УНИВЕРЗИТЕТ
„СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ

ОРАЛНА БИОХЕМИЈА И ФИЗИОЛОГИЈА

ЗА СТРУЧНИ СТОМАТОЛОШКИ СЕСТРИ - ОРАЛНИ ХИГИЕНОЛОЗИ

Снежана Пешевска
Стевица Ристоска
Емилија Стефановска
Ќиро Ивановски
Катарина Дирјанска
Соња Миндова

СКОПЈЕ, 2023

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“

Стоматолошки факултет - Скопје

Снежана Пешевска, Ќиро Ивановски, Стевица Ристоска,

Катарина Дирјанска, Емилија Стефановска, Соња Миндова

„Орална биохемија и физиологија за стручни стоматолошки сестри – орални хигиенолози“

Скопје 2023

Снежана Пешевска, Ќиро Ивановски, Стевица Ристоска, Катарина Дирјанска, Емилија Стефановска, Соња Миндова

„Орална биохемија и физиологија за стручни стоматолошки сестри – орални хигиенолози“

Рецезенти:
Проф. д-р Анета Атанасовска Стојановска
Проф. д-р Сања Манчевска

Издавач:
Стоматолошки факултет - Скопје
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“

Уредник: Проф. д-р Снежана Пешевска

Лектор: Тања Шахпаска

Графичко уредување и дизајн на корица:
Идентити-Скопје

CIP - Каталогизација во публикација
Национална и универзитетска библиотека "Св. Климент Охридски", Скопје

612.31.015(075.8)
612.31:577.1(075.8)

ОРАЛНА биохемија и физиологија за стручни стоматолошки сестри – орални хигиенолози [Електронски извор] / Снежана Пешевска,...[и др.]. - Скопје : Универзитет „Св. Кирил и Методиј" во Скопје, Стоматолошки факултет, 2023

Останати автори: Ќиро Ивановски, Стевица Ристоска, Катарина Дирјанска, Емилија Стефановска, Соња Миндова.
Библиографија: стр. 228

ISBN 978-608-4620-33-4
1. Пешевска, Снежана [автор] 2. Ивановски, Ќиро [автор] 3. Ристоска, Стевица [автор] 4. Дирјанска, Катарина [автор] 5. Стефановска, Емилија [автор] 6. Миндова, Соња [автор]
а) Орална биохемија -- Високошколски учебници б) Орална физиологија -- Високошколски учебници

COBISS.MK-ID 60534789

Сликите кои се прикажани во учебникот Орална биохемија и физиологија за стручни стоматолошки сестри – орални хигиенолози“се преземени од стручни списанија и web-страници.На 52 редовна седница на Наставно-научниот совет на Стоматолошкиот факултет во Скопје, одржана на 31.10.2022 година, книгата е одобрена како учебник. Позитивниот рецезентски извештај е објавен во Билтен бр. 1267 на Универзитетот „Св Кирил и Методиј“, во Скопје.

ПРЕДГОВОР

Учебникот „Орална биохемија и физиологија - за стручни стоматолошки сестри - орални хигиенолози“ е прво издание на учебник во согласност со содржината на предметната програма за предметот орална биохемија и физиологија на студиската програма за стручни стоматолошки сестри - орални хигиенолози.

При подготвување на овој учебник основна цел беше да се објаснат карактеристиките на оралните ткива, како и процесите во оралниот медиум од аспект на оралната биохемија и оралната физиологија. Следејќи го напредокот во литературата од овие области и имајќи ги предвид потребите на студентите, беше неопходно да се создаде современ учебник, кој ќе им овозможи на студентите јасно, систематизирано и за нив разбирливо совладување на предметната содржина. Учебник, кој целосно ја опфаќа предметната содржина, наменет за прв циклус на студии на студиската програма за стручни стоматолошки сестри - орални хигиенолози, а во минатото не е издаден на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. Досега за оваа предметна програма се користеше учебникот „Основи на оралната физиологија и биохемија“ од истите автори, издаден во далечната 2002 година, како и „Орална биохемија“ од истите автори, издаден 2012 година.

Имајќи ја предвид наставната содржина по предметот, како и неопходноста учебникот да се приспособи на потребите на студентите од оваа студиска програма, кои не доаѓаат со ист степен на наобразба од овие области, авторите направија исчекор за систематизирано и лесно совладување на материјата, адаптирана токму на нив.

Материјалот е распределен на 16 поглавја, кои прегледно, т.е. јасно ја објаснуваат материјата одделно. Притоа во првите десет поглавја авторите се фокусираат на теоретските постулати на биохемиските процеси во оралниот медиум и нивното значење како за оралната хомеостаза така и за етиопатогенетските случувања при патолошките случувања. Последните шест поглавја се посветени на неопходните теоретски познавања на физиологијата на човекот како суштествен дел од наобразбата на овој профилиран стоматолошки стручен кадар. Континуитетот на обработената материја во овој учебник овозможува постепено и сеопфатно совладување на материјалот како целина, што е овозможено и со многуте табели, слики и графикони во секое поглавје. Овој учебник, освен студентите од првиот циклус на студии за стручни стоматолошки сестри - орални хигиенолози, може да го користат како дополнителен материјал и студентите на студиската програма за стручни забни техничари од прв и втор циклус на студии.

Проф. д-р Снежана Пешевска

СОДРЖИНА

ПРЕДГОВОР **1**

1. ОРАЛНА ХОМЕОСТАЗА, ПЛУНКОВНИ ЖЛЕЗДИ И РЕГУЛАЦИЈА НА СЕКРЕЦИЈАТА НА ПЛУНКАТА **10**

1.1. АНАТОМО-ХИСТОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПЛУНКОВНИТЕ ЖЛЕЗДИ 11

1.1.1. Ацинусни клетки 12

1.1.2. Дуктусни клетки 13

1.1.3. Крвни садови 15

1.1.4. Инервација 15

1.2. ГОЛЕМИ ПЛУНКОВНИ ЖЛЕЗДИ 16

1.3. РЕГУЛАЦИЈА НА СЕКРЕЦИЈАТА НА ПЛУНКАТА 19

1.4. ВЛИЈАНИЕ НА РАЗНИ ФАКТОРИ ВРЗ КОЛИЧЕСТВОТО ИЗЛАЧЕНА ПЛУНКА .. 23

1.4.1. Нестимулирана плунка 23

1.4.2. Стимулирана плунка 24

1.5. ВЛИЈАНИЕ НА РАЗНИ ФАКТОРИ ВРЗ КВАЛИТАТИВНИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПЛУНКАТА 25

1.5.1. Количество излачена плунка 25

1.5.2. Должина на стимулацијата 28

1.5.3. Природа на стимулусот 28

2. МЕХАНИЗАМ НА СЕКРЕЦИЈА НА ПЛУНКАТА, БИОХЕМИСКИ СОСТАВ НА ПЛУНКАТА **29**

2.1. МЕХАНИЗАМ НА СЕКРЕЦИЈА НА ВОДА И ЕЛЕКТРОЛИТИ 30

2.2. БИОХЕМИСКИ СОСТАВ НА ПЛУНКАТА 37

2.3. ПЛУНКА И ПЕРЦЕПЦИЈА НА ДРАЗБИТЕ ЗА ВКУС 39

3. САЛИВАРНИ ПРОТЕИНИ **42**

3.1. ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА САЛИВАРНИТЕ ПРОТЕИНИ 44

3.2. МЕХАНИЗАМ НА СЕКРЕЦИЈА НА САЛИВАРНИТЕ ПРОТЕИНИ 49

3.3. АНТИМИКРОБНИ ПЕПТИДИ ПРИСУТНИ ВО ПЛУНКАТА 50

3.3.1. ЛИЗОЗИМ 50

3.3.2. ЛАКТОФЕРИН 52

3.3.3. ХИСТАТИНИ 54

3.3.4. ДЕФЕНЗИНИ 58

3.4. ДРУГИ САЛИВАРНИ ПРОТЕИНИ ШТО УЧЕСТВУВААТ ВО НЕСПЕЦИФИЧНАТА ИМУНОЛОШКА ЗАШТИТА НА ОРАЛНАТА ПРАЗНИНА 60

3.4.1. ПРОТЕИНИ БОГАТИ СО ПРОЛИН - PROLIN RICH PROTEINS (PRP) 60

3.4.2. САЛИВАРНА КАРБОАНХИДРАЗА (CA) 62

3.4.3. СТАТЕРИНИ 63

4. ОДРЖУВАЊЕ НА ИНТЕГРИТЕТОТ НА ОРАЛНИТЕ СТРУКТУРИ, САЛИВАРНИ МУЦИНИ 65

4.1. ОДРЖУВАЊЕ НА ИНТЕГРИТЕТОТ НА ОРАЛНИТЕ СТРУКТУРИ 66

4.2. МУЦИНИ (СИЈАЛОМУЦИНИ) 67

5. САМОЧИСТЕЊЕ ВО ОРАЛНАТА ПРАЗНИНА, РЕГУЛАЦИЈА НА ЕЛЕКТРОХЕМИСКАТА РЕАКЦИЈА И ЗНАЧЕЊЕ НА ПЛУНКАТА ВО ОДРЖУВАЊЕ НА ОРАЛНАТА ХОМЕОСТАЗА 78

5.1. САМОЧИСТЕЊЕ НА ОРАЛНАТА ПРАЗНИНА 79

5.2. САЛИВАРНА АМИЛАЗА 80

5.3. РЕГУЛАЦИЈА НА ЕЛЕКТРОХЕМИСКАТА РЕАКЦИЈА НА ПЛУНКАТА 83

5.3.1. Бикарбонатен пуфер 84

5.3.2. Фосфатен пуфер 85

5.3.3. Протеински пуфер 86

5.3.4. Други пуфери во саливата 86

5.4. ЗНАЧЕЊЕ НА ПЛУНКАТА ВО ОДРЖУВАЊЕ НА ОРАЛНАТА ХОМЕОСТАЗА 87

6. БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ОРАЛНИТЕ СВРЗНО-ТКИВНИ СТРУКТУРИ И БИОЛОШКА МИНЕРАЛИЗАЦИЈА 91

6.1. КОЛАГЕН 92

6.1.1. Систем на еластични и окситалански влакна 93

6.1.2. Глукозоаминогликани 93

6.2. АЛВЕОЛАРНА КОСКА, ЗАБИ И ПЕРИОДОНЦИУМ 94

6.3. БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ФИБРИЛАРНИОТ КОЛАГЕН 97

6.3.1. Биохемиски карактеристики на синтезата на колагенот 100

6.4. БИОЛОШКА МИНЕРАЛИЗАЦИЈА 101

6.4.1. Структура на алвеоларната коска 102

6.4.2. Како се одвива биолошката минерализација? 104

7. БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЗАБНИТЕ ТКИВА 110
7.1. ЕМАЈЛ НА ЗАБОТ (SUBSTANTIA ADAMANTINA) 111
7.1.1. Промени во составот на хидроксиапатитот 114
7.2. ДЕНТИН 115
7.3. ЦЕМЕНТ НА КОРЕНОТ НА ЗАБОТ 118
7.4. ЗАБНА ПУЛПА 120
8. СТРУКТУРА И ФУНКЦИЈА НА СТЕКНАТАТА ДЕНТАЛНА ПЕЛИКУЛА 122
8.1. СОЗДАВАЊЕ ДЕНТАЛНА ПЕЛИКУЛА 123
8.2. СОСТАВ НА ДЕНТАЛНАТА ПЕЛИКУЛА 125
8.3. ФУНКЦИИ НА ДЕНТАЛНАТА ПЕЛИКУЛА 128
9. БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА БИОФИЛМОТ 130
9.1. БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА СОЗДАВАЊЕТО НА БИОФИЛМОТ 131
9.1.1. Протеински матрикс на биофилмот 134
9.1.2. Екстраклеточни полисахарди 138
9.1.3. Метаболистичка активност на бактериите во биофилмот 143
9.2. ПРОМЕНИ НА pH ВО МИКРОСРЕДИНАТА НА БИОФИЛМОТ 149
9.2.1. Класичен концепт на промена на pH во биофилмот 149
9.2.2. Концепт на промена на pH во биофилмот базиран на составот на неговите метаболистички продукти 151
10. БИОФИЛМОТ И ОРАЛНАТА ХОМЕОСТАЗА 154
10.1. ШТЕТНИТЕ ЕФЕКТИ НА БИОФИЛМОТ ВРЗ ПАРОДОНТАЛНИТЕ ТКИВА 155
10.2. ШТЕТНИТЕ ЕФЕКТИ НА БИОФИЛМОТ ВРЗ ЦВРСТИТЕ ЗАБНИ СУПСТАНЦИИ 156
10.2.1. Калциумови соли во денталниот плак и нивното значење во процесите на деминерализација и реминерализација на забите 156
10.3. МЕРКИ НА ПРЕВЕНЦИЈА НА ШТЕТНИТЕ ЕФЕКТИ НА БИОФИЛМОТ 160
10.3.1. Метаболизам на флуорот 162
11. ФИЗИОЛОГИЈА НА КРВТА 167
11.1. КРВ И ОФОРМЕНИ ЕЛЕМЕНТИ НА КРВТА 168
11.1.1. ПЛАЗМА 168
11.1.2. ОФОРМЕНИ ЕЛЕМЕНТИ НА КРВТА 169

11.2. ХЕМОСТАЗА ... 176
11.3. ВОСПАЛЕНИЕ, ИНФЛАМАЦИЈА (INFLAMMATION) ... 177
12. ФИЗИОЛОГИЈА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИОТ СИСТЕМ ... **179**
12.1. ЦИРКУЛАТОРЕН СИСТЕМ ... 180
12.2. СРЦЕ ... 181
12.2.1. Спроводен систем на срцето ... 182
12.3. КРВНИ САДОВИ ... 183
12.3.1 Крвен притисок ... 185
12.4. Лимфен систем ... 186
13. ФИЗИОЛОГИЈА НА РЕСПИРАТОРНИОТ СИСТЕМ ... **189**
13.1. БЕЛОДРОБНА ВЕНТИЛАЦИЈА ... 191
13.2. ФРЕКВЕНЦИЈА НА ДИШЕЊЕТО ... 192
13.3. МЕХАНИЗАМ НА ДИШЕЊЕТО ... 192
13.4. БЕЛОДРОБНА ЦИРКУЛАЦИЈА ... 194
13.5. РАЗМЕНА НА ГАСОВИ ... 195
Транспорт на гасови ... 196
13.6. РЕГУЛАЦИЈА НА РЕСПИРАЦИЈАТА ... 199
14. ФИЗИОЛОГИЈА НА ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ ... **201**
14.1. ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ ... 202
14.2. ТРАНСПОРТ И ДИГЕСТИЈА НА ХРАНАТА ... 203
14.2.1. Транспорт низ другите делови на ГИТ ... 204
14.2.2. Секреторна функција на дигестивниот систем ... 205
14.2.3. Дигестија на храната во тенкото црево ... 208
14.2.4. Функција на дебелото црево во дигестијата на храната ... 209
14.3. ВАРЕЊЕ НА ХРАНАТА ВО ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ ... 210
15. РЕЦЕПТОРИ НА УСНАТА ПРАЗНИНА И СЕТИЛА ... **212**
15.1. ВИДОВИ РЕЦЕПТОРИ ... 213
15.2. ГУСТАТИВНИ ТЕЛА ... 215
15.3. ВИДОВИ ВКУС ... 217
16. ФИЗИОЛОГИЈА НА НЕРВНИОТ СИСТЕМ ... **219**

16.1. НЕРВНА КЛЕТКА 220
Градба на нервната клетка 220
Поделба на нервните клетки 221
16.2. ПОДЕЛБА НА НЕРВНИОТ СИСТЕМ 221
Централниот нервен систем - ЦНС 221
Периферниот нервен систем (ПНС) 222
16.3. ФУНКЦИОНАЛНИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА НЕРВНИОТ СИСТЕМ 224
Физиолошки функции на големиот мозок (telencephalon) 224
Физиолошки функции на меѓумозокот (diencephalon, thalamus, hypothalamus) 224
Физиолошки функции на малиот мозок (cerebellum) 225
Физиолошки функции на мозочното стебло - mesencephalon, pons, medulla oblongata 225
Физиолошки функции на ‘рбетниот мозок - medulla spinalis 225
16.4. АВТОНОМЕН НЕРВЕН СИСТЕМ 225
16.4.1. Симпатичен нервен систем 226
16.4.2. ПАРАСИМПАТИЧЕН НЕРВЕН СИСТЕМ 227
Литература: **229**

1 1. ОРАЛНА ХОМЕОСТАЗА, ПЛУНКОВНИ ЖЛЕЗДИ И РЕГУЛАЦИЈА НА СЕКРЕЦИЈАТА НА ПЛУНКАТА

1.1. АНАТОМО-ХИСТОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПЛУНКОВНИТЕ ЖЛЕЗДИ

1.1.1. Ацинусни клетки

1.1.2. Дуктусни клетки

1.1.3. Крвни садови

1.1.4. Инервација

1.2. ГОЛЕМИ ПЛУНКОВНИ ЖЛЕЗДИ

1.3. РЕГУЛАЦИЈА НА СЕКРЕЦИЈАТА НА ПЛУНКАТА

1.4. ВЛИЈАНИЕ НА РАЗНИТЕ ФАКТОРИ ВРЗ КОЛИЧЕСТВОТО ИЗЛАЧЕНА ПЛУНКА

1.4.1. Нестимулирана плунка

1.4.2. Стимулирана плунка

1.5. ВЛИЈАНИЕ НА РАЗНИТЕ ФАКТОРИ ВРЗ КВАЛИТАТИВНИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПЛУНКАТА

1.5.1. КОЛИЧЕСТВО ИЗЛАЧЕНА ПЛУНКА

1.5.2. ДОЛЖИНА НА СТИМУЛАЦИЈАТА

1.5.3. ПРИРОДА НА СТИМУЛУСОТ

Усната празнина е порта на телото кон надворешниот свет и претставува биолошки сложена целина, значајна за целото човечко тело. Плунката е водена, понекогаш пенлива биолошка течност, која е многу значајна за одржување на оралното, но и на системското здравје. Плунката со своето присуство не само што ја одржува влажноста во усната празнина туку ги прави возможни функциите на говор, џвакање, голтање и перцепција на голем број сензации. Таа ги заштитува забите и оралните мукозни површини на разни начини.

Оралната хомеостаза претставува збир на механизми што учествуваат во одржувањето и зачувувањето на здравјето на сите орални структури. Одржувањето на оралната хомеостаза е овозможено со непречено функционирање на плунковните жлезди, кои се одговорни за создавање на плунката.

Секретот што го создаваат плунковните жлезди се нарекува плунка (салива) и таа е најзначаен фактор на оралната хомеостаза. Речиси 90 % од плунковниот секрет се создава од големите плунковни жлезди. Отсуството на плунката во усната празнина е причина за многубројни орални нарушувања.

Жлезениот апарат го сочинуваат три пара големи плунковни жлезди: *glandulae parotis, glandulae submandibulares* и *glandulae sublinguales*, како и многубројни мали мукозни жлезди, кои влегуваат во состав на оралната мукоза: лабијални, букални, палатинални, глосопалатинални и лингвални. Мукозата на тврдото непце и на гингивата воопшто немаат мукозни жлезди.

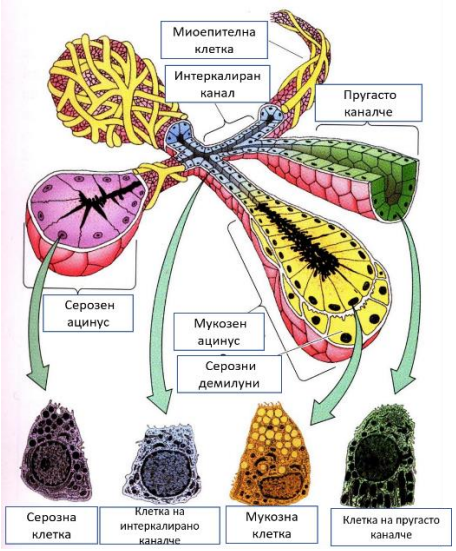
Класификацијата на плунковните жлезди се прави според големината, локализацијата и хистолошката градба.

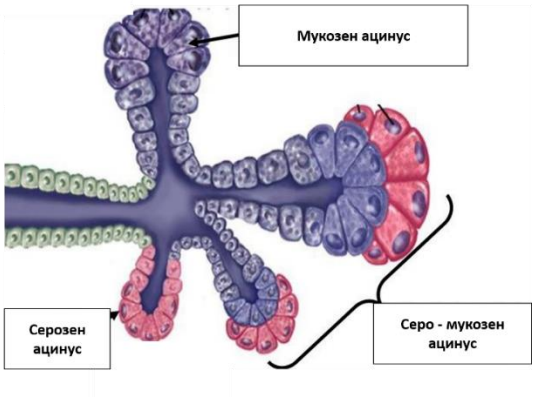
1.1. АНАТОМО-ХИСТОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПЛУНКОВНИТЕ ЖЛЕЗДИ

Хистолошката анализа на плунковните жлезди (Слика 1.1) укажува дека тие се изградени од:

- жлездени ацинуси, каде што се создава примарниот секрет на идната плунка,
- собирни каналчиња (интеркалирани, вметнати),
- одводни каналчиња пругави и
- главен одводен канал.

Во многубројните собирни и одводни каналчиња плунката се собира и се одведува, но во нив настануваат и одредени измени во јонскиот состав на плунковниот секрет како резултат на што се создава дефинитивниот секрет - плунка.



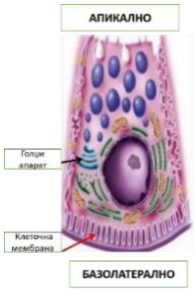


Слика 1.1: Градба на плунковните жлезди Слика 1.2: Шематски приказ на серозни и мукозни ацинуси

Класичната класификација направена врз основа на морфолошкиот изглед на клетките ги дели сите секреторни клетки на плунковните жлезди во две групи: серозни и мукозни (Слика 1.2). Денес, со сигурност се знае дека во една плунковна жлезда може да се присутни и мукозни и серозни клетки.

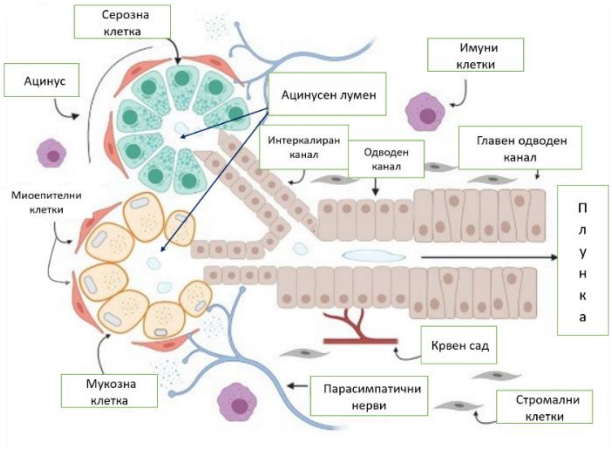
1.1.1. Ацинусни клетки

Ацинусните клетки (Слика 1.3) на плунковните жлезди имаат пирамидален облик. Тие се кружно распоредени во еден ред и создаваат една тркалезна празнина, која се нарекува ацинусен лумен (Слика 1.4). Површината на ацинусните клетки, која е насочена кон луменот има ситни ресички, а спротивната (базолатералната површина) е поголема и на неа се забележуваат поголем број набори.



Слика 1.3: Градба на ацинусна клетка на плунковна жлезда: мембрана, јадро, рибозоми, митохондрии, ендоплазматски ретикулум и Голџиев апарат

Помеѓу ацинусните клетки се забележуваат меѓуклеточни (интерцелуларни) каналчиња, кои всушност претставуваат продолжение на ацинусниот лумен. Ацинусните клетки се поврзани со дезмозомски и друг тип на поврзувања. Тие претставуваат бариера помеѓу интерстицијалната течност и плунката во ацинусниот лумен.



Сл. 1.4: Шематски приказ на ацинусен лумен, систем на каналчиња, крвоснабдување, инервација на плунковна жлезда

Цитоплазмата на ацинусните клетки содржи многубројни органели (Слика 1.3). Ендоплазматскиот ретикулум, во вид на мрежа од тенки мембранозни каналчиња, е присутен во базалниот дел на ацинусната клетка, каде што се синтетизираат протеините. Голџиевиот апарат најчесто се забележува над јадрото на клетката во вид на сплескани вреќи, на чии краеви има везикули. Голџиевиот апарат на серозните ацинусни клетки во еден дел се трансформира во цистерни во кои настанува пакување на протеинскиот материјал пред да се префрли во секреторните гранули. Во Голџиевиот апарат се синтетизира јаглехидратниот синџир на саливарните протеини.

Во апикалниот дел на ацинусната клетка се наоѓаат многубројни секреторни гранули. Цитоплазмата на ацинусните клетки содржи и голем број митохондрии, во кои се сместени респираторните ензими на клетката.

1.1.2. Дуктусни клетки

Почетните делови на собирните и одводните каналчиња припаѓаат на ацинусната структура (Слика 1.6). Тие се наречени каналчиња од прв ред. Изградени се од кубични или цилиндрични клетки (Слика 1.5), а содржат мал број органели.

Слика 1.5: Дуктусна клетка на плунковна жлезда: мал број органели

Каналчињата од прв ред (вметнати или интеркалирани):

- служат за проток на плунката и
- не учествуваат во модифицирањето на составот на плунката.

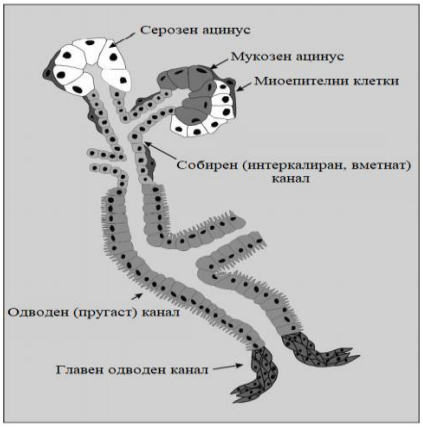
Клетките на каналчињата од прв ред учествуваат во:

- создавање одредени органски компоненти во составот на плунката, како што се лизозимот и лактоферинот и
- имаат улога при лачењето на бикарбонатните јони.

Преостанатите делови од собирните и одводните каналчиња се нарекуваат каналчиња од втор ред и нивната функција е:

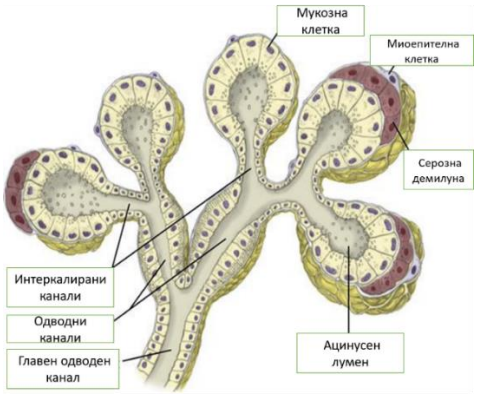
- транспорт на електролити.

Клетките на овие каналчиња затоа содржат голем број митохондрии (Слика 1.5). Во овие каналчиња јонот на Na^+ се реапсорбира од примарната плунка, јонот на K^+ се излачува, а потребната енергија за таа активност клетките ја добиваат во митохондриите.



Слика 1.6: Шематски приказ на ацинусен лумен и систем на собирни и одводни каналчиња

Главниот одводен канал на плунковните жлезди (Слика 1.7) ја собира плунката од каналчињата од втор ред и тој е најдолг и со најголем лумен. Покрај цилиндрични клетки во главниот одводен канал, присутни се и базални тркалезни клетки. Приближувајќи се кон оралниот отвор, во главниот одводен канал се забележува присуство на повеќеслоен епител.



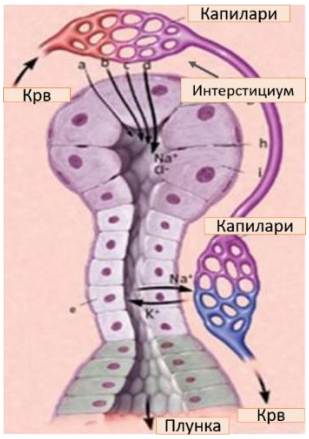
Слика 1.7: Шематски приказ на главниот одводен канал и на системот на собирни и одводни каналчиња

Главниот одводен канал:

- го овозможува протокот на плунката и
- во него настанува извесно модифицирање на јонскиот состав на плунката.

1.1.3. Крвни садови

Секрецијата на плунката зависи од крвоснабденоста на плунковната жлезда. Плунковните жлезди се богато васкуларизирани (Слика 1.8). Во жлездата влегуваат една или повеќе артерии, кои потоа се разгрануваат на артериоли. Артериолите го следат системот на жлездените каналчиња и на крајот се разгрануваат во поголем број капилари. Капиларната мрежа е најгуста во пределот на собирните каналчиња од втор ред. Одводните венски садови ги следат одводните каналчиња на плунковната жлезда. Се забележува и присуство на артериовенски анастомози.



Слика 1.8: Шематски приказ на крвоснабдувањето на плунковните жлезди и интерстициумот

Во интерстициумот на плунковните жлезди се присутни и плазма-клетки, и тоа најмногу плазма-клетки што го продуцираат имуноглобулинот А (IgA). Докажано е дека саливарниот IgA е продукт на плазма-клетките од интерстициумот на плунковните жлезди, односно тој е со локално потекло.

Понекогаш во интерстициумот на плунковните жлезди може да се регистрира присуство на елементи од заштитните механизми, со кои човековиот организам ја одржува стабилноста на внатрешната средина, како што се: лимфоцити, макрофаги и полиморфонуклеарни леукоцити.

1.1.4. Инервација

Во инервацијата на плунковните жлезди учествуваат вегетативните нервни влакна на симпатикусот и парасимпатикусот.

Кога се стимулира парасимпатикусот, доаѓа до ширење на крвните садови (вазодилатација) на плунковните жлезди поради што се јавува и поголема секреција на плунка. Спротивен ефект се постигнува при стимулација на симпатикусот кога се случува стегање на крвните садови (вазоконстрикција) и има помало количество излачена плунка.

Во услови на стрес кога е стимулиран симпатикусот, драстично се намалува лачењето на плунката, а како резултат на тоа се јавува непријатно чувство на сува уста.

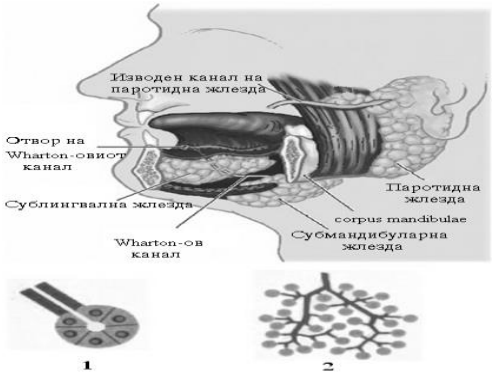
1.2. ГОЛЕМИ ПЛУНКОВНИ ЖЛЕЗДИ

Сите плунковни жлезди (големите плунковни жлезди и малите мукозни жлезди) го излачуваат својот секрет во оралната празнина, каде што секретот од сите жлезди се меша.

Плунката е мешан производ на секрети што се излачуваат од страна на трите пара големи плунковни жлезди (заушна, подвилична и подјазична), од малите мукозни жлезди и од гингивалната течност. Притоа се формира мешан секрет или мешана плунка (мешана салива). Процесот на лачење плунка (салива) се нарекува саливација.

Трите пара големи плунковни жлезди се (Слика 1.9):

1. glandulae parotis (заушни жлезди) со просечен волумен 21,6 ml;
2. glandulae submandibularis (подвилични жлезди) со просечен волумен 6,5 ml;
3. glandulae sublingualis (подјазични жлезди) со просечен волумен 3-4 ml;



Слика 1.9: Големи плунковни жлезди. Саливарните жлезди се егзокрини жлезди, кои се изградени од серозни клетки околу единечен ацинус кај мала плунковна жлезда (1) или група на ацинуси со заеднички собирен канал кај голема плунковна жлезда (2)

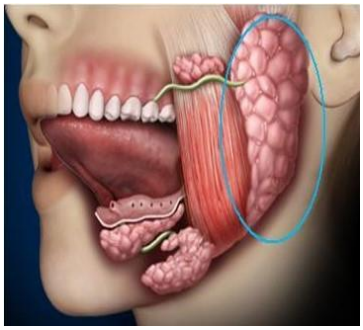
Најголеми плунковни жлезди сместени ретромоларно во fossa parotidea се **паротидните (заушни) жлезди** (Слика 1.10), кои имаат одредени карактеристики посочени во Табела 1.1.

GLANDULAE PAROTIS	
Просечна тежина	15-30 грама
Димензија	6×4 сантиметри
Одводен канал	ductus parotidei - Stennoni
Тип на секретирана плунка	Претежно серозна, многу малку вискозна

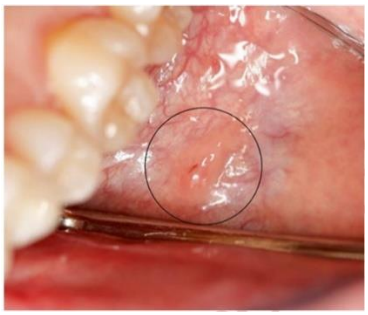
Табела 1.1: Карактеристики на паротидните плунковни жлезди

Одводниот канал на овие плунковни жлезди (ductus parotidei - Stennoni) е долг и се излева во оралната празнина на букалната мукоза во пределот на првиот, односно вториот максиларен молар (Слика 1.11). Овие жлезди продуцираат претежно серозна плунка, која се карактеризира со

процентуално ниско ниво на муцин (високомолекуларен гликопротеин), кој ја обезбедува вискозноста на секретот, поради што паротидната плунка е многу малку вискозна.



Слика 1.10: Паротидна плунковна жлезда



Слика 1.11: Одводен канал на паротидни плунковни жлезди (ductus parotidei- Stennoni)

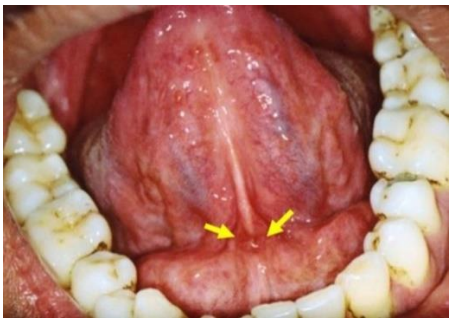
Субмандибуларните (подвилични) плунковни жлезди (Слика 1.12) се помали во споредба со паротидните жлезди, што е евидентно од карактеристиките дадени на Табела 1.2.

GLANDULAE SUBMANDIBULARIS	
Просечна тежина	7-10 грама
Димензија	2,7×1,43 сантиметри
Одводен канал	Wharton-ов канал
Тип на секретирана плунка	Серомукозна, поголема вискозност

Табела 1.2: Карактеристики на субмандибуларните плунковни жлезди

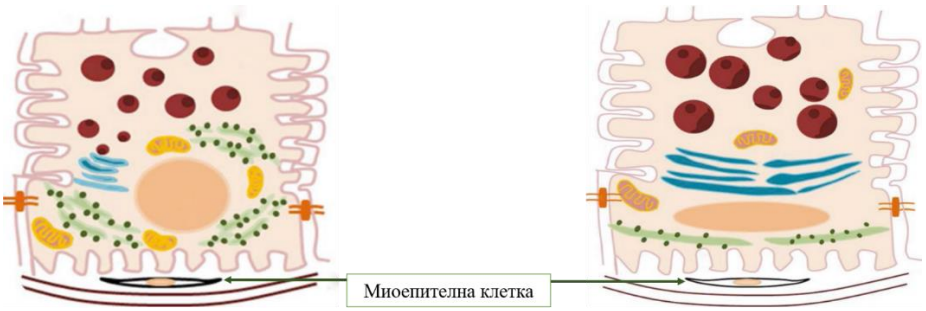
Својот секрет тие го излачуваат преку Wharton-овиот канал во усната празнина, на нејзиното дно, непосредно до frenulum linguae. Овие жлезди лачат серомукозна плунка, која се карактеризира со поголема вискозност бидејќи содржи поголемо количество муцин.

Слика 1.12:Субмандибуларна плунковна жлезда



Слика 1.13: Одводен канал на субмандибуларните плунковни жлезди (Wharton-ов)

Во паротидните и субмандибуларните жлезди, освен секреторни (ацинусни) клетки, присутни се и други клетки, наречени миоепителни клетки. Тие се сместени помеѓу секреторната клетка и базалната ламина (Слика 1.14).



Слика 1.14: Лево: поединечна серозна ацинусна клетка со сите нејзини органели; помеѓу ацинусната клетка и мембраната се наоѓа миоепителна клетка; Десно: поединечна мукозна ацинусна клетка со сите нејзини органели; помеѓу ацинусната клетка и мембраната се наоѓа миоепителна клетка

Кога е стимулирана секрецијата на плунката, миоепителните клетки предизвикуваат контракција (стегање) и притисок на ацинусната клетка, со што ацинусната клетка добива сила да го потисне секретот од ацинусниот лумен во каналикуларниот систем на плунковната жлезда.

Миоепителните клетки имаат контрактилна функција и се значајни и за процесот на деполаризација на мембраната на ацинусните клетки, со што се обезбедува пренесувањето на сигналите за секреција на плунка.

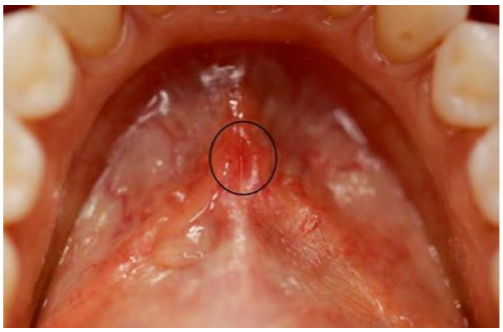
Сублингвалните (подјазичните) жлезди имаат еден одводен канал (ductus Bartholini), а понекогаш повеќе мали (dd. Rivini), кои се отвораат на подот на усната празнина веднаш до френулумот на јазикот (Табела 1.3, Слика 1.15, Слика 1.16).

GLANDULAE SUBLINGUALIS	
Просечна тежина	3-4 грама
Димензија	1/5 од субмандибуларните жлезди
Одводен канал	ductus Bartholini или dd. Rivini
Тип на секретирана плунка	Мукозна, вискозна

Табела 1.3: Карактеристики на сублингвалните плунковни жлезди

Секретот на овие жлезди е нагласено мукозен бидејќи се карактеризира со големо количество муцин.

Слика 1.15: Сублингвална плунковна жлезда



Слика 1.16: Одводни канали на подвиличните и подјазичните плунковни жлезди

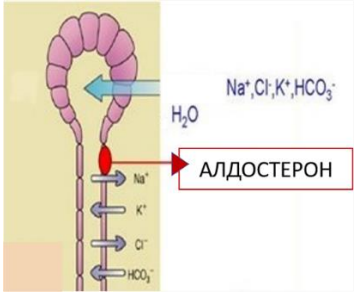
1.3. РЕГУЛАЦИЈА НА СЕКРЕЦИЈАТА НА ПЛУНКАТА

Оралната хомеостаза е овозможена со присуството на мешаната плунка. Нејзиното лачење е комплексно регулирано од ендокриниот и од централниот нервен систем (Табела 1.4).

РЕГУЛАЦИЈА НА СЕКРЕЦИЈАТА НА ПЛУНКАТА	
ЕНДОКРИН СИСТЕМ	**ЦЕНТРАЛЕН НЕРВЕН СИСТЕМ**
Алдостерон	***Примарен центар на саливација (medulla oblongata)***
Адреналин	
Инсулин	

Табела1.4: Регулација на секрецијата на мешаната плунка

Надбубрежната жлезда, која е дел од ендокриниот систем, има најзначајна улога за лачењето на плунката бидејќи од нејзината кора и од срцевината во крвта се излачуваат повеќе хормони. Најзначаен од овие хормони за процесот на создавање на плунката е **алдостеронот** (Слика 1.17).

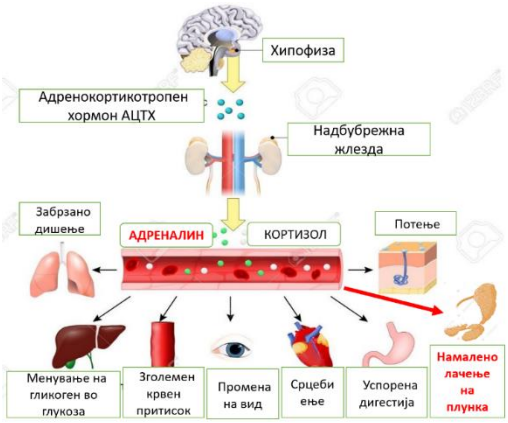


Слика 1.17: Влијание на алдостеронот врз лачењето плунка

Тој дејствува на ниво на собирните и на одводните каналчиња на плунковните жлезди. Алдостеронот го регулира прометот на натриумот и на калиумот и на тој начин индиректно учествува и во регулирањето на прометот на хлорот. Под дејство на алдостеронот, Na^+ се ресорбира

во крвта, а K^+ како замена за Na^+ се излачува во плунковниот секрет. Токму поради ова дејствување на алдостеронот, плунката претставува телесна течност која е најбогата со калиум. Вредноста на калиумот во плунката може да биде трипати поголема во споредба со вредноста на калиумот во серумот.

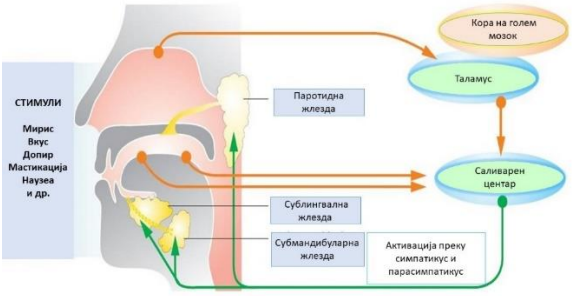
Од групата на катехоламините, **адреналинот**, кој е хормон на срцевината на надбубрежната жлезда, значајно влијае врз процесот на лачење на плунката (Слика 1.18).



Слика 1.18: Влијание на адреналинот во услови на стрес

Адреналинот се врзува за α-рецепторите на ендотелните клетки на крвните садови вклучувајќи ги и крвните садови на плунковните жлезди, а тие предизвикуваат нивна вазоконстрикција (стеснување). На овој начин се намалува протокот на крв низ жлезениот паренхим, а со тоа значително се намалува количеството излачена плунка. Во услови на психички стрес, кога е зголемено лачењето на адреналин во крвта, покрај комплексното дејство на разни органи, дејството на адреналинот се гледа и во лачењето мало количество густа плунка (т.н. симпатикусна плунка).

Хормонот на панкреасот, **инсулин**, кој е задолжен за нормален метаболизам на јаглените хидрати и на мастите, има индиректно дејство врз лачењето на плунката. Кога инсулинот недоволно се лачи и недоволно се секретира во крвта, се јавува болеста дијабетес. Класични клинички знаци за оваа болест се: полиурија (зголемено излачување урина), полидипсија (незаситна жед) и полифагија (незаситна глад). Во такви услови, поради зголемено губење вода и дехидратација на организмот, саливацијата е намалена и се појавува сувост во устата.



Слика 1.19: Влијание на централниот нервен систем врз лачењето плунка

Најзначајна улога при регулацијата на саливацијата има централниот нервен систем (Слика 1.19).

Најголемо значење за саливацијата има примарниот центар на саливација. Така, со негова електрична стимулација количеството излачена плунка се зголемува 30 пати во споредба со излачената плунка во фаза на мирување.

Примарниот центар на саливација го сочинуваат горното и долното саливаторно јадро (nucleus salivatorius superior et inferior), сместени во продолжениот мозок – medulla oblongata. Тие се надразнуваат од густативните и механичките стимулуси на јазикот и другите зони на устата и голтникот. Овие импулси од оралната празнина преку седмиот, деветтиот и десеттиот кранијален нерв се пренесуваат до кората на големиот мозок (оперкуларно-инсуларната зона) каде се наоѓаат центрите на сетилата за вкус, мирис и вид. Од тука преку мозочната крстосница – таламусот импулсите патуваат до примарниот центар за саливација и се регулира секрецијата на плунка. Тоа значи дека, лачењето плунка може да биде стимулирано или инхибирано од нервните сигнали кои пристигнуваат од центрите на сетилата во кората на големиот мозок.

Многу вкусни стимули, особено киселиот вкус, предизвикува обилна секреција на плунка-често 8-20 пати повеќе од вообичаената секреција. Исто така, одредени дразби од надворешната средина, на пример, кога личноста мириса, вкусува или гледа омилена храна, лачењето плунка е многу поголемо иако нема директна стимулација во оралната празнина. Имено, областа за апетит во мозокот, која делумно ги регулира овие ефекти е лоцирана во близина на предниот хипоталамус и функционира како резултат на сигналите од вкусните и мирисните зони на кората на големиот мозок.

Квантитетот и квалитетот на излачената плунка зависат и од:

- состојбата во оралната празнина;
- состојбата на примарниот центар на саливација;
- состојбата на одредени делови на кората на големиот мозок.

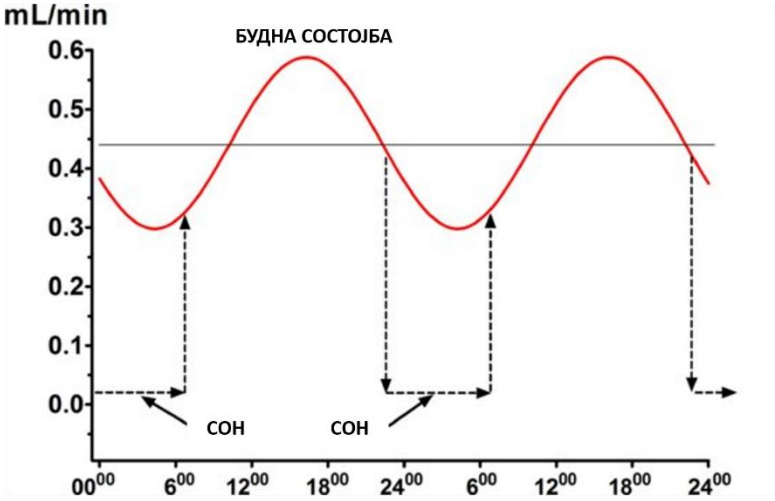
Имајќи го ова предвид, плунката или поточно мешаната плунка, грубо може да се подели на: нестимулирана и стимулирана плунка.

Нестимулираната мешана плунка претставува производ на севкупниот жлезден апарат во услови кога нема стимулација, односно кога врз густативните и другите рецептори во усната празнина не влијаат никакви нутритивни супстанции. Сепак, мора да имаме предвид дека апсолутно нестимулирана плунка речиси и не постои, особено во будна состојба и кога постои потполна активност на кората на големиот мозок. Познато е дека активноста на примарниот центар на саливација во продолжениот мозок зависи од активноста на кората на големиот мозок каде се наоѓаат центрите на сетилата за вкус, мирис и вид, како и од активноста на таламусот.

Поимот психичко лачење плунка подразбира, состојба при која се јавува зголемено/ намалено лачење плунка, без какви било дразби во оралната празнина, а кое всушност е последица токму на влијанието на центрите на сетилата сместени во кората на големиот мозок врз примарниот центар за саливација.

Докажано е дека постои карактеристичен дневен ритам на саливација. Според овој ритам, секрецијата на плунка практично престанува во периодот од полноќ до 6 часот наутро, за потоа да настане спонтано зголемување на лачењето на плунката сè до 18 часот кога нестимулираната

саливација го постигнува својот максимум. Потоа почнува период кога се намалува лачењето плунка, сè до полноќ кога престанува лачењето плунка. (Слика 1.20).



Слика 1.20: Дијаграм на саливација на нестимулирана плунка во текот на 24 часа

Податокот дека плунката во периодот од полноќ до 6 часот наутро практично не се лачи има двојно значење:

1.	Со тоа се докажува дека состојбата на кората на големиот мозок значително влијае врз активноста на примарниот центар на саливација во продолжениот мозок;
2.	Ефектите на самочистење на оралната средина во споменатиот период се најмали, оралната хигиена е најлоша, а тоа значи дека заштитата на оралните структури тогаш е најмала.

Секрецијата на одделни плунковни жлезди не е соодветна на нивната големина, односно на нивниот волумен.

Слика 1.21: Процентуално учество на плунковните жлезди во излачена нестимулирана плунка

Подвиличните плунковни жлезди, иако не се најголеми, лачат најголемо количество плунка во текот на денот кога се лачи т.н. нестимулирана плунка, при што 65 % од нестимулираната плунка потекнува од субмандибуларните жлезди, 23 % од паротидните жлезди, 4 % од сублингвалните жлезди и 8 % од малите мукозни жлезди (Слики 1.21 и 1.22).

Нестимулирана плунка се лачи во релативно мало количество, просечно 0,3 ml/min.

Слика 1.22: Мали мукозни жлезди сместени во лабијалната мукоза на долната усна

Плунката што се лачи во услови на стимулација на многубројните рецептори во усната празнина се нарекува стимулирана плунка. Во споредба со нестимулираната плунка, нејзиното лачење е многу поголемо (1,5-2,0 ml/min). Најголем придонес при лачењето на стимулираната плунка има паротидната жлезда, и тоа над 50 %. Оваа плунковна жлезда за релативно кратко време може да создаде големо количество плунковен секрет бидејќи има и најголем капацитет за создавање плунка поради својата големина.

Стимулација на секрецијата на плунката може да биде направена на повеќе начини.

Наједноставен начин на стимулација е механичката стимулација, која се постигнува со дразба на механорецепторите, кои се сместени во оралната мукоза. Кога има притисок на овие рецептори, тие реагираат и испраќаат импулси по нервен пат до центарот за саливација поради што значително се зголемува количеството излачена плунка.

Најинтензивна стимулација на секрецијата на плунката се постигнува со густативна стимулација кога се дразнат рецепторите за вкус, кои се наоѓаат на горната површина на јазикот. Најинтензивни густативни стимулуси се разни кисели супстанции.

Психичкото лачење плунка е поврзано со сетилото за вид и/или сетилото за мирис. При помисла на храна, гледање вкусно јадење или мирис на омилена храна се предизвикува зголемено лачење плунка во усната празнина.

Истражувања спроведени кај слепи лица, поврзани со количеството излачена плунка, покажале дека кај овие лица обемот на секрецијата на плунка е дури 75 % помал во споредба со здравите испитаници. Ова е уште еден податок кој укажува дека кората на големиот мозок има големо влијание врз секрецијата на плунката. Имајќи го предвид дневниот ритам на секреција на плунката, вкупното количество излачена мешана плунка во текот на 24 часа изнесува 700-800 ml.

1.4. ВЛИЈАНИЕ НА РАЗНИ ФАКТОРИ ВРЗ КОЛИЧЕСТВОТО ИЗЛАЧЕНА ПЛУНКА

1.4.1. Нестимулирана плунка

Многубројни фактори имаат влијание врз обемот на лачење нестимулирана плунка, но постојат и фактори што не влијаат врз обемот на нејзината секреција (Табела 1.5).

ФАКТОРИ ШТО ВЛИЈААТ НА ОБЕМОТ НА ЛАЧЕЊЕ НЕСТИМУЛИРАНА ПЛУНКА	ФАКТОРИ ШТО НЕ ВЛИЈААТ НА ОБЕМОТ НА ЛАЧЕЊЕ НЕСТИМУЛИРАНА ПЛУНКА
Психичка стимулација	**Пол**
Количество вода во организмот	**Возраст**
Лекови	**Телесна тежина**
Дневно-ноќен ритам	
Положба на телото	
Изложување на светлина	

Табела 1.5: Приказ на фактори што влијаат/не влијаат на обемот на нестимулирана саливарна секреција

Психичка стимулација. При помисла на храна, гледање или мирисање на омиленото јадење доаѓа до зголемено лачење плунка. Во услови на психички стрес, поради лачењето катехоламини и вазоконстрикцијата на крвните садови, лачењето плунка е намалено.

Количество вода во организмот. Ова е најзначајниот фактор што влијае врз обемот на лачење на нестимулираната плунка. Ако количеството вода во организмот се намали 8 %, обемот на лачење на нестимулираната плунка се редуцира речиси до нулта точка. Спротивно на тоа, зголеменото количество вода во организмот ќе предизвика и зголемено лачење нестимулирана плунка.

Лекови. Многу лекови предизвикуваат намалено лачење плунка (xerostomia): наркотици, антиконвулзивни лекови, антиеметици, лекови против Паркинсоновата болест, антипсихотици, антидепресиви, антихистаминици, антихипертензиви, антиаритмици, анксиолитици, диуретици, експекторанси, седативи и многу други.

Дневно-ноќен ритам. Веќе нагласивме дека обемот на лачење на нестимулираната плунка варира во зависност од дневно-ноќниот ритам. Плунката се лачи со најмал интензитет од полноќ до шест часот наутро. Потоа лачењето постепено се зголемува, а максимумот се постигнува околу 18 часот. Во вечерните часови постепено се намалува обемот на лачење плунка сè до најмалото полноќно ниво на лачење на плунката.

Положба на телото и изложување на светлина. Обемот на излачената нестимулирана плунка значително варира во зависност од тоа дали индивидуата лежи, седи или стои. Докажано е дека лачењето на плунката варира и во зависност од тоа дали индивидуата е изложена на светлина или е во мрачна просторија.

1.4.2. Стимулирана плунка

Овој вид саливарна секреција се случува како одговор на мастикаторната, густативната или некој друг вид стимулација. Количеството на излачената стимулирана плунка е значително поголемо во споредба со количеството на излачената нестимулирана плунка и изнесува од 1,5 до 7,0 ml/min. Многубројни фактори имаат влијание врз лачењето на стимулираната плунка (Табела 1.6).

ФАКТОРИ ШТО ВЛИЈААТ НА ОБЕМОТ НА ЛАЧЕЊЕ НА СТИМУЛИРАНАТА ПЛУНКА	
Видот на стимулацијата	Големината на плунковните жлезди
Возраста	Пушењето
Повраќањето	

Табела 1.6: Приказ на фактори што влијаат на обемот на стимулирана саливарна секреција

Видови стимулација. Со механичка стимулација (џвакање индиферентно средство), кое не влијае врз сетилото за вкус (на пример, парафински топчиња), се провоцира зголемено лачење плунка. Сепак, многу поголемо количество плунка ќе биде излачено доколку се стимулираат густативните рецептори (густативна стимулација). Најголем обем на саливарна секреција се постигнува со помош на лимонска киселина (7 ml/min).

Големина на плунковните жлезди. Секрецијата на стимулираната плунка зависи и од големината на плунковните жлезди. Веќе укажавме дека најголем капацитет има најголемата плунковна жлезда (паротидната), која за кратко време може да продуцира големо количество плунка. Но, лачењето на нестимулираната плунка не зависи од големината на плунковните жлезди.

Возраст. Долго време се верувало дека саливарната секреција се намалува со годините. Поновите истражувања покажале дека стареењето многу малку влијае врз лачењето на стимулираната и нестимулираната плунка кај здрави индивидуи што не примаат лекови. Се смета дека намалувањето на плунковната секреција кај повозрасните лица е последица на земање голем број лекови, а не е последица на стареењето.

Повраќање. Во текот на повраќањето значително се зголемува количеството излачена плунка. Зголемениот пуферски капацитет на стимулираната плунка сепак не е доволен да го неутрализира штетниот ефект што го има хлороводородната киселина врз емајлот на забите.

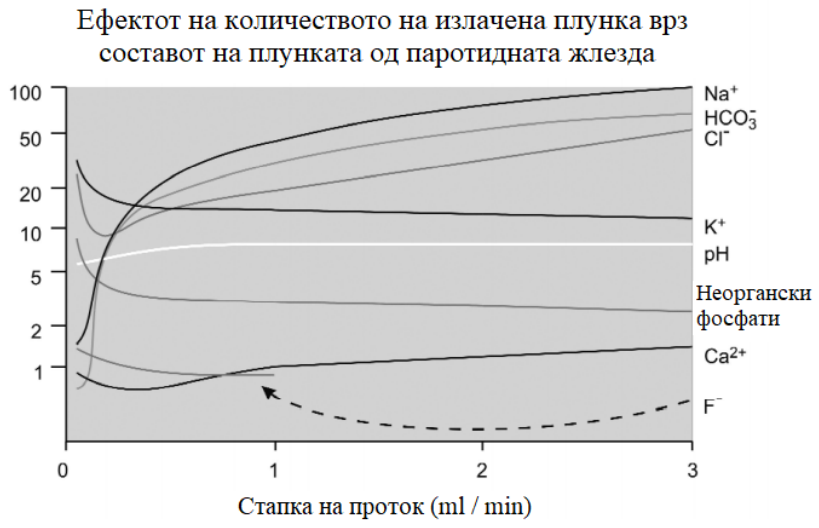
1.5. ВЛИЈАНИЕ НА РАЗНИ ФАКТОРИ ВРЗ КВАЛИТАТИВНИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ПЛУНКАТА

1.5.1. Количество излачена плунка

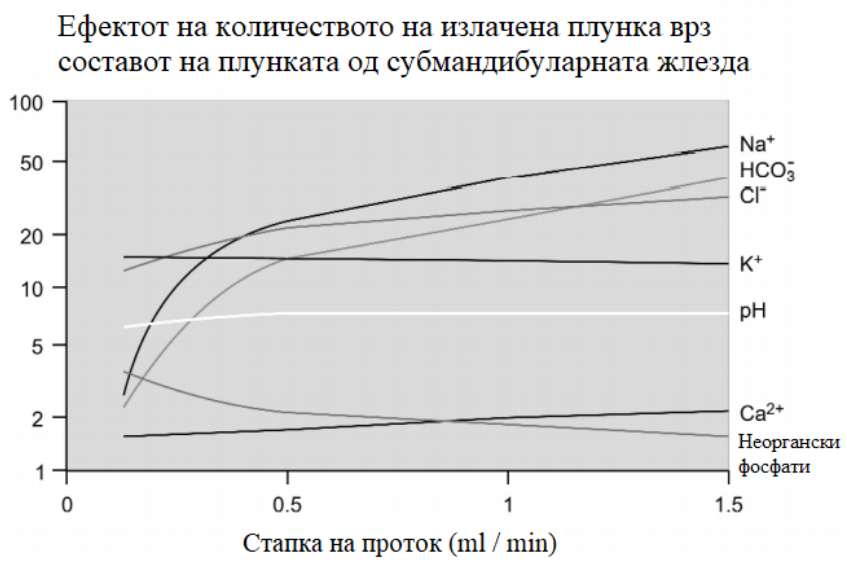
Со зголемување на количеството излачена плунка се зголемуваат pH-вредноста на плунката и концентрацијата на одредени составни компоненти на плунката (протеини, натриум, хлориди, бикарбонати), а на други составни компоненти се намалува (магнезиум, фосфати). (Табела 1.7, Графикон 1.1 и Графикон 1.2)

	Нестимулирана	Стимулирана
Вода Цврсти материи	99.55 % 0.45%	99.53%[1] 0.47%[1]
	Просек +/- S.D.	Просек +/- S.D.
Стапка на проток pH	0.32 ± 0.23[2] 7.04 ± 0.28	2.08 ± 0.84[3] 7.61 ± 0.17[4]
Неорганski компоненти		
Натриум (mmol/L) Калиум (mmol/L) Калциум (mmol/L) Магнезиум (mmol/L) Хлориди (mmol/L) Бикарбонати (mmol/L) Фосфати (mmol/L) Тиоцијанати (mmol/L) Јодиди (µmol/L) Флуориди (µmol/L)	5.76 ± 3.43 19.47 ± 2.18 1.32 ± 0.24 0.20 ± 0.08 16.40 ± 2.08 5.47 ± 2.46 5.69 ± 1.91 0.70 ± 0.42 1.37 ± 0.76[8]	20.67 ± 11.74[4] 13.62 ± 2.70[4] 1.47 ± 0.35[4] 0.15 ± 0.05[5] 18.09 ± 7.38[4] 16.03 ± 5.06[4] 2.70 ± 0.55[4] 0.34 ± 0.20[6] 13.8 ± 8.5[7] 1.16 ± 0.64[9]
Органски компоненти		
Тотални протеини (mg/L) Секреторен IgA (mg/L) MUC5B (mg/L) MUC7 (mg/L) Амилаза (U= mg малтоза/mL/min) Лизозим (mg/L) Лактоферин (mg/L) Статерин (µmol/L) Албумин (mg/L) Глукоза (µmol/L) Лактат (mmol/L) Тотални липиди (mg/L) Аминокиселини (µmol/L) Уреа (mmol/L) Амонијак (mmol/L)	1630 ± 720 76.1 ± 40.2 830 ± 480 440 ± 520 317 ± 290 28.9 ± 12.6 8.4 ± 10.3 4.93 ± 0.61[12] 51.2 ± 49.0 79.4 ± 33.3 0.20 ± 0.24 12.1 ± 6.3[14] 780[16] 3.57 ± 1.26 6.86[19]	1350 ± 290[10] 37.8 ± 22.5[6] 460 ± 200[10] 320 ± 330[10] 453 ± 390[11] 23.2 ± 10.7[6] 5.5 ± 4.7[6] 60.9 ± 53.0[11] 32.4 ± 27.1[13] 0.22 ± 0.17[4] 13.6[15] 567[17] 2.65 ± 0.92[18] 2.57 ± 1.64[20]

Табела 1.7: Разлика во концентрацијата на компонентите во стимулирана и нестимулирана плунка



Графикон 1.1: Ефектот на стапката на количеството излачена плунка врз составот на плунката од паротидната жлезда



Графикон 1.2: Ефектот на количеството излачена плунка врз составот на плунката од субмандибуларната жлезда

1.5.2. Должина на стимулацијата

При непречено и константно лачење на плунката нејзиниот состав зависи од должината на стимулацијата. Составот на плунката што е излачена за времетраење на стимулацијата од 2 минути и за времетраење на стимулацијата од 10 минути се разликува. На пример, концентрацијата на бикарбонатите прогресивно се зголемува со должината на стимулацијата. Наспроти тоа, концентрацијата на хлоридите по првичното кратко зголемување со должината на стимулацијата се намалува. Составот на плунката исто така зависи и од тоа дали одредена жлезда е стимулирана во претходниот час.

1.5.3. Природа на стимулусот

Разни стимули имаат ефект врз составот на плунката, пред сè, поради нивниот ефект врз брзината на лачење плунка. Тестирањето на влијанието на четирите вкусови на дразби (кисело, солено, горчливо и благо) врз лачењето на паротидната плунка утврдило дека тие не влијаат врз составот на електролитите во плунката. Но, сепак, потврдено е дека стимулацијата на лачење со солен вкус ја зголемува протеинската секреција во паротидната плунка. Другите вкусови на дразби влијаат врз концентрацијата и видот на саливарните протеини (види во поглавјето „Саливарни протеини“). Дразнењето на рецепторите со кисел вкус предизвикува најголемо количество излачена плунка и предизвикува алкализација на плунковниот секрет. Порано се претпоставуваше дека тоа е корисна адаптација на природата на стимулусот. Но, денес со сигурност се знае дека вредноста на pH на плунката зависи од количеството излачена плунка, а не зависи од природата на стимулусот.

2. МЕХАНИЗАМ НА СЕКРЕЦИЈА НА ПЛУНКАТА, БИОХЕМИСКИ СОСТАВ НА ПЛУНКАТА

2.1. МЕХАНИЗАМ НА СЕКРЕЦИЈА НА ВОДА И ЕЛЕКТРОЛИТИ

2.2. БИОХЕМИСКИ СОСТАВ НА ПЛУНКАТА

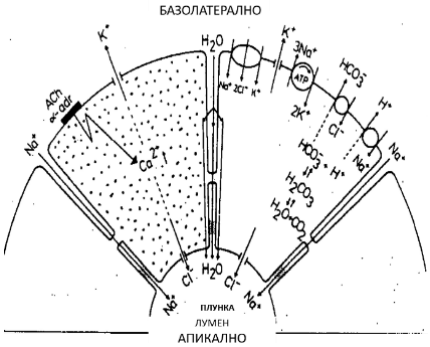
2.3. ПЛУНКА И ПЕРЦЕПЦИЈА НА ДРАЗБИТЕ ЗА ВКУС

2.1. МЕХАНИЗАМ НА СЕКРЕЦИЈА НА ВОДА И ЕЛЕКТРОЛИТИ

Плунката во најголем дел потекнува од секрецијата на плунковните жлезди. Покрај трите пара големи плунковни жлезди (паротидната, субмандибуларната и сублингвалната) и голем број мали мукозни жлезди, кои се сместени во оралната лигавица на усните, образите, мекото непце и јазикот (Von Ebner-ови жлезди), учествуваат во создавањето на овој секрет. Жлездените ацинуси се градбени делови на плунковните жлезди, каде што се создава примарната плунка. Специјализираните епителни клетки поставени во еден ред, со својата кружна поставеност создаваат лумен, во кој се продуцира примарната плунка. Првиот чин на создавање плунка, односно ултрафилтрација на крвната плазма, почнува во ацинусните клетки.

На самата ацинусна клетка (Слика 2.1) се разликуваат два дела: базолатерален и луменски (апикален).

- Базолатералниот дел на ацинусната клетка е во насока кон интерстициумот. Во самиот интерстициум се наоѓа мрежа од крвни садови.
- Луменскиот дел на ацинусната клетка е ориентиран кон ацинусниот лумен, каде што се собира примарната плунка.



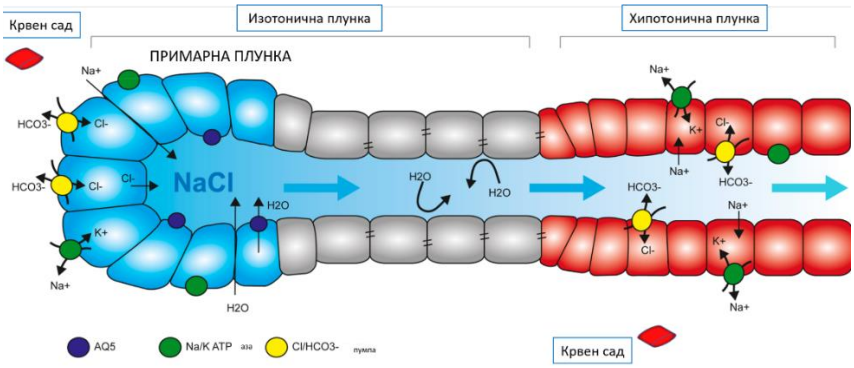
Слика 2.1: Шематски приказ на ацинусна клетка со нејзиниот апикален и базолатерален дел

На мембраната на ацинусната клетка се присутни разни јонски разменувачи и канали, какви што се Na^+/K^+ АТР-аза, $Na^+/K^+/Cl^-$котранспортери и Ca^{2+}-зависниот, K^+-канал (базолатерално) и Ca^{2+}-зависниот канал за јонот на Cl^- на луменскиот дел.

Интерстициската течност е од големо значење за функционирањето на ацинусните клетки. Составот на интерстициската течност е во директна корелација со:

- протокот на крв низ крвните садови и
- капиларната пропустливост.

Примарната плунка се добива со ултрафилтрација на крвната плазма на ниво на жлездените ацинуси, а потоа поминува низ систем на собирни и одводни каналчиња (Слика 2.2). Поминувајќи низ системот на каналчиња, примарната плунка трпи одредени измени (реапсорпција на одделни материи и секреција на други), при што се создава дефинитивна плунка. Дефинитивната плунка преку главните одводни канали се излева во оралната празнина.



Слика 2.2: Примарната плунка (изотонична), минувајќи низ каналниот систем, трпи промени и станува хипотонична дефинитивна плунка

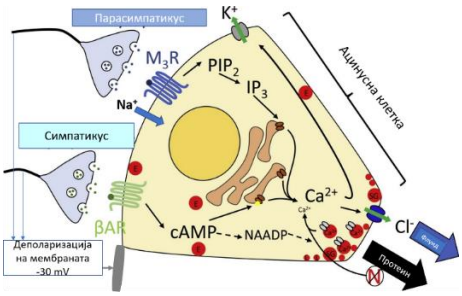
Секрецијата на плунката се одвива во две фази:

1. Ултрафилтрација на крвната плазма во ацинусите на плунковните жлезди, при што во ацинусниот лумен се создава примарна плунка;

2. Реапсорпција и секреција на одделни материи во текот на поминувањето на примарната плунка низ системот на собирни и одводни каналчиња на плунковната жлезда, при што се формира дефинитивна плунка (Слика 2.2 и Слика 2.4).

При создавањето на плунката потребно е водата и електролитите да се транспортираат од крвната плазма во ацинусниот лумен на плунковната жлезда. Тоа значи дека тие мораат да поминат низ ацинусните клетки, односно да ги поминат базалната и луменската мембрана на овие клетки. Мембраните на ацинусните клетки, како и сите други клетки, имаат липидна структура, па затоа се непропустливи за поларни молекули и поради тоа се потребни специфични протеински канали за транспорт на електролитите. Такви се каналите за Na^+, K^+ и Cl^-, кои овозможуваат овие електролити да поминуваат низ мембраната на ацинусната клетка и да се движат во насока на градиентот на концентрација, без трошење енергија.

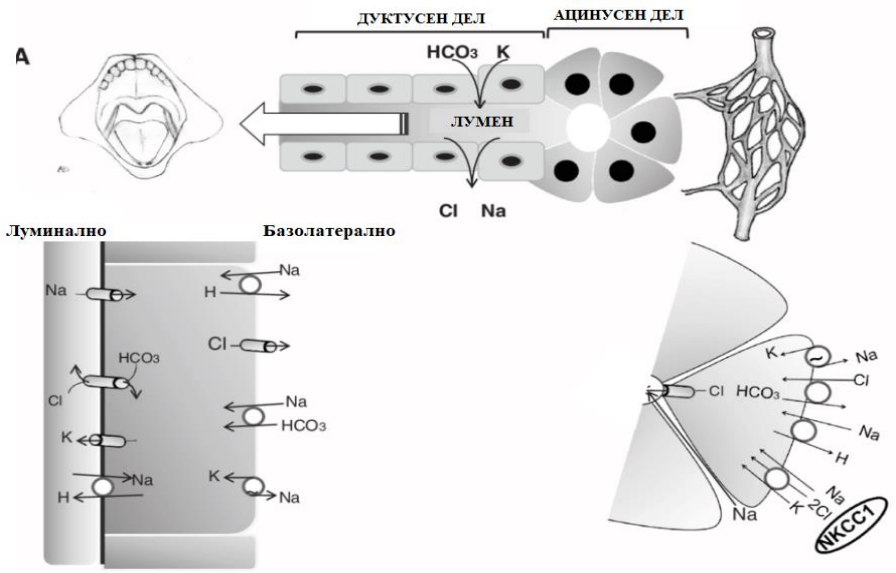
Но, кога се движат во спротивна насока, кон повисока концентрација, електролитите користат специфични транспортни системи: Na^+-АТР-аза и K^+-АТР-аза. Значи дека, кога Na^+ и K^+ се движат од место со помала концентрација кон место со поголема концентрација, потребна е енергија, која се добива од АТР. Ваквиот транспорт на материите низ клеточната мембрана е познат како активен.



Слика 2.3: Дејствување на симпатикус и парасимпатикус и создавање секреторен потенцијал на деполаризираната ацинусна клеточна мембрана

Под дејство на трансмитерите (медијатори) на симпатикус и парасимпатикус (Слика 2.3) на мембраната на ацинусната клетка се создава секреторен потенцијал, кој изнесува (-30mV). Негативниот предзнак на секреторниот потенцијал е резултат на процесот на деполаризација на мембраната поради навлегувањето на јоните на Na^+ во ацинусната клетка и напуштањето на јоните на K^+ од ацинусната клетка. Градиентот на концентрација на Na^+ го условува движењето на овој катјон, односно $Na^{+,}$ од место со поголема концентрација (интерстициум) се движи внатре во ацинусната клетка, каде што неговата концентрација е ниска. Слично е и со K^+, само што тој се движи во спротивна насока, од ацинусната клетка (каде што неговата концентрација е поголема) во интерстициумот (каде што неговата концентрација е помала). Поради ова, доаѓа до промена на наелектризираноста и ацинусната мембрана станува електронегативна од надворешната страна, а воедно и секреторниот потенцијал има негативен предзнак.

Навлегувањето на катјонот на Na^+ секогаш е следено и со навлегување на анјонот на Cl^-. За движењето на Na^+ низ ацинусната клетка неопходен е транспортниот систем Na^+-пумпа, која за својата работа користи енергија од АТР (Na^+-АТР-аза). Енергијата од АТР е неопходна затоа што Na^+ се движи спротивно на градиентот на концентрација, од место со помала концентрација во место со поголема концентрација. Како резултат на работата на Na^+-пумпата, Na^+ се исфрла во луменот на ацинусот. Движењето на Na^+ е следено со движење на Cl^-. Водата по пат на осмоза ја напушта ацинусната клетка низ специфични канали лоцирани на апикалниот луменски дел на мембраната на ацинусната клетка. Поради овие процеси, во ацинусниот лумен се добива примарна плунка, која е изотонична во однос на крвната плазма.

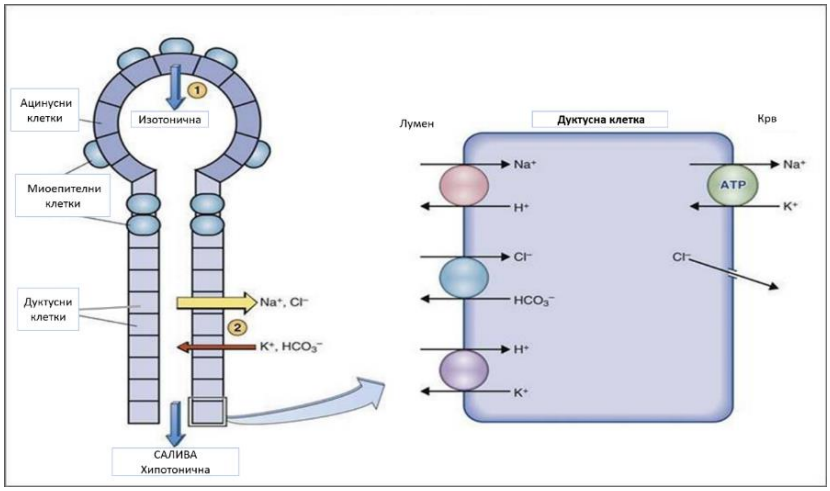


Слика 2.4: Механизам на секреција на плунката. Плунковните жлезди се состојат од високодиференцирани епителни клетки (ацинусни клетки). Жлездите имаат два функционални и анатомски дела: ацинусен и дуктусен (А). Водата и електролитите од интерстициумот поминуваат низ ацинусната клетка. Дуктусните клетки реапсорбираат Na^+ и Cl^-, а излачуваат K^+ и HCO_3^-. По активирањето на Ca^{2+}, на луменскиот и на базолетералниот транспортен дел од клетката големо количество изотонична со NaCl богата течност се создава во ацинусниот лумен. Главната задача на дуктусните клетки на плунковните жлезди е да се модифицира примарната изотонична плунка произведена во ацинусниот лумен. Бидејќи реапсорпцијата на Na^+ и на Cl^- ја надминува секрецијата на K^+ и HCO_3^-, дефинитивната плунка станува хипотонична.

