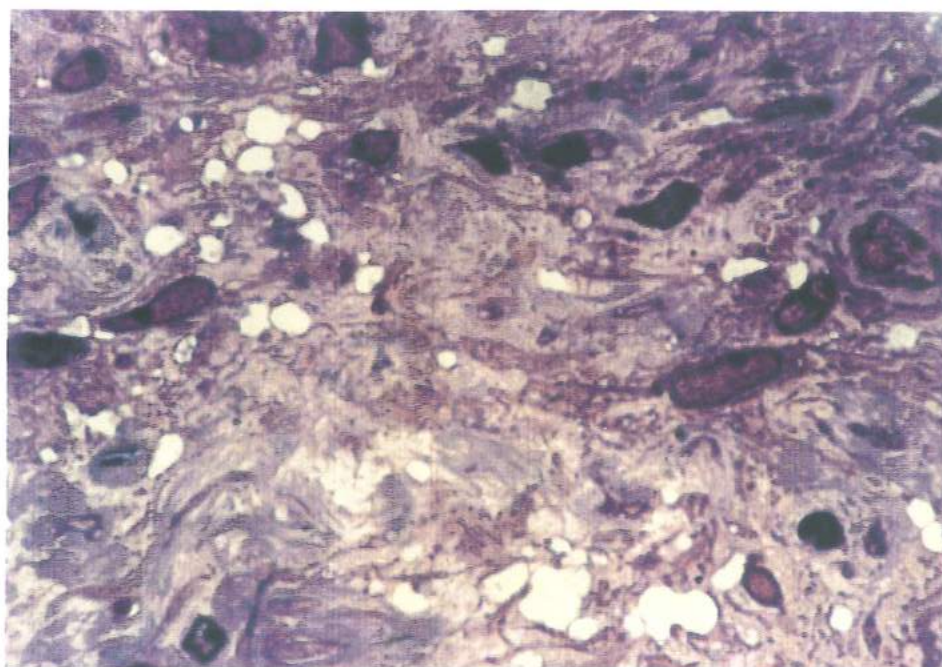
Слика 38: Фиброцит со вакуолизирана цитоплазма,
(дегенеративни и егзоцитотични вакуоли, плазма клетка со
обем ER, (EM, 10800x)



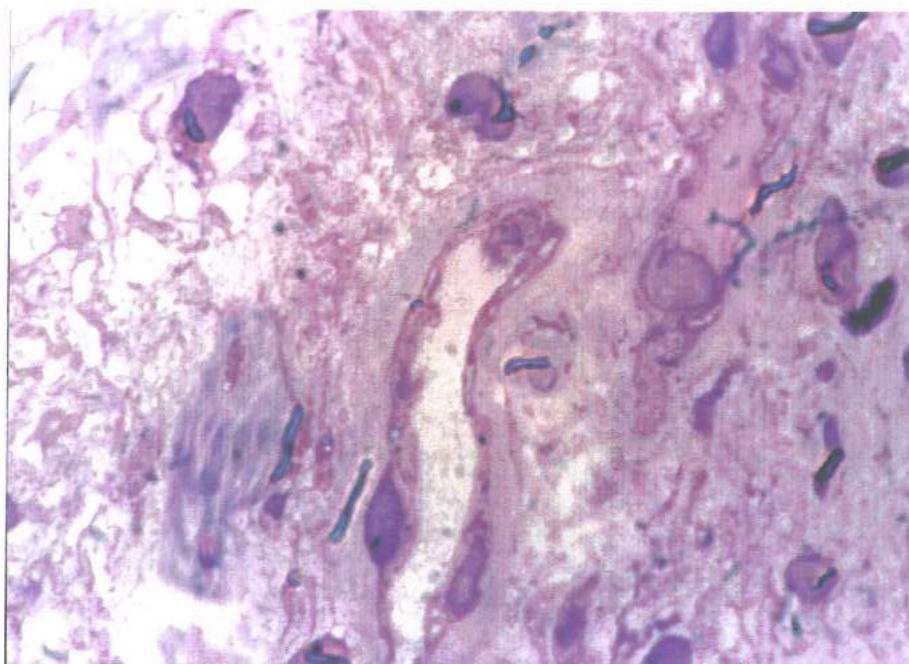
Слика 39: Моноцит во стромата, околниот мукополисахариден матрикс е разреден поради едемот, (EM, 21600x)



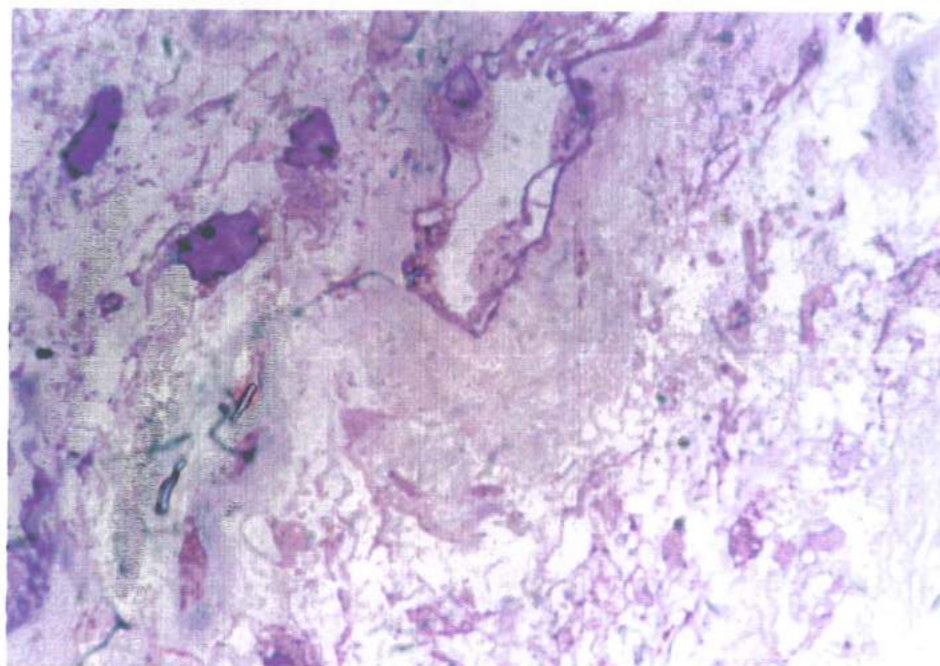
Слика 40: Задебелен ендотел, почетна периваскуларна колагенизација, воспалителни клетки со фагоцитиран материјал (HE, 1000x)



Слика 41: Безредно поставен колаген, вакуолизирани и дегенерирани фиброцити, хистиоцити со фагоцитиран материјал (HE, 1000x)



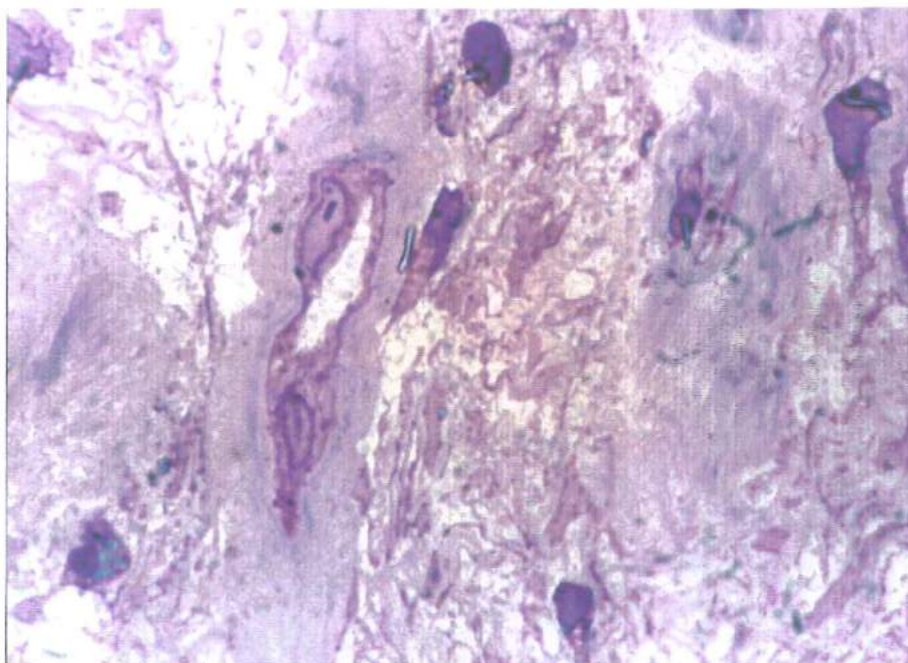
Слика 42: Задебелени ендотелни клетки со фагоцитирани липидни капки, периваскуларна хијалинизација и едем (HE, 1000x)



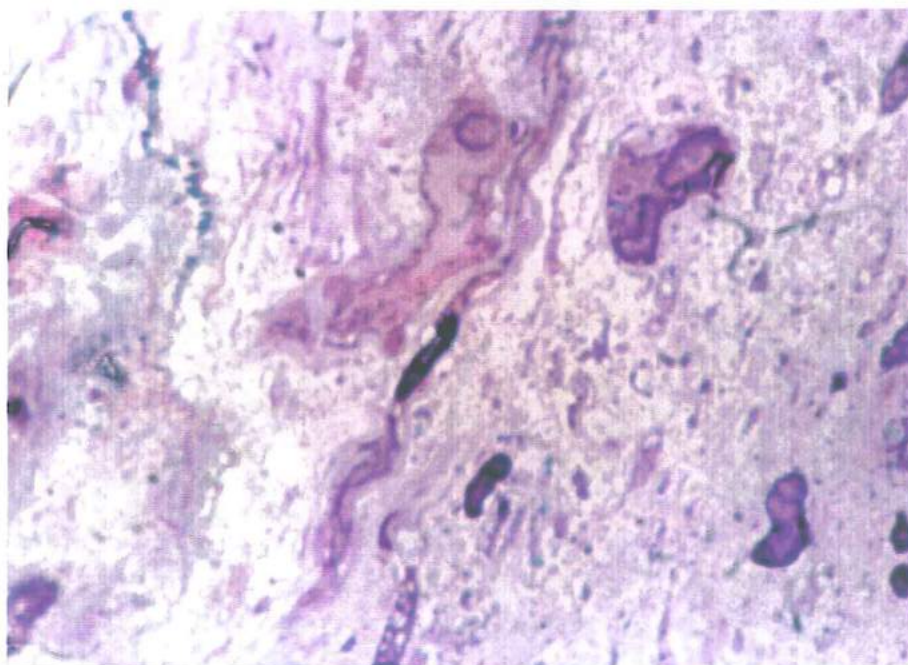
Слика 43: Задебелен ендотел, периваскуларна хијалинизација, интерстицијален едем, (HE, 1000x)