Во однос на концентрацијата на електролити, примарната плунка е изотонична со крвната плазма и претставува нејзин ултрафилтрат. Концентрацијата на Na^+ изнесува 146 mmol/l, а концентрацијата на K^+ изнесува 4 mmol/l.

Составот на примарната плунка секогаш е ист, независно дали настанува со стимулација на симпатикусот или со стимулација на парасимпатикусот. Единствена разлика е во тоа што со стимулација на парасимпатикусот се овозможува поизразена секреција поради поинтензивната циркулација во интерстициумот на плунковната жлезда.

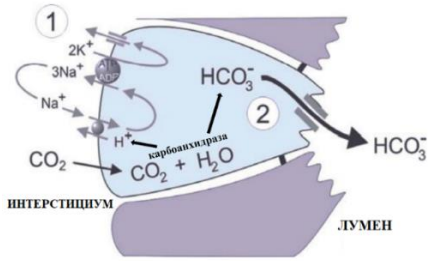
Во текот на поминувањето на примарната плунка низ системот на собирни и одводни каналчиња (Слика 2.5) на плунковната жлезда се врши реапсорпција на електролитите (се враќаат назад во крвната плазма). Поради тоа, дефинитивната плунка е хипотонична во споредба со крвната плазма. Во овие процеси особено е нагласена реапсорпцијата на Na^+ во замена за K^+ (Na^+ се реапсорбира, а K^+ се секретира). За одвивање на овие процеси, потребно е дејство на Na^+-АТР-аза и K^+-АТР-аза за што е неопходна енергија од АТР. Јонот на Cl^- пасивно го следи движењето на Na^+, па затоа се јавува потреба од воспоставување рамнотежа помеѓу катјоните и анјоните на секретот во фазата на создавање.



Слика 2.5: Размена на калиум и натриум во текот на поминувањето на примарната плунка низ системот на собирни и одводни каналчиња (на сликата се прикажани случувањата во една дуктусна клетка)

Процесот на секреција на бикарбонатите е сличен со процесот на секреција на Cl^-, а е поврзан со зголемување на концентрацијата на бикарбонатите во ацинусната клетка.

Бикарбонатните јони се излачуваат и од дуктусните клетки, но исто така и се реапсорбираат во текот на поминување низ системот на собирни и одводни каналчиња поради што концентрацијата на овие јони во нестимулираната плунка е ниска (Слика 2.6). При стимулирана саливарна секреција, поради брзиот проток на примарната плунка низ системот на собирни и одводни каналчиња, мало количество на бикарбонатните јони се реапсорбира и токму затоа концентрацијата на бикарбонатни јони во стимулираната плунка е зголемена.

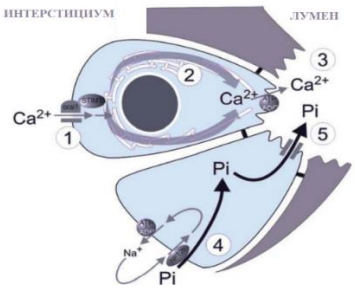


Слика 2.6: Секреција на вода и електролити - јаглеродниот диоксид од внатрешноста на клетките се конвертира во HCO_3^- и H^+ со помош на карбоанхидразата. HCO_3^- се секретира преку апикалната мембрана на клетката со помош на анјонски канал (2). H^+ активно се исфрла преку базолатералната мембрана со помош на Na^+/H^+ размена, при што добива енергија од Na^+ градиентот, кој се создава како резултат на дејството на Na^+/K^+ АТР-азата (1). Ако протоните не би се изгубиле од клетката, карбоанхидразата не би можела да создаде HCO_3^-.

Ацинусните клетки на плунковните жлезди секретираат макромолекули, вода и електролити, а дуктусните клетки вршат реапсорпција на електролитите. Жлездените клетки што се вметнати или интеркалирани (кои се наоѓаат помеѓу ацинусните и дуктусните клетки) според својата функција повеќе личат на ацинусните отколку на дуктусните клетки. Тие секретираат мала концентрација на протеини, но имаат значајна улога при секрецијата на вода и бикарбонати.

Секреција на калциум и фосфати

Плунката содржи калциум и фосфати, со што се превенира деминерализацијата на забот. Постои еднонасочен транспорт на овие електролити од ацинусната клетка во ацинусниот лумен. Сите компоненти за транслокација на калциумовиот јон се присутни во ацинусната клетка. Ca^{2+} навлегува во ацинусната клетка преку базолатералната мембрана, поминува низ каналите на ендоплазматскиот ретикулум и ја напушта ацинусната клетка преку апикалната мембрана. На сличен начин и фосфатните јони навлегуваат во ацинусната клетка низ каналите за Na^+, а преку апикалната мембрана на ацинусната клетка ја напуштаат (Слика 2.7). Движењето на фосфатите е зависно од градиентот на концентрацијата на овие јони во ацинусната клетка.



Слика 2.7: Можен механизам за транслокација на Ca^{2+}. Ca^{2+} влегува преку базолатералната мембрана (1) и патува низ клетката преку ендоплазматскиот ретикулум (2) за на крајот да биде ослободен на апикалната страна и екструдиран во ацинусниот лумен (3).

Примарната и дефинитивната плунка значително се разликуваат според:

- содржината на електролитите и
- осмотската концентрација.

Дефинитивната плунка е хипотонична течност и нејзината осмоларност изнесува 1/10 од осмоларноста на примарната плунка, односно од осмоларноста на крвниот серум. Значајна карактеристика на дефинитивната плунка е и тоа што содржи голема концентрација на K^+.

Калиумот е главен катјон на сите интраклеточни течности, а неговата концентрација во екстраклеточните течности е значително пониска. Но, плунката е исклучок бидејќи претставува телесна течност која е најбогата со K^+. Причина за вака високата концентрација на калиумот е замената на натриумот за калиум (Na^+ се реапсорбира, а K^+ се излачува), која се одвива на ниво на собирните и одводните каналчиња на плунковните жлезди.

Во концентрацијата и соодносот на електролитите во плунката може да се забележат значајни варијации, кои зависат од:

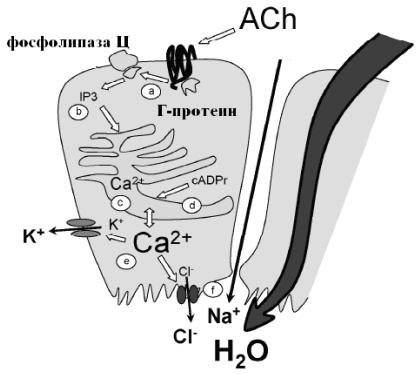
- интензитетот на стимулацијата и
- обемот на лачењето на плунката.

Кога секрецијата на нестимулираната плунка е многу малку назначена, таа е нагласено хипотонична бидејќи движењето на секретот е многу побавно низ системот на собирни и одводни каналчиња. Бавното движење на примарната плунка низ каналчињата овозможува речиси потполна реапсорпција на електролитите од примарниот секрет (Табела 2.1). При интензивна секреција (стимулирана плунка) осмоларноста на плунката може да достигне 3/4 од осмоларноста на крвниот серум. Системот на собирни и одводни каналчиња на плунковните жлезди при брз проток на примарната плунка не е во состојба во потполност да изврши реапсорпција на електролитите. Поголем дел од електролитите се задржува во дефинитивниот секрет и поради тоа дефинитивната плунка се карактеризира со висока осмоларност.

НЕСТИМУЛИРАНА ПЛУНКА	СТИМУЛИРАНА ПЛУНКА
Назначено хипотонична	**Осмоларноста на плунката може да достигне 3/4 од осмоларноста на крвниот серум**
Бавно движење на примарната плунка низ каналчињата	**Брз проток на примарната плунка низ каналчињата**
Речиси потполна реапсорпција на електролитите од примарниот секрет	**Примарната плунка не е во состојба во потполност да изврши реапсорпција на електролитите**

Табела 2.1: Причини за разликите во осмоларноста на нестимулирана и стимулирана плунка

Инозитол-3-фосфатот (IP_3) и Ca^{2+} како секундарни гласници имаат значајна улога при регулацијата на секрецијата на водата и електролитите од страна на плунковните жлезди. Калциумот е нагласено присутен како депо во ендоплазматскиот ретикулум на ацинусната клетка, а неговата концентрација во цитоплазмата е многу ниска (<100 nM), така што и минимално зголемување на неговата концентрација може да дејствува како интраклеточен сигнал. Во одговор на разни стимуланси во самата ацинусна клетка се ослободува јонот на Ca^{2+} од неговите интраклеточни резерви, но ослободувањето на Ca^{2+} е потпомогнато и со навлегувањето на Ca^{2+} од екстраклеточната средина во внатрешноста на ацинусната клетка.



Слика 2.8: Значењето на ацетилхолинот во регулација на лачењето на електролитите во плунката

Ацетилхолинот, кој е парасимпатичен невротрансмитер, предизвикува зголемување на концентрацијата на Ca^{2+} во внатрешноста на ацинусната клетка (Слика 2.8). Инозитол-3-фосфатот како секундарен гласник предизвикува зголемување на концентрацијата на интраклеточниот Ca^{2+}, така што го ослободува од интраклеточните депоа. Калциумот, пак, како секундарен гласник ги активира каналите на хлор, а како последица на тоа се зголемува секрецијата на вода и електролити од страна на плунковните жлезди.

Транспортот на органските и неорганските материи од крвната плазма во плунката се одвива на неколку начини (Слика 2.9).

1. Ултрафилтрација низ микропросторите помеѓу ацинусните клетки.

   Молекулите што имаат молекулска маса помала од 1.900 Da (вода, јони, хормони, катехоламини и некои хормони) се транспортираат по овој пат.

2. Филтрација низ порите на клеточната мембрана на ацинусните клетки.

   Ваквиот транспорт е можен за молекулите што имаат многу мала молекулска маса, помала од 400 Da (вода).

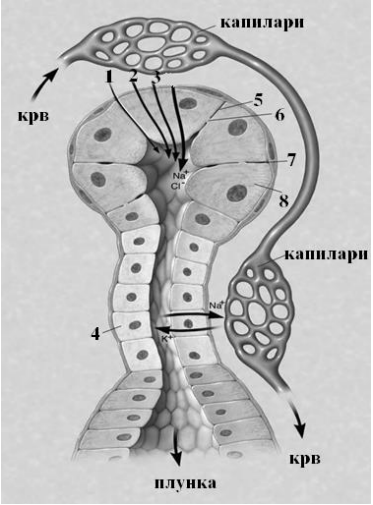
3. Транспорт низ клеточната мембрана на ацинусната клетка.

   - пасивната дифузија се однесува само на липофилни молекули (стероидни хормони, лекови, дрога).
   - активен транспорт низ протеинските канали,
   - пиноцитоза (се однесува на поголеми протеински молекули во воден раствор).

4. Транспорт низ специфични јонски канали.

   Овој начин на транспорт е ограничен само за одредени електролити (Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}).

5. Трансудација на некои составни компоненти на крвната плазма преку гингивалниот сулкус или, пак, директно низ оралната мукоза (албумин).



Слика 2.9: Механизам на транспорт на протеините и јоните од крвната плазма во саливарните канали. 1. активен транспорт 2. пасивна дифузија 3. обична филтрација 4. Na^+ низ дуктусните клетки 5. клеточна мембрана 6. пора 7. интерклеточен простор 8. ацинусна клетка

2.2. БИОХЕМИСКИ СОСТАВ НА ПЛУНКАТА

Најзастапена компонента на плунката е водата (99 %). Преостанатиот 1 % се други компоненти:

- органски молекули: протеини, гликопротеини, липиди и јаглехидрати (гликоза);
- крајни метаболити: уреа, урична киселина, креатинин, билирубин;
- стероидни хормони;
- лекови и нивни метаболити;
- неоргански состојки - електролити (Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+}, фосфати, бикарбонати);

Најголем дел од органските компоненти на плунката се создаваат од страна на ацинусните клетки на плунковните жлезди. Некои од нив се синтетизираат во дуктусните клетки, а други компоненти потекнуваат од крвната плазма.

Составни елементи на плунката што потекнуваат од крвната плазма се:

- вода;
- електролити;
- одделни протеини (албумин);
- гликоза;
- витамини;
- стероидни хормони;
- лекови и нивни метаболити;
- крајни метаболити (уреа, урична киселина, креатинин).

Компоненти на плунката што потекнуваат, односно се создаваат во самите плунковни жлезди, се: пептиди, протеини, гликопротеини. Во групата протеини и гликопротеини на плунката спаѓаат:

а) ензими: саливарна амилаза, саливарна липаза, орална пероксидаза, лизозим, каталаза, супероксид дизмутаза, глутатион пероксидаза и глутатион редуктаза;

б) други протеини и гликопротеини на плунката: цистатини, фактор на раст, фибронектин, хистатини, дефензини, сијаломуцин, кателицидини, протеини богати со пролин, статерин и имуноглобулини.

Концентрацијата на протеини во плунката е значително пониска во споредба со нивната концентрација во крвниот серум (Табела 2.2). Некои од саливарните протеини се присутни во многу ниска концентрација во плунката. Други, пак, се присутни во значително поголема концентрација во плунката, како што се саливарната амилаза, протеини богати со пролин, сијаломуцинот и секреторните имуноглобулини.

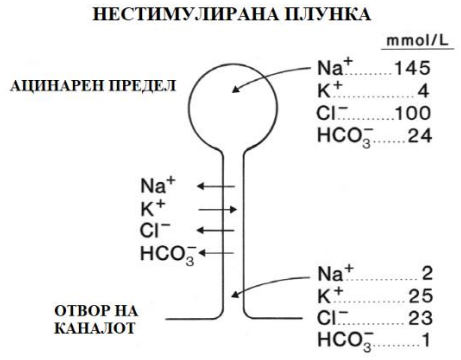
Компоненти	Плунка	Крвна плазма
Неоргански компоненти (mmol/L)		
Ca^{2+}	1-2	2,5
Mg^{2+}	0,2 - 0,5	1,0
Na^{+}	6-26	140
K^{+}	1-7	4
NH_4^{+}	14-32	0,03
H_2PO_4 i HPO_4^{2-}	2-23	2
Cl^{-}	17-29	103
HCO_3^{-}	2-30	27
F^{-}	0,0005-0,005	0,001
SN^{-}	0,1-2,0	-
Органски компоненти (mmol/L)		
уреа	2-6	5
урична киселина	0,2	0,3
слободни аминокиселини	1-2	3-5
гликоза	0,05	5
лактат	0,1	1
масни киселини (mg/L)	10	3.000
Макромолекули (mg/L)		
протеини	1.400-2.000	70.000
гликопротеини	110-300	1.400
амилаза	380	-
лизозим	109	-
пероксидаза	3	-
IgA	194	1.300
IgG	14	13.000
IgM	2	1.000
липиди	20-30	2.000

Табела 2.2: Разлики во концентрацијата на одделни органски и неоргански компоненти помеѓу плунката и крвната плазма

Поголем број од компонентите што потекнуваат од крвта во плунката се присутни со многу пониска концентрација во споредба со нивната концентрација во крвната плазма (Табела 2.2). Исклучок претставува јонот на K^+ бидејќи неговата концентрација во плунката е значително поголема во споредба со концентрацијата во крвта. Некои од компонентите на плунката што потекнуваат од ацинусните и дуктусните клетки (саливарна амилаза, гликопротеини богати со пролин, сијаломуцин) се присутни само во плунката. Во физиолошки услови тие не се присутни во крвната плазма.

2.3. ПЛУНКА И ПЕРЦЕПЦИЈА НА ДРАЗБИТЕ ЗА ВКУС

Примарната плунка создадена во ацинусниот лумен е изотонична со крвната плазма во однос на концентрацијата на електролити. По поминувањето низ системот на собирни и одводни каналчиња, концентрацијата на електролитите во плунката се менува, Na^+ и Cl^- речиси во потполност се реапсорбираат, а HCO_3^--јонот во голема мера се реапсорбира. Калиумот, пак, во текот на поминувањето на примарната плунка низ системот на собирни и одводни каналчиња се излачува (Слика 2.10). Поради сите овие промени на електролитите во системот на собирни и одводни каналчиња, дефинитивната плунка е хипотонична (1/6 од осмоларноста на крвната плазма) во споредба со крвната плазма.



Слика 2.10: Разлика во концентрациите на електролитите на примарна и дефинитивна нестимулирана плунка

Кое е значењето на хипотоничноста на дефинитивната плунка? Одговорот е дека оваа карактеристика на плунката ќе ја овозможи перцепцијата на дразбите за вкус.

Доколку концентрација на Na^+ и Cl^- во плунката е иста како и на крвната плазма, тогаш не би можеле да се почувствуваат ниските концентрации на сол, која се внесува преку исхраната. Перцепцијата на дразбите за вкус е особено добро регулирана при нестимулирана саливарна секреција. Во нестимулираната плунка концентрациите на натриум и на хлор се пониски, како и концентрациите на гликоза, бикарбонати и на уреа. Концентрациите на овие биомолекули во нестимулираната плунка и во крвта се разликуваат, а нивната концентрација во нестимулираната плунка е соодветна на потребниот праг за нивна детекција. Најголема разлика постои помеѓу концентрациите на натриум и на хлор во плунката и крвната плазма. Овие разлики се многу поголеми од потребниот праг за детекција на солениот вкус. Соодносот помеѓу составот на плазмата и нестимулираната

плунка за перцепција на одделни вкусови (сите концентрации се изразени во mmol/L) е прикажан табеларно (Табела 2.3).

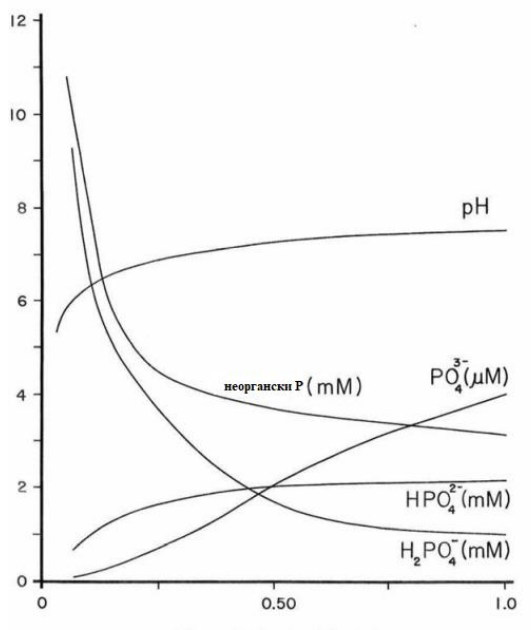
	Na	Кисело Cl	Кисело H	HCO_3	Слатко Гликоза	Горчливо Уреа
Крв	145	101	$4x10^{-5}$	24	4.5	6
Плунка	6	16	$1x10^{-4}$	5	0.08	4
Праг на препознавање на вкусот	**NaCl**	**HCl**		**$NaHCO_3$**	**Сахароза**	**Уреа**
	12	0.8		10	30	90

Табела 2.3: Разлика во концентрацијата на одредени компоненти во крвната плазма и во плунката

Концентрација на калциум и на фосфати во плунката

Во споредба со крвната плазма, плунката содржи помало количество калциум, а поголемо количество фосфати (Ca до 2 mmol/L, неоргански P до 23 mmol/L) (Табела 2.2). Механизмите што се одговорни за поголема концентрација на фосфати во плунката наспроти нивната концентрација во крвната плазма се сè уште непознати. Концентрациите на калциум и на фосфати во излачените плунковни секрети од разните плунковни жлезди се разликуваат. Во паротидната плунка има помало количество калциум, а поголемо количество неоргански фосфати во споредба со субмандибуларната плунка. Плунката што потекнува од малите мукозни жлезди се карактеризира со многу ниска концентрација на фосфати (0,4 mmol/L).

Со зголемување на лачењето на плунката се намалува концентрацијата на вкупните фосфати во плунката, а се зголемуваат pH на плунката и вкупната концентрација на бикарбонатите. Со зголемување на pH-вредноста на плунката има промени во концентрацијата на разните pH-зависни форми на саливарните фосфати: дихидроген фосфат ($H_2PO_4^{1-}$), монохидроген фосфат (HPO_4^{2-}) и фосфат (PO_4^{3-}). Се намалува концентрацијата на дихидроген фосфат ($H_2PO_4^{1-}$), незначително се зголемува концентрацијата на монохидроген фосфат (HPO_4^{2-}), а значително се зголемува концентрацијата на фосфатот (PO_4^{3-}) (Слика 2.11). Повеќекратното зголемување на концентрацијата на фосфатот (PO_4^{3-}) има големо значење за одржување на интегритетот на цврстите забни супстанции.



Слика 2.11: Приказ на концентрација на разни форми на фосфати во зависност од количеството излачена плунка

Ако ги разгледаме електролитите, чија концентрација се зголемува со зголемено лачење плунка, ќе забележиме дека се зголемува концентрацијата на оние електролити што влегуваат во состав на кристалната решетка на цврстата забна супстанција (Ca^{2+}, PO_4^{3-}, OH^-). Тоа оди во прилог на процесите на реминерализација на забите, но, од друга страна, може да овозможи наталожување поголемо количество цврсти депозити на забите.

3 3. САЛИВАРНИ ПРОТЕИНИ

3.1. ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА САЛИВАРНИТЕ ПРОТЕИНИ

3.2. МЕХАНИЗАМ НА СЕКРЕЦИЈА НА САЛИВАРНИТЕ ПРОТЕИНИ

3.3 АНТИМИКРОБНИ ПЕПТИДИ ПРИСУТНИ ВО ПЛУНКАТА

3.3.1. ЛИЗОЗИМ

Бактериолитичко дејство на лизозимот

3.3.2. ЛАКТОФЕРИН

Антибактериско дејство на лактоферинот

Антивирусно дејство на лактоферинот

Антифунгицидно дејство на лактоферинот

3.3.3. ХИСТАТИНИ

Создавање дентална пеликула

Антибактериско и фунгицидно својство на хистатинот

Врзување јони на метали

Инхибиција на бактериските и на ткивните протеолитички ензими и медијатори значајни за патогенезата на пародонталната болест

Врзување полифеноли во оралната средина

3.3.4. ДЕФЕНЗИНИ

3.4. ДРУГИ САЛИВАРНИ ПРОТЕИНИ ШТО УЧЕСТВУВААТ ВО НЕСПЕЦИФИЧНАТА ИМУНОЛОШКА ЗАШТИТА НА ОРАЛНАТА ПРАЗНИНА

3.4.1.ПРОТЕИНИ БОГАТИ СО ПРОЛИН - PROLIN RICH PROTEINS (PRP)

Заштита на емајлот на забот

Врзување на диететските танини

Антимикробно дејство

Создавање на стекнатата дентална пеликула

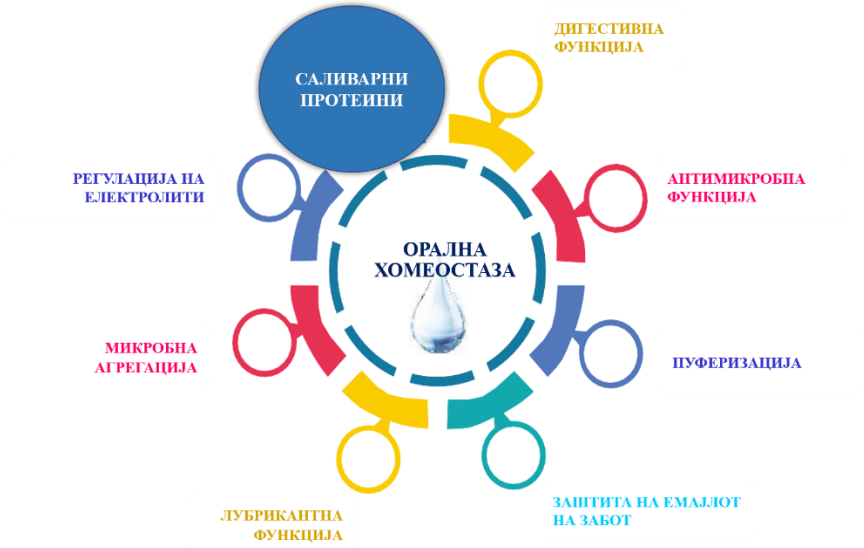
3.4.2. САЛИВАРНА КАРБОАНХИДРАЗА (СА)

3.4.3. СТАТЕРИНИ

3.1. ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА САЛИВАРНИТЕ ПРОТЕИНИ

Плунката е телесна течност во која се присутни голем број протеини. Тие се доминантно продукт на плунковните жлезди, но дел од нив, како што се: албуминот, некои од класите на имуноглобулините и хормоните, потекнува од крвната плазма.

Саливарните протеини имаат неколку значајни улоги за одржувањето на оралната хомеостаза, а тоа се: дигестивна, антимикробна, регулација на електролитите, микробна агрегација, заштита на емајлот на забот, лубрикантна и пуферска улога (Слика 3.1).



Слика 3.1: Функции на саливарните протеини во одржување на оралната хомеостаза

Саливарните протеини се специфични по своите биохемиски карактеристики, а времето на нивното создавање и присуството на разни фактори што може да ги модифицираат ги прави овие биомолекули многу варијабилни и биодинамични. Процесот на создавање на саливарните протеини е означен со интраклеточна биосинтеза, следува посттранслациска модификација (гликолизација, фосфорилација, протеолиза, сулфатација) и завршува со нивна секреција во оралната празнина.

Меѓу најзначајните фамилии на саливарни протеини се: протеини богати со пролин (англиски prolin rich protein PRP), хистатини, статерини, цистатини и α(алфа)-амилаза. Во плунката, освен овие посочени саливарни протеини, кои се специфични за плунката, присутни се и протеини што се сретнуваат и во други биолошки течности (Табела 3.1). Такви се протеините: муцини, лизозим, лактоферин, пероксидаза, карбоанхидраза, саливарни ИгА, ИгГ, албумини, дефензини, кателицидини и други.

Слика 3.2: Приказ на саливарните протеини што потекнуваат од крвната плазма, паротидните, субмандибуларните и сублингвалните плунковни жлезди

Одредени квантитативни и квалитативни промени на протеините може да се доведат во релација со одредени заболувања. Податокот дека речиси 20 % од вкупните саливарни протеини може да се сретнат и во серумот упатува на можноста за користење на плунката како средство за дијагностика не само за орални заболувања туку и за одредени системски заболувања и состојби (Слика 3.2).

Во литературата се присутни разни класификации на саливарните протеини што се базираат главно на нивната функција и на распространетоста во телесните течности.

Во групата протеини и гликопротеини што потекнуваат од плунковните жлезди се вбројуваат:

- Ензими: амилаза, липаза, орална пероксидаза, лизозим, каталаза, супероксид дизмутаза, глутатион пероксидаза и глутатион редуктаза.
- Преостанати протеини и гликопротеини на плунката: цистатини, фактори на раст, фибронектин, хистатини, дефензини, муцини, кателицидини, протеини богати со пролин, статерин и имуноглобулини.

Вкупната содржина на протеините во плунката се движи од 0,5 до 2,5 g/l. Според распространетоста во телесните течности, саливарните протеини може да се класифицираат во три групи (Табела 3.1):

I група: протеини што се сретнуваат исклучиво во плунката (*хистатини и киселите пролин богати протеини*);

II група: протеини што се сретнуваат во повеќе мукозни секрети, кои според своите структурни и биохемиски карактеристики се многу слични иако се произведуваат од разни жлезди (*муцин, лизозим*);

III група: протеини што не се продукт на плунковните жлезди (*некои имуноглобулини и албумин*).

Класа	Плунка	Солзи	Назален секрет	Бронхијален секрет	Семена (плодова) течност	Мукозен секрет на матката	Пот	Плазма
Муцини	++++	+	++++	++++	+	++++	++++	-
Кисели PRP	++++	-	-	-	-	-	-	-
Алфа-амилаза	++++	+	+	+	+	+	+	+
Базни PRP	+++	-	+	+	-	-	-	-
Секреторен ИгА	+++	++++	++++	-	+	-	+	
Цистатини	++	+	+	-	+	+	+	++
Статерин	++	+	+	+	-	-	-	-
ИгГ	+	+	+	+	+	-	+	++++
ЕП-ГП	+	+	+	-	+	-	+	-
Хистатини	+	-	–	–	–	–	–	–
Лизозим	+	++++	+++++	++++	+	+	-	+
Каликреин	+	-	+	-	+	-	+	+
Лактоферин	+	++++	+++++	++++	+	+	-	+
Пероксидаза	+	+	+	-	-	+	-	-
ИгМ	+	+	+	+	-	-	-	++
Албумин	+	+	+	+	-	+	+	++++
-(не се детектирани), + (< од 1 % од вкупните протеини), ++ (помеѓу 1 и 5 % од вкупните протеини), +++ (помеѓу 5 и 15 % од вкупните протеини), ++++ (> од 15 % од вкупните протеини)								

Табела 3.1: Дистрибуција на саливарни протеини во разни телесни течности

Во ацинусните и дуктусните клетки на плунковните жлезди се синтетизираат пептидите, протеините и гликопротеините што потекнуваат од овие жлезди. Трите пара големи плунковни жлезди се разликуваат според природата на својата протеинска секреција (Табела 3.2). Мукозните ацинусни клетки на сублингвалните жлезди продуцираат муцини (високомолекуларни гликопротеини) поради чие присуство сублингвалната плунка е многу вискозна и густа. Паротидната плунка е помалку вискозна и помалку густа затоа што серозните ацинусни клетки на

паротидните плунковни жлезди создаваат и излачуваат главно саливарна амилаза и со пролин богати гликопротеини (PRP).

Протеини μg/mL	Паротидна секреција		Субмандибуларна/сублингвална секреција		Вкупна саливарна секреција	
	минимум	максимум	минимум	максимум	минимум	максимум
Амилаза	650	2600	0	0	380	500
Цистатин	2	4	92	280	240	280
PRP	230	1251	270	1335	90	180
Муцини	0	0	80	560	90	700
сИгА	20	230	41	56	19	439
ВКУПНО	**902**	**4085**	**483**	**2231**	**819**	**2099**

Табела 3.2: Застапеност на главните саливарни протеини во разни типови саливарна секреција

Врз количеството излачена плунка и врз квалитативните карактеристики на плунката влијаат разни стимулуси (механички, хемиски и др.). Докажано е дека разни фактори на стимулација предизвикуваат различна продукција на определени класи саливарни протеини во вкупната (мешана) плунка и во плунката што потекнува од големите плунковни жлезди: паротидната и субмандибуларната/сублингвалната плунковна жлезда (СМ/СЛ), види Табела 3.3.

Вид плунка	Стимуланс	Промени во лачењето разни типови саливарни протеини
СМ/СЛ	Овошни бонбони	Муцин, тип-1 (+) Муцин, тип-2 (НП) Лактоферин (-) Пероксидаза (-) Амилаза(-) Карбоанхидраза (+) PRP (+) PRP Базни и гликолизарани (+)
Вкупна (мешана)	По четкање заби	Албумин (+)
Паротидна и СМСЛ	Механички и кисело	Хистатини, паротидна (-) Хистатини, СМСЛ (+)
Вкупна(мешана)	Лимонска киселина	PRP (+) Алфа амилаза (+) Калгранулин (+) Анексин (+) 9 неидентификувани протеини(+)
Паротидна	Лимонска киселина	ИгА (-) Албумин (-) Лизозим (-) Амилаза (НП)
(+) се зголемува концентрацијата со стимулација, (-) се намалува концентрацијата со стимулација, (НП) нема промени со стимулација		

Табела 3.3: Промени во саливарниот протеински состав со разни стимуланси

Свое учество во создавањето на вкупната мешана плунка имаат и малите мукозни жлезди, и тоа со 8-10 % застапеност. Иако количеството излачена плунка од малите мукозни жлезди не е големо, сепак нивното значење за оралната физиологија и за одржувањето на оралната хомеостаза е големо. Причини за ова се нивната:

- карактеристична локализација (по целата орална лигавица),
- близина до површината на оралната мукоза,
- богата содржина на муцин и имуноглобулини во споредба со големите плунковни жлезди.

Муцин **-** Секретот на малите мукозни жлезди ги содржи двата главни претставника на муцините: високомолекуларниот и нискомолекуларниот муцин.

Тие се значајни бидејќи:

- спречуваат сушење и повредување на оралната мукоза,
- ја заштитуваат мукозата од разни микроорганизми,
- создаваат комплекси со други помали саливарни протеини, како што се саливарниот имуноглобулин А (сИгА), лизозимот, хистатините, пролин богатите гликопротеини (PRP),
- преку овие комплекси ги заштитуваат помалите саливарни гликопротеини од протеолиза со протеолитички ензими од разно потекло.

Цистатини **-** Во мукозниот секрет на малите плунковни жлезди се откриени саливарните протеини- цистатини (цистатини А, В, D, SN), кои ги инактивираат ензимите цистеин-протеази и со тоа имаат улога во спречување на оштетувањата на оралните ткива.

Пролин богати гликопротеини (PRP) **-** Пет класи од пролин богатите гликопротеини (PRP) се откриени во секретот на малите мукозни жлезди, но главното нивно потекло се големите плунковни жлезди. Тие учествуваат во хомеостазата на минералите во плунката и заштитата на цврстите забни ткива.

Хистатини **-** Плунката, која потекнува од малите мукозни жлезди, содржи две класи хистатини (хистатин 3 и хистатин 1). Овие саливарни протеини имаат улога во вродената имунолошка заштита на оралната празнина по пат на фунгицидно дејство (ја убиваат Candida albicans) и бактериостатско дејство (го спречуваат размножувањето на Streptococcus mutans).

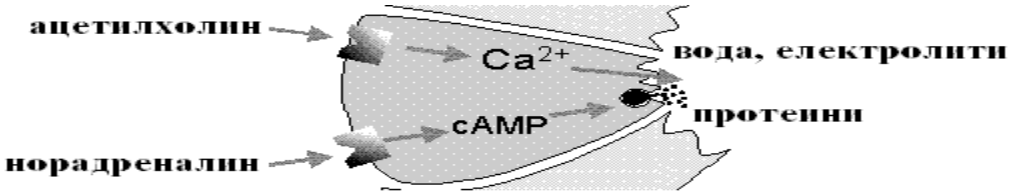
Саливарните протеини што се создаваат во малите мукозни жлезди се особени и тие ги имаат следните две карактеристики што ги прават поинакви од саливарните протеини што се создаваат во големите плунковни жлезди:

- секретот на малите мукозни жлезди покажува присуство на 56 саливарни протеини, а во секретот на паротидната, субмандибуларната и на сублингвалната жлезда се докажува присуство на повеќе од илјада саливарни протеини,
- една четвртина од саливарните протеини продуцирани од малите мукозни жлезди се карактеристични токму за овие жлезди и не се создаваат во големите плунковни жлезди.

3.2. МЕХАНИЗАМ НА СЕКРЕЦИЈА НА САЛИВАРНИТЕ ПРОТЕИНИ

Локалните протеини на плунката се синтетизираат во ацинусните и дуктусните клетки на плунковните жлезди. Почетокот на создавањето на саливарните протеини се случува во рибозомите на ендоплазматскиот ретикулум. Создадените протеини се исфрлаат во цистерните на ендоплазматскиот ретикулум, а потоа се транспортираат во Голџиевиот апарат. Голџиевиот апарат е местото на кое се одвива синтеза на јаглехидратниот дел на саливарните гликопротеини, кој во вид на странични синџири се поврзува за основниот полипептиден синџир. Вака создадените гликопротеини имаат голема молекулска маса поради што не може да поминат низ клеточната мембрана на ацинусната клетка. По пат на егзоцитоза тие се ослободуваат во луменот на ацинусот.

Процесот на секреција на протеините и гликопротеините во плунковните жлезди се одвива во повеќе фази: синтеза, пакување, депонирање и ослободување. Секоја од овие фази е регулирана со фосфорилација на протеинот. Фосфорилацијата на протеинот е поврзана со цикличниот аденозин монофосфат (cAMP), кој е познат како секундарен гласник во механизмот на дејствување на многу хормони, односно во регулацијата на биохемиските процеси во клетките. Со зголемувањето на нивото на cAMP во ацинусните и дуктусните клетки се стимулираат сите фази што се вклучени во процесот на синтеза и секреција на саливарните протеини. Оттука е заклучокот дека контролата на секрецијата и ослободувањето на локалните саливарни протеини зависи од нивото на cAMP во клетките на плунковните жлезди.



Слика 3.3: Секреција на вода, електролити и протеини во ацинусните клетки на плунковните жлезди.

β-адренергичните рецептори, сместени на мембраните на ацинусните и дуктусните клетки, ги стимулираат синтезата и секрецијата на протеините во плунковните жлезди. Со врзувањето на хормонот норадреналин за спомнатите рецептори се активира G-протеинот на мембраната на ацинусните клетки по што следува создавање cAMP, кој како секундарен гласник ги активира ензимите од групата протеин киназа А, а тие, пак, вршат фосфорилација на протеините што се синтетизираат (Слика 3.3 и Слика 2.8).

Речиси сите саливарни протеини или пептиди, според нивната функција, можеме да ги вброиме во група *антимикробни пептиди* (АМП). Најголем број од АМП се катјонски молекули позитивно наелектризирани, но во помал обем присутни се и негативно наелектризирани АМП.

Без оглед на нивните многу мали концентрации, секој од саливарните протеини има многу големо значење во одржувањето на хомеостазата на оралните структури. Ефикасната одбранбена заштита на ниво на оралната лигавица голем дел од саливарните протеини ја остваруваат по пат на кумулативен или синергистички ефект со другите саливарни протеини (здружено дејство во комбинација со другите протеини).

Докажано е дека вкупната мешана плунка има пет одбранбени ефекти на саливарните протеини, и тоа:

1. *Микробна аглутинација*. Протеините што се способни да се поврзат за бактерискиот клеточен ѕид за други орални површини или, пак, да се поврзат со други протеини, имаат ваков ефект,
2. *Бактериолиза*, односно уништување на бактериите. Овој ефект го остваруваат, пред сè, катјонските саливарни пептиди и лизозимот,
3. *Фунгициден ефект*. Со овој ефект се уништуваат габички,
4. *Антивирусен ефект*. Овозможува да се спречи размножување на вирусните клетки,
5. *Имунолошки ефект*. Ваквата активност, пред сè, на саливарните имуноглобулини и другите протеини значи почнување или модулирање на имунолошката заштита во оралната празнина.

3.3. АНТИМИКРОБНИ ПЕПТИДИ ПРИСУТНИ ВО ПЛУНКАТА

3.3.1. ЛИЗОЗИМ

Во неспецифичната хуморална антибактериска заштита на плунката значајно место има токму овој ензим - протеин. Тој е сочинет од еден полипептиден синџир, кој содржи 129 аминокиселини (Слика 3.4).

Слика 3.4: Полипептиден синџир на лизозим

Лизозимот спаѓа во групата базни гликопротеини (позитивно е наелектризиран и има катодна електрофоретска подвижност) со изоелектрична точка pK= 10,5. Неговата молекулска маса е околу 14.300 Da.

Потекнува од:

- малите и големите плунковни жлезди,
- леукоцитите и
- гингивалната течност.

	Мешана плунка		Паротидна плунка		Субмандибуларна - сублингвална плунка
	Стимулирана	Нестимулирана	Стимулирана	Нестимулирана	Стимулирана
Лизозим	5-50	100-200	1-20	10-80	10-70

Табела 3.4: Концентрација на лизозимот во плунката (μg/ml)

Концентрацијата на лизозимот во плунката се разликува и зависи од типот на саливарниот секрет. При нестимулираната саливарна секреција многу е позастапен за разлика од стимулираната саливарна секреција (Табела 3.4). Најниска концентрација има во паротидната плунка. Забележано е дека жените имаат поголема саливарна концентрација на лизозим во споредба со мажите.

Лизозимот учествува во неспецифичната антибактериска заштита на оралната средина со следните дејства:

- бактериолитичко дејство,
- инактивација на многу вируси,
- активација на фагоцитозата што ја спроведуваат неутрофилните гранулоцити и макрофагите,
- стимулација на антитуморските ефекти на моноцитите,
- антиинфламаторно дејство и
- одржување на интегритетот на клеточната мембрана.

Бактериолитичко дејство на лизозимот

Лизата на бактериската клетка лизозимот ја остварува по пат на катализирање на хидролитичкото разградување на β (1,4) глукозидните врски на N-ацетил-неураминската киселина, која влегува во состав на протеогликаните и глукозаминогликаните од бактерискиот клеточен ѕид.

Пептидогликанот муреин претставува главна структурна компонента на бактерискиот клеточен ѕид. Токму врз муреинот дејствува лизозимот, па оттука потекнува и терминот мурамидаза за овој саливарен протеин.

Грам-позитивните бактерии имаат тенок клеточен ѕид што е изграден од 40-ина слоја пептидогликани, во кои се вметнати синџири на таихоинска и липотаихоинска киселина. Лизозимот дејствува врз пептидогликаните на грам-позитивните бактерии, ја раскинува 1,4-глукозидната врска и го остварува бактериолитичкото дејство. Грам-негативните бактерии имаат само еден слој пептидогликани, без таихоинска киселина, кој е опкружен со асиметрична двослојна надворешна мембрана. Поради оваа дополнителна заштита со надворешна мембрана, грам-негативните бактерии се поотпорни на дејството на лизозимот.

Поради катјонската природа, лизозимот се врзува за таихоинската и липотаихоинската киселина, кои се присутни во клеточниот ѕид на бактериите, и така го остварува неензимското антибактериско дејство. По поврзувањето на лизозимот за овие полианјонски молекули, бактериските автолизини може директно да се активираат и да предизвикаат лиза на бактериската клетка.

Исто така, лизозимот има способност да предизвикува ослободување на двовалентни катјони (Ca^{2+}, Mg^{2+}) од клеточната мембрана на бактериската клетка, а ова предизвикува

дестабилизација на клеточната мембрана на бактериите. Според некои автори, ослободувањето на двовалентните катјони од мембраната на бактериската клетка ги стимулира и автолизините во самата бактерија.

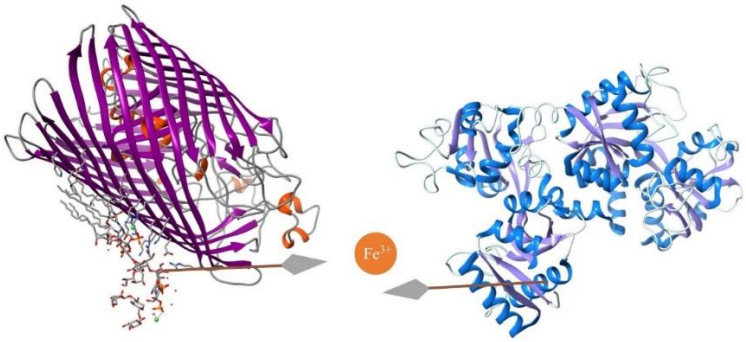
Покрај антибактериското дејство на лизозимот, докажано е и неговото фунгицидно дејство, особено против габичката Candida albicans, иако механизмот на дејствување не е потполно разјаснет.

Освен антибактериското и фунгицидното дејство на лизозимот во оралната празнина, овој протеин во плунката ја инхибира атхеренцијата на бактериите Streptococcus mutans и Streptococcus sanguis во стекнатата дентална пеликула. Со тоа се намалува акумулацијата на бактериите и се намалува создавањето на денталниот биофилм.

Саливарниот лизозим има тенденција да создава комплекси (саливарни мицели) со дел од саливарните протеини (со муцинот, со лактоферинот, со амилазата, со sIgA, како и со протеините богати со пролин). Создадените саливарни мицели го зголемуваат степенот на агрегација на бактериите во оралната празнина и на тој начин учествуваат во регулацијата на оралната флора.

3.3.2. ЛАКТОФЕРИН

Овој гликопротеин припаѓа на фамилијата трансферини - железоврзувачки протеини.



Слика 3.5: Хуман протеин - лактоферин

Лактоферинот е мономерен протеин, кој содржи 692 аминокиселини (Слика 3.5). Протеинскиот дел е сочинет од еден полипептиден синџир поделен на два домена: аминотерминален домен (N-терминален дел) и карбокситерминален домен (C-терминален дел), кои се поврзани со троен алфа-хеликс, изграден од десетина аминокиселини. Молекулската маса на лактоферинот изнесува околу 80 kDa и претставува висок катјонски молекул со изоелектрична точка pK од 8,4 -9.

Лактоферинот има можност да се врзува со:

- анјонските молекули поради позитивната наелектризираност,
- разни видови клетки преку негативно наелектризираните фосфолипидни групи во мембраната на тие клетки,
- железото, а и има значајна улога во хомеостазата на овој биоелемент.

Лактоферинот го врзува железото и ја спречува оксидациската промена на валенцата на овој биоелемент поради што овој протеин на плунката има антиоксидативно дејство. Слободното железо во текот на оксидациските реакции во клетките учествува во продукција на слободни радикали, кои може да предизвикаат оксидативна модификација на разни биомолекули (протеини, липиди, ДНК).

Главен извор на лактоферинот е млекото, па оттука потекнува и името на овој протеин. Хуманиот колострум има најголема концентрација на лактоферин - околу 7 g/l. Лактоферинот е значајна компонента на неспецифичната антимикробна заштита на организмот и претставува прва линија на одбрана на мукозите од инфективните агенси.

Лактоферинот присутен во плунката потекнува од:

- епителните клетки на оралната мукоза и
- леукоцитите.

Концентрацијата на лактоферинот во разните видови саливарна секреција значајно се разликува (Табела 3.5).

Видови саливарна секреција	Концентрација на лактоферин (g/ml)
Паротидна плунка ***стимулирана*** ***нестимулирана***	 4,7 – 12 6,8 – 20
Субмандибуларна и сублингвална плунка ***стимулирана*** ***нестимулирана***	 11 13
Мешана плунка ***стимулирана***	 8,5 – 24

Табела 3.5: Концентрација на лактоферинот во разни видови саливарна секреција

Лактоферинот има антибактериско, антивирусно и фунгицидно дејство.

Антибактериско дејство на лактоферинот

Бактериостатичкото и бактерицидното дејство кон многу грам-позитивни и грам-негативни бактерии е една од карактеристиките на лактоферинот. Нагласениот афинитет за врзување на железото претставува негова основна биолошка функција со која учествува во регулирањето на нивото на железото во телесните течности. Железото е неопходно за метаболизмот на бактериите, па врзувајќи се за лактоферинот, тоа всушност станува недостапно за бактериите. Овој феномен се нарекува нутритивен имунитет и на овој начин лактоферинот ги спречува растот и делењето на бактериите.

Бидејќи е катјонски молекул, лактоферинот стапува во интеракција со липополисахаридите од мембраната на бактериите по што тие се ослободуваат од бактериската мембрана. Со овие промени лактоферинот го нарушува интегритетот на бактериската мембрана. Затоа се вели дека бактерицидното дејство на лактоферинот се должи на неговата директна интеракција со мембраната на бактериите.

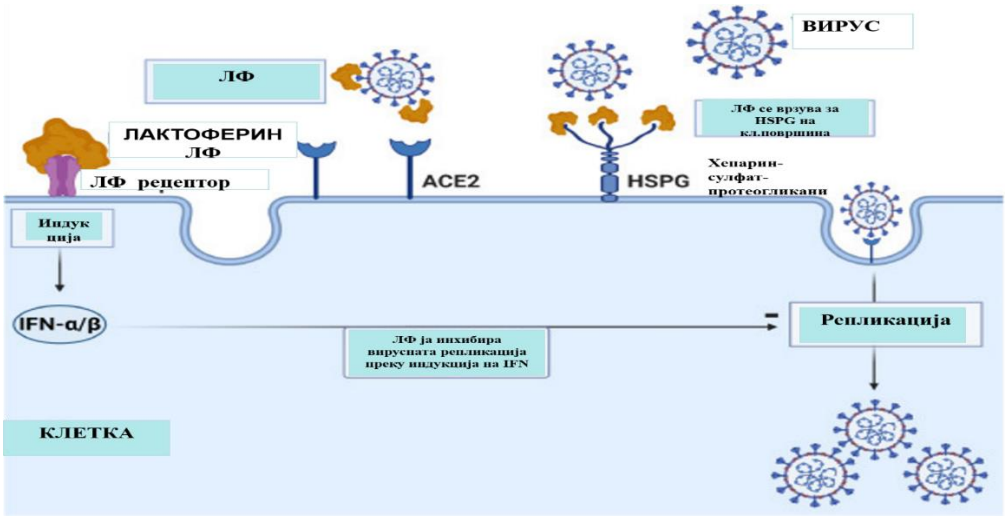
Антивирусно дејство на лактоферинот

Антивирусната активност на лактоферинот се темели на неговата способност да ја инхибира репликацијата на голем број вируси во in vitro услови. Сепак, во голем број истражувања е докажано дека лактоферинот:

- пред сè, ја спречува инвазијата на вирусите во клетките на домаќинот,
- во помала мера ја инхибира и репликацијата на вирусот.

Попречувањето на инвазијата на вирусите во клетките на домаќинот лактоферинот го остварува на следните два начина:

- *со директно врзување на лактоферинот за вирусот* (вирусот на хепатитисот Ц, полиовирусот, ротавирусот, херпес симплекс вирусот и вирусот на ХИВ);
- *врзување на лактоферинот за клетките на домаќинот,* и тоа за оние биомолекули во составот на клеточната мембрана што им служат на вирусите како рецептори или како корецептори. Така, лактоферинот може да се поврзе со хепарин-сулфат-протеогликаните (Слика 3.6) на клетките. Голем број вируси поседуваат способност да се поврзат токму за овие биомолекули на клеточната мембрана на клетките на домаќинот. По првиот контакт со клетката, вирусот навлегува во неа. Бидејќи лактоферинот може да се поврзе за споменатиот клеточен рецептор за кој се врзува и вирусот, на тој начин се спречуваат врзувањето на вирусот и неговото навлегување во клетката.



Слика 3.6: Разни механизми на превенција на вирусната инфекција од страна на лактоферинот: директно врзување на лактоферинот за вирусот, врзување на лактоферинот за рецепторите на клетките на домаќинот

Фунгицидно дејство на лактоферинот

Лактоферинот слично дејствува врз габичката Candida albicans како и врз бактериите. Тој се врзува за железото, но постои и директна интеракција помеѓу лактоферинот и Candida albicans, што предизвикува нарушување на пропустливоста на нејзината мембрана.

3.3.3. ХИСТАТИНИ

Фамилијата саливарни протеини - хистатини, кои се со мала молекулска маса и содржат голем процент на аминокиселината хистидин, во литературата се познати и како хистидин богати протеини. Тие се дел од групата катјонски пептиди со антимикробни својства.

Главен извор на потекло на хистатините се плунковните жлезди (паротидна, субмандибуларна и сублингвална) и поради тоа тие припаѓаат во групата саливарни протеини со локално потекло. Најзначајни претставници на протеини од фамилијата на хистатините се: хистатин

1, хистатин 3 и хистатин 5. Хистатините 3 и 5 претставуваат високобазни пептиди со вредност на изоелектричната точка (pK > 9,5), а хистатините 1 се неутрални (pK = 7).

Според хемиската структура, хистатините се вбројуваат во пептиди богати со базни аминокиселини, какви што се хистидинот (7 резидууми), аргининот и лизинот, поради што имаат базен карактер и покажуваат катодна електрофоретска подвижност.

Хистатините се присутни во плунката во релативно ниска концентрација во однос на содржината на вкупните протеини во неа. Содржината на хистатините во паротидната и субмандибуларната/сублингвалната плунка изнесува околу 2,6 % од вкупната содржина на протеините. Во паротидната плунка концентрацијата на хистатините е максимална околу пладне, а во утринските часови максимална концентрација на хистатините се регистрира во субмандибуларната/сублингвалната плунка. Со напредување на возраста не се забележуваат промени во концентрацијата на вкупните саливарни протеини, а концентрацијата на хистатините со напредување на возраста се намалува.

Хистатините учествуваат во одржувањето на оралната хомеостаза, односно во одржувањето на здравјето на оралните ткива со следните биолошки процеси во оралната празнина:

- создавање стекната дентална пеликула на површината на забите;
- неспецифична хуморална антибактериска и фунгицидна заштита на оралната средина;
- врзување со одделни јони на метали во плунката;
- инхибиција на одделни протеолитички ензими и медијатори на воспалението;
- врзување на токсични полифеноли во оралната средина и
- заздравување рани.

Создавање дентална пеликула

Стекнатата органска наслојка, која се создава на површината на емајлот на забот, се нарекува дентална пеликула. Нејзиното создавање е особено нагласено во текот на актот на џвакањето. Таа е изградена од разни протеини и гликопротеини, кои потекнуваат од плунката. Се создава со апсорпција (врзување) на саливарните протеини и гликопротеини за површината на емајлот на забот. Хистатинот 1 има големо значење во создавањето на оваа условно полезна наслојка на површината на забите бидејќи селективно се апсорбира на површината на хидроксиапатитот од емајлот на забот.

Антибактериско и фунгицидно својство на хистатинот

Антимикробното дејство на хистатините се однесува на одделни бактерии, кои се поврзуваат со кариесот (Streptococcus mutans) и со пародонтопатијата (Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia). Хистатинот 5 има силно дејство насочено против пародонтопатогената бактерија Porphyromonas gingivalis. Катјонските пептиди во хистатините имаат позитивни полнежи, со кои тие стапуваат во електростатски реакции со негативно наелектризираниот клеточен ѕид на бактериите поради што тој се истанчува и доаѓа до лиза на бактериите.

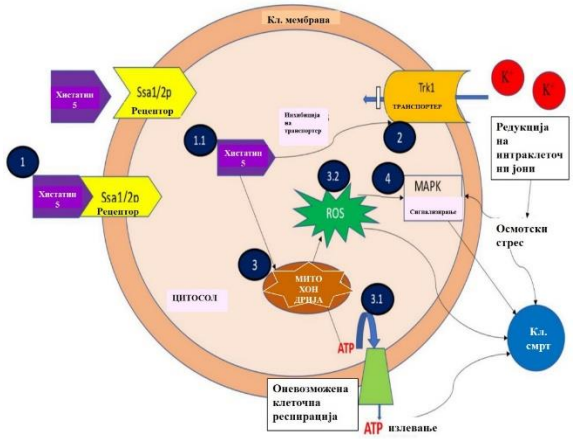
Потврдено е фунгистатичкото и фунгицидното дејство на хистатинот 5 во in vitro услови, кое е насочено против голем број габички (Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei, Saccharomyces cerevisiae, Cryptococcus neoformans).

При механички оштетувања на оралната мукоза, при нарушување на нормалната орална флора, како и во услови на имунодефицит (ХИВ-инфекции), се појавуваат габични инфекции во

оралната празнина. Комплексното дејствување на хистатините, особено на хистатинот 5, е испитувано во многу истражувања и посочено е дека хистатинот 5 не дејствува како класичен антибиотик, а врз Candida albicans дејствува во неколку фази:

- врзување за специфични рецептори на мембраната на габичката;
- транспорт низ мембраната во внатрешноста на клетката;
- транслокација внатре во клетката и
- напуштање на јоните на K^+, Mg^{2+} и ATP надвор од клетката.

Рецепторот на мембраната на Candida albicans за кој се врзува хистатинот 5, всушност, е протеин со молекулска маса од речиси 70 kDa, кој припаѓа на групата протеини кои се наречени heat-shock. Целното место на дејствување на хистатинот во внатрешноста на Candida albicans се митохондриите, каде што овие саливарни протеини го инхибираат респираторниот синџир. Хистатинот 5 во митохондриите овозможува создавање кислородни слободни радикали, кои предизвикуваат оксидативна дезинтеграција на мембраната на митохондриите, оксидативно оштетување на биомолекулите, метаболистички нарушувања во внатрешноста на клетката и следствено на тоа предизвикува нејзина смрт (Слика 3.7).



Слика 3.7: Механизам на фунгицидното дејствување на хистатинот 5

Фунгицидниот ефект и фактот дека хистатините не се токсични за хуманите ткива се причини за истражување на нивната можна употреба како потенцијално фунгицидно лековито средство во третманот на оралната кандидијаза.

Врзување јони на метали

Хистатините поседуваат способност да врзуваат одделни јони на метали во плунката, Cu(II) Ni(II) и цинк. Врзувањето на металните јони присутни во плунката има големо значење за заштитата на емајлот на забот, како и за растот и размножувањето на оралните микроорганизми. Кога ќе ги врзат цинкот и бакарот, на хистатините им се зголемува способноста за оксидативното уништување на бактериите и на Candida albicans.

Инхибиција на бактериските и на ткивните протеолитички ензими

Во текот на воспалителните процеси се вклучуваат и матриксните металопротеинази, кои се ензими одговорни за оштетување разни орални ткива. Бидејќи овие ензими се цинк зависни, при што цинкот влегува во состав на активното место на ензимот, врзувањето на цинкот би предизвикало инактивирање на матриксните металопротеинази. Претходно беше истакнато дека

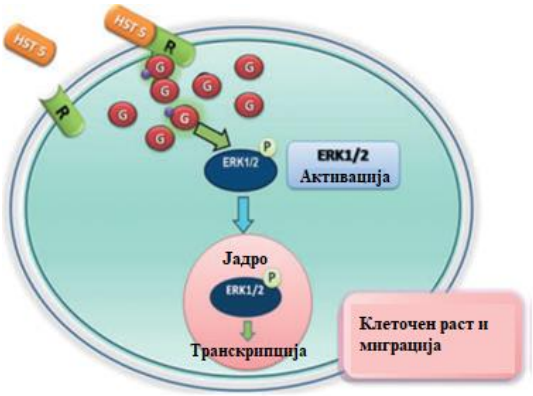
хистатинот 5 создава комплекси со метални катјони, особено со цинкот. На тој начин овој саливарен протеин инхибиторно дејствува врз ензимите, кои не може да го искажат своето каталитичко дејство без присуство на овој метал. Таков е и случајот со матриксните металопротеинази (MMP-2, MMP-9).

Врзување полифеноли во оралната средина

По пат на врзување на токсичните полифеноли хистатините учествуваат во детоксикацијата на диететските танини. Диететските танини се полифеноли што имаат штетни ефекти врз организмот, првенствено на белите дробови и на црниот дроб. Бидејќи овие танини се внесуваат со растителните хранливи продукти, усната празнина (саливарните протеини) претставува прва линија на одбрана од овие штетни материи. Протеините богати со пролин (PRP) имаат главна улога во создавањето комплекси со танините, на тој начин спречувајќи реакција на штетните материи со други биомолекули. Афинитетот кон танини на PRP-протеинот се должи на хидрофобните карактеристики и високата содржина на пролин. Способноста на хистатините (кои не ја содржат аминокиселината пролин) да ги врзат полифенолските деривати се должи на базните и на ароматичните аминокиселини во нивниот состав. Со создавање нерастворливи комплекси танин-хистатин, кои не се ресорбираат во дигестивниот систем, хистатините го неутрализираат штетниот ефект на танините.

Заздравување рани

Уште една значајна функција на хистатините, која е поврзана со одржувањето на интегритетот на меките орални ткива, е откриена во последните години. Во случај кога во устата има рани, во плунката има зголемено количество хистатини. Неодамна е откриено дека на C-терминалниот домен на хистатините 1 и 3 е присутна секвенција одговорна за поттикнување на повторното создавање на оштетениот епител (реепителизација) и заздравување на раните. Процесот на активирање на клетката, за да дојде до нејзина пролиферација и миграција, хистатините го иницираат со активирање на G-протеинот во клеточната мембрана (Слика 3.8).



Слика 3.8: Шематски приказ на механизмот на хистатините во заздравување на раните. Хистатините стапуваат во интеракција со непознат рецептор на клеточната мембрана и го активираат G-протеинот. Потоа следува интраклеточно активирање на разни кинази и фосфорилација, а како резултат на тоа се стимулираат клеточниот раст и миграцијата на клетката.

3.3.4. ДЕФЕНЗИНИ

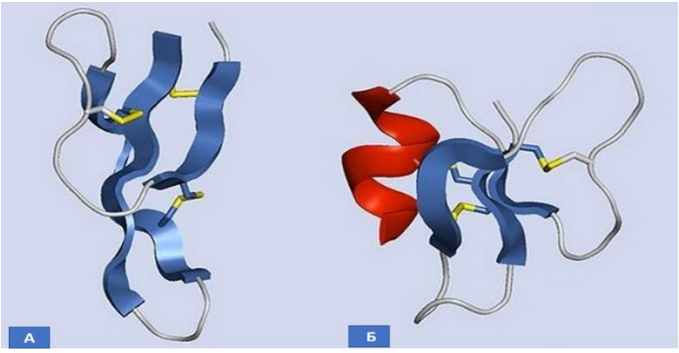
Во групата саливарни протеини што имаат антимикробно својство (пероксидаза, лактоферин, лизозим, хистатини, калпротектин...) припаѓаат и дефензините. Претставуваат мали, нискомолекуларни протеини (3-5 kDa), богати со цистеин и со катјонска електрофоретска подвижност (Табела 3.6). Дефензините имаат способност да ги убиваат разните грам-позитивни и грам-негативни бактерии, габичките (Candida albicans), но и некои вируси (Herpes simplex). Главниот механизам со кој ,ги убиваат бактериите е создавање микропори или канали во мембраната на бактериската клетка.

Вид дефензини	Молекулска маса (Da)	Дисулфидни врски
HND-1	3442	2-30, 4-19, 9-29
HND-2	3371	9-29
HND-3	3486	1-29, 3-18, 8-28
HND-4	3709	2-30, 4-19, 9-29
HND-5	3938	2-30, 4-19, 9-29
HND-6	4053	6-34, 8-23
HBD-1	3929	13-33, 5-34, 12-27, 17-35
HBD-2	4328	8-37, 15-30, 20-38

Табела 3.6: Биохемиски карактеристики на дефензините

Поделени се во две главни групи: α-дефензини и β-дефензини.

Класичните дефензини - α-дефензините главно потекнуваат од неутрофилните гранулоцити и претставуваат кратки пептиди, кои се изградени од 29 до 35 аминокиселини (Слика 3.9).



Слика 3.9: Структура на α-дефензини и β-дефензини

Кај здравите индивидуи во мешаната плунка откриени се три класи алфа-дефензини: HND-1, HND-2 и HND-3. При воспалителни состојби во оралната празнина значително се зголемува концентрацијата на α-дефензините во плунката.

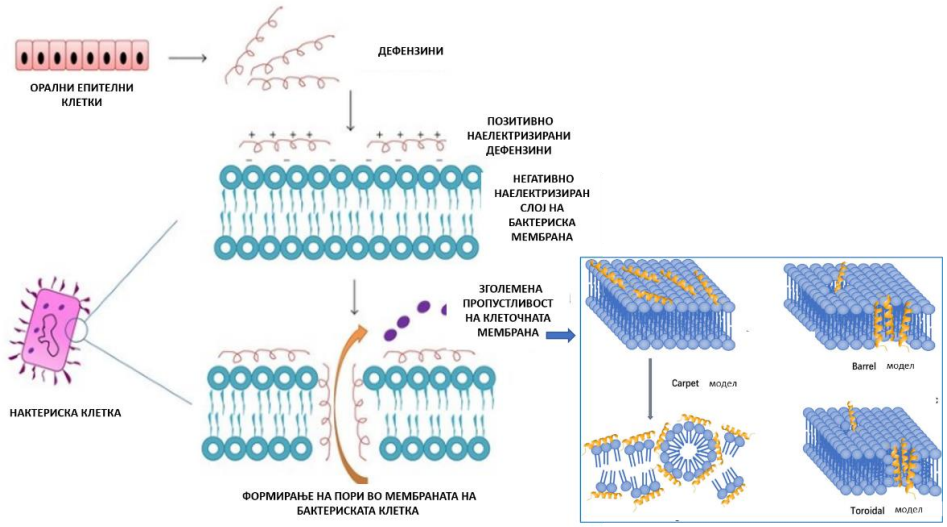
Кратките пептиди, кои содржат 41 аминокиселина, ги формираат *β-дефензините* (Слика 3.9). Докажани се шест вида хумани β-дефензини (HBD-1-6). Тие содржат три интрамолекулски дисулфидни врски, кои ја стабилизираат нивната структура. Се создаваат од страна на епителните клетки на оралната мукоза (кератиноцитите), како и во дуктусните клетки на плунковните жлезди. Во плунката се присутни три класи β-дефензини (HBD-1, HBD-2 и HBD-3). Нивното присуство во плунката главно потекнува од кератиноцитите на оралната мукоза, а помалку од дуктусните епителни клетки на плунковните жлезди.

Во широкиот опсег на антимикробните активности на дефензините вклучени се нивните дејства кон голем број грам-позитивни, грам-негативни бактерии, габички и некои вируси, вклучувајќи го и ХИВ. Дефензините имаат извонредно големо значење во одржувањето на оралното здравје поради нивната улога во локалната одбрана, односно спречувањето на колонизацијата на микроорганизмите на оралната мукоза. Заедно со другите антимикробни пептиди дефензините учествуваат во првата линија на одбрана на оралната мукоза од разни инфективни агенси.

Поради способноста на дефензините да градат комплекси со други саливарни протеини, тие може да бидат маскирани во плунката. Потврдено е дека саливарните муцини создаваат комплекси со IgA, лизозимот, хистатинот и PRP. Муцинот е голем анјонски молекул, кој може да создава и комплекси со мали катјонски молекули, какви што се дефензините (HBD-1). Вака создадените комплекси ги штитат малите пептиди, какви што се дефензините, од дејството на бактериските протеази. Во исто време овие комплекси може да ја зголемат функцијата на дефензините бидејќи го олеснуваат нивното врзување на оралната мукоза.

Механизмот на антимикробното дејство на дефензините може да се подели во неколку фази:

1. електростатско поврзување на дефензините, како катјони, за површината на клеточната мембрана на бактеријата, која има анјонски карактеристики;
2. зголемување на пропустливоста на мембраната на бактеријата. Тоа се остварува на два начина: првиот е создавање јонски канали, вториот е т.н. carpet-модел, а подразбира агрегација на овие пептиди и создавање транзитен пат за нивно поминување (Слика 3.10);
3. нарушување на синтезата на протеините во бактериската клетка.



Слика 3.10: Механизам на антимикробно дејство на дефензините

Дефензините се наречени природни антибиотици поради големиот потенцијал за убивање. Иако во дел од истражувањата се предлага нивната употреба во терапијата на оралните заболувања, особено на пародонтопатијата, сепак фактот дека кога се во висока концентрација β-дефензините имаат цитотоксичен ефект, ја прави нивната евентуална примена многу ограничена.

Саливарни протеини што припаѓаат на групата антимикробни пептиди присутни во плунката се и:

- калпротектини,
- кателицидини,
- адреномедулин и
- протеини што ја зголемуваат пропустливоста на бактериската клеточна мембрана - BPI (Bactericidal/permeability increasing protein).

3.4. ДРУГИ САЛИВАРНИ ПРОТЕИНИ ШТО УЧЕСТВУВААТ ВО НЕСПЕЦИФИЧНАТА ИМУНОЛОШКА ЗАШТИТА НА ОРАЛНАТА ПРАЗНИНА

3.4.1. ПРОТЕИНИ БОГАТИ СО ПРОЛИН - PROLIN RICH PROTEINS (PRP)

Саливарните протеини присутни во плунката, кои се одликуваат со висока содржина на аминокиселината пролин, се наречени протеини богати со пролин (англиски - prolin rich protein PRP). Според застапеноста на јаглехидратниот дел и нивната наелектризираност, протеините богати со пролин се класифицирани во три групи:

- кисели PRP
- базни PRP
- гликолизирани PRP

Во одржувањето на оралната хомеостаза PRP-протеините учествуваат по пат на:

1) заштита на емајлот на забот,
2) врзување на диететските танини,
3) антимикробно дејство,
4) антивирусно дејство и
5) создавање на стекнатата дентална пеликула.

Заштита на емајлот на забот

За стабилноста на кристалите на хидроксиапатитот на емајлот на забот многу големо значење има степенот на заситеност на плунката со солите на калциум и на фосфатните соли. Плунката е заситена со минералите што го градат емајлот на забот и затоа е намалена можноста за растворање на емајлот во плунката иако таа е универзален растворувач (99 % од плунката ѝ припаѓа на водата). Презаситеноста на плунката со калциум и фосфати може да доведе до несакано наталожување (преципитација) на соли на калциум фосфат. Спонтаното наталожување на овие соли во плунката е оневозможено со саливарните протеини - кисели PRP, кои го инхибираат нивното преципитирање на површината на емајлот на забот.

Доколку овие инхибитори отсуствуваат, би се создале депозити на емајлот на забот и во одводните канали на плунковните жлезди. Создадените депозити би предизвикале нестабилност и поголема растворливост на кристалите на хидроксиапатитот. Инхибиторната активност на киселите PRP (во однос на преципитацијата на калциумовите и фосфатните соли) е овозможена благодарение на нивниот афинитет кон калциумот и кон хидроксиапатитот.

Киселите PRP го врзуваат калциумот преку фосфатните групи, кои се наоѓаат на N-терминалниот дел на полипептидниот синџир, и така овие протеини претставуваат резервоари на овој електролит во плунката. Саливарните протеини, особено PRP, имаат значајна улога и во процесите на реминерализација на емајлот на забот. Овие резервоари на калциум во одредени соодветни услови во оралната празнина може да бидат искористени за обновување на оштетените површински слоеви на емајлот.

Врзување на диететските танини

Полифенолите присутни во растителните хранливи продукти наречени танини создаваат комплекси со саливарните протеини, какви што се PRP и хистатините. Со оваа активност саливарните протеини остваруваат превентивна и заштитна улога против потенцијално токсичните и канцерогените ефекти на овие соединенија. Танините имаат неколку негативни дејства врз хуманите ткива, и тоа: нарушување на ресорпцијата на електролитите во дигестивниот тракт, инхибиција на дигестивните ензими, како и патолошки ефекти врз белите дробови и црниот дроб. Моќта за врзување со диететските танини базните PRP ја остваруваат поради богатата застапеност на пролинските аминокиселински секвенции и на аминокиселината глицин во молекулот на овие пептиди. Во создавањето нерастворливи комплекси од PRP и танини се вклучуваат водородни врски и хидрофобни интеракции. Базните PRP се особено значајни за врзувањето на танините, а гликолизираните PRP учествуваат во врзувањето на танините, дури по нивната PRP-дегликолизација (отстранување на јаглехидратниот дел). Создавањето на комплексите (PRP + танини) е поврзано со стимулацијата на лачењето на плунката. Со стимулација на лачењето на плунката се зголемува концентрацијата на базните PRP (бидејќи потекнуваат од паротидната плунка), а со тоа се зголемува создавањето нерастворливи комплекси со танините и се намалува нивното потенцијално токсично дејство.

Чувството на атстригентност во устата се јавува кога се градат комплексите помеѓу базните PRP и танините. Атстригентно чувство во устата, всушност, претставува тактилна перцепција на губење на лубрикацијата (подмачканоста) во оралната празнина. Ова е особено присутно по пиење црно вино.

Антимикробно дејство

Во групата саливарни протеини и гликопротеини, кои имаат значајна улога во агрегацијата на бактериите на оралната флора и нивно полесно отстранување од оралната празнина, се вбројуваат и PRP-протеините. Сепак, мора да се запомни дека на PRP во плунката им се маскирани рецепторите за врзување на бактериите, па затоа тие имаат мала можност да врзуваат бактерии. Но, способноста на PRP да врзуваат бактерии се зголемува дури по нивното поврзување за хидроксиапатитот на емајлот на забот. При формирање на денталната пеликула PRP претрпуваат одредени конформациски промени, односно се појавуваат и откриваат одредени специфични рецептори за кои се врзуваат бактериите. За овие кратки пептиди се врзуваат фимбриите на Porphyromonas gingivalis, како и вирулентната бактерија Fusobacterium nucleatum. Поврзувањето на бактериите со PRP може да настане и индиректно со помош на двовалентниот јон на Ca^{2+}, кој се вметнува помеѓу фосфатните групи на PRP и површината на бактеријата.

Докажано е дека базните PRP во in vitro услови може да ја намалат вирулентноста на Herpes simplex вирусот тип I. Се претпоставува дека базните PRP може да ја инхибираат инвазијата на ХИВ.

Создавање стекната дентална пеликула

Поради позитивната наелектризираност, базните PRP може директно да се поврзат за површината на емајлот на забот, која е негативно наелектризирана (видете во 7. поглавје). Ова врзување на базните гликопротеини за површината на емајлот на забот е најинтензивно во текот на џвакањето (мастикацијата) кога и се лачи стимулирана плунка. Со стимулација на секрецијата на саливата се зголемува и количеството PRP во плунката. Кога овие гликопротеини ќе се поврзат со површината на емајлот на забот, на оклузалните површини на забите се создава стекната органска наслојка наречена дентална пеликула. Таа има лубрикантно дејство бидејќи го намалува ефектот од прекумерното триење на забите што настанува во текот на џвакањето на храната. Со ова емајлот на забот се штити од прекумерна загуба (атрација) во текот на мастикацијата. Сепак, освен ова позитивно својство на денталната пеликула, таа претставува и органска основа за прицврстување на бактериите од оралната флора и создавање на бактерискиот биофилм.

3.4.2. САЛИВАРНА КАРБОАНХИДРАЗА (CA)

Саливарната карбоанхидраза претставува протеин според структурата, но според функцијата е ензим одговорен за одржување на физиолошките вредности на pH на плунката. Изоензимот на карбоанхидразата VI (CA VI) е присутен во плунката. Овој протеин со молекулска маса од 42 kDa содржи аминокиселини и два олигосахаридни синџира, кои се поврзани за основниот полипептиден синџир со O-глукозидна врска. CA VI е локализирана исклучиво во секреторните гранули на ацинусните клетки од паротидната и субмандибуларната жлезда, од каде што и се секретира во плунката. На саливарната карбоанхидраза отпаѓаат 3 % од вкупните протеини на паротидната плунка. Секрецијата на CA VI варира во текот на денонокието. Концентрацијата на CA VI е ниска во текот на ноќта, а најголемо ниво на овој ензим се забележува веднаш по будењето. Утврдена е позитивна корелација помеѓу активноста на саливарната амилаза и концентрацијата на CA VI во плунката. Ова укажува на податокот дека и двата ензима се секретираат со слични механизми и дека се присутни во исти секреторни гранули на ацинусните клетки во плунковните жлезди.

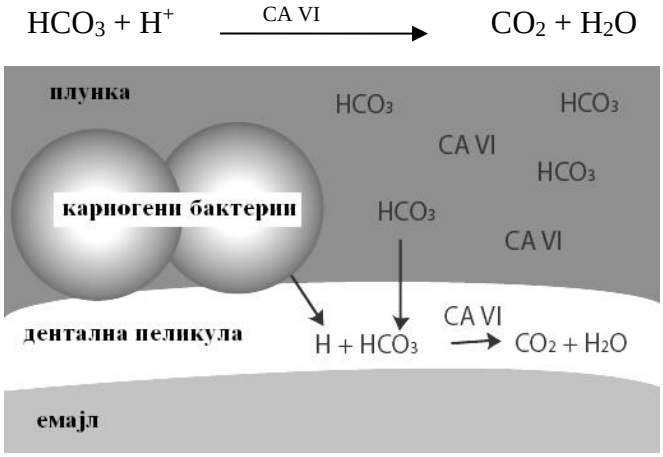
Главна улога на саливарната карбоанхидраза е одржување на физиолошките вредности на pH во оралната средина. Саливарната карбоанхидраза учествува во создавањето бикарбонатни јони, значајни за пуферизација на плунката. Бикарбонатните јони (HCO_3^-) имаат ендогено потекло. Крајниот продукт на разградбата на органските молекули во организмот, јаглеродниот диоксид, реагира со вода и под дејство на саливарна карбоанхидраза се добива јаглеродна киселина. Оваа киселина дисоцира на бикарбонатен анјон и водороден катјон.

$$CO_2 + H_2O \longrightarrow H_2CO_3 \longrightarrow HCO_3 + H^+$$

Поради наведените функции на овој ензим, тој има значајна улога во спречувањето на деминерализацијата на емајлот на забот. Тоа е прв протеин за кој со истражувања е докажано дека се поврзува со кариесот на забот. Утврдена е негативна корелација помеѓу КЕП-индексот (кариес, екстракција, пломба) и концентрацијата на CA VI во плунката.

Саливарната карбоанхидраза влегува во составот на денталната пеликула. Во денталната пеликула CA VI ја катализира конверзијата на саливарните бикарбонати и водородните јони (продукти на бактерискиот метаболизам) во јаглероден диоксид и вода. На тој начин саливарната

CA VI го штити емајлот од киселите продукти, кои се ослободуваат во текот на бактерискиот метаболизам (Слика 3.11).



Слика 3.11: Дејството на CA VI во денталната пеликула

Епителните клетки на оралната мукоза и на езофагусот константно се изложени на разни хемиски и физички дразби со внесувањето на храната. Една од заштитните улоги на плунката е и заштита на лигавицата на почетните делови на дигестивниот тракт. Голем број саливарни протеини (муцини, амилаза, цистатини, PRP и саливарна карбоанхидраза) се поврзуваат за површината на епителните клетки на оралната мукоза. Оваа епителна пеликула претставува заштитен филм кој ја штити оралната мукоза од механички и хемиски оштетувања, како и од несаканото дејство на протеолитичките ензими, кои се ослободуваат од бактериите и од неутрофилните леукоцити. Саливарните бикарбонати се значајни за одржување на физиолошките вредности на pH на површината на епителните клетки од оралната мукоза и мукозата на езофагусот штитејќи ги на тој начин од дејството на киселите продукти по потекло од бактериите или од HCl на желудочниот сок. Бидејќи во создавањето на саливарните бикарбонати неопходна е улогата на саливарната карбоанхидраза, се наметнува заклучокот дека овој ензим има значајна улога и во заштитата на мукозата на почетните делови на дигестивниот тракт.

3.4.3. СТАТЕРИНИ

Според молекулската маса, статеринот е мал протеин од групата кисели протеини, со пептиден синџир сочинет од 43 аминокиселини, со висок процент на аминокиселините пролин и тирозин. Овој саливарен протеин е присутен и во паротидната и во субмандибуларната плунка. Името на протеинот статерин потекнува од грчкиот збор statheropio, што значи - да се стабилизира. Концентрацијата на статеринот покажува варијации во разни видови саливарна секреција (Табела 3.7).

	Стимулирана мешана плунка	Стимулирана паротидна плунка	Стимулирана субмандибуларна и сублингвална плунка
Концентрација на статерин (µg/ml)	4,30 ± 3,11	95,99 ± 64,90	73,60 ± 45,80

Табела 3.7: Концентрација на статерин во разни видови саливарна секреција

Од повеќето улоги што ги остварува овој протеин, сепак како главна се издвојува способноста да го попречува наталожувањето на калциум фосфатите во одводните канали на плунковните жлезди. Така се намалува можноста за создавање калкулуси (камен) во овие структури. Плунката е заситена со минерали (особено со калциум и со фосфати како главни неоргански елементи на цврстите забни ткива), што е од големо значење за одржувањето на интегритетот на емајлот на забот. Меѓутоа, оваа заситеност на плунката со калциум и со фосфати ја крие опасноста од нивно наталожување и формирање камен. Тоа особено може да се случи во одводните канали на плунковните жлезди. За намалување на оваа можност, задолжен е саливарниот статерин, кој е во состојба да го врзе Ca^{2+} и на тој начин да ја спречи неговата преципитација.

Статеринот исто така има голем афинитет за минералите на калциум фосфатот, каков што е хидроксиапатитот. Тоа укажува дека статеринот учествува во регулирањето на растворливоста на емајлот на забот. Овој саливарен протеин ги спречува спонтаната преципитација и растот на кристалите во презаситените течности со калциум фосфат, како што е плунката.

Во групата саливарни протеини што учествуваат во неспецифичната имунолошка заштита на оралната празнина се вбројуваат и оралната пероксидаза, цистатините и лингвалната липаза.

Во неспецифичната имунолошка заштита учествуваат и муцините и саливарната амилаза, кои ќе бидат посебно обработени во следните поглавја (4. и 5.).

На крајот од ова поглавје, ќе напоменеме дека групата саливарни протеини што учествуваат во специфичната имунолошка заштита, каде што се вбројуваат имуноглобулините и секреторниот имуноглобулински систем, нема да биде предмет на експлорација во овој учебник бидејќи тие методски единици се обработуваат во предметот орална микробиологија и имунологија.

4 ОДРЖУВАЊЕ НА ИНТЕГРИТЕТОТ НА ОРАЛНИТЕ СТРУКТУРИ, САЛИВАРНИ МУЦИНИ

4.1. ОДРЖУВАЊЕ НА ИНТЕГРИТЕТОТ НА ОРАЛНИТЕ СТРУКТУРИ

4.2. МУЦИНИ (СИЈАЛОМУЦИНИ)

Обложувачка улога на муцинот

Антимикробно дејство на муцинот

4.1. ОДРЖУВАЊЕ НА ИНТЕГРИТЕТОТ НА ОРАЛНИТЕ СТРУКТУРИ

Клучен фактор во одржувањето на оралната хомеостаза и во одржувањето на интегритетот на оралните структури има мешаната плунка, како стимулирана така и нестимулирана. Оралната мукоза ја прекрива оралната празнина и претставува бариера која го спречува продирањето антигени (макромолекули од нутритивно потекло, бактерии, како и нивни токсични и распаднати продукти) во подлабоките структури.

Карактеристичната градба на оралната мукоза, односно повеќеслојниот плочест епител, е еден од најбитните фактори што го овозможуваат ова бариерно својство на оралната мукоза. Хистолошки епителот го формираат густо поредени клетки во повеќе редови, кои ги спречуваат разновидните антигени да продрат во внатрешната средина.

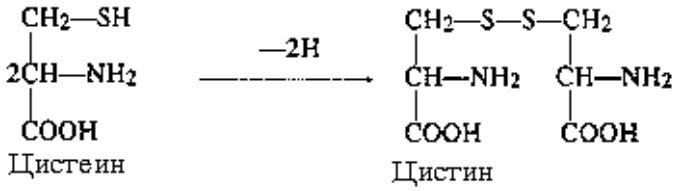
Во текот на џвакањето создадениот притисок не влијае еднакво на сите делови од мукозата поради што хистолошки се разликуваат три типа орална мукоза:

- мастикаторен тип,
- покривен тип и
- специјализиран тип.

Мукозата која е изложена на најголем притисок во текот на џвакањето, а тоа е онаа што се наоѓа на гингивата и на тврдото непце, се нарекува *мастикаторна мукоза*. Специфично за неа е тоа што таа кератинизира.

Потпорниот протеин кератин се создава во специјализирани епителни клетки - кератиноцити и токму на него се должи кератинизацијата на епителот. Кератиноцитите се присутни и во кератинизираната и во некератинизираната мукоза, но во зависност од активноста на мукозата тие го создаваат кератинот (односно, активни се). Пределите во кои мукозата е изложена на дејството на мастикаторните сили содржат активни кератиноцити и имаат знаци на кератинизација, при што површните епителни слоеви се претопуваат во хомогена целина.

Кератинот биохемиски се карактеризира со голема застапеност на аминокиселините цистеин и цистин. Две цистеински резидууми, од два соседни полипептидни синџира, кои влегуваат во состав на кератинот, создаваат стабилни дисулфидни врски (S-S) по оксидацијата, односно по губењето два водородни атома. На тој начин настанува аминокиселината цистин.



Со создавањето многубројни дисулфидни врски по должината на полипептидните синџири на кератинот се зголемуваат поврзаноста на епителните клетки и нивното претопување во една хомогена маса. Овие биохемиски промени, кои се случуваат на површината на епителот, се причина мастикаторната мукоза да поседува одлични бариерни својства и да ја спречува нефизиолошката ресорпција.

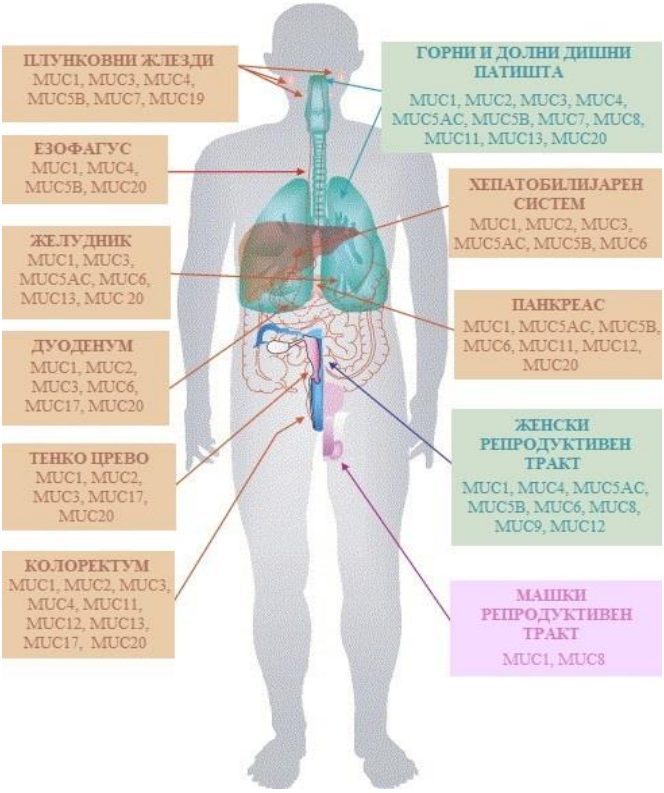
Мукозата што се наоѓа на усните, вестибулумот, подот на усната празнина, вентралната површина на јазикот и на мекото непце се нарекува *покривна мукоза*. Таа има функција да ги покрива мускулите и плунковните жлезди и да ги заштитува од разни влијанија во оралната средина.

Дорзалната површина на јазикот е покриена со *специјализирана мукоза*. Голем број густативни телца, кои се значајни за функцијата на сетилото за вкус, се наоѓаат токму тука.

Одржувањето на интегритетот и функционалните карактеристики на оралната мукоза е од извонредно значење. За тоа, како и за интегритетот на сите орални структури, од особено значење е и составниот дел на плунката - муцинот.

4.2. МУЦИНИ (СИЈАЛОМУЦИНИ)

Муцините претставуваат голема група гликопротеини, кои засега се класифицирани во 20 класи во човековото тело, а се присутни на епителните клетки во гастроинтестиналниот тракт, во респираторниот и во гениталниот систем, како и на очите (Слика 4.1). Без оглед на бројноста на класите на муцините, тие имаат единствена структура, која е специфична во зависност од локализацијата и функцијата на муцинот.



Слика 4.1: Класи на муцини во човековото тело

Во оралната празнина се идентификувани следните класи на муцини: MUC5B (или $\mathbf{MG_1}$), MUC7 (или $\mathbf{MG_2}$), MUC19, MUC1 и MUC4. Покрај тоа што саливарните муцини имаат заедничка функција да го одржуваат интегритетот на оралните структури, сепак одделните класи се разликуваат меѓу себе како во биохемиската структура така и во однос на функцијата во зависност од нивната локализација во устата.

Главна функција на MG_1 муцинот е создавањето мукозен гел во оралната празнина. Овој муцин го создаваат мукозните клетки на субмандибуларните, сублингвалните, палатиналните и во лабијалните плунковни жлезди. MUC19 има свој придонес во создавање на мукозниот гел во оралната празнина, но доминантно овој гел потекнува од MG_1 муцинот.

MG_2 е присутен во мукозните жлезди на субмандибуларните и сублингвалните жлезди, а во серозните клетки на овие жлезди неговото присуство е варијабилно.

MG_2 не учествува во создавање мукозен гел. Во плунката се среќава во форма на мономери и димери, кои може да се поврзуваат помеѓу себе, да создаваат поголеми комплекси, со што учествуваат во агрегација на бактериските клетки во оралната празнина.

Муцините (MG) се високомолекуларни гликопротеини, кои се изградени од два дела: протеински и јаглехидратен дел. Над 50 % во молекулот на муцините го сочинува јаглехидратниот дел. Муцините имаат голема молекулска маса - од 100.000 до неколку милиони Da. Создавањето на муцините примарно се одвива во субмандибуларните и сублингвалните плунковни жлезди. Поради големата застапеност на муцините во плунката, таа има вискозен карактер.

Двете класи на саливарни муцини што најдобро се проучени: MUC5B (тип 1 - MG_1) и MUC7 (тип 2 – MG_2), ќе бидат опишани во овој дел. Молекулската маса е карактеристика по која многу се разликуваат овие муцини, па, така, тип MG_1, има голема молекулска маса ($>10^6$), а муцинот тип MG_2 има многу помала молекулска маса ($2x10^5$).

Протеинскиот дел на муцините е сочинет од еден полипептиден синџир, во кој аминокиселините се меѓусебно поврзани со помош на пептидни врски.

MG_1 го градат речиси 5.700 аминокиселини распоредени во три домени: N-терминален домен, централен (гликолизиран) домен и C-терминален домен. Во централниот домен, кој е составен од повторувачки единици на 29 аминокиселини, со најголема застапеност се серинот и треонинот. Аминокиселините од C-терминалниот домен учествуваат во создавање дисулфидни врски со кои мономерите на муцинот се поврзуваат во полимерен облик и во таков облик се здиплени и спакувани во секреторните гранули на мукозните жлезди. Вака формираниот муцински полимер е стабилен благодарение и на двовалентниот калциумов јон. Кога муцините ќе се ослободат од секреторните гранули, калциумот се заменува со едновалентен натриум. Оваа замена предизвикува зголемување на интрамолекулскиот осмотски притисок, а тоа води кон хидратација на целиот молекул на муцинот. Поради тоа, молекулот на високомолекуларниот муцин е екстендирана и учествува во создавање на мукозниот гел.

MG_2 има мала молекулска маса, од 20 до 250 kDa, 357 аминокиселини во полипептидниот синџир, а во централниот регион се присутни повторувачки секвенци од 23 аминокиселини. Аминокиселината цистеин е малку застапена во него и затоа MG_2 не создава полимерни облици како високомолекуларниот муцин.

Аминокиселините во протеинскиот дел на муцинот според застапеноста се групирани во три групи:

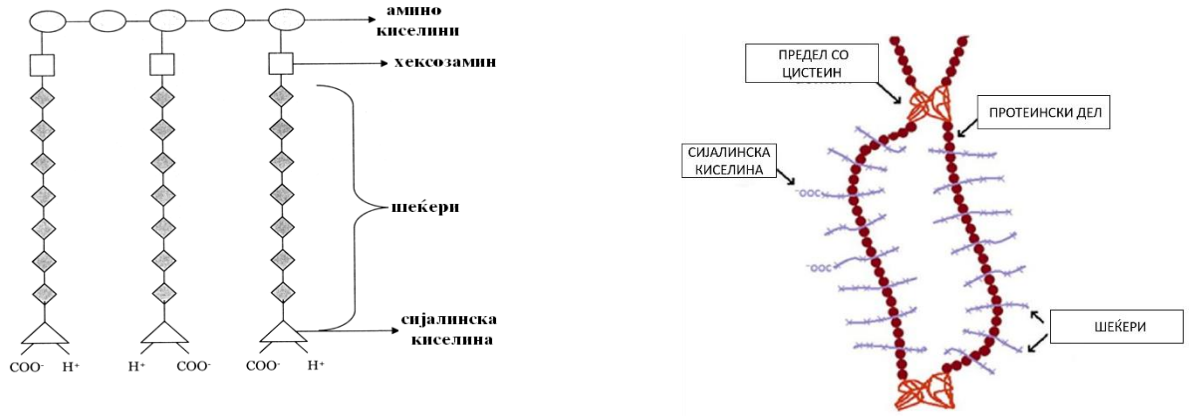
1. Хидрокси-аминокиселини: серин и треонин;
2. Дикарбонски аминокиселини: аспаргинска и глутаминска;
3. Пролин, глицин и аланин.

Значењето на пролинот за структурата на муцините се должи на неговата амино (NH) група, благодарение на која се раскинува секундарната спирална конформација на пептидниот синџир. Поради тоа е оневозможено склопчувањето на молекулите на муцините во глобуларен изглед. На тој начин се овозможува врзување голем број јаглехидратни синџири, со кои муцините располагаат во изобилство.

Аминокиселините глицин и аланин се со мали димензии и нивната функција е само да го пополнат најголемиот дел на пептидниот синџир, без некое поголемо значење врз природата и карактерот на муцините.

Слободните алкохолни групи на хидрокси-аминокиселините (серин и треонин) претставуваат место за бочните јаглехидратни синџири на комплетираниот молекул на муцините. Слична функција имаат и дикарбонските аминокиселини (аспаргинска и глутаминска), чии преостанати (COOH) групи обезбедуваат соодветен тип на врска за врзување на големиот број шеќерни компоненти.

Во бочните синџири на муцините првото место во најголем број случаи го заземаат N-ацетилираните хексозамини (N-ацетил-глукозамин, N-ацетил-галактозамин) (Слика 4.2). Тие имаат задача да ги поврзат јаглехидратните синџири со полипептидниот синџир. Се разликуваат три типа на врски помеѓу јаглехидратните синџири и полипептидниот синџир: глукозидни, естерски и амидни врски. Најмногубројни се глукозидните врски, а тие се реализираат помеѓу хидрокси-аминокиселините и хексозамините. Естерските врски се реализираат помеѓу дикарбонските аминокиселини и соодветните хексозамини. Амидните врски, пак, се реализираат помеѓу глутаминот или аспаргинот и хексозамините.

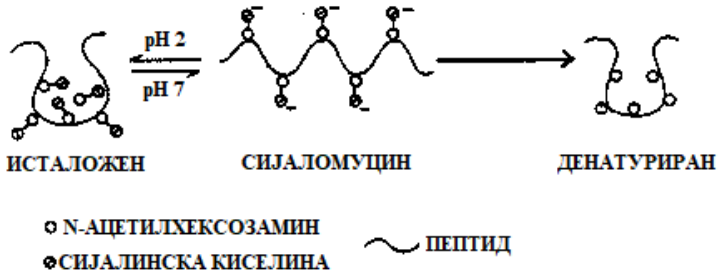


Слика 4.2: Шематски и просторен приказ на структурата на муцинот и дисоцијација на COOH-групата на сијалинската киселина

Последното место (терминална позиција) во бочните синџири на муцините ѝ припаѓа на сијалинската киселина.

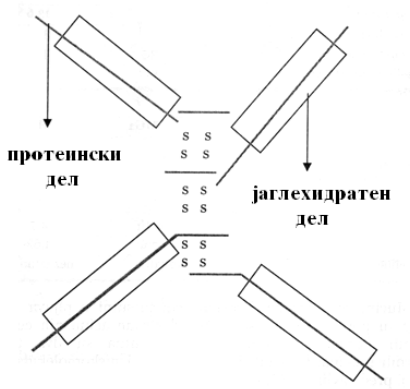
За стабилноста и за функциите на сијаломуцините од огромна важност е терминалната позиција на сијалинската киселина во јаглехидратниот синџир. Тие функции се должат токму на функциите на сијалинската киселина. Ниската вредност на pK=2,6 (изоелектрична точка) на сијалинската киселина овозможува дисоцијација на нејзината карбоксилна група и надвор од

физиолошките вредности на pH на плунката. Тоа, пак, обезбедува меѓусебно одбивање на истородно наелектризираните резидууми на сијалинската киселина, со што се обезбедува максимална екстендираност (раширеност) на молекулите на сијаломуцините, нивна максимална стабилност во растворот и остварување на нивните биолошки функции. Доколку се оневозможи дисоцијацијата на сијалинската киселина при дејствување на некоја појака минерална киселина (pH 2), ќе настане спротивен ефект (Слика 4.3). Во таков случај ќе се изгуби наелектризираноста на молекулите на муцините, ќе дојде до склопчување и до таложење на нивните молекули.



Слика 4.3: Механизам на таложење на саливарниот муцин под дејство на ниски вредности на pH и на ензимот сијалидаза

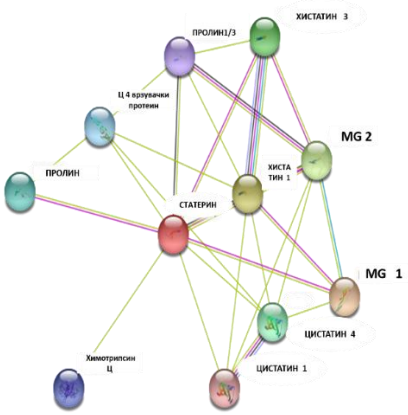
MG_1 е саливарен гликопротеин со голема молекулска маса (>1.000 kDa). Структурата на овој гликопротеин е посложена од структурата на MG_2. MG_1 е тетрамер, каде што мономерните единици на муцинот се поврзани со дисулфидни врски (Слика 4.4).



Слика 4.4: Предложен модел на тетрамерниот муцин MG1

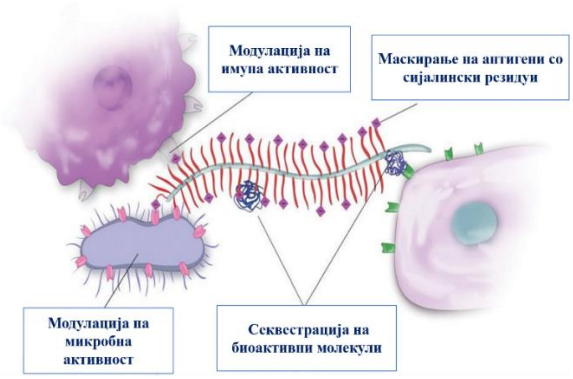
Заштитата на оралните структури во дел се должи и на интеракциите на двата типа саливарни муцини со другите саливарни протеини (Слика 4.5). Интеракцијата на муцините и другите саливарни протеини го овозможува подолгото задржување на саливарните протеини во оралната празнина и ја нагласува нивната функција.

Утврдено е дека настанува поврзување на протеините со антимикробна улога (киселите и базните пролин богати протеини (PRP), статерините и хистатинот 1) за N-терминалниот домен на MUC7 (MG_2). Поради ова поврзување со муцинот, нивното присуство во устата се зголемува, а со тоа и нивната антимикробна функција.



Слика 4.5: Приказ на интеракциите на двата типа саливарни муцини со другите саливарни протеини

Муцините ја зголемуваат концентрацијата на сИгА во устата и ја овозможуваат заштитата на оралниот епител на тој начин што го поврзуваат сИгА за мукозната пеликула. Интеракциите помеѓу муцините (MG_1) и протеините со антимикробна улога може да бидат и раскинати под влијание на определени денатурирачки фактори. Но, при определени интеракции и создавање комплекси на MG_1 со статерини и PRP не се раскинуваат врските ни со денатурирачки фактори, што укажува дека тие комплекси се изградени со помош на силни ковалентни врски. Сите овие податоци укажуваат дека саливарните муцини се транспортери на антимикробните пептиди во оралната празнина, но истовремено ги заштитуваат пептидите од протеолитичка разградба.



Слика 4.6: Дел од биолошките активности на муцините

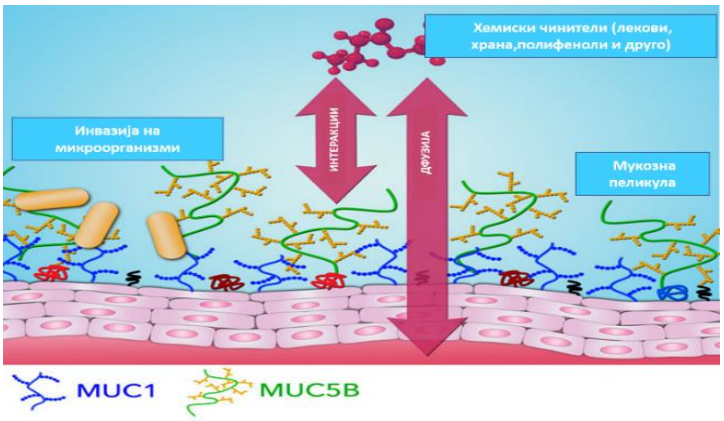
Саливарните муцини имаат поголем број значајни функции (Слика 4.6) во одржувањето на оралната хомеостаза:

- обезбедуваат лигав изглед и вискозност на саливарниот секрет;
- ја обложуваат оралната лигавица со заштитен филм и на тој начин ја заштитуваат од мацерација (оштетување), која би настанала во константно влажна средина;

- го обложуваат болусот (залакот) и го овозможуваат неговото полесно голтање;
- ги олеснуваат движењата на јазикот и говорот;
- во дигестивниот тракт (каде што муцинот е присутен) ја спречуваат автодигестијата на цревната лигавица, која би настанала под влијание на многубројни протеолитички ензими од дигестивните сокови;
- учествуваат во агрегацијата на бактериите, со што се овозможува нивната неутрализација и попречување на патогената активност;
- ја спречуваат атхеренцијата на бактериите за оралната лигавица.

Обложувачка улога на муцинот

Површините на забите се во постојан контакт со плунката. Составните компоненти на плунката влегуваат во состав на протеинскиот филм што се создава врз површината на забите, а се нарекува стекната дентална пеликула. Учество во создавањето на тенкиот протеински филм на површината на забот имаат и саливарните муцини, кои при концентрација од 30 до 40 mg/l создаваат мукозен гел, кој ја прекрива и лигавицата на оралната празнина (Слика 4.7).



Слика 4.7: Учество на муцините во создавање мукозен слој (пеликула) на оралната лигавица

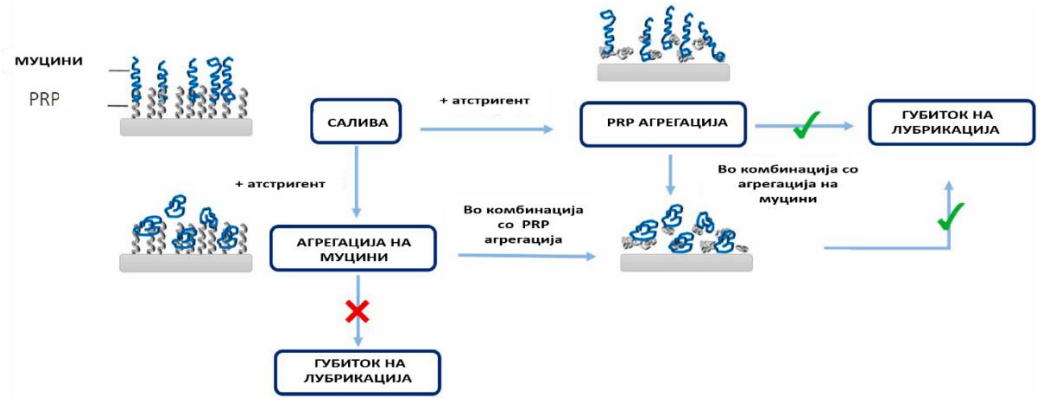
Поради тоа што поседува голем број јаглехидратни синџири, чии шеќерни компоненти се добро хидрирани, водата како растворувач во мукозниот гел е потполно интрамолекуларно врзана. На тој начин е оневозможена дифузијата на макромолекули, а дифузијата на молекули со мала молекулска маса значително е намалена.

Муцините ја импрегнираат оралната лигавица и со тоа се зголемуваат нејзините одбранбени карактеристики бидејќи се спречува продирањето антигени од надворешната средина. Помеѓу епителните клетки на оралната лигавица и муцинот постои интеракција, која настанува како резултат на многубројни хидрофобни, водородни и јонски врски, кои се создаваат помеѓу полианјонските молекули на муцинот и епителните клетки. Во мембраните на епителните клетки на оралната мукоза е откриен рецептор со молекулска маса од 97 kDa, кој има голем афинитет кон муцинот на плунката за кој се поврзува со помош на јаглехидратните синџири.

Присуството на споменатиот рецептор во мембраната на епителните клетки има големо значење за одржувањето на континуитетот на лигавиот мукозен слој на оралната лигавица. Доколку се наруши интеракцијата рецептор-муцин под дејство на бактериски ензими - глукозидази, ќе се разгради јаглехидратниот дел на муцинот и на тој начин ќе се попречи создавањето на мукозниот слој. Тоа, пак, ќе предизвика создавање лезии (рани) на епителот на оралната празнина. Муцинот

како голем анојнски молекул гради комплекси со голем број мали катјонски саливарни пептиди, така што и овие комплекси влегуваат во состав на мукозниот слој на оралниот епител.

Саливарните муцини остваруваат и значајна лубрикантна функција во оралната празнина оневозможувајќи ги триењето и трошењето (абењето) на оралните структури (Слика 4.8). За остварување на ова протективно дејство, неопходна е соодветна концентрација на муцините во плунката, која ги обложува забните површини и оралната лигавица. Доколку дојде до разредување на плунката, слојот на саливарниот филм ќе биде тенок поради што ќе биде намалено и лубрикнатното дејство на плунката.



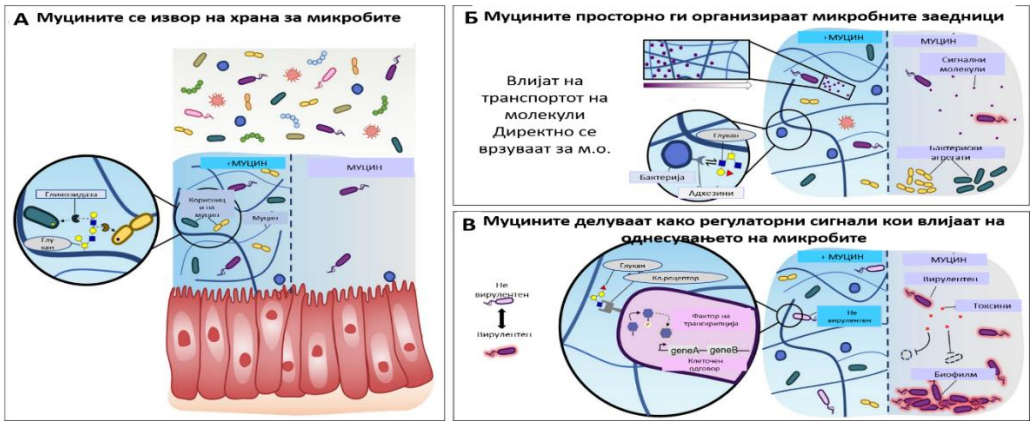
Слика 4.8: Шематски приказ на можните начини на губиток на лубрикацијата поради агрегација на муцините и PRP-протеините под дејство на атсригенти. Кога се агрегирани само муцините, не е изгубена лубрикацијата

Присуството на кисели супстанции во усната празнина е причина за намалување на лубрикантната моќ на плунката бидејќи во такви улови површината на емајлот станува похидрофилна и хидрофобните делови на муцините нема да се апсорбираат на неговата површина.

Втора причина за намалување на лубрикантните својства на плунката е поголемото внесување полифеноли (танини) преку исхраната. Познато е дека базните PRP и хистатините стапуваат во реакција со танините и градат нерастворливи комплекси, но дел од танините стапува во интеракција и со високохидрираниот импрегнирачки слој на саливарниот биофилм уништувајќи го и се создаваат услови за оштетување на оралната лигавица.

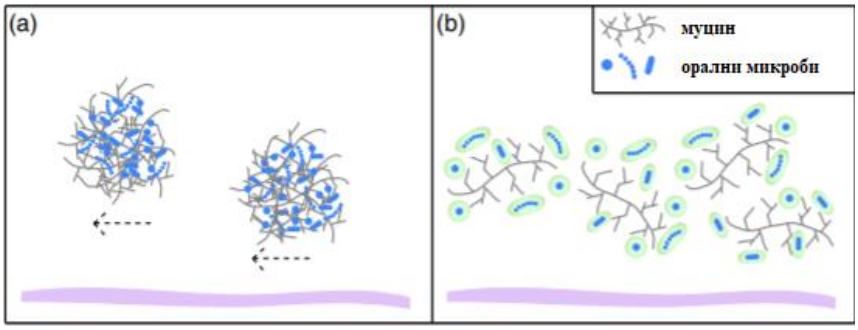
Антимикробно дејство на муцинот

Современата литература несомнено ја докажува комплексната активност на саливарните муцини и ги расветлува механизмите што се во нејзината основа (Слика 4.9).



Слика 4.9: Механизми на влијание на муцините врз заедниците на микроорганизми А) Гликаните на муцините се извор на исхрана, кој може метаболистички да го обликува микробиомот Б) Муцините може директно да се поврзат за м.о., да предизвикаат нивна агрегација, да влијаат на транспортот на нутритиентите, имуните фактори и сигналните молекули, што влијае на заедницата. В) Гликаните на муцините дејствуваат преку регулаторните сигнални патишта за да го намалат вирулентното однесување. Во присуство на муцини потенцијално патогените м.о може да ги откријат и да реагираат на муцин гликаните, што овозможува нивна транзиција во состојба компатибилна со домаќинот во здрава заедница. Без регулација на муцинот, агресивните микроби може да станат доминантни и да се наруши заедницата

Муцините се вклучени во неспецифичната антимикробна одбрана на оралната празнина (Слика 4.9). Нискомолекуларните муцини на плунката во in vitro услови дејствуваат штетно врз разни габички (Candida albicans, Cryptococcus neoformis), грам-позитивни бактерии (Streptococcus mutans), како и врз грам-негативни бактерии (предизвикувачи на пародонтопатија Porphyromonas gingivalis). Со тоа што саливарниот муцин предизвикува агрегација на оралните бактерии, тие полесно се отстрануваат при голтање и се спречува нивното врзување на оралната мукоза (Слика 4.9).

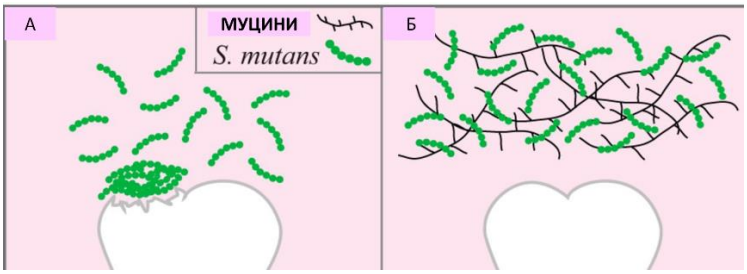


Слика 4.9: Потенцијални начини на заштита на микробна колонизација на усната празнина: (а) Муцините во плунката ги аглутинираат микроорганизмите, со што полесно се отстрануваат при голтање (б) Муцинот реагира со атхезините на бактериите

Моќта на муцините да предизвикуваат агрегација на бактериите од оралната флора ги прави значаен фактор за превенција на забниот кариес. Несомнено е докажано дека нискомолекуларните муцини се многу поефикасни во агрегацијата на бактериите за разлика од високомолекуларните

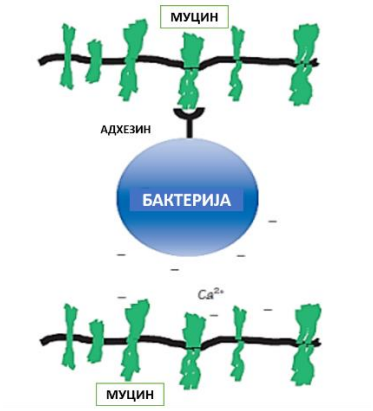
муцини. Поради ова, не е изненадувачки фактот дека кај кариес резистентните индивидуи утврдена е зголемена концентрација на нискомолекуларни муцини, а високомолекуларните муцини се многу позастапени во плунката кај кариес чувствителни индивидуи. Постојат индиции дека нискомолекуларните муцини може да настанат и од високомолекуларните муцини под дејство на специфични ензими присутни во плунката наречени протеази. Протеазите ги разградуваат високомолекуларните муцини на нискомолекуларни муцини. Утврдено е исто така дека активноста на саливарните муцин протеази кај кариес резистентните индивидуи е значително поголема во споредба со активноста на овој ензим кај кариес чувствителните индивидуи.

Нискомолекуларниот муцин има многу значајна улога во неутрализацијата на штетните ефекти на бактеријата Streptococcus mutans. Карактеристично е дека во денталниот плак оваа бактерија ја користи сахарозата и од неа создава екстраклеточни полисахариди во денталниот биофилм, што придонесува за негова цврста атхеренција за површината на забот. Во исто време се создава и кисела средина во денталниот биофилм, доаѓа до деминерализација на забот и појава на кариес (Слика 4.10). Саливарниот муцин предизвикува агрегација на оралните бактерии и на тој начин тие полесно се отстрануваат со голтање, при што се спречува нивното врзување на оралната мукоза.



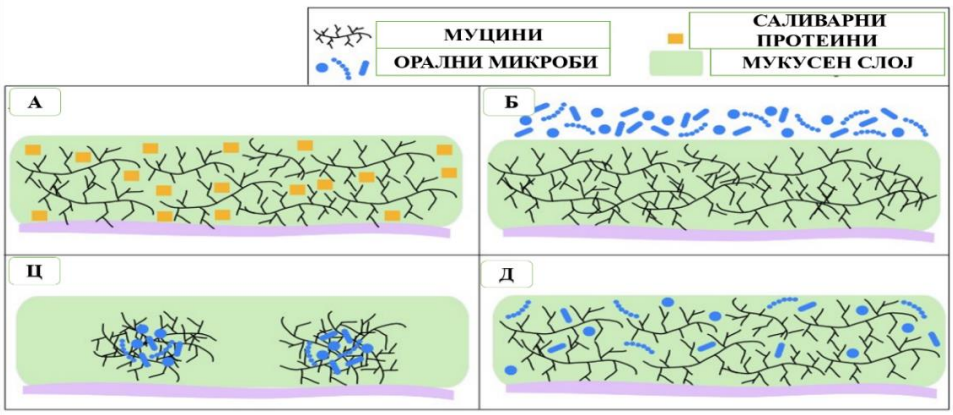
Слика 4.10: Неутрализација на штетните ефекти на S. mutans со нискомолекуларниот муцин

Некои од олигосахаридите на муцинот имаат слична структура со олигосахаридите на епителните клетки на оралната лигавица. Оралните бактерии имаат можност да се поврзат за епителните клетки на оралната лигавица со помош на специфични реактивни молекули наречени атхезини. Поради сличноста во структурата на олигосахаридите на муцинот и на епителните клетки, муцинот реагира со атхезините на бактериите, при што ја блокира нивната колонизација во оралната празнина (Слика 4.11). Освен тоа, кога бактериите се агрегирани, полесно се отстрануваат од оралната празнина со дејството на плакнење што го има плунката и со актот на голтање. Комбинацијата на агрегација на бактериите со помош на муцините и нивното механичко отстранување со дејството на плакнење на плунката е значаен фактор во спречувањето на создавање бактериски колонии и превенција на примарната инфекција на оралната лигавица. Нагласената способност на нискомолекуларните муцини да вршат агрегација на оралните бактерии се должи на специфичните јаглехидратни синџири (бактериите се врзуваат за сијалинската киселина од нискомолекуларниот муцин). Освен јаглехидратните резидууми, и протеинскиот дел на саливарниот муцин е вклучен во интеракција со бактериите. За тоа особено е значаен N-терминалниот домен, кој е богат со хистидин и цистеин и има значајна улога за врзувањето на оралните бактерии.



Слика 4.11: Механизам на агрегација на бактериите со помош на саливарниот муцин, вклучува директно поврзување на муцинот (сијалинската киселина) за бактериите или, пак, индиректно поврзување со помош на Ca^{2+}-јон

Несомнено е потврдено антибактериското дејство на нискомолекуларниот муцин, но иако високомолекуларниот муцин нема директно антибактериско дејство, сепак на неколку начини се спротивставува на штетните ефекти на бактериите врз оралната лигавица (Слика 4.12)



Слика 4.12: Потенцијални механизми со кои MUC5B ја штити оралната средина од микробна колонизација (А) MUC5B-интеракција со протективни саливарни протеини за нивна зголемена ретенција и поширока распространетост (Б) MUC5B формира бариера која го намалува контактот на бактериите со епителната површина (Ц) MUC5B ги аглутинира микробите, со што се олеснува отстранувањето по пат на голтање (Д) MUC5 ги дисперзира бактериите преку специфични интеракции

N-терминалниот домен на MG_2 има клучна улога за фунгицидната активност. Особено изразена фунгицидна активност имаат пептидите од 3. до 17. аминокиселина и од 32. до 51. аминокиселина. Првиот пептид има слична структура со хистатинот 5. Меѓутоа, постои разлика во механизмот на фунгицидното дејствување на споменатите пептиди и на хистатинот 5. Помеѓу овие две саливарни биомолекули се забележува значителна разлика и во степенот на наелектризираност, а тоа е од големо значење за интеракцијата со мембраната на микроорганизмите.

Хистатинот 5 се врзува за рецепторите на мембраната на габичката Candida albicans, а потоа на ниво на митохондриите ја инхибира оксидативната фосфорилација. Притоа се добиваат слободни радикали, кои предизвикуваат оксидативно оштетување на нејзината клеточна мембрана. Пептидот од 32. до 51. аминокиселина на MG_2 како позитивно наелектризиран електростатски се врзува за негативно наелектризираните групи во мембраната на габичката. Докажано е дека MG_2 (пептидот од 32. до 51. аминокиселина) поминува низ мембраната и се акумулира во внатрешноста на клетката.

Во неколку испитувања се потврдува дека двата типа саливарни муцини имаат својство да го инактивираат ХИВ-вирусот и да ја спречат инвазијата на овој вирус во човековиот организам. Кај ХИВ-инфицираните индивидуи концентрацијата на високомолекуларниот муцин е значително помала во споредба со концентрацијата на овој саливарен муцин кај ХИВ-негативните индивидуи.

5. САМОЧИСТЕЊЕ ВО ОРАЛНАТА ПРАЗНИНА, РЕГУЛАЦИЈА НА ЕЛЕКТРОХЕМИСКАТА РЕАКЦИЈА И ЗНАЧЕЊЕ НА ПЛУНКАТА ВО ОДРЖУВАЊЕ НА ОРАЛНАТА ХОМЕОСТАЗА

5.1. САМОЧИСТЕЊЕ ВО ОРАЛНАТА ПРАЗНИНА

5.2. САЛИВАРНА АМИЛАЗА

5.3. РЕГУЛАЦИЈА НА ЕЛЕКТРОХЕМИСКАТА РЕАКЦИЈА НА ПЛУНКАТА

5.3.1. Бикарбонатен пуфер

5.3.2. Фосфатен пуфер

5.3.3 Протеински пуфер

5.3.4. Други пуфери во саливата

Уреата како пуфер

Превентивниот пуфер на флуоридите

Превентивното пуферско дејство на саливарната амилаза

5.4. ЗНАЧЕЊЕ НА ПЛУНКАТА ВО ОДРЖУВАЊЕ НА ОРАЛНАТА ХОМЕОСТАЗА

5.1. САМОЧИСТЕЊЕ НА ОРАЛНАТА ПРАЗНИНА

Во одржувањето на оралната хомеостаза особено значајно е самочистењето на оралната празнина, бидејќи токму во оралната празнина храниливите продукти се натопуваат со плунка, се џвакаат и се голтаат. Саливарната амилаза, има извонредно значајна улога во самочистењето на оралната празнина. Самочистењето е особено значајно и при постоење стоматолошки реставрации, кои ги надоместуваат изгубените цврсти забни ткива (пломби, инлеи, онлеи и слично), протетички надоместоци (фиксни и мобилни), како и при присуство на ортодонтски фиксни протези.

Голем дел на честичките од храната ќе останат во интерденталните простори, во фисурите на премоларите и моларите, како и во гингивалната третина на забните коронки, при отсуство на овој заштитен механизам на плунката, што ќе доведе до штетни последици за оралните ткива (забите и оралната мукоза).

Тие штетни последици се резултат на:

- прекумерното размножување на бактериите од оралната флора бидејќи имаат присутни хранливи материи (енергетски материјал) во поголемо количество, и
- повеќекратното зголемување на токсичните производи на бактериите што се ослободуваат при нивната метаболистичка активност.

Но, штетни последици во физиолошки услови никогаш не се случуваат (или не се случуваат во голем обем) бидејќи на секоја стимулација на оралните рецептори (хемиска, физичка или со други агенси) човековиот организам реагира со лачење стимулирана мешана плунка. Стимулација на саливацијата се случува во текот на исхраната, односно џвакањето, при што во излачената мешана плунка се раствора присутниот хранлив материјал. Растворањето се должи на присуството на процентуално најзначајната компонента - водата, која во саливарниот секрет е застапена со 99 % (од вкупната содржина на плунката). Разбирливо, кога е стимулирана саливацијата, внесената храна ќе се раствора засилено. Растворувачките ефекти на мешаната плунка, но и физиолошкиот тек на движење на саливата (голтање и пренесување преку хранопроводникот до желудникот) ја овозможуваат функцијата на самочистење на оралната празнина. Може да се заклучи дека честичките од храната успешно се отстрануваат токму поради ефектите на самочистење, кои се должат на растворувачкото и на дејството на плакнење на мешаната плунка.

Местата за задршка на храна (ретенциони места) во оралната празнина се многубројни: интерденталните простори, фисурите на премоларите и моларите, како и несоодветните стоматолошки реставрации и апарати (Слика 5.1). Од големо значење е и ретинирањето на биофилмот на гингивалната третина од коронките на забите, кое ќе овозможи во услови на намалено или неодржување на оралната хигиена во овие предели да бидат надминати протективните својства на самочистењето и да се појави воспаление на гингивата.

Причина за послабите ефекти на самочистење на тие места, особено во горната вилица, е фактот дека растворувачкото и дејството на плакнење на мешаната плунка на овие места е послабо изразено отколку на забите од долната вилица, кои буквално се капат во саливарниот секрет.

Слика 5.1: Визуализиран дентален биофилм на ретенциони места во оралната празнина

Вредностите на излачената мешана плунка во текот на стимулираната секреција се движат од 0,2 до 5,7 ml/min. Се смета дека во текот на стимулираното лачење се излачува дури 30 пати поголемо количество плунка во споредба со нестимулираната саливација. Поради тоа, ефектите на растворувачкото и дејството на плакнење на стимулирана плунка се многу поголеми во споредба со тие на нестимулираната плунка.

Во периодот помеѓу два оброка, кога престанува мастикацијата и кога нема позначителна стимулација на оралните рецептори, се излачува нестимулирана плунка во количество 30 пати помало во споредба со лачењето на стимулираната плунка, или од 0,08 до 1,83 ml/min. Логично е да се заклучи дека во тој период растворувачкото и дејството на плакнење на нестимулараната плунка е 30 пати помало. Но, во текот на нестимулираната секреција се зголемува концентрацијата на фосфатниот пуфер, просечно 2-3 пати, поради што се намалува pH-вредноста на мешаната плунка на 6,1. Ова закиселување на плунката ги зголемува нејзините растворувачки и својствата на плакнење, што значи дека иако лачењето на плунката е 30 пати помало, ефектите на самочистење на оралната средина не се намалуваат 30 пати, туку и се зголемуваат. Активноста на фосфатниот пуфер води до зголемување на ефектите на самочистење на оралната празнина и затоа се смета дека е пуфер чистач на оралната средина.

Учеството на водата (најзначајната компонента на плунката) и на саливарните пуфери во самочистењето на оралната празнина е значајно и очигледно секогаш кога се работи за хранливи продукти кои се растворливи во вода. Отстранувањето на најмногу застапените нерастворливи во вода - скробни хранливи честици е овозможено со дејството на саливарната амилаза.

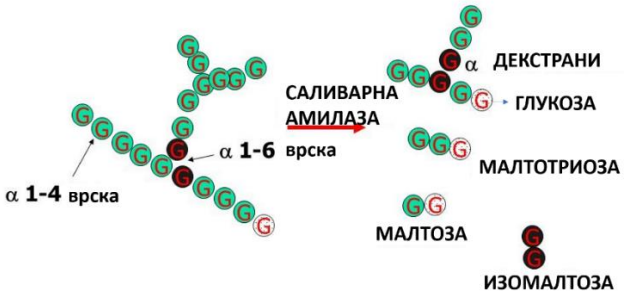
5.2. САЛИВАРНА АМИЛАЗА

Секојдневната исхрана на современиот човек во најголем дел се темели на скробот (amylum), кој е составен дел на лебот, тестенините и слични производи. Својството на нерастворливост во вода на скробот овозможува честичките од овој тип да се лепат и да се задржуваат во ретенционите предели (интерденталните простори, фисурите на премоларите и моларите и во гингивалната третина на забните коронки). Отстранувањето на овие скробни честички е невозможно доколку плунката не располага со амилаза, ензим со голема амилолитичка вредност.

Саливарната амилаза (птијалин) со своето ензимско дејство ја раскинува α 1-4 глукозидната врска во макромолекулот на скробот. Скробното зрно е изградено од амилоза и амилопектин. Амилозата е макромолекул изграден од голем број молекули на гликоза, меѓу себе поврзани со α 1-4 глукозидна врска. Поради дејствувањето на саливарната амилаза, со хидролитичка реакција, се

раскинуваат ваквите врски, а како резултат на ова се добиваат голем број добро растворливи молекули на малтоза и малку гликоза.

Амилопектинот е граден посложено во споредба со амилозата. Имено, во неговата структура гликозите се поврзани со α 1-4, но и со α 1-6 глукозидни врски. Со хидролиза на амилопектинот, покрај голем број молекули на малтоза и малку гликоза, се добиваат и декстрани, кои се олигосахариди добро растворливи во вода (Слика 5.2).



Слика 5.2: Разградба на скроб под дејство на саливарна амилаза

Ензимското дејство на саливарната амилаза овозможува скробните честички од ретенционите места во устата многу бргу хидролитички да се разградат, потоа да се растворат и финално да се исплакнат. Самочистењето на оралната празнина е многу поголемо и поефикасно доколку во него учествува и саливарната амилаза отколку кога самочистењето е резултат единствено на растворувачкото и на дејството на плакнење на основната компонента на плунката - водата. Саливарната амилаза има значителен придонес во превенцијата на оралните заболувања токму поради функцијата на самочистење.

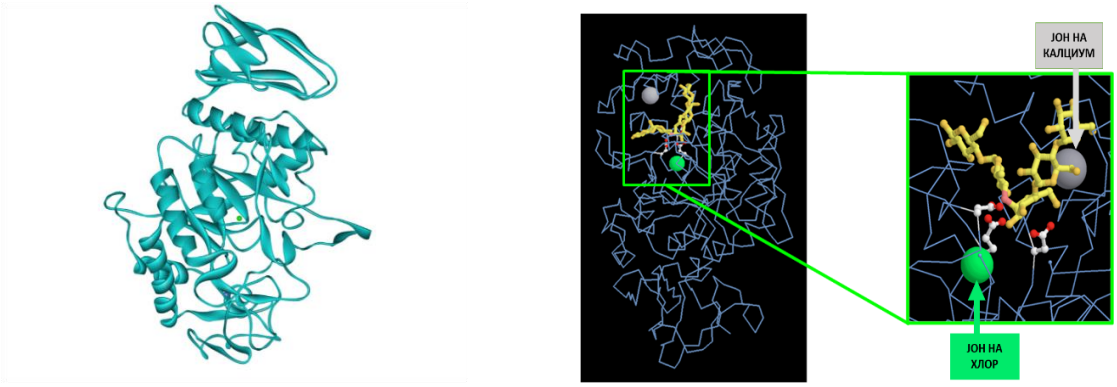
Превентивното дејство на саливарната амилаза се објаснува на следниов начин:

Скробното зрно се состои од голем број молекули на гликоза (n-молекули), а бактериите секој молекул на гликоза го катаболираат во 2 молекули лактат (млечна киселина). Со насобирање на ретинираните скробни честички бактериите од n-молекули на гликоза би ослободиле енормно количество лактат. Бидејќи млечната киселина претставува средно јака органска киселина (pH 2,9), со нејзино неконтролирано продуцирање во текот на метаболистичката активност на денталниот плак локалната pH ќе се намали на вредност под 5,5. Тогаш почнува растворање на кристалите на хидроксиапититот на емајлот на забот, што ќе предизвика потполна деминерализација на забите. Но, тоа не се случува благодарение на дејството на саливарната амилаза, која бргу и ефикасно ги отстранува заостанатите честички од храната. На тој начин бактериите од оралната флора остануваат без нутритивен и енергетски материјал.

Биохемиски карактеристики на саливарната амилаза

Структурно саливарната амилаза претставува мономерен протеин, а според функцијата е ензим. Поради присуството на јони на Ca^{2+} во составот, овој протеин (ензим) припаѓа на групата металоензими. Јонот на Ca^{2+} има клучна улога во одржувањето на конформацијата на молекулот на овој ензим. Доколку отсуствува јонот на Ca^{2+}, доаѓа до реверзибилно губење на активноста на овој ензим. Саливарната амилаза е еден од ретките ензими за чија активност е потребно присуство на анјони на Cl^{-}, кој дејствува како нејзин активатор.

Саливарната амилаза е присутна во две форми: гликолизирана со молекулска маса 62.000-63.000 Da и негликолизирана форма со молекулска маса 56.000-59.000 Da (Слика 5.3).



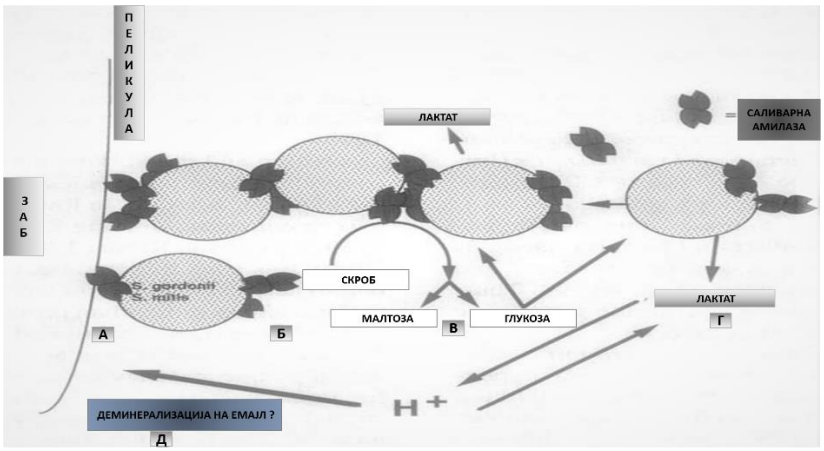
Слика 5.3: Структура на саливарната α-амилаза

Овој ензим се синтетизира во жлездените ацинуси на паротидната и другите плунковни жлезди. Претставува квантитативно најзастапен протеин во паротидната плунка. Саливарната амилаза учествува со 30 % во вкупниот протеински состав на паротидната жлезда. Во субмандибуларната стимулирана плунка концентрацијата на овој ензим изнесува 0,3 g/l, а во стимулираната сублингвална плунка концентрацијата на саливарната амилаза изнесува 0,25 g/l. Во вкупната стимулирана плунка саливарната амилаза е застапена во концентрација од 0,42 g/l.

Постојат повеќе изоензимски облици на овој ензим. Со терминот изоензим во биохемијата се означуваат разни електрофоретски облици на еден ист ензим, кои катализираат еден вид ензимска реакција, а во реакцијата секогаш се вклучува ист супстрат.

Секој изоензим на саливарната амилаза има разни вредности на изоелектричната точка и активност што се разликува во зависност од вредностите на pH на оралната средина. Во текот на денот постојат нормални варијации на pH на оралната средина од 6,1 до 7,8. Распонот на pH при кој саливарната амилиза е активна изнесува од 5,8 до 6,9. Затоа, при која било вредност на pH на оралната средина, која одговара на распонот на дејствување на саливарната амилаза, некои од изоензимските облици на овој ензим ќе бидат активни и ќе си ја вршат функцијата на разградба на заостанатите скробни честички, односно функцијата на самочистење на оралната празнина.

Саливарната амилаза е значајна и за метаболизмот и за колонизацијата на оралните бактерии што учествуваат во создавањето на денталниот биофилм. Саливарната амилаза присутна во денталната пеликула има улога на рецептор за врзување на оралните бактерии во текот на создавањето на бактерискиот биофилм (Слика 5.4). Тоа може да биде позитивно за оралната хомеостаза затоа што на тој начин врзаните бактерии стануваат достапни до локалните одбранбени заштитни механизми. Но, во услови на лоша орална хигиена својството на амилазата да врзува бактерии е недостаток бидејќи го зголемува бројот на кариогени и пародонтопатогени микроорганизми.



Слика 5.4: Функции на саливарна амилаза во денталниот биофилм А) Амилазата во стекнатата дентална пеликула го поттикнува врзувањето на бактериите кои се врзуваат за саливарната амилаза Б) Амилазата исто така се врзува за клеточниот ѕид на овие бактерии В) Бактериски врзаната амилаза го хидролизира скробот внесен со храната до олигосахариди и гликоза Г) Овие шеќери стрептококите ги метаболизираат и се добива енергија и лактат (млечна киселина) Д) Во овие предели може да дојде до зголемување на количеството лактат во биофилмот и да почне деминерализација на забот

Покрај сè досега кажаното, мора да се одбележи дека овој протеин, според функција ензим, може да се поврзе за бактерискиот ендотоксин, а исто така е во можност да врзува и голем број разни токсини, кои во голема мера се одговорни за воспалителната ткивна разградба.

5.3. РЕГУЛАЦИЈА НА ЕЛЕКТРОХЕМИСКАТА РЕАКЦИЈА НА ПЛУНКАТА

Постојаното лачење на плунката во устата е со помали или поголеми осцилации, па поради тоа, мешана плунка како тенок филм се наоѓа на сите структури на оралната средина (заби, орална мукоза). Мешаната плунка директно влијае на киселоста (pH) на оралната средина како со присуството така и со количеството во усната празнина.

Овој тенок слој плунка е присутен на мукозата на тврдото непце и на забите од горната вилица, а состојбата со забите од долната вилица и мукозата на подот на усната празнина е поинаква. Анатомската локализација на одводните канали на двете подвилични и двете подјазични жлезди, како и анатомските карактеристики на подот на усната празнина, овозможуваат посочените предели на оралната празнина да имаат изобилство плунка, а не тенок филм од неа.

Имајќи го предвид физиолошкиот тек на плунката (со голтањето се пренесува до желудникот), како и нејзиниот пуферски капацитет, може да се заклучи дека мешаната плунка ја одредува pH на оралната средина и дека со одредување на киселоста на плунката се добива рамковна вредност за киселоста на оралната средина.

Вредностите на pH на мешаната плунка варираат во широк дијапазон, од најкиселиот pH =5,3, па до алкалниот pH =7,8.

Фактори што влијаат на вредностите на pH на плунката се:

- времето на мерење,
- обемот на саливарната секреција и
- дали се работи за нестимулирана или стимулирана саливарна секреција.

Електрохемиската реакција на плунката ја регулираат пуферите. Тие претставуваат комбинација од слаба киселина (односно слаба база) и од нивните соли или претставуваат аморфни соединенија, кои реагираат со јаки киселини или бази, при што се добиваат слаби киселини или бази и соли.

Мешаната плунка содржи повеќе пуфери и затоа е посоодветно е да се зборува за пуферски механизам на овој секрет. Тој механизам го сочинуваат следните пуфери:

- бикарбонатниот пуфер;
- фосфатниот пуфер;
- протеинскиот пуфер;
- уреата;
- превентивниот пуфер од типот на саливарна амилаза и
- превентивно-профилактичкиот пуфер на флуоридите.

5.3.1. Бикарбонатен пуфер

Доминантен пуфер во мешаната плунка во текот на стимулираната саливарна секреција е бикарбонатниот пуфер. Овој пуфер биохемиски е составен од натриум бикарбонат $NaHCO_3$ и јаглеродна киселина H_2CO_3 во сооднос (1:20). Концентрацијата на овој пуфер во нестимулираната саливарна секреција изнесува 1 mmol/l, а во текот на стимулираната саливарна секреција ја достигнува вредноста од 60 mmol/l. Во присуство на јака киселина со неа ќе реагира натриум бикарбонатот, при што ќе се добие слаба јаглеродна киселина, која понатаму ќе дисоцира на јаглероден диоксид и вода:

$$NaHCO_3 + HCl = NaCl + H_2CO_3$$

$$H_2CO_3 \rightarrow H_20 + CO_2$$

Во присуство на јака база со неа ќе реагира јаглеродната киселина и ќе се добие соодветна сол:

$$H_2CO_3 + NaOH = NaHCO_3 + H_20$$

На тој начин, во растворот, наместо силна база, ќе се најде натриум бикарбонат, чие влијание врз електрохемиската реакција е многу помало од влијанието на натриум хидроксидот.

Значењето на овој пуфер и неговата зголемена концентрација е повеќекратно:

1. Вредностите на pH достигнуваат до 7,8, при што мешаната плунка станува благо алкална;

2. Алкализацијата на плунката ја зголемува стабилноста на поголемиот број протеини и гликопротеини во овој секрет, при што овие молекули максимално ја остваруваат својата функција во одржувањето на оралната хомеостаза;

3. Со намалување на растворувачкото својство на основната компонента на плунката - водата се заштитуваат цврстите забни супстанции од губење минерали;

4. Реминерализацијата на површинските слоеви на забот се поттикнува во алкални услови како резултат на таложењето на минералите од плунката врз површината на забот. Тоа е всушност првата, а воедно и најзначајната фаза од рекристализацијата на цврстите забни површини;

5. Кога плунката е алкална, создадени се предуслови за апсорпција на саливарните гликопротеини врз површината на забите во текот на мастикацијата. На тој начин оклузалните површини на моларите и премоларите, како и секалните рабови на канините и инцизивите, се заштитуваат од прекумерно трошење на забната супстанција.

5.3.2. Фосфатен пуфер

При нестимулираната саливарна секреција доминантен е фосфатниот пуфер. Во тек на нестимулирана саливарна секреција тој е во концентрација 7-8 mmol/l, а при стимулирана саливарна секреција неговата концентрацијата е 2-3 mmol/l. Саливарниот фосфатен пуфер е изграден од примарен (NaH_2PO_4) и секундарен (Na_2HPO_4) натриум фосфат. Во овој систем примарниот фосфат има улога на киселина и реагира со бази, при што се добива секундарен фосфат и фосфат на внесената база.

$$NaH_2PO_4 + NaOH = Na_2HPO_4 + H_20$$

Секундарниот фосфат има улога на база и реагира со киселини, при што се добива примарен фосфат и натриумова сол на соодветната киселина.

$$Na_2HPO_4 + HCl = NaH_2PO_4 + NaCl$$

Фосфатниот пуфер во текот на нестимулираната саливарна секреција има повеќе значења:

1. Ја смалува pH-вредноста на плунката на 6,1 бидејќи неговата концентрација е од 7 до 8 mmol/l поради што секретот на плунката слабо се закиселува;

2. Со слабото закиселување на плунката се зголемуваат нејзините растворувачки способности и на тој начин се постигнуваат ефектите на самочистење на оралната празнина;

3. Зголемената концентрација на фосфатниот пуфер предизвикува десорпција на апсорбираната гликопротеини и на тој начин ги чисти забите од создадената дентална пеликула. Поради оваа своја функција, фосфатниот пуфер и се нарекува чистач на оралната празнина.

Овој пуфер има значајна улога во функцијата на самочистење на забите и оралната средина во фаза на мирување (помеѓу два оброка). Под дејство на фосфатниот пуфер саливарните гликопротеини се отстрануваат од површината на забите, каде што инаку се таложат при зголемена саливација. Цел на таложењето на гликопротеините на забните површини е заштитување на забите од прекумерно трошење при актот на мастикација. Кога престанува актот на мастикација, нема потреба од заштитата на саливарните гликопротеини, па тие со помош на фосфатниот пуфер се отстрануваат од површината на забите.

5.3.3. Протеински пуфер

Пуферската функција на протеините произлегува од нивната способност во зависност од електрохемиската реакција на средината да дисоцираат или како киселини или како бази (амфотерна природа на протеините). Оваа способност се должи на присуство на слободни карбоксилни (кисели) и базни групи (најважни се амино-групите). Во алкална средина протеините дисоцираат како слаби киселини и ги врзуваат алкалиите: натриум и калиум. При ацидоза ги отпуштаат алкалиите и со нив ги неутрализираат присутните киселини. Релативно ниската концентрација на протеините во плунката, а со тоа и малото влијание врз pH-балансот, се причини да заклучиме дека нивното значење во одржувањето на електрохемиската реакција на плунката е минимално.

5.3.4. Други пуфери во саливата

Освен споменатите пуфери во одржувањето на електрохемиската реакција на оралната средина, учествуваат и други соединенија или ензими што имаат одредена пуферска улога, а тоа се:

- пуферот на уреа;
- превентивен пуфер од типот на саливарна амилаза и
- превентивно-профилактичен пуфер од типот на флуориди.

Уреата во функција на пуфер

Уреата не се синтетизира во плунковните жлезди, туку во нив пристигнува по пат на ултрафилтрација на крвниот серум на ниво на ацинусните клетки. Уреата е диамид на јаглеродната киселина и краен производ од катаболизмот на протеините, а во растворите се однесува како умерено алкално соединение. Малата молекулска маса ѝ овозможува лесно да се пробива низ слоевите на сите наслојки, особено низ слоевите на денталниот биофилм (плак). Во биофилмот (плакот), поради дејствувањето на ензимот уреаза, уреата се разградува на следниот начин:

$$\begin{array}{l} NH_2 \\ | \\ C = O + H_2O \xrightarrow{\text{уреаза}} 2NH_3 + CO_2 \\ | \\ NH_2 \end{array}$$

Ослободениот амонијак реагира со вода и во плакот се создава јака база NH_4OH (амониум хидроксид), кој дисоцира на амониум и хидроксилна група:

$$NH_3 + H_2O = NH_4OH$$

$$NH_4OH \longrightarrow NH_4 + OH$$

Како резултат на сите овие процеси микросредината на плакот се алкализира сразмерно на концентрацијата на амониум хидроксидот. На овој начин организмот се спротивставува на неконтролираното намалување на pH под 5,5 кога и почнува деминерализацијата на хидроксиапатитот на забните ткива. Може да се заклучи дека уреата, која доаѓа од плунката, својата доминантна активност во регулирање на ацидобазната рамнотежа ја покажува во наслојките на забите (дентален биофилм). Но, карактеристично е дека таа може да дифундира само во слоевите на младиот, незрел дентален биофилм (плак). За варијациите во pH-средината на плакот ќе биде дискутирано во делот од оваа книга, кој се однесува на денталниот плак (Поглавје 9).

Превентивно пуферско дејство на флуоридите

Флуоридите имаат афинитет кон ензимот енолаза, кој учествува во гликолизата. Инхибицијата на енолазата го прекинува катаболизмот на гликозата, што ќе резултира со намалување на нивото на крајните метаболити од овој процес, од типот на лактат. Отстранувајќи ја можноста од намалување на pH на средината, се елиминира и опасноста од деминерализација на забите.

Превентивно пуферско дејство на саливарната амилаза

Саливарната амилаза е ензимска компонента на плунката, која ги хидролизира ретинираните скробни честички, со што ефикасно ги отстранува, и истовремено не им дозволува на бактериите да го разградат скробот до лактат. Дејствувајќи амилолитички, саливарната амилаза учествува во функцијата на самочистење на оралната средина, но има и значително превентивно пуферско дејство индиректно оневозможувајќи го неконтролираното намалување на вредноста на pH на средината.

5.4. ЗНАЧЕЊЕ НА ПЛУНКАТА ВО ОДРЖУВАЊЕ НА ОРАЛНАТА ХОМЕОСТАЗА

Клучен фактор во одржување на оралната хомеостаза, која ги вклучува сите механизми што учествуваат во одржувањето и зачувувањето на здравјето на сите орални структури (заби и орална лигавица), е плунката (Слика 5.5).

Во превенирањето и зачувувањето на оралното здравје, плунката, како со нејзиното постојано присуство така и со органските и неорганските компоненти, има мултифункционални улоги, од кои ги издвојуваме:

1. Самочистење на оралната празнина (растворање и разградување на заостанатите честички храна и нивно отстранување од оралната празнина);
2. Џвакањето на храната, говорењето и голтањето;
3. Комплексна заштитна улога, која вклучува:
    - антибактериска заштита - агрегациско, бактерицидно и бактериостатичко дејство,
    - антивирусна заштита,
    - фунгицидна заштита,
    - заштита на емајлот на забот од атриција,
    - заштита од хемиски агенси,
    - пуферска улога (спречување поголеми варијации на pH на средината),
    - заштита од деминерализација на емајлот на забот.
4. Метаболизам на водата;
5. Екскреторна улога;
6. Одржување на стабилноста на протетичките надоместоци во оралната празнина;
7. Функција на сетилото за вкус;
8. Антиоксидативна заштита;
9. Антиканцерогено дејство;
10. Биолошки материјал.

Остварувањето на *функцијата на самочистење на оралната празнина* плунката го реализира заради водата, која е нејзина доминантна компонента, но и со присуството на саливарната амилаза. Растворањето на заостанатите честички на храната го прави универзалниот растворувач - водата, а потоа тие со голтање се отстрануваат од оралната празнина. Ефикасното отстранување на хидросолубилните честички од храната (растворливи во вода) се одвива на овој начин. Наспроти тоа, оние честички што не се растворливи во вода, како што е скробот (учествува со 45 % во секојдневната исхрана), претходно се разградуваат под дејство на саливарната амилаза до производи што лесно се растворливи.

Антибактериската, антивирусната и фунгицидната заштита на плунката се реализира со механизмите на специфичната и неспецифичната заштита. Специфичниот вид заштита го сочинуваат секреторните имуноглобулини во плунката: IgA, IgG и IgM. Во неспецифичниот вид заштита на плунката влегуваат следните составни компоненти на овој орален медиум: лизозим, трансферин (лактоферин), саливарниот пероксидазен систем (ензимите на пероксидаза, водородниот пероксид, тиоцијанатите и хипотиоцијанатите), со пролин богатите протеини, хистатините, цистатините, фибронектинот, дефензините, калпротектините и кателицидините.

Создавањето органска наслојка на површината на емајлот на забот со помош на саливарните гликопротеини - стекната дентална пеликула е клучно за *заштитата на емајлот на забот од атриција.* Лубрикантното (подмачкувачко) дејство на денталната пеликула ја превенира и делумно ја намалува загубата на емајлот на забот во текот на актот на мастикација.

Пуферската улога на плунката се должи на механизмот на саливарните пуфери. Сите саливарни пуфери учествуваат во одржување на pH-вредноста на оралната средина во физиолошки вредности (6,1-7,8). Сепак, најзначајни се активностите на бикарбонатниот и фосфатниот пуфер, а ниската концентрација на протеините во плунката го прави помалку значајно дејствувањето на протеинскиот пуфер.

Несомнено е дека плунката има големо значење за *заштита на емајлот на забот од процесот на деминерализација*, со тоа што го овозможува спротивниот процес наречен реминерализација на оштетените површински слоеви на емајлот на забот. Плунката е извор на неопходните елементи за процесите на реминерализација, а најзначајни се јоните на калциум и фосфатните јони. Овие јони се главни компоненти на кристалите на хидроксиапатитот на емајлот на забот, а плунката е заситена токму со нив.

Плунката има значајна улога и во *регулирањето на метаболизмот и водата* во организмот. Кога од одредени причини настанува значително намалување на количеството на водата во организмот (дехидратација), доаѓа до значително намалување на лачењето на плунката. На тој начин се штеди водата во човековиот организам.

Со лачење на плунката *некои материи се елиминираат надвор од организмот*. Дел од крајните метаболити (уреа, урична киселина, билирубин и други) се отстранува на овој начин. Сепак, мора да нагласиме дека елиминацијата на овие метаболити преку бубрезите или дигестивниот тракт е доминантна, а улогата на плунката е помалку значајна во реализација на оваа активност.

Функционирањето на сетилото за вкус е овозможено со растворањето на хранливите материи во оралната празнина со плунката. За да може да дејствуваат врз рецепторите на сетилото за вкус, кои се сместени на дорзалната (горната) страна на јазикот, неопходно е хранливите материи да бидат растворени.

Во последните години сè поголемо внимание се посветува на *антиоксидативната заштита на плунката*. Во оваа значајна функција на плунката учествуваат следните саливарни ензими: орална пероксидаза, каталаза, супероксид-дисмутаза, глутатион-пероксидаза и глутатион-редуктаза. Овие саливарни ензими ја претставуваат првата линија на одбрана насочена кон штетното дејство на слободните радикали. Во втората линија на одбрана од слободните радикали учествува уричната киселина, која е присутна во плунката, а потекнува од крвната плазма.

Одделни составни компоненти имаат *антиканцерогено* дејство, односно инактивираат многу мутагени и канцерогени компоненти. Како што самото име кажува, овие штетни компоненти се одговорни за појава на голем број малигни заболувања. Плунката има можност да инактивира многу канцерогени состојки, кои навлегуваат во организмот од загадената животна средина (α-токсин, бензопирен, триптофан пиролизат-1).

Плунката претставува *биолошки материјал,* кој сè повеќе е во фокусот на истражувањата што се стремат да пронајдат нови тестови за дијагноза, но и за објаснување на патогенезата на многубројни орални и општи заболувања. Бидејќи плунката е во непосреден контакт со структурите во оралната празнина, таа може да биде огледало на оралното здравје, но и материјал за анализа при разни заболувања на ткивата. Растечките стапки на застапеност на заболувањата, како пародонтопатијата и оралниот карцином, ја ставаат плунката во фокусот на истражувањата како кредибилен медиум за анализа за нивна рана детекција.

Анализирањето на плунката како начин на детекција на стоматолошките заболувања е разбирливо и етаблирано, но денес добива сè поголемо значење и пошироко во областа на медицината. Современата медицина се темели на анализи на примероци од крв, при што техниките и лабораториските алатки се унапредуваат и стануваат сè пософистицирани. Инвазивноста на земањето примерок од крвта ја намалува можноста на анализирање на овој биолошки материјал кај одредени категории пациенти, како што се: децата, старите луѓе, хендикепираните лица, како и кај оние пациенти што имаат потреба од континуиран клиничко-биохемиски, фармаколошки или токсиколошки мониторинг. Токму затоа многу е значајно да се пронајде некоја друга телесна течност, која полесно може да се колекционира, а која ќе ги има клиничко-биохемиските, фармаколошките и токсиколошките параметри како и крвта. Според овие барања, во одреден број случаи плунката е таа што претставува алтернатива на крвта. Поновите истражувања ја испитуваат можноста за употребата на плунката како можна дијагностичка течност. Литературните податоци покажуваат дека во плунката може да се одредуваат многу компоненти кои се одредуваат и во крвта, а тоа се хормони, лекови и нивни метаболити, дрогата и нејзини метаболити, како и голем број токсични материи.