Слика 44: Хистиоцит во стромата, матриксот е едематозен и содржи дегенеративни цисти, а колагенизацијата е нагласена (ЕМ, 7436x)



Слика 45: Хистиоцити со липидни вакуоли во стромата, груби колагени влакна, назначен ендотел и периваскуларна хијалиноза (HE, 1000x)



Слика 46: Фрагментирани цитоплазматски продолжетоци со едем и вакуолна дегенерација, (HE, 1000x)



Слика 47: Дегенеративни вакуоли во стромата, расслојување на миелинот, аксонална дегенерација, колагеноза, (EM, 8580x)



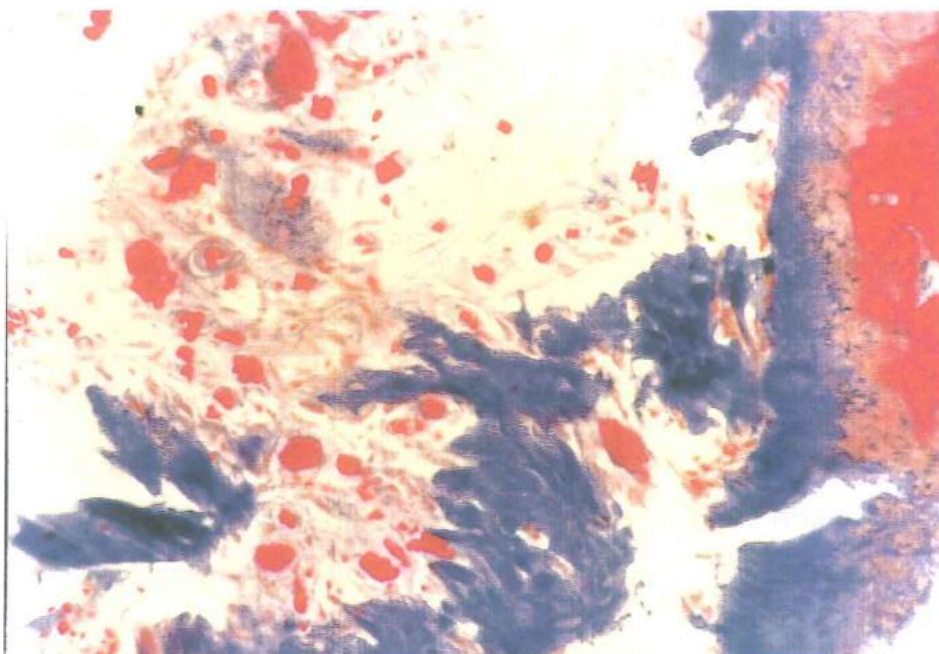
Слика 48: Задебелени ендотелни клетки со фагоцитиран
линиден материјал, интерстицијален едем, (EM, 17100x)



Слика 49: Расслојување на миелинската обвивка (демиелинизација и ремиелинизација), аксонална дегенерација, лимфоцит (ЕМ, 9724x)



Слика 50: Аксонална дегенерација (вакуоли), дегенеративно сфингомиелинско телце, расслојување на миелинот, (ЕМ, 16200x)



Слика 51: Создавање на остеоидно ткиво во регија на ресорптивната линија, дентин со Howships-ови лакуни, хиперемија, (Azan, 230x)



Слика 52: Дентин со Howships-ови лакуни, со монојадрени и големи повеќејадрени одонтокластни клетки, (HE, 300x)

ДИСКУСИЈА

Во стоматолошката практика, клиничката симптоматологија не секогаш е доволна за поставување на точна дијагноза и планирање најцелисходен терапевтски третман; факт е дека клиничкиот наод не секогаш одговара на хисто-патолошките промени во денталната пулпа. Поради тоа, современата ендодонтска наука се залага за егзактни критериуми и добивање релевантни податоци за она што се случува во денталната пулпа.

Млечната дентиција во основа ги извршува сите функции како и трајната; меѓутоа, таа поседува специфичности кои се типични за неа, а се однесуваат на млечните заби во целина, како засебна дентиција, но и на забните ткива исто така. Специфичностите главно произлегуваат од природата на млечните заби, од нивниот карактер на привремена дентиција; пулпата е со релативно краток животен век, а опфаќа неколку физиолошки стадиуми, од кои последниот е инволутивен, многу значаен за патологијата на овие заби. Пулпата на млечните заби е сврзано ткиво од ембрионален вид. Таа е центар на метаболизмот на секој заб, од аспект на биохемиските и биоелектричните функции. *Она што се случува во пулпата на млечните заби, при одредени патолошки состојби и различни етапи од нејзиниот животен циклус, има непосредно значење за клиничката пракса - при планирањето и изборот на терапевтските мерки.*

За нормално одвивање на физиолошките активности на ткивата, на пулпиното исто така, големо значење има нивната ензимологија. Ензимскиот потенцијал на секое ткиво е од основно значење за целокупната биологија на клетките: целуларниот метаболизам, синтетизирачката функција, енергетскиот

метаболизам. Распоредот и соодносот на ензимите го сочинуваат ензимскиот профил на секое ткиво, односно способноста во физиолошки услови да се создава и троши енергијата, преку што се гледа неговата функционална состојба. Во прилог на тоа е и фактот што ензимите во клетките претставуваат 90% од целокупната протеинска маса (Berkeš и Tomašević-Berkeš,¹³ Štraus⁸⁶), а и сознанијата дека, на пример, во ембрионалната фаза од одонтогенезата (кога формирањето на коренот е во тек), ензиматската активност е неколкукратно поголема во споредба со фазата на функционалниот живот - кога коренот е целосно формиран. Во фазата пак на ресорпција на коренот (инволутивна фаза на пулпата), според нашите наоди, ензиматската активност е намалена, а според Siquara-Da-Rocha и Nikolau⁸³ дури е и преполовена.

Ензимската активност е од извонредно значење за проценка на состојбата на секое ткиво, но ваквата активност кај млечните заби има уште поголемо значење. Важноста не е само од аспект на збогатување на теоретските сознанија, туку има и практично клиничко значење.

ЕНЗИМСКА АКТИВНОСТ НА ПУЛПАТА НА МЛЕЧНИТЕ ЗАБИ

Специфично значење за формирањето на заштитниот дентин (органиски матрикс и негова минерализација) од страна на пулпата, како на млечните така и на трајните заби (за коскениот ткиво исто така), има ткивно-неспецифичната алкална фосфатаза, застапена во одонтобластниот и субодонтобластниот слој. Алкалната фосфатаза иако е универзален ензим на сите ткива и организми, претставува ензим маркер на остеогената и минерализациона активност^{18, 38} на остеогените клетки - првенствено остеобластите⁷⁷. Тој провоцира локално натрупвање на ортофосфати, при што доаѓа до надминување на солубилниот производот на калциум и магнезиум фосфатите, овозможувајќи ја на тој начин калцификацијата на коскениот матрикс (Berkeš и Tomašević-Berkeš)¹³.

АЛКАЛНА ФОСФАТАЗА

Нивото на специфичната алкално-фосфатазна активност на пулпата на млечните заби во *функционалната фаза* (пред започнувањето на ресорпцијата на коренот) е високо, во просек 27 U/g, и е блиско до она кај трајните заби, (29 U/g, Svetković,²¹ Георгиев и сор.³³ 28.5 U/g). Ова секако е израз на големата синтетичка способност на пулпата. Разликите во активноста на алкалната фосфатаза во пулпата на млечните заби без ресорпција и со различен степен на ресорпција се незначителни, (кај нересорбираните заби, средната вредност изнесува 27 U/g, кај забите со започната ресорпција 24,6; а кај забите со напредната ресорпција 26 U/g), (граф. 4). Од друга страна пак, евидентна е неправилната дистрибуција на вредностите на алкално-фосфатазната активност кај забите со ист степен на ресорпција на коренот, (во однос на очекуваната дистрибуција), со големи осцилации, на што укажува големата стандардна девијација и стандардна грешка, (граф. 1, 2 и 3).

Со започнувањето на ресорпцијата на корените на млечните заби, нивото на специфичната алкално-фосфатазна активност незначително опаѓа, што корелира со редукцијата на дентиногенетската активност на самата пулпа. Меѓутоа, кај поедини заби од третата група (заби со понапреднат стадиум на ресорпција), се среќава неочекуван пораст на алкалната фосфатаза, како резултат на појавата на дисконтинуитет на токот на ресорптивниот процес. Овој дисконтинуитет се должи на повременото активирање на репараторните механизми на организмот во смисла на создавање на еден вид остеоидно ткиво (сл. 51). Во зависност од тоа дали се работи за фаза на активна ресорпција, или за фаза на репарација со остеоидно ткиво, постојат големи разлики во нивото на алкално-фосфатазната активност на пулпата, на што впрочем укажуваат високите вредности на стандардната девијација и стандардната грешка.