Слика 5.5: Најзначајни функции на плунката

6 6. БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ОРАЛНИТЕ СВРЗНО-ТКИВНИ СТРУКТУРИ И БИОЛОШКА МИНЕРАЛИЗАЦИЈА

6.1. КОЛАГЕН

6.1.1. Систем на еластични и окситалански влакна

6.1.2. Глукозоаминогликани

6.2. АЛВЕОЛАРНА КОСКА, ЗАБИ И ПЕРИОДОНЦИУМ

6.3. БИОХЕМИСКИ КАТРАКТЕРИСТИКИ НА ФИБРИЛАРНИОТ КОЛАГЕН

6.3.1. Биохемиски карактеристики на синтезата на колагенот

6.4. БИОЛОШКА МИНЕРАЛИЗАЦИЈА

6.4.1. Структура на алвеоларната коска

6.4.2. Како се одвива биолошката минерализација?

Биохемиски состав и градба на алвеоларната коска

Ремоделирање на коскеното ткиво

Механизам на калцификација на алвеоларната коска

Механизам на разградба на коската (ресорпција)

Процеси на ремоделирање на коските

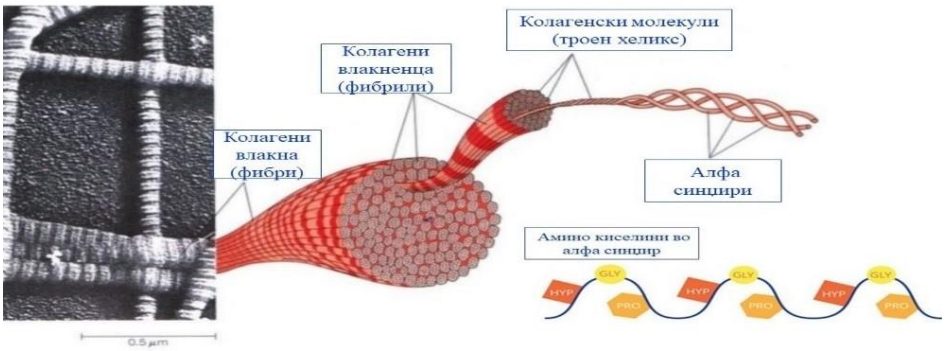
Внатрешната цврста маса на организмот, сочинета од меѓуклеточен (вонклеточен) матрикс и клетки вградени во него, се нарекува сврзно ткиво (строма). Матриксот е доминантен дел од ова ткиво и е компониран од колагени влакна, вградени во полисахаридна градбена супстанција, која е составена од хијалурон и разни глукозаминогликани. Клетките на стромата, кои се помалку застапени во однос на матриксната супстанција, потекнуваат од мезодермални ембрионални клетки, кои се диференцираат во фибробласти, хондробласти и остеобласти, кои создаваат соодветно сврзно ткиво, ‘рскавица и коска.

Епителот кој има ектодермално потекло го покрива матриксот на стромата. Во пределот во кој се допираат сврзното ткиво и епителот фибробластите стапуваат во интеракција со епителните клетки и формираат базална мембрана (базална ламина). Базалната мембрана се однесува како полупропустлива мембрана, ги одделува специјализираните клетки, како што се епителните или мускулните клетки од солубилните стромални протеини. Непосредно под епителот се наоѓа богата капиларна мрежа, која ги обезбедува хранливите материи, како и молекулите со мала молекулска маса - модифицирачки агенси (хемокини) за да имаат пристап до епителните клетки.

6.1. КОЛАГЕН

Една четвртина од сите протеини во човековото тело му припаѓаат на гликопротеинот колаген. Тие се нерастворливи во вода молекули, ригидни и отпорни на истегнување. Организацијата на молекулите на колагенот зависи од тоа каква е нивната функција во одделни ткива.

Колагенот е главен протеин на сврзното ткиво. Постојат две големи групи колаген, кои се генетски кодирани: фибриларен (влакнест) и нефибриларен. Колагените влакна (фибри) се најзастапена група на влакна и се видливи со голо око (Слика 6.1). Колагените влакненца (фибрили) се видливи само со помош на светлосен микроскоп, а колагените микровлакненца (микрофибрили, филаменти) само со помош на електронски микроскоп.



Слика 6.1: Структурираност и напречно пругав изглед на колагенот

Колагенот:

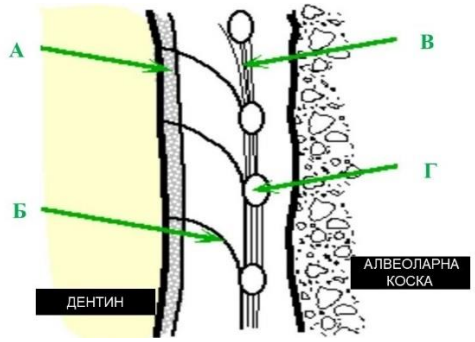
- учествува во формирањето и одржувањето на ткивниот интегритет и стабилност,
- создава биоактивна површина, која ги регулира клеточното диференцирање, морфогенезата и миграцијата (подвижноста) на клетките и

- учествува во заздравувањето на раните, како и разни воспалителни процеси.

Се разликуваат повеќе типови колаген според видот на полипептидните синџири: I, II, III, V, XI. Најзастапен е колагенот тип I, но честопати во сврзните ткива се среќава комбинација од разни типови колаген. Сите колагени влакна, влакненца и микровлакненца имаат наизменично светло и темно пребоен изглед (напречно пругав, во вид на лента).

6.1.1. Систем на еластични и окситалански влакна

Во сврзното ткиво на оралните ткива може да има присутни и еластични влакна, чија функција е да овозможат поголема растегливост. Изградени се од протеинот фибрилин, со или без централен дел од протеинот еластин. Особено е голема застапеноста на еластичните влакна во лигаментите и големите артерии. Окситаланските влакна, всушност, се фибрилински снопови влакна, без еластин. Присутни се и во периодонциумот (Слика 6.2).

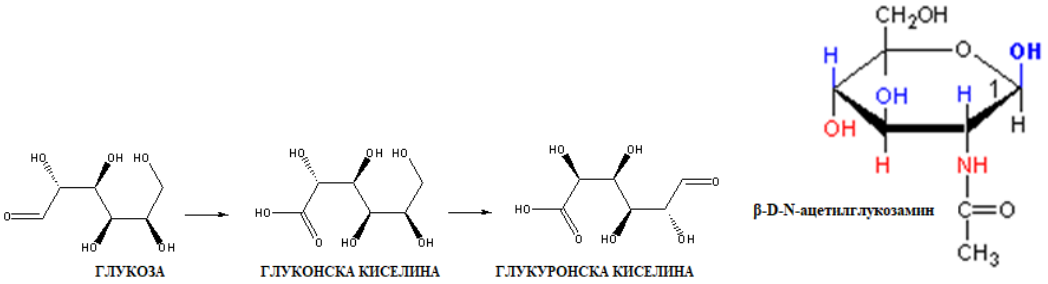


Слика 6.2: А. Цемент Б. Основни окситалански влакна В. Окситалански сноп влакна Г. Периодонтални крвни садови. Окситаланските влакна создаваат мрежа, која ги поврзува крвните садови и цементот

6.1.2. Глукозоаминогликани

Јаглехидратите кои се важни за развојот, репарирањето (заздравувањето) на сврзното ткиво и за формирањето на ‘рскавиците се нарекуваат глукозоаминогликани. Фибробластните клетки се активираат и пролиферираат во текот на развојот на ткивата, како и при отстранување на оштетеното ткиво (од инфекција или повреда) и притоа создаваат хијалурон. Хијалуронот е голем повторувачки димер на глукуронската киселина поврзана со N-ацетилглукозаминот (Слика 6.3). По создавањето на хијалуронот, во него навлегуваат фибробластите заедно со пролиферирачките ендотелни клетки, кои формираат нови капилари. Фибробластите секретираат колагени влакна, кои ја зголемуваат густината на стромата откога се инкорпорирани во хијалуронот.

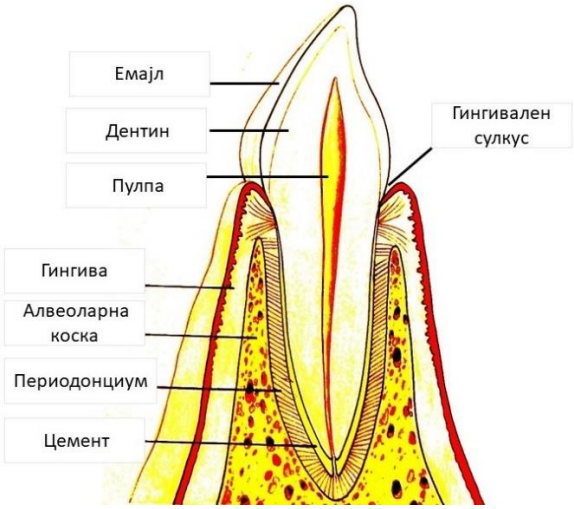
Протеините кои имаат ковалентно врзани глукозоаминогликани се нарекуваат протео-глукозоаминогликани. Покрај фибробластите, нив ги синтетизираат хондробластите и остеобластите заедно со синтезата на колагенот. Тие ја даваат резилиентноста (еластичноста) на сврзното ткиво и се особено важни кај ‘рскавиците. Карактеристика на стромата (сврзното ткиво) е дека таа во исто време е и резилиентна и фиброзна. Долгите хијалуронски молекули се особено важни во одржување на вискозноста на флуидот во зглобовите околу ‘рскавиците помеѓу коските, како и во очните празнини.



Слика 6.3: Хемиска структура на глукуронска киселина и β-D-N-ацетилгукозамин

6.2. АЛВЕОЛАРНА КОСКА, ЗАБИ И ПЕРИОДОНЦИУМ

За создавање на коската одговорни се клетките наречени остеобласти. Создавањето на коскеното ткиво е сложен процес, кој почнува со активност на остеобластите, кои секретираат колаген (најчесто колаген тип I), кој го сочинува некалцифицираниот остеоиден матрикс. Во веќе создадениот остеоиден матрикс остеобластите ги транспортираат калциумовите јони од крвта. При калцификацијата, клетките, како што се моноцитите, ги напуштаат соседните крвни капилари и се прилепуваат за нерегуларностите на калцифицирачките коскени површини и може да се трансформираат во остеокласти. Остеокластите се клетки кои ја ресорбираат коската, односно клетки што ја одредуваат формата на коската, особено кога дејствува притисок врз коскеното ткиво. За нивниот развој значајни се генетските предиспозиции, како и стимулите од околината.



Слика 6.4: Шематски приказ на заб со околните пародонтални ткива

Забот и неговите околни структури (пародонциум) шематски се прикажани на Сликата 6.4. Емајлот е најповршниот слој на коронката на забот, кој го покрива дентинот и е извонредно цврста и непропустлива обвивка. Ова ткиво го создаваат клетките амелобласти и за него е карактеристично дека е единствено калцифицирано ткиво што во себе не содржи колаген.

Органската основа на дентинот, цементот, како и на коската, ја сочинува колагенот тип I. Клетките што го создаваат колагенот кој учествува во градба на дентинот се наречени одонтобласти, а цементобластите се одговорни за синтеза на колагенот, кој е органска основа на цементот.

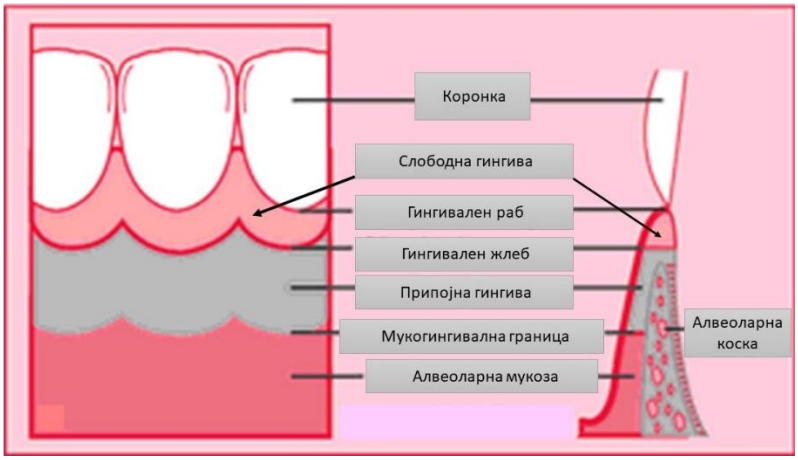
Одонтобластите остануваат витални во внатрешноста на дентинот, односно во пулпата (некалцифицирано ткиво), по завршување на синтезата на дентинот. На надворешната површина на дентинот, апикално во однос на емајлот, фибробластите се диференцираат во цементобласти и формираат цемент.

Пародонциумот се состои од:

- гингива;
- периодонтален лигамент (периодонциум);
- цемент и
- алвеоларна коска.

Големите колагени снопови влакна, од кои се градени гингивата и периодонциумот, имаат задача да ги апсорбираат мастикаторните сили. Специфично е дека периодонталните колагени влакна на обата краја се калцифицирани (едниот крај е во цементот, а другиот во алвеоларната коска), слично на лигаментите што ги присоединуваат коските, и токму затоа овие периодонтални колагени влакна се наречени периодонтален лигамент. Колагените влакна и крвните садови на периодонциумот се опкружени со окситалански влакна изградени од фибрилин. Фибрилинот го овозможува помалиот еластицитет, кој е неопходен за движење на забите (мобилност на забите).

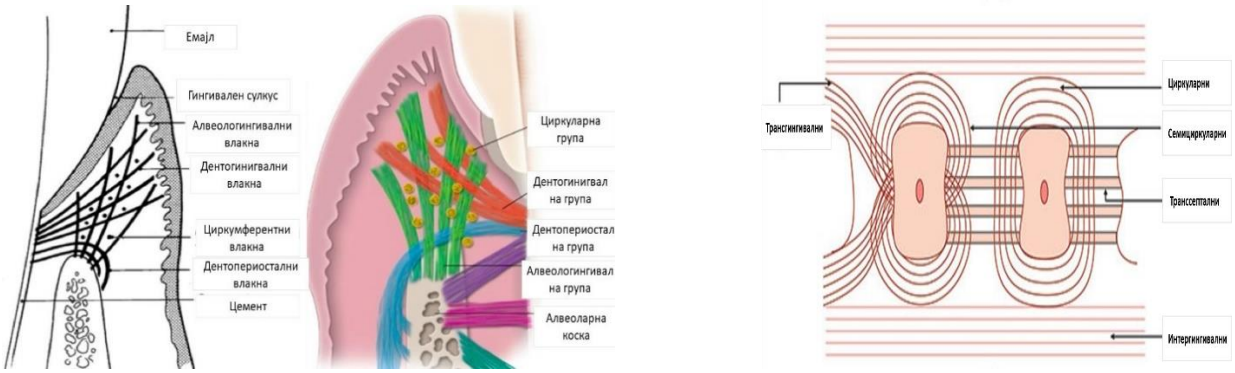
Гингивата лежи коронарно од периодонталниот лигамент и има еден слободен, неприцврстен и еден прицврстен, соединет дел. Неприцврстениот дел, наречен слободна гингива го претставува меко ткивниот ѕид на гингивалниот сулкус. Границите на протегање на слободната гингива се од најкоронарниот дел, кој е наречен гингивален раб, до емајл-цементната граница. Апикално продолжува во прикрепена (прицврстена) гингива. Многу е значајно тоа што надворешната (оралната) страна на слободната гингива е прекриена со кератинизиран епител, а нејзината внатрешна (сулкусна) страна свртена кон емајлот на забот, е прекриена со епител кој не кератинизира (сл.6.5).



Слика 6.5: Шематски приказ на гингивалното ткиво

Сврзното ткиво на гингивата изобилува со колагени влакна, кои имаат разна ориентација и функција, и токму врз база на овие карактеристики тие се поделени во пет групи на колагени влакна (Слика 6.6). Гингивалните влакна се групирани во:

- дентогингивални;
- алвеологингивални;
- циркуларни;
- транссептални и
- периостални влакна.



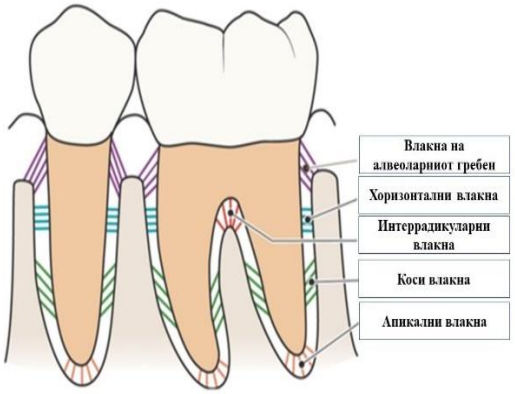
Слика 6.6: Шематски приказ на гингивалните колагени влакна

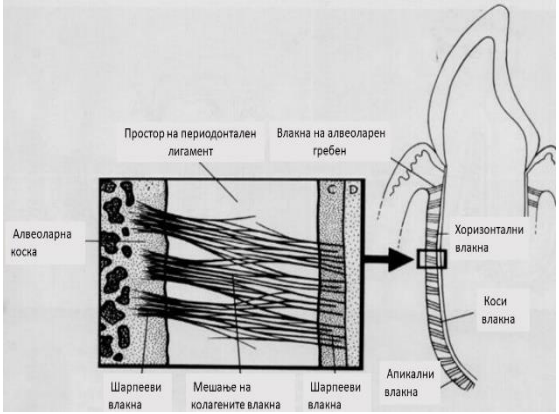
Слободните гингивални влакна (ги вклучуваат првите две наброени групи) се одликуваат со тоа што се прицврстуваат за цементот или за коската со едниот крај, а другиот им е слободен. Функцијата на слободните гингивални влакна е да ја држат слободната гингива цврсто наспроти забната површина. Влакната што се прицврстуваат за цементот и делумно го опкружуваат забот под слободната гингива се наречени циркуларни гингивални влакна. Трансептални влакна се прицврстуваат за цементот на два соседни заба.

Периодонталните влакна (периодонтален лигамент) се изградени од основни снопови колагени влакна (Слика 6.7). Врз база на нивната местоположба и ориентацијата, тие се групирани како:

- влакна на алвеоларниот гребен;
- хоризонтални;
- коси;
- апикални и
- интеррадикуларни (кај повеќекорените заби) влакна.

Оние делови од периодонталните колагени влакна, кои се инсерирани (закотвени) во цементот и алвеоларната коска, се наречени Шарпееви влакна.





Слика 6.7: Шематски приказ на периодонталните колагени влакна и Шарпеовите влакна

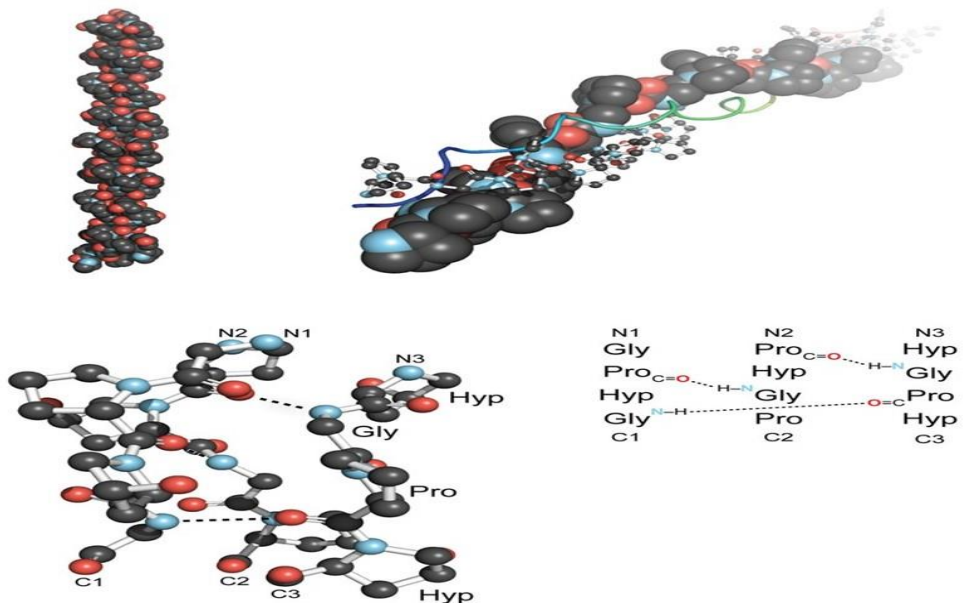
Основните периодонтални влакна се вградени во основната супстанција, која е составена од протеогликани, во кои се вградени окситалански влакна. Окситаланските влакна ги обезбедуваат и заштитуваат крвните садови во периодонциумот во текот на џвакањето.

6.3. БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ФИБРИЛАРНИОТ КОЛАГЕН

Составот на колагените влакна во однос на присутните аминокиселини е специфичен. Глицинот е најзастапен (1/3 од сите аминокиселини), а негова функција е зајакнување на врските (Van der Walls-овите и водородните), кои ги поврзуваат трите полипептидни синџири во хеликсот на колагенот. Аминокиселината одговорна за екстендираноста на хеликсот пролин е присутна со 23 % застапеност. Од другите аминокиселини во α_1-синџирот во тропоколагенот ги издвојуваме аланинот 12 %, хидроксипролинот, серинот, лизинот и хидроксилизинот. Триптофанот и цистеинот отсуствуваат, а преостанатите 13 аминокиселини ги има во мали количини. Иако колагенот е многу значаен, неговата нутритивна биолошка вредност е нула. Триптофанот е неопходен во исхраната бидејќи во онаа во која е вклучен само колаген не може да обезбеди живот кај луѓето и другите цицачи.

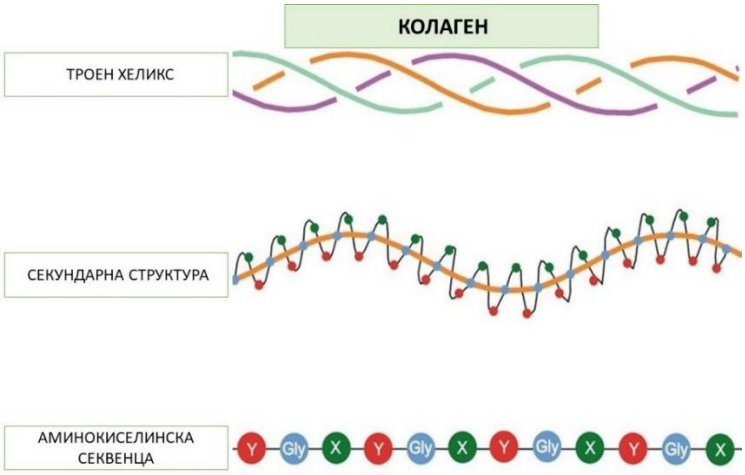
Основната единица на колагенот наречена тропоколаген е изградена од α1-, α2-, β- и γ-полипептидни синџири. Анализата на α1- и α2-полипептидите покажува дека глицинот е присутен на секој трет резидуум (Gly-X-Y повторувачки секвенции) во обата α–пептиди, а пролинот е често присутен на X или Y-позицијата.

Полипептидите што содржат Gly-X-Pro повторувачка секвенција имаат екстендиран (раширен) синџир поради структурата на пролинската пептидна врска (Слики 6.8 и 6.9).



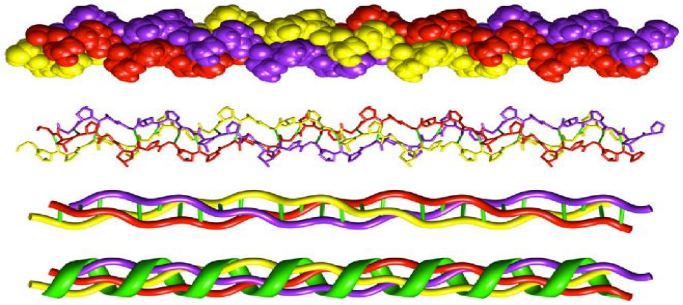
Слика 6.8: Хеликс на колагенот. Секундарната структура на колагенот е овозможена со пептидните врски, кои се создаваат помеѓу глицинот и пролинот

Глицинските резидууми овозможуваат силна поврзаност помеѓу полипептидните синџири бидејќи овозможуваат создавање многубројни водородни врски во структурата на тропоколагенот. Аминокиселината хидроксипролин ја стабилизира структурата на тропоколагенот при загревање.



Слика 6.9: Примарна, секундарна и терциерна структура на колагенот

Полипептидите што го сочинуваат тропоколагенот создаваат екстендиран троен хеликс (проширена тројна спирала) (Слика 6.10) поради веќе споменатите карактеристики: водородните врски на глицинот, улогата на пролинот и хидроксипролинот. Тропоколагенот претставува мономерна единица на сите фибриларни (влакнести) колагени. Два α1- и еден α2-полипептиди се спојуваат со своите хидрофобични домени (предели) и ја почнуваат тројно спиралната формација.

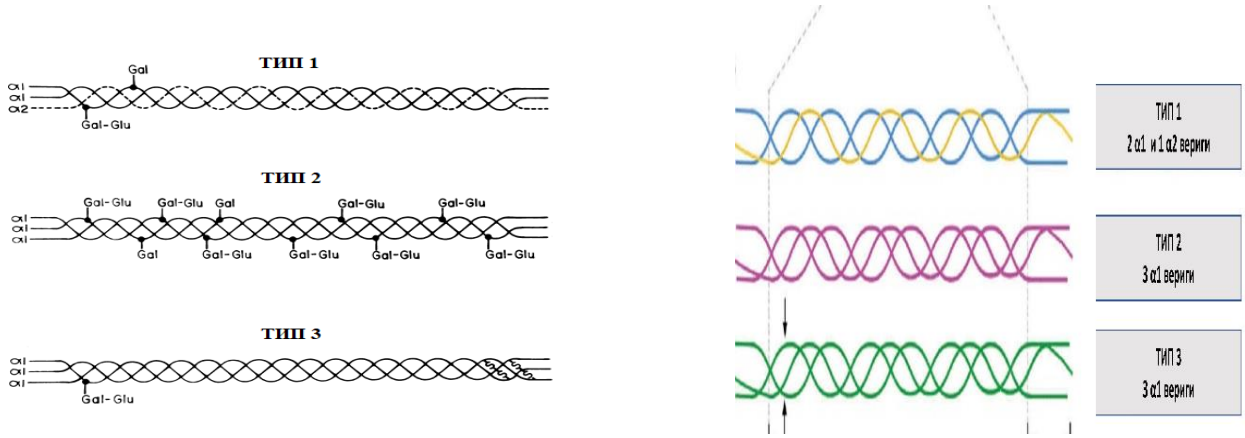


Слика 6.10: Троен хеликс на тропоколагенот

Цврстината и нерастворливоста на колагените влакна се должи на завиткувањето на трите α-полипептиди (два α1- и еден α2-полипептид) во тројна спирала (хеликс), кое постојано се повторува, а дополнително и ковалентните вкрстени врски помеѓу α-полипептидите ги зајакнуваат влакната. Сите колагени протеини се составени од проколагенски мономерни единици, создадени од три полипептиди во тројна спирала.

Секој тип на колаген е изграден од идентични или од разни полипептидни синџири, кои генетски се кодирани (Слика 6.11). Тројната спирала (хеликс) може да биде создадена од еден ист полипептид, како кај тип II колагенот (α1), или од 2 полипептидни синџира (α1 и α2) кај тип I колагенот. Колагенот тип IV го градат три полипептидни синџири. Поради тоа, разните полипептидни секвенции од разните типови колаген создаваат разни структури.

Најголем број периодонтални влакна се изградени од колагенот тип I. Периодонциумот е релативно богат и со колагенот тип III (околу 20 %), кој се состои од три α-синџири (со хидроксипролин, хидроксилизин и цистеин). Колагенот тип III е повеќе фибриларен и порастеглив од типот I, а е одговорен за одржување на интегритетот на периодонталниот лигамент за време на хоризонталните и вертикалните движења на забот, кои се случуваат за време на џвакањето (мастикацијата).



Слика 6.11: Шематски приказ на три типа колаген

Колагенот, покрај протеинскиот дел, содржи и јаглехидратен дел и токму затоа велиме дека е гликопротеин во кој позастепен е протеинскиот дел. Јаглехидратниот дел е во вид на странични синџири, кои се поврзани со основниот полипептиден синџир. Страничните синџири се кратки и се

состојат од два шеќера: гликоза и галактоза. Присуството на аминокиселините хидроксилизин и хидроксипролин го овозможува поврзувањето на страничните јаглехидратни синџири во молекулот на тропоколагенот со помош на хидроксилните (ОН) групи на овие аминокиселини.

6.3.1. Биохемиски карактеристики на синтезата на колагенот

Синтезата на колагенот се одвива во клетките:

- на дентинот - одонтобластите;
- на алвеоларната коска - остеобластите;
- на цементот - цементобластите и
- на оралната мукоза - фибробластите.

Процесот на синтеза на колагенот почнува во посочените клетки, а интраклеточно овој процес се одвива низ четири фази (Слика 6.12):

1. Фаза на создавање *препроколаген.* Се состои од синтеза на полипептидните синџири, која се одвива во рибозомите и во ендоплазматскиот ретикулум во клетката.

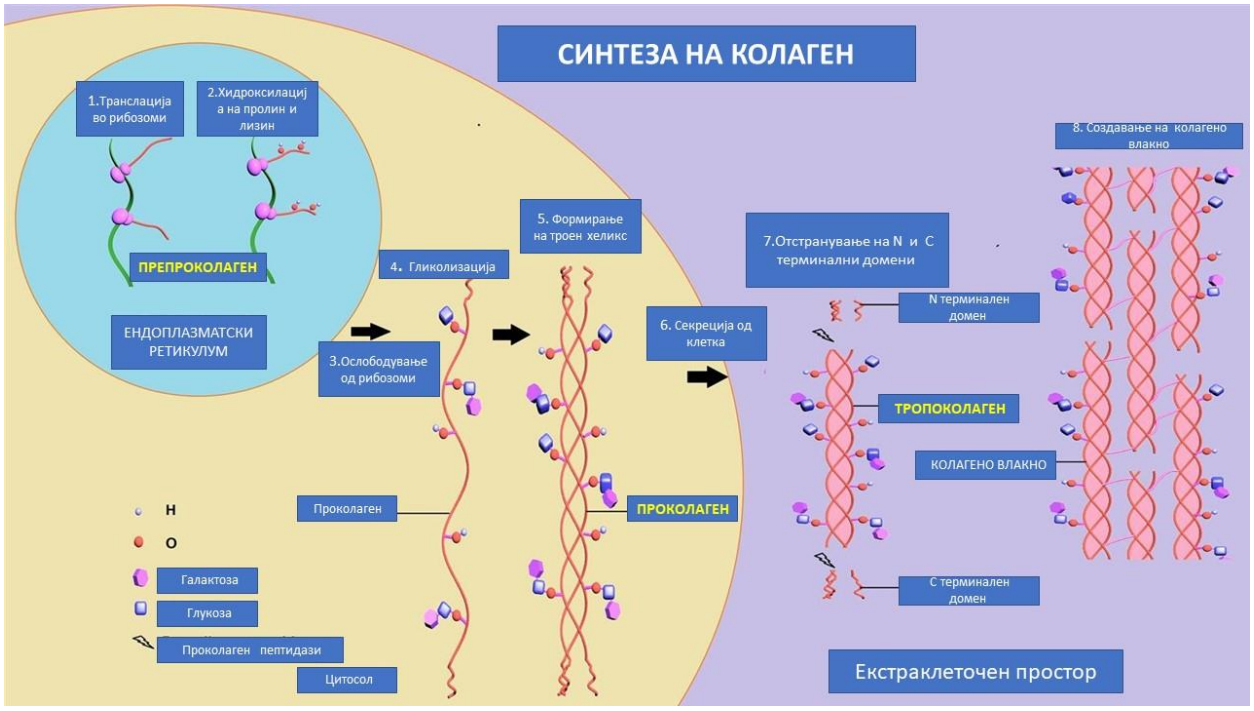
2. Создавање на аминокиселините *хидроксилизин* и *хидроксипролин* по пат на хидроксилација (воведување хидроксилни групи (ОН) во аминокиселините лизин и пролин). Овој процес го овозможуваат ензимите *хидроксилази*, а за неговото одвивање неопходен е витаминот Ц.

3. Фаза на синтеза на *проколаген.* Воведување гликоза и галактоза во вид на странични синџири (гликолизација) на аминокиселините хидроксилизин и хидроксипролин, и тоа за нивната ОН-група, со помош на ензимите *трансферази*.

4. Одвојување на терминалните пептиди од проколагенот под дејство на ензимите *протеази*, при што настанува нерастворлив *колаген.*

По потполното завршување на интраклеточната синтеза на колагенот, синтетизираниот колаген во вид на основната единица - тропоколаген ја напушта клетката. Екстраклеточно се одвива процесот на стабилизација и матурација (зреење) на колагените влакна.

Стабилизацијата на колагените влакна се должи на процесот на оксидативната дезаминација на NH_2-групите, при што се добиваат алдехидни групи со помош на ензимите *хидроксилази*. Алдехидните групи реагираат со преостанатите аминогрупи NH_2, при што се добиваат врски од типот на Schiff-ови бази, кои имаат енергија на врзување слична како и пептидните врски. Матурацијата на колагените влакна, која продолжува екстраклеточно, настанува со поврзување на создадените колагени влакна со гликопротеини, од типот на фибронектин и протеогликани.

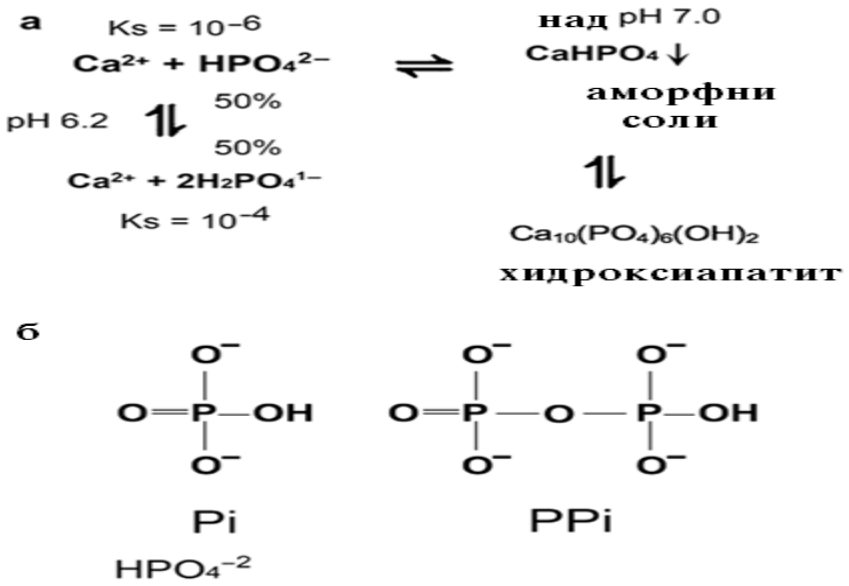


Слика 6.12: Шематски приказ на интраклеточните фази од синтезата на колагенот и неговото напуштање на клетката како тропоколаген

6.4. БИОЛОШКА МИНЕРАЛИЗАЦИЈА

Таложењето калциумови и фосфатни соли во текот на создавањето на коскеното ткиво и на цврстите забни ткива се нарекува минерализација.

Калциумот во биолошките течности постојано е присутен како двовалентен јон (Ca^{2+}), а фосфатните јони се присутни во една од трите pH-зависни форми (Слика 6.13): дихидроген фосфат ($H_2PO_4^{1-}$), монохидроген фосфат (HPO_4^{2-}) и фосфат (PO_4^{3-}). Калциум монохидроген фосфатот е речиси 100 пати помалку растворлив од калциум дихидроген фосфатот. Во раствори со pH над 6,2 доминира преодот на калциум дихидроген фосфатот во калциум монохидроген фосфат. Наталоженият калциум фосфат, всушност, се нарекува апатит.



Слика 6.13: Преципитација на калциум фосфатните соли и структура на ортофосфатните (Pi) и пирофосфатните (PPi) јони а) Преципитација на калциум фосфатот при разни вредности на pH. На левата страна, при pH 6,2, фракциите на монохидроген фосфатните јони и дихидроген фосфатните јони се речиси изедначени, а растворливоста на монохидроген фосфатот е речиси 100 пати помала од растворливоста на калциум дихидроген фосфатот. На десната страна од сликата е прикажано дека фосфатните јони при pH 7 се повеќе присутни во форма монохидроген фосфат. Калциум монохидроген фосфатот преципитира како аморфна сол, која понатаму спонтано се ремоделира во кристали на хидроксиапатит б) Структура на Pi и PPi. Структурите се физиолошки јонизирани форми при pH (~7,2)

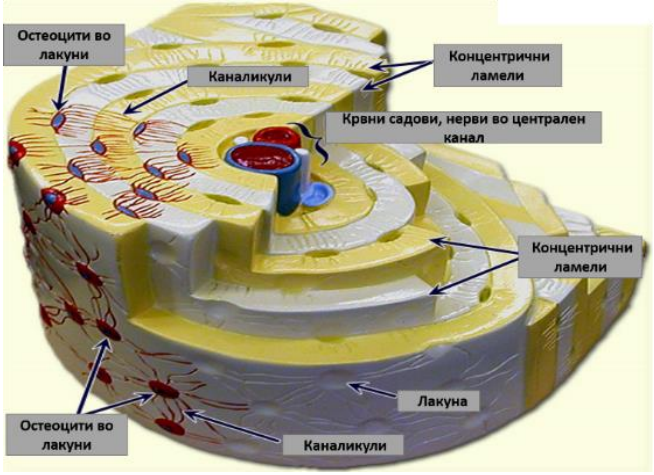
6.4.1. Структура на алвеоларната коска

Постојат два типа коскено ткиво:

- густо (компактна или кортикална коска) и
- спонгиозно (каналикуларно или трабекуларно) коскено ткиво.

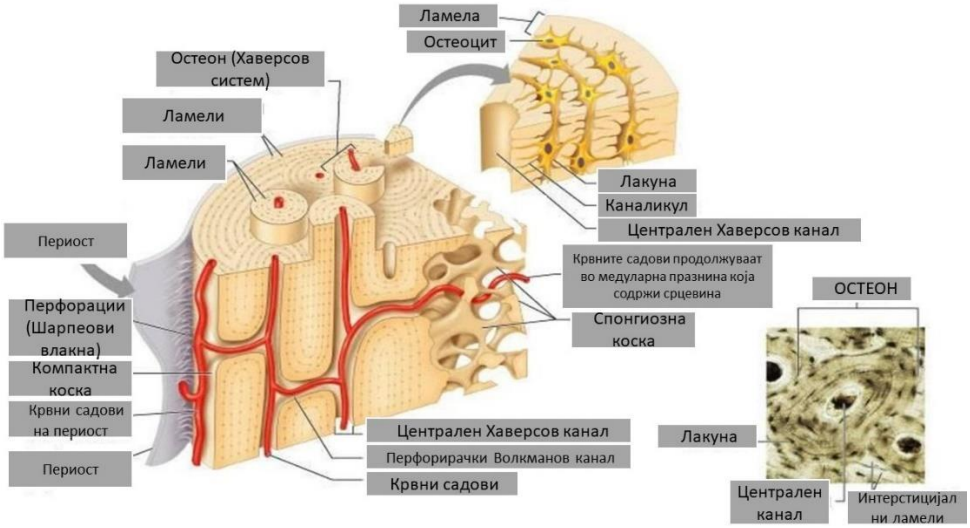
Коскениот матрикс главно е изграден од тип I колагени фибрили.

Компактната коска се состои од голем број остеони, кои го сочинуваат т.н. Хаверсов систем (Слика 6.14). Во остеоните централните канали се наречени остеонски (Хаверсови) канали и се опкружени со концентрични кругови на калцифициран матрикс (ламели).



Слика 6.14: Структура на остеон

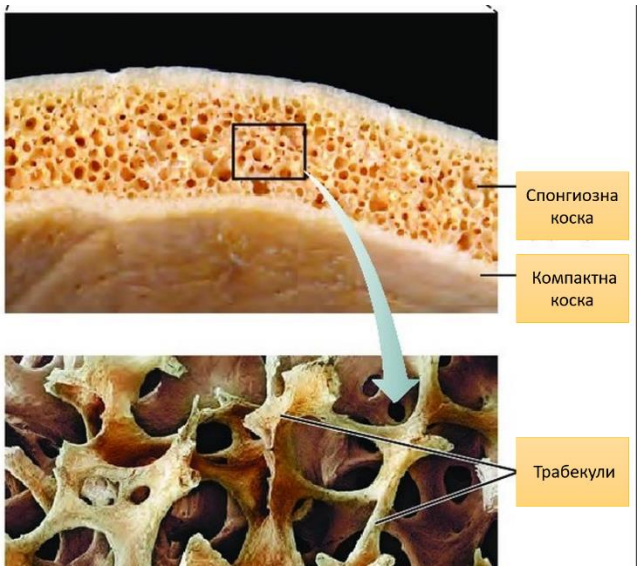
Помеѓу калцифицираните кругови, во просторите наречени лакуни, се наоѓаат коскените клетки (остеоцити). Каналикулите (мали канали што содржат продолженија од остеоцитите) зрачно се протегаат од лакуните до остеонскиот (Хаверсов) канал за да обезбедат пат за хранливите материи и отпадните продукти. Секој остеонски канал содржи централен голем капиларен крвен сад, кој е паралелен со надолжната оска на коската. Капиларите се поврзани еден со друг, а преку Волкмановите отвори (отвори на површината на коската) се поврзани и со поголемите крвни садови во тенката строма богата со фибробласти. Оваа тенка строма богата со фибробласти се наоѓа на површината на коската и се нарекува периост (Слика 6.15).



Слика 6.15: Структура на коска

Спонгиозната коска е помалку густа во споредба со компактната коска. Се состои од тенки гредички (трабекули) и интертрабекуларни простори исполнети со коскена срцевина (Слика 6.16). Организацијата и распоредот на трабекулите е таков што обезбедува максимално спротивставување

на силите што дејствуваат врз коскеното ткиво. Притоа трабекулите на спонгиозната коска ги следат линиите на притисок. Притисокот што дејствува врз коскеното ткиво создава микропукнатини во коската, при што се активираат остеокластите и остеобластите причинувајќи соодветно ремоделирање и прегрупирање на коскените гредички. Клетките на коската се диференцираат како остеобласти во периостот или на површината на трабекулите и се трансформираат во остеоцити во лакуните по минерализацијата на матриксот. Остеобластите и остеоцитите претставуваат приближно 15 % од коскената маса.



Слика 6.16: Трабекули и интертрабекуларни простори во спонгиозната коска

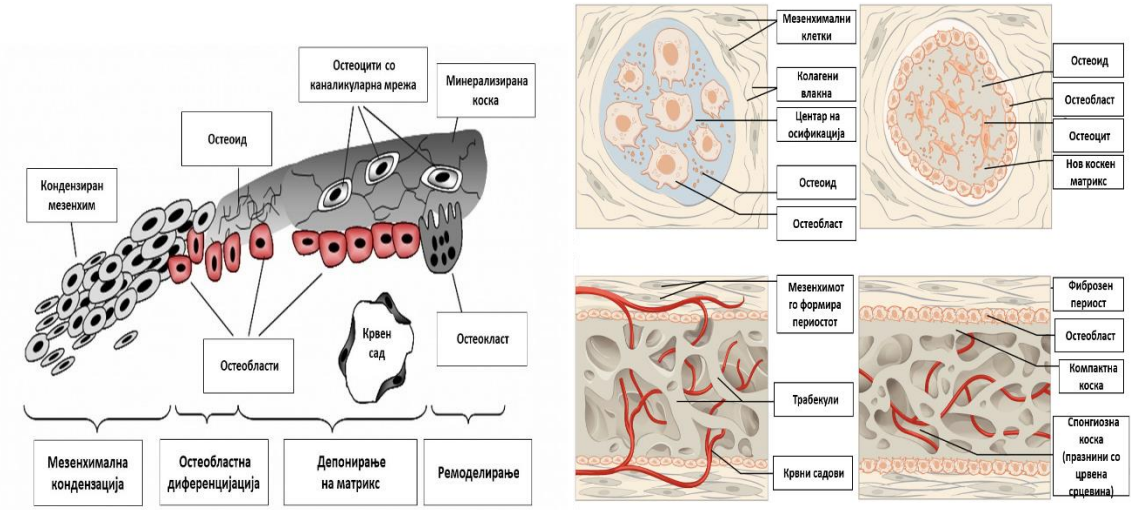
Спонгиозната коска го сочинува најголемиот дел од алвеоларната коска. Во спонгиозната коска се наоѓаат алвеоларните чашки (алвеоли), во кои се наоѓаат корените на забите. Компактната коска, која уште се нарекува и вистинска алвеоларна коска, ги гради ѕидовите на алвеолите. Овој дел од алвеоларната коска (вистинската алвеоларна коска) рендгенографски се забележува како една тенка бела линија околу коренот на забот, која се нарекува lamina dura. Многубројните отвори низ кои поминуваат крвни садови и нервни влакна се карактеристични за вистинската алвеоларна коска. Во алвеолите се прицврстени краевите на колагените периодонтални влакна. Со другиот крај овие колагени периодонтални влакна се прицврстени за цементот на коренот на забот. Овие периодонтални влакна ја обезбедуваат фиксацијата на забот за вилиците. Површината на алвеоларната коска која е свртена кон оралната празнина е прекриена со периост.

6.4.2. Како се одвива биолошката минерализација?

Интрамембранската осификација е одговорна за поголемиот дел од минерализацијата на черепот, вклучувајќи ги и максилата и мандибулата. Овој процес почнува со диференцијација и активација на остеобластите, кои се диференцираат од мезенхималните клетки слични на фибробластите, во пределот на сврзното ткиво, кое означува (демаркира) каде коската ќе се создава. Остеобластите секретираат неминерализиран, богат со протеини (остеоиден) матрикс. Со поместувањето на остеобластите матриксот минерализира (Слика 6.17). Најповршниот слој на

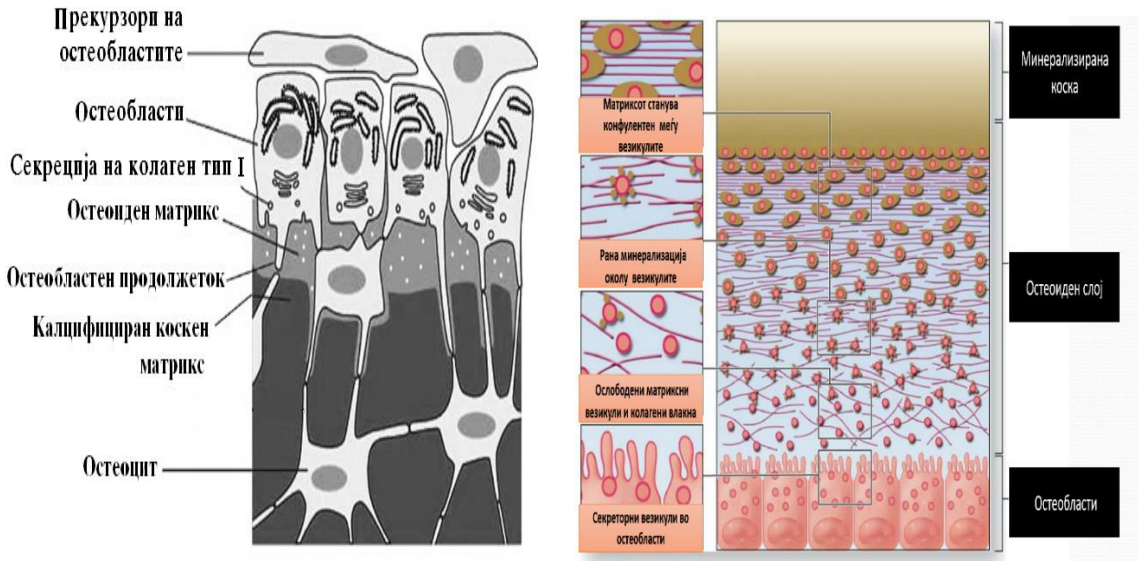
коската (периост) некалцифицира и содржи латентни и недиференцирани остеобласти, кои се одговорни за подоцнежното коскено ремоделирање.

Матрикс што личи на остеоидниот матрикс секретираат како одонтобластите така и цементобластите.



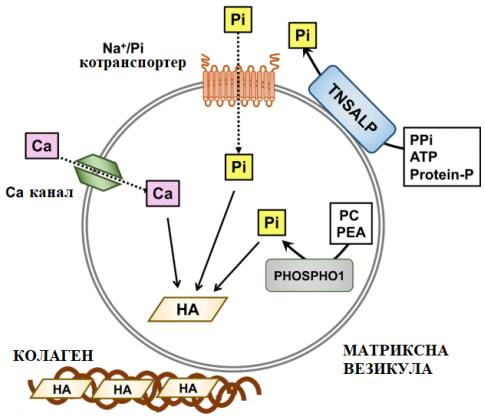
Слика 6.17: Интрамембранската осификација е типична за кранијалните коски. Остеобластите се диференцираат од мезенхималните клетки слични на примитивните фибробласти

Скелетната ткивна минерализација (формирање коска) е иницирана од остеобластите, кои го секретираат остеоидниот матрикс (Слика 6.18). Овие клетки го создаваат проколагенот тип I во секреторните везикули.



Слика 6.18: Секреција на остеобластите и создавање матриксни везикули. На надворешната површина на коските се наоѓаат клетки слични на фибробластите, кои се диференцираат во преостеобласти. Остеобластните продолженија се протегаат до остеоидното ткиво и се прицврстуваат со продолженијата на остеоцитите (диференцирани остеобласти). Остеоидниот матрикс е полн со мали матриксни везикули (бели точки на сликата), кои содржат разни базични преципитати на калциум фосфат.

Со помош на изменувачите за Na^+/**C**a^{2+}-остеобластите ги транспортираат **C**a^{2+}-јоните од периосталната екстраклеточна течност, а потоа **C**a^{2+}-јоните се пренесуваат до остеоидниот матрикс преку АТП зависната плазмено-мембранска **C**a^{2+}-**A**ТР-аза. Покрај ова, остеобластите исто така го внесуваат и ортофосфатот (Pi) од периосталната екстраклеточна течност. Кога вредноста на pH е 7,0, Pi се состои од 60 % монохидроген фосфат и 40 % дихидроген фосфат. Ортофосфатот дифундира слободно низ цитоплазмата и навлегува во остеоидниот матрикс, односно во матриксните везикули, каде што се одвива калцификацијата (Слика 6.19). Благодарение на дејството на карбоанхидразата, која ја катализира реакцијата помеѓу дихидроген фосфатот и натриум бикарбонатот, внатрешноста на матриксните везикули е поалкална. Во текот на оваа реакција се добива јаглеродна киселина, која е нестабилна и се разложува до вода и јаглероден диоксид, а натриумовите јони се заменуваат во остеоидниот матрикс со надоаѓачкиот Pi. Присутната лактат дехидрогеназа може да дејствува така што спречува pH да биде премногу алкална овозможувајќи хидроксиапатитните кристали да бидат помали.



Слика 6.19: Транспорт на калциум и ортофосфат во матриксните везикули

Брзиот минерален раст во везикулата ја одржува концентрацијата на растворените калциумови и неоргански фосфатни јони толку ниско што дополнителни Ca^{2+} и Pi-јони спонтано влегуваат од екстраклеточната течност преку нивните соодветни транспортери. Кога цврстиот калциум фосфат ќе достигне одредена големина, везикулата се раскинува, а изложениот минерал делумно повторно се раствора.

Најзастапен протеин што го сочинува органскиот матрикс на коскеното ткиво и на дентинот е колагенот. Во коската и во дентинот, покрај колаген, присутни се и неколагени протеини. Во фамилијата неколагени протеини се вбројуваат: *остеокалцин, остеопонтин, матриксен екстраклеточен фосфогликопротеин, коскен сијалопротеин, дентински матрикс протеин-1 и дентин сијалофосфопротеин.* Тие се калциум врзувачки и се присутни главно во неминерализираниот или минерализираниот остеоид или во дентинскиот матрикс. Неколагените протеини во коската и дентинот се примарно вклучени во *постминерализирачкото коскено моделирање*.

Минерализацијата на емајлот на забот се разликува од минерализацијата на претходно споменатите орални ткива: коска, дентин и цемент. Неопходниот органски матрикс за минерализација на емајлот го создаваат клетките амелобласти. Емајлот е единствен по тоа што во создавање на неговиот органски матрикс не учествува колагенот. *Амелогенинот* е главен протеински продукт на амелобластите. Во емајловиот матрикс има мали количества и од протеините *енамелин* и *амелобластин*. Со нивна минерализација, која се одвива само додека забот се развива, настанува емајлот на забот.

Биохемиски состав и градба на алвеоларната коска

Алвеоларната коска е изградена од:

- неоргански и органски материи,
- коскени клетки и
- крвни садови.

Солите на калциум фосфатот го претставуваат неорганскиот дел, кој ја сочинува алвеоларната коска и тие се во форма на кристалот хидроксиапатит. Во најголем процент од органските материи на алвеоларната коска застапен е протеинот колаген, но присутни се и хондроитин сулфат и хијалуронска киселина. Меѓуклеточната супстанција на алвеоларната коска ги содржи коскените клетки, кои се наречени остеобласти и остеокласти. Остеобластите учествуваат во создавањето на алвеоларната коска и од нив подоцна се создаваат остеоцити. Остеокластите се клетки што учествуваат во процесот на ресорпција на алвеоларната коска.

Снабдувањето со хранливи матери на алвеоларната коска се одвива преку крвните садови на периодонциумот и од интерденталните крвни садови.

Ремоделирање на алвеоларната коска

Механизам на калцификација на алвеоларната коска

Создавањето остеоид сличен со ‘рскавиците го означува почетокот на калцификацијата на коската. Остеобластите ги синтетизираат мономерите на колагенот и протеогликаните, а со полимеризација на мономерите се создаваат колагени влакна. Неколагените протеини: остеонектин, остеопонтин и остеокалцин го овозможуваат врзувањето на аморфните соли на калциум за колагените влакна. Со наталожување на солите на калциум првобитно настануваат аморфните соли: примарен фосфат и трикалциум фосфат. Со понатамошно таложење соли на калциум од аморфните соли се создава хидроксиапатит. Остеобластите, покрај тоа што учествуваат во создавање на колагените влакна, продуцираат и големо количество алкална фосфатаза, која учествува во создавањето на коскениот матрикс.

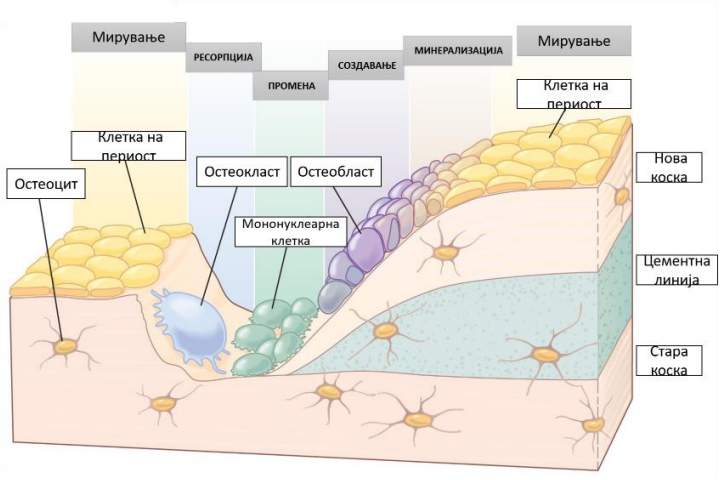
Механизам на разградба на коската (ресорпција)

Разградбата на коската е резултат на активноста на клетките остеокласти, кои имаат продолжетоци и во коската секретираат:

- протеолитички ензими (со потекло од лизозомите), кои го разградуваат органскиот матрикс и
- лимонска и млечна киселина, кои ги разградуваат коскените соли.

Процеси на ремоделирање на коските

Времето потребно за создавање на коската се движи во период од 8 до 10 недели. За разлика од ова, разградувањето на коската се случува побргу, за 3-4 недели. Во коските непрекинато се одвиваат и двата процеса: создавање и разградба на коската (Слика 6.20). Токму на овие два процеса се должат приспособувањето на цврстината на коската на степенот на нивната оптовареност. Со стареењето овие два процеса забавуваат. Кај младите индивидуи за една година се изменува 100 % од калциумот, а кај возрасните за една година се изменува 18 % од калциумот.



Слика 6.20: Шематски приказ на ремоделирање на алвеоларната коска

Во зависност од насоката на дејствување на силата што ги оптоварува забите, алвеоларната коска ќе претрпи модификации. Алвеоларната коска се здебелува кога е изложена на поголемо оптоварување. Но, кога оптоварувањето ќе ја надмине границата на издржливост на алвеоларната коска, доаѓа до нејзина разградба. Во текот на процесите на ремоделирање на коската доаѓа до промена на обликот на коската за да може таа што посоодветно да го поднесе механичкото оптоварување. Овие процеси на ремоделирање на коската се искористени за ортодонтско поместување на забите во стоматологијата и за обликување на виличните коски со помош на дистрактори во оралната и во максилофацијалната хирургија.

7 7. БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЗАБНИТЕ ТКИВА

7.1. ЕМАЈЛ НА ЗАБОТ (SUBSTANTIA ADAMANTINA)

7.1.1. Промени во составот на хидроксиапатитот

7.1.2. Улога на саливарните електролити во зачувувањето на емајлот на забот

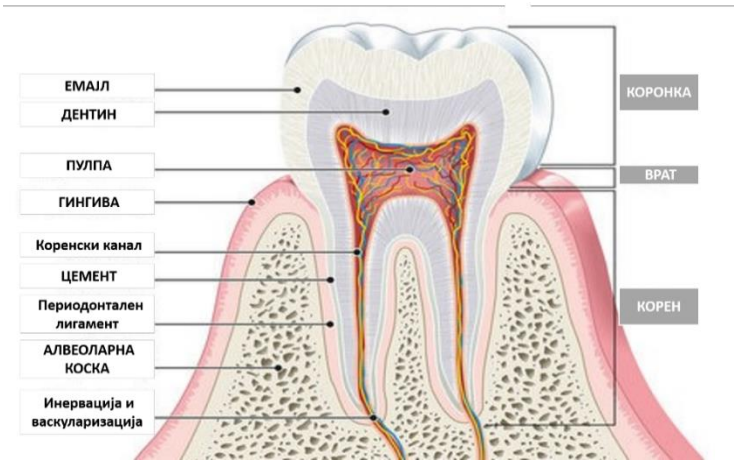
7.2. ДЕНТИН

7.3. ЦЕМЕНТ НА КОРЕНОТ НА ЗАБОТ

7.4. ЗАБНА ПУЛПА

Три од забните ткива се цврсти, и тоа: емајл, дентин и цемент, а мекото забно ткиво, сместено во внатрешноста на овие цврсти забни ткива, се нарекува забна пулпа.

Најповршниот слој на забот што ја покрива коронката на забот се нарекува емајл на забот (enamelum). Дентинот (dentinum) се наоѓа помеѓу емајлот на забот и забната пулпа и е најзастапено забно ткиво. Цементот (cementum) е третото цврсто забно ткиво, кое во коренскиот дел на забот го прекрива дентинот. Виталниот дел од забот се нарекува забна пулпа и таа е сместена во централно поставената шуплина на забот (cavum pulpae) (Слика 7.1).



Слика 7.1: Надолжен пресек на заб и неговите ткива

7.1. ЕМАЈЛ НА ЗАБОТ (SUBSTANTIA ADAMANTINA)

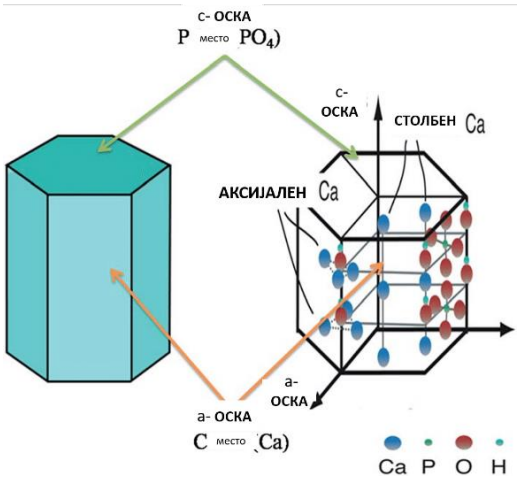
Најповршното цврсто забно ткиво што го прекрива дентинот во пределот на коронката на забот се нарекува емајл на забот. Клетките што го создаваат емајлот се наречени амелобласти, а процесот на создавање се нарекува амелогенеза. Кога амелогенезата ќе заврши, амелобластите исчезнуваат. Емајлот е најцврстото ткиво во човековиот организам. Цврстината на емајлот се должи на многу специфичниот биохемиски состав на ова ткиво.

Во составот на емајлот најголем процент им припаѓа на неорганските материи (95 %), а тоа се калциумот и фосфатите, кои се наоѓаат во облик на кристална решетка на кристалот хидроксиапатит. Водата во емајлот на забот е застапена со многу мал процент (околу 4 %) и поради оваа карактеристика, емајлот е ткиво во човековиот организам со најмала застапеност на вода. Притоа 0,8 % од водата е врзана за органската содржина на емајлот на забот и се нарекува лабилно врзана вода, а 3,2 % е врзана за кристалите на хидроксиапатитот и се нарекува хидратациска вода. Органските материи во ова ткиво се застапени во многу мал процент (1,1-1,3 %).

Емајлот има структура на кристална решетка, а неговите кристали се нарекуваат кристали на хидроксиапатит. Тие се слични со природниот апатит. Во текот на амелогенезата, доколку кристализацијата се одвива бргу, се создаваат мали кристали на хидроксиапатит. Во случај кога има бавна кристализација, се создаваат макрокристали, кои се отпорни кон кариес.

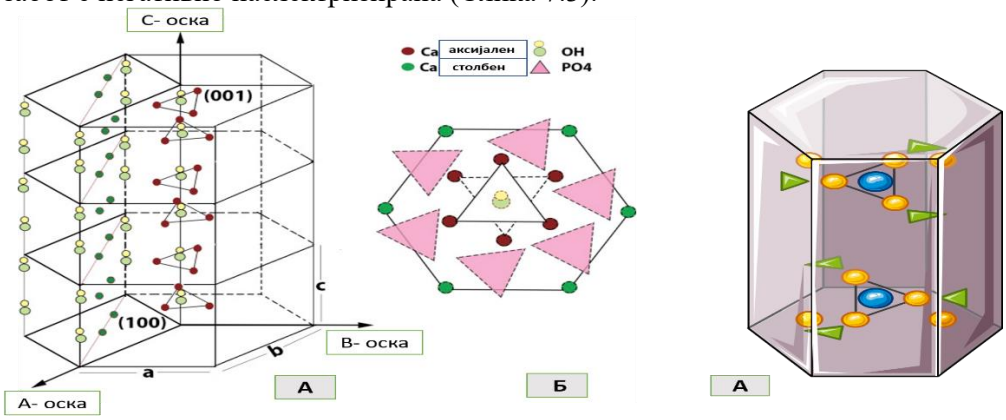
Емпириската формула на хидроксиапатитот (HA), главната компонента на емајлот, е $Ca_{10}(PO_4)_6 \times (OH)_2$. Во кристалите на хидроксиапатитот, кои имаат облик на хексагонални призми, три јони на калциум градат триаглести формации. Притоа групата се наоѓа во внатрешноста на триаголникот. Кислородот од OH^- се наоѓа над рамнината на триаголникот, а водородот се наоѓа под

кислородот. Водородната врска се создава помеѓу кислородот од еден триаголник и водородот од друг триаголник, кој се наоѓа над него. Два триаголника создаваат шестаголно тело со хексагонален распоред на Ca^{2+}-јони во кристалите на хидроксиапатитот. Во овие хексагонални формации Ca^{2+}-јоните може да заземаат двојна положба, да бидат столбни или, пак, да бидат аксијални. Столбните Ca^{2}-јони се наоѓаат на темињата на шестаголникот, а аксијалните се наоѓаат во внатрешноста на кристалните на хидроксиапатитот и распоредени се во облик на триаголник (Слика 7.2).



Слика 7.2: Приказ на столбните и на аксијалните калциумови јони на фосфорот и на кислородот во хидроксиаптитот

Фосфорот е присутен во облик на фосфатна група PO_4^{3-}. Четирите кислородни атоми од фосфатната група (PO_4^{3-}) се распоредени во облик на квадрат, а фосфорот (P) се наоѓа во средината на тој квадрат. Помеѓу секои два столбни Ca^{2+}-јони се наоѓаат по две фосфатни групи. Карактеристична е ориентацијата на овие фосфатни групи. Секоја втора фосфатна група проминира над рамнината, при што поврзува два калциумови јони со три атоми кислород и еден атом фосфор. Поради ова, површината на кристалите на хидроксиапатитот, па и на целиот емајл на забот е негативно наелектризирана (Слика 7.3).

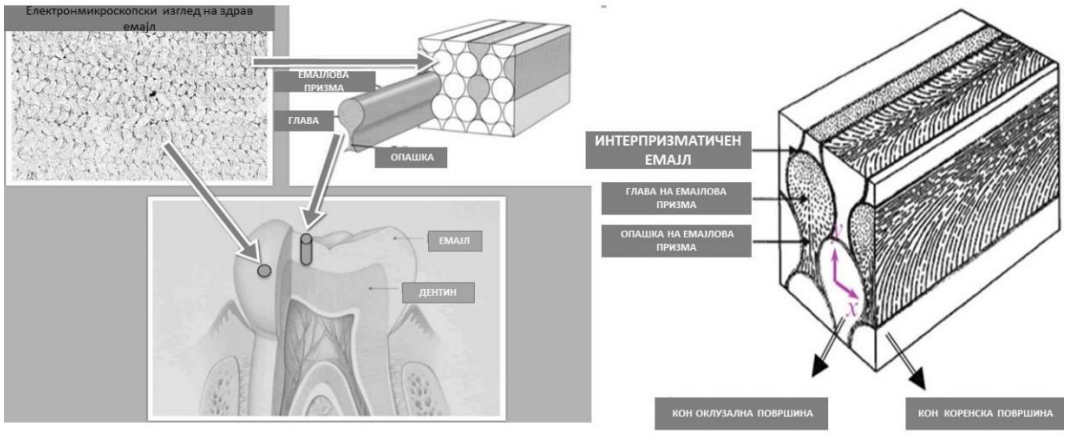


Слика 7.3: А: Хексагонална форма на хидроксиапатитот Б: Напречен пресек на хидроксиапатитот и просторниот распоред на неговите јони

Квантитативно најзастапената компонента во емајлот на забот, но и во другите цврсти забни ткива, како и во алвеоларната коска, се хидроксиапатитните кристали.

Во емајлот на забот анатомската формација наречена емајлова призма е создадена од кристалите на хидроксиапатитот, кои се групирани на специфичен начин. Емајловите призми се основните анатомски единици на емајлот на забот присутни само во емајлот, а ги нема ниту во дентинот ниту во цементот. Емајловите призми формирани во низи се наоѓаат од емајл-дентинската граница кон површината на емајлот на забот и се со големина околу 5 μm. Но, во емајлот постојат предели во кои отсуствуваат призмите (со дебелина од 20 до 30 μm) наречени апризматични слоеви, а тоа се најповршните слоеви на емајлот и пределот на самата емајл-дентинска граница. Карактеристично е дека кристалите на хидроксиапатитот во апризматичните слоеви се поставени под прав агол во однос на површината на емајлот.

Обликот на емајловите призми личи на клучалка или на риба. На емајловата призма има два анатомски дела: глава и опашка. Ориентираноста на главите на призмите е кон мастикаторната (гризната) површина на забот, а опашките се свртени кон коренот на забот. Поставеноста на анатомските делови на призмите е многу карактеристична. Главата на едната призма е вглобена со две опашки од две соседни призми и обратно, опашката на едната призма се наоѓа помеѓу две глави од други две призми. Овој начин на поставеност овозможува емајловите призми да бидат релативно добро вглобени меѓусебно, но сепак помеѓу нив постојат микропростори, кои се нарекуваат интерпризматични простори (Слика 7.4).



Слика 7.4: Шематски приказ на емајловите призми и нивната ориентираност

Органските материи се компоненти на емајлот, но не и колагенот. Всушност, емајлот е единствено цврсто ткиво во човековото тело што не содржи колаген (за разлика од коските, дентинот и цементот, каде што колагенот е доминантна органска материја). Специфичните протеини што ги создаваат амелобластите во текот на амелогенезата се органски компоненти на емајловото ткиво. Тие се хидрофобни протеини (амелогенини) како и неамелогенинските протеини (анјонски емајлови протеини - амелобластин или амелин, енамелин и енамелизини). Овие специфични протеини учествуваат во процесот на минерализација на емајлот на забот.

Најзастапени протеини на емајлот на забот се а*мелогенините*, кои чинат речиси 90 % од вкупните протеини на ова забно ткиво. Се вбројуваат во групата хидрофобни протеини богати со аминокиселините пролин, глутамин, леуцин и хистидин. *Амелобластинот или амелинот* е анјонски протеин богат со пролин, глицин и леуцин. *Енамелинот* е најголем протеин на емајлот на забот со молекулска маса од 32 kDa. Содржи хидрофобни кисели и базни домени во разни делови од неговиот молекул.

7.1.1. Промени во составот на хидроксиапатитот

Во составот на хидроксиапатитот може да се случат промени поради две причини:

- апсорпција или
- јонска промена (изојонска или хетеројонска).

Апсорпцијата е карактеристична за најповршните слоеви на емајлот. Непосредниот контакт со составните делови на плунката ги прави овие слоеви најподложни на ваков тип промени, како и негативната наелектризираност на кристалите на хидроксиапатитот. Апсорпцијата на позитивно наелектризирани јони (катјони) е лесно остварлива бидејќи тие се врзуваат за преостанатата негативна валенција на фосфатната група, која влегува во состав на хидроксиапатитот. Меѓутоа, со посредство на апсорбираните катјони (дво- и тривалентни) може да се врзат и анјони. Токму поради тоа, на кристалната структура на хидроксиапатитот може да се докаже и присуство на апсорбиран јонски слој, кој при промена на локалната pH може да биде отстранет. Тогаш настанува деапсорпција на сите наелектризирани честички.

Кога е присутен апсорбиран јонски слој на површината на кристалната структура на хидроксиапатитот, тој овозможува и врзување извесно количество вода, се создава хидратациски слој, што ќе предизвика промени во вкупниот состав на хидроксиапатитот.

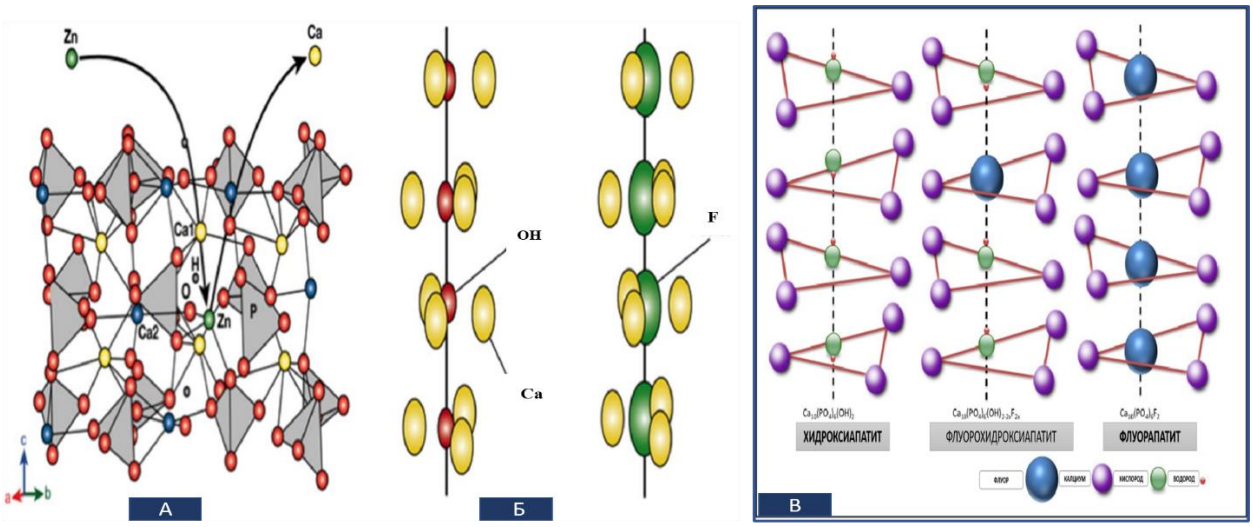
Вториот тип на промена во составот на хидроксиапатитот е *јонската* измена. Таа настанува поради размена на јони помеѓу хидроксиапатитот и неговата околина. Се смета дека под одредени услови може да бидат заменети дури до една третина од јоните на кристалната решетка на хидроксиапатитот. Се разликуваат два вида јонска промена: изојонска и хетеројонска.

При *изојонската* промена не доаѓа до менување на природните карактеристики на кристалот на хидроксиапатитот затоа што со оваа промена калциумот од кристалната решетка на хидроксиапатитот се заменува со калциумот од непосредната околина (плунка). Овој тип на промена, иако е мошне бавен процес, сепак непрекинато се одвива во оралната средина, а докажан е со посредство на маркирани калциумови јони.

Хетеројонската промена се случува кога калциумот од кристалната решетка на хидроксиапатитот се заменува со двовалентни катјони од типот на манган, магнезиум, а во некои случаи и со натриум или јон на хидрониум (H_3O). При ваквата промена се менува вкупниот состав на кристалот, се губат неговите природни карактеристики, а особено неговата растворливост, која станува поголема. Во текот на хетеројонската промена може да се зголеми вкупниот процент на вода во емајлот поради тоа што еден калциумов јон се заменува со два јони на хидрониум. Вакви промени настануваат кога ќе дојде до нарушување на процесот на минерализација на емајлот и на другите цврсти забни ткива причинет поради витамински дефицит или хормонски нарушувања.

Хетеројонската промена во составот на хидроксиапатитот е штетна и непосакувана, освен кога се работи за хетеројонска промена при која хидроксилната група се заменува со флуор. Тогаш настанува флуорапатит (Слика 7.5), кој значително ја стабилизира структурата на кристалот.

Всушност, флуорот ја истиснува хидроксилната група, која е диполен јон, и поради тоа со различна сила ги врзува опкружувачките јони на калциум. Токму ова е причината поради која хидроксилната група придонесува за нестабилноста на кристалот на хидроксиапатитот поради што можни се разни хетеројонски или изојонски промени. Флуорот е многу покомпактен јон кој со иста сила ги врзува калциумовите јони и поради тоа ја оневозможува нивната замена во структурата на хидроксиапатитот.



Слика 7.5: Замена на јони во хидроксиапатитот: А) Са-јонот делумно се заменува со јонот на Zn. Б) ОН-јон се заменува со Са++ В) Позитивна хетеројонска промена и создаден флуорапатит

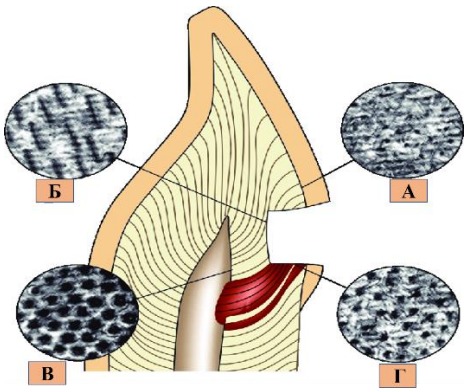
7.2. ДЕНТИН

Дентинот е најзастапено ткиво од сите цврсти забни ткива. Ова ткиво го создаваат одонтобласти, клетки што потекнуваат од пулпата на забот. Процесот на создавање дентин се нарекува дентиногенеза и се одвива во текот на целиот живот на една индивидуа сè додека забот е витален.

Во однос на биохемискиот состав, дентинот значително се разликува од емајлот на забот. Дентинот содржи значително поголем процент вода (10 %) и поголем процент органски материи (20 %). Неорганските материи се застапени со 70 %, пред сè, Ca^{2+} и фосфати, кои се наоѓаат во облик на кристали на хидроксиапатит. Од органските материи на дентинот, 18 % му припаѓаат на протеинот колаген, кој е главна органска материја и во третото цврсто забно ткиво - цементот. Покрај колаген, органскиот дел на дентинот содржи и т.н. неколагени протеини, и тоа: дентински фосфопротеин, дентински сијалопротеин и дентински матриксен протеин. Станува збор за фосфорилирани протеини, кои имаат значајна улога во минерализацијата на дентинот во текот на дентиногенезата. Овие протеини, како и колагенот, ги синтетизираат пулпините клетки - одонтобласти.

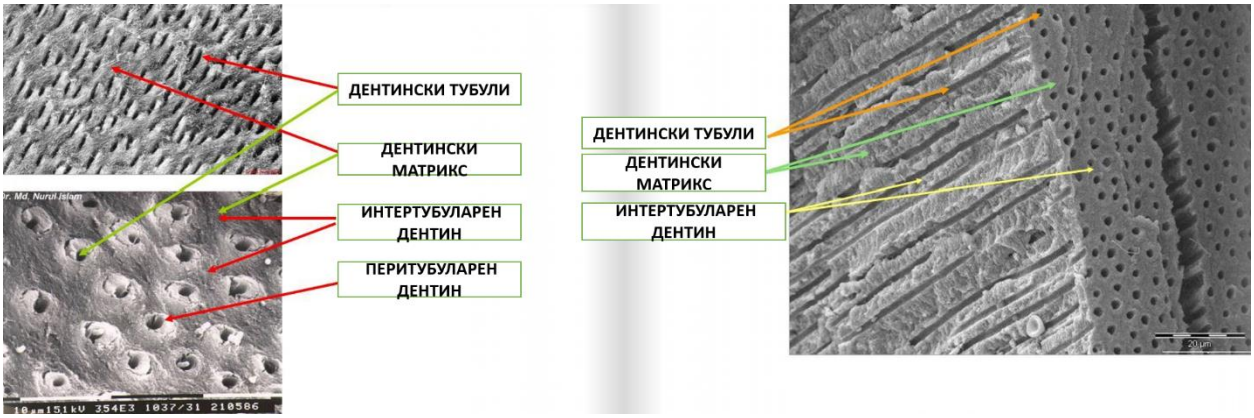
Покрај разните биохемиски карактеристики, дентинот се разликува од емајлот и според хистолошката градба. Присуството на дентински каналчиња (тубули) е карактеристично за хистолошкиот препарат од дентин. Овие каналчиња се протегаат напречно по должината на целата дебелина на дентинот тргнувајќи од емајл-дентинската граница, па сè до забната пулпа.

Дентинските каналчиња имаат конусен изглед, најтесни се во пределот на емајл-дентинската граница, а најширокі се во пределот на забната пулпа (Слика 7.6).



Слика 7.6: Димензионираност на дентинските каналчиња во дентинот: А) во пределот на емајл-дентинската граница - 1 µm Б) во средината на дентинот - 1,5-2 µm В) во близина на забната пулпа - 1,5-3 µm Г) линија на најмала отпорност за достапност до пулпата

Помеѓу овие каналчиња се наоѓа т.н. интертубуларен дентин. Овој вид дентин е најзастапен во забните ткива. Во внатрешноста на дентинските каналчиња е присутен интратубуларен дентин, а дентинот што се наоѓа непосредно околу денталните тубули е наречен перитубуларен дентин. Последните два вида дентин се подобро минерализирани во споредба со дентинот што се наоѓа помеѓу дентинските каналчиња. (Слика 7.7).

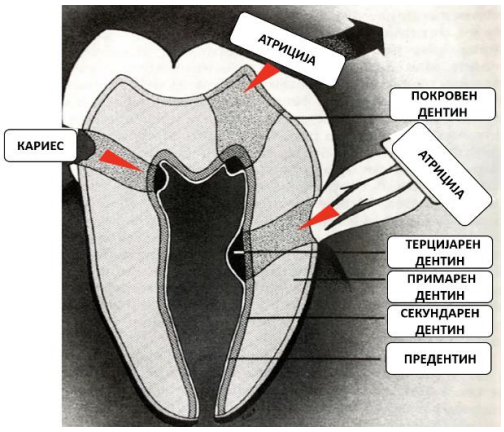


Слика 7.7: Дентински тубули и матрикс, интертубуларен и перитубуларен дентин

Дентинот има послаби бариерни својства поради тубуларната градба во споредба со емајлот на забот, кој е непропустлив и е одлична бариера. Всушност, бариерната моќ го оневозможува продорот на антигени од надворешната средина во внатрешноста на забните ткива. Емајлот поседува одлични бариерни својства само кога е здрав и неоштетен. Во случај кога емајлот поради некоја причина (најчесто поради кариес на забот) ќе се оштети, дентинот се изложува на влијанието на надворешната средина. Притоа преку дентинските каналчиња се овозможува релативно лесно поминување на антигените до виталното забно ткиво - забната пулпа. Помеѓу емајлот на забот и

дентинот има голема разлика во однос на процесот на создавање. Емајлот на забот се создава само еднаш во животот (амелогенеза), во текот на развојот на забот во алвеоларната коска. Откога забот ќе никне, емајлот повеќе не се создава. Дентинот исто така се синтетизира во текот на развојот на забот (дентиногенеза), но можна е негова синтеза и подоцна во текот на животот. Се разликуваат три типа дентин (Слика 7.8) во однос на хистолошките карактеристики:

- примарен,
- секундарен и
- терцијарен дентин.



Слика 7.8: Типови дентин: примарен, секундарен и терцијарен

Дентинот што се создава во текот на дентиногенезата е наречен примарен дентин и хистолошки се карактеризира со многубројни дентински каналчиња, односно нагласена тубуларна градба. Секундарниот и терцијарниот дентин се синтетизираат во текот на животот. Двата вида дентин ги синтетизираат специјализираните клетки на забната пулпа (одонтобласти) како одговор на одредени физиолошки или нефизиолошки дразби на пулпното ткиво. Пулпата во одговор на нормални физиолошки дразби ги активира одонтобластите и се создава секундарен (физиолошки) дентин. Физиолошките дразби може да бидат механички (притисок на гризната површина при џвакање на храната) и термички (земање топла и ладна храна). Во хистолошката градба на овој дентин се забележува многу помал број дентински каналчиња, кои се со помал пречник и се повеќе извиени за разлика од примарниот дентин. Овие карактеристики на секундарниот дентин се причини за значително намалената можност од евентуален продор на антигени од надворешната средина во пулпата.

Терцијарниот дентин исто така го создаваат одонтобластите на пулпата, но во одговор на нефизиолошки дразби, при што доаѓа до губење на емајлот на забот. Најчеста причина за ова е кариозен процес на забот, при што дентинските каналчиња се изложени на влијанија од надворешната средина. Токму преку отворените дентински каналчиња се спроведуваат разни дразби со поголем интензитет кон пулпата, на што пулпата одговара со одбранбен одговор по пат на синтеза на нови слоеви терцијарен дентин. Терцијарниот дентин се карактеризира со најмала тубуларност, односно бројот на дентинските каналчиња е значително помал, а присутни се и зони во кои воопшто нема каналчиња. Поради сето ова, терцијарниот дентин покажува добри бариерни карактеристики во смисла на спречување продор на антигени. Сепак, ваквите одбранбени можности на пулпата не

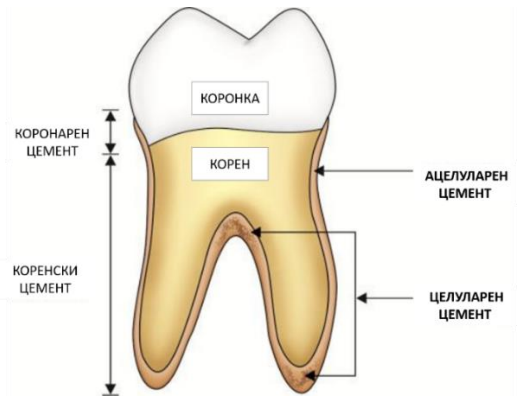
се неограничени. Често настанува продор на антигените (првенствено на микроорганизмите) во забната пулпа, при што настанува нејзин воспалителен процес (пулпитис).

7.3. ЦЕМЕНТ НА КОРЕНОТ НА ЗАБОТ

Цементот е третото цврсто забно ткиво што го покрива дентинот во пределот на коренот на забот, а понекогаш прекрива и делови од коронката на забот.
Ова ткиво е составено од 12 % вода, 23 % органски материи и 65 % неоргански материи. Кристалите на хидроксиапатитот ја сочинуваат неорганската компонента на цементот, а во органскиот дел најзастапен е колагенот.

Според хистолошките карактеристики, се разликуваат два вида цемент: ацелуларен (примарен) и целуларен (секундарен), кои се создаваат во текот на цементогенезата и имаат иста функција.

Ацелуларниот цемент во себе нема клетки (цементобласти), се наоѓа во цервикалната третина на коренот и содржи голем број снопови на Шарпеови влакна. На коренот во почетокот се создава примарниот цемент (сè додека забот не ја достигне оклузалната рамнина). Целуларниот цемент содржи клетки што учествувале во неговото создавање (цементобласти) и се наоѓа во пределот на средната апикална третина и на врвот на коренот (Слика 7.9). Цементобластите имаат функција на синтетизирање секундарен цемент. Секундарниот цемент се создава постојано во текот на целиот живот, без оглед на тоа дали забот е витален (зачувана е пулпата) или не е витален (пулпата е отстранета поради воспалителен процес). Цементот не е зависен од пулпата поради фактот дека цементобластите добиваат нутритивни материи од периодонталната течност. Оваа течност се наоѓа помеѓу коренот на забот и алвеоларната коска (периодонтален простор, spatium periodontale).



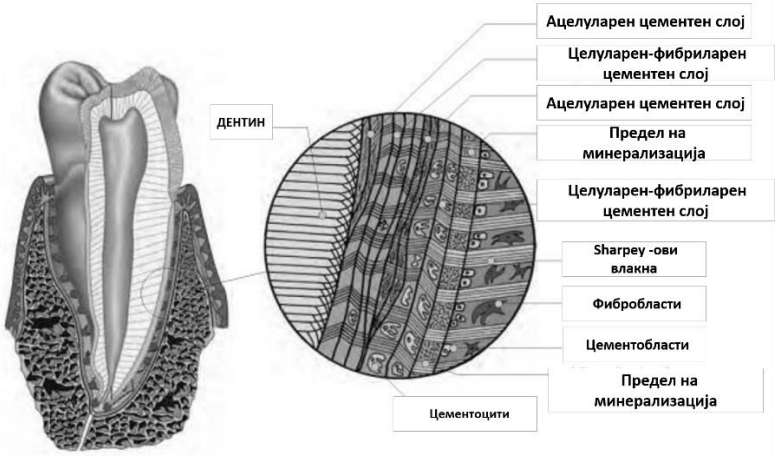
Слика 7.9: Ацелуларен (примарен) и целуларен (секундарен) цемент

Во зависност од тоа дали содржи или не содржи колагени влакна, цементот се класифицира како африбриларен и фибриларен (Слика 7.10). Фибриларниот цемент има два вида колагени влакна:

- надворешни (Шарпеови) колагени влакна, кои се продолжение на периодонталните влакна и потекнуваат од фибробластите и
- внатрешни колагени влакна, со потекло од цементобластите.

Доколку се гледаат под микроскоп, целуларниот и ацелуларниот цемент имаат слоевит (ламеларен) изглед. Овој слоевит изглед е резултат на неговото постепено (циклично) создавање. Ламелите на цементот се поставени паралелно со површината на дентинот на коренот на забот.

Внатрешната површина на цементот цврсто е прилепена за дентинот. Неговата надворешна површина е местото на кое се прицврстуваат периодонталните влакна (Шарпеови влакна) и на тој начин го прицврстуваат забот во вилицата. Со другиот крај периодонталните влакна (Шарпеови влакна) се прицврстуваат за алвеоларната коска.



Слика 7.10: Шематски приказ на структурните елементи на цементот

Основна улога на цементот е да обезбеди прицврстување на краевите на периодонталните влакна, со што се остварува силна врска на забот со алвеоларната коска. Цементот учествува и во одржувањето на постојаната ширина на периодонталниот простор. Тоа е овозможено благодарение на активноста на цементобластите, остеобластите и на остеокластите.

Биохемиските карактеристики на цементот се слични со коскеното ткиво, но сепак постои голема разлика помеѓу овие две ткива. Цементот е аваскуларно ткиво, кое не е инервирано, а коските се васкуларизирани (содржат крвни садови) и инервирани (содржат нервни влакна).

Токму поради овие специфичности на цементот тој е отпорен на притисок при дејствување на механички сили за разлика од коската. Кога на коската дејствува механичка сила, во неа се случуваат процеси на ресорпција (губиток) во насока на дејствување на силата. На спротивната страна на дејствувањето на силата алвеоларната коска се обновува (апозиција на коската). Ваквите процеси не се случуваат во цементот. На отпорноста на притисокот при дејствување на механички сили врз цементот се темели ортодонтската терапија за исправување на неправилно поставените заби во вилицата. Со соодветни ортодонтски апарати, кои овозможуваат дејствување на механички сили, се поттикнува ресорпцијата на алвеоларната коска, а цементот притоа не трпи никакви промени поради што забите се поместуваат и се доведуваат во соодветна положба.

Постојаното синтетизирање на секундарниот цемент во текот на целиот живот се случува на самиот врв на коренот на забот. Со создавањето и напластувањето нови слоеви цемент се обезбедува доволната должина на коренот на забот. На тој начин се надоместува изгубената супстанција на оклузалните површини на забите, која се губи поради атрицијa и абразија (прекумерно трошење) на забот.

Доколку не би се одвивала синтезата на секундарниот цемент, би се изгубил контактот помеѓу забите од горната и долната вилица, со што би се нарушила функцијата на џвакалниот апарат. Но, тоа не се случува бидејќи се синтетизира секундарен цемент онолку колку што се троши

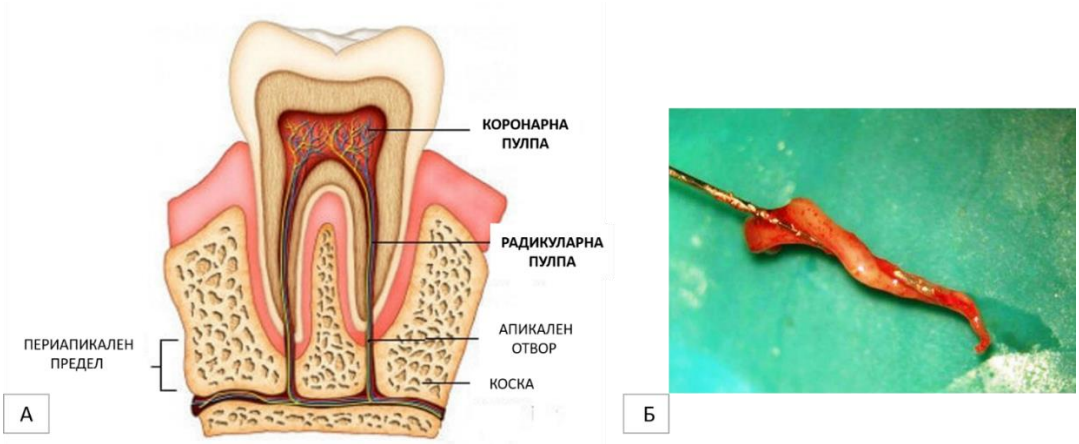
емајлот на забот како резултат на атрицијата. Оваа појава е позната уште и како „постојано никнување на забот“. Оттука произлегува и придонесот на цементот во одржувањето на оралната хомеостаза овозможувајќи го одржувањето на контактот на забите антагонисти (забите од горната и соодветните заби од долната вилица).

Со постојаниот процес на создавање цемент во текот на животот овозможено е и постојаното вградување нови периодонтални влакна во него, што овозможува и адаптација на пародонталните ткива на разни физиолошки и патолошки дразби, кои влијаат врз пародонтот во текот на животот. Исто така, како резултат на тоа е овозможена и репаративната функција на цементот. Имено, по спроведената пародонтална терапија, се очекува создавање ново сврзно-ткивно прицврстување помеѓу темелно исчистената површина на цементот на коренот на забот и новосоздадените периодонтални влакна.

7.4. ЗАБНА ПУЛПА

Во централно поставената празнина на забот, која се нарекува cavum pulpae, се наоѓа мекото и витално ткиво на забот наречено забна пулпа. Забната пулпа, која се наоѓа во пределот на коронката на забот, се нарекува коронарна пулпа, а во коренскиот дел се дефинира како радикуларна (коренска) пулпа (Слика 7.11). Изградена е од растресито сврзно ткиво, во кое се присутни:

- основната супстанција на пулпата;
- разни видови клетки;
- крвни садови;
- нервни влакна и
- колагени влакна.



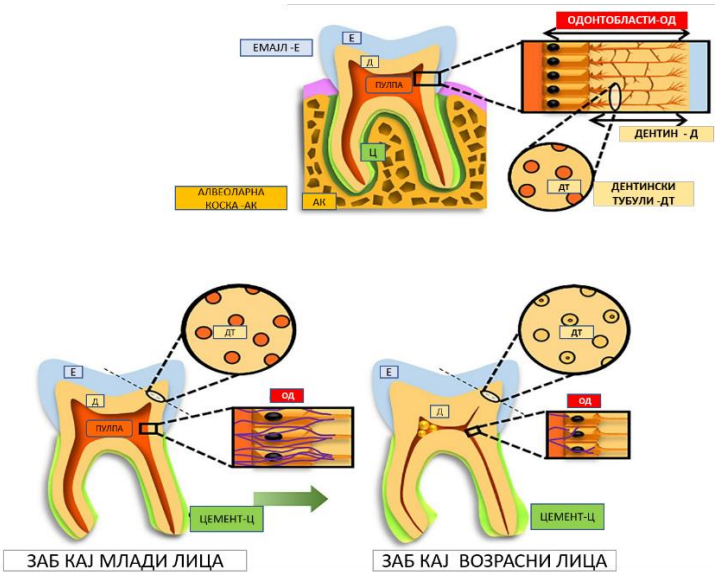
Слика 7.11: А) Забна пулпа, коронарна и радикуларна Б) Изглед на извадена пулпа од заб

Биохемиски пулпата е изградена од 75 % вода и 25 % органски материи.

Основната супстанција на пулпата е изградена од разни протеини, гликопротеини, особено глукозаминогликани, од типот на хијалуронска киселина и хондроитин сулфат во протеогликанска комбинација. Во пулпата се присутни и протеини, и тоа: колаген, фибронектин, хондроитин сулфат, дерматин сулфат, кератин сулфат. Основната супстанција на пулпата има желатинест изглед и

големи дифузиони способности, кои овозможуваат да се одвива брза размена на метаболити и на нутритивни материи во пулпата.

Клетки што се присутни во забната пулпа се: одонтобласти, фибробласти и одбранбени клетки. До самиот дентински ѕид на cavum pulpae се наоѓаат специјализираните клетки на пулпата наречени одонтобласти. Тие го создаваат секундарниот и терцијарниот дентин во текот на целиот живот како одговор на пулпата на разни физиолошки и нефизиолошки дразби. На овој начин пулпата се брани од продорот на антигени и можното воспаление. Создавањето нови слоеви секундарен и терцијарен дентин во тек на животот е причина волуменот на пулпата со стареење сè повеќе да се намалува. Затоа пулпата кај децата и младинците е голема и волуминозна, а кај повозрасните индивидуи таа е мала, па дури може и да се сведе на една тесна пукнатина (Слика 7.12). Под слојот на одонтобластите на пулпата се наоѓа една бесклеточна зона наречена Weil-ова зона. Под оваа зона повторно се наоѓаат фибробласти, кои се најмногубројни клетки во пулпата што синтетизираат колагени влакна. Во оваа зона се присутни и одбранбени клетки, крвни садови и нервни влакна. Одбранбените клетки (леукоцити, мастоцити, хистиоцити и други) ја штитат пулпата од антигени.



Слика 7.12: Разлики на забната пулпа кај млади и кај возрасни лица

Пулпата има три основни улоги: нутритивна (поради присуството на крвните садови, ги исхранува забните ткива), сензитивна (поради присуството на нервните влакна, забот е чувствителен) и одбранбена (поради присуство на специјализирани одбранбени клетки).

8 8. СТРУКТУРА И ФУНКЦИЈА НА СТЕКНАТАТА ДЕНТАЛНА ПЕЛИКУЛА

8.1. СОЗДАВАЊЕ ДЕНТАЛНА ПЕЛИКУЛА

8.2. СОСТАВ НА ДЕНТАЛНАТА ПЕЛИКУЛА

Протеини
Јаглехидрати
Липиди

8.3. ФУНКЦИИ НА ДЕНТАЛНАТА ПЕЛИКУЛА

Лубрикација на површината на забот

Денталната пеликула како семипермеабилна мембрана

Хомеостаза на минерали

Модулација на бактериската атхеренција

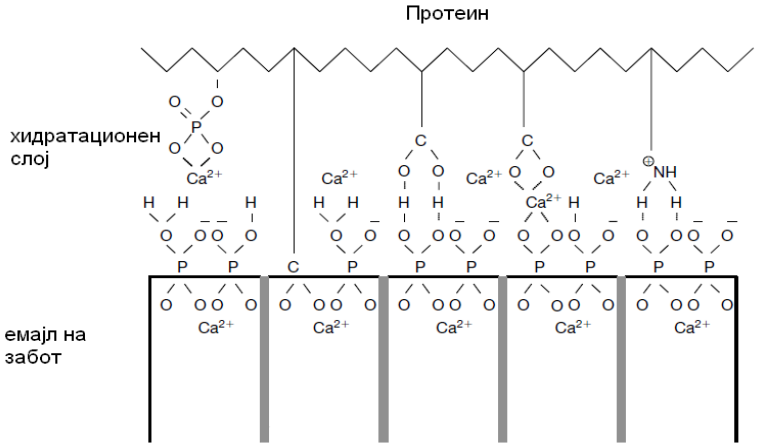
8.1. СОЗДАВАЊЕ ДЕНТАЛНА ПЕЛИКУЛА

Како резултат на апсорпција на саливарните биополимери на површината на забот доаѓа до создавање на стекнатата дентална (саливарна) пеликула. Во нејзиниот состав се наоѓаат апсорбирани протеини и други макромолекули, кои потекнуваат од локалната, орална средина (плунка, гингивален флуид). Таа се разликува од бактерискиот биофилм (плак). При создавање на денталната пеликула само одредени фракции на протеините присутни во плунката се застапени и во пеликулата. Процесот на создавање дентална пеликула се одвива во две фази:

- иницијална (прва) и
- секундарна (втора) фаза.

Првата фаза (иницијална фаза) од создавањето на пеликулата се карактеризира со забрзана апсорпција на саливарните протеини на површината од емајлот на забот, трае неколку минути, а дебелината на иницијалниот протеински слој изнесува од 10 до 20 nm.

Првото ниво од формирањето на денталната пеликула подразбира дискретно апсорбирање на саливарните протеини врз површината на емајлот на забот. При контакт на електролитите од саливата со емајлот на забот калциумовите јони од кристалната решетка на емајлот покажуваат посилна можност за растворање во споредба со фосфатните јони. Поради тоа, фосфатните јони на површината на емајлот ќе го дадат неговиот вкупен негативен полнеж. Оваа негативно наелектризирана површина ќе биде прекриена со позитивно наелектризирани јони на калциумот, кои потекнуваат од саливата. Примарната апсорпција на саливарните протеини настанува како резултат на електростатски (јонски) интеракции помеѓу јонскиот двослој (калциум и фосфатни јони), од една страна, и спротивно наелектризираните групи на саливарните протеини, од друга (Слика 8.1).

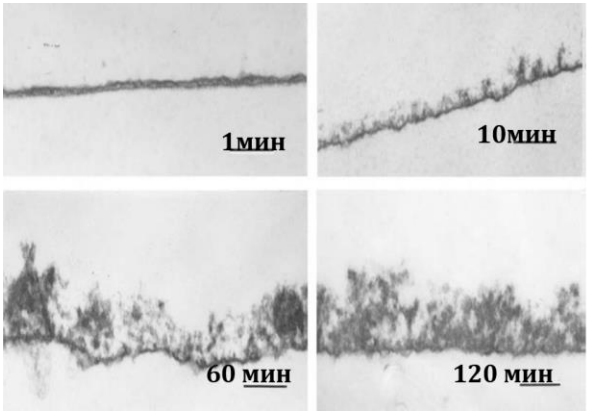


Слика 8.1: Шематски приказ на создавање на пеликулата со апсорпција на саливарните протеини на површината на емајлот на забот преку разни електростатски интеракции

Саливарните протеини кои покажуваат висок афинитет кон хидроксиапатитот од емајлот на забот се наречени протеини - пеликуларни прекурсори. Првите саливарни протеини што се апсорбираат на површината на хидроксиапатитот се фосфопротеините, какви што се статерините, хистатините и протеините богати со пролин, кои имаат висок афинитет за поврзување со хидроксиапатитот на емајлот на забот. Во иницијалниот слој на денталната пеликула, создаден во временски интервал од 30 секунди до 3 минути, откриени се повеќе од 10 протеини присутни во иницијалната дентална пеликула, какви што се: муцин тип 1 и тип 2, амилаза, статерин, хистатин, повеќе форми на цистатин, лизозим, лактоферин, карбо-анхидраза 1 и карбо-анхидраза 2, како и глукозил трансфераза.

Од многуте саливарни протеини што учествуваат во иницијалното пеликуларно создавање, дел не се поврзува за емајловата површина со јонски интеракции. Подоцнежните интеракции на саливарните протеини (Вандервалсовите и хидрофобните) се термодинамички водени како резултат на добиената енергија при апсорпцијата на протеини - пеликуларни прекурсори.

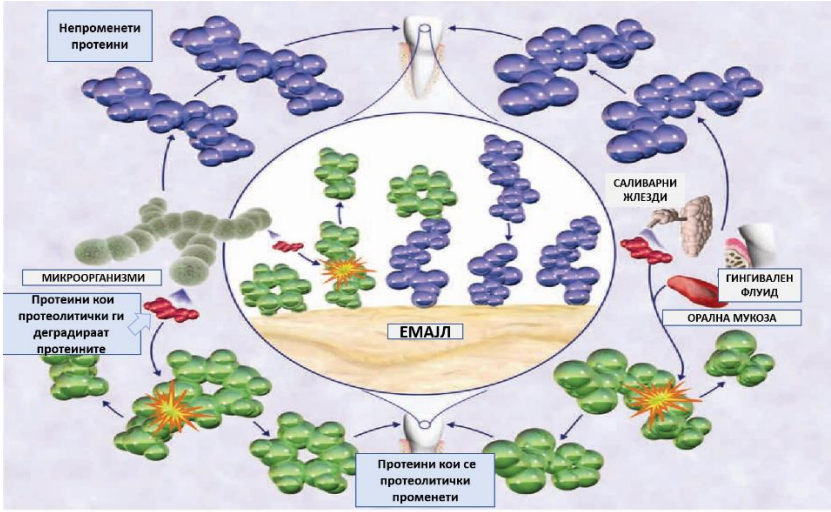
Во *секундарната фаза* од создавањето на денталната пеликула апсорпцијата на саливарните протеини за веќе создадениот иницијален протеински слој на површината на емајлот на забот е побавна. За оваа фаза, карактеристичен е постојаниот процес на апсорпција на биополимери од плунката. При овој процес доаѓа до интеракции протеин-протеин помеѓу веќе апсорбираните протеини во иницијалниот слој од пеликулата и протеинските агрегати од плунката. Анализата на аминокиселинскиот состав на денталната пеликула потврдува дека дебелина на пеликулата, која се постигнува на самиот почеток (за 2-3 минути), останува на тоа ниво и во следните триесетина минути за максималната дебелина да ја постигне околу 90-тата минута од почетокот на создавањето. Во рок од 60 минути дебелината на пеликулата ќе се зголеми од 100 до 1.000 nm, во зависност од присуството на биополимери во плунката, како и од условите во оралната празнина (Слика 8.2).



Слика 8.2: Микрофотографија на слоевите на пеликулата во разни временски периоди создадени на емајлот на забот на букалната површина од горниот прв молар

Зголемувањето на дебелината на пеликулата во периодот од 30. до 90. минута се должи на апсорпцијата на протеинските агрегати од плунката, а не на апсорпцијата на одделни саливарни протеини. Најголемиот дел од протеините во паротидната плунка се агрегати со глобуларна

структура, со дијаметар од 100 до 200 nm, и поради карактеристиките се наречени структури слични на мицели. Исто така, во пеликулата докажано е присуство на разни комплекси на саливарни муцини и други саливарни протеини, кои може да се создадат пред или по нивната апсорпција за хидроксиапатитот на емајлот на забот. Овие комплекси (агрегати) на саливарните протеини се состојат од нековалентно поврзани амилаза, PRP, хистатини, статерин, цистатини и лизозим, од една страна, и МГ1 (муцин тип 1), од друга. Овој податок покажува дека создавањето на денталната пеликула, пред сè, се должи на апсорпција на агрегатите на протеините, а не на одделни саливарни протеини. Ензимот трансглутаминаза, кој се создава од букалните епителни клетки, има значајна улога во создавањето и поврзувањето на агрегатите на саливарните протеини. Вака создадените агрегати претставуваат резервоар на протеински прекурсори за денталната пеликула, но во исто време претставуваат заштита од протеолитичка деградација (Слика 8.3).



Слика 8.3: Механизам на создавање стекната дентална пеликула: Се формира со таложење протеински/пептидни слоеви од протеини, со потекло од плунковните жлезди, гингивалниот флуид, оралната слузница и микроорганизмите, кои се апсорбираат директно на емајловата површина или со интеракции протеин-протеин (круг). Протеините во пеликулата може да бидат интактни или подложени на промена. Процесот на протеолитичко деградирање е модулиран со протеини (означени со стрелка), кои исто така потекнуваат од плунковните жлезди, гингивалниот флуид, оралната слузница и микроорганизмите, при што ова може да се случи во плунката или по апсорпција на протеините

Создавањето на пеликулата претставува динамички процес, при што се одвиваат и процеси на апсорпција и процеси на десорпција под влијание на бактериски ензими или ензими на домаќинот. Не постои објаснување за ограничувачките фактори и за параметрите што ја определуваат рамнотежата помеѓу процесите на апсорпција и десорпција.

8.2. СОСТАВ НА ДЕНТАЛНАТА ПЕЛИКУЛА

Истражувањата на составот на денталната пеликула се неуниформни и контрадикторни. Се претпоставува дека во слојот на пеликулата, која се формира на лабијалната површина на забите за 2 часа, се содржат околу 1 ng протеини. Со користење на методот на електрофореза на протеини е

потврдено дека составот на пеликулата е условен од карактеристиките на плунката со која забот доаѓа во контакт. Овие наоди укажуваат дека локалната достапност на одредени саливарни биополимери значително влијае врз составот на денталната пеликула. Во последните години се усовршени методите за колекционирање на пеликулата со комбинирање на механичкото и на хемиското нејзино отстранување. Пеликулата се колекционира од површината на забите со користење филтер мембрана (polyvinylidene fluoride) потопена во 0,5 моларен раствор на натриум бикарбонат.

Протеини- Користејќи имунолошки, хистохемиски, хроматографски и електрофоретски методи, се анализира аминокиселинскиот состав на денталната пеликула, со што се добиваат податоци за присутните протеини во неа. Потврдено е дека протеините што влегуваат во состав на денталната пеликула, всушност, се протеини и гликопротеини присутни во плунковниот секрет, а тие се прикажани на табеларниот приказ (Табела 8.1).

Биополимери	Физиолошка улога	Молекулска маса (kDa)
PRP (пролин богати протеини)	Прекурсори на пеликулата	**5-30**
Статерин	Инхибиција на перципитација на калциум	**8**
Хистатин	Антимикробни ефекти наспроти Candida albicans	**3-5**
α-амилаза	Разградба на скроб	**54-57**
Грикозилтрансферази	Бактериски ензими (синтетизираат гликани)	**140**
Карбоанхидраза VI	Неутрализира киселини	**42**
Лизозим	Антибактериски ефект (лиза на бактерискиот ѕид)	**14**
Лактоферин	Железоврзувачки гликопротеин, антибактериски својства	**80**
Муцин MG1	Лубрикантно дејство	**>1000**
Муцин MG2	Лубрикантно дејство	**200-250**
Цистатин SA, SN	Антибактериски и антивирусни својства	**9**
Албумин	Регулација на колоидо-осмотскиот притисок	**69**
sIgA, IgM, IgG	Имунолошки одговор, инхибиција на бактериско прилепување	**60/90**
Комплемент 3/3c	Активација на системот на комплементот	**210 (80 и 130)**
Фибриноген	Фактор I на коагулацијата на крвта	**340**
Фибронектин	Структурен протеин	**2225**
Калгранулин B	Врзувач на калциумот	**13**
Цитокератин 13, 15	Клеточен протеин	**40-67**
Саливарен аглутинин	Аглутинација на оралните бактерии	**300-400**
Саливарната амилаза е откриена во пеликулата во две изоформи: гликолизирана изоформа, која е позастапена во пеликулата отколку негликолизираната форма		

Табела 8.1: Протеини и други биополимери присутни во денталната пеликула создадена во in vivo услови на површината на емајлот на забот

Ензимите од типот на саливарната амилаза, лизозимот, како и бактериската глукозилтрансфераза, кои се заробени во слоевите на пеликулата, ги задржуваат нивните ензимски активности.

Во денталната пеликула се забележуваат и серумските компоненти: фибриногенот, фибронектинот, албуминот и IgG. Тие се поприсутни во пеликулата што се создава на гингивалната третина од забот во споредба со пеликулата на инцизалната третина од забот. Кај индивидуи со здрава гингива многу повеќе серумски протеини (албумин, фибриноген, фибронектин) се присутни во слоевите на денталната пеликула локализирани гингивално во споредба со слоевите на денталната пеликула локализирани инцизално. Зголеменото количеството на гингивалниот флуид при воспалителни промени на гингивата е причина за зголемено количество серумски протеини во пеликулата на инцизалната третина од забот. Токму ова е потврда на ставот дека достапноста на локалните саливарни биополимери влијае врз создавањето на денталната пеликула, како и врз нејзиниот состав

Анализите на пеликулата создадена во in vitro и во in vivo услови покажале одредени разлики. Кај пеликулата создадена во in vitro услови се регистрираат повеќе интактни саливарни протеини во споредба со пеликулата создадена во in vivo услови. Тоа потврдува дека саливарните протеини, кои влегуваат во состав на денталната пеликула, се изложени на дејство на голем број протеолитички процеси во оралната празнина.

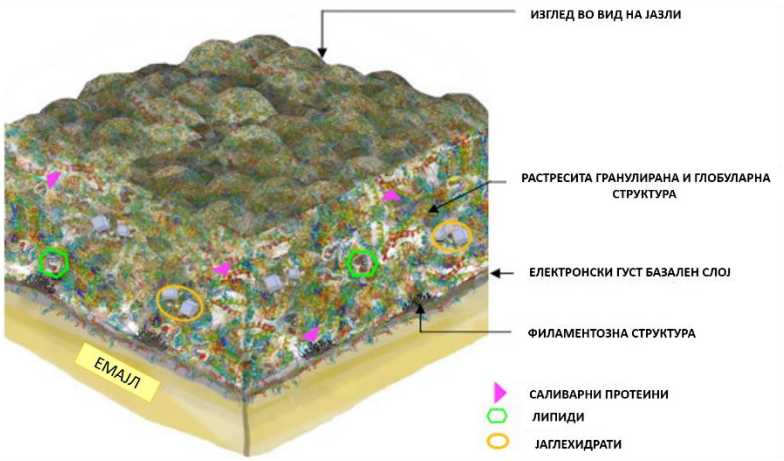
Несомнено, современите испитувања потврдуваат дека составен дел на денталната пеликула се: муцинот тип 1 (MG1), PRP, статерин, хистатин 1, албумин, амилаза, секреторен IgA, IgG, IgM, лактоферин, лизозим и саливарна карбоанхидраза II.

Јаглехидрати Денталната пеликула содржи разни шеќери, но најзастапена е гликозата (околу половина од вкупното количество шеќери присутни во пеликулата). Други шеќери во пеликулата се: галактоза, маноза, фруктоза, глукозамини и галактозамини. Потеклото на гликозата во денталната пеликула е сè уште неразјаснето. Се претпоставува дека доаѓа до директна апсорпција на полимерите на гликозата (декстран, односно гликан), кои потекнуваат од бактериите. Ензимите глукозилтрансферази апсорбирани во пеликулата учествуваат во синтезата на гликаните кои, пак, служат како извор на гликоза за денталната пеликула. Друг можен извор на гликоза се гликолипидите, кои се главните претставници на липидите во пеликулата бидејќи гликопротеините што влегуваат во состав на гликолипидите содржат само гликоза.

Липиди Составна компонента на денталната пеликула што имаат значајна функција се и липидите (Слика 8.4). Од вкупната сува маса на пеликулата, 22-23 % им припаѓаат ним. Од липидите што најмногу се застапени во денталната пеликула се издвојуваат следниве:

1. неутрални липиди, кои се богати со слободни масни киселини, триглицериди, холестерол и естри на холестеролот;
2. фосфолипиди, кои се карактеризираат со висока содржина на фосфатидилетанол-амин, сфингомиелин и фосфатидилхолин и
3. гликолипиди, кои содржат неутрални и сулфатирани глицерогликолипиди.

Утврдено е дека кај разни индивидуи се забележува различен состав на липидите во пеликулата, а тоа, од своја страна, укажува на различна кариес активност кај индивидуите. Тоа се објаснува со својството некои од класите на липидите да ја попречуваат дифузијата на млечната киселина во слоевите на пеликулата на тој начин штитејќи го емајлот на забот. Можноста на фосфолипидите да ги сменат физичко-хемиските својства на пеликулата, правејќи ја поотпорна на дејството на киселините, се должи на интеракцијата на оваа класа липиди со муцините.



Слика 8.4: Шематски приказ на составот на пеликулата на површината на емајлот на забот

8.3. ФУНКЦИИ НА ДЕНТАЛНАТА ПЕЛИКУЛА

Денталната пеликула е извонредно значајна за сите случувања што се одвиваат меѓу забите и плунката, која е во постојан контакт со нив. Несомнено е нејзиното физиолошко и патофизиолошко значење. Таа учествува во значајни процеси што се одвиваат во оралната празнина, како што се: лубрикација на површината на забот, бактериска агрегација, како и реминерализација и деминерализација,.

Лубрикација на површината на забот

Поради лубрикантното дејство на денталната пеликула врз површината на забите, олеснети се џвакањето на храната и говорењето. Лубрикантниот ефект се должи на саливарните гликопротеини, кои се апсорбирани во слоевите на денталната пеликула, и тоа: муцин тип 1, муцин тип 2 и статерин. Високомолекуларниот муцин MG1 има многу значајна улога во ефектот на лубрикација. Денталната пеликула ја намалува фрикцијата (триењето) помеѓу забите антагонисти и помеѓу забите и оралната мукоза. Присуството на забната пеликула помеѓу цврстите забни површини го намалува коефициентот на фрикција за фактор 20.

Денталната пеликула како семипермеабилна мембрана

Пеликулата има улога на бариера, со што ги превенира процесите на деминерализација и ги олеснува процесите на минерализација. Кај in vitro создадена пеликула докажано е дека таа е селективно пермеабилна, со што ги регулира процесите на минерализација и деминерализација на површината на емајлот на забот. Селективната пермеабилност на денталната пеликула овозможува

модифицирање на дифузијата на киселини и транспорт на калциум и фосфати, во и надвор од површината на емајлот на забот, но механизмот на овие случувања е недоволно разјаснет засега.

Во слоевите на пеликулата се присутни отворени структури, кои ја овозможуваат размената на јоните на површината на забот, и тоа: флуоридите, калциумот и фосфатите во текот на реминерализацијата, но исто така пеликулата ја одложува или ја намалува можноста за деминерализација.

Постојат одредени разлики во ултраструктурата, дебелината и во составот на слоевите на пеликулата формирана на разни површини од забите во устата. Заштитата од ерозија на површината на емајлот на забот е во директна корелација со дебелината на пеликулата.

За заштитната улога на пеликулата не е значајна само дебелината, значаен е и нејзиниот состав. Саливарната карбоанхидраза VI е присутна во денталната пеликула и таа во самата пеликула покажува ензимска активност. Овој ензим ја катализира реверзибилната реакција: $CO_2+H_2O \rightarrow HCO_3^- +H^+$. Саливарната карбоанхидраза имобилизирана во пеликулата ја катализира и ја забрзува неутрализацијата на киселините на тој начин штитејќи го емајлот од деминерализација.

Хомеостаза на минерали

Денталната пеликула влијае и на процесите на преципитација на минерали на површината на емајлот на забот. Еден од условите за реминерализација на деминерализираните површини од забот е присуство на плунката, која е презаситена со јони на калциум и фосфати. Доколку не постои дентална пеликула, калциум-фосфатните соли постојано би се таложеле на површината на забот. Киселите PRP (протеини богати со пролин), кои се присутни во пеликулата, имаат голем афинитет кон хидроксиапатитот. Овие саливарни протеини во пеликулата имаат улога на инхибитори на преципитацијата на калциумовите соли на површината на емајлот на забот. На тој начин се обезбедува хомеостазата на минералите помеѓу плунката и емајлот на забот.

Модулација на бактериската атхеренција

Денталната пеликула покажува селективност кон атхеренцијата на бактериите и е вклучена во раните фази од создавањето на денталниот бактериски биофилм. Составните компоненти на пеликулата имаат улога на рецептори за бактериите. Саливарните и бактериските ензими ги менуваат функционалните карактеристики на денталната пеликула. На тој начин пеликулата станува добра основа за поврзување на бактериите.

9 БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА БИОФИЛМОТ

9.1. БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА СОЗДАВАЊЕТО НА БИОФИЛМОТ

9.1.1. Протеински матрикс на биофилмот

Атхезивни својства на протеинскиот матрикс

9.1.2. Екстраклеточни полисахарди

Услови за синтеза на декстран и на леван

Значење на екстраклеточните полисахариди

9.1.3. Метаболистичка активност на бактериите во биофилмот

Биохемиски процеси на бактериите во биофилмот

9.2. ПРОМЕНИ НА pH ВО МИКРОСРЕДИНАТА НА БИОФИЛМОТ

9.2.1. Класичен концепт на промена на pH во биофилмот

Незрел биофилм

Зрел биофилм

9.2.2. Концепт на промена на pH во биофилмот врз база на составот на неговите метаболистички продукти

Намалување на pH-вредноста на плакот

Зголемување на pH-вредноста на плакот

9.1. БИОХЕМИСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА СОЗДАВАЊЕТО НА БИОФИЛМОТ

Современата стручна и научна литература терминот биофилм сè повеќе го заменува со терминот дентален плак. Биофилмот претставува стекната органска, бактериска наслојка на површината на забите и е сложена заедница на бактерии што потекнуваат од оралната микрофлора. Биофилмот е изграден од:

- стекната дентална пеликула;
- бактерии од оралната флора и
- матрикс (протеини и полисахариди).

Оваа стекната наслојка на забите уште се нарекува и бактериски биофилм поради тоа што 70-80 % од вкупната содржина на биофилмот отпаѓа на бактериите. Потврда на овој факт е податокот дека 1 mg биофилм содржи 10^8 разни видови бактерии по потекло од оралната флора.

Помеѓу бактериите во биофилмот се наоѓа интерцелуларниот матрикс кому му отпаѓаат околу 25 % од вкупната маса на биофилмот. Интерцелуларниот матрикс е изграден од:

- саливарни гликопротеини;
- метаболистички производи на бактериите и
- специфични екстраклеточни полисахариди (ги создаваат бактериите).

Матриксот на плакот (биофилмот) е значаен поради повеќе аспекти, кои произлегуваат од неговите карактеристики. Тој претставува подлога за меѓусебно поврзување на бактериите, како и за нивно фиксирање за површината на емајлот на забот. Покрај ова, многу е значајно тоа што интерклеточниот матрикс содржи голем број штетни продукти, кои се ослободуваат од бактериите и предизвикуваат воспалителни промени на гингивалното ткиво и оштетување на цврстите забни супстанции. Конечно, во матриксот на биофилмот се присутни и неоргански материи: јони на Ca, фосфати, Mg, K, Na, кои имаат значајна улога во процесот на минерализацијата на биофилмот и создавањето цврста наслојка на забите - забен камен.

За да се создаде биофилмот, бактериите треба да исполнат неколку предуслови, односно:

- да се поврзат за стекнатата дентална пеликула;
- да се размножуваат и
- да се поврзуваат помеѓу себе.

Бактериите пристигнуваат пасивно до денталната пеликула благодарение на саливарниот тек и постојаниот контактот на забите со плунката.

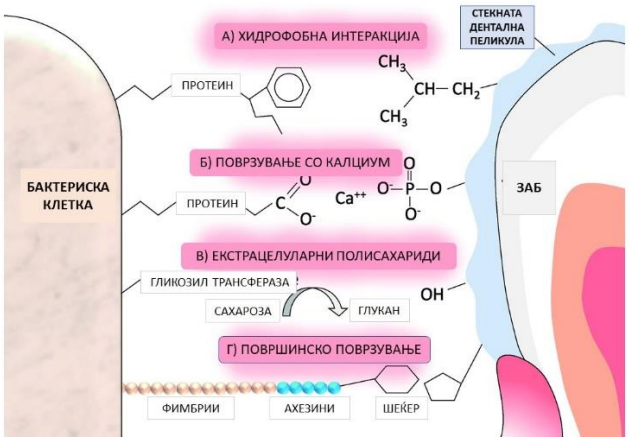
Од биохемиски аспект се разликуваат три фази на создавање на биофилмот:

1. иницијална фаза;
2. фаза на агрегација и акумулација и

3. фаза на рекомпозиција или созревање.

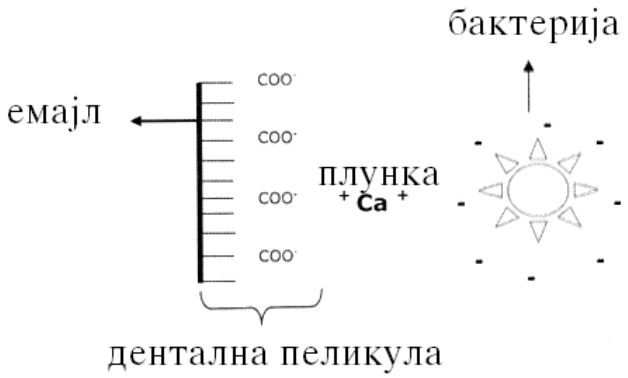
Доминантна активност во *иницијалната фаза* на создавањето на плакот е интеракцијата помеѓу бактериите на оралната флора и стекнатата дентална пеликула. Интеракцијата на бактериите со денталната пеликула (Слика 9.1) се остварува на три начини:

- електростатски;
- хидрофобно и
- со помош на стабилни иреверзибилни врски помеѓу атхезините, лектините и специфичните рецептори.



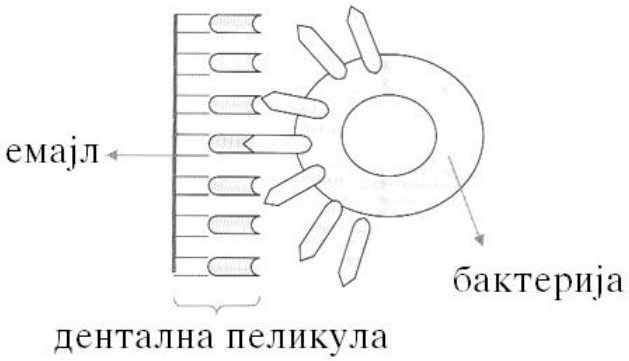
Слика 9.1: Можни молекуларни механизми на поврзување на бактериите за стекнатата дентална пеликула во текот на формирањето на денталниот плак (биофилм)

Составен дел на клеточниот ѕид на бактериите се гликопротеините поради што бактериската клетка е негативно наелектризирана. Анјонските резидууми (COO-) на овие гликопротеини проминираат кон надворешноста и на тој начин се обезбедува негативен набој на бактеријата. Денталната пеликула во својот состав има разни гликопротеини, кои содржат исти анјонски резидууми (COO-). Поради тоа, не е можно директно поврзување на бактериите со денталната пеликула. Но, јоните на Ca^{++}, кои се присутни во плунката, имаат значајна улога во поврзувањето на првите бактерии (пионери) со денталната пеликула. Поради нивната двовалентно позитивна наелектризираност, тие со едната позитивна валенција се поврзуваат со COO^{-}-групата на гликопротеините, кои влегуваат во состав на бактерискиот клеточен ѕид, а со другата позитивна валенција се поврзуваат со COO^{-}-групата на гликопротеините, кои влегуваат во состав на денталната пеликула. На овој начин со помош на електростатски сили, кои се создаваат помеѓу анјонските резидууми COO^{-} на гликопротеините од денталната пеликула и на гликопротеините од бактерискиот ѕид, од една страна, и јоните на калциумот, од друга, се овозможува врзувањето на првите бактерии пионери со денталната пеликула (Слика 9.2).



Слика 9.2: Улога на јонот на Ca^{2+} од плунката во поврзувањето на бактериите пионери со денталната пеликула

Вториот начин на врзување на бактериите со денталната пеликула е хидрофобната интеракција (Слика 9.3). Таа се базира на структурното совпаѓање помеѓу соодветни хидрофобни молекули на денталната пеликула и на бактериската површина. Овој тип на поврзување на бактериите со денталната пеликула сè уште не е доволно проучен, но докажано е дека некои бактерии содржат хидрофобна структура на својата површина. Таква структура е липотаихоинската киселина.



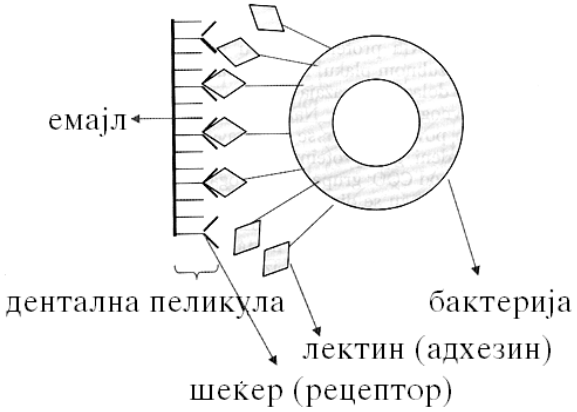
Слика 9.3: Врзување на бактериите со помош на хидрофобна интеракција, која се базира на структурното совпаѓање помеѓу одредени хидрофобни молекули на денталната пеликула и исти такви молекули на бактериите

Електростатските и хидрофобните врски, кои се создаваат помеѓу бактериите и денталната пеликула, се *нестабилни и реверзибилни*. Но, бактериите се поврзуваат со денталната пеликула и со помош на *стабилни или иреверзибилни врски*.

Поновите истражувања покажуваат дека бактериите на својата површина имаат специфични молекули (врзувачки места), кои се во состојба да стапат во реакција (да се врзат) со специфични рецептори присутни во денталната пеликула. Такви молекули се: со пролин богати протеини, статерин, амилаза, лизозим, имуноглобулини присутни во пеликулата. Молекулите на бактериската површина, кои се во состојба да се врзат со специфичните рецептори присутни во денталната

пеликула, се нарекуваат атхезини. Помеѓу атхезините на бактериите и рецепторите во денталната пеликула постои одредено просторно совпаѓање (Слика 9.4).

Ваквиот начин на поврзување на бактериите не е значаен само за нивната атхеренција на површината од забот, туку и за нивната атхеренција на оралната мукоза. Епителните клетки на оралната мукоза поседуваат одредени рецептори за поврзување со бактериските атхезини. Тие рецептори на епителните клетки се: сијалинска киселина, галактозил резидууми, колагени влакна и фибронектин.



Слика 9.4: Врзување на бактериите со денталната пеликула со помош на стабилни иреверзибилни врски помеѓу лектините и специфичните рецептори (шеќери)

Функција на атхезини, кои се присутни на површината на бактериската клетка, имаат лектините (специфични протеини). Лектините ги препознаваат специфичните шеќерни резидууми (рецептори) од денталната пеликула (тоа се јаглехидратните делови на гликопротеините од денталната пеликула). Лектините на бактериите се во состојба да се поврзат за одреден шеќерен резидуум на гликопротеините од денталната пеликула и на тој начин го овозможуваат врзувањето на бактеријата со пеликулата. Некои од бактериите се поврзуваат со галактозил резидуум, а други се поврзуваат со резидуум на сијалинска киселина. Ваквиот начин на врзување е значаен и за атхеренција на бактериите на денталната пеликула и за меѓусебно поврзување (агрегација) на бактериите.

По иницијалното поврзување на бактериите пионери со денталната пеликула, почнува втората фаза од создавањето на биофилмот или *фаза на агрегација и акумулација*. Во оваа фаза настанува размножување и меѓусебно поврзување на бактериите во биофилмот. Првите бактерии што се населиле почнуваат да ги катаболираат шеќерите на гликопротеините од денталната пеликула за да обезбедат енергија што им е потребна за нивен опстанок и размножување. Со отстранување на јаглехидратниот дел на гликопротеините остануваат само оголени протеини, кои влегуваат во состав на матриксот на денталниот плак.

9.1.1. Протеински матрикс на биофилмот

Значајна компонента на денталниот плак е протеинскиот матрикс. Се смета дека протеинскиот матрикс потекнува од изменетите саливарни гликопротеини, односно од гликопротеините што влегуваат во состав на денталната пеликула. Под дејство на екстраклеточните ензими на бактериите од плакот саливарните гликопротеини претрпуваат измени (губење на јаглехидратниот дел). Бактериите имаат голема потреба од шеќери и тоа е причина за губење на

јаглехидратниот дел на гликопротеините, но освен ова, доаѓа и до деградација на полипептидните синџири до ниво на пептиди.

Карактеристично за протеинскиот матрикс е дека тој, за разлика од плунката, не содржи сијалинска киселина. Сијаломуцинот влегува во состав на денталната пеликула, но не и во состав на протеинскиот матрикс на денталниот плак бидејќи јаглехидратниот дел на сијаломуцинот се катаболира под дејство на ензими, кои ги ослободуваат бактериите од плакот.

Сијалидазата е ензим што го ослободуваат бактериите и тој има афинитет кон молекулите на сијалинската киселина, кои се интегрален дел на сијаломуцинот. Со активноста на овој ензим доаѓа до одвојување на резидуумите на сијалинската киселина поради што настанува таложење на сијаломуцинот. Всушност, со оваа реакција доаѓа до неповратно денатурирање на сијаломуцинот и губење на неговите биолошки карактеристики.

Карактеристичната многу ниска вредност на изоелектричната точка pK=2,6 на сијаломуцинот во плунката го оневозможува неговото таложење, дури и при најниски вредности на pH на плунката. Во физиолошки услови не се случува значаен пад на локалната pH-вредност (на пример, 2), односно закиселување, но ако се случи (на пример, поради враќање на желудочната содржина во устата), ќе настане повратно таложење на сијаломуцинот. Неговото таложење ќе се одвива до оној момент додека локалната pH-вредност не се коригира под дејство на саливарните пуфери.

Имајќи ги предвид претходните факти за карактеристиките на сијаломуцинот, малку е веројатно дека локалната pH-вредност во плакот (под дејство на киселите метаболити) ќе предизвика таложење на сијаломуцинот. Наспроти тоа, бактериската сијалидаза предизвикува таложење и денатурирање на сијаломуцинот, кој влегува во состав на денталната пеликула или, пак, пристигнува со плунката во плакот.

Протеинскиот матрикс, всушност, е матрица за поврзување многубројни и разновидни бактерии во своевидни колонии. Поради атхезивната моќ на протеинскиот матрикс, бактериите се на многу блиско растојание, доаѓа до собирање голем број бактерии во релативно мал и ограничен простор и последично се зголемува количеството кисели метаболити и токсични производи во плакот. Овие кисели метаболити и токсични материи имаат двојно штетно дејство:

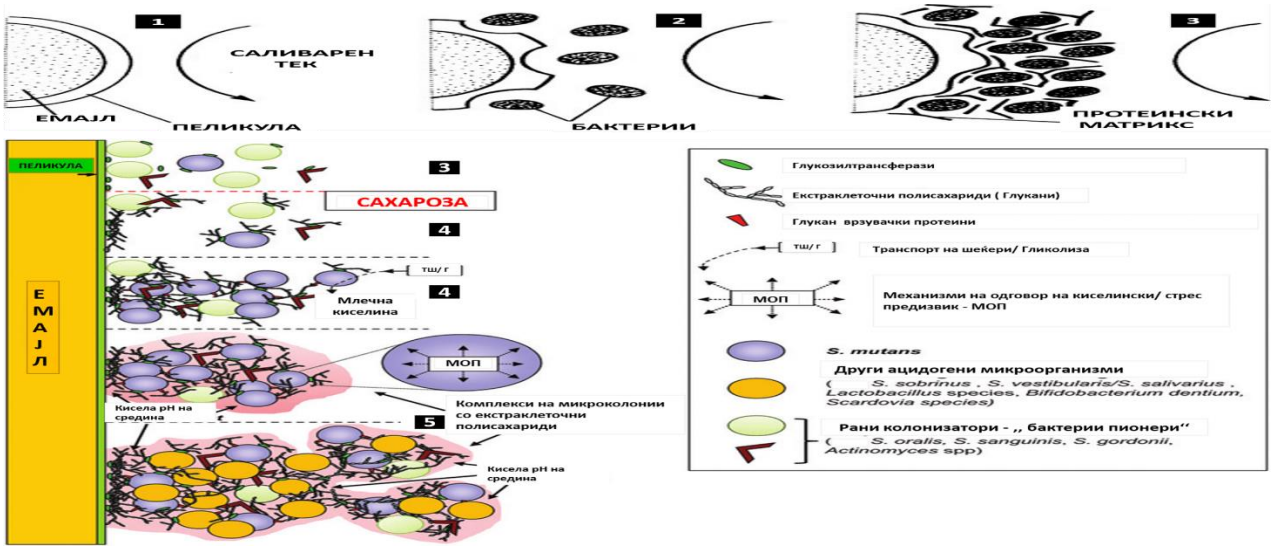
- штетни ефекти врз цврстите забни супстанции и
- воспалителни промени на гингивата и на потпорните ткива на забот.

Во почетната фаза на создавањето на плакот, кога е сè уште незрел, во оформениот протеински матрикс, помеѓу бактериите, просторите се доволно големи за да може да струи течност и да ги плакне ослободените метаболити. Подоцна, кога плакот ќе созрее и кога ќе се создадат и екстраклеточните полисахариди, микропросторите помеѓу бактериите толку се стеснуваат што не дозволуваат дифузија на течност и на ослободените метаболити.

Атхезивни својства на протеинскиот матрикс

Со ензимското дејство на сијалидазата и отстранувањето на сијалинската киселина од молекулот на гликопротеините, тие ги губат екстендираноста, степенот на хидратација и стабилноста во растворот. Всушност, токму нивните оголени пептидни синџири, кои остануваат по елиминација на шеќерниот дел од гликопротеинот, имаат атхезивни својства и ги поврзуваат бактериите што влегуваат во состав на денталниот плак. На тој начин протеинскиот матрикс ја

остварува својата основна задача: агрегација на голем број бактерии во релативно мал простор (Слики 9.5, 9.6 и 9.8).



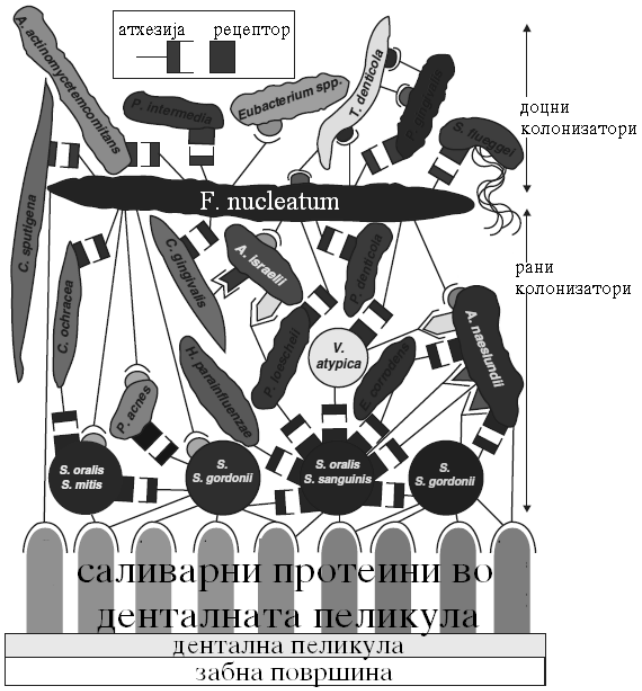
Слика 9.5: Фази на настанување на плакот: (1) Емајлот со денталната пеликула е во контакт со плунката; (2) Почеток на колонизација и промени во составот на пеликулата; (3) Создавање на протеинскиот матрикс; (4) Созревање на плакот со вклучување на сахарозата; (5) Потполно формиран зрел плак со присуство на екстраклеточни полисахариди

Поврзувачкиот ефект на пептидните синџири се должи на:

- присуството на гликопротеини во состав на бактерискиот ѕид, чии слободни дисоцирани карбоксилни COOH-групи придонесуваат бактериите помеѓу себе да се одбиваат,
- поседување амино-NH_2 и карбокси COOH-терминален завршок во пептидните синџири поради што се вметнуваат помеѓу две најблиски бактерии на тој начин што NH_2-завршокот реагира со COOH-групата од бактерискиот ѕид.

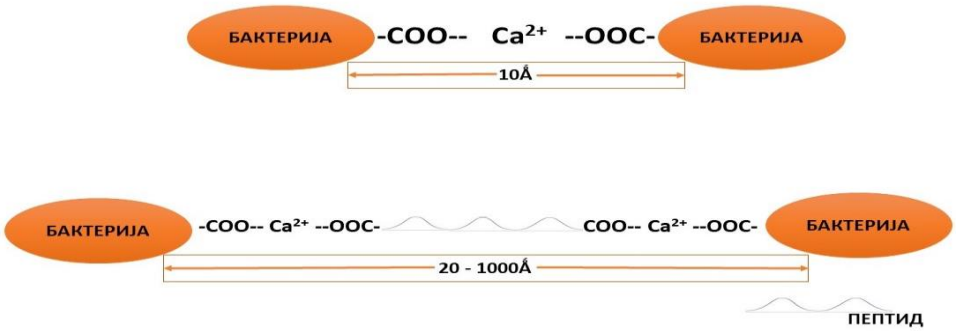
Пред да настане споменатата реакција, NH_2-групата од пептидниот синџир реагира со вода, се создава база, која дисоцира на NH_3-катјон и OH-група според следната реакција:

$$P\text{-}NH_2 + H_2O \rightarrow P\text{-}NH_3OH \rightarrow P\text{-}NH_3 + OH \quad (P=\text{пептид})$$

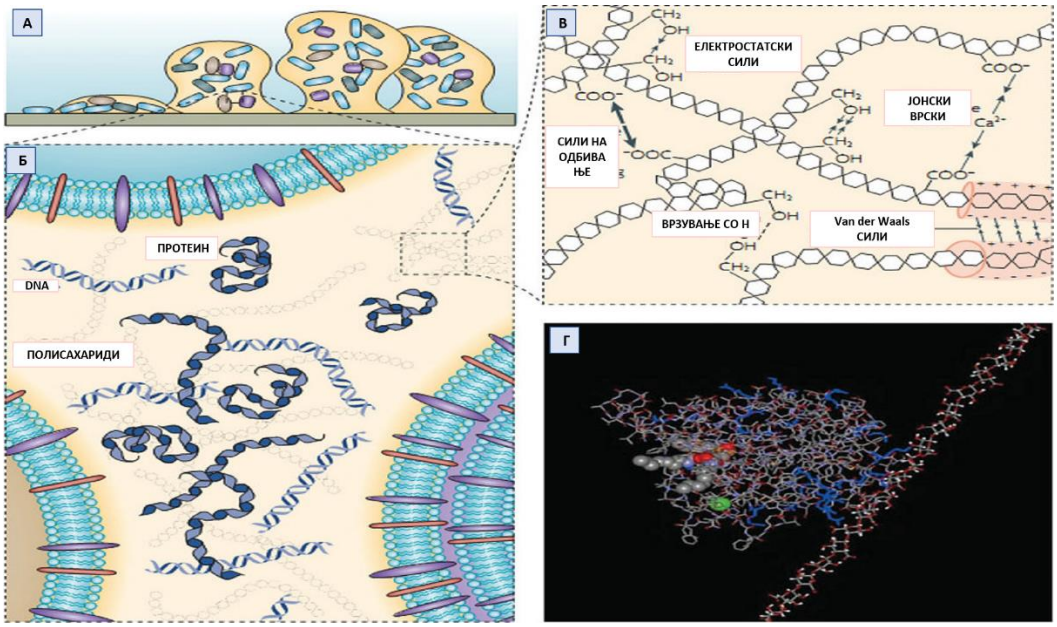


Слика 9.6: Шематски приказ на врзување разни бактерии за површината на забот, како и нивното меѓусебно поврзување и создавање биофилм

Позитивно наелектризираниот аминотерминален завршок на пептидот овозможува воспоставување јонска врска со некоја од дисоцираните COOH-групи на бактерискиот ѕид. Другиот завршок на пептидот секако е карбокситерминален доколку се работи за пептиден синџир кој не е фрагментиран, така што неговата COOH-група не може да реагира со истоимената група од бактерискиот ѕид. Но, течноста на денталниот плак изобилува со електролити, особено калциум, кој се вклучува во реакција. Калциумовиот јон се вметнува помеѓу двете споменати карбоксилни групи, со што се поврзуваат две соседни бактерии (Слика 9.7). Доколку, пак, пептидот е фрагментиран и на своите два краја има по една слободна NH_2-група, поврзувачкото дејство на калциумот е непотребно.



Слика 9.7: Поврзувачка улога на Ca: поврзување на овој јон и пептидниот фрагмент настанат во текот на создавањето на протеинскиот матрикс во денталниот плак



Слика 9.8: Протеински матрикс (А) модел на биофилм на цврста површина, (Б) Дел од компонентите на матриксот на биофилмот, (В) Физичко-хемиски интеракции во матриксот (Г) Симулација на интеракцијата помеѓу егзополисахарид и екстрацелуларниот ензим липаза во воден раствор

Поврзувањето на бактериите во денталниот плак се остварува и со имунохемиски тип на врска. Имуноглобулините на плунката се вклучуваат во поврзувањето на бактериите на плакот бидејќи се работи за молекули што функционираат како антитела.

Првите создадени колонии на бактерии со тек на време почнуваат да синтетизираат екстраклеточни полисахариди, кои исто така влегуваат во состав на матриксот на биофилмот.

Почетокот на синтезата на екстраклеточните полисахариди го означува и почетокот на третата фаза од создавањето на биофилмот, односно фаза на рекомпозиција или созревање.

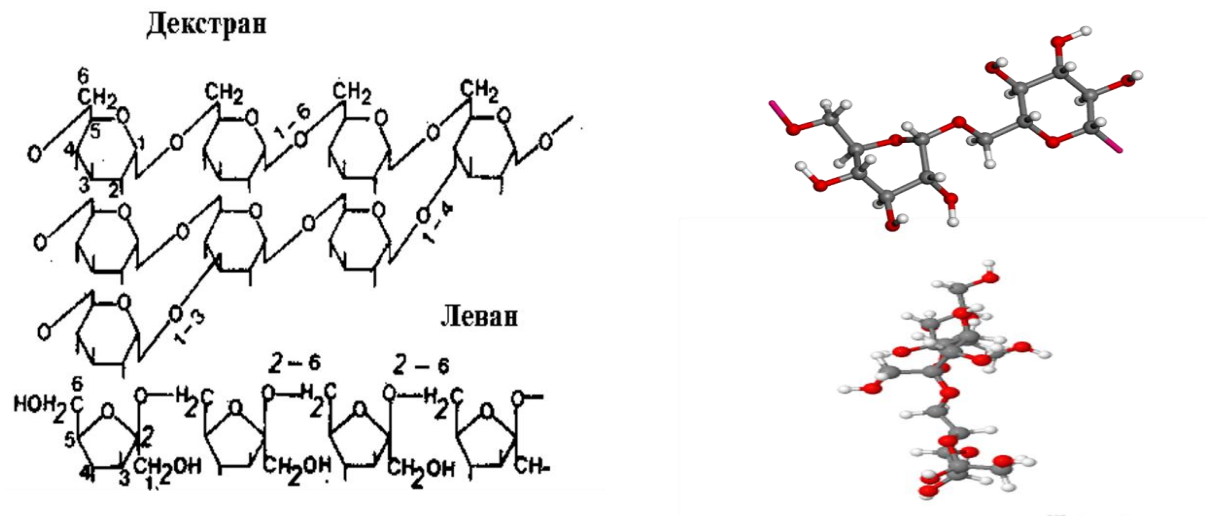
9.1.2. Екстраклеточни полисахарди

Појавата на екстраклеточните полисахарди во плакот претставува сигурен знак на зреење на плакот. Со појавувањето на овие полисахарди плакот добива специфични карактеристики, се создава можност за оштетување на забите, на гингивата, како и на потпорниот апарат на забот. Во екстраклеточни полисахарди се вбројуваат два вида полисахарди, а тоа се: декстран и леван.

Полисахаридот декстран настанува со полимеризација на голем број молекули на гликоза, која во литературата се сретнува и со името декстроза и токму затоа овој полисахарид е така именуван. Декстранот е полисахарид што се создава со поврзување голем број гликози со помош на глукозидна врска од типот α 1-6. Молекулот на декстранот е разгранет. За основниот синџир на декстранот се врзуваат и странични синџири со секундарен тип на α 1-4 глукозидна врска, а за нив, пак, се поврзуваат други синџири од терцијален тип α 1-3 врска (Слика 9.9).

Леванот е втор по значење екстраклеточен полисахарид во денталниот плак. Се состои од n-молекули на фруктоза. Фруктозата според своите оптички карактеристики е левулоза и од тука

произлегува и името на полисахаридот. Овој полисахарид е изграден од неразгранет синџир во кој фруктозите се поврзани со β 2-6 глукозидна врска (Слика 9.9).



Слика 9.9: Структура на екстраклеточните полисахариди декстран и леван. Карактеристична разгранатост на основниот синџир на декстранот, односно отсуство на разгранатост на основниот синџир кај леванот

Анаболичкиот процес на создавање на декстранот и леванот се одвива во денталниот плак кога има доволно внесување на шеќерот сахароза. Сахарозата е шеќер што секојдневно се внесува во човековата исхрана. Претставува дисахарид, кој се состои од две молекули: гликоза и фруктоза. Разградувањето на сахарозата ги обезбедуваа основните субединици неопходни за синтезата на декстран и леван. Следните карактеристики на сахарозата се причини таа да биде шеќер на избор за брза и ефикасна синтеза на екстраклеточните полисахариди декстран и леван: лесно се раствора во вода, електронеутрална е и има мала молекулска маса, што ѝ овозможува лесно да дифундира во микросредината на плакот. За да се обезбеди брзо и масовно настанување зрел дентален плак, потребно е да се задоволат два основни предуслова:

- лоша орална хигиена и
- користење големо количество на шеќерот сахароза.

Синтезата на екстраклеточните полисахариди се одвива со помош на специфични бактериски ензими. Станува збор за декстран сахараза и леван сахараза, кои може да бидат слободни, може да бидат присутни во течноста на плакот или пак, да бидат вградени во бактерискиот ѕид. Овие ензими се од типот на глукозил, односно фруктозил трансферази, кои, разградувајќи ја сахарозата, овозможуваат пренос на глукозни, односно фруктозни резидууми и нивна полимеризација во декстран, односно леван.

Реакциите на разградувањето на шеќерот сахароза и понатамошната синтеза на екстраклеточните полисахариди се две меѓузависни реакции, кои може да се претстават на следниот начин:

$$\text{n-сахарози} + \text{n } H_2O \xrightarrow{\text{декстран сахараза}} \text{декстран} + \text{n-фруктози}$$

Од прикажаната реакција се гледа дека молекулите на сахароза хидролитички се разградуваат под дејство на ензимот декстран сахараза. Понатаму, овој ензим го овозможува преносот на глукозил резидуумите и нивното вградување во екстраклеточниот полисахарид декстран. Голем број резидууми на фруктози остануваат слободни поради што логично е дека на оваа реакција се надоврзува следната, во која при разградувањето на молекулот на сахарозата се користат токму фруктозил резидуумите.

$$\text{n-сахарози} + \text{n } H_2O \xrightarrow{\text{леван сахараза}} \text{леван} + \text{n-гликози}$$

Споменатите ензимски реакции, во кои два ензима користат ист супстрат (сахароза), може да бидат обединети во една реакција. Ова е сосема логично бидејќи синтезата на двата екстраклеточни полисахариди се одвива истовремено.

$$\text{n-сахарози} + \text{n } H_2O \xrightarrow[\text{леван сахараза}]{\text{декстран сахараза}} \text{декстран} + \text{леван}$$

Услови за синтеза на декстран и леван

Екстраклеточните полисахариди декстран и леван, кои се значајни за зреењето на плакот, имаат специфичен процес на создавање. Градбата на декстранот многу личи на гликогенот, полисахарид од животинско потекло. Гликогенот, како и декстранот (Слика 9.9), има разгранет основен синџир, но поврзувањето во основниот синџир се остварува со помош на α 1-4 глукозидна врска. За основниот синџир се врзуваат странични, секундарни синџири, со помош на α 1-6 глукозидна врска. На секундарните синџири се надоврзуваат терцијарни поврзани со ист тип на врска.

Но, покрај големата структурна сличност на овие два полисахарида, има значајни разлики во начинот на нивната синтеза.

За да почне синтезата на гликогенот во црниот дроб или мускулите, неопходно е да се обезбеди енергија на активација бидејќи гликозата е инертен и многу неактивен молекул. Енергијата на активација се обезбедува од АТР. Станува збор за соединение богато со енергија, кое има универзална примена во метаболистичките процеси, без оглед дали се анаболички или катаболички процеси. Активација на гликозата се одвива со ензимска реакција во која се вклучени ензими од типот на хексокинази или гликокинази. За активација на секој молекул гликоза се троши по еден мол на АТР и се добива активиран молекул глукозо-6-фосфат.

Синтезата на екстраклеточните полисахариди се одвива во вонклеточна (вонбактериска) средина, каде што недостига АТР. Тоа значи дека изостанува можност за активација на молекулите на гликоза и фруктоза. Синтезите на декстранот и леванот се ендоенергетски процеси и за полимеризација на декстранот потребни се 4 kcal/mol, а за леванот 2 kcal/mol. Тоа значи дека за секој вграден молекул на гликоза и фруктоза мора да се обезбеди 6 kcal/mol дополнителна енергија.