ЛАКТАТ ДЕХИДРОГЕНАЗА

Лактат дехидрогеназата претставува централен ензим во процесот на гликолизата (го катализира последниот стадиум - преминот на пирогроздовата во млечна киселина), односно во клеточниот енергетски метаболизам кој е од витално значење за секое ткиво, па и за пулпата.

Нивото на специфичната лактат-дехидрогеназна активност на пулпата на млечните заби во *функционалната фаза* (пред започнувањето на ресорпцијата на коренот) е релативно високо, во просек 19.5 U/g, но значајно пониско од она кај трајните заби (43 U/g, Cvetković,²¹ Георгиев и сор.³³ 27 U/g). Кај денталната пулпа доминираат изоензимите LDH 3 и LDH 4; тоа значи дека таа е способна за аеробен и анаеробен метаболизам, иако рамнотежата е поместена на кај анаеробност. Мора да се каже дека ваквиот однос на аеробен/анаеробен метаболизам (со поместување кон анаеробниот) е несфатлив за едно силно иригирано ткиво како што е денталната пулпа, (а што на пример се очекува кај ткива со инсуфициентна васкуларизација - несообразена со нивните потреби). Објаснувањето лежи во слабата диференцијација на пулпиното мезенхимно сврзено ткиво. На овие релации интересен е исто така податокот на Linde и Ljunggren⁵² дека млечните заби во однос на трајните имаат помала застапеност на LDH 4 и LDH 5, што значи поголема способност за аеробен метаболизам.

Истражувањето на специфичната лактат-дехидрогеназна активност на пулпата на млечните заби, укажува на високи вредности на истата, во споредба со некои други ткива во организмот; меѓутоа, со започнувањето на ресорпцијата, се регистрира незначително опаѓање на активноста на овој ензим. Карактеристично е тоа што вредностите на лактат-дехидрогеназната активност не покажуваат значителни варијации помеѓу пулпите на забите со различен степен на ресорпција (кај заби со нересорбирани корени 19 U/g; кај оние со почетна ресорпција 18, а кај забите со напредната ресорпција 21 U/g - граф. 5, 6 и

7). Воедно, присутна е и неправилност во дистрибуцијата на средната специфична ензимска активност кај забите со ресорпција на коренот, која наоѓа објаснување во високата стандардна девијација и стандардна грешка во поединечните испитувани групи на заби.

Со започнувањето на физиолошката ресорпција на млечните заби, настанати се значајни промени во енергетскиот метаболизам во смисла на негова депресија, што значи намалување на сите витални функции на пулпата. На оваа релација се и резултатите на Siquara-Da-Rocha и Nikolau.⁸³ Зголеменото ниво на лактат дехидрогеназата, која е мерка за големината на гликолизата, наведува на заклучок дека во фазата на ресорпција на коренот на млечниот заб, во пулпата е зголемена концентрацијата на лактати, што оди во прилог на перзистенција на анаеробни услови. Од друга страна, иако во оваа фаза на напредната ресорпција на корените се очекува намалена активност на LDH - во пулпата, напротив, таа значајно е зголемена (граф 10, $p=0,048$). Најверојатно тоа се должи на интермитентноста на ресорптивниот процес, и затоа кај оние заби каде што е во тек доминацијата на репарацијата - во смисла на создавање остеоцемент, ензимската активност е зголемена, со што се подига просекот на специфичната LDH активност.⁸³ Значајната статистичка разлика помеѓу почетната и напреднатите фази на физиолошката ресорпција, сугерира на фактот дека со започнувањето на овој процес, се намалува специфичната LDH активност - поради инволутивните промени во пулпата; од друга страна, при напреднатите стадиуми на ресорпцијата, активноста се зголемува поради потребата за синтеза на остеоидна супстанца, која привремено ќе го зацврсти коренот. Претходното треба да се земе предвид по однос на ензимите кои се важни за синтеза на минерализираните ткива (алкалната фосфатаза), како и оние кои ја овозможуваат енергетската поддршка (лактат дехидрогеназата), особено кога се верифицирани големи варијации во вредностите на AF и LDH активност, кои се и статистички потврдени (висока стандардна девијација и стандардна грешка).

КИСЕЛА ФОСФАТАЗА

Индикатор на автолитичките и воопшто деструктивните процеси во ткивата е киселата фосфатаза, чија максимална активност се остварува при $pH=5$. Складирана во лизозомите, таа е инструмент за чистење на клетката од непотребни и туѓи честички. Постојат четири изоензимски фракции, застапени во различни органи меѓу кои и во коскеното, како и во пулпиното ткиво. Во коскеното ткиво овој ензим е застапен исклучиво во остеокластите и веројатно има посебно значење за периодонциумот - поточно периодонталниот простор, за неговиот коскен ѕид. Остеокластите учествуваат во ремоделацијата на коската на овој спациум (на пример при дејството на физиолошки ортодонтски на сили преку забот), односно во ресорпцијата на истата при дејството на патолошки сили - нефизиолошко оптоварување на забот. Киселата фосфатаза која е сместена во бројните лизозоми, сведочи за големиот деминерализационен и ресорптивен потенцијал на одонтокластите и цементобластите кои се додадени на ресорпцијата.

Во денталната пулпа само клетките на главниот хистокомпатибилен комплекс (МНС) - макрофагите и дендритичните клетки (помошни клетки на нејзиниот имунолошки, одбранбен систем кои ја играат улогата на антиген презентирачки клетки^{46, 60}), поседуваат кисело-фосфатазна активност. Овој вид ензимска активност е силно изразена кај макрофагите, одговорни за иницијалниот контакт со надворешните антигени, и кои поседуваат голема фагоцитозна способност. Кисело-фосфатазната активност на фагоцитите се проектира во централните партии на пулпата. Дендритичните клетки на пулпата, како клетки на МНС, за разлика од макрофагите имаат послаба кисело-фосфатазна активност, што резултира со мала фагоцитозна способност (Ohshima⁶⁰); меѓутоа, локализацијата на дендритичните клетки - околу капиларите со големи фенестрации во одонтобластниот слој, им дава значење на клетки од имуниот систем на пулпата

кои први доаѓаат во контакт со антигените, кои во пулпиното ткиво продираат преку дентинските каналчиња. Силно изразена (како и кај макрофагите) кисело-фосфатазна активност покажуваат и најважните формативни клетки на пулпата - одонтобластите, а при ресорпција на коренот - одонтокластите.

Кисело-фосфатазната активност на пулпата на млечните заби (здрави) во времето пред да започне ресорпцијата на коренот е незначително пониска (0,15 U/g), во споредба со истата на здрави трајни заби (со завршен развиток на коренот) - 0,21 U/g (Георгиев³³), а значајно помала споредена со наодите на Svetković²¹ - (1,9 U/g).

Нашите испитувања на специфичната кисело-фосфатазна активност на пулпата кај млечните заби, покажаа дека со напредувањето на ресорпцијата на коренот, таа главно се зголемува (граф.14): кај забите каде ресорпцијата на коренот не е започната - е мала (средно изнесува 0,15 U/g); при почетната ресорпција на коренот изнесува 0,23 U/g, и 0,22 U/g кај забите со напредната ресорпција (граф. 11, 12 и 13). Разликите помеѓу групите се статистички значајни (граф. 14, $p=0,04$), посебно сигнификантни помеѓу првата и третата група (граф. 16, $p=0,01$).

Кисело-фосфатазната активност кај пулпата на млечните заби во фаза на ресорпција е зголемена, но не во тој обем како што е случај со ваквата активност при патолошки состојби на тврдите забни супстанции и пулпата на трајни заби. Од друга страна, кај трајните заби, зависно од видот на патолошката дразба има големи осцилации во кисело-фосфатазната активност на пулпата, што не е случај кај млечните заби во однос на степенот на ресорпцијата; ресорпцијата на коренот на млечните заби е всушност физиолошки процес, со крајна цел отстранување на истите и замена со трајни заби, а напреднатите стадиуми на ресорпцијата водат до иреверзибилни промени во самата пулпа, што се причина за намалување на нејзините биолошки потенцијали.

КОЛАГЕНАЗА

При процесот на физиолошка ресорпција на корените на млечните заби настанува деградирање на неорганскиот и органскиот дел на ткивата кои се ресорбираат. Додека киселата фосфатаза учествува во деградирачкиот процес на минерализираните ткива, колагеназата е ензим без кој не може да се одвива овој процес кај органските компоненти на ткивата, кои подлежат на физиолошка ресорпција. Тешко е да се расветлат факторите кои го детерминираат и подржуваат феноменот на ресорпцијата на млечните заби, иако се знае дека сврзното ткиво кое се наоѓа до кореновата површина е одговорно за деминерализација и деградација на органскиот матрикс, бидејќи продуцира колагенолитички ензими⁵⁶. Остеокластите немаат колагеназна активност, па затоа се смета дека цементобластите имаат голема улога во реализацијата на самата ресорпција од аспект на колагенолиза (Sasaki и сор.⁷⁷). Мукополисахаридазната активност во пулпиното ткиво кај млечните заби е извонредно силна во фазата на физиолошка ресорпција на корените (Alexander и сор.^{1, 2}), и тоа повеќе отколку во периодонциумот. Таа најверојатно помага во цепењето на врските на гликозаминогликаните од основната супстанца со колагенот, бидејќи се смета дека само така се дава можост на колагеназата да ја отпочне својата активност.

Колагеназата како ензим од групата матрикс-металопротеинази, е неопходна за разградба на колагенот во физиолошки услови и има доминантна улога во процесите на ремоделацијата и деструкција на нативниот колаген. Ова е од значење за пулпата, гингивата и периодонталниот лигамент. Во функција на тоа е и нејзината локализација: во фибробластите (функција усмерена кон разградување на старите колагени влакна поради нивна замена - процес на ремоделација)^{58, 89} и во неутрофилите (фагоцитоза при воспалителни процеси, посебно значајни за забната пулпа)⁶¹.