Таа енергија (6 kcal/mol) се обезбедува со хидролиза на сахарозата бидејќи со хидролитичкото разградување на овој дисахарид се ослободуваат вкупно 7 kcal/mol.

$$\text{Сахароза} + H_2O \xrightarrow{\text{хидролиза}} \text{гликоза} + \text{фруктоза} - 7 \text{ kcal/mol}$$

Вишокот од 1 kcal/mol не претставува пречка за синтезата на овие екстраклеточни полисахариди, туку, напротив, го олеснува процесот на добивањето на декстранот и на леванот.

Значење на екстраклеточните полисахариди

При оптимални услови на синтеза на екстраклеточните полисахариди плакот има сланинест изглед благодарение на декстранот бидејќи тој е доминантен и најзастапен полисахарид. Декстранот е слабо растоворлив полисахарид, кој придонесува за зголемување на волуменот на плакот.

Тој има голема способност за апсорпција за хидроксиапатитот, со што се овозможува подобра фиксација на бактериите за површината на забот. Всушност, доаѓа до еден вид цементирање на плакот и тогаш плакот може да се отстрани само со механички средства (паста и четка). Способноста за апсорпција на декстранот се намалува во присуство на фосфати.

Декстранот покажува способност за аглутинација на одредени бактерии, како што е *Streptococcus mutans*, која е многу значајна за создавањето на денталниот плак. Кога ќе се појави декстранот во плакот, значително се намалува неговата способност за дифузија бидејќи се стеснуваат микропросторите помеѓу бактериите. Поради тоа, отежната е дифузијата на бактериските метаболити, отежнато е движењето на локалната течност, отежнато е навлегувањето на саливарните бикарбонати значајни за пуферизацијата на оралната, но и за микросредината на плакот.

Намалената способност за дифузија со помош на декстранот се објаснува на два начина:

1. Физички - стеснување на микропросторите помеѓу бактериите;
2. Електрохемиски - со помош на фосфатите, кои се естерски врзани за самиот декстран.

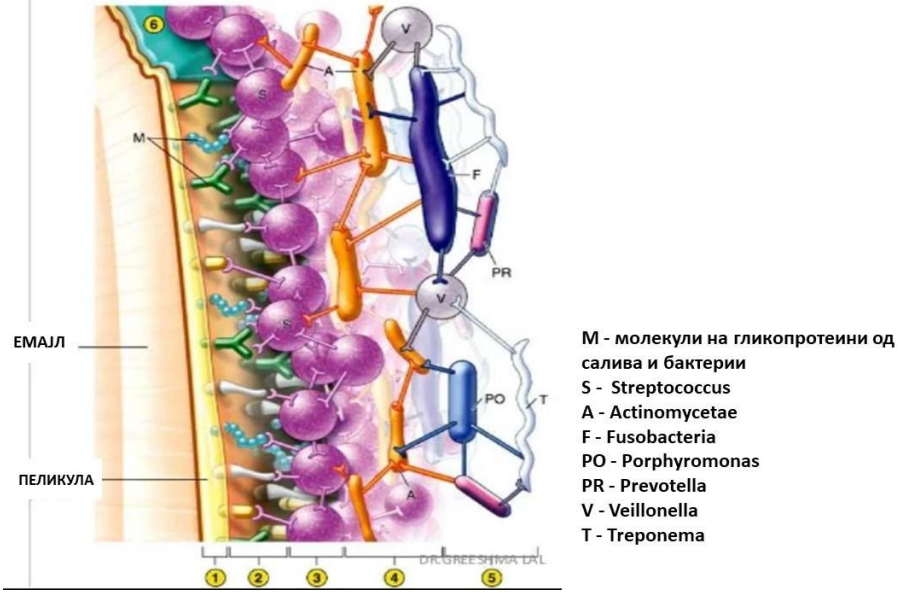
Во самиот плак е присутен ензимот декстраназа, кој го овозможува хидролитичкото разградување на декстранот. Значи дека разградбата и отстранувањето на овој полисахарид е возможно, но оваа активност е толку мала така што не може да се смета дека во потполност би можело да биде отстрането целото количество декстран.

Леванот е помалку значаен екстраклеточен полисахарид во денталниот плак. Нема некоја постојана вредност во плакот бидејќи лесно се синтетизира, но и лесно се отстранува со помош на специфичниот ензим леваназа. Бактериите со помош на овој ензим хидролитички го разградуваат леванот до молекули на фруктоза и понатаму ја искористуваат фруктозата за свои метаболистички цели (во услови на намалено внесување шеќер).

Освен екстраклеточни полисахариди, бактериите може да синтетизираат и интраклеточен (интрабактериски) полисахарид. Според типот на врската (α 1-4 глукозидна врска) и типот на субединиците (гликоза), станува збор за макромолекул, кој многу потсетува на полисахаридот гликоген. Присуството на вакви бактерии во денталниот плак укажува на постоење кариес активни бактерии. Тие во услови на недоволно внесување шеќери во исхраната може да го мобилизираат интрабактерискиот полисахарид и да го разградат до соодветен број молекули на гликоза. Со понатамошното разградување на гликозата се ослободува енергија за метаболистичката активност на самите бактерии, но и за создавање млечна киселина, која се исфрла во вонбактериската средина и доведува до намалување на локалната pH-вредност. Докажано е дека флуоридите во ниска концентрација во плакот ефикасно ја намалуваат можноста за синтеза на интрабактерискиот полисахарид.

Во литературата биофилмот (Слика 9.10) се дефинира како незрел или зрел биофилм врз база на:

- содржината на декстранот и леванот и
- бројот и видот на бактериите.



Слика 9.10: Модел за создавање на плакот: 1) На емајлот веднаш се таложи тенок слој гликопротеини и се создава стекната пеликула 2) На пеликулата атхерираат бактерии 3) Најпрво се населуваат Streptococcus mutans (S. oralis, S. gordonii), кои се врзуваат за пеликулата 4) Во оваа фаза има комуникација меѓу клетките и коагрегација 5) Почнува втората фаза на агрегација, во која се создава финалниот плак. Се прикрепуваат анаероби, како Fusobacterium (F), Porphyromonas (PO), Prevotella (PR), Veillonella (V) и Treponema (T).

Незрелиот биофилм е тенка, со голо око невидлива наслојка на забите, која се создава веднаш по миењето на забите (во текот на 24 часа). За него е карактеристично:

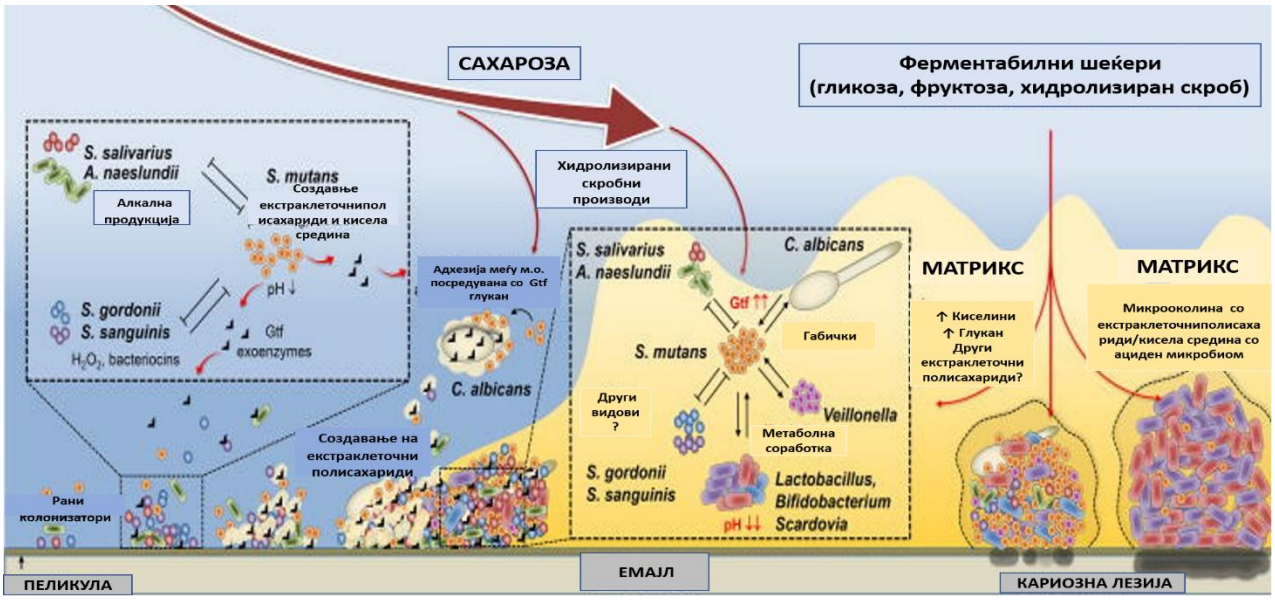
- присуство на мал број бактерии и протеини;
- екстраклеточните полисахариди сѐ уште не почнале да се создаваат;
- тој е тенок и порозен и присутни се многубројни меѓупростори (поради отсуството на декстран и леван) и
- овозможена е дифузија на метаболити од биофилмот во плунката, како и од плунката во биофилмот (поради порозноста).

Во текот на метаболистичката активност на бактериите се ослободуваат разни метаболити (кисели и базни), кои се штетни за емајлот на забот, но и за потпорниот апарат на забот.

Од киселите метаболити најзначајна е млечната киселина (лактат), која претставува производ на анаеробната гликолиза. За сметка на тоа, бактериите добиваат енергија. Во незрел, порозен биофилм, лактатот дифундира од биофилмот во плунката и не доаѓа до негова акумулација во внатрешноста на биофилмот. Во исто време овозможена е и дифузија на плунката во внатрешноста на биофилмот, каде што саливарните бикарбонати дејствуваат алкализирачки. Благодарение на дифузионите карактеристики, во незрелиот биофилм не настанува долготрајно насобирање метаболити ослободени од страна на бактериите. Затоа, pH во биофилмот не се разликува од pH на плунката (6,1-7,8). При овој распон на вредности на pH во биофилмот не доаѓа

до растворање на кристалите на хидроксиапатитот (деминерализација). Критична вредност на pH во биофилмот при која почнува деминерализацијата е 5,5.

Во периодот кога во младиот незрел биофилм бактериите почнуваат да синтетизираат екстраклеточни полисахаради: декстран и леван (4-10 дена од почнувањето на создавањето на биофилмот), се создава зрел биофилм. Освен ова, се зголемува и бројот на бактериите во биофилмот, а се појавуваат и анаеробни микроорганизми. Со појавата и со засилената синтеза на екстраклеточните полисахариди се пополнуваат микропросторите помеѓу бактериите. Поради тоа, зрелиот биофилм е речиси непорозен. Оваа непорозност е причина за намалената можност за дифузија на бактериските штетни метаболити од биофилмот, за попреченото дејство на плакнење на плунката, односно оневозможено е навлегувањето на саливарните бикарбонати во микросредината на биофилмот. Поради сето тоа, во зрелиот непорозен биофилм доаѓа до насобирање бактериски метаболити (базни и кисели), а истовремено значително е намалено пуферското дејство на плунката. Акумулирањето кисели бактериски метаболити, кои предизвикуваат значително и долготрајно намалување на вредноста на pH во биофилмот, е особено штетно за емајлот на забот. Кога pH во зрелиот биофилм ќе ја достигне критичната вредност од 5,5, почнува процесот на растворање на кристалите на хидроксиапатитот на емајлот (деминерализација), односно појава на забен кариес.



Слика 9.11: Биофилмот како средина на антагонистички, синергистички и заеднички интеракции за создавање зрел плак, кој ќе предизвика кариозна лезија

9.1.3. Метаболистичка активност на бактериите во биофилмот

Карактеристично е одвивањето на многубројни, разновидни, интензивни метаболистички процеси во бактерискиот биофилм. Бактериите од биофилмот ги искористуваат енергетските материи потребни за нивниот метаболизам од локалната средина (хетеротрофни микроорганизми). Енергетските материи се биополимери, кои потекнуваат од плунката или од гингивалната течност, но и од хранливите материи што се внесуваат во оралната празнина. Токму хранливите материи претставуваат и најзначаен извор на енергетски материи за бактериите. За да може овие биомолекули да се вклучат во соодветни енергетски процеси преку кои бактериите ја задоволуваат својата потреба за енергија, тие мораат претходно да бидат разградени до нивните основни состојки.

Тоа е овозможено со дејството на специфични ензими, кои потекнуваат од бактериите во биофилмот.

Бактериите во биофилмот имаат голема потреба за јаглехидратни и азотни соединенија и затоа разградувањето на сложените биомолекули е од огромно значење за нивниот опстанок и размножување. Имено, биомолекулите (полисахариди, протеини и липиди) не може да се транспортираат во бактериска средина ниту по пат на дифузија ниту, пак, со активен транспорт.

Бидејќи најзастапени биополимери се полисахаридите и дисахаридите, нивното разградување до основните состојки, моносахариди, има пресудно значење за опстанокот на бактериите во биофилмот. Добиените продукти од оваа разградба, моносахаридите, се вклучуваат во бактериската клетка во биохемиски процеси, при што се ослободува потребната енергија. Од *биополимерите кои имаат јаглехидратна природа*, бактериите се во состојба да ги разградуваат: скробот, хијалуронската киселина, хондроитин сулфатот, како и дисахаридите (малтоза, лактоза и сахароза).

Скробот потекнува од хранливите материи, кои секојдневно се внесуваат во оралната празнина. Под дејство на бактерискиот ензим *β-амилаза* скробот се разградува до малтоза, изомалтоза и малтотриоза. Малтозата внесена со исхраната или добиена при разградба на скробот се разградува под дејство на бактерискиот ензим *малтаза* до молекули на гликоза.

Сахарозата внесена со исхраната се разградува со каталитичкото дејство на бактерискиот ензим *сахараза* до молекули на гликоза и на фруктоза.

Лактозата, која исто така се внесува со исхраната, се разградува под дејство на бактерискиот ензим *лактаза* до молекули на гликоза и галактоза.

Значајна составна компонента на меките орални ткива (гингивата) е хијалуронската киселина, која влегува во составот на протеогликаните, кои во меките ткива имаат врзувачка улога. Хијалуронската киселина се разградува под дејство на бактерискиот ензим *хијалуронидаза* до своите основни составни компоненти. Под дејство на хијалуронидазата се разградуваат структурните биохемиски компоненти на гингивата, што предизвикува појава на пародонтопатија.

Хондроитин сулфатот е структурна компонента на цврстите ткива, пред сè, на коските и на ‘рскавиците. Некои бактерии во биофилмот лачат ензим *хондроитин сулфатаза*, кој го разградува хондроитин сулфатот до неговите основни состојки. Со разградбата на оваа структурна компонента на алвеоларната коска настанува нејзина деструкција и ресорпција. Вакви процеси се карактеристични за заболувањето пародонтопатија.

За да може моносахаридите добиени при разградба на биополимерите со јаглехидратна природа да бидат искористени за добивање енергија, претходно мораат да се транспортираат во бактериската клетка. Најважни начини на транспорт на простите шеќери во бактеријата се:

- специфичен, со фосфоенолпируват посредуван систем или т.н. фосфотрансеразен транспортен систем (PEP-PTS);
- неспецифични транспортни системи за разни шеќери и
- глукозо-пермеазен транспортен систем.

Најзначаен транспортен систем е со фосфоенолпируват посредуван систем или т.н. PEP-PTS. Тој претставува високоспецифичен транспортен систем на моносахаридите во бактеријата и е

специфичен за транспортот на гликоза во бактериската клетка. Неспецифичниот транспортен систем е во состојба да транспортира разни шеќери, но се вклучува во транспортот на крајните продукти на разградба на полисахаридите во вонбактериска средина во услови кога на бактериската клетка ѝ недостигаат шеќери за добивање енергија. Кога во бактериската средина на биофилмот има висока концентрација на шеќери, активноста на транспортниот систем PEP-PTS е намалена. Тогаш шеќерите се транспортираат во внатрешноста на бактериите со помош на ATP-зависниот систем со учество на ензимот *глукозо-пермеаза*. Во такви услови бактериската клетка се стреми да синтетизира гликоген, со оглед на тоа дека поседува вишок шеќери.

Кога шеќерите (моносахаридите) ќе бидат транспортирани во бактериската клетка, тие понатаму се искористуваат за разни катаболички или анаболички процеси во зависност од метаболистичките потреби на бактериите во биофилмот.

Под дејство на специфични бактериски ензими *протеините* се разградуваат до аминокиселини. Аминокиселините се вклучуваат во соодветни катаболички или анаболички процеси. Протеините, кои може да бидат подложени на бактериска разградба, потекнуваат од плунката, од внесената храна или претставуваат структурни протеини на меките и цврстите ткива на потпорниот апарат на забот. Со разградување на структурни протеини на меките и цврстите ткива на потпорниот апарат на забот доаѓа до деструкција на гингивата, на периодонталните влакна и на алвеоларната коска. Тоа се патолошки процеси, кои се одвиваат во текот на пародонталните заболувања. Од структурните протеини на оралните ткива најзначајни се оние што спаѓаат во групата потпорни белковини. Тоа се колагенот и еластинот. Колагенот е потпорен протеин присутен во гингивата, дентинот, цементот, алвеоларната коска и во периодонталните влакна. Бактерискиот ензим, кој е во состојба да го разгради колагенот, се нарекува *колагеназа*. Еластинот е протеин присутен во меките орални ткива и се разградува под дејство на бактерискиот ензим еластаза. Бактериските ензими, пак, кои ги разградуваат протеините од плунката или внесените со исхраната, припаѓаат на групата *протеази*.

Липидите и фосфолипидите, кои влегуваат во состав на клеточната мембрана, може да се разградат под дејство на бактериските ензими *липази* и *фосфолипази* до нивните основни составни компоненти.

Бактериите од биофилмот, според нивните метаболистички карактеристики, се поделени во две групи:

1. Бактерии што разградуваат азотни соединенија (протеини), познати како протеолитички бактерии;
2. Бактерии што разградуваат јаглехидрати, се нарекуваат сахаролитички бактерии.

Протеолитичките бактерии, со разградба на азотните соединенија, ослободуваат базни метаболити (базни аминокиселини, амонијак, токсични амини) во микросредината на биофилмот. Ова ослободување базни метаболити ќе причини зголемување на вредноста на pH во биофилмот. Ваквата промена нема штетни последици за забот, туку штетните последици се однесуваат на пародонталните ткива. Сахаролитичките бактерии, кои ги разградуваат шеќерите, ослободуваат кисели метаболити (лактат и други органски киселини). Насобирањето на овие кисели метаболити во биофилмот предизвикува намалување на pH-вредноста во самиот биофилм, што може да предизвика деминерализација на емајлот на забот.

Биохемиски процеси на бактериите во биофилмот

Бактериските биофилмови претставуваат сложени заедници во кои се одвиваат голем број разновидни метаболистички процеси. Тоа се главно катаболистички процеси за да се ослободи енергија, но и процеси на синтеза на нови органски соединенија, кои им се потребни на бактериите. Овие процеси се многу слични на метаболистичките процеси, кои се одвиваат во клетките на човекот. Најзначајни метаболистички процеси што се одвиваат во бактериската клетка се:

1. Синтеза и разградба на гликогенот (гликогеногенеза и гликогенолиза);
2. Разградба на гликозата (гликолиза);
3. Циклус на три карбонски киселини;
4. Оксидативна фосфорилација;
5. Хексозомонофосфатен пат;
6. Липогенеза;
7. Катаболизам на уреа;
8. Катаболизам на аминокиселини;
9. Синтеза на токсични амини;
10. Синтеза на аминокиселини;
11. Синтеза на пурини и пиримидини;
12. Синтеза на протеини.

1. Синтеза и разградба на гликогенот (гликогеногенеза и гликогенолиза)

Процесите на гликогенолиза и гликогеногенеза се два антагонистички процеса. При првиот процес гликогенот се разградува на онолку молекули на глукозо-1-фосфат колку што е потребно да се задоволат енергетските потреби на бактериите. При гликогеногенеза се зголемува масата на гликогенот со вградување нови молекули на гликоза во него. За да може овие антагонистички процеси да се одвиваат брзо и ефикасно, секогаш кога почнува едниот процес, ензимите потребни за другиот се блокираат и обратно.

Гликогенот претставува депо на гликоза во бактериските клетки, каков што е и гликогенот во човековите клетки. Во услови кога на бактериската клетка ѝ недостига гликоза како основен извор на енергија, гликогенот се разградува со процесот на гликогенолиза. Притоа бактеријата ендогено се снабдува со гликоза. Процесот на *гликогенолиза* во бактериите се одигрува на многу сличен начин како и гликогенолизата во мускулното ткиво на човекот. Бактериските ензими што се вклучени во овој процес се идентични со ензимите, кои го регулираат процесот на гликогенолиза кај човекот. Тоа се: *гликоген фосфорилаза, фосфогликомутаза, трисахарид трансфераза и ензимот на израмнување*. Во бактериската клетка, како и во мускулните клетки, не е присутен ензимот *глукозо-6-фосфатаза*. Поради тоа, добиените молекули на глукозо-6-фосфат се вклучуваат во процесот на гликолиза и понатаму се разградуваат до млечна киселина.

Кога ќе се потрошат сите резерви на интраклеточниот бактериски гликоген, а бактеријата и понатаму има потреба од гликоза, се разградува екстраклеточниот полисахарид леван. Леванот под дејство на бактерискиот ензим *леваназа* се разградува до повеќе молекули на фруктоза. Ослободената фруктоза се користи како извор на енергија.

Кога во бактерискиот биофилм има изобилство гликоза, почнува процесот на обновување и складирање гликоген во бактериската клетка, односно почнува процесот на *гликогеногенеза.* И овој биохемиски процес е многу сличен со истоимениот процес што се случува во човековите клетки.

2. *Катаболизам на гликоза (гликолиза)*

Гликолизата претставува основен катаболистички процес со кој се разградува гликозата, но и другите моносахариди, а сè со цел добивање енергија потребна на бактериската клетка во биофилмот. Бактериите во биофилмот ја разградуваат гликозата на два начина: оксидативен (аеробен) начин и ферментативен (анаеробен) начин. Двата начина на разградба на гликозата се одвиваат според метаболистичките процеси, кои се разликуваат во текот на гликолизата според механизмот на продукција на АТР и според крајните метаболистички продукти. Меѓутоа, првата фаза од разградбата на гликозата е идентична и за двата начина на гликолиза. Во првата фаза гликозата се разградува на две молекули пируват. Понатамошната метаболистичка судбина на пируватот зависи од типот на бактериите.

Оксидативниот метаболизам на гликозата се одвива кај анаеробните и факултативно анаеробните бактерии. Пируватот, кој е добиен при првата фаза на гликолиза, се преведува во ацетил-КоА. Создадениот ацетил-КоА се вклучува во циклусот на трикарбонските киселини и во потполност се разградува на CO_2 и H_2O. Во циклусот на трикарбонските киселини (Кребсов циклус или циклус на лимонска киселина) се создаваат редуцирани коензими NADH + H^+ $FADH_2$ кои се реоксидираат (оддавајќи ги протоните и електроните) преку респираторниот синџир до O_2. Респираторниот синџир се наоѓа во бактериската цитоплазматска мембрана (бактериите не поседуваат митохондрии). Крајниот акцептор на протоните и електроните, кои се одземаат од органскиот супстрат, е молекуларниот кислород. Притоа АТР се синтетизира по пат на оксидативна фосфорилација.

Кај бактериите што се облигатни анаероби се одвива другиот начин на разградба на шеќерите и тоа по пат на *ферментативна метаболиза*. Кај овој тип бактерии шеќерите се разградуваат до органски молекули со мала молекулска маса, какви што се некои органски киселини и алкохоли. При овој метаболистички процес не е вклучен респираторниот синџир, а кислородот не е краен акцептор на протоните и електроните одземени при оксидацијата на органскиот супстрат. Притоа енергијата (АТР) се добива единствено со фосфорилација на ниво на супстратот. Поради тоа, кај анаеробните бактерии во биофилмот гликолизата завршува со продукција на лактат. Лактатот се ослободува во вонбактериска средина, односно во микросредината на биофилмот. Доколку постојат услови за поголема акумулација на лактатот во биофилмот, тоа ќе предизвика значајно намалување на pH-вредноста во биофилмот и ќе претставува предуслов за деминерализација. Докажано е дека флуорот кога локално ќе се аплицира на забот, може да ги инхибира гликолитичките процеси во бактериите во биофилмот на начин што инхибиторно дејствува на ензимот *енолаза,* кој се вклучува во гликолизата. Со инхибирање на гликолизата се попречува ослободувањето лактат, а со тоа се попречува намалувањето на вредноста на pH во биофилмот. На тој начин флуорот ја оневозможува деминерализацијата на емајлот на забот во кисела средина. Токму на ова, меѓу другото, се базира превентивното дејство на флуорот во појавата на забниот кариес.

Процесот на анаеробната гликолиза во бактериската клетка е идентичен со гликолизата во човековите клетки.

Некои бактерии во биофилмот (Clostridium, Veillonella) го продолжуваат катаболистичкиот процес на гликозата разградувајќи го лактатот до ацетат, бутерит и пропионат.

Микроорганизмот Veillonella нема сопствени ензими за катаболизмот на гликозата. Таа го користи лактатот добиен при гликолизата од страна на Streptococcus и притоа се добиваат ацетат и пропионат. Бидејќи ацетатот и пропионатот се послаби киселини во споредба со лактатот,

Veillonella ги зголемува вредностите на локалната pH. Овој микроорганизам има локално пуферско дејство во денталниот плак.

3. *Липогенеза*

Липогенезата е процес на синтеза на липиди. Бактериите во биофилмот, исто како и сите други клетки, во клеточната мембрана содржат липиди и затоа имаат потреба да синтетизираат сложени органски соединенија од типот на липиди. Липидите, односно триглицеридите, се синтетизираат од глицерол и од масни киселини.

Катаболизам на уреа

Уреата е краен производ на разградувањето на протеините, односно на аминокиселините во човековиот организам. Од крвта уреата пристигнува во плунката, а од плунката таа се транспортира во денталниот плак. Исто така, уреата во биофилмот може да се добие при метаболистичките процеси (катаболизам на аргининот). Бактерискиот ензим, кој има можност да ја разградува уреата, се нарекува *уреаза*. Овој ензим ја разградува уреата на две молекули амонијак (NH_3) и еден молекул CO_2.

$$\begin{array}{l} NH_2 \\ | \\ C{=}O + H_2O \xrightarrow{\textit{Уреаза}} 2NH_3 + CO_2 \\ | \\ NH_2 \end{array}$$

Добиениот производ дејствува силно алкално бидејќи двете молекули амонијак во воден раствор даваат база амониум хидроксид (NH_4OH).

$$2NH_3 + 2H_2O \longrightarrow 2HN_4OH$$

Ослободениот CO_2 не ја нарушува алкалната средина бидејќи само еден мал дел од него реагира со вода градејќи слаба јаглеродна киселина.

$$CO_2 + 2H_2O \longrightarrow H_2CO_3$$

Поради тоа, разградбата на уреата од страна на бактериите во биофилмот предизвикува алкализација на микросредината на биофилмот. Ослободениот амонијак при разградба на уреата може да се користи и за синтеза на аминокиселини, кои им се потребни на бактериите.

4. *Синтеза на аминокиселини*

Бактериите во биофилмот поседуваат ензимски системи за синтеза на аминокиселини. Овој вид метаболистичка активност е карактеристичен за бактериите што ги метаболизираат азотните соединенија. За синтезата на аминокиселините потребни се соодветни α-кетокиселини и амонијак. α-кетокиселините се создаваат од страна на бактериите што ги катаболизираат шеќерите и ги исфрлаат кетокиселините како непотребни крајни метаболити во микросредината на биофилмот. Ваквите кетокиселини ги преземаат другите бактерии во биофилмот и ги искористуваат за синтеза на аминокиселини. Со воведување на амонијакот во кетокиселината се синтетизира соодветната аминокиселина. Типичен пример за оваа метаболистичка активност е воведувањето амонијак во α-кетоглутарната киселина. Така, со помош на редуктивна амонијација се отстранува силна

кетокиселина и се добива нова аминокиселина потребна за понатамошниот метаболизам на одделни микроорганизми во денталниот плак.

5. *Синтеза на токсични амини*

Синтезата на токсични амини е метаболистичка активност што се одвива главно во биофилмот, кој содржи бактерии што ги разградуваат азотните материи, односно протеините. Овие бактерии поседуваат специфични ензими *протеинази,* кои ги разградуваат протеините до аминокиселини. Протеините што се разградуваат под дејство на бактериските ензими имаат разно потекло. Тие потекнуваат од плунката, од гингивалната течност, но и од заостанатите честички на храна во оралната празнина. Со разградба на протеините се ослободуваат разни аминокиселини, а од особено значење се базните аминокиселини орнитин, цитрулин, аргинин и лизин. Нивното ослободување во биофилмот предизвикува алкализација или зголемување на вредноста на pH на биофилмот. Со понатамошен катаболизам на овие базни аминокиселини, односно со нивна декарбоксилација, се добиваат уште поалкални производи во денталниот плак. Тие производи се наречени токсични амини (путресцин, кадаверин и агматин), кои предизвикуваат уште поизразено покачување на вредноста на pH на биофилмот. Токсичните амини имаат штетно дејство врз потпорниот апарат на забот.

9.2. ПРОМЕНИ НА pH ВО МИКРОСРЕДИНАТА НА БИОФИЛМОТ

Осцилирањата и промените на ацидобазната рамнотежа во микросредината на биофилмот имаат сериозно влијание врз оралната хомеостаза и во појавата на двете најчести орални заболувања - пародонтопатијата и кариесот. Несомнено анализата на промените на електрохемиската реакција во плакот овозможува да се расветли биохемиската основа на етиопатогенетските случувања кај овие орални заболувања. Во однос на промената на pH на плакот, денес постојат два концепта, и тоа: класичниот и концептот базиран на метаболистичките продукти во биофилмот.

9.2.1. Класичен концепт на промена на pH во биофилмот

Објаснувањето на промените во микросредината на биофилмот се базира на фазите на создавање на биофилмот и на видот на бактериите што преовладуваат во него според класичниот концепт. Концептот се темели на ставот дека вредноста на електрохемиската реакција или pH во биофилмот зависи од два фактора:

1. Зрелоста на биофилмот, односно дали биофилмот е зрел или незрел?

2. Доминација на метаболистичките процеси во него, односно дали во биофилмот преовладува катаболизам на азотни соединенија или катаболизам на јаглехидрати?

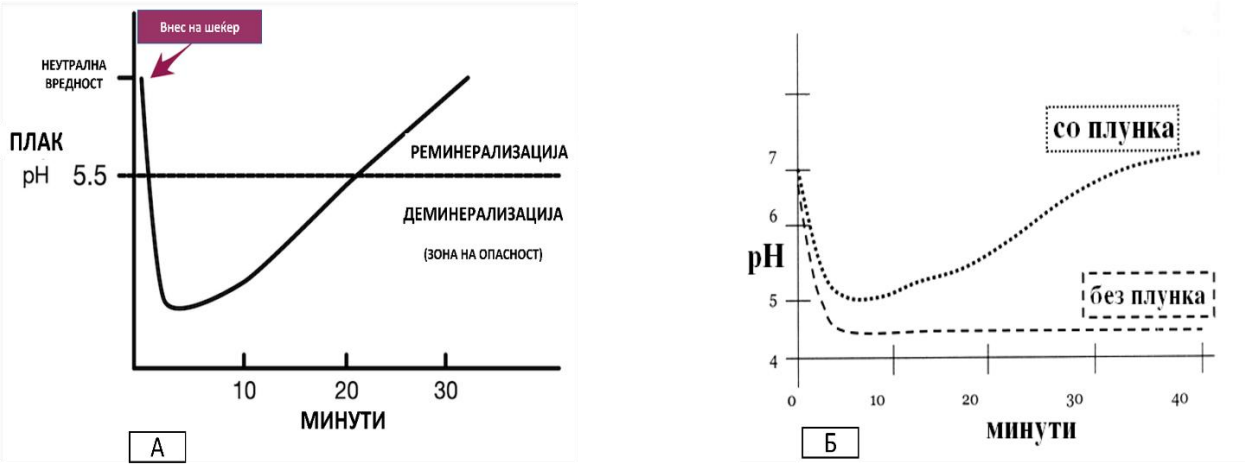
Незрел биофилм

Непосредно по четкањето на забите се создава тенка порозна наслојка на забите, која се нарекува незрел биофилм. Тој се одликува со следните карактеристики:

- присуство на мал број бактерии;
- мало присуство на протеини и отсуство на екстраклеточни полисахариди, декстран и леван;
- присуство на микропростори помеѓу бактериите во биофилмот и
- порозност на биофилмот и силно изразени дифузиони способности.

Кога бактериите во биофилмот доминантно ги разградуваат јаглехидратите, како крајни продукти се ослободуваат разни кисели метаболити, пред сè, тоа е лактатот, но и други кетокиселини. Овие кисели метаболити, кои се потенцијално штетни, лесно дифундираат од микросредината на биофилмот во плунката. Во исто време порозноста на овој биофилм овозможува дифузија на саливарните бикарбонати од плунката во микросредината на биофилмот, кои со своето пуферско дејство може да ја алкализираат средината во биофилмот. Токму затоа не доаѓа до значајна промена на pH во незрелиот биофилм и покрај ослободувањето кисели метаболити во него во споредба со pH на плунката. Доколку сепак pH-вредноста во биофилмот се намали поради ослободување кисели метаболити, плунката со своето дејство на плакнење и со саливарните бикарбонати релативно бргу ќе ја неутрализира киселата средина. На тој начин ќе се балансира и поправи pH-вредноста во биофилмот.

Со експериментален модел докажано е дека pH во биофилмот по плакнење на забите со 10 % раствор на гликоза се намалува во првите 5-20 минути поради бактериското разградување на гликозата и ослободувањето на лактатот. До корекција на оваа намалена pH-вредност доаѓа по пат на постепено зголемување за период од 30 до 60 минути по апликација на гликозата поради алкализирачкото дејство на саливарните бикарбонати. Графиконот што ги покажува овие осцилации на вредноста на pH во биофилмот е наречен Стефанова крива (Слика 9.12). Ако, пак, се спречи протокот на плунката во оралната средина, ниските вредности на pH во биофилмот се задржуваат значително подолго.



Слика 9.12: Промени на pH во биофилмот по плакнење на забите со 10 % раствор на гликоза (А), со и без присуство на плунката во оралната средина (Б)

Кога во биофилмот доминира катаболизмот на азотни материи, се ослободуваат базни метаболити, какви што се базните аминокиселини, амонијакот и токсичните амини. Во незрелиот порозен биофилм овие базни метаболити не се наталожуваат, туку дифундираат во плунката, а во исто време доаѓа до дифузија на фосфатниот пуфер од плунката во биофилмот. Ова е причина поради која вредноста на pH во биофилмот не се зголемува значително во споредба со вредноста на pH во плунката. Доколку, пак, дојде до зголемување на pH-вредноста во биофилмот, настанатата промена е краткотрајна.

Зрел биофилм

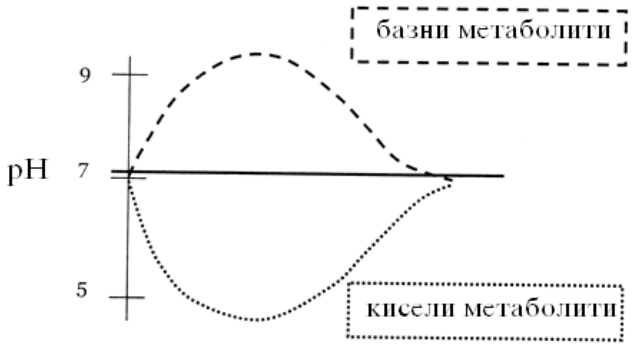
Со создавањето екстраклеточни полисахариди во незрелиот биофилм тој се трансформира во зрел биофилм. Овие полисахариди:

- ги пополнуваат микропросторите помеѓу бактериите;
- дејствуваат цементирачки;
- го зголемуваат волуменот на наслојките на биофилмот и
- го прават зрелиот биофилм непорозен и со минимални дифузиони способности.

Веќе споменавме дека катаболизмот на јаглехидратите финализира со кисели метаболити (лактат и други кетокиселини), кои не може да дифундираат во плунката, а во исто време не е можна ниту дифузијата на саливарните бикарбонати во биофилмот. Поради тие причини, во зрелиот биофилм доаѓа до таложење кисели метаболити што ќе услови значително и долготрајно намалување на вредноста на pH во биофилмот. Вредноста на pH во зрелиот биофилм може да ја достигне вредноста 5.

Кога во зрелиот биофилм преовладува катаболизмот на азотни соединенија, се ослободуваат базни метаболити (базни аминокиселини, амонијак и токсични амини), кои поради намалените дифузиони способности се наталожуваат во микросредината на биофилмот. Поради ова, доаѓа до значително зголемување на pH-вредноста (до 9) во зрелиот биофилм. Оваа зголемена вредност на pH поволно влијае врз емајлот на забот, но штетно влијае на гингивата.

Промените на електрохемиските вредности се значително поголеми во зрелиот биофилм во споредба со промените што се случуваат во незрелиот биофилм. Вредностите на pH во биофилмот се движат во границите од 5 до 9. Намалувањето или зголемувањето на вредноста на pH во биофилмот секако зависи од тоа кои метаболити на бактериите се доминантно присутни (кисели или базни) (Слика 9.13).



Слика 9.13: Промени на pH во зрелиот биофилм во зависност од метаболистичките активности на бактериите

9.2.2. Концепт на промена на pH во биофилмот базиран на составот на неговите метаболистички продукти

Овој нов концепт не го негира класичниот концепт и неговите постулати. Всушност, тој го допрецизира и подетално го објаснува влијанието на разни метаболистички продукти во денталниот биофилм врз промената на електрохемиската реакција во него. Појдовна точка во

објаснувањето на варијациите на pH во биофилмот (намалување или зголемување) е присуството на разни метаболистички продукти во самиот биофилм.

Кога се разгледува промената на pH-вредноста на биофилмот (плакот), се употребуваат два различни поима за плакот во зависност од времето поминато по последната консумација на храна богата со јаглени хидрати. Поимот заситен плак се однесува на плак што е присутен на забите 2-2,5 часа по земање храна богата со јаглехидрати. Плакот што е присутен на забите 8-12 часа по јадење храна богата со јаглехидрати се нарекува незаситен плак. pH-вредноста на заситениот плак се движи во распон од 6 до 7, а распонот на pH на незаситениот плак е од 7 до 8.

Намалување на pH-вредноста на плакот

Два значајни фактора што влијаат на намалување на pH-вредноста на плакот се:

- присуство на јаглехидрати, особено сахароза и
- нискиот пуферски капацитет на нестимулираната плунка.

Намалувањето на pH-вредноста на биофилмот се должи на поголемо производство, пред сè, на млечна киселина (лактат). Напоредно со зголемување на лактатот во плакот се намалува количеството ацетат и пропионат, кои од плакот дифундираат во плунката. Овие случувања влијаат врз промената на pH во средината на плакот поради тоа што:

1. Киселините што имаат повисоки вредности на pK имаат подобар пуферски капацитет;
2. Ацетатот и пропионатот имаат многу повисока pK од лактатот (односно имаат подобар пуферски капацитет);
3. Се зголемува количеството лактат, кој има ниска вредност на pK (односно има послаб пуферски капацитет).

Киселините што се со повисоки вредности на pK имаат подобар пуферски капацитет бидејќи ги апсорбираат водородните јони, кои се ослободуваат со дисоцијација на киселините што се со ниски pK-вредности. Поради тоа, преминувањето на ацетатот (кој има подобар пуферски капацитет) од денталниот плак во плунката дополнително предизвикува намалување на pH во средината на плакот. Како што се намалува вредноста на pH на плакот, така се намалува и концентрацијата на аминокиселините и на амонијакот во плакот. Намалувањето на нивната концентрација се должи и на користење на азотните соединенија за анаболистички процеси на бактериите.

Зголемување на вредностите на pH на плакот*:* Факторите што беа споменати претходно влијаат и врз зголемувањето на pH-вредноста во биофилмот. Амонијакот е високоалкално соединение и може да ги неутрализира киселините во биофилмот. Ова соединение се создава со разградба на уреата и со деаминација на аминокиселините во плакот. Други базни соединенија во биофилмот се разни амини, кои се добиваат со декарбоксилација на аминокиселините во биофилмот.

Глутаминската киселина е доминантна аминокиселина во плакот и многу е значајна бидејќи претставува аминодонор за синтеза на многу аминокиселини од други органски киселини (кетокиселини) во плакот. На тој начин се неутрализираат јаките органски киселини и се зголемува pH-вредноста на плакот. Делта-аминовалеријанската киселина, која е присутна во плакот, а се

добива од аминокиселината пролин, е значајна за зголемување на pH-вредноста во плакот. Тоа е овозможено затоа што за нејзино создавање е потребно да се разгради лактатот.

Зголемувањето на pH-вредноста исто така може да се должи и поради присуството на бактеријата Veillonela, која го продолжува метаболирањето на лактатот до ацетат и бутерит, киселини кои се послаби од лактатот.

10 10. БИОФИЛМОТ И ОРАЛНАТА ХОМЕОСТАЗА

10.1. ШТЕТНИТЕ ЕФЕКТИ НА БИОФИЛМОТ ВРЗ ПАРОДОНТАЛНИТЕ ТКИВА

10.2. ШТЕТНИТЕ ЕФЕКТИ НА БИОФИЛМОТ ВРЗ ЦВРСТИТЕ ЗАБНИ СУПСТАНЦИИ

10.2.1. Калциумови соли во денталниот плак и нивното значење за процесите на деминерализација и реминерализација на забите

10.3. МЕРКИ НА ПРЕВЕНЦИЈА НА ШТЕТНИТЕ ЕФЕКТИ НА БИОФИЛМОТ

10.3.1. Метаболизам на флуор

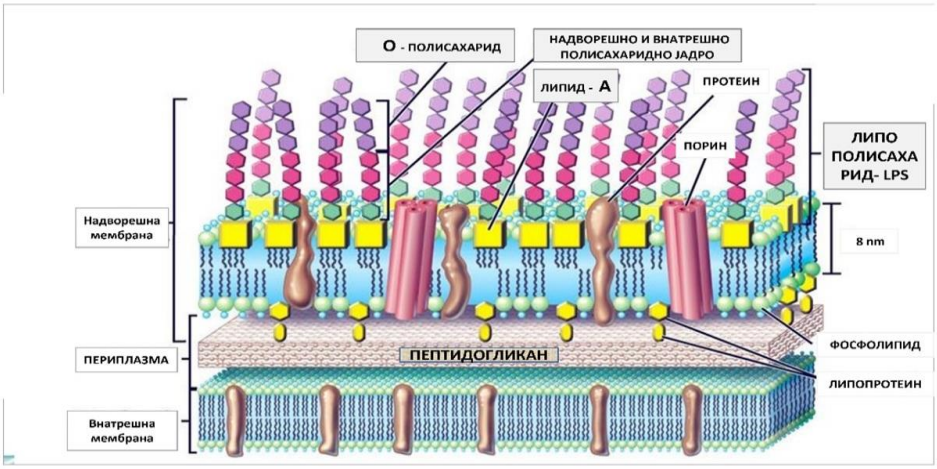
10.1. ШТЕТНИТЕ ЕФЕКТИ НА БИОФИЛМОТ ВРЗ ПАРОДОНТАЛНИТЕ ТКИВА

Биофилмот е специфичен екосистем во чија микросредина се одвиваат многубројни, разновидни метаболистички процеси, при што се ослободува мноштво штетни метаболити. Тие може да имаат силно штетно дејство како врз емајлот на забот (деминерализација) така и на гингивата, периодонталните влакна, цементот и на алвеоларната коска. Бактериските ензими и токсини со својот патоген потенцијал може да ги оштетат и разградат забнопотпорните ткива и да предизвикаат пародонтопатија. Можеме да заклучиме дека биофилмот ја нарушува оралната хомеостаза поради тоа што бактериите од биофилмот предизвикуваат оштетување на емајлот на забот и на потпорните ткива на забот.

Токму бактерискиот биофилм е основен причинител на заболувањата на потпорниот апарат на забот, кои се најраспространети заболувања кај човекот. Особено значајно во овие разградувачки процеси е дејството на хидролитичките ензими ослободени од плакот. Тие ги разградуваат структурните компоненти од кои се создадени меките и цврстите орални ткива. Такви ензими се хијалуронидаза и хондроитин-сулфатаза, кои учествуваат во разградбата на хијалуронската киселина и на хондроитин-сулфатот, значајни структурни молекули на оралните ткива. Разградбата на структурните протеини колаген и еластин, кои се многу значајни за забнопотпорните ткива, се одвива под дејство на бактериските ензими колагеназа и еластаза.

Во биофилмот бактериите ослободуваат и други штетни материи, како што се ендотоксините или липополисахаридите (Слика 10.1). Ендотоксините се составни компоненти на надворешната мембрана на некои бактерии во биофилмот. Во структурата на ендотоксинот се наоѓаат три компоненти:

- О-полисахариден синџир;
- надворешно и внатрешно полисахаридно јадро и
- хидрофобен липид А.



Слика 10.1: Шематски приказ на површинските структури на клеточниот ѕид на грам-негативните бактерии (ендотоксин)

Токсичен дел од молекулот на ендотоксинот е хидрофобниот липид А. Ендотоксинот (наречен и модулин) предизвикува ослободување проинфламаторни медијатори (цитокини) од леукоцитите. Особено значајни цитокини се: интерлеукин 1, простагландин Е2, тумор-некрозис-фактор (TNF). Се смета дека овие медијатори (цитокини) се најодговорни за деструктивните процеси во ткивата на пародонтот, а особено за ресорпцијата на алвеоларната коска.

Во разградба на ткивните протеини на пародонтот (колаген, еластин, гелатин) учествува и ензимот матриксна металопротеиназа (ММР). По ослободувањето, овој ензим е во неактивна форма во која нема влијание врз ткивата. Со ензимското одвојување на дел од полипептидниот синџир (парцијална протеолиза) ММР поминува во својот активен облик и ги разградува екстраклеточните протеини на ткивото на пародонтот. Процесот на активација се одигрува под дејство на ензим сличен на химотрипсинот, кој потекнува од бактериите на биофилмот.

Штетно дејство врз пародонтот, особено врз гингивата, имаат крајните продукти на метаболизмот на протеолитичките бактерии, амонијакот и токсичните амини.

10.2. ШТЕТНИТЕ ЕФЕКТИ НА БИОФИЛМОТ ВРЗ ЦВРСТИТЕ ЗАБНИ СУПСТАНЦИИ

Метаболистичката динамика во денталниот плак има силно влијание врз оралната хомеостаза влијаејќи особено силно врз емајлот на забот, како и на забнопотпорните структури. Многу значајно е влијанието на плак-метаболистичката активности врз гингивата и другите ткива на пародонталниот комплекс, а во случаи на веќе заболени пародонтални ткива, овие влијанија се силни и ја засегаат и алвеоларната коска.

10.2.1. Калциумови соли во денталниот плак и нивното значење во процесите на деминерализација и реминерализација на забите

Најекспонирано цврсто забно ткиво е емајлот, кој доаѓа и прв во контакт со продуктите од плакот и затоа е и прво ткиво што ќе биде подложено на штетното влијание на метаболистичките продукти од плакот.

Во биохемискиот состав на емајлот преовладува неорганската содржина, а водечка компонента на неорганската содржина е калциумот. Како резултат на силната метаболистичка активност во плакот, се генерираат и се ослободуваат кисели продукти на плакот (лактат, ацетат, пропионат и бутерит), што ќе ја промени локалната pH-вредност во насока на киселост. Создадената локална нагласена киселост (особено доколку pH се намали под 5,5) има негативно влијание врз емајлот бидејќи предизвикува растворање на калциумовите соли, или поконкретно, на кристалите на хидроксиапатитот. На тој начин се овозможува почнување на забниот кариес. Калциум фосфатот е основно соединение на неорганскиот дел на емајлот, како и на другите цврсти ткива во организмот, кое може да се сретне во повеќе облици. Неговите својства се во директна зависност од соодносот Ca/P, што е прикажано табеларно (Табела 10.1).

Име на солта	Формула	Ca/P количник
Фосфорна киселина	H_3PO_4	**0**
Монокалциумфосфат	$Ca(H_2PO_4)_2$	**0,50**
Дикалциумфосфат	$CaHPO_4$	**1,00**
Октакалциумфосфат	$Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot H_20$	**1,33**
Трикалциумфосфат	$Ca_3(PO_4)_2$	**1,50**
Хидроксиапатит	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	**1,66**
Алкален калциумфосфат	$(Ca_2PO_4OH) \cdot H_20$	**2,00**

Табела 10.1: Сооднос на калциумот и на фосфорот кај одделни соли на калциум фосфат

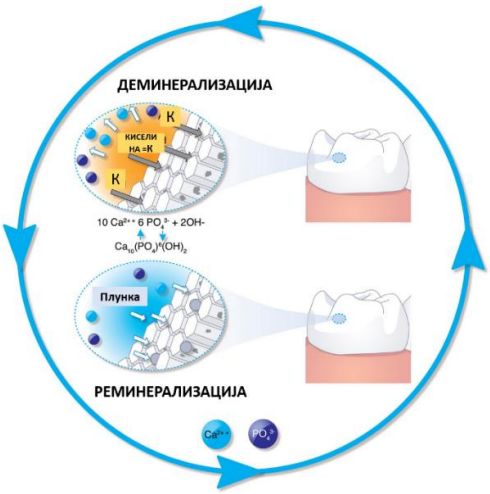
Карактеристиките на калциумовите соли зависат од:

- соодносот на калциумот и на фосфорот и
- pH на средината во која се наоѓа соодветната сол.

Доколку на која било сол на калциум фосфат дејствува некоја киселина, ќе дојде до растворање на солта, при што се создава друг вид сол со помал количник на Ca и PO_4 поради губиток на калциумовиот јон, кој преминува во околната средина. Со ова се зголемува растворливоста на соодветната сол.

Ако, пак, на одредена сол дејствува база, се добива нов облик на сол, која се карактеризира со намалена растоворливост. Вака создадената сол на калциум фосфат (под дејство на база) има поголем количник Ca/P бидејќи базата предизвикува ослободување и губење на фосфатните јони.

Од сите досега изнесени податоци може да заклучиме дека pH на плакот ги регулира составот и природата на соодветната сол, односно нејзините основни својства. За стоматологијата од најголема важност е однесувањето на хидроксиапатитот, најзначајната компонента во минералната содржина на цврстите ткива (Слика 10.2).



Слика 10.2 Шематски приказ на деминерализација и реминерализација во емајлот

Во коските метаболистичката активност на остеобластите е соодветно регулирана и контролирана. Вредностите на електрохемиската реакција во коскеното ткиво варираат во дијапазон од 6,5 до 7,5. Но, тоа не важи и за емајлот, кој е во непосредна близина на денталниот плак. Метаболистичката активност на плакот не е толку успешно регулирана и контролирана, па поради тоа, вредноста на pH на плакот има големи осцилации, од 5 до 9, а некогаш и поголеми.

Со намалувањето на локалната pH-вредност на плакот доаѓа до промени во хидроксиапатитот. Поради дејство на киселите метаболистички продукти, хидроксиапатитот губи соодветен број јони на калциум, со што се создава дикалциумфосфат, кој претставува сол со значително изменет и неповолен сооднос на калциум и фосфор:

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 8H \rightarrow 6\ CaHPO_4 + 2H_2O + 4Ca$$

Создадениот дикалциумфосфат се карактеризира со стабилност и нерастворливост во услови на неутрална pH средина. Меѓутоа, оваа сол има тенденција на постојана дисоцијација во услови дури и на сосема мала киселост поради што настанува губење на калциумови јони и практично губење на целата минерална содржина:

$$CaHPO_4 + H \rightarrow Ca + H_2PO_4$$

Почетната разградба на хидроксиапатитот и неговото преминување во сол на дикалциумфосфат може привремено да има и заштитно дејство. Станува збор за $CaHPO_4$, сол со слаба растворливост во неутрална средина, која го прекрива хидроксиапатитот во подлабоките слоеви. Но, мора да се нагласи дека ова е само привремено дејство на дикалциумфосфатот бидејќи неговата заштита се манифестира само во услови на потполно отстранување на денталниот плак. Повторното создавање плак, дури и во мало количество, бргу ќе потврди дека пределот во кој е создаден дикалциумфосфатот е место на помала отпорност.

Всушност, и незрелиот плак, во кој нема екстраклеточни полисахариди, а има голема дифузиона способност за метаболитите на плакот, како и за саливарните бикарбонати, може да доведе до дисоцијација на $CaHPO_4$ и да предизвика натамошно губење на овој заштитен слој. По потполното губење на $CaHPO_4$, хидроксиапатитот во подлабоките слоеви станува изложен на нови оштетувања.

Но, во денталниот плак при одредени услови се ослободуваат и базни метаболити. Во пределот во кој хидроксиапатитот делумно е претворен во дикалциумфосфат, се создаваат услови за повторно создавање хидроксиапатит токму поради дејството на алкалните (базните) метаболити. Во текот на овие процеси доаѓа до ослободување и губење на дел од фосфатните јони според следната реакција:

$$10CaHPO_4 + 8OH \rightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 4HPO_4 + 6H_20$$

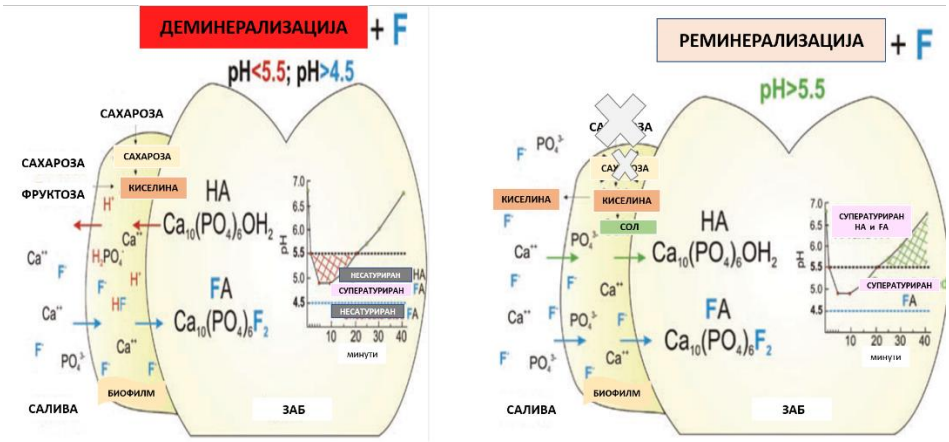
Молекулот на хидроксиапатитот е изградена од 18 јони, и тоа: $10Ca + 6PO_4 + 2OH$, што значи потребно е сите овие јони да се најдат на едно место заедно во соодносот што е наведен за да почне процесот на кристализација. Но, ова многу тешко може да се очекува да се случи и дека на овој начин ќе се обнови процесот на создавање на хидроксиапатит во поголема мера. Специфичните, деликатни, комплексни и крајно неповолни услови на микросредината на денталниот плак го прават ова многу тешко изводливо во реалноста.

Во текот на созревањето и развојот, кристализацијата на емајлот, на дентинот, на цементот, и на нормалното коскено ткиво е овозможена поради константните услови што владеат во средината

во која се одвива кристализацијата. Но, во оралната средина, како и во микросредината на денталниот плак, нема оптимални услови поради што и не се очекува рекристализација во поголем обем, особено не во обем на првобитното претворање на хидроксиапатитот во дикалциумфосфат.

При создавањето на дикалциумфосфат настанува преминување на јонскиот калциум во течноста на денталниот плак, а оттука калциумот преоѓа во плунката. Токму поради ова одлевање, освен 6 $CaHPO_4$, неопходно е да се обезбедат уште четири нови вакви молекули за да се добие потребен материјал за обновување еден молекул хидроксиапатит $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Ова значи дека е потребен материјал од две молекули хидроксиапатит за да се добијат вкупно 10 $CaHPO_4$ и да се обнови еден молекул хидроксиапатит. Предуслов за одвивање на овој процес е присуството на алкалии. Доколку ги анализираме математички претходните реакции, јасно произлегува дека процесот на рекристализација на емајлот е дефицитарен процес бидејќи води кон неминовно губење на минералите на емајлот, а со тоа и кон негова разградба (Слика 10.3).

Ваквите промени предизвикуваат појава на кавитација (создавање дефекти со разна големина) на површината на забот. Станува збор за бели дамки, кои се чести во стоматолошкото секојдневие. Белите дамки на забите се забележуваат само како површини што ја смениле бојата, а не оддаваат впечаток на присуство на дефект на емајлот на забот поради што при прегледот на таквиот заб може да се заклучи дека е здрав. Овие бели дамки настануваат поради долготрајното дејство на метаболитите од денталниот плак врз емајлот на забот. Најпрвин настанува губење на калциумот, а потоа и на фосфатот и се создава нова сол на калциум и фосфор, која има поголема растворливост.



Слика 10.3: Процес на деминерализација на хидроксиапатитот (HA) при ниски вредности на pH во присуство на флуориди и процес на реминерализација при соодветна pH-вредност и формирање флуорапатит (FA)

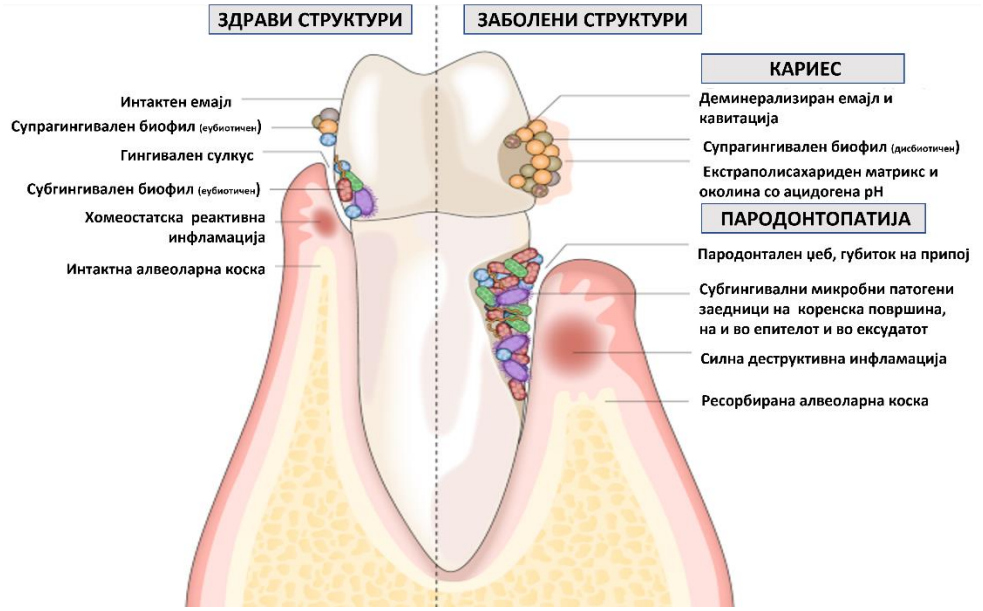
Овие бели дамки ни приближно немаат ист состав ниту карактеристики како здравиот емајл бидејќи во најголем дел се изградени од дикалциумфосфат. Познавајќи ги карактеристиките на дикалциумфосфатот, лесно може да се заклучи дека доколку на белата дамка се создаде иницијален плак, многу бргу ќе настане губење на површниот слој на оваа бела дамка. Процесот ќе продолжи со создавање дефект, кој во присуство и на бактерии од плакот создава услови за формирање кариозен процес.

10.3. МЕРКИ НА ПРЕВЕНЦИЈА НА ШТЕТНИТЕ ЕФЕКТИ НА БИОФИЛМОТ

Како резултат на колонизација на денталната пеликула со бактерии од оралната флора, кои се структурирани и функционално организирани, се создава структурата наречена дентален плак (биофилм). Свој придонес во неговото создавање има и користењето шеќери во исхраната, особено сахарозата, но и несоодветната, незадоволителна орална хигиена.

Бактериите, кои се составен дел на оралната флора, секогаш се присутни во оралната средина, дури и кај најздравите индивидуи. Непосредно по раѓањето на детето, доаѓа до населување на оралната средина со бактерии што ја сочинуваат сапрофитната флора, со која домаќинот воспоставува биолошка рамнотежа (Слика 10.4). Одржувањето на овој баланс е овозможено со плунката и нејзиното комплексно дејствување и особено со имунолошки активните состојки од типот на имуноглобулините, комплементот и лизозимот, кои се во нејзиниот состав.

Несомнено е дека исхраната, особено онаа во која доминира сахарозата, е многу значаен фактор во настанувањето на плакот. Овој дисахарид е неопходен за иницијалниот, односно младиот плак, да се трансформира по пат на сложени биохемиски процеси во зрел плак. Всушност, со разградбата на глукозидната врска на сахарозата се ослободува потребната енергија за полимеризација на молекулот на гликоза во декстран, како и на фруктозата во леван.



Слика 10.4: Дентален биофилм во разни предели на забите и забнопотпорниот комплекс при здравје и како причинител на кариес и пародонтопатија

Хидролитичкото разградување на сахарозата на нејзините основните компоненти - гликоза и фруктоза - се одвива под дејство на специфични бактериски ензими (декстран сахараза и леван сахараза). Ослободената енергија потоа се искористува за овие компоненти да се полимеризираат во декстран, односно леван:

$$\text{Сахароза} \xrightarrow{\text{декстран сахараза}} \text{декстран + n-фруктози}$$

$$\text{Сахароза} \xrightarrow{\text{леван сахараза}} \text{леван + n-гликози}$$

Овие две ензимски реакции се одвиваат едновремено и затоа може да се разгледуваат и збирно. Произлегува дека оваа реакција може да се напише и на следниот начин:

$$\text{Сахароза} \xrightarrow[\text{леван сахараза}]{\text{декстран сахараза}} \text{декстран + леван}$$

Бидејќи за оваа реакција е потребна и енергија, која се ослободува со раскинувањето на глукозидните врски од сахарозата, термодинамички оваа реакција може да се претстави на следниот начин:

$$\text{Сахароза + 7 kcal} \xrightarrow[\text{леван сахараза}]{\text{декстран сахараза}} \text{декстран + леван - 1 kcal}$$

При разградбата на сахарозата се ослободуваат 7 kcal енергија, онолку енергија колку што е вградена во овој дисахарид. За синтеза на декстранот, потребни се 4 kcal, а за синтеза на леванот потребни се 2 kcal. Значи дека се ослободува енергија од 1 kcal и таа има улога на забрзување и насочување на реакцијата кон синтеза на декстран и леван.

Сосема е јасно дека оралните бактерии и исхраната, заедно со несоодветната орална хигиена, сигурно ќе предизвикаат создавање зрели желатинозни плаки. Ако го знаеме ова, тогаш очекувано е да побараме начини, мерки и постапки како да ги заштитиме оралните ткива од несаканите дејства на зрелиот дентален плак. За превенција на оралните ткива од нарушувањата што ги предизвикува зрелиот дентален биофилм, неопходно е:

1. Избегнување поголемо количество шеќерни компоненти во исхраната;
2. Соодветна орална хигиена. Со редовно и правилно механичко отстранување на иницијалниот плак се оневозможува неговото созревање и создавање плак, чии продукти ќе ги оштетат забите и пародонталните ткива;
3. Примена на флуориди. Оваа превентивно-терапевтска мерка може да се применува на два начина:

- системски - со флуорирање на водата за пиење, готварската сол, млекото и со користење таблети со флуор,

- локално - со примена на раствори со различна концентрација на флуориди.

При системска примена редовно се внесуваат флуориди во организмот, а по ресорпцијата во дигестивниот тракт, тие пристигнуваат на местото на развојот на забот. Со ова во текот на развојот на забот се овозможува одвивање хетеројонска супституција, при што се создаваат кристали на флуороапатит, кои се карактеризираат со поголема тврдина и со помала растворливост во споредба со хидроксиапатитот.

Со локалната примена се заштитуваат најзагрозените површини на емајлот на забот, а со тоа се намалува и штетното дејство на денталниот плак.

Она што треба да се одбележи е дека обата начина на апликација на флуориди, системски и локално, овозможуваат нивно присуство како во плунката така и во денталниот плак.

10.3.1. Метаболизам на флуорот

Етаблирана и докажана мерка во превенцијата на кариесот е примената на флуорот и тоа во системски или локален облик на употреба.

Ресорпцијата на флуорот се одвива во тенкото црево по пат на активен транспорт откога тој ќе биде внесен системски преку водата за пиење или со таблети што содржат флуор. Лесно растворливите соединенија на флуорот, како натриум флуорид, бргу и потполно се ресорбираат. Далеку понеефикасна е ресорпцијата на калциумот, магнезиумот и на алуминиум флуоридот. Причина за оваа неефикасност кај послабо растворливите соединенија на флуорот е нивната дисоцијација во желудочниот сок, последичното врзување за водородните јони на ослободените флуорни јони и создавањето на соединението флуорводород. Поради лесното поминување на флуорводородот низ сите клеточни мембрани, може да се ресорбира поголемо количество внесен флуор (60-75 %). Она што е неопходно да се земе предвид е фактот дека присуството на калциум, магнезиум и алуминиум во исхраната ја намалува ресорпцијата, а присуството на железо и фосфати ја зголемува ресорпцијата на флуорот во дигестивниот тракт.

По ресорбирањето во дигестивниот тракт, флуорот пристигнува во циркулацијата и се распределува во организмот. Концентрацијата на флуор во неминерализираните ткива и телесните течности е ниска. Во крвната плазма флуорот се наоѓа во два облика: јонски облик (50 %) и врзан за протеините (50 %). Активен е само јонскиот облик на флуорот. Концентрацијата на вкупниот флуор во плазмата (и јонскиот и врзаниот за протеини) е 0,7-2,4 μmol/L и зависи од внесеното количество флуор во организмот.

Во плунката флуорот доаѓа од крвта и неговото присуство во плунката е 30-35 % помало во споредба со присуството во крвта. Патот на флуорот продолжува во биофилмот, поточно во неговата течност, каде што е присутен во 2 облика: јонски (5 %) и врзан флуор.

Во биофилмот флуорот:

- има голем капацитет за врзување за разни биомолекули (на пр., протеините);
- навлегува и во цитоплазмата на бактериите на биофилмот и
- во течноста на плакот е присутен во облик на калциум флуорид.

Значајно е дека по локалната апликација на концентрираните раствори на флуор на површината на емајлот на забот, концентрацијата на калциум флуоридот во течноста на биофилмот се зголемува. Внатрешните слоеви на биофилмот содржат поголема концентрација на флуор во споредба со надворешните. Концентрацијата на флуор во биофилмот зависи од концентрацијата на флуорот во плунката и од pH-вредноста на плакот. Пониска концентрација на флуор се забележува во биофилм во кој pH-вредноста е пониска.

Повеќе од 99 % од вкупното количество флуор во организмот е депонирано во коските и цврстите забни ткива (емајл, дентин и цемент). Јонот на флуор има извонредно голем афинитет кон минерализираните ткива. Степенот на вградување на флуорот во овие ткива е поголем од степенот на вградување на Ca^{++}. Флуорот релативно лесно се вградува во кристалите на хидроксиапатитот или, пак, се врзува за неговата површина. Механизмот на вградување на флуорот во кристалите на хидроксиапатитот во текот на амелогенезата се изведува според принципот на хетеројонската измена (OH-групата од кристалите на хидроксиапатитот се заменува со F од крвта и се добива флуорхидроксиапатит).

Во сите цврсти ткива во организмот концентрацијата на F е најголема на површинските слоеви, кои се изложени на ткивни течности, а од каде што овие ткива постојано се снабдуваат со овој биоелемент. Вградувањето на флуорот во цврстите ткива се одвива во три фази:

- јоните на флуор пристигнуваат во хидратацискиот слој на хидроксиапатитот;
- замена на OH-групите со јон на F на површината на кристалите на хидроксиапатитот и
- од површинските слоеви јоните на флуорот пристигнуваат во подлабоките слоеви на цврстите ткива.

Создадениот флуорхидроксиапатит има помала растворливост од хидроксиапатитот. Со вградување на флуорот во кристалите на хидроксиапатитот се намалува и количеството на други јони (карбонати, цитрати, магнезиум) вградени во овој кристал. Тие други јони се именуваат и како главни нечистотии на емајлот, кои придонесуваат за неговата поголема растворливост во кисела средина.

Од циркулацијата флуорот пристигнува во коскеното ткиво, каде што исто така лесно се вградува. Коските претставуваат депо на флуор во организмот и имаат значајна улога во биокинетиката на овој елемент бидејќи е можно неговото мобилизирање од нив. Со напредување на возраста концентрацијата на флуор во коскеното ткиво се зголемува.

Во меките ткива содржината на флуор е помала од онаа во крвната плазма, освен во бубрезите. Специфично е тоа што концентрацијата на флуорот во меките ткива не се зголемува со текот на годините ниту, пак, зависи од експозицијата на организмот на овој елемент.

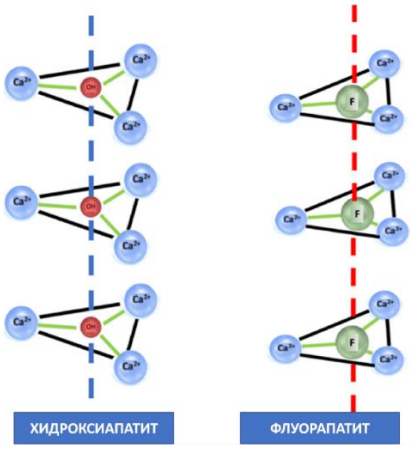
Концентрацијата на флуор во емајлот (освен во неговите најповршни слоеви), во дентинот и во цементот е константна. Овие ткива не учествуваат во биокинетиката на флуорот, односно не подлегнуваат на ремоделирање, каков што е случајот со коските. Еднаш вграден флуор во забните ткива не може повеќе од нив да се ослободи. Концентрацијата на флуор во емајлот е двапати поголема на неговите површински слоеви и постепено се смалува кон емајлдентинската граница. Во дентинот концентрацијата на флуор е поголема во споредба со неговата концентрација во емајлот. Најголема концентрација на флуорот во дентинот се регистрира во одонтобластичниот слој (веднаш над пулпата). Цементот содржи најголема концентрација на флуор, дури поголема и од

коскеното ткиво. Причина за оваа голема концентрација токму во цементот е најмалата дебелина на ова ткиво, кое затоа е многу поизложено на ткивните течности богати со флуор. Концентрацијата на флуорот во внатрешните слоеви на цементот е помала во споредба со неговата концентрација во надворешните слоеви.

Флуорот има својство да поминува низ плацентата, од крвта на мајката непречено пристигнува во крвта на фетусот. Кај фетусот флуорот интензивно се вградува во цврстите ткива во текот на нивниот развој.

Флуорот се елиминира од организмот преку урината (60-70 %), преку фецесот (15 %), преку потење, солзите и преку мајчиното млеко (15 %). Преку урината се исфрла јонската фракција на флуорот.

Профилактичкото дејство на флуорот во однос на појавата на кариесот на забите се должи на неговото вградување во кристалите на хидроксиапатитот. Со хетеројонска замена флуорот се вградува во кристалите на хидроксиапатитот во текот на развојот на емајлот (амелогенеза), со тоа што OH-групата од кристалите се заменува со флуор од крвта. По пат на вградување F во кристалите на хидроксиапатитот се создава флуорхидроксиапатит (Слика 10.5). Локално аплицираниот F на површината на емајлот на забот неопходно е да се задржи подолго на тоа место за да се овозможи супституцијата на OH-групата со јони на F. Сето досега кажано за профилактичкото дејство на флуорот во однос на појавата на кариесот на забите беше сметано за неоспорен и темелен факт. Но, поновите истражувања покажале дека F вграден во хидроксиапатитот на емајлот на забот (системски или локално) не е најважниот механизам на неговото превентивно дејствување.



Слика 10.5: Разлики во кристалната структура на хидроксиапатитот и флуорапатитот

Денес, сосема е јасно дека флуорот дејствува многу покомплексно во остварување на крајната цел на одржување на оралната хомеостаза. Во текот на локалната апликација (импрегнација на забите со флуоридни течности или примена на забни пасти со разна концентрација на флуор) се нанесуваат мали количества флуориди, кои богато го натопуваат денталниот плак со овие анјони. Без оглед на начинот на внесување на флуорот (системски или локално) се очекуваат одредени ефекти во микросредината на плакот, кои се значајни за одржувањето на оралното здравје (Слика 10.6). Флуоридите во денталниот плак имаат многубројни ефекти:

- ја инхибираат активноста на ензимот енолаза, еден од клучните ензими за одвивање на процесот на гликолиза;

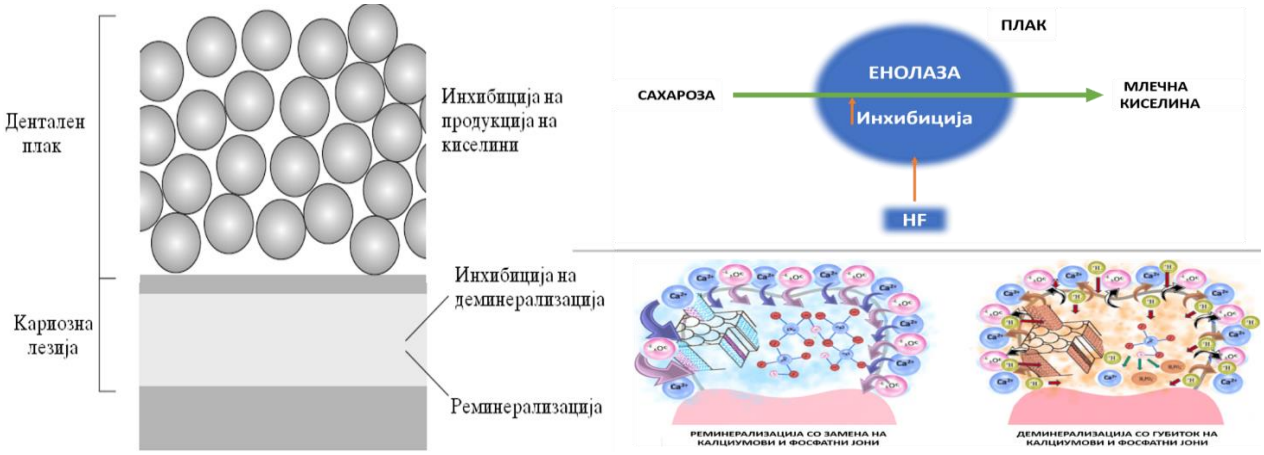
- инхибицијата на енолазата ја прекинува гликолизата, основниот катаболистички пат на сите шеќери;

- со прекинување на гликозата се оневозможуваат многу метаболистички активности, но најзначајно е дека се оневозможува обновувањето на АТР;

- со блокирањето на синтезата на АТР се оневозможува фосфорилирањето на молекулот на гликоза во глукозо-6-фосфат, оневозможена е гликогенезата, односно оневозможена е синтезата на бактерискиот гликоген;

- инхибираната синтеза на гликогенот го оневозможува ослободувањето кисели метаболити, односно најзначајниот - млечната киселина.