Нашите истражувања покажаа дека колагеназата во пулпата на млечните заби, во физиолошки услови е во незначително количество (0,095 U/g) и во неактивна форма, во споредба со истата на здрави трајни заби со завршен развиток на коренот (0,15 U/g - Георгиев³³). Со иницијацијата на физиолошката ресорпција на коренот на млечните заби, колагеназната активност на нивната

пулпа значајно се зголемува (0,15 U/g), а со напредувањето на ресорпцијата, таа уште повеќе расте (0,18 U/g). Со започнувањето на ресорпцијата на корените на млечните заби, нивото на специфичната колагеназна активност значајно се зголемува (граф. 20, $p=0,0069$). Нагласена е високо сигнификантната разлика на колагеназната активност помеѓу млечните заби без и со ресорпција на коренот (граф. 21, $p=0,01$), додека помеѓу забите со почетна и напредната ресорпција нема значајни разлики (граф. 22, $p>0,3$). Ова недвосмислено говори во прилог на размислувањата (Георгиев³²) дека со самото започнување на ресорптивниот процес на корените на млечните заби, настануваат длабоки и иреверзибилни промени во функциите на пулпалните клетки, со што регенераторно-репаративните можности се сведуваат на минимум. Затоа употребата на биолошки методи во терапијата на млечните заби по самиот старт на ресорптивниот процес, како и понатаму, е контраиндицирана.

ХИСТОПАТОЛОГИЈА НА ПУЛПАТА НА МЛЕЧНИТЕ ЗАБИ

Хистопатолошките наоди на денталната пулпа, во смисла на нејзината морфологија, во различни фази на ресорпција на коренот на млечните заби, се најверодостоен индикатор за нејзината биолошка и функционална состојба.

Специфичниот изглед на пулпиното ткиво, чија структура и ниво на развој придонесува да биде класифицирано помеѓу ембрионалните и растресито-сврзните ткива, е детерминиран од основните клетки на секое сврзно ткиво - фибробластите. Тие играат есенцијална улога во развојот и структурата на секој заб; во споредба со оние од другите сврзни ткива, фибробластите во пулпата се недооформени: имаат неразвиени клеточни органели - слабо развиен ендоплазматски ретикулум, митохондрии со мал број митохондријални кристи, а забележливи се и слободни рибозоми. Пулпалните фибробласти имаат значаен ензимски капацитет; основната функција им е синтеза на колагените влакна, но и нивно разградување, строго контролирано (ремоделација);^{90, 97} во физиолошки услови поседуваат фагоцитозна способност, а во патолошки услови влијаат врз миграцијата на макрофагите.

ХИСТОПАТОЛОГИЈА НА ПУЛПАТА НА МЛЕЧНИТЕ ЗАБИ ВО ФУНКЦИОНАЛНАТА ФАЗА

Нашите хистолошки испитувања на пулпата на млечните заби со незапочната ресорпцијата на корените ги потврдија сознанијата дека се работи за пулпа со сите карактеристики на ткиво во функционална фаза (една од етапите во животниот циклус на пулпата на секој млечен заб), односно фаза на полна *хистоморфолошка и функционална зрелост* (сл. 2, 3, 8 и 9). Пулпиното ткиво е проткаено со густа капиларна мрежа, што говори за солидна иригација, особено во нејзиниот коронарен дел. Забележително е присуството на голем број на крвни садови, кои во периферната регија формираат густа капиларна мрежа, како израз на потенцираните метаболни и целуларни активности. Артериските крвни садови се од редот на артериола, со тенки ѕидови во споредба со нивниот калибар, со ретки мускулни клетки спирално поставени; метартериоли со неколку ендотелни клетки со овално или збрчкано јадро, обвиени со перицити, како и капилари составени само од ендотелни клетки. Венскиот систем е без валвули, со изразено тенки ѕидови, поврзани со околното ткиво (да не колабираат⁹⁹), а венулите се најголеми пулпини крвни садови. Помеѓу ендотелните клетки видливи се пори, кои влијаат во смисла на зголемување на метаболната размена.

Одонтобластните клетки се на највисок степен на диференцијација од сите пулпални клетки (сл. 1), релативно големи, со крупни и сочни јадра, и цитоплазма богата со органели и секреторни вакуоли. Густо се поставени - во 3 до 5 слоеви, што е повпечатливо во коронарниот дел, иако според Ten Cate⁹⁰ се работи за артефакт. Субодонтобластно се поставени Weil - овиот слој (кој според Vojinović и сор.^{96, 97} претставува само плазма ексудат) и Hohl - овиот целуларен слој. Овие два слоја недостасуваат во апикалната и вратната регија. Нивното отсуство во коронарната пулпа се толкува како забрзување на дентиногенезата. Последниот слој е составен од мезенхимни клетки слични на одонтобластите, но поситни од нив, со нежна цитоплазма во вид на ѕвездовидни продолжетоци и светло и централно поставено јадро (сл. 1). Ембрионалниот изглед во ултраструктурата на овие клетки

говори дека се работи за фибробласти, за кои се смета дека во случај на потреба од забрзана дентиногенеза мигрираат кон одонтобластниот слој.

Пулпината строма е изградена од мукополисахаридни молекули и нежни фибрили, меѓу кои колагените се најбројни, секако погуби и покомпактни во коренската пулпа⁶⁶, каде ги придружуваат неуроваскуларните снопови.

Фибробластите како основни клетки - пулпоцити, имаат крупни овални или долгнавести јадра и цитоплазма во вид на елонгирани кончести продолжетоци, преку кои контактираат меѓусебно, по пат на дезмосомални врски (сл. 5). Во стромата застапени се и мезенхималните клетки, (поситни од фибробластите, а структурелно различни од хистиоцитите; поретки се, големи и периваскуларно поставени. Лимфоцитите обично се ретки (сл. 13), иако во некои регии се во поголем број.

Неуроваскуларните снопови се аксијално поставени, придружени од губи колагени влакна (во смисла на епинеуриум), со доминантна ориентација по надолжната оск⁷⁰. Во пулпата на млечните заби преовладуваат миелинизирани нервни аксони, обвиени со Schwann - ови клетки со крупно и добро пребоено јадро; додека немиелинизираниите се повеќебројни во склоп на една клетка. Во поголемите крвни садови, се набљудуваат и миелинизирани и немиелинизирани нервни влакна, почесто адренергични⁷, митохондрии, неурофиламенти, неуротубули и мазен ендоплазматски ретикулум. Во аксијалните партии, миелинизираниите нервни снопови ги опкружуваат немиелинизираниите. Во периферните делови на пулпата немиелинизираниите нервни снопови се доминантни и изолирани. Нашите хистолошки наоди укажуваат на добра кондиција на нервните влакна, поради што не можеме да се сложиме со мислењето на Hattysy и Meszaros⁴⁰ кои сугерираат дека уште на 4-5 годишна возраст во пулпата на млечните молари има иницијални регресивни промени во нервните влакна (сл. 6, 7, 10 и 11).

Во коронарниот дел, претежно аксијално, често е воочен интерстицијален едем, во форма на ситни интерцелуларни простори - ситни вакуоли, полни со едемна течност, кои го раслојуваат колагенот, но сепак клеточниот состав не е нарушен (сл. 4).

Понекогаш кај некои од овие заби (без ресорпција) се регистрираат ситни и ретки калцификати, особено во радикуларната пулпа (Георгиев³²). Нашиот наод се разликува од наодите на Kumar и сор.⁴⁹ (околу 25%), и Arys и сор.⁶ кои сметаат

дека присуството на калцификатите е нормално (кај 95% од млечните заби). Во нашите случаи калцификатите се изолирани, но според Пеева-Гюлева и Попов⁶⁵ ако се поголеми, се знак за присуство на почетни дегенеративни промени во пулпата. Ние сметаме дека и присуството на ситни и ретки калцификати зборува за почетни дегенеративни процеси во пулпата.

ХИСТОПАТОЛОГИЈА НА ПУЛПАТА НА МЛЕЧНИТЕ ЗАБИ ПРИ РЕСОРПЦИЈА

Според Seltzer и Bender⁸¹ старосните промени во пулпата се последица на склерозираноста на крвните садови (резултат на задебелувањето на интимата од калцификати и PAS - позитивни депозити). Клетките во стромата се бројно редуцирани, поради што потрошувачката на кислород е намалена, основната супстанца и водата се исто така намалени, за разлика од колагенот кој доминира.

Пулпата на интактните трајни и млечни заби, претрпува старечки промени, кои се условени од физиолошки причини, а кои иако протекуваат асимптоматски, се главна причина за намалувањето на нејзините витални реакции. Поради депозицијата на цемент и секундарен дентин во апикалната регија, или од ресорптивните процеси, доаѓа до компромитирање на васкуларизацијата.

Пулпата на млечните, многу порано отколку кај трајните заби (поради својот краток живот), може да покажува регресивни промени, потполно независно од почетокот на ресорпцијата на апексот^{20, 40, 79}. Во споредба со трајните - каде што тоа е редовна појава, само во 50% од млечните заби е забележено таложeње на секундарен дентин на предилекционите места или при кариес; и спротивно, кај некои млечни заби кавумот е целосно облитериран.^{20, 79}

Денталната пулпа е силно осетлива на надворешни влијанија и затоа е во постојана измена, особено ова се однесува на млечните заби во периодот на *физиолошка ресорпција* на корените. Се работи за долготраен процес, непрекинат со фази на застој, и периоди кога репаративната компонента

надвладува - во вид на апозиција на остеоидно ткиво^{30, 77, 82}, односно цементаидно^{45, 72, 73}. Уште Kronfeld³⁰ нагласил дека процесот на ресорпција на корените на млечните заби не е континуиран, туку интермитентен, а се класифицира во три фази: активна ресорпција, фаза на застој и фаза на репарација на коренот со формирање целуларен цемент. Поради фиброзата и присутната калцификација, промените на пулпата кај млечните заби со ресорпција на корените, личат на оние кои се присутни при старосните промени на трајните заби^{8, 32}.