Значајна е и инхибицијата на ензимите што содржат хем (уреаза и каталаза) од страна на флуорот. Со инхибиција на каталазата се намалува антиоксидативната заштита на бактериската клетка, а инхибирањето на уреазата го нарушува метаболизмот на азотните соединенија во бактериската клетка.



Слика 10.6: Механизам на дејствување на флуоридите. Флуоридите ги инхибираат продукцијата на киселините и растворливоста на кристалите на хидроксиапатитот и ја стимулираат реминерализацијата

Локалното дејство на флуоридите е особено значајно бидејќи со постојано внесување мали количества од овој елемент се обезбедуваат следните позитивни ефекти:

1. Се овозможува преовладување на процесот на реминерализација за сметка на процесот на деминерализација, а со тоа се оневозможува губење дел од минералната содржина на емајлот;

2. Со локалната апликација се одвива следната реакција на површината на емајлот:

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2 + 2OF \rightarrow 10CaF_2 + 6PO_4 + H_2O$$

Ослободениот CaF_2 е лесно растворлив во водена средина. Меѓутоа, во оралната средина неговата растворливост ја намалуваат фосфатните јони, кои овозможуваат создавање депо на флуориди на површината на забот;

3. Со намалување на pH-вредноста во депото на CaF_2 под 5,5 се овозможува неговото растворање и ослободување флуоридни јони, кои ја спречуваат деминерализацијата на емајлот. Флуоридните јони, кои се карактеризираат со голема реактивност, се врзуваат за кристалите на хидроксиапатитот и овозможуваат создавање флуороапатит, кој се карактеризира со помала растворливост;

4. Зголемената локална киселост може да предизвика ослободување HF (флуороводородна киселина) од CaF_2, која дифундира низ слоевите на плакот предизвикувајќи инхибиција на ензимот енолаза;

5. HF лесно се пробива помеѓу емајловите призми и кристалите на хидроксиапатитот во подлабоките слоеви на емајлот, каде што под влијание на H-јони е почната деминерализацијата. На тоа место се одвива хетеројонска измена и создавање флуороапатит, како и реакција со ослободените јони на калциум со цел да се создаде CaF_2. Овој молекул се таложи и создава пречка за понатамошна деминерализација, со што се обезбедува преовладување на реминерализацијата, што претставува терапевтско дејство.

Ако се согледаат дејствата на флуоридите, како оние на површината на емајлот така и оние во денталниот плак, може да се увиди значењето на флуорот од превентивно-терапевтски аспект.

11 11. ФИЗИОЛОГИЈА НА КРВТА

11.1. КРВ И ОФОРМЕНИ ЕЛЕМЕНТИ НА КРВТА

11.1.1. ПЛАЗМА

11.1.2. ОФОРМЕНИ ЕЛЕМЕНТИ НА КРВТА

11.1.2.1. Еритроцити

Хемоглобин

11.1.2.2. Леукоцити

11.1.2.3. Тромбоцити

11.2. ХЕМОСТАЗА

11.3. ВОСПАЛЕНИЕ, ИНФЛАМАЦИЈА (INFLAMMATION)

11.1. КРВ И ОФОРМЕНИ ЕЛЕМЕНТИ НА КРВТА

Крвта претставува специјализирана телесна течност која циркулира во човековото тело низ системот на крвни садови. Таа претставува комбинација од плазма и оформени клеточни елементи и е неопходна за одржување на здравјето и животот на секоја единка. Крвта ги снабдува клетките и органите со есенцијални материи, како што се кислород, шеќерни компоненти и хормони, а ги отстранува продуктите од метаболизмот на клетките. Главни функции на крвта се:

1. Респираторна - транспорт на кислород од белите дробови кон оддалечените ткива и органи, како и отстранување на јаглеродниот диоксид од ткивата кон белите дробови;
2. Нутритивна - транспорт на хранливи материи кон ткивата и органите;
3. Екскреторна - транспорт на метаболистичките продукти од клетките и ткивата кон бубрезите, белите дробови и кожата за елиминација;
4. Одржување нормална ацидо-базна рамнотежа во телото (pH);
5. Регулација на телесната температура преку дистрибуција на топлината;
6. Одбрана од инфекции - со помош на белите крвни клетки и циркулирачките антитела;
7. Транспорт на хормони и регулација на метаболизмот;
8. Транспорт на метаболистички продукти;
9. Учество во процесите на запирање на крвавењето и
10. Одржување на балансот на вода преку размена на вода помеѓу циркулирачките и ткивните флуиди.

Доколку гледаме под микроскоп, ќе забележиме дека крвта, всушност, е мешавина од два дела: течен дел - плазма и клеточни елементи. Во плазмата се наоѓаат голем број макромолекули - протеини и јони, кои пливаат во течноста. Сите овие компоненти се значајни за вршење на функциите што ги има крвта во човековиот организам.

11.1.1. ПЛАЗМА

Плазмата претставува течна компонента на крвта која може да се добие со центрифугирање на крвта во центрифуга со голема брзина. Притоа оформените клеточни елементи паѓаат на дното формирајќи црвен и бел слој, а плазмата останува на површината формирајќи жолтеникав слој (Слика 11.1).

Слика 11.1: Состав на крвта: плазма и клеточни елементи

Крвната плазма опфаќа 55 % од вкупниот волумен на крвта, а преостанатите 45 % отпаѓаат на оформените клеточни елементи. Во однос на својот состав плазмата содржи 90 % вода, 10 % протеини, јони, гликоза, метаболистички продукти и растворени гасови. Сите овие материи, особено јоните и протеините се важни за одржување на pH на крвта и осмотскиот баланс заедно со албуминот како главен протеин во хуманата плазма, кој има многу значајна улога. Одредени

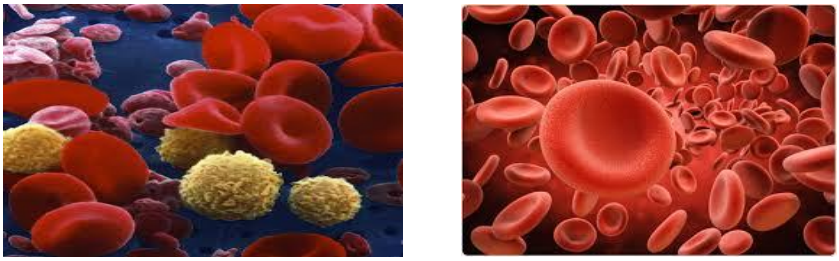
молекули присутни во плазмата имаат специфични функции, на пример, антителата ги препознаваат и неутрализираат патогените материи, факторите на коагулација го овозможуваат згрутчувањето на крвта при повреди, хормоните дејствуваат како сигнални молекули итн.

11.1.2. ОФОРМЕНИ ЕЛЕМЕНТИ НА КРВТА

11.1.2.1. Еритроцити

Црвените крвни клетки (Erythrocytes) претставуваат специјализирани клетки што циркулираат низ телото и го пренесуваат кислородот до ткивата. Името произлегува од грчките зборови erythros - црвен и cytos - клетка. Хуманите еритроцити се мали клетки во форма на биконкавен диск, вдлабнати на средината, со дијаметар 7-8 μm, кои не содржат јадро и митохондрии. Дебелината на еритроцитите на периферијата изнесува околу 2,2 микрона, а во средишниот дел околу 1 микрон. Црвената боја на еритроцитите произлегува од присуството на хемоглобин во стромата на еритроцитот, кој е клучен протеин за транспорт на кислородот. Просечниот број на еритроцити се разликува кај мажите и жените и изнесува $5{,}2x10^{12}$/L крв кај мажите и $4{,}7x10^{12}$/L кај жените. Нивниот број зависи и од возраста, одредени физиолошки состојби на организмот (бременост, пубертет), надморска височина итн. Просечниот животен век на еритроцитите изнесува 120 дена. Старите или оштетени клетки се разградуваат во слезинката, а се метаболизираат во хепарот. Нови клетки се продуцираат во коскената срцевина.

Продукцијата на црвените крвни клетки е контролирана од хормонот *еритропоетин,* кој се ослободува од бубрезите како одговор на намалено ниво на кислород. Ваквиот негативен feed-back механизам обезбедува бројот на еритроцитите да биде релативно константен. Во составот на еритроцитите застапена е водата со 62-64 %, хемоглобинот 31-33 %, а преостанатите 3-7 % се други материи - витамини, ензими, гликоза, електролити итн. (Слика 11.2).



Слика 11.2: Изглед на еритроцити

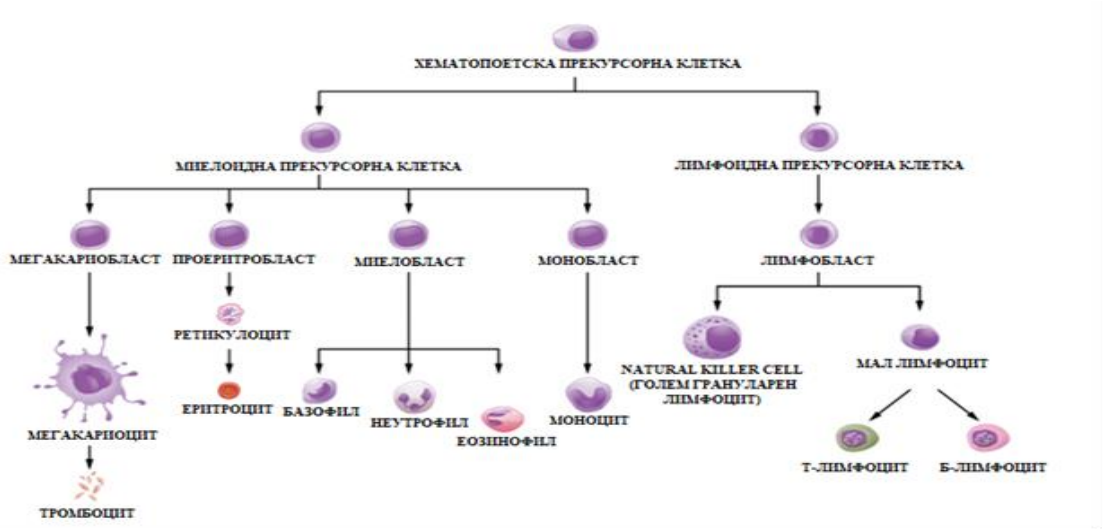
Функција на еритроцитите:

- Транспортна - во белите дробови црвените крвни клетки го земаат кислородот и циркулирајќи низ телото го ослободуваат во околните ткива и органи. Тие исто така играат важна улога во транспортот на јаглеродниот диоксид (како краен продукт) од ткивата кон белите дробови. Понекогаш CO_2 се врзува директно за хемоглобинот, но еритроцитите содржат ензим *карбоанхидраза,* кој го конвертира јаглеродниот диоксид во бикарбонати. Бикарбонатите растворени во плазмата се пренесуваат до белите дробови, каде што повторно се конвертираат во CO_2, кој се ослободува во надворешната средина.
- Регулација на ацидо-базната рамнотежа - константна pH на крвта со помош на хемоглобинот. 50 % од пуферскиот капацитет на крвта го сочинуваат еритроцитите.

Создавање еритроцити и регулација на продукцијата на еритроцитите

При крајот на бременоста, по раѓањето, до петтата година од животот, еритроцитите се создаваат во коскената срцевина на сите коски. Меѓутоа, со текот на годините коскената срцевина на долгите коски станува сè помалку продуктивна бидејќи се заменува со масно ткиво, така што по дваесеттата година од животот еритроцитите се создаваат единствено во мембранозните коски, како што се: градната коска, карличната коска, коските на черепот, ‘рбетните прешлени итн. Коскената срцевина на овие коски содржи голем број плурипотентни хематопоетични матични праклетки (stem), од кои со сукцесивна делба и диференцијација се создаваат разните видови периферни крвни клетки.

Процесот на делба и диференцијација на клетките од еритроцитниот ред се означува како *еритропоеза* и трае 5-6 дена. Притоа плурипотентните клетки, кои содржат јадро, минуваат низ разни фази и претрпуваат одредени промени, при што доаѓа до губење на јадрото, а во стромата на еритроцитот се вградува хемоглобинот. Првите клетки, кои од коскената срцевина навлегуваат во циркулацијата, се ретикулоцитите, а во крвта тие преминуваат во зрели еритроцити за 1-2 дена (Слика11. 3).



Слика 11.3: Создавање на крвните клетки

Основен регулатор на продукцијата на еритроцити е оксигенацијата на ткивата, односно заситеноста на ткивата со кислород. Тоа значи дека секоја состојба што доведува до намалено количество кислород во ткивата предизвикува забрзана продукција на еритроцити. Такви состојби се: низок волумен на крвта, анемии предизвикани од губење поголемо количество крв или изложување на голема надморска височина, ниско ниво на хемоглобин, слаба циркулација, како и одредени белодробни заболувања.

Ткивната хипоксија (намалено количество кислород во ткивата) претставува стимулус за коскената срцевина за продукција на еритроцити. Притоа најзначаен фактор претставува хормонот еритропоетин (го излачуваат бубрезите и црниот дроб), гликопротеин што циркулира во крвта и без него хипоксијата не би имала влијание врз еритроцитната продукција. Тој влијае на коскената срцевина да создава еритроцити со цел да се надмине слабата оксигенација на ткивата. Новите

еритроцити се јавуваат во циркулацијата по 5 дена. Брзината на создавање на еритроцитите не зависи од нивниот број, туку од нивната способност да пренесат доволно кислород до ткивата.

Врз процесот на создавање и созревање на еритроцитите значајна улога имаат и голем број други фактори: витамините, есенцијалните аминокиселини, олигоелементите итн. Секако дека од особена важност е улогата на витаминот Б12 (присутен во месото, јајцата и црниот дроб) и фолната киселина (црн дроб, месо и листест зелен зеленчук), витаминот Б6, неопходен за синтеза на хемоглобинот. Нивниот недостиг предизвикува слабост во созревањето на еритроцитите, дефекти на клеточната мембрана и цитоскелетот, што условува појава на хемолиза.

Хемолиза претставува процес на деструкција (разградување) на мембраната на црвените крвни клетки и ослободување на хемоглобинот. Недостигот на витаминот Б12 и фолната киселина се јавува поради проблеми со нивната ресорпција во тенкото црево, најчесто предизвикана од атрофија на желудочната слузница која не лачи „внатрешен фактор" неопходен за апсорпција на витаминот Б12 во тенкото црево.

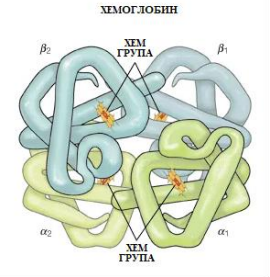
Намалениот број еритроцити и хемоглобин се нарекува анемија, а доколку се работи за дефицит на витамин Б12, се означува како пернициозна анемија. Секако дека особено големо значење во процесот на создавање на еритроцитите и хемоглобинот има железото.

Хемоглобин

Хемоглобинот претставува крвен протеин, кој содржи железо. Негова основна функција е транспорт на кислородот од белите дробови кон ткивата и органите и враќање на јаглеродниот диоксид од ткивата кон белите дробови. Тој формира нестабилна реверзибилна врска со кислородот.

Молекулот на хемоглобинот содржи четири полипептидни синџири (тетрамер), а секој синџир се состои од повеќе од 140 аминокиселини. Тие го претставуваат *глобинот,* органскиот дел кој се создава во рибозомите. На секој синџир се прикрепува *хем*-група - неоргански дел, кој се создава во митохондриите, а за кој се врзува железото. Значи, четири атоми железо се присутни во секој молекул на хемоглобинот. Најголем процент, речиси 96 % од хемоглобинот присутен кај возрасните индивидуи, е наречен хемоглобин А и тој се состои од 2 α и 2 β-глобински синџири. Оксигенираната форма се нарекува оксихемоглобин и има светлоцрвена боја, а редуцираната форма има виолетова боја (Слика 11.4.).

Нормалните вредности на хемоглобинот во крвта се варијабилни во зависност од возраста и полот на индивидуата. Повисоки вредности се забележуваат кај новороденчињата веднаш по раѓањето, а потоа опаѓаат уште во текот на првиот месец, така што кај малите деца нормалните вредности на хемоглобинот изнесуваат 11-13 gr/dL крв. Кај возрасните мажи вредностите се 14-18 gr/dL, а кај жените тие изнесуваат од 12 до 16 gr/dL крв.



Слика 11.4: Структурна градба на хемоглобинот

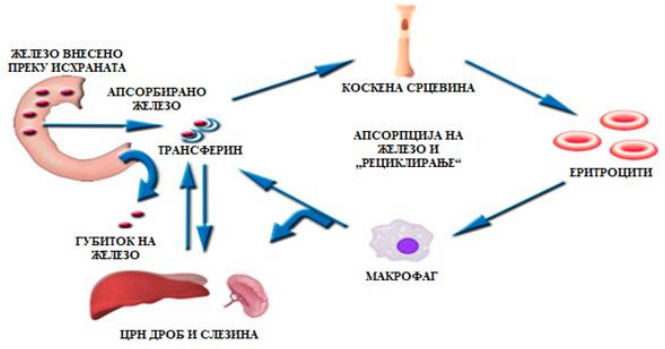
Промет на железото во организмот

Железото претставува есенцијален елемент за продукција на крвта. Најголем дел, околу 65-70 % од железото во организмот, е вградено во црвените крвни клетки, односно во хемоглобинот, како и во мускулните клетки во вид на миоглобин. Железото е присутно и во некои ензими, а речиси 15-30 % се наоѓа во вид на резервно, складирано железо. Неговата основна функција е лабаво, реверзибилно да го сврзе кислородот и да го транспортира од белите дробови кон сите ткива во организмот. Околу 6 % од вкупното железо претставува компонента на одредени ензими неопходни за одвивање на процесот на респирација и нормалните метаболистички процеси во организмот. Исто така, железото влегува и во состав на одредени ензими инволвирани во синтезата на колаген и некои невротрансмитери потребни за развиток на мозокот. Железото е неопходно потребно и за нормално функционирање на имунолошкиот систем. Во човековиот организам има просечно 3-4 гр железо.

По внесување храна што содржи железо, тоа се апсорбира преку мукозните клетки на тенкото црево. По неговата апсорпција, вишокот железо може да биде складирано од страна на клетките од ретикулоендотелниот систем, слезината и хепатоцитите во облик на *феритин,* резервно железо, кое во услови на недостиг може многу лесно да се ослободи во крвта за одржување релативно константно количество железо. Но, најголем дел од апсорбираното железо преоѓа во крвната циркулација, каде што се поврзува со *протеински носач - апотрансферин* и преминува во *трансферин.* Трансферинот го пренесува железото до коскената срцевина, каде што се вградува во хемоглобинот на новоформираните еритроцити.

Дневните потреби за железо кај возрасни индивидуи изнесуваат 1-2 мг, но овие вредности варираат во зависност од одредени физиолошки состојби на организмот. Секако дека кај децата во раст, кај жените за време на менструалниот циклус, во бременоста, при доењето, при поголема физичка активност, кај спортистите итн. потребите за железо се многу поголеми. Според податоците од СЗО, над 80 % од луѓето во светот страдаат од дефицит на железо.

Кога трансферинот ќе го ослободи железото во еритроцитите, се враќа во крвната циркулацијата, каде што може да врзе нови количества железо. Бидејќи црвените крвни клетки имаат релативно краток век на живот, околу 120 дена, како резултат на нивната хемолиза ослободениот хемоглобин се рециклира од страна на макрофагите (бели крвни клетки), при што железото во циркулацијата повторно се врзува со трансферинот и се користи за вградување во хемоглобинот на нови млади еритроцити во коскената срцевина (Слика 11.5).



Слика 11.5: Метаболизам на железо

11.1.2.2. Леукоцити

Белите крвни клетки - леукоцити претставуваат група на клетки што се дел од имунолошкиот систем на организмот, чија основна функција е борба против инфекции и други заболувања. Иако се работи за повеќе видови клетки, кои имаат различен морфолошки изглед и функции, сепак сите се носители на општиот одбранбен систем на организмот. Тие се создаваат во коскената срцевина од плурипотентните хематопоетски праклетки, од кои со раст и диференцијација произлегуваат двете лози на леукоцити, и тоа миелоцитната и лимфоцитната лоза.

Иако леукоцитите претставуваат само 1 % од вкупното количество крв, сепак нивното значење за организмот е огромно. Нормалниот број леукоцити изнесува 5-9x10^9 во литар крв. Нивниот број варира во физиолошки околности и на дневно ниво. Така, на пример, се зголемува по оброк за време на варењето на храната, при физички напор, во текот на менструален циклус, при бременост итн. За разлика од еритроцитите, кои не поседуваат јадро, леукоцитите се клетки што имаат јасно изразено јадро. Тие имаат топчест облик, дијаметар од 8 до 25 микрони и поинаков облик на цитоплазма, која може да биде аморфна или гранулирана.

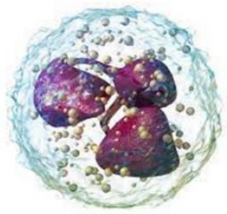
Врз основа на морфологијата на јадрото и цитоплазмата се разликуваат 2 групи на леукоцити: *гранулоцити* (во нивната цитоплазма се присутни разни видови гранули) и *агранулоцити* (немаат гранули во цитоплазмата). Во групата на гранулоцити спаѓаат 3 вида клетки: неутрофилни гранулоцити, еозинофили и базофили. Во агранулоцити спаѓаат лимфоцити и моноцити.

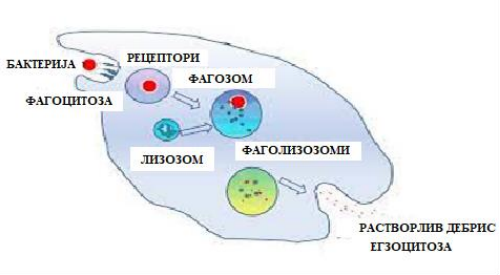
Процентуалната застапеност на одделните видови леукоцити во крвта се означува како *диференцијална крвна слика* или *леукоцитарна формула,* која во физиолошки услови содржи најмногу гранулоцити, потоа лимфоцити, па моноцити. Најмалку се застапени еозинофилите и базофилите.

Гранулоцити

Неутрофилни гранулоцити - претставуваат најмногубројни клетки од белата лоза (50-80 %) и се првата линија на одбрана при инфекции. Тие имаат јадро составено од 2 до 5 сегменти, а во цитоплазмата содржат виолетови гранули (Слика11.6). Поради присуството на сегментираното јадро, во литературата се сретнуваат и како полиморфонуклеарни леукоцити. Овие клетки имаат способност специфично да се движат, да го напуштат крвниот сад и да се насочат кон подрачјата во кои има воспалителен процес и на тој начин да обезбедат брза и моќна одбрана од кој било инфективен агенс.

На местата на кои има воспаление неутрофилите се привлечени од хемотаксичните материи и амебовидно се движат, процес што е наречен *дијапедеза.* Доаѓајќи до бактеријата, тие се слепуваат за неа испуштајќи псевдоподии (лажни ноџиња), ја опкружуваат и ја вовлекуваат во својата цитоплазма, а потоа ја затвораат мембраната создавајќи вакуола наречена *фагозом.* Внатре во вакуолата мембраната на бактериите се разградува со помош на многуте протеолитички и липолитички ензими, кои се наоѓаат во цитоплазматските гранули на неутрофилните гранулоцити. Особено важно место во овој процес има ензимот лизозим. Ваквиот процес, при што неутрофилите ги совладуваат и уништуваат микроорганизмите, се нарекува процес на *фагоцитоза* (Слика 11.7). На крајот на овој процес најчесто бидуваат уништени и самите неутрофили.





Слика 11.6: Неутрофилни гранулоцити

Слика 11.7: Процес на фагоцитоза

Еозинофилни гранулоцити - бели крвни клетки, кои имаат јадро составено од два сегмента, а во цитоплазмата се наоѓаат гранули, кои се бојат црвено. Еозинофилите претставуваат околу 5 % од вкупните циркулирачки леукоцити, но нивниот број се зголемува при паразитарни заболувања, како и при алергиски реакции. Како и неутрофилните гранулоцити, и тие имаат способност за дијапедеза, со амебовидно движење ги напуштаат крвните садови и се упатуваат кон местата на кои има присуство на микроорганизми или оштетување на ткивото. Со своите силно изразени оксидативни механизми ги уништуваат штетните агенси (Слика 11.8).

Слика 11.8: Еозинофилни гранулоцити

Слика 11.9: Базофилни гранулоцити

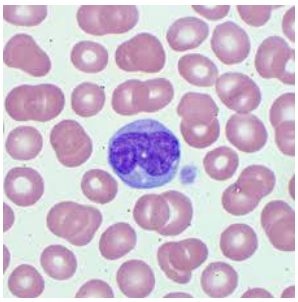
Базофилни гранулоцити - бели крвни клетки, кои имаат јадро со два или повеќе сегменти, а во цитоплазмата се присутни сини гранули, кои може да бидат ослободени од разни инфламаторни, инфективни и алергиски тригери. Во гранулите се присутни многубројни протеински и хемиски материи, кои имаат различна улога при инфламаторните процеси. Така, ослободувањето хепарин има антикоагулантно дејство, а хистаминот, серотонинот и брадикининот како медијатори на инфламацијата учествуваат во воспалителните процеси и алергиските реакции во организмот (Слика 11.9).

Агранулоцити

Претставуваат група на клетки што во својата цитоплазма немаат гранули. Во оваа група спаѓаат *моноцитите* и *лимфоцитите*. Моноцитите може да се трансформираат во макрофаги и учествуваат во неспецифичната имунолошка одбрана, а лимфоцитите учествуваат во специфичниот имунолошки одговор на организмот.

Моноцити - приближно 2-8 % од белите крвни клетки отпаѓаат на моноцитите. Тие се најголеми бели крвни клетки со дијаметар од 12 до 20 микрони. Поседуваат големо јадро во форма на бубрег и цитоплазма со сиво-синкава боја, во која нема гранули. Моноцитите се формираат во коскената срцевина, а потоа се ослободуваат во периферната крв, каде што се задржуваат неколку часа и претставуваат 5-10 % од циркулирачките бели крвни клетки кај здравите индивидуи. Некои од нив преминуваат во ткивата трансформирајќи се во големи клетки *макрофаги.* Моноцитите и

макрофагите имаат огромна способност за фагоцитоза, може да фагоцитираат до 100 бактерии, туѓи честички или мртви клетки. И покрај ваквата нивна активност, сепак живеат доста долго и со својата функција им помагаат на другите леукоцити да ги елиминираат оштетените и мртвите ткива и клетки, ги уништуваат малигните клетки и го регулираат имунолошкиот одговор кон туѓите честички што ќе навлезат во организмот (Слика 11.10).

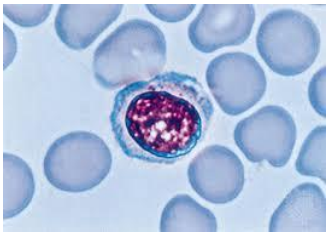


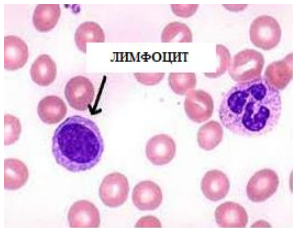
Слика 11.10: Моноцит

Лимфоцити - претставуваат бели крвни клетки што имаат фундаментална важност за имунолошкиот систем бидејќи ја детерминираат специфичноста на имунолошкиот одговор кон инфективните микроорганизми и други туѓи супстанции што навлегуваат во организмот. Кај возрасните индивидуи тие сочинуваат 20-40 % од вкупниот број леукоцити. Тие се присутни во циркулацијата, но се концентрирани во централните лимфоидни органи и ткива, како што се: слезината, тонзилите и лимфните јазли. Лимфоцитите имаат големо тркалезно јадро, богато со хроматин, кое ја исполнува речиси целата клетка, а сиромашна цитоплазма, која е периферно потисната и не содржи гранули. Постојат два типа на лимфоцити: Т и Б лимфоцити или Т-клетки и Б-клетки, кои потекнуваат од матичните клетки (стем) во коскената срцевина, а потоа се диференцираат.

Б лимфоцитите се носители на хуморалниот имунитет. Тие, по стимулација со антиген, имаат способност да се трансформираат во плазма-клетки, кои продуцираат специфични антитела имуноглобулини. Антителата се врзуваат за антигенот (разни компоненти од бактерии, вируси, туѓи тела) и ја иницираат неговата неутрализација или деструкција. Продукцијата на антитела може да трае и неколку дена или подолг период сè додека антигенот не биде совладан.

Т лимфоцитите се носители на клеточниот имунитет и учествуваат во специфичниот имунолошки одговор на организмот. По напуштањето на коскената срцевина, преку циркулацијата доаѓаат до тимусот, каде што се мултиплицираат и се диференцираат во разни видови Т-клетки: Т-помагачи (helper), Т-супресори, Т-цитотоксични, Т-убијци (natural killer cells), Т-memory итн. Лимфоцитите, генерално, имаат долг животен век, некои од нив се присутни во текот на целиот живот (Слика 11.11).

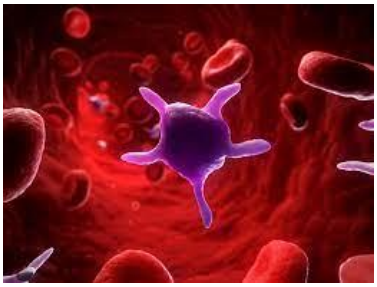




Слика 11.11: Лимфоцити

11.1.2.3. Тромбоцити

Тромбоцитите (крвни плочки) претставуваат мали плочести крвни клетки, кои немаат јадро, со просечен дијаметар од 2 до 4 микрони. Потекнуваат од мегакариоцитните клетки на коскената срцевина, при што од секој мегакариоцит со фрагментација се создаваат приближно 1.000-1.500 тромбоцити. Иако немаат јадро, во цитоплазмата се присутни клеточни органели - рибозоми, митохондрии, РНА, како и гранули, кои се неопходни за функциите на клетките (Слика 11.12). Тромбоцитите имаат клучна улога во одржувањето на хемостазата, но инволвирани се и во имунолошките одбранбени функции на организмот. Нивната концентрација во крвната циркулација изнесува 150-400 x 10^9/Л.



Слика 11.12: Тромбоцит

Најзначајна функција на тромбоцитите е одржување на *хемостазата* (сопирање на крвавењето) преку меѓусебна агрегација и иницирање коагулациска каскада преку која се спречува губиток на поголемо количество крв. Тие се меѓу првите клетки што го препознаваат оштетувањето на ендотелот на крвните садови и присуството на патогени микроорганизми, при што индуцираат соодветен имунолошки одговор. Во текот на активацијата тромбоцитите ослободуваат многубројни инфламаторни медијатори, кои помагаат во регрутирањето и активирањето на имунолошките клетки. Нивната дегранулација резултира во ослободување компоненти, кои играат улога на хемотактички фактори за други имунолошки клетки, како што се макрофагите, неутрофилните гранулоцити и дендритичните клетки. Во цитоплазмата на тромбоцитите се наоѓаат три типа на гранули, едните содржат тромбоцитни фактори, кои се одговорни за хемостазата, другите гранули содржат серотонин и високо ниво на калциум, а третите гранули содржат хидролитички ензими, како кисела фосфатаза и арилсулфатаза. Тромбоцитите имаат краток век на живот, 8-12 дена и се разградуваат во слезината.

11.2. ХЕМОСТАЗА

Хемостазата претставува процес кој обезбедува сопирање на крвавењето при нарушување (прекин) на интегритетот на крвните садови. Тоа е еден вид заштитна реакција со која се спречува губењето на крвта. Процесот се одвива во неколку фази:

- васкуларна фаза;
- тромбоцитно-ендотелна фаза (создавање тромбоцитен чеп);
- коагулациска фаза и
- враснување сврзно ткиво и организација на крвен коагулум.

Васкуларна фаза - настанува веднаш по оштетувањето на крвниот сад, при што доаѓа до негова вазоконстрикција (стегање, намалување на дијаметарот). Васкуларната спазма настанува рефлексно, но и поради ослободување одредени материи, кои се создаваат во повредените ткива или од самите тромбоцити, и трае од неколку минути до неколку часа во зависност од големината на

крвниот сад. Интензитетот и времетраењето на спазмата се пропорционални со големината на повредата. Додека васкуларната спазма сè уште трае, процесот на хемостаза навлегува во втората тромбоцитно-ендотелна фаза.

Тромбоцитно-ендотелна фаза (создавање тромбоцитен чеп) - кога тромбоцитите доаѓаат во контакт со оштетените ендотелни клетки и колагените влакна од ѕидот на крвниот сад ги прејавуваат своите карактеристични својства на атхезивност, аглутинација, агрегација и вискозна метаморфоза. Тромбоцитот ги зголемува своите димензии, добива ѕвездеста форма, се контрахира и притоа се ослободуваат активни фактори, кои меѓусебно ги лепат и атхерираат тромбоцитите. На тој начин се создава тромбоцитен чеп, кој во почетокот е нежен, растресит и нестабилен, но сепак доволен за да го спречи крвавењето, доколку се работи за мал крвен сад.

Коагулациска фаза - тоа е најважната фаза во хемостатскиот процес бидејќи со процесите што се случуваат во оваа фаза се постигнува трајно сопирање на крвавењето, особено во големи крвни садови. Од повредените ткива и распаднатите тромбоцити се ослободуваат тромбопластични материи, кои го активираат прокоагулацискиот систем на крвта, кој доведува до претворање на фибриногенот (протеин присутен во крвната плазма) во фибрин, односно се создава мрежа на фибрински нишки, во која остануваат заробени оформените елементи на крвта. На тој начин тромбоцитниот чеп преминува во коагулациски чеп, кој е многу постабилен и обезбедува потрајна хомеостаза.

Фиброзна организација на крвниот коагулум - последна фаза при која се обезбедува дефинитивна хемостаза. Во оваа фаза во крвниот коагулум навлегуваат фибробласти и со помош на факторите на раст од тромбоцитите за 1-2 недели доаѓа до создавање фиброзно ткиво и затворање на крвниот сад (лузна на ѕидот). Ако оштетувањето на крвниот сад било големо и со хемостазата се создал голем коагулум, тогаш во него настанува активација на материи со ензимско дејство, кои предизвикуваат растворање и лиза на крвниот коагулум.

11.3. ВОСПАЛЕНИЕ, ИНФЛАМАЦИЈА (INFLAMMATION)

Воспалителните реакции претставуваат дел од комплексниот биолошки одговор на телесните ткива кон штетните стимулуси, како што се патогените микроорганизми, оштетените клетки или други иританти. Тоа е, всушност, протективен механизам, кој ги вклучува имунолошките клетки, крвните садови и многубројни молекуларни медијатори. Функцијата на инфламаторниот процес е да ги елиминира иницијалните причинители на клеточните оштетувања, да ги исчисти оштетените ткива и некротичните клетки и да иницира ткивна репарација.

Воспалителниот процес примарно се карактеризира со васкуларни промени, кои резултираат со формирање екстраваскуларен ексудат и клеточни промени.

Причинители на инфламаторните процеси во организмот може да бидат:

- микробни инфекции: разни бактерии и вируси;
- физички агенси: повреди, радијација, изгореници, смрзнатини;
- хемиски агенси: киселини, бази, токсини;
- хиперсензитивни реакции: медикаменти и алергии и
- некротично оштетување на ткивата: исхемична некроза.

Главни клинички знаци на инфламаторниот процес се:

- **црвенило (rubor)** - настанува поради вазодилатација (проширување) на крвните садови во оштетените подрачја;
- **топлина (calor)** - зголемена температура на местото на воспалението настанува како последица на зголемениот проток на крв во инфламираното подрачје;
- **оток (oedema, tumor)** - поради акумулација на течност и клеточни елементи екстраваскуларно (надвор од крвните садови) во инфламираното место. Настанува поради зголемена пропустливост (пермеабилност) на крвните садови;
- **болка (dolor)** - настанува поради ослободување инфламаторни (хемиски) медијатори во оштетеното ткиво, но и поради притисокот што го врши отокот врз нервните завршоци во инфламираното подрачје;
- **нарушување на функцијата (function laesa)** - поради присуството на оток и болка, се намалува функцијата на ткивото или органот.

Во текот на инфламаторните процеси се ослободуваат огромен број разни соединенија, инфламаторни медијатори (хистамин, серотонин, брадикини, простагландини, системот на комплемент, цитокини, интерлеукини итн.), кои иницираат голем број клеточни активности (Слика 11.13). Настанува миграција на леукоцитите - тие ги напуштаат крвните садови и по пат на дијапедеза доаѓаат во инфламираните подрачја привлечени од хемотаксичните материи. Таму се одвива процесот на фагоцитоза - проголтување и ингестија на микроорганизмите, оштетените клетки и ткива. Вакви својства имаат полиморфонуклеарните леукоцити, моноцитите и ткивните макрофаги. Најчесто овие клетки успеваат да го совладаат причинителот и да го спречат ширењето на бактериите и токсичните продукти. Во меѓуклеточните простори се создаваат фибрински нишки, кои го ограничуваат инфламаторниот процес.

Слика 11.13: Воспаление

Слика11.14: Гнојна колекција

Гној (гнојна колекција - PUS) - инфламаторен ексудат, кој се состои од леукоцити, некротични клетки и едематозен флуид. Во својот состав содржи мртви и оштетени леукоцити, макрофаги, црвени крвни клетки, инфламаторен ткивен ексудат, фибрин, живи или изумрени бактерии и нивни токсини.

12 12. ФИЗИОЛОГИЈА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИОТ СИСТЕМ

12.1. ЦИРКУЛАТОРЕН СИСТЕМ

12.2. СРЦЕ

12.2.1 Спроводен систем на срце

12.3. КРВНИ САДОВИ

12.3.1. Крвен притисок, регулација

12.4. ЛИМФЕН СИСТЕМ

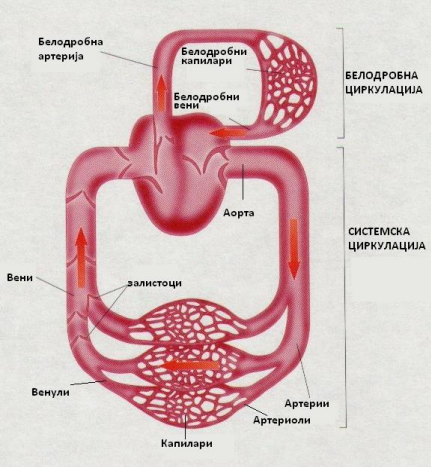
12.1. ЦИРКУЛАТОРЕН СИСТЕМ

Кардиоваскуларниот систем е систем на органи што овозможуваат циркулација на крвта во човечкиот организам (Слика 12.1).

Слика 12.1: Шематски приказ на кардиоваскуларниот систем

Циркулаторниот систем овозможува транспорт на аминокиселини, електролити, кислород, јаглероден диоксид, хормони, голем број невротрансмитери, како и материи кои преку бубрезите се излачуваат од организмот во надворешната средина. Главната улога на кардиоваскуларниот систем е преку разнесување на крвта низ организмот да овозможи размена на материи помеѓу клетките од еден систем, како и помеѓу клетките и надворешната средина. Циркулаторниот систем на овој начин помага во борбата против голем број заболувања, ги стабилизира температурата на телото и pH-вредноста. Директно учествува во одржувањето на хомеостазата, со што е овозможена адекватна средина за функционирање на сите клетки во човековиот организам.

Од анатомски аспект, циркулацијата е поделена на два дела: *системска* и *белодробна* циркулација (Слика 12.2).



Слика 12.2: Шематски приказ на системска и на белодробна циркулација

Системската циркулација се нарекува и голем крвоток. Составена е од крвни садови, кои ги снабдуваат со крв сите органски системи, со исклучок на белите дробови.

Белодробната циркулација е позната со терминот мал крвоток и го васкуларизира само белодробното ткиво. Белодробната артерија носи крв, која е сиромашна со кислород (редуцирана) и излегува од десната комора. Потоа се разгранува во белите дробови, каде што крвта се збогатува со кислород на ниво на алвео-капиларната мембрана и така збогатена со кислород навлегува во срцето во левата преткомора.

Кардиоваскуларниот систем го сочинуваат срцето и крвните садови: артерии, вени, капилари и лимфна циркулација..

12.2. СРЦЕ

Срцето е мускулен орган (пумпа), кој ја истиснува крвта во крвните садови. Срцето ја регулира количината на крвта и крвниот притисок. Тоа е сместено во градниот кош, на средината, помеѓу белите дробови. Срцето со долниот дел е свртено малку кон лево поради што отчукувањата ги чувствуваме на левата страна. Има форма на тристрана пирамида. Кај возрасен маж срцето има тежина од 280 до 340 гр, а кај жените срцето е полесно и тежи од 230 до 280 гр.

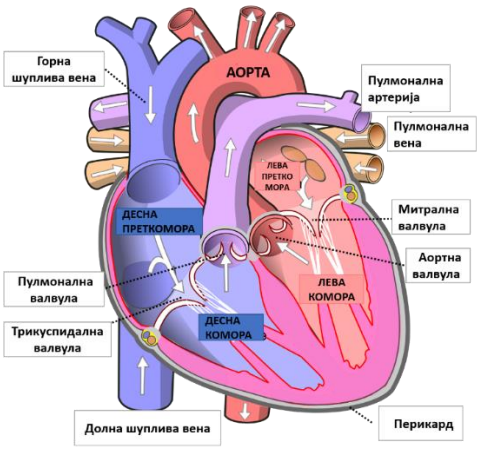
Срцевиот ѕид е изграден од три слоја: надворешен (епикард), среден (миокард) и внатрешен (ендокард). Срцето лежи во срцева кеса - перикард, која има заштитна функција. Со секое биење на срцето четирите комори на срцето сихронизирано се олабавуваат и стегаат, така што крвта поминува од двете преткомори во двете комори од соодветната страна и од неа во соодветната артерија, во циклус што се повторува непрекинато. Фазата на дилатација (олабавување) се нарекува дијастола, а фазата на контракција (стегање) се нарекува систола.

Во внатрешноста на срцето крвта има еднонасочно движење, што е предуслов за правилно функционирање на органот, а тоа е овозможено преку систем на залистоци, кои овозможуваат преминување на крвта од еден сектор во друг, но притоа спречуваат и нејзино враќање назад.

Според функцијата, срцето се дели на *десно* и *лево* срце.

Десното срце со контракции ја потиснува крвта во белите дробови. Левото срце ја потиснува крвта во системската циркулација. Десното срце го сочинуваат: десна преткомора, десна комора и трикуспидален залисток. Овој залисток ги одвојува десната комора и десната преткомора. Десното срце ја прима крвта од венскиот систем на големиот крвоток. Од десната комора крвта оди во белодробната артерија.

Левото срце го сочинуваат лева преткомора, лева комора и митрален залисток (кој ја разделува левата преткомора од левата комора и спречува крвта да се враќа од комората во преткомората). Левото срце ја прима крвта од венскиот систем на малиот крвоток. Од левата комора преку залистокот на аортата крвта оди во аортата, а потоа се транспортира во големиот крвоток (Слика 12.3).



Слика 12.3: Шематски приказ на десното и на левото срце

12.2.1. Спроводен систем на срцето

Спроводниот систем на срцето е систем на специјални нервно-мускулни клетки, наречен „спроводна мускулатура на срцето" со чија помош импулсите од одредени центри се спроведуваат низ срцевиот мускул и предизвикуваат контракција на срцето. Срцето работи самостојно затоа што има сопствен систем за создавање акциски потенцијал и спроведување импулси, кои на срцето му овозможуваат ритмички контракции.

Спроводниот систем на срцето го сочинуваат:

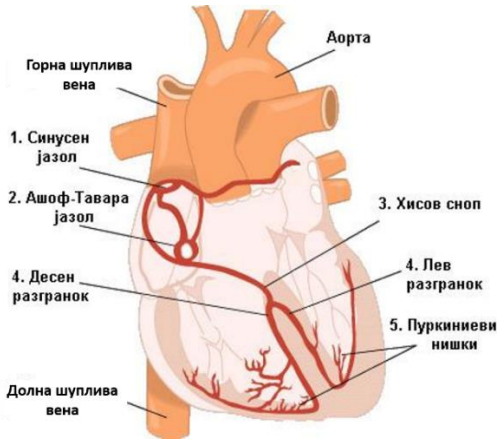
- Синусен (Кејт-Флаков) јазол;
- Ашоф-Тавара јазол;
- Хисов сноп и
- Пуркиниеви влакна.

Сите овие делови на спроводниот систем независно создаваат импулси. Но, фреквенцијата на создавањето на импулсите е најголема во синусниот јазол и затоа тој се смета за предводник на срцевиот ритам. Нервниот импулс создаден во синусниот јазол се пренесува низ преткоморите до Ашоф-Тавара јазолот со брзина од 1 м /сек и со тоа е овозможена контракција на двете преткомори. Од Ашоф-Тавара јазолот импулсот се движи побавно и со завршувањето на контракцијата на преткоморите почнува контракцијата на коморите. Од Хисовиот сноп импулсот најбргу се движи преку Пуркиниевите нишки кон врвот на срцето. Притоа мускулатурата на коморите истовремено се контрахира и крвта се испумпува во крвните садови (Слика 12.4).

Синусниот јазол или *Кејт-Флаков јазол* (*К-А јазол*) е сместен до влезот на горната шуплива вена во срцето.

Ашоф–Тавара јазол или *А-В јазолот* е сместен во долниот дел на десната преткомора.

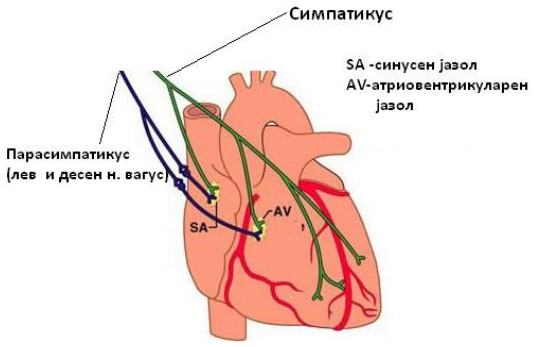
Хисовиот јазол поаѓа од *Ашоф-Тавара јазолот* (*А-В јазолот*), поминува низ мускулната преграда на коморите и се разгранува на две гранки што завршуваат со Пуркиниевите нишки во ѕидовите на коморите.



Слика 12.4: Шематски приказ на спроводниот систем на срцето

Со постојаното испумпување на крвта од срцето притисокот во аортата е висок и изнесува околу 100 mm Hg. Со протекување на крвта низ системската циркулација притисокот од аортата постепено се намалува за на местото на кое крвта се влева од шупливите вени во десната преткомора да падне на 0 mm Hg.

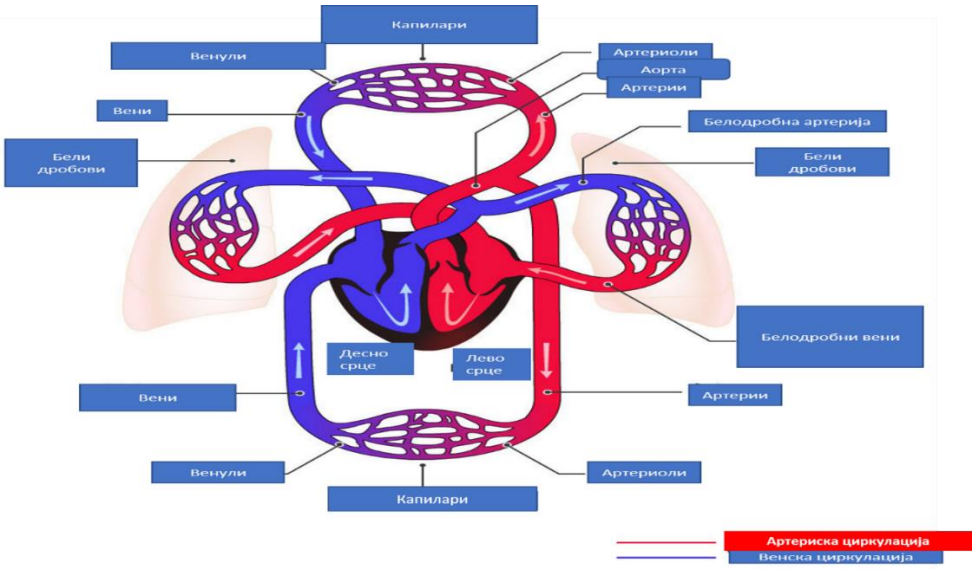
Ефикасноста на срцевата пумпа е добро контролирана од вегетативниот неревен систем, односно од симпатикусот и парасимпатикусот (Слика 12.5). Вегетативните нервни влакна обилно го инервираат срцето. Количината крв што срцето ја исфрла во секоја минута се нарекува *минутен волумен на срцето*. Со симпатичка стимулација минутниот волумен на срцето може да се зголеми неколку пати. Спротивно на ова, количината крв што срцето ја исфрла во секоја минута може да биде намалена со парасимпатичка стимулација.



Слика1 2.5: Шематски приказ на вегетативните нервни влакна што го инервираат срцето

12.3. КРВНИ САДОВИ

Сите крвни садови според своите функционални карактеристики се поделени на: артерии, артериоли, вени, венули и капилари (Слика 12.6).

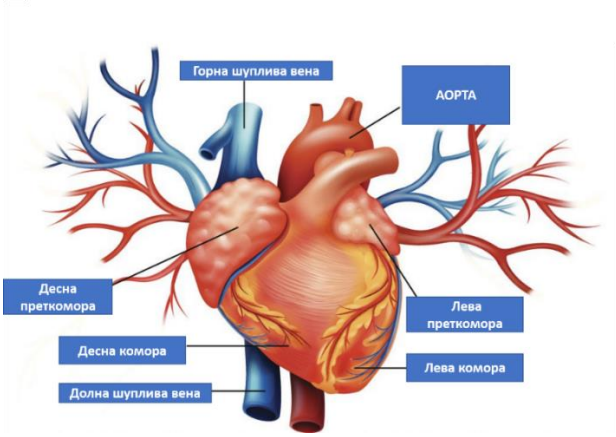


Слика 12.6: Шематски приказ на мрежата на крвни садови во човековото тело

Артериите се крвни садови што ја транспортираат крвта од коморите на срцето до капиларите во ткивата со голема брзина и под висок притисок. Ѕидовите на овие крвни садови се изградени од три слоја (внатрешен, среден и надворешен). Средниот слој е составен од дебел слој мазни мускулни клетки. Присуството на мускулатурата на ѕидовите на артериските крвни садови им дава голема еластичност и со тоа се овозможува постојан проток на крвта низ крвните садови. Исто така, средниот мускулен слој на артериите им овозможува контракција на крвните садови, односно тие имаат својство да го менуваат својот пречник. Намалувањето на пречникот се нарекува *вазоконстрикција*, а проширувањето на пречникот *вазодилатација*. Ваквите активности се регулирани од вазомоторниот центар, кој е сместен во продолжениот мозок.

Најголема артерија е **аортата**. Таа има пречник од 2,5 см. Се состои од збиени ѕидови, со што ѝ е овозможено таа да прима крв под најголем притисок од левата комора (Слика 12.7).

Артериолите се најмали артериски крвни садови, кои го регулираат протокот на крвта во капиларите. Нивните ѕидови исто така содржат многу силен слој на мазна мускулатура, со што е овозможена брза промена на нивниот дијаметар, а со тоа се регулира и вкупното количество крв што навлегува во капиларите.



Слика 12.7: Аорта

Вените се крвни садови што ја пренесуваат крвта од капиларите во ткивата и ја враќаат во срцето со мала брзина и под низок притисок. Тие на нивните ѕидови имаат помал слој мазна мускулатура и се потенки и порастегливи во однос на артериите и тоа им овозможува улога на голем резервоар на крвта во човековиот организам. Најмалите вени се наречени **венули**.

Капиларите се најмалите крвни садови, кои прават разгранета мрежа во ткивата. Нивните ѕидови се изградени од еден слој ендотелни клетки и базална мембрана. На ниво на капиларите се врши размена на хранливи материи и гасови меѓу крвта и меѓуклеточната течност во ткивата.

Крвниот волумен на системската циркулација изнесува 84 %. Најголем процент е дистрибуиран во системските вени (64 %). Значително е помал процентот на крвта во артериите (13 %), капиларите (7 %), а во срцето и белите дробови изнесува (7 %), односно (9 %).

12.3.1 Крвен притисок

Крвен притисок е силата со која крвта се бори против отпорот на ѕидовите на крвните садови. Врз крвниот притисок имаат влијание хормоните, количината на внесената течност и др. Адреналинот дејствува стимулативно врз работата на срцето и крвниот притисок. При внесување поголемо количество вода се зголемува количеството на крвта што протекува низ срцето, а со тоа се зголемува крвниот притисок.

Просечната вредност на притисокот во артериите во одреден период се нарекува среден артериски притисок. Горната и долната граница на периодичните осцилации на притисокот околу средниот артериски притисок се дефинираат како систолен, односно дијастолен притисок.

Кај здрав, млад возрасен човек систолниот притисок (притисокот на врвот на секоја пулсација) изнесува околу 120 mm Hg , а дијастолниот притисок (при најниската точка) е околу 80 mm Hg. Пулсниот притисок ја претставува разликата помеѓу овие два притисока и изнесува околу 40 mm Hg .

СЗО ги определува критериумите според кои нормалните вредности на крвниот притисок при неколку последователни мерења не смее да бидат повисоки од 140 mm Hg за систолниот и 90 mm Hg за дијастолниот.

Врз регулацијата на крвниот притисок најбрзо и најголемо влијание има автономниот нервен систем, симпатикус и парасимпатикус.

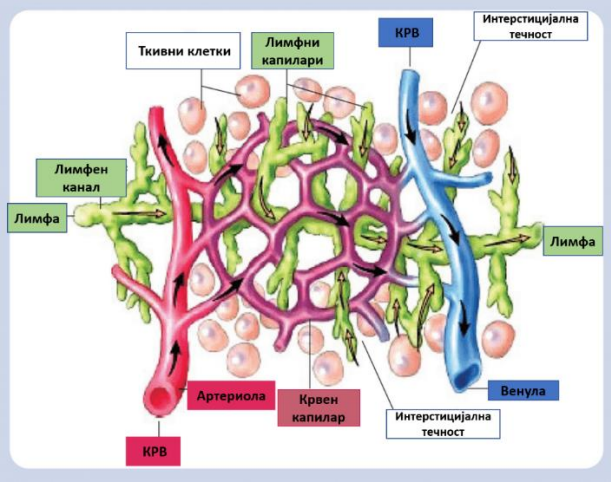
Мерењето на притисокот може да биде направено со помош на директни (инвазивни) и индиректни (неинвазивни) техники. Принципот на сите индиректни техники е изедначување на притисокот во манжетната, која е исполнета со воздух и е поставена околу надлактницата, со притисокот што владее внатре во крвниот сад.

12.4. Лимфен систем

Лимфниот систем претставува помошен пат за враќање на вишокот на течноста од ткивата преку кој меѓуклеточната течност се враќа во циркулацијата. Лимфата се движи низ лимфниот систем како резултат на контракции на лимфните садови, како и под дејство на контракциите на мускулатурата и притисокот на соседните органи. Најважна карактеристика на лимфниот систем претставува способноста од меѓуклеточната течност да се отстранат протеините и други големи честички, кои не може директно да се реапсорбираат на ниво на капилари. Основна функција на лимфниот систем е враќање на протеините во крвта. Ако овој механизам не функционира, може да настапи смрт во текот на 24 часа. Лимфниот систем е од отворен тип. Тој е исто така и главен транспортер на поголем дел од масните материи што се ресорбираат во тенкото црево.

Лимфниот систем се состои од *лимфни садови,* кои се формираат по принцип на собирање, *лимфни јазли* и *лимфоидни органи* низ кои постојано циркулира лимфата.

Лимфните садови се присутни во сите ткива и органи со исклучок на: ЦНС, површниот слој на кожата, длабоките делови на периферните нерви и ендомизиумот на мускулите и на коските.
Лимфниот систем почнува со **лимфни капилари**, слични на крвните капилари, на нив се надоврзуваат лимфните канали – ductusi, за на крајот најголемите садови да се сведат на два до четири, што се влеваат во вените враќајќи ја лимфата во крвта и срцето.
Мрежата од капиларите е распространета низ сите ткива во организмот. Познато е дека на артерискиот дел од крвните капилари доаѓа до филтрацијата на течноста. Најголемиот дел од оваа течност се реапсорбира на венскиот дел од капиларите, а 1/10 преку лимфниот систем се враќа во циркулацијата (Слика 12.8). Лимфните капилари се најмали лимфни садови. Тие имаат еден слој плочести епителни клетки, немаат базална мембрана. Овој слој овозможува лесно поминување на растворливите материи, водата и протеините. Нивниот дијаметар е неколку пати поголем во споредба со крвните капилари.

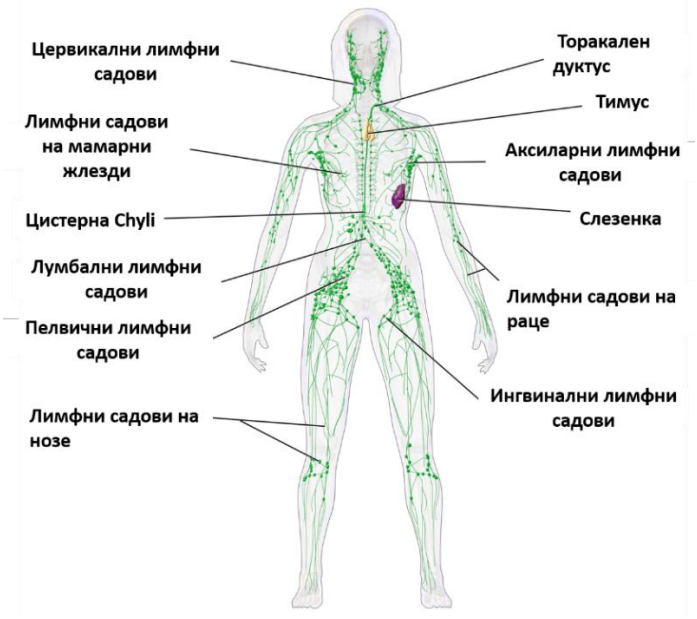


Слика 12.8: Шематски приказ на лимфниот систем

Од лимфните капилари лимфата тече во правец на **лимфните садови.** Нивна најважна функција е транспорт на лимфата до венскиот систем. Тие имаат тенки ѕидови, а на одредени места имаат проширувања во вид на меурчиња, каде што се сместени лимфните залистоци. Тие ѝ овозможуваат на лимфата да се движи во насока кон главните собирни лимфни канали и венската циркулација. Овие залистоци спречуваат проток на лимфата во обратна насока. Средните и големите лимфни садови се изградени од три обвивки: ендотелијална (внатрешна), мазна мускулатура (средна) и сврзно-ткивна (надворешна).

Во лимфниот систем се сретнуваат и овални ткивни структури наречени **лимфни јазли**. Тие се опкружени со мрежа од сврзно ткиво и се поставени по должината на лимфните садови. Овие јазли се механички и биолошки филтри во кои се врши филтрација и фагоцитоза на микроорганизмите и туѓите честички што навлегле во лимфните садови. Тие имаат способност да ја прочистат лимфата и да ја збогатат со лимфоцити.

Лимфните јазли најмногу се застапени на вратот, под пазувите, во градниот кош, во мезентериумот на тенкото црево и на други места. Тие се сместени во групи од 2, 3 до 100 на број. Дел од овие групи е сместен длабоко во организмот, а дел се наоѓа на површината. Најважни лимфни јазли се следните: вратни лимфни јазли, потпазувни лимфни јазли, ингвинални лимфни јазли и др. (Слика 12.9).



Слика 12.9: Шематски приказ на лимфните садови и жлезди

13 13. ФИЗИОЛОГИЈА НА РЕСПИРАТОРНИОТ СИСТЕМ

13.1. Белодробна вентилација

13.2. Фреквенција на дишење

13.3. Механизам на дишење

13.4. Белодробна циркулација

13.5. Размена на гасови

Транспорт на гасови

Транспорт на кислород

Транспорт на јаглероден диоксид

13.6. Регулација на респирацијата

Органите на системот за дишење, кои го сочинуваат респираторниот систем, се: носна шуплина, фаринкс, ларинкс, трахеја, главни бронхи, лево и десно белодробно крило, дијафрагма и плеврална шуплина (Слика 13.1) Според функцијата што ја извршуваат тие се поделени на:

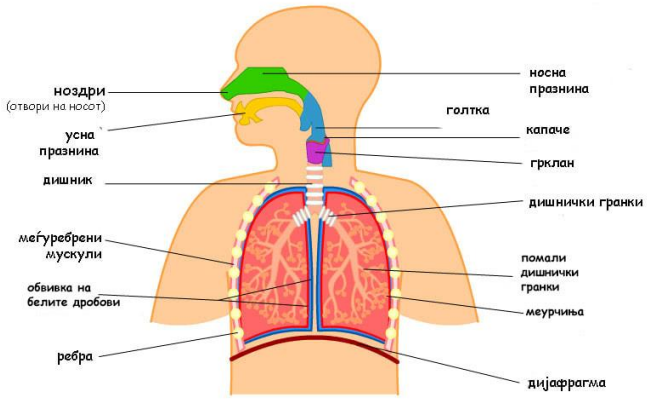
- спроводни дишни патишта и
- дишен (дифузионен) дел.

Процесот на дишење (respiratio) како сложен физиолошки процес не подразбира само едноставна размена на кислород и јаглероден диоксид помеѓу организмот и надворешната средина. Процесите на респирација опфаќаат:

- размена на гасови меѓу надворешната средина и белите дробови (белодробна вентилација);
- размена на гасови меѓу белодробните алвеоли и крвта;
- транспорт на кислород преку крвта до клетките и на јаглероден диоксид од клетките до белодробните алвеоли;
- дифузија на кислород низ капиларната мембрана во клетките и на јаглероден диоксид во обратна насока и
- искористување на кислородот во оксидативните процеси во клетките и ослободување јаглероден диоксид и енергија (клеточно дишење).

Воздухот во респираторниот систем при процесот на респирација (дишење) навлегува во носните шуплини, продолжува низ фаринксот, ларингсот, трахејата, примарните бронхи, секундарните бронхи и бронхиоли, сè до алвеолите, каде што настанува размената на гасовите низ респираторната мембрана. Размената на гасовите се врши на тој начин што венската крв навлегува во белите дробови, се снабдува и заситува со кислород, а вишокот јаглероден диоксид преку издишаниот водух се отстранува. Кислородот дифундира од алвеолите во белодробните капилари и преку циркулирачката крв низ ткивните капилари се пренесува во ткивата.

Јаглеродниот диоксид се транспортира во обратен правец: од клетките (каде што се создава како резултат на оксидативниот метаболизам) во ткивните капилари, а потоа преку крвта низ белодробните капилари дифундира во алвеолите и заедно со издишаниот воздух се исфрла во атмосферата.



Слика 13.1: Приказ на составните делови на респираторниот систем

Процесот на респирација го чинат следните функционални целини:

- Белодробна вентилација и механизам на дишење;
- Размена на гасови помеѓу респираторните единици (Слика 13.2);
- Транспорт на кислород и јаглероден диоксид;
- Размена на гасови помеѓу системските капилари и клетките од ткивата (внатрешна респирација);
- Клеточна респирација или клеточно дишење и
- Регулација на процесот на респирација.

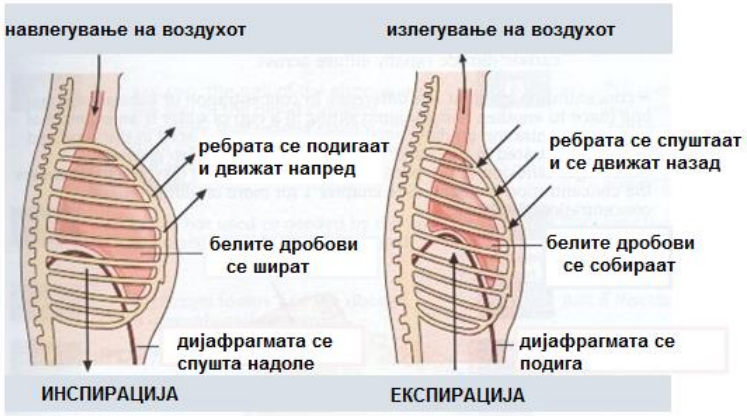
Слика 13.2: Размена на гасови помеѓу респираторните единици: терминални бронхиоли и алвеоли

13.1. БЕЛОДРОБНА ВЕНТИЛАЦИЈА

Под поимот белодробна вентилација се подразбира процес при кој воздухот навлегува и излегува низ белите дробови. Тој се состои од 2 фази: фаза на инспирација (вдишување) и фаза на експирација (издишување).

Навлегувањето на атмосферскиот воздух во белите дробови предизвикува ритмичко движење на градниот кош. Притоа доаѓа до ритмичко растегнување на белите дробови, а излегувањето на воздухот од белите дробови во надворешната средина предизвикува нивно собирање. Овие движења на белите дробови, потпомогнати од контракцијата на меѓуребрените мускули, предизвикуваат спуштање и кревање на дијафрагмата и подигање и спуштање на ребрата. Мускулите што го подигаат градниот кош се инспираторни мускули, а оние што го спуштаат градниот кош се експираторни мускули (Слика 13.3).

Периодот во кој се одвива фазата на вдишување, фазата на издишување и респираторната пауза што следува потоа се означува како *респираторен циклус.*



Слика 13.3: Белодробна вентилација: фаза на инспирација и фаза на експирација

13.2. ФРЕКВЕНЦИЈА НА ДИШЕЊЕТО

Бројот на инспирации и експирации во текот на една минута ја претставува респираторна фреквенција. Во состојба на мирување фреквенцијата на дишењето се движи во граници од 10 до 24 респирации или просечно околу 16 респирации во една минута. Овие вредности варираат во зависност од полот и возраста. Кај возрасен маж фреквенцијата изнесува од 12 до 16 респирации во минута, кај возрасна жена изнесува од 14 до 18, кај новороденче околу 40, кај децата до 5 години околу 26, а кај децата во пубертет околу 20 респирации.

Врз фреквенцијата на дишењето влијаат повеќе фактори. Физичката активност и емотивните напрегања ја зголемуваат респираторната фреквенција, а при лежечка положба на телото и при спиење таа се намалува.

Респираторните движења на градниот кош може да се регистрираат со методот пневмографија, при што се добива крива - пневмограм.

13.3. МЕХАНИЗАМ НА ДИШЕЊЕТО

Органите што учествуваат во белодробната вентилација се: градниот кош, ребрата и меѓуребрените (интеркостални) мускули. Во овие движења голема улога има и дијафрагмата.

При вдишувањето дијафрагмата се израмнува, а со тоа волуменот на градната празнина се зголемува. Истовремено, контракцијата на меѓуребрените мускули ги подига ребрата нагоре, со што градниот кош се шири. Со овие движења внатрешниот притисок се намалува и белите дробови се полнат со воздух.

При издишување, со движење на дијафрагмата нагоре и со релаксација на меѓуребрените мускули, ребрата се движат надолу, се намалува волуменот на градната празнина и белите дробови се празнат. При овие движења на градниот кош белите дробови се пасивни. Меѓутоа, тие како еластични органи се шират и собираат ритмички следејќи го движењето на градниот кош (Слика 13.3).

Мерењето на белодробната вентилација претставува мерење на волуменот на воздухот при негово навлегување и излегување од белите дробови. Максималното количество воздух што по една максимална инспирација може да се издише од белите дробови се нарекува *витален или белодробен капацитет.*

Човекот со едно нормално вдишување внесува околу 0,5 литри воздух и издишува приближно иста количина. Мерењето на белодробната вентилација претставува едноставна метода, наречена спирометрија, која се изведува со помош на апарат спирометар или спирограф, а резултатот или записот што се добива е спирограм.

- *Спирометар* е мерен апарат што овозможува определување на виталниот капацитет;
- *Спирограф* е мерен апарат со кој се определуваат сите белодробни волумени и капацитети, составен од спирометар, запишувач и затворен систем за кислород и
- *Спирограм* е записот или резултатот што се добива при спирографијата, од кој може да се прочитаат белодробните волумени и капацитети.

За дишењето, важен фактор е негативниот притисок што се јавува во интерплевралниот простор. Тој овозможува постојана разлика меѓу притисокот на атмосферскиот воздух и притисокот помеѓу листовите на плеврата. На тој начин, всушност, е овозможено и навлегувањето на воздухот во белите дробови. Негативниот притисок, од своја страна, пак, придонесува белите дробови постојано да бидат оптегнати.

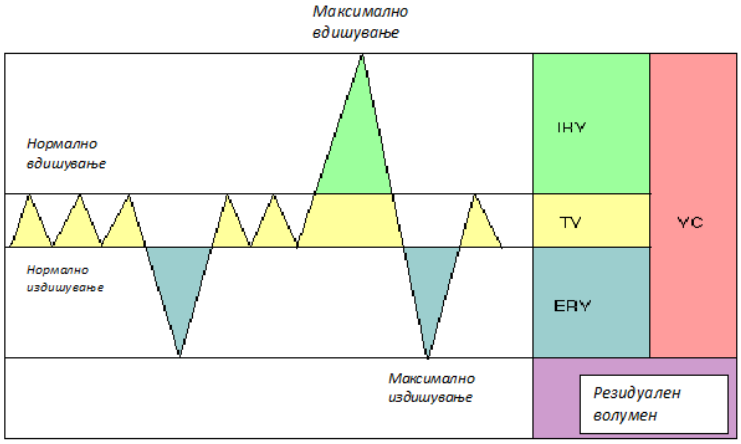
Во хуманата медицина значен е вкупниот (тотален) капацитет на белите дробови. Кај возрасен човек тој изнесува приближно 6 литри. Вкупниот тотален белодробен капацитет (Слика 13.4) го сочинуваат сите белодробни волумени:

- *Дишен респираторен волумен (РВ)* е количина воздух што се вдишува и издишува во еден циклус. Тој изнесува просечно околу 0,5 литри;
- *Инспираторен волумен (ИРВ)* е количество воздух што со максимално вдишување се внесува во белите дробови почнувајќи од нивото на нормалното вдишување. Тој изнесува приближно 3 литри;
- *Експираторен волумен (ЕРВ)* е количество воздух што се исфрла од белите дробови со максимално издишување почнувајќи од нивото на нормалното издишување. Изнесува околу 1,1 литар;
- *Резидуален волумен (Рез.В)* е количина воздух што се задржува во белите дробови по максимален експириум. Кај млад здрав човек изнесува околу 1,2 литар. Овој воздух што останува во белите дробови не дозволува да дојде до слепување на ѕидовите на алвеолите, односно колапс на белите дробови.

При собирање 2 или повеќе белодробни волумени се формираат белодробните капацитети:

1. *Инспираторен капацитет* претставува збир од дишниот волумен и инспираторниот резервен волумен. Тоа е количината воздух што може да се вдише почнувајќи од нивото на крајот на нормален експириум до крајот на максимален инспириум, со што белите дробови би се растегнале максимално (3,5 литри);

2. *Функционален резидуален капацитет* претставува збир на експираторниот резервен волумен и резидуалниот волумен. Тоа е количината воздух што останува во белите дробови по нормален експириум (2,3 литра);
3. *Витален капацитет* е збир на инспираторниот резервен волумен, дишен волумен и експираторен резервен волумен. Тоа е максималната количина воздух што може да се издише од белите дробови по максимално вдишување (4.600 ml). Виталниот капацитет е показател што зборува за способноста на белите дробови и градниот кош да се шират или стеснуваат;
4. *Тотален капацитет* е збир од виталниот капацитет и резидуалниот волумен или максимален волумен до кој белите дробови може да се растегнат при најголем напор (5,8 литри).



Слика 13.4: Белодробни волумени и капацитети: TV - дишен волумен; IRV - инспираторен резервен волумен; ERV - експираторен резервен волумен; VC - витален капацитет

Овие вредности за белодробните волумени и капацитети се однесуваат за возрасен здрав маж. Кај жените белодробните волумени и капацитети се 20 - 25 % помали од оние кај мажите, а се поголеми кај лица што се крупни и атлетски градени (лица што се спортски или физички активни).

13.4. БЕЛОДРОБНА ЦИРКУЛАЦИЈА

Белодробната циркулација ја сочинуваат:

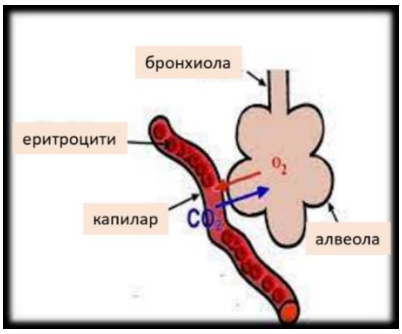
- крвните садови на белите дробови: белодробната артерија, која ги снабдува со крв двете белодробни крила;
- бронхијалните садови што го снабдуваат со крв потпорното ткиво на белите дробови;
- капилари- белодробни, алвеоларни во кои се врши размена на гасовите,
- белодробните вени што ја носат оксигенираната крв до срцето и

- лимфните садови што ги отстрануваат ситните честички од алвеолите и вишокот на протеините, како и водата од интерстицијалната течност.

Проток на крв низ белите дробови

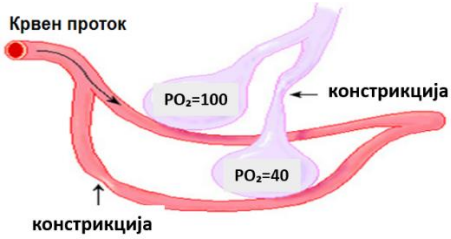
Количината крв што протекува низ белите дробови е еднаква на количината крв што протекува низ системската циркулација. Тоа значи дека факторите што влијаат врз минутниот волумен на срцето влијаат и врз крвниот проток низ белите дробови.

Волуменот на крвта во белите дробови изнесува 450 mL, односно 9 % од вкупниот волумен на крвта, кој изнесува околу 5 литри. Кога во алвеолата пристигнува нормална количина кислород, во белодробните капилари се забележува нормален проток на крв (нормоксија). Во таква состојба постои нормална размена на гасовите, која се одвива помеѓу алвеолата и белодробните капилари (Слика 13.5).



Слика 13.5: Нормален проток на крв низ белодробен капилар при состојба на нормоксија

Во состојби кога концентрацијата на кислородот во алвеолите ќе се намали под нормалните вредности (pO_2 < 70 mmHg), во наредните 3-10 минути настанува констрикција на најблиските крвни садови, што предизвикува зголемен отпор на протокот на крв. А при намалена концентрација на кислород во системските крвни садови крвните садови во белите дробови реагираат со вазодилатација, а не со вазоконстрикција (Слика 13.6).



Слика 13.6: Намален проток на крв низ белодробен капилар при хипоксија

13.5. РАЗМЕНА НА ГАСОВИ

Размената на гасовите во организмот се врши на две места:

- помеѓу воздухот во алвеолите и крвта и

- помеѓу крвта и ткивата.

Размената на гасовите во белите дробови се одвива во респираторните единици: респираторни бронхиоли, алвеоларни дуктуси, атриуми и алвеоли, а се одвива низ респираторната (алвеоларна) и клеточната мембрана.

Според Далтоновиот закон, минувањето на гасовите преку мембраните се реализира на принцип на разни парцијални притисоци на гасовите, кои дифундираат во разни средини, односно секој гас се движи од местото со повисок кон местото со понизок парцијален притисок, познато како процес на *дифузија на гасовите*.