Со започнувањето на физиолошката ресорпција на коренот на млечните заби, започнува и инволутивната фаза од животот на нивната пулпа. Јасна е редукцијата на клеточниот состав на стромата, со доминација на клетки со поситни и зашилени јадра (фиброцити), но се застапени и фибробластите (сл. 18-21). Нашите ставови се согласуваат со оние на Банчев и Матеева¹⁰, Constant²⁰, Георгиев³², Пеева-Гюлева⁶⁶.

Осетно е редуциран и бројот на мезенхимните клетки, кои претставуваат резервоар за сите пулпини клетки, што неизоставно сугерира во смисла на намалување на регенеративните потенцијали, согласно ставовите на Ten Cate⁹⁰. Имајќи го во предвид фактот дека по потреба од овие клетки се диференцираат одонтобласти чија функција е позната - продукција на заштитен дентин како одбрамбен бедем, јасна е последицата од нивната редукција: намалување на способноста на пулпата за одбрана по пат на формирање заштитен дентин. Со други зборови, само воспалителните клетки од типот на лимфоцити и хистиоцити ѝ даваат на стромата изглед на нормална клеточност (сл. 14, 15, 19, 21 и 25). Редукцијата на клеточниот состав на стромата кој го регистриравме кај млечните заби со започната ресорпција, недвосмислено говори дека почетокот на инволутивните промени во пулпата е поврзан со започнувањето на овој процес, иако Hattiyasy и Meszaros⁴⁰ велат дека инволутивни промени настануваат и пред започнувањето на овој процес.

Клеточниот состав не е нарушен само во квантитативна смисла туку и во квалитативна: воедно настануваат промени и во целуларната морфологија. Фиброцитите се нешто помали од фибробластите, а се одликуваат со вакуолизирана цитоплазма, која е пооскудна и содржи кратки и неправилни цистерни на ендоплазматскиот ретикулум, митохондриите се заокруглени и поретки, како впрочем и сите клеточни органели. Генерално земено фибробластите доминираат во коронарниот дел, а фиброцитите во радикуларниот. Од друга страна присутни се лимфоцити и моноцитарна популација (која е во фаза на активна миграција, сл. 22 и 26), а некаде се опсервираат и хистиоцити со присутен липофусцински пигмент (сл. 23 и 26).

Застапеноста на *интерстицијалниот едем* корелира со состојбата на основната супстанца, која е медиум низ кој се врши трофиката на клетките на забната пулпа. Секое пореметување на ова ниво неизоставно се одразува на размената на материите помеѓу крвните садови и клетките, односно постои отежнат транспорт, што директно ги загрозува клеточните елементи^{32, 35}. Тој се среќава изразен само фокално во вид на ситни едематозни вакуоли, или во вид на поголеми шуплини (сл. 14, 15, 18 и 19). Мора да се нагласи дека едемот секогаш е поизразен во аксијалните партии на коронарната пулпа (сл. 18 - 21), а постои силна асоцијација помеѓу застапеноста на интерстицијалниот едем од една, и степенот на ресорпција на корените од друга страна (Георгиев³²). Онаму каде што едемот е средно или силно застапен - а тоа е поизразено во коронарниот дел, колагените влакна се деполимеризирани, раслоени и фрагментирани. Во некои регии на пулпата, колагените влакна се распоредени неправилно и нивниот број е зголемен, така што може да се зборува за фиброза (сл. 22 - 24).

Колагената компонента е силно изразена, особено околу неуроваскуларните снопови. Поради редуцијата на клеточниот состав во пулпата на млечните заби со започната ресорпција, се има впечаток дека колагените влакна доминираат во стромата, со изглед на средно до силно изразена фиброза, особено периваскуларно (сл. 22 - 24). При настапувањето на дегенеративните процеси, настанува нарушување на рамнотежата помеѓу продукцијата и деструкцијата на колагенот и доаѓа до акумулација на преголеми количества колаген во цитоплазмата на фиброцитите. Ten Cate⁹⁰ смета дека ако се исклучи периодот на формирањето на забот и неговиот корен, нивото на колагеногенеза

не се менува значајно, иако тоа така изгледа, од аспект на тоа што бројот на клетките во пулпата кај 70 - годишен траен заб е половина од 20 - годишен. Значи кај старосните промени не се работи за никаква фиброза, туку само за редукција на клетките, па затоа изгледа дека доминираат колагените снопови. Зголемената отпорност на пулпата кон протеолитични ензими, се објаснува со умножувањето на врските во самите колагени влакна, со напредувањето на возраста⁹⁰. Сметаме дека кај млечните заби во фаза на ресорпција, се работи за слична состојба, бидејќи нивниот век е краток и пулпиното ткиво доживува прерана старост.

Вакуоларноста е силно застапена, дури некаде се забележуваат поголеми шуплини (најверојатно настанати со конфлуирање), создавајќи впечаток на цистичност предизвикана од едемната течност, во смисла на вакуолна - хидропсна дегенерација, која ги сепарира клетките (сл. 22 - 25). Тоа се должи на присутниот едем во основната мукополисахаридна супстанца, кој во одредени регии е силно изразен, така што таа не е веќе хомогена, но е разредена поради ретракцијата на околниот колаген и едемот (сл. 20, 23 и 24). Ова неизоставно се одразува на размената на материите помеѓу крвните садови и клетките, односно постои отежнат транспорт, што директно ги загрозува клеточните елементи, а е од голема важност за виталноста на пулпата.

Инервацијата е многу важна во трофиката на секое ткиво. Иако со оптички микроскоп нервните влакна не покажуваат патолошки промени (Георгиев³²), нашите испитувања сугерираат дека во пулпата на млечните заби со започната ресорпција тие се присутни, што има негативни реперкусии за ткивото. Со поголеми зголемувања, немиелинизираните нервни влакна покажуваат нарушување на хомогеноста на аксоплазмалната структура. Миелинизираните, покрај дегенерацијата и скврчувањето на аксонот, имаат деформации и почетно раслојување на миелинот од типот на ламеларни осмиофилни телца, во форма на сфингомиелински фигури, настанати со формирање на вакуоли полни со беструктурен и слабо гранулиран материјал (сл. 23 и 26), што е во согласност на наодите на Hattayasi и sor.⁴⁰ Цитоплазмата на Schwann-овите клетки е

редуцирана, за разлика од јадрото кое е порезистентно кон овие промени, иако некаде клетките комплетно се деструирани и нераспознатливи.

Крвните садови во пулпата на млечните заби во фазата на ресорпција покажуваат хиперемија, која со патохистолошки анализи не може да се диференцира дали е од активен тип, или пасивен - во вид на стаза, иако за очекување е таа да биде од вториот тип. Се забележуваат калцификати лоцирани покрај крвните садови (сл. 25), а поретко и во самиот ѕид на артериолите. Промените на ендотелот на крвните садови го следат прогредирањето на ресорпцијата и се значаен индикатор за здравјето на пулпата и нејзините репараторни потенцијали.

Со напредувањето на ресорптивниот процес на коренот на забот, *ендотелните клетки* на крвните садови (способни за фагоцитоза²⁷), исто така претрпуваат дегенеративни промени. Тие набабруваат и се вакуолизираат, најверојатно поради микропиноцитозна активност (ингестија на липоидни материи во форма на капки, сл. 22, 23 и 26). Како резултат на тоа, нивниот ѕид се задебелува, а луменот се намалува. Стеснувањето на луменот на крвните садови повлекува намалена иригација и трофика на ткивото, што негативно се одразува на ткивните компоненти кои се носители на репараторните процеси на пулпата. Во таа смисла, посебно осетливи на нарушувањето на трофиката се *одонтобластите* - највисоко диференцираните и многу значајни клетки во денталната пулпа. Тие претрпуваат оштетувања (нарушување на нивната стратифицираност и поларизираност, сл. 14 - 17, некогаш губење и на Weil - овиот субодонтобластен слој, редукција во дебелината на предентинот, натрупување на комплексни масти во фаголизозомални гранули во одонтобластните клетки во форма на сфингомиелински фигури, со тенденција да поминат во липофусцински телца, а липидни микровезикули има и субодонтобластно, сл. 16 и 17), кои придонесуваат за опаѓањето на одбрамбената способност на пулпата. Ослабната е нивната синтетичка функција - продукцијата на секундарен и терциерен дентин, како најзначаен израз на репараторниот потенцијал на денталната пулпа.

Во пулпата на млечните заби често се наоѓаат калцификати (ситни и ретки или пак чести). Во ретки случаи постои енормна продукција на калцифицирано

ткиво, кое може дури и во потполност да ја облитерира пулпината комора. Нашето проследување на млечните заби со почетна ресорпција покажа дека кај 5% од истите, пулпата е тотално калцифицирана односно облитерирана. Појавата на калцификатите како израз на дегенеративни процеси во пулпата, (барем најчесто така се толкува нивното присуство), не е исклучиво поврзана со ресорптивниот процес кај млечните заби, бидејќи истите се среќаваат и пред започнувањето на овој процес.

Колку ресорптивниот процес на коренот на млечните заби во фаза на физиолошка ресорпција е во понапредната фаза, толку и интензитетот на регресивните и дегенеративните промени во пулпата се очекува да бидат поголеми, со реперкусија на нејзината репараторна моќ. Тие очекувања се поклопуваат со нашите наоди: кај пулпата на млечни заби со напредната физиолошка ресорпција на коренот, присутни се понагласени дегенеративно-цистични промени во пулпиното ткиво, во смисла на изразена едематозно-вакуолна, односно хидропсна дегенерација (сл. 28, 29 и 44). Мукополисахаридниот матрикс е комплетно набабрен и разреден - знак за едематозни промени на *интерстициумот*, кои прогредираат до вакуоли (сл. 27 - 29, 34, 35, 38 и 44). Тие се во вид на проширени лимфни садови на поголем простор, дифузно распоредени во целата пулпа, (како пчелино саќе или пак во вид на крупни каверни)^{19, 32, 85}. Поголемата нагласеност на едемот во напреднатите фази на ресорпција, значи и полош метаболизам во пулпиното ткиво: трофиката на клетките се одвива потешко (хранливите материи и кислородот имаат отежнат пат за дифузија до клетките), а и елиминацијата на метаболните - нуспродукти е исто така отежната.

Деструктивните промени на *колагените влакна* се исто така поизразени (раслојување - најверојатно поради едемот, но и разградување на колагените снопови^{32, 35}). Онаму каде што едемот е средно или силно застапен - а тоа е поизразено во коронарниот дел, колагените влакна се деполимеризирани, раслоени и фрагментирани што кореспондира со јачината на интерстицијалниот едем. Во некои регии пак, поради намалениот број на клетките во пулпината строма, како резултат на пореметената трофика, се има впечаток дека

количината на колагените влакна е зголемена (груби, неправилно распоредени во дебели снопови), што потсетува на фиброза (сл. 44)⁸.

Во напреднатата фаза на ресорпција, *фиброцитите*, како и другите стромални клетки се бројно редуцирани; преостанатите фиброцитни клетки покажуваат вакуолна и масна дегенерација, нагласено скврчување, или се фрагментирани. На внатрешниот дел на клеточната мембрана, видливо е присуството на пиноцитозни вакуоли, а Golgi апаратот, митохондриите и другите органели се атрофирани. Скврчените фиброцити имаат тесен слој цитоплазма, без органели и тенки продолжетоци, додека јадрениот хроматин е со голема густина (сл. 27, 38, 40 и 46). Нашите размислувања се во прилог дека распаѓањето на фиброцитите е последица на притисокот од интерстицијалниот едем, или неможноста за регенерација на клеточната мембрана. Ова толкување се совпаѓа со мислењето на Hattiyasy и сор.⁴¹

И промените на одонтобластите се уште поизразени (вакуолизирани, хаотично распоредени и астенични, со хаотична поларизација и стратификација; евидентна е редукцијата по однос на нивниот број - застапени се само еден до два слоја, а јадрата им се збрчкани и со остри агли (кариопикноза, сл. 31 и 33). Поради тоа, до израз доаѓаат едемот и вакуолизираноста на матриксот, како и безредно поставените дебели колагени влакна помеѓу преостанатите одонтобласти. Во некои регии, одонтобластите се лизирани, или перзистираат само како еден ред ниски или плочести клетки со мали и пикнотични јадра, а во близина на ресорптивната линија, нивното отсуство е комплетно (сл. 51 и 52) и не се регистрира предентин. Во такви услови репараторно - регенераторниот потенцијал на денталната пулпа е сведен на нула, бидејќи нема синтеза на секундарен и терциерен дентин.

Немиелинизираните *нервни влакна* исто така покажуваат дегенеративни промени во смисла на силна аксонална дегенерација (сл. 34 - 37, 47, 49 и 50). Во нервните снопови, густината на мукополисахаридниот матрикс на некои места е помала, што сугерира на едематозно - вакуолни промени, под чиј притисок најверојатно настанува атрофија на аксоните.

Кај миелинизираните нервни влакна обвивката е силно раслоена и демиелинизирана, а се забележуваат деформации во вид на ламеларни осмиофилни телца, во форма на сфингомиелински фигури, со неправилни задебелувања (сл. 47, 49 и 50); овие промени се слични како при хроничните

пулпити.⁶⁷ Постои лонгитудинално скврчување на миелинските влакна, така што нивниот дијаметар е зголемен и формираат интерламеларни пукнатини. Schwann-овите клетки се дегенерирани, со релативно зачувани јадра, за разлика од цитоплазмата, на која директно инсерираат колагени влакна, а зголемената колагенизација е изразена и ендонеурално. Сметаме дека дегенеративниот процес започнува од Schwann-овите клетки, кои бројно се редуцирани, а некаде и комплетно деструирани и нераспознатливи. *Ако се има предвид дека овие клетки го изолираат и заштитуваат аксонот од сите влијанија на околината, јасно е зошто аксоните се најиздржливи и најдоцна пропаѓаат, при напреднатите фази на ресорпција на коренот.*

Како резултат на промените во крвните садови (јасно задебелени сидови поради набабрениот ендотел, конгестијата на капиларите и вакуолната дегенерација субендотелно - како последица на присутниот едем, сл. 30 - 32 и 38), уште повеќе е отежната трофиката на пулпиното ткиво.

Во пулпата кај млечните заби со напредната физиолошка ресорпција, во споредба со претходниот стадиум (почетна ресорпција), како израз на дегенеративните процеси, поретко се присутни калцификати (ситни и ретки, а понекогаш и покрупни). Кај 2,5% млечни заби од оваа група постои енормна продукција на калцифицирано ткиво, кое во потполност ја облитерира пулпината комора (пулпата е тотално калцифицирана).

При напредната ресорпција на корените на млечните заби, се забележуваат значително поизразени воспалителни промени, локализирани во одделни партии на пулпата, во вид на инфилтрација со *воспалителни клетки* (понагласено радикуларно, сл. 38 - 40). Има случаи каде воспалението е присутно и субодонтобластно, што е во согласност со констатацијата на Levin⁵⁰ дека одонтобластите можат да продуцираат проинфламаторни медијатори, кои ги регрутираат неутрофилите.

На внатрешната страна на дентинот на коренот во ресорпција (на местото на ресорптивната линија), се гледаат Howships-ови лакуни со присутни *повеќејадрени* гигантски клетки - *остеокласти* (сл. 52), кои се нарекуваат *одонтокласти*. Покрај нив, поретко се гледаат и монојадрени одонтокластни

клетки (наликуваат на моноцити), но со многу послаба продукција на кисела фосфатаза, поради што нивната деминерализациона моќ е помала отколку кај полијадрените одонтокласти.

Одонтокластите се главните клетки кои ја продуцираат киселата фосфатаза (директно учество во зголемувањето на кисело-фосфатазната активност на пулпата), одговорна за ресорптивниот процес на корените на млечните заби. Одонтокластите се активираат само при контакт со минерализирано ткиво. Кога одонтокластот ќе стапи во контакт со забната површина, на таа страна на клеточната мембрана се формира систем од ситни каналчиња кои ѝ даваат четкаст изглед и во кои се набљудуваат кристали (Furseth³⁰). Sahara и сор.⁷⁵ сметаат дека одонтокластите се диференцираат од моноклеарни клетки со тартарат-резистентна кисело-фосфатазна активност, кои потекнуваат од прогениторни клетки од циркулацијата. Kannagi и сор.⁴⁶ сметаат дека имуно-позитивните клетки во коронарната пулпа придонесуваат во процесите на диференцијација и активација на одонтокластите, како и цементобластоидните клетки.

Денталната пулпа логично учествува во сите процеси поврзани со развојот и функционирањето на млечните заби. Меѓутоа, дали пулпата учествува и во процесот на физиолошката ресорпција на корените или не, сеуште се дискутира; мислењата на истражувачите се поделени. Повеќето, (20, 43, 71, 74, 78, 79, 84) мислат дека таа не е вклучена во оваа важна фаза од животниот циклус на млечните заби, а некои од нив сметаат дека нејзината улога во ресорпцијата на корените е минимална (одговорна само за интерната ресорпција, Furseth³⁰), чиј краен ефект е отфрлањето на млечниот заб.

Нашите истражувања ни даваат за право да истакнеме дека пулпата на млечните заби активно учествува во ресорпцијата на коренот. Ваквиот наш став се совпаѓа со мислењето на Liao-Chang,⁵¹ Пеева-Гюлева и Попов⁶⁵ и Wedenberg-Zetterqvist,⁹⁸ според кое, ресорпцијата на секундарниот дентин на пулпалната страна во физиолошки услови, говори во прилог на активното учество на пулпата во тој период.

ЗАКЛУЧОЦИ

Сумирајќи ги резултатите од реализираните биохемиско-ензиматски и хисто-патолошки испитувања, кои имаа за цел да се проучи регенераторно - репараторната способност на пулпата кај млечните заби во фаза на физиолошка ресорпција на корените, може да се заклучи следното:

1. Со започнувањето на физиолошката ресорпција на корените, пулпата на млечните заби инволуира, а нејзината целокупна активност постепено се намалува.
2. Во тек на ресорпцијата, специфичната ензимска активност на пулпата на млечните заби, која е нешто пониска отколку кај трајните, опаѓа; особено водечките ензими во енергетскиот и функционалниот метаболизам: лактат дехидрогеназа и алкална фосфатаза.
3. Во услови на напредната физиолошка ресорпција (поради нејзината дисконтинуираност), во периодите кога доминира репараторната компонента (создавање на остеоидно ткиво периапикално), пулпината лактат дехидрогеназа и алкална фосфатаза ја зголемуваат својата активност.
4. Ензимите кисела фосфатаза и колагеназа, чие присуство асоцира на деминерализациони и деструктивни промени на пулпиното ткиво, во нормални услови се со занемарливи вредности, но со почетокот и напредувањето на физиолошката ресорпција, значајно ја зголемуваат својата концентрација.

5. Пулпата на млечните заби во фаза на физиолошка ресорпција на корените покажува патохистолошки промени од регресивно - дегенеративен тип: интерстицијален едем, дегенеративни промени на одонтобластите, фибробластите и нервните влакна, деструктивни промени на колагените влакна, калцификати во пулпата, воспалителен инфилтрат и задебелување на ендотелот на крвните садови.

6. Добиените резултати од реализираните истражувања во склоп на оваа дисертација, укажуваат на *реалната ензимо-хисто-физиолошка состојба* на пулпата на млечните заби; за нејзините регенераторно - репараторни можности. Ова има клиничко значење - добиена е научно-потврдена основа за изградување на доктринарен став: во случај на длабока кариозна лезија или заболување на пулпата кај млечни заби чии корени се во фаза на ресорпција, биолошките методи се неефикасни и според тоа контраиндицирани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexander S, Swerdloff M, Caputo L. Dental pulp mucopolysaccharidase: identification and role in tooth resorption. *J Dent Res* 1980; 59(8):1404-08.
2. Alexander S, Swerdloff M. Mucopolysaccharidase and glycosaminoglycan content in traumatized resorbing deciduous teeth. *J Dent Res* 1980; 59(5):766-70.
3. Amerongen J, Lemmens I, Tonino G. Immunofluorescent localization and extractability of fibronectin in human dental pulp. *Arch Oral Biol* 1984; 29(2):93-99.
4. Anđić J. Osnovi oralne fiziologije i biohemije. Beograd: Naučna knjiga, 1981.
5. Appel W. Collagenases, in: *Methods of enzymatic analysis*. Bergmeyer H. Volume 2. 2nd English edition, translated from the 3rd German edition. Verlag Chemie Weinheim. New York, San Francisco, London: Academic press inc, 1974: 1058-1063.
6. Arys A, Philippart C, Dourov N. Microradiography and light microscopy of mineralization in the pulp of undemineralized human primary molars. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(2):49-53.
7. Avery J. Repair potential of the pulp. *J Endodon* 1981; 7(5):205-12.
8. Avery J. Structural elements of the young normal human pulp. *J Oral Surg* 1971; 32(1):113-25.
9. Бајрактарова Б. Развитие, алвеоарна и клиничка ерупција на трајните заби кај децата од централното подрачје на СР Македонија. (дисертација), Скопје: Стоматолошки факултет, 1988.

10. Банчев М, Матеева Х. Хистогенеза, морфологија и физиологија на зъбите у децата. Софија: Медицина и физкултура, 1980.
11. Bergmeyer U.H. Methods of enzymatic analysis. Volume 1. 2nd English edition, translated from the 3rd German edition. Verlag Chemie Weinheim. New York, San Francisco, London: Academic press inc, 1974.
12. Bergmeyer U.H. Methods of enzymatic analysis. Volume 2. 2nd English edition, translated from the 3rd German edition. Verlag Chemie Weinheim. New York, San Francisco, London: Academic press inc, 1974.
13. Berkeš I, Tomanović – Berkeš P. Opšta i medicinska enzimologija. Beograd, Zagreb: Medicinska knjiga, 1975.
14. Biesterfeld R, Taintor J, Marsh C. The significance of alterations of pulpal respiration (a review of literature). J Oral Path 1979; (8):129-139.
15. Biochemica. MERCK, 1984.
16. Binus W, Walther G, Stiefel A. Die retikuläre atrophie der zahnpulpa. Ein artefakt oder patomorphologische realität? Zahn Mund Kieferheilkd 1988; 76(4):393-98.
17. Bjorndal L, Thylstrup A. A comparative histologic study of the pulp-dentinal interface in undemineralized and demineralized tooth section. Acta Odontol Scand 1994; 52:198-202.
18. Breaudiere J-P, Spillman T. Alkaline phosphatases, in: Methods of enzymatic analysis. 3rd ed. Vol. IV, Enzymes 2: Esterases, glycosidases, lyases, ligases. Bergmeyer H.(ed). Weinheim, Deerfield Beach, Florida, Basel 1988: 75-92.
19. Chen H S. [Histological study of the change of pulp tissue during shedding of the deciduous tooth]. Kao Hsiung I Hsuen Ko Hsuen Tsa Chin 1992; 8(2):96-107.
20. Constant D. Déterminisme de l' anatomie pulpaire des dents temporaires: Phénomène physiologique de développement général où particulier. Rev Odonto-Stomatol Midi Fr 1985; 43(4):175-78.
21. Cvetković N. Funkcionalna procena zubne pulpe kod nekih patoloških stanja sagledana kroz enzimsku aktivnost njenih enzima. (disertacija) Beograd: Stomatološki fakultet, 1981.

22. Цветковиќ Н, Хрисохо Р, Груев Т. Ензимски потенцијал на забната пулпа. Макед Стоматол Прегл 1983; 7(1-2):5-8.
23. Dard M, Kerebel LM, Kerebel B. A transmission electron microscope study of fibroblasts changes in human deciduous tooth pulp. Arch Oral Biol 1989; 34(4):223-28.
24. Dard M, Kerebel B, Orly I, Kerebel LM. Transmission electron microscopy of the morphological relationship between fibroblasts and pulp calcifications in temporary teeth. J Oral Pathol 1988; 17:124-8.
25. De Carlo AA, Windsor LJ, Bodden MK, Harber GJ, Birkedal-Hansen B, Birkedal-Hansen H. Activation and novel processing of matrix metalloproteinases by a thiol-proteinase from the oral anaerobe *Porphyromonas gingivalis*. J Dent Res 1997; 76(6):1260-1270.
26. Димкова-Матовска Љ. Патолошка дентална ресорпција. Скопје, Македонска книга, 1984.
27. Ekblom A, Hansson P. A thin-section and freeze-fracture study of the pulp blood vessels in feline and human teeth. Arch Oral Biol 1984; 29(6):413-24.
28. Farnoush A. Mast cells in human dental pulp. J Endod 1984; 10(6):250-52.
29. Fox A, Heeley J. Histological study of pulps of human primary teeth. Arch Oral Biol 1980; 25:103-10.
30. Furseth R. The resorption processes of human deciduous teeth studied by light microscopy, microradiography and electron microscopy. Arch Oral Biol 1968; 13:417-31.
31. Гемонов В, Кутвицкая С, Блохина М. Изменение активности сукцинат- и лактатдегидрогеназы в пульпе зубов в условиях чувствительной денервации. Стоматология (М) 1987; 66(4):8-10.
32. Георгиев З. Патохистолошки промени во пулпата на млечните заби во фаза на ресорпција. (магистерски труд) Скопје: Стоматолошки факултет, 1992.
33. Георгиев З, Бајрактарова Б, Сотировска-Ивковска А, Богданова М, Цековска С, Ковачевска И, Димовска Ц. Компаративна студија на ензимскиот

- потенцијал на пулпата кај млечни и трајни заби. 2 конгрес на стоматолозите од Македонија (Зборник на апстракти). Охрид: Здружение на стоматолозите од Македонија, 1998, 14.
34. Георгиев З, Царчев М, Ковачевска И, Нечева Љ. Радикуларна дентална ресорпција. Макед Стоматол Прегл 1994; 18(3-4):144-47.
 35. Георгиев З, Цветковски П, Нечева Љ, Оровчанец Н, Сотировска А, Ковачевска И. Промените во пулпата на млечните заби во фаза на ресорпција. Макед Стоматол Прегл 1992; 16(1):23-29.
 36. Goseki M, Oida S, Nifuji A, Sasaki S. Properties of alkaline phosphatase of the human dental pulp. J Dent Res 1990; 69(3):909-12.
 37. Goseki M, Oida S, Takeda K, Ogata Y, Imura T, Maruoka Y, Sasaki S. Identification of bone-type alkaline phosphatase mRNA from human periodontal ligament cells. J Dent Res 1995; 74(1):319-22.
 38. Goseki-Sone M, Imura T, Takeda K, Nifuji A, Ogata Y, Yanagishita M, Oida S. Expression of mRNA encoding tissue-nonspecific alkaline phosphatase in human dental tissues. Calcif Tissue Int 1999; 64(2):160-62.
 39. Hasselgren G. Alkaline phosphatase in developing teeth and bone of macaque monkey. Acta Odontol Scand 1978; 36:143-48.
 40. Hattasy D, Guba-Meszaros M. [Initial axonal degeneration in the pulp of deciduous teeth]. Z Mikrosk Anat Forsch 1978; 92(3):431-38.
 41. Hattasy D, Elemer G, Molnar E. Uber die ultrastruktur der pulpa "alterer" milchmolaren. Dtsch Zahnarztl 1973; 28:940-49.
 42. Heinrich R, Kneist S, Kunzel W. Zur grenze der reparationsleistung der milchzahnpulpa. Zahn Mund Kieferheilkd 1988; 76:14-21.
 43. Hidasi G, Csiba A. Histologische untersuchung der in resorption befindlichen milchzahne. Sanderdruck aus Zahnarztl 1970; 79(11): 473-78.
 44. Iijima K, Ando K, Kishi M, Nakashizuka T, Hayakawa T. Collagenase activity in human saliva. J Dent res 1983; 62(6):709-12.

45. Ishikura Y. [A study of root resorption of deciduous teeth in dogs. Influence of successional tooth germ and occlusal force]. *Shoni Shikagaku Zassi* 1991; 29(1): 102-29.
46. Kannari N, Ohshima H, Maeda T, Noda T, Takano Y. Class II MHC antigen-expressing cells in the pulp tissue of human deciduous teeth prior to shedding. *Arch Histol Cytol* 1998; 61(1):1-15.
47. Kishi J, Iijima K, Hayakawa T. Dental pulp collagenase: initial demonstration and characterization. *Biochem Biophys Res Comm* 1979; 86(1):27-31.
48. Koling A, Rask-Andersen H. Membrane junctions in the subodontoblastic region. *Acta Odontol Scand* 1983; 41:99-109.
49. Kumar S, Mathur RM, Chandra S, Jaiswal JN. Pulp calcifications in primary teeth. *J Pedodon* 1990; 14(2):93-6.
50. Levin LG, Rudd A, Bletsa A, Reisner H. Expression of IL-8 by cells of the odontoblast layer in vitro. *Eur J Oral Sci* 1999; 107(2):131-37.
51. Liao SC, Chang HP. [The study of root resorption of human deciduous teeth. Histological observation by light microscope]. *Kao Hsiung I Hsuen Ko Hsuen Tsa Chin* 1990; 6(2): 88-89.
52. Linde A, Ljunggren A. Lactate dehydrogenase isoenzyme patterns of human dental pulp. *J Dent Res* 1970; 49:1469-72.
53. Majkić - Singh N. *Klinička enzimologija*. Beograd: Praktikum, 1993.
54. Матовска Љ, Стојановски Ј, Петрушевска М. Калцифицирана метаморфоза на забната пулпа. *Макед Стоматол Прегл* 1985; 9(1-2):23-27.
55. Messelt E, Skogedal O, Eriksen H. Lactate dehydrogenase (LDH) isoenzyme pattern in normal and inflamed human dental pulp. *Acta Odontol Scand* 1978; 36(6):345-48.
56. Morita H, Yamashiya H, Shimizu M, Sasaki S. The collagenolytic activity during root resorption of bovine deciduous tooth. *Arch Oral Biol* 1970; 15:503-08.
57. Morse D. Age-related changes of the dental pulp complex and their relationship to systemic aging. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72:721-45.

58. Moss D. Acid phosphatases, in: Methods of enzymatic analysis, 3rd ed. Vol. IV, Enzymes 2: Esterases, glycosidases, lyases, ligases. Bergmeyer H.(ed). Weinheim, Deerfield Beach, Florida, Basel 1988: 92-105.
59. Obersztyn A. Experimental investigation of factors causing resorption of deciduous teeth. J Dent Res 1963; 42(2):660-74.
60. Ohshima H, Maeda T, Takano Y. Subpopulation of class II MHC antigen-expressing cells in the rat incisor pulp as shown by acid phosphatase histochemistry. Dentistry in Japan 1997; 33:8-14.
61. Okamoto T, Akaike T, Nagano T, Miyajima S, Suga M, Ando M, Ichimori K, Maeda H. Activation of human neutrophil procollagenase by nitrogen dioxide and peroxy nitrite: a novel mechanism for procollagenase activation involving nitric oxide. Arch Biochem Biophys 1997; 342(2):261-74.
62. Okiji T, Kosaka T, Kamal A M M, Kawashima N, Suda H. Age-related changes in the immunoreactivity of the monocyte/macrophage system in rat molar pulp. Arch Oral Biol 1995; 41(5):453-60.
63. Orłowski W. Analysis of collagen, glycoproteins and acid mucopolysaccharides in the bovine and porcine dental pulp. Arch Oral Biol 1974; 19:255-59.
64. Panagakos F. Regulation of pulp cell matrix metalloproteinase production by cytokines and lipopolysaccharides. J Endodon 1996; 22(7):358-61.
65. Пеева-Гюлева Д, Попов К. Върху някои особености на пулпната реактивност при млечните зъби. Стоматология (С) 1964; 46(6):34-38.
66. Пеева-Гюлева Д. Особенности на стоматологични заболявания у деца и юноши. София: Медицина и физкультура, 1966.
67. Петков Р, Мострова И. Електронно-микроскопско изследване на човешка зъбна пулпа след витална ампутация. Стоматология (С) 1980; 62(1):22-28.
68. Provenza V. Oral histology, inheritance and development. Philadelphia - Montreal. JB Lippincott comp. 1964.
69. Разин А. Ферменты пульпы зуба в норме и при патологии. Стоматология (М) 1970; 49(2):32-35.

70. Reader A, Foreman D. An ultrastructural qualitative investigation of human intradental innervation. *J Endodon* 1981; 7(4):161-68.
71. Rolling I. Histomorphometric analysis of primary teeth during the process of resorption and shedding. *Scand J Dent Res* 1981; 89:132-42.
72. Sahara N, Okafuji N, Toyoki A, Ashizawa Y, Yagasaki H, Deguchi T, Suzuki K. A histological study of the exfoliation of human deciduous teeth. *J Dent Res* 1993; 72(3):634-40.
73. Sahara N, Okafuji N, Toyoki A, Ashizawa Y, Yagasaki H, Deguchi T, Suzuki K. Cementum-like tissue deposition on the resorbed pulp chamber wall of human deciduous teeth prior to shedding. *Acta Anat (Basel)* 1993; 147(1):24-34.
74. Sahara N, Okafuji N, Toyoki A, Suzuki I, Deguchi T, Suzuki K. Odontoclastic resorption at the pulpal surface of coronal dentin prior to the shedding of human deciduous teeth. *Arch Histol Cytol* 1992; 55(3):273-85.
75. Sahara N, Toyoki A, Ashizawa Y, Deguchi T, Suzuki K. Cytodifferentiation of the odontoclast prior to the shedding of human deciduous teeth: an ultrastructural and cytochemical study. *Anat Rec* 1996; 244(1):33-49.
76. Sasaki T, Ueno-Matsuda E. Immunocytochemical localization of cathepsins B and G in odontoclasts of human deciduous teeth. *J Dent Res* 1992; 71(12):1881-84.
77. Sasaki T, Watanabe C, Shimizu T, Debari K, Segava K. Possible role of cementoblasts in the resorbant organ of human deciduous teeth during root resorption. *J Periodon Res* 1990; 25:143-51.
78. Schroeder H. *Orale strukturbiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1976.
79. Schug-Kosters M, Ketterl W. Pulpenerkrankungen im milchgebis und ihre folgezustande eischlieslich ihrer behandlung. In *Kinderzahnheilkunde im voschulater*, von Reichenbach E. Leipzig: Johan Ambrosius Barth; 1973, 209-74.
80. Schug-Kosters M. *Die behandlung der pulpa und des apikalen parodontium*. Berlin: Berlinische Verlagsanstalt, 1966.
81. Seltzer S, Bender IB. *The dental pulp. Biologic considerations in dental procedures*. 2nd ed. Philadelphia and Toronto: J B Lippincott comp, 1975.

82. Shigeyama Y, Grove TK, Strayhorn C, Somerman MJ. Expression of adhesion molecules during tooth resorption in feline teeth: a model system for aggressive osteoclastic activity. *J Dent Res* 1996; 75(9):1650-57.
83. Siquara-Da-Rocha M, Nikolau J. Metabolic activity of deciduous porcine dental pulp in different phases of root development. *J Dent Res* 1980; 59(5):762-65.
84. Soskoline W A, Bimstein E. A histomorphological study of the shedding process of human deciduous teeth at various chronological stages. *Arch Oral Biol* 1977; 22:331-35.
85. Stevanović M, Tavčioski I, Grozdev Lj, Zafirova-Roganović D. Komparativna histološka i elektronmikroskopska ispitivanja vaskularnih elemenata u normalnoj i fibroziranoj pulpi. I-vi Kongres specijalista za bolesti usta, zuba i parodonta Jugoslavije (Zbornik apstrakta), Ohrid: Udruženje stomatologa Jugoslavije 1983, 87-88.
86. Štraus B. Medicinska biokemija, II obrađeno izd. Zagreb: Medicinska naklada, 1992.
87. Švob M, Hraste A. Praktikum histoloških vjezbi. Tuzla: Medicinski fakultet univerziteta, 1979.
88. Takano Y, Ozawa H, Crenshaw MA. Ca-ATPase and ALPase activities at the initial calcification sites of dentin and enamel in the rat incisor. *Cell Tissue Res* 1986; 243(1):91-9.
89. Tamura M, Nagaoka S, Kawagoe M. Interleukin - 1 α stimulates interstitial collagenase gene expression in human dental pulp fibroblast. *J Endodon* 1996; 22(5):240-243.
90. Ten Cate AR. Oral histology: development, structure, and function. 2nd ed. St. Louis, Toronto, Princeton: Mosby Comp, 1985.
91. Teronen O, Kontinen YT, Lindqvist C, Salo T, Ingman T, Lauhio A, Ding Y, Santavirta S, Sorsa T. Human neutrophil collagenase MMP-8 in peri-implant sulcus fluid and its inhibition by clodronate. *J Dent Res* 1997; 76(9):1529 - 37.
92. Tewari M, Tuncay O, Milchman A, Reddy P, Reddy C, Cressman D, Taub R, Newton R, Tewari D. Association of interleukin-1-induced, NF κ B DNA-binding activity with

- collagenase gene expression in human gingival fibroblasts. Arch Oral Biol 1996; 41(5):461-68.
93. Tojyo Y, Saida K, Suzuki A. Polyacrylamide gel electrophoresis of the alkaline phosphatase of rat dental pulp. Arch Oral Biol 1981; 26(12): 1099-100.
94. Tschesche H, Macartney H. Collagenase, in: Methods of enzymatic analysis, 3rd ed. Vol V, Enzymes 3: Peptidases, proteinases and their inhibitors. Bergmeyer H.(ed). Weinheim, 1988: 239-248.
95. Tsukamoto Y. Human pulpal fibroblasts regulate own dentinogenesis by synthesized mediator. J Dent Res 1989; 68:927.
96. Vojinović O, Vojinović J, Milin J, Tatić E. Biologija zuba. Beograd: Naučna knjiga, 1986.
97. Vojinović O, Stevanović R, Vojinović J. Biološki osnovi u endodontskom lečenju zuba sa nezavršenim rastom korena. Beograd: Nauka, 1997.
98. Wedenberg C, Zetterqvist L. Internal resorption in human teeth - a histological, scanning electron microscopic, and enzyme histochemical study. J Endodon 1987; 13(6):255-59.
99. Widdowson TW. Special or dental anatomy and physiology and dental histology, 7th ed, Vol 1. London: Staples press, 1946.
100. Џекова - Стојкова С. Одбрани текстови од биохемија: орална биохемија. Скопје: Универзитет Свети Кирил и Методиј, 1993.
101. Young L. Histological technique, in: Special or dental anatomy and physiology and dental histology, 7th ed, Vol 1. Widdowson TW. London: Staples press, 1946.
102. Zerlotti E. Histochemical study of the connective tissue of the dental pulp. Arch Oral Biol 1964; 9:149-62.