Движењето на гасовите се одвива до моментот на изедначувањето на парцијалните притисоци.

Транспорт на гасови

Гасовите во организмот се транспортираат преку системската циркулација, но постојат определени разлики помеѓу типот на транспорт на кислородот и на јаглеродниот диоксид. Една од карактеристиките на крвта е нејзиниот висок капацитет за пренесување на кислородот, што се должи на присуството на респираторниот пигмент - хемоглобин. Познато е дека преку крвта се одвива транспортот на кислородот од алвеолите до клетките, а на јаглеродниот диоксид од клетките до алвеолите. Затоа и транспортот на овие гасови се разликува и ќе биде одделно елабориран.

Транспорт на кислород

Просечната дневна потреба за кислород на еден возрасен човек изнесува околу 300 литри. Ова количество може да се зголеми 15-20 пати во зависност од физичката активност на човекот. Постојат два начина на кои кислородот се пренесува од алвеолите до клетките.
Од белодробните алвеоли речиси целиот кислород (97-98 %) преминува во крвта, а многу мал дел (2-3 %) се транспортира преку плазмата.

Кислородот од алвеоларниот воздух по пат на дифузија минува во капиларната мрежа, која ги опкружува алвеолите во белите дробови. Притоа со лабава и реверзибилна врска се врзува за железото од хемоглобинот (Hb) формирајќи оксихемоглобин (HbO_2). Во оваа форма преку белодробната крвна мрежа и белодробните вени се транспортира до срцето. Со контракција на срцето преку артерискиот крвоток понатаму се транспортира до ткивата. Неговото врзување и ослободување зависи од кислородниот парцијален притисок.

Кога кислородниот притисок е висок, како во белодробната циркулација, тој се врзува за хемоглобинот, а кога е низок, како во ткивните капилари, кислородот се ослободува од врската со хемоглобинот. Во одредени регии на телото, каде што концентрацијата на кислородот е ниска, оксихемоглобинот дисоцира до кислород и хемоглобин. Ослободениот кислород дифундира во ткивната течност, а потоа во клетките.

По реакцијата на дисоцијација, хемоглобинот останува слободен за повторно врзување со кислородот.

$$Hb + O_2 \leftrightarrow HbO_2$$

хемоглобин оксихемоглобин

Бидејќи овој процес зависи од кислородната концентрација, сите молекули на оксихемоглобин се создаваат во регии богати со кислород. Спротивно на ова, молекулите на оксихемоглобинот дисоцираат до кислород и хемоглобин во регии инсуфициентни со кислород.

Сатурацијата на хемоглобинот со кислород при соодветни парцијални притисоци на кислород ја определува *кривата на дисоцијација на оксихемоглобинот* (Слика 13.7*)*. Колку е поголем парцијалниот притисок на кислородот, толку е поголемо количеството на оксихемоглобинот. Кривата има облик на латинската буква S. Постојат одредени фактори што ја поместуваат кривата на дисоцијација на хемоглобинот на десно или на лево. Така, при ист парцијален притисок на кислородот сатурацијата е поголема кога кривата е поместена на лево или помала кога кривата е поместена на десно.

Оксихемоглобинската крива се поместува на *десно* при одредени состојби:

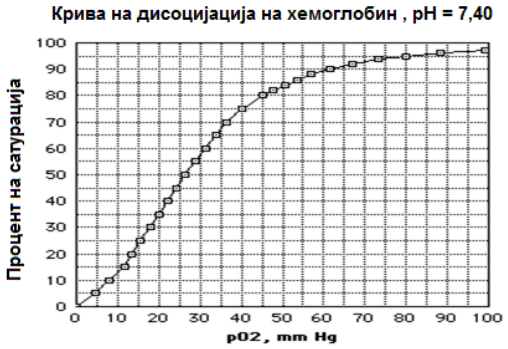
- блага ацидоза (намалување на pH-вредноста од 7,4 на 7,2);
- пораст на концентрацијата на јаглероден диоксид;
- зголемување на температурата на крвта и
- зголемување на концентрацијата на 2,3 дифосфоглицерат (ДПГ) во еритроцитите.

Оксихемоглобинската крива се поместува кон *лево* при:

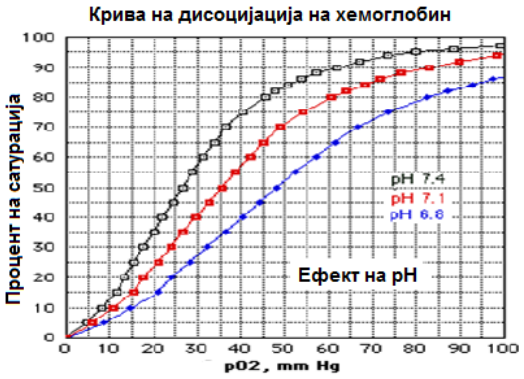
- зголемување на pH-вредноста на 7,6;
- голема количина фетален хемоглобин (HbF);

Нормалниот притисок на кислородот во алвеоларниот воздух изнесува 104 mm Hg.

При висока надморска височина (летање со авион) може да се намали половина, а при нуркање може да се зголеми дури и 10 пати. Спротивно на ова, притисокот на кислород во ткивата многу малку се менува за што е заслужна пуферската функција на хемоглобинот во крвта (Слика 13.8).



Слика 13.7:Нормална оксихемоглобинска крива



Слика 13.8: Поместување на оксихемоглобинската крива во зависност од pH-вредноста

Транспорт на јаглероден диоксид

Во ткивата кислородот хемиски се врзува со разни хемиски супстанции. Во текот на овој процес се врши оксидација и се создава енергија и голема количина CO_2.

Во услови на мирување еден литар крв транспортира од ткивата во белите дробови околу 40 мл CO_2. Како метаболистички продукт на клеточната респирација CO_2 бргу дифундира во крвта, каде што мала количина се раствора или се врзува за хемоглобинот. Тој од клетките, растворен, дифундира во капиларната крв.

Постојат три начини на кои јаглеродниот диоксид се пренесува од клетките до алвеолите (Слика 13.9).

- *Транспорт во облик на бикарбонати*

Најголемиот дел од CO_2 (70 %) се врзува со водата од крвната плазма и се пренесува многу полесно (15-20 пати побргу) отколку кога целата количина CO_2 би била растворена во крвта. Врзувајќи се со водата, јаглеродниот диоксид гради слаба јаглеродна киселина (H_2CO_3), која во ензимска реакција, со учество на ензимот карбоанхидраза, дисоцира на бикарбонати и водороден јон.

$$H_2O+CO_2 \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$$
$$H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H_2O+CO_2$$

На овој начин CO_2 од ткивата се транспортира со редуцираната крв преку венскиот дел од крвотокот до срцето. Од таму преку белодробната артерија преминува во белите дробови, каде што дифундира од крвта во алвеолите. Преку експирација воздухот збогатен со CO_2 се елиминира од организмот.

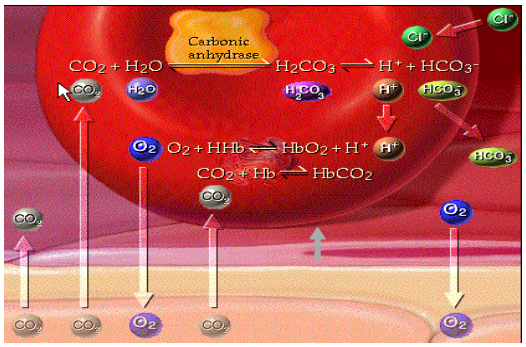
Дифузијата на CO_2 од капиларите во алвеолите е многу побрза за разлика од дифузијата на кислородот. Размената на кислородот и јаглеродниот диоксид може да биде нарушена ако за хемоглобинот се врзат други гасови (CO или H_2S).

- *Транспорт во растворена состојба* (7 %)

  Мал дел од јаглеродниот диоксид се транспортира до белите дробови во растворена состојба.

- *Транспорт со хемоглобин* (23 %)

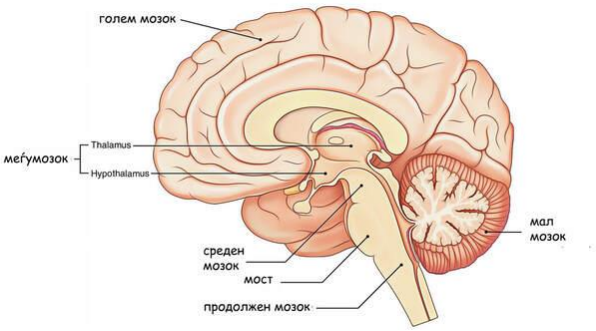
  Јаглеродниот диоксид реагира и со хемоглобинот и создава карбаминохемоглобин. Ова е реверзибилна реакција, така што хемоглобинот лесно го испушта јаглеродниот диоксид во алвеоларниот воздух, каде што тој е понизок.



Слика 13.9: Сумарен приказ на транспорт на јаглероден диоксид

13.6. РЕГУЛАЦИЈА НА РЕСПИРАЦИЈАТА

Нервниот систем ја регулира брзината на алвеоларната вентилација во согласност со потребите на организмот за кислород. Вдишувањето и издишувањето се под контрола на мозочните центри, кои се сместени во централниот нервен систем, и тоа во мостот на Вароли (pons) и во продолжениот мозок. Во мостот е сместен пневмотаксичниот центар, а центрите за издишување и вдишување се сместени во продолжениот мозок (Слика 13.10).



Слика 13.10: Приказ на централниот нервен систем во кој се сместени мозочните центри за регулација на вдишувањето и издишувањето

Пневмотаксичниот центар со дејствување на центарот за експириум ги регулира фреквенцијата на дишењето и должината на траење на инспириумот.

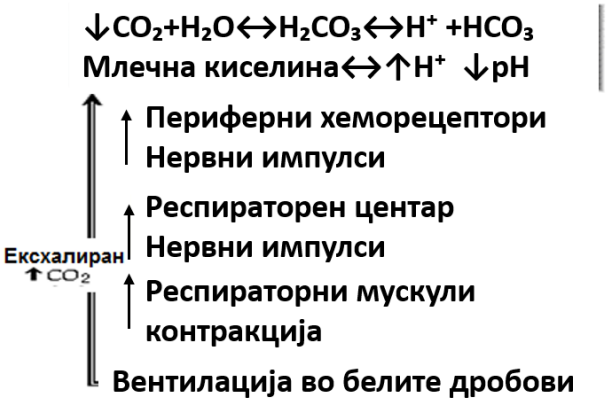
Друг фактор што влијае на механизмот на респирација е концентрацијата на CO_2. Кога расте матаболистичкото ниво на CO_2 во организмот, концентрацијата на CO_2 во крвта исто така расте. Како резултат на тоа pH-вредноста се намалува, односно се зголемува киселоста. Ниската вредност на pH го стимулира респираторниот центар, т.е. хемосензитивното подрачје, што предизвикува зголемување на инспираторните и експираторните сигнали, кои се испраќаат во дишната мускулатура, резултирајќи со стимулација на дијафрагмата и градниот кош. Со тоа се забрзува белодробната вентилација, CO_2 побргу се отстранува од крвта, а pH-вредноста се нормализира. На тој начин се воспоставува хомеостазата.

Ако концентрацијата на CO_2 во затворена просторија се зголемува, иако концентрацијата на кислородот е непроменета, интензитетот на респирацијата ќе се зголеми.

Ако концентрацијата на кислородот е намалена, нивото на респирација опаѓа затоа што респираторниот центар во мозокот не е стимулиран. Ова укажува дека CO_2 е главен фактор кој го регулира интензитетот на респирацијата.

Кислородот исто така остварува контрола врз дишењето преку периферните хеморецептори локализирани во каротидните и аорталните телца, кои може да генерираат импулс за активација на респираторниот центар (Слика 13.11).

Иако дишењето е вегетативен процес, од особена важност се импулсите што доаѓаат од повисоките делови на централниот нервен систем, особено од кората на големиот мозок. Затоа дишењето претставува и волева активност бидејќи може волно да се запре, забрза, намали или продлабочи. Емотивните состојби (страв, бес, лутина) исто така го менуваат карактерот на дишењето. Ритамот на дишењето се менува и при говор, пеење, плачење, смеење, јадење, читање, кашлање, кивање итн. Во текот на тешка мускулна работа потрошувачката на кислородот и создавањето јаглероден диоксид може да се зголеми 20 пати. Алвеоларната вентилација расте во согласност со интензитетот на метаболизмот и потрошувачката на кислород. Затоа артериските притисоци на гасовите, кислород и на јаглеродниот диоксид, како и нивото на pH на средината, остануваат непроменети.



Слика 13.11: Регулација на белодробна вентилација при зголемена метаболистичка активност

14 14. ФИЗИОЛОГИЈА НА ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ

14.1. ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ

14.2. ТРАНСПОРТ И ДИГЕСТИЈА НА ХРАНАТА

14.2.1. Дигестија на храната во желудникот

14.2.2. Секреторна функција

14.2.3. Дигестија на храната во тенкото црево

14.2.4. Функција на дебелото црево во дигестијата на храната

14.3. ВАРЕЊЕ НА ХРАНАТА ВО ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ

14.1. ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ

Системот за дигестија на храната претставува органски систем специјализиран за:

- обработка на храната (механичка и хемиска);
- ресорпција на дигестираните молекули од храната и
- елиминација на недигестираните состојки од храната надвор од организмот.

Хранливите материи во организмот влегуваат преку дигестивниот систем. Нивното разградување, пак, се одвива под дејство на разни процеси. Некои од нив ја менуваат само физичката структура на храната (ситнење и дробење, мешање и растворање на хранливите материи во дигестивните сокови, а други ја менуваат и хемиската структура со помош на специфични биокатализатори (ензими).

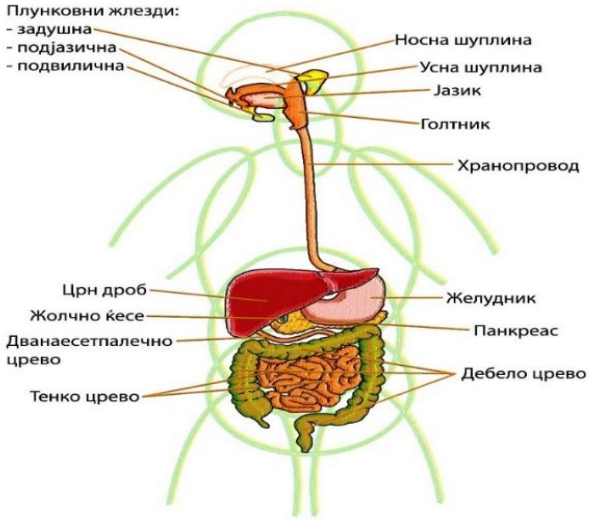
Дигестивниот систем, кој почнува во усната празнина, е изграден од дигестивен канал, цевка, која кај возрасен човек е долга 6,5-9,0 метри во зависност од должината на тенкото црево, кое варира од 5 до 7 м. По должината на дигестивниот канал органите во системот за дигестија се распоредени според анатомската и функционалната целина. Според функцијата, органите во системот за дигестија се диференцирани на: дигестивен тракт и дополнителни органи - жлезди.

Дигестивниот тракт ги опфаќа органите низ кои поминува храната: усната празнина (cavum oris), голтникот (pharynx), хранопроводот (esophagus), желудникот (gaster), тенкото црево (intestinum tenue), дебелото црево (intestinum crassum) и аналниот отвор (anus) како негов завршен дел (Слика 14.1).

Сите заедно претставуваат целина на гастроинтестиналниот тракт, кој преку спојка за поврзување (mesenterium) се поврзува за ѕидот на стомачната празнина. Сите овие органи се обвиени со стомачната кошулка (peritoneum).

Дополнителните органи ги сочинуваат дигестивните жлезди, кои своите секрети ги ослободуваат преку изводните каналчиња во разни делови од дигестивниот тракт. Тоа се: плунковните жлезди, црниот дроб (hepar), жолчното кесе (vesica fellea) и поджелудочната жлезда (pancreas). Состојките што се содржат во овие секрети се значајни за дигестијата и за ресорпцијата на храната.

Во почетниот дел на дигестивниот систем почнува физичкото разградување на храната, а во средниот дел доминантно преовладуваат хемиската разградба и ресорпцијата на хранливите материи. Завршниот дел од дигестивниот систем има улога во формирање на фекалните маси.



Слика 4.1: Шематски приказ на дигестивниот систем на човекот

14.2. ТРАНСПОРТ И ДИГЕСТИЈА НА ХРАНАТА

Во усната празнина се извршува *механичка* и *хемиска* обработка на храната.

Механичката обработка на храната почнува со процесот на мастикација (џвакање) и се остварува со учество на забите, јазикот, мастикаторните мускули и плунката, која служи за навлажнување на храната, со што се олеснуваат процесот на џвакање, формирањето на залакот (болусот) и голтањето на храната (деглутацијата). Мастикацијата е сложен рефлексен акт. Тој настанува со наизменично спуштање и подигање на долната вилица (мандибула), но и со наизменични движења напред-назад и лево-десно. Улогата на предните заби (инцизиви) е во откинување на храната, а премоларите и моларите учествуваат во дробење и мелење на храната. Јазикот со своите движења учествува во процесот на мешање на храната со плунката и во конечното формирање на залакот (болус). Времетраењето на актот на мастикација е индивидуално, но просечно изнесува 30-40 секунди.

Физиолошкото значење на мастикацијата е механичка обработка на храната и зголемување на вкупната површина на храната, со што се овозможува дејството на дигестивните ензими, се спречува оштетувањето на ѕидот на дигестивниот канал и се олеснува празнењето на содржината од желудникот во тенкото црево.

Хемиската обработка на храната го опфаќа ензимското дејство на плунката врз одредени состојки од храната. Ензимот *птијалин* (саливарна амилаза) учествува во хидролизата на скробот (amilum), најчестиот полисахарид присутен во храната и го разложува до дисахаридот малтоза. Ако

храната се задржи доволно долго во усната празнина, тогаш *малтазата* ќе ја разложи малтозата до гликоза. Другите составни елементи на плунката немаат влијание во дигестијата на храната, односно:

- *муцинот* го обвива залакот формирајќи меки влажни топки, кои може лесно да се проголтаат;
- *лизозимот* е ензим што дејствува бактерицидно уништувајќи ги микроорганизмите внесени со храната;
- *бикарбонатите* имаат пуферско дејство, со што ја одржуваат pH на усната празнина помеѓу 6,5 и 7,5, дури и кога со храната се внесува кисела содржина.

Голтање (деглутиција)

Процесот на голтање се состои од три фази: *орална, фарингеална* и *езофагеална*.

Орална (волева) фаза, во која оформениот залак (болус) со помош на јазикот рефлексно се потиснува кон ждрелото со притисокот насочен нагоре и наназад кон мекото непце. Притоа отворот на грклановт се затвора со неговото капаче (epiglottis). Со тоа се оневозможува навлегување на храната во дишните патишта.

Фарингеална (рефлексна) фаза, која трае две секунди и која е контролирана од страна на нервниот систем.

Езофагеална фаза, која исто така е рефлексна и се остварува преку два типа на перисталтика: примарна и секундарна. Примарниот бран е продолжение на перисталтичниот бран, кој почнува во фаринксот. Со неговите контракции залакот за време од 8 до 10 секунди се пренесува во желудникот. Доколку со овој бран не се потисне болусот во желудникот, се активира секундарниот пресисталтичен бран, кој со дистензија на хранопроводот, дефинитивно, ја истиснува храната во желудникот.

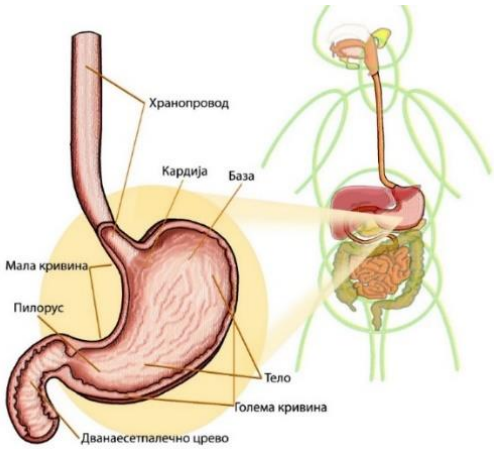
14.2.1. Транспорт низ другите делови на ГИТ

Желудникот (gaster) е сместен од левата страна на стомачната празнина, под дијафрагмата. Него го сочинуваат три дела: влез на желудникот (cardia), тело (corpus), кое се стеснува и завршува со излез на желудникот (pylorus) (Слика 14.2).

Физиолошки, желудникот е поделен на горен дел (тело, corpus) кој ги зафаќа првите две третини од желудникот, и долен дел (antrum), кој го претставува преостанатиот дел од желудникот. На преминот од пилорусот во тенкото црево се наоѓа мускулен сфинктер, кој го регулира празнењето на желудникот. Ѕидот на желудникот е изграден од три слоја мазни мускули и е обложен со дебела слузница. Слузницата содржи три вида жлезди: *главни*, кои лачат ензими, *обложни*, кои лачат хлороводородна киселина, и *споредни,* кои лачат муцин. Овие три секрети го сочинуваат желудочниот сок.

Основни моторни функции на желудникот се: депонирање на храната, мешање на храната и празнење на желудникот.

- депонирање на храната до 1,5 литар;
- мешање на храната со желудочен секрет и формирање т.н. *химус* (темна, млечнобела полутечна маса или паста);
- празнење на желудникот, кое се остварува преку интензивни антрални перисталтички контракции.



Слика 14.2: Физиолошка анатомија на желудникот

Степенот на констрикцијата на пилорусот е под контрола на нервни и хуморални фактори и на тој начин се регулира количеството храна што поминува во дуоденумот.

14.2.2. Секреторна функција на дигестивниот систем

Вкупното дневно количество дигестивни сокови, кои се продукт на дигестивните жлезди, изнесува околу 7 литри (Табела 14.1).

	Дневно количество (мл)	pH
Плунка	1000	6.0-7.0
Желудочен секрет	1500	1.0-3.5
Панкреасен сок	1000	8.0-8.3
Жолчка	1000	7.8
Секреција во тенкото црево	1800	7.5-8.0
Секреција во дуоденумот	200	8.0-8.9
Секреција во дебелото црево	200	7.5-8.0
Вкупно	6700	

Табела 14.1: Дневна секреција на дигестивни сокови од дигестивните жлезди

Секреција на плунка

Плунката е продукт на трите пара плунковни жлезди (gl. parotes, gl.sublingualis и gl. submandubularis). Дневно се излачува од 800 до 1.500 мл плунка, со pH од 6,0 до 7,4, во зависност од конзистенцијата на храната (сува или течна). Постојат серозна, која содржи ензим алфа-амилаза (птиалин) и вода; мукозна, која содржи мукус (слуз); и комбинирана, серомукозна. Паротидните жлезди секретираат серозна плунка, сублингвалните лачат мукозна плунка, а субмандибуларните жлезди секретираат мешовита, серомукозна плунка. Плунката содржи најмногу вода, а од електролитите има големо количество калиум (30 mmol/l) и бикарбонати и мало количество натриум и хлориди (15 mmol/l).

Физиолошкото значење на плунката е во физичката обработка на храната и формирање на залакот (болус) во биохемиското разградување на скробот (ензим алфа-амилаза), одржување на влажноста на усната празнина и нејзината хигиена преку механичкото отстранување на бактериите. Присуството на ензимот лизозим во плунката овозможува нејзино директно бактерицидно дејство. Плунката има и екскреционa функција. Преку неа се отстрануваат тешките метали (жива, олово), нетоксични соединенија, како и голем број бактерии и вируси.

Секреција во хранопроводот

Во хранопроводот се секретира мукозен секрет (продукт на прости и сложени мукозни жлезди), кој го спречува механичкото оштетување на лигавицата на хранопроводот и го штити ѕидот на хранопроводот од корозивното дејство на киселиот желудочен сок.

Секреција во желудникот

Во желудникот постојат два вида жлезди што секретираат желудочен сок, чија дневна количина изнесува околу 2000 ml. Тоа се: *гастрични* жлезди, лоцирани во фундусот и телото на желудникот, и *пилорусни жлезди,* сместени во антропилорусниот дел на желудникот (Слика 14.3). Тој, освен вода и минерални соли, содржи хлороводородна киселина, муцин и ензими: пепсин (во неактивна форма пепсиноген), лаб-фермент и желудочна липаза. Улогата на состојките на желудочниот сок во дигестијата на храната се разликуваат.

Ензимите главно го почнуваат процесот на дигестија на протеините и делумно на мастите, и тоа:

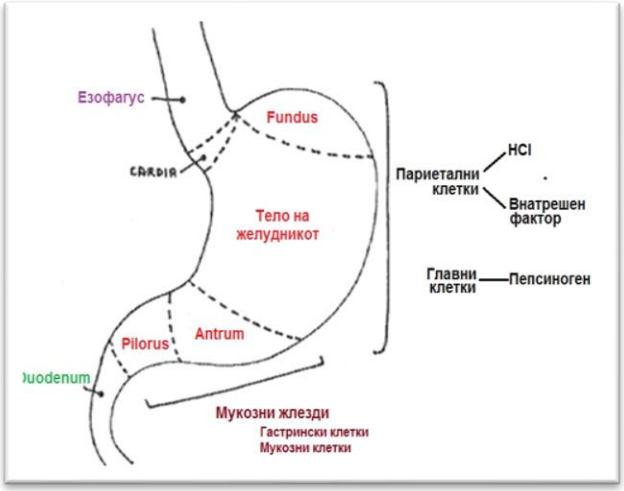
- *пепсинот* дејствува врз протеините и овозможува тие да се разложат до попрости белковини. Протеините го поттикнуваат лачењето на хормонот гастрин, кој ја зголемува секрецијата на хлороводородната киселина;
- *лаб-ферментот* дејствува врз процесот на коагулирање на белковините од млекото (казеин) на кој начин овозможува казеинот да се задржи подолго во желудникот потпомагајќи го дејството на пепсинот и
- *желудочната липаза* дејствува врз емулгираните масти од млекото и тие се разложуваат до глецерол, алкохол и масни киселини.

Хлороводородната киселина (HCl) дисоцира на H^+ и Cl^--јони и со тоа:

- ја зголемува киселата реакција во желудникот одржувајќи ја во граници од 1,0 до 1,5 pH (кисела);
- создава услови за активирање на пепсиногенот во пепсин;
- овозможува бабрење на протеините и нивна подготовка за ензимското дејство;
- дејствува бактерицидно врз микроорганизмите внесени со храната и
- ги раствора нерастворливите соли на железото, фосфорот, калциумот и др.

Муцинот заедно со бикарбонатите од желудочниот сок ја заштитува слузницата на желудникот од разорното дејство на HCl и на пепсинот.

Храната во желудникот не се задржува исто. Алкохолот, лековите и некои токсини, кои се лесно растворливи во вода, бргу поминуваат во крвта, без да се задржат во желудникот. Храната што содржи протеини и масти поддржува желудочна секреција околу 7 часа.



Слика 14.3: Приказ на локацијата на секреторните клетки во желудникот

Панкреасна секреција

Панкреасниот сок е продукт на егзокриниот дел од панкреасот. Содржи вода, ензими и големо количество бикарбонати. Дневното количество изнесува околу 1.000 мл и е со pH речиси 8,0.

Ензимите на панкреасниот сок во зависност од супстратот што го разградуваат се поделени во три групи***:***

1. протеолитички, за дигестија на протеините трипсин, химотрипсин, карбоксиполипептидаза и еластаза;
2. за дигестија на јаглените хидрати - панкреасна амилаза;

3. липолитички, за дигестија на мастите - панкреасна липаза.

Секреција на жолчка

Жолчката е продукт на секрецијата на хепатоцитите. Дневната секреција на жолчката изнесува 600 - 1.200 ml. Нејзините основни функции се: емулгирање на мастите и нивниот транспорт од луменот на цревото до цревната мукоза и екскреција на билирубинот и вишокот холестерол.

Во хепатоцитите се создава таканаречената *примарна жолчка*, која всушност го сочинува органскиот дел на жолчниот сок. Содржи големо количество жолчни киселини, жолчни бои (билирубин - златножолт и биливердин - кафеаво-зелен пигмент), холестерин, лецитин и муцин. На патот низ жолчните канали примарниот секрет се надополонува со *секундарен секрет*, кој го сочинува неорганскиот дел. Тој претставува воден раствор на натриум, бикарбонати и хлориди. Жолчката се депонира во жолчното кесе. Волуменот на кесето е од 30 до 60 ml. Во него може да се депонира и до 450 ml жолчка.

14.2.3. Дигестија на храната во тенкото црево

Храната што од желудникот заедно со желудочниот сок преминува во тенкото црево претставува полутечна кашеста смеса, која се нарекува *химус.* Во тенкото црево целосно завршуваат процесите на дигестија и ресорпција на најголемиот дел на дигестираните хранливи материи. Дневно низ овој дел од дигестивниот систем поминуваат 9 литри течност, од кои само 5 % не се ресорбираат преку цревните ресички.
Цревниот сок е резултат на лачењето два вида жлезди:

- Брунерови жлезди (лоцирани во дуоденумот), кои секретираат алкален секрет богат со слуз и
- Либеркиниеви жлезди (лоцирани во тенкото црево), обложени со епителни клетки (ентероцити) што секретираат цревен сок, кој претставува воден раствор од електролити (1.800 ml дневно) со pH 7,5 - 8,0. Тој содржи големо количество слуз, но не содржи цревни ензими.

Мотилитетот на тенкото црево е претставен со два вида движења: *движења на мешање и движења на празнење.*

Движења на мешање (сегментациски контракции) - растегањето на цревниот ѕид предизвикува локални прстенести контракции, кои се пренесуваат по должината на цревото. Секоја контракција зафаќа околу 1 см од должината на цревото**.** Фреквенцијата на контракциите е од 8 до 9 контракции во минута во илеумот (финалниот дел од тенкото црево) и до 12 контракции во минута во горниот јејунум (средишниот дел од тенкото црево).

Движења на празнење (пропулзивни движења) - тие се со просечна брзина од 0,5 до 2 см/мин., многу побрзи во горниот дел од цревото, овозможувајќи потиснување на химусот низ

тенкото црево. Овие бранови, движејќи се низ тенкото црево, олабавуваат за комплетно да се изгубат по 10 см од должината. Затоа и движењето на химусот е многу бавно и за негово истиснување од пилорусот до илеоцекалната валвула се потребни 3-5 часа.

14.2.4. Функција на дебелото црево во дигестијата на храната

Либеркиниевите жлезди во дебелото црево се обложени со мукозни клетки што секретираат само алкална слуз, богата со бикарбонати. Слузта има неколку важни физиолошки функции: заштита на ѕидот од механички оштетувања**,** атхерентен медиум за слепување на фекалните маси**,** заштита на ѕидот од бактерии и обезбедување алкална реакција.

Во отсуство на ензими од цревниот сок во дебелото црево се активира цревната микрофлора, која ги разградува недигестираните состојки од храната. Како последица на тоа се ослободуваат гасови (јаглероден диоксид, сулфур, водород, метан, азот и токсични материи, како амонијак, скатол и др.). Во дебелото црево од несварените состојки на храната, секретите и цревните микроорганизми се формира фецесот. Во фецесот понекогаш може да се најдат патогени микроорганизми и цревни паразити. Овој материјал се отстранува од организмот со моторната активност на дебелото црево, што ја претставуваат два вида движења: движење на мешање (хаустрации) и пропулзивни (масовни) движења.

Движења на мешање (хаустрации) се прстенести контракции на кружните мускули придружени со контракциите на лонгитудиналните мазни мускули. Тие предизвикуваат проширување на делот од дебелото црево во вид на врќички наречени хаусти. Хаустрациите се карактеристични за проксималниот дел од дебелото црево. Тие својот максимум го достигнуваат за 30 секунди, а се губат во следните 60 секунди лесно придвижувајќи се кон анусот. На овој начин фекалните маси бавно се превртуваат, со што целата содржина од нив постепено доаѓа во контакт со површината на дебелото црево, од каде што течноста и растворливите материи се апсорбираат.

Пропулзивни движења (масовни движења) се изменети перисталтични бранови, специфични за дисталната половина на колонот. На местото на растегањето на дебелото црево се јавува прстенеста контракција, која понатаму се шири во должина од 20 сантиметри дистално од местото на контракција. На тоа место се губат хаустрациите, цревото се контрахира во целина, со што фекалните маси се потиснуваат по должината на дебелото црево.

Кога масовните движења, предизвикани од контракцијата на ректумот, ги потиснуваат фекалните маси во ректумот, со контракција на ректумот и релаксација на аналниот сфинктер се активира *рефлексот на дефекација*. Постои надворешен и внатрешен анален сфинктер. Надворешниот е изграден од попречно пругави мускулни влакна и е под контрола на соматскиот нервен систем, односно е под контрола на свеста. Внатрешниот сфинктер е мазен мускул и е под контрола на автономниот нервен систем. Кога условите за дефекација не се поволни, рефлексот исчезнува по неколку минути. Во тој случај надворешниот сфинктер останува контрахиран, а повторно се активира по неколку часа или кога ќе навлезат нови количества фецес во ректумот.

14.3. ВАРЕЊЕ НА ХРАНАТА ВО ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ

Хранливите материи што човекот ги внесува во секојдневната исхрана може да се поделат во три групи: јаглени хидрати, масти и протеини. За да може да бидат апсорбирани во лигавицата на гастроинтестиналниот тракт, тие мора да поминат низ процес на биохемиско разложување, познат како варење или дигестија на храната. *Хидролизата* е основен биохемиски процес во дигестивниот тракт, што подразбира разградување сложени органски материи во присуство на молекули вода. Овој процес се остварува со помош на хидролитички ензими *(хидролази).*

Варење на јаглените хидрати

Основни извори на јаглени хидрати во човековата исхрана се обичниот шеќер (дисахарид сахароза), млечниот шеќер (дисахарид лактоза*)* и скробот (полисахарид). Другите јаглени хидрати што се внесуваат во мали количества се: гликоген, алкохол, амилоза, пектини, како и целулоза, за која во дигестивниот систем на човекот нема ензими за варење.

Разградбата на скробот почнува во усната празнина под дејство на ензимот птијалин (саливарна алфа-амилаза). Варењето продолжува во фундусот и во телото на желудникот за нешто повеќе од еден час, односно кога храната ќе се помеша со желудочниот сок. Тогаш киселоста на желудочниот сок (< pH 4,0) ја инхибира активноста на амилазата. Во дуоденумот, под дејство на ензимот панкреасна амилаза, за 15-30 минути завршува комплетното разградување на скробот до малтоза и полимери на гликозата. Разградувањето на дисахаридите почнува и завршува во тенкото црево. Ентероцитите што ја обложуваат лигавицата на тенкото црево имаат четири ензими: лактаза, сахараза, малтаза и алфа-декстриназа, кои ги разложуваат дисахаридите: лактоза, сахароза, малтоза, како и малите полимери на гликоза до моносахариди.

Варење на протеините

Варењето на протеините почнува во желудникот под дејство на протеолитичкиот ензим пепсин. Оптималната pH-вредност за неговото дејство изнесува од 2 до 3 (силно кисело). Една од важните карактеристики на пепсинот е способноста за дигестија на колагенот, кој е составен елемент на меѓуклеточното ткиво на месото. Пепсинот го почнува варењето на протеините и учествува во вкупното варење со 10 до 20 %. Под дејство на пепсинот сложените протеински молекули се разградуваат до протеози, пептони и делумно полипептиди.

Најголемиот дел од варењето на протеините се одвива во дуоденумот и во горниот дел на јејунумот под дејство на протеолитичките ензими на панкреасниот сок: трипсин, химотрипсин, карбоксиполпептидаза и еластаза. Финалното варење на протеините се одвива под дејство на ензимите пептидази (аминопептидази и дипептидази). Тие ги разградуваат полипептидите до трипептиди, дипептиди, а мал дел и до аминокиселини. Повеќе од 99 % од завршните продукти на варењето на протеините се апсорбираат во облик на аминокиселини, мошне ретко се ресорбираат дипептидите, а исклучително ретко целите протеински молекули.

Варење на мастите

Најголем дел од мастите што се внесуваат во секојдневната исхрана се неутрални масти, познати како триглицериди. Вообичаената исхрана исто така содржи и мало количество фосфолипиди, холестерол и естри на холестеролот. Мало количество триглицериди се вари во желудникот под дејство на лингвалната липаза (помалку од 10 % од вкупното количество). Целосната дигестија на мастите се одвива во тенкото црево, под дејство на липазата од панкреасот.

15

15. РЕЦЕПТОРИ НА УСНАТА ПРАЗНИНА И СЕТИЛА

15.1. ВИДОВИ РЕЦЕПТОРИ

15.2. ГУСТАТИВНИ ТЕЛА

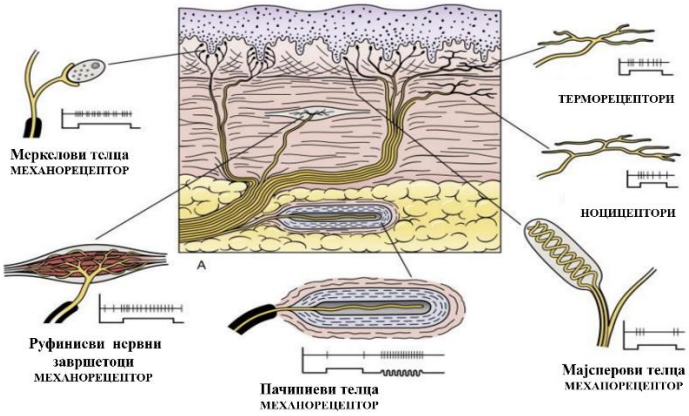
15.3. ВИДОВИ ВКУС

Рецепторите се специјализирани нервни телца што реагираат на строго одредени дразби. Тие создаваат серија на нервни импулси, кои по аферентни нервни патишта се пренесуваат во централниот нервен систем со проекција во сензитивната кора на големиот мозок, каде се сместени центрите на сетилата. Најважни за функцијата на оралната празнина се сетилото за допир, сетилото за вкус и сетилото за мирис.

15.1. ВИДОВИ РЕЦЕПТОРИ

Рецепторите може да бидат слободни нервни завршоци, специјализирани нервни клетки за прием на точно определени дразби или групирани со други ткива формирајќи притоа сетилни органи. Во зависност од видот на стимулацијата, рецепторите (Слика15.1) може да бидат:

- Хеморецептори;
- Механорецептори;
- Терморецептори и
- Фоторецептори.



Слика 15.1: Разни видови рецептори - механорецептори, терморецептори, ноцицептори

Хеморецепторите учествуваат во дишењето, во срцевиот ритам и влегуваат во градбата на сетилните органи. Овие рецептори го примаат импулсот и го трансформираат во акциски потенцијал. Постојат два вида хеморецептори: директни (папили на јазикот и каротидните тела што диктираат промена на Ph на телото и др.) и дистанциони (олфакторни) рецептори за мирис.

Механорецепторите и фоторецепторите се групирани во група клетки, каде што сетилните влакна се групираат и ги пренесуваат дразбите во мозокот. Во орофацијалната регија се присутни повеќе механорецептори, како што се: Мајснерови телца, Пачиниеви телца и Руфиниеви нервни завршоци.

Мајснеровите телца се рецептори што ги регистрираат механичките дразби и со нив може да се разликува цврстината на внесените материи во устата.

Пачиниевите телца се одговорни за регистрирање на дразбите што настануваат со брза промена на притисокот. Тие бргу се адаптираат кога на нив дејствува дразба со ист интензитет.

Руфиниевите нервни завршоци се присутни во коронарната третина на периодонциумот и тие се брзоадаптирачки.

Механорецепторите ги овозможуваат осетот за допир и притисокот. Ова се нарекува *механосензитивност*. Тие може да се поделат и врз основа на нивната адаптација. Рецепторите што бргу се адаптираат се наречени фазни или брзоадаптирачки и тие учествуваат во осетот за вибрации. Оние рецептори што се бавни во враќањето на основната импулсна состојба се нарекуваат тонични рецептори или бавноадаптирачки.

Рецептори за допир се следниве: Мајснерови, Меркелови и Пачиниеви телца.
Тие се сместени длабоко во оралната мукоза. Густината на овие рецептори е најголема на врвовите на прстите, усните и на врвот на јазикот.

Осетот за притисок се регистрира со надразнување на длабоко сместените Пачиниеви телца за што е потребен притисок со поголем интензитет во споредба со допирот и настанува деформација на ткивото во поголем обем. Во текот на џвакањето силата што дејствува на забот се пренесува како притисок во периодонциумот, каде што се наоѓаат Руфиниевите нервни завршоци. Под дејство на притисокот во периодонциумот се стимулираат и се надразнуваат овие завршоци. Интензитетот на дразбата на Руфиниевите нервни завршоци зависи од:

1. јачината на силите во текот на џвакањето:
2. големината на забот и видот на забот (инцизив, молар...);
3. точката на ротација на забот;
4. точката на дејствување на силата и
5. присуството или отсуството на соседен контактен заб.

Терморецепторите реагираат на термички дразби и предизвикуваат разни субјективни чувства - *термосензитивност во оралната средина*, како резултат на постоење повеќе видови рецептори. Рецепторите што реагираат на ладно (Krause-ови телца) и на топло (Ruffini-еви телца) се надразнуваат во зависност од температурата на внесената храна, течности или некои предмети. Овие рецептори се терминални завршоци на нервните влакна, кои се сретнуваат во епителот на оралната мукоза. Се разликуваат терморецептори за топло и за ладно.

Рецепторите за топло регистрираат температура која е над 37^0C. Кога ќе се постигне оваа температура, надразливоста на овие рецептори се зголемува, а се намалува надразливоста на рецепторите за ладно. Терморецепторите се чувствителни на температури од 40^0C до 45^0C. Нивната чувствителност се зголемува ако температурата се покачи на 50^0C и притоа се јавува болка.

Рецепторите за ладно се рецептори со низок праг на чувствителност и чувствителни се на температури од 30^0C. Чувствителноста на овие рецептори се зголемува ако температурата е под 20^0C.

Чувствителноста и активацијата на терморецепторите во оралната празнина зависи од: дебелината на епителот, степенот на кератинизација и количеството на плунка.

Рецепторите за болка се слободни нервни завршоци, без миелинска обвивка, кои во оралната мукоза се сретнуваат во облик на мрежи. Поради тоа, слузницата е осетлива на болни надразнувања. Се смета дека не постојат строго специфични дразби врз рецепторите за болка, туку сите дразби од механичка, хемиска, термичка или од некоја друга природа, кои на некој начин доведуваат до оштетување на ткивата, условуваат ослободување ткивни хормони (хистамин и др.), а со тоа и надразнување на нервните завршоци на оралната слузница.

Рецепторите за болка се нарекуваат *ноцицептори* и се локализирани на кожата на лицето, на оралната мукоза, во периостот, во забната пулпа, во дентинот, во периодонциумот, во гингивата и во темпоромандибуларната регија. Тие може да бидат присутни на површината или, пак, во подлабоките слоеви на оралните ткива. Рецепторите за болка многу бавно или воопшто не се адаптираат. Нивното рецепторско поле изнесува околу 1мм^2 .

Болните сензации од кожниот дел на усните и од сите интраорални ткива се пренесуваат преку сензитивните влакна на n.trigeminus до неговите сензитивни јадра (nucleus caudalis). Болните сигнали се пренесуваат до таламусот и до повисоките центри на кората на големиот мозок.

Болните дразби од рецепторите се пренесуваат со два типа на нервни влакна: нервни влакна - тип Aδ, кои се миелинизирани и нервни влакна - тип C кои се немиелинизирани.

Според времетраењето, болката може да биде акутна и хронична.

Акутната болка е остра и силна. Таа се пренесува со нервните влакна од тип Aδ. Оваа болка е најчесто од дентогено потекло и може да се локализира болното место. Трае од неколку секунди до неколку минути, а најчесто се јавува како резултат на механички, хемиски и термички дразби.

Хроничната болка има карактеристики на жарење, пулсирање и се опишува како тапа болка. Се пренесува со влакната од типот C. Потеклото на оваа болка може да биде од забите, од темпоромандибуларниот зглоб, од оралната мукоза и др. Трае подолго, неколку часа, дена или неколку месеци.

Посебен вид рецептори во усната празнина се *рецепторите за вкус,* со чија помош функционира сетилото за вкус.

Рецепторите за вкус, за мирис, механорецепторите, терморецепторите и рецепторите за болка учествуваат во оформување на *чувството за вкус - хемосензитивност.*

Рецепторите за вкус се локализирани: на јазикот, на мекото и тврдото непце, на фаринксот, епиглотисот и ларинксот. За да се почувствува вкусот, претходно различни материи треба да бидат растворени во плунката.

15.2. ГУСТАТИВНИ ТЕЛА

Густативните тела се изградени од невроепителни клетки. Овие тела учествуваат во градбата на густативните папили. Секоја клетка за вкус на својата апикална површина содржи рецептори. Рецепторите се трансмембрански протеини за кои се поврзуваат повеќе молекули и јони, при што се овозможува разликување 4 вкуса.

На јазикот се разликуваат 4 вида папили: фунгиформни, листести, филиформни и циркумвалатни (Слика 15.2).

1. **Papillae fungiformes (печуркави папили)**

Најмногу ги има на апикалната третина на јазикот и во себе содржат од 3 до 18 густативни тела. Инервирани се од n. facialis (VII кранијален нерв). Нивниот вкупен број на јазикот изнесува приближно 200 и имаат висина од 0,5 до 1,5 мм. Поседуваат тенок епител и се богато васкуларизирани, што резултира со нивниот црвен колорит.

2. **Papillae foliate (листести папили)**

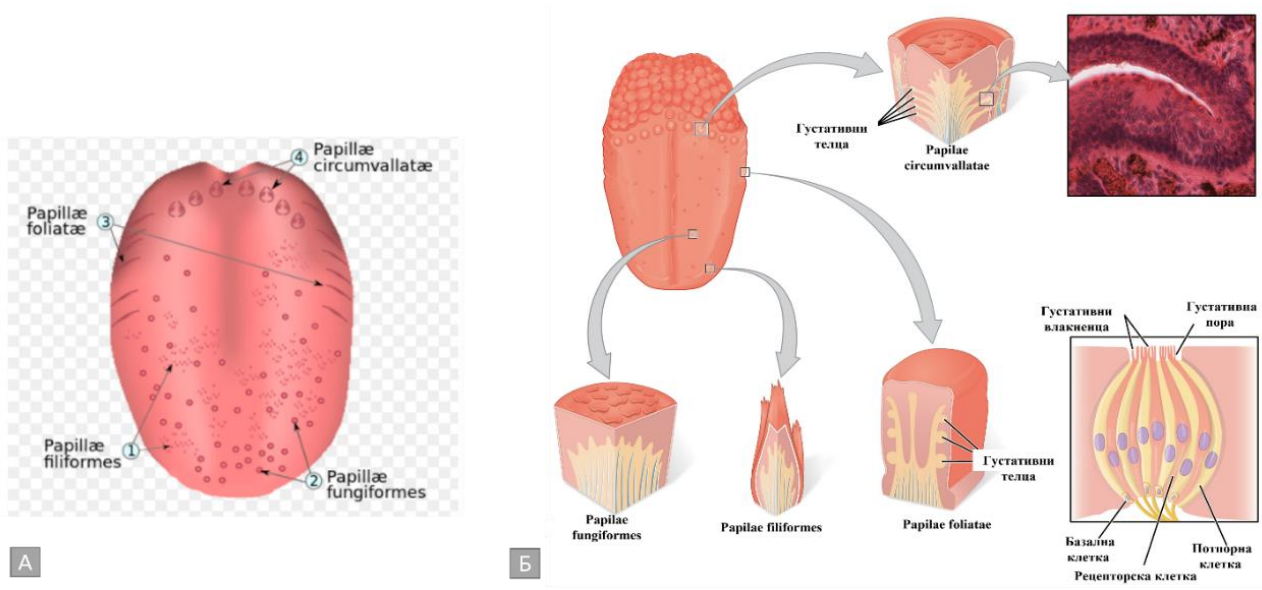
Се наоѓаат на рабовите на јазикот, пред sulcus terminalis linguae, и доминантно се чувствителни на кисело. Инервирани се од n. glossopharingeus (IX кранијален нерв). На јазикот се присутни околу 54 вакви папили, а секоја од нив содржи по 117 густативни тела. Распоредени се во 4 до 8 реда како паралелно поставени ливчиња.

3. **Papillae circumvallate (опкружени папили)**

Тоа се јазични папили што се наоѓаат во пределот на sulcus terminalis linguae и ги пренесуваат сензациите за кисело и горчливо од задните две третини на јазикот. Инервацијата на овие папили потекнува од n. glossopharingeus (IX кранијален нерв). Бројот на овие папили се движи од 3 до 13 и имаат облик на конус, а секоја од нив содржи околу 252 густативни тела.

4. **Papillae filiformes (кончести папили)**

Овие папили не се густативни, подлегнуваат на кератинизација и не учествуваат во перцепцијата на вкусот. Тие се најмали, но се најмногубројни. По боја се белузлави и се покриени со рожна наслојка на многуслоен плочест епител.



Слика 15.2: Шематски приказ на поставеноста на јазичните папили (А) и нивната градба (Б)

Во густативните папили се разликуваат 3 типа на клетки: потпорни, рецепторски и базални. Постојат три вида неврони за пренесување на дразбата од густативните рецептори:

Неврони од прв ред:

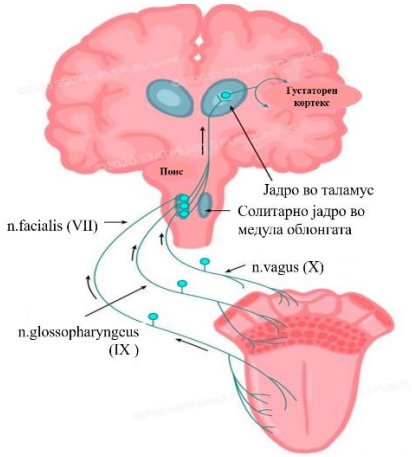
- Пренесувањето на дразбите од рецепторите за вкус на предните две третини на јазикот и на мекото непце се одвива преку влакната на n. facialis (VII кранијален нерв) до tractus solitarius во medulla oblongata;
- Пренесувањето на дразбите од рецепторите за вкус на задната третина на јазикот се одвива преку влакната на n. glossopharingeus (IX кранијален нерв) до tractus solitarius во medulla oblongata;
- Пренесувањето на дразбите од рецепторите за вкус на базата на јазикот и во грлото се одвива преку влакната на n. vagus (X кранијален нерв) до tractus solitarius во medulla oblongata (Слика15.3).

Неврони од втор ред:

- Тргнуваат од tractus solitarius во medulla oblongata и ја пренесуваат дразбата до thalamus.

Неврони од трет ред:

- Тргнуваат од thalamus и ја пренесуваат дразбата до кората на големиот мозок, во пределот на fissurs Sylvii, односно до оперкуло-инсуларната зона на кората на големиот мозок.



Слика 15.3: Приказ на патиштата за пренесување на дразбата од густативните рецептори

15.3. ВИДОВИ ВКУС

Постојат 4 основни видови вкус: солено, кисело, благо и горчливо.

Горчлив вкус - горчливиот вкус потекнува од повеќе органски супстанции, особено алкалоиди. Тие во повеќето случаи се многу токсични отрови, а по правило се со горчлив вкус.

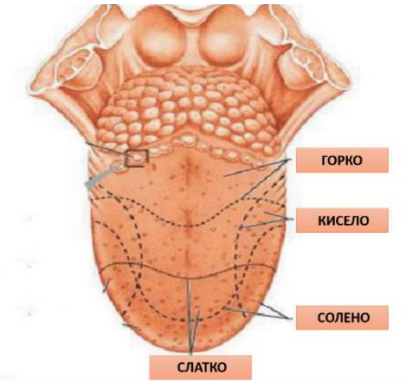
Кисел вкус - овој вкус се добива под дејство на киселините. Интензитетот на чувството е пропорционален на концентрацијата на водородните јони, кои се во контакт со рецепторите на густативните клетки.

Благ вкус - постојат многу шеќери, алдехиди, кетони, алкохоли, аминокиселини, кои во устата даваат сладок вкус.

Солен вкус - разни јонизирачки соли даваат солен вкус. Типичен претставник е готварската сол.

Густативните рецептори за овие 4 вкуса се распоредени на површината на јазикот (Слика 15.4), и тоа:

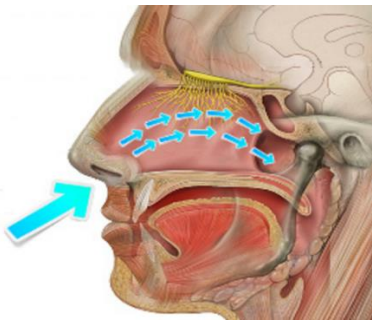
1. слатко - на врвот на јазикот;
2. горчливо - на базата на јазикот;
3. кисело - на рабовите на јазикот и
4. солено - на предните странични површини на јазикот.



Слика 15.4: Приказ на распоредот на густативните рецептори за разни перцепции за вкус

Сетило за мирис - хемосензитивност

Рецепторите на сетилото за мирис ѝ припаѓаат на групата хеморецептори. Овие рецептори се распоредени во мирисната мембрана на носот (Слика 15.5).



Слика 15.5: Приказ на рецепторите на сетилото за мирис

За да се почувствува одреден мирис, мирисната материја треба да е испарлива, растворлива во вода или во масти. Постојат неколку видови основни мириси, и тоа: цветен, ментолски, камфорен, непријатен и др. Сетилото за мирис бргу се адаптира на дразбата и неколку минути од дејствувањето на дразбата речиси се гасне во потполност.

16

16. ФИЗИОЛОГИЈА НА НЕРВНИОТ СИСТЕМ

16.1. НЕРВНА КЛЕТКА

Градба на нервната клетка

Поделба на нервните клетки

16.2. ПОДЕЛБА НА НЕРВНИОТ СИСТЕМ

Централен нервен систем

Периферен нервен систем

16.3. ФУНКЦИОНАЛНИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА НЕРВНИОТ СИСТЕМ

Физиолошки функции на големиот мозок (telencephalon)

Физиолошки функции на меѓумозокот (diencephalon, thalamus, hypothalamus)

Физиолошки функции на малиот мозок (cerebellum)

Физиолошки функции на мозочното стебло - mesencephalon, pons, medulla oblongata

Физиолошки функции на ‘рбетниот мозок - medulla spinalis

16.4. АВТОНОМЕН НЕРВЕН СИСТЕМ

16.4.1. Симпатичен нервен систем

16.4.2. Парасимпатичен нервен систем

Нервниот систем претставува внатрешна комуникациска мрежа на телото. Нервниот и ендокриниот систем се регулатори на физиолошките процеси во организмот, т.е. ги регулираат и ги координираат функциите на одделни органи и притоа го одржуваат организмот како единствена целина.

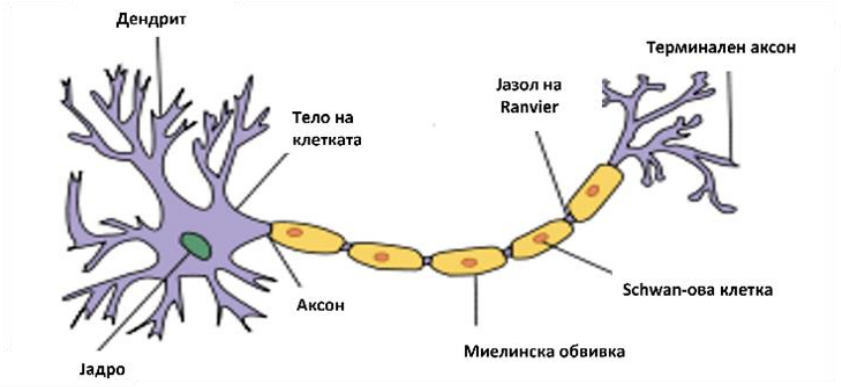
16.1. НЕРВНА КЛЕТКА

Нервната клетка *(неврон, neurocyt*) претставува основна структурна и функционална единица на нервниот систем и има доста сложена градба. Невроните се високоспецијализирани клетки, кои пренесуваат информации преку електрични дразби и хемиски трансмитери. Човековиот нервен систем се состои од приближно 6 милијарди меѓусебно поврзани неврони. Нервните клетки се создаваат при раѓањето, но доколку се уништат, не може повеќе да се обноват. Нивната улога е да ги прифатат, обработат и да ги испратат податоците што ги примаат преку сетилата од надворешната средина кон мозокот.

Градба на нервната клетка

Секој неврон (Слика 16.1) се состои од:

- тело на нервната клетка (*сома*) - изградено е од клеточна мембрана (невролема) и цитоплазма (невроплазма), во која се наоѓаат јадро и клеточни органели,
- кратки продолженија (*дендрити*) - овие продолженија ги собираат нервните импулси од една или повеќе соседни клетки и ги спроведуваат до телото на нервната клетка,
- еден долг продолжеток (*аксон*) - аксоните ја сочинуваат белата маса на нервното ткиво и учествуваат во пренесување на импулсите кон другите делови на телото. Завршокот на аксонот се разгранува во терминално разгранување и овие завршоци во својата цитоплазма содржат меурчиња – везикули, кои се исполнети со хемиска материја - невротрансмитер. Аксоните на некои неврони на површината имаат бела липидна - миелинска обвивка, која е продукт на Швановите клетки.



Слика 16.1: Шематски приказ на нервна клетка (неврон)

Телото на нервната клетка и на дендритите претставуваат аферентен (влезен дел) на невронот бидејќи клеточната мембрана на овие делови прима нервни сигнали (влезни сигнали - input) од околните нервни клетки. Аксонот е еферентен или излезен дел од невронот затоа што генерираните нервни импулси се спроведуваат по должината на аксонот до неговите терминални гранчиња како излезни сигнали (output).

Поделба на нервните клетки

Во зависност од насоката на протегање и спроведување на нервниот импулс помеѓу разни делови на ЦНС (централен нервен систем), како и помеѓу ЦНС и периферните органи, невроните се поделени на сензитивни и моторни неврони.

Сензитивните неврони влегуваат во состав на периферните нерви и во состав на ЦНС. Тие ги поврзуваат рецепторите со нервните центри во ‘рбетниот и во черепниот мозок. Тие спроведуваат аферентни (нагорни) нервни импулси. Оние сензитивни неврони, кои влегуваат во состав на периферните нерви, овозможуваат пренос на импулси од сензитивните осетни телца (рецептори) до ЦНС, односно од периферијата кон ЦНС. Сензитивните неврони, кои влегуваат во состав на ЦНС, овозможуваат трансмисија на аферентни импулси од пониските кон повисоките делови на ЦНС.

Моторните неврони спроведуваат еферентни (надолни) нервни импулси, а влегуваат во состав како на периферните нерви така и во состав на ЦНС. Оние моторни неврони што влегуваат во состав на периферните нерви вршат трансмисија на импулси од ЦНС до ефекторните органи (мускули и жлезди), односно од ЦНС кон периферијата. Моторните неврони, што влегуваат во состав на ЦНС, се централни моторни неврони и вршат пренос (трансмисија) на импулси од повисоките кон пониските делови на ЦНС. Аксоните на централните моторни неврони ги изградуваат еферентните моторни патишта на ЦНС.

Ширењето на нервниот импулс по должината на аксоните е секогаш во иста насока, и тоа од сомата (телото) кон терминалните завршоци на аксонот (од сома кон аксон).

16.2. ПОДЕЛБА НА НЕРВНИОТ СИСТЕМ

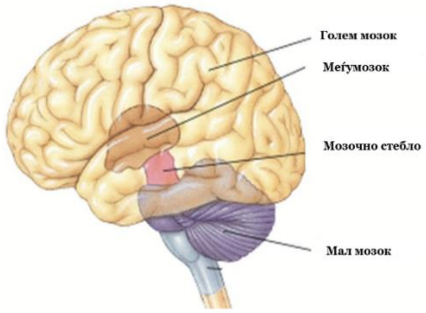
Според анатомската положба и карактеристиките, нервниот систем е поделен на централен и на периферен нервен систем.

Централниот нервен систем - ЦНС го сочинуваат деловите од нервниот систем кои се сместени во черепната празнина (*черепен мозок - cerebrum*) и во ‘рбетниот канал (‘*рбетен мозок - medulla spinalis*).

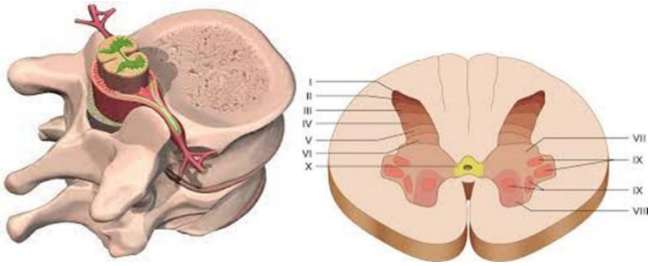
Черепниот мозок (cerebrum) претставува виш нервен центар, кој најмногу еволуирал и е најсложен по градба кај највисоко организираните ‘рбетници - цицачите (Слика 16.2). Нервното ткиво кај черепниот мозок е претставено со *сива маса,* позната како мозочна кора – cortex, со дебелина од 1до 4 мм, која е изградена од неврони и дендрити, и со *бела маса,* која е изградена од аксоните на нервните клетки и се наоѓа во централниот дел под кортексот.

Черепниот мозок е составен од неколку делови:

- голем мозок (telencephalon) преден дел;
- меѓумозок (diencephalon) thalamus, hypothalamus;
- мал мозок (cerebellum) заден дел и
- мозочно стебло - mesencephalon, pons, medulla oblongata.

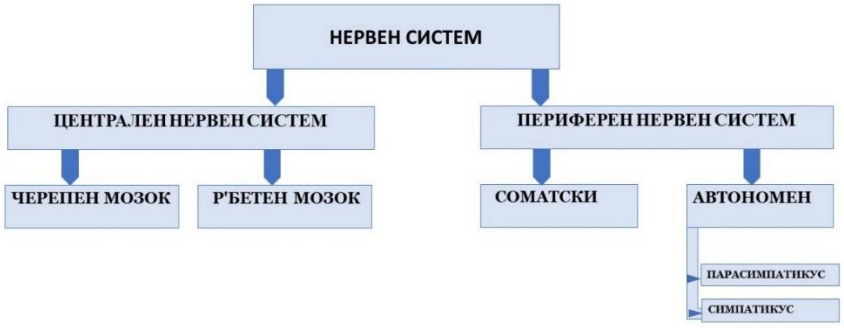


Слика 16.2: Делови на черепниот мозок



Слика 16.3: Приказ на ‘рбетен мозок

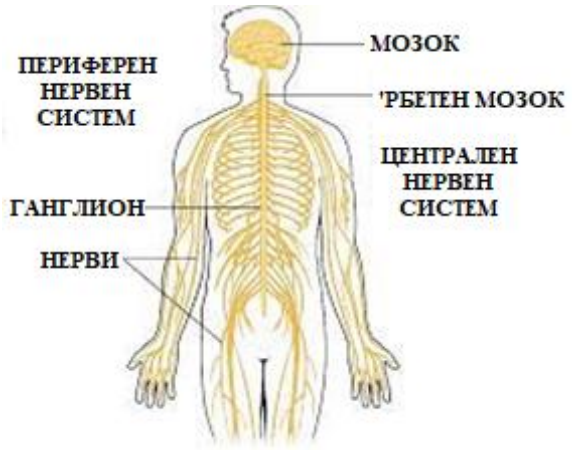
‘Рбетниот мозок (medulla spinalis) е сместен во ‘рбетниот канал и се протега по должината на грбната страна на телото и е заштитен со ‘рбетните прешлени (Слика 16.3). Тој го поврзува черепниот мозок со остатокот од телото. Се протега од medulla oblongata на мозочното стебло сè до лумбалниот регион. Кај ‘рбетниот мозок сивата маса е поставена централно и има форма на пеперутка со раширени крилја, а белата маса е распоредена околу неа. Во средината се наоѓа централен канал, кој преку ‘рбетната течност комуницира со четирите мозочни комори во черепниот мозок.



Слика16.4: Шематски приказ на поделба на нервниот систем

Периферниот нервен систем (ПНС) претставува дел од нервниот систем, кој се наоѓа надвор од черепниот и ‘рбетниот мозок (Слика 16.4). Го сочинуваат кранијалните нерви и ганглии, спиналните нерви - нивните корени и периферните гранки и невромускулните синапси (Слика 16.5). Главна функција на ПНС е да го поврзе ЦНС со екстремитетите и органите и претставува врска помеѓу черепниот и ‘рбетниот мозок со другите делови од телото. За разлика од ЦНС, нервите и

клетките на периферниот нервен систем не се заштитени со коскени бариери, па поради тоа се изложени на ризик од механичка траума.



Слика 16.5: Нервен систем во човековото тело

Периферниот нервен систем е претставен со:

- 12 пара кранијални (черепни) нерви, кои обезбедуваат сензитивна, моторна и вегетативна инервација на главата и вратот, освен X-кранијалниот нерв (n. Vagus), кој инервира и органи од градната и стомачната празнина;
- 31 пар спинални (‘рбетни) нерви, кои го поврзуваат ‘рбетниот мозок со другите делови на телото и обезбедуваат сензитивна, моторна и вегетативна инервација на трупот и екстремитетите. Тука спаѓаат: 8 пара цервикални нерви, 12 пара торакални, 5 пара лумбални, 5 пара сакрални и 1 пар кокцигеални нерви (Слика 16.6).

Повеќето периферни нерви се мешовити, содржат и сензитивни и моторни неврони.

Слика 16.6: Приказ на спинални нерви

16.3. ФУНКЦИОНАЛНИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА НЕРВНИОТ СИСТЕМ

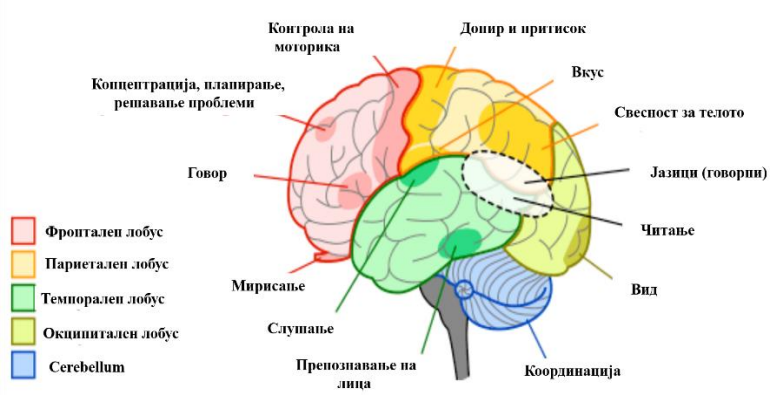
Основни физиолошки и функционални особености на нервниот систем се да прима дразби од надворешната и внатрешната (внатрешните органи) средина кон кои создава одредени одговори. Дразбите што потекнуваат од надворешната средина или од внатрешноста на телото надразнуваат одредени осетни телца т.н. рецептори, кои преку сензитивните нерви испраќаат сигнали до ЦНС, каде што најголем дел од овие информации се складира во меморијата, а кон мал број информации ЦНС повратно создава одредена реакција, која најчесто е во вид на моторен одговор.

Физиолошки функции на големиот мозок (telencephalon)

Кората (cortex) - сива маса на големиот мозок - е поделена на 3 зони:

- *Моторна зона* - содржи моторни нервни центри одговорни за свесните (волеви) движења поврзани со движење на екстремитетите;
- *Сензитивна зона* – ги содржи центрите на сетилата кои ги примаат и интерпретираат сензорните информации (осет за допир, болка, притисок, температура итн.);
- *Асоцијативна зона* - содржи нервни центри кои претставуваат дополнување на сензитивната зона (слушање, формирање емоции, мотивација, учење, помнење, внимание, креативност и развој на персонални карактеристики) (Слика16.7).

Во белата маса на големиот мозок (medulla) се сместени моторни и сензитивни нервни патишта (tractusi) и јадра (супкортикални) на базалните ганглии.



Слика 16.7: Шематски приказ на дел од центрите во лобусите и малиот мозок на човекот

Физиолошки функции на меѓумозокот (diencephalon, thalamus, hypothalamus)

Таламусот (мозочна крстосница) претставува релејна станица низ која поминуваат сите нагорни (сензитивни) патишта, кои продолжуваат во кората на големиот мозок, како и надолни моторни патишта.

*Хипоталамус*от преку нервно-хипофизната оска се поврзува со ендокрината жлезда - *хипофиза,* која ја регулира функцијата на сите ендокрини жлезди. Меѓумозокот претставува супкортикален центар на вегетативниот нервен систем, кој влијае врз работата на внатрешните

органи, регулацијата на хипофизната функција и секрецијата на хормоните, но има влијание и врз терморегулацијата, регулацијата на внесувањето храна, вода (глад, ситост, жед), влијание врз сонот и будната состојба, влијае врз инстинктите и емотивното однесување (страв, бес, полови нагони итн.).

Физиолошки функции на малиот мозок (cerebellum)

Сместен е во задната черепна јама, под големиот мозок. Неговите најзначајни функции се моторни, и тоа: координација на мускулните движења, одржување на положбата на телото (рамнотежата) преку влијание врз мускулниот тонус, ја координира контракцијата на разни групи мускули ангажирани за изведување одредено движење и ја регулира јачината на мускулните контракции, со што влијае врз прецизноста на движењето (Слика16.7).

Физиолошки функции на мозочното стебло - mesencephalon, pons, medulla oblongata

Основни физиолошки функции се:

1. Вегетативни функции - регулација на дишењето, работата на срцето, крвен притисок, циклусот сон - будност;
2. Моторни функции - одбранбени рефлекси, кивање, кашлање, повраќање, движење на очните булбуси, мимика на лицето итн. Рефлекси при исхраната - цицање, голтање, лачење плунка, лачење дигестивни сокови и др. Важно е да истакнеме дека *во medulla oblongata се наоѓа примарниот центар за саливација (лачење плунка);*
3. Центар за исправено одење и одржување на рамнотежата преку влијанието на тонусот на мускулите на трупот и екстремитетите и
4. Регулација на површинскиот и на длабокиот сензибилитет на главата и лицето.

Физиолошки функции на ‘рбетниот мозок - medulla spinalis

Овој дел има:

1. Рефлексна улога - инервација на мускулите на дијафрагмата, меѓуребрените мускули, рефлексите на мускулите на горните и долните екстремитети (флексија - екстензија, чекорење, трчање), полова активност;
2. Вегетативни функции (микција, дефекација, потење, вазомоторика на крвните садови, гастроинтестинални рефлекси) и др. и
3. Спроводна функција бидејќи претставува врска меѓу аферентните и еферентните нервни патишта.

16.4. АВТОНОМЕН НЕРВЕН СИСТЕМ

Автономниот (вегетативен) нервен систем (АНС) претставува дел од нервниот систем што ги регулира и усогласува виталните функции во организмот, односно ја регулира внатрешната средина и ги координира животните процеси, што е од особена важност за одржување на интегритетот на единката.

Овој систем контролира значајни параметри и функции, како што се: работата на срцето, крвниот притисок, перисталтиката и секрецијата во гастроинтестиналниот тракт, празнењето на мочниот меур, одржувањето на телесната температура, лачењето на жлездите итн. Основни

карактеристики на АНС се неговата брзина и интензитетот на дејството, кои може да ги изменат висцералните функции.

Тој се активира од центрите што се сместени во ’рбетниот мозок, мозочното стебло, хипоталамусот, како и во центрите што се наоѓаат во делови во мозочната кора, а особено лимбичниот систем, кои испраќаат импулси кон пониските центри. Тој е организиран во согласност со рефлексните патишта: *рецептори, аферентни нерви, централен дел* и *еферентни нерви.*

Тоа значи дека сензорните сигнали од рецепторите на внатрешните (висцерални) органи преку аферентните нервни влакна пристигнуваат до автономните ганглии, мозочното стебло или хипоталамусот (централен дел), а потоа преку еферентните нерви несвесно се враќаат назад до висцералните органи и притоа ја контролираат нивната активност. Ефектори на АНС, каде што се манифестира неговото дејство, се: *мазните мускули, срцевиот мускул* и *жлездите.*

АНС е поделен на два система, кои претставуваат негови основни компоненти:

- Симпатичен и
- Парасимпатичен систем.

Иако многу органи се инервирани и од обата система, секој орган во определено време е под влијание на само еден од двата нервни система. Според тоа, тие мора заемно да функционираат за да овозможат контрола врз многу комплексни активности на организмот.

Иако се вели дека е автономен (самостоен), денес со сигурност се знае дека постои компонента на ЦНС - лимбичниот систем, која ја регулира работата на АНС, преку хипоталамусот, мозочното стебло и’рбетниот мозок.

16.4.1. Симпатичен нервен систем

Симпатичниот нервен систем припаѓа на градно-слабинскиот и на вратниот сегмент на ’рбетниот мозок. Тој дејствува континуирано и е постојано активен на одредено базично ниво со цел да ја одржи внатрешната хомеостаза. Но, неговите ефекти се најизразени за време на стресни состојби активирајќи ги процесите што ја мобилизираат енергијата.

Тоа значи дека при неговата активност организмот се става во состојба на будност, односно подготвеност за стресни ситуации. Постојат два типа неврони, кои се инволвирани во пренесувањето (трансмисија) на сигналите низ симпатичниот систем: преганглиски и постганглиски неврони. Кратките преганглиски неврони потекнуваат од тораколумбалниот сегмент на ’рбетниот мозок, т.е. од T1 до L2 L3, и патуваат до паравертебралните ганглиони, каде што градат синапси со постганглиските неврони. Од таму долгите постганглиски неврони се екстендираат речиси во целото тело.

Преганглиските неврони ослободуваат хемиски медијатор *ацетилхолин*, невротрансмитер што се поврзува и ги активира никотинските рецептори на постганглиските неврони. Како одговор на овој стимулус постганглиските неврони ослободуваат норепинефрин (норадреналин), кој заедно со адреналинот што се ослободува од сржта на надбубрежната жлезда ги активира адренергичните

рецептори присутни во периферните таргет-ткива. На тој начин се мобилизира енергија и организмот се става во состојба на борба, будност, подготвеност да одговори на стресните стимулуси.

Под влијание на симпатичниот нервен систем настануваат следните ефекти на одредени органи:

- срце: забрзана работа, зголемен тонус, јачина, спроводливост;
- крвни садови: вазоконстрикција (стегање) и зголемување на крвниот притисок;
- бронхи: бронходилатација (ширење);
- црева: намалена перисталтика;
- црн дроб: разложување на гликогенот до гликоза заради зголемена потреба на енергија во мускулите;
- нивото на гликоза: се зголемува;
- плунковни жлезди: намалена саливарна продукција;
- уринарен систем: релаксација на мочниот меур и намалено уринирање.

16.4.2. Парасимпатичен нервен систем

Парасимпатичниот систем е дел од автономниот нервен систем и припаѓа на краниосакралниот сегмент на ’рбетниот мозок. Примарно ја регулира работата на висцералните (внатрешните) органи и е доминантен кога организмот е во релаксирана состојба обезбедувајќи обновување и зачувување енергија, намалена работа на срцето, одмор и релаксација.

Тој е изграден идентично како и симпатичниот нервен систем - преганглиски неврони и постганглиски неврони. Преганглиските неврони се наоѓаат во јадрата на черепниот мозок и во латералните рогови на сакралниот (крстен) дел на ’рбетниот мозок (S2, S3, S4). Од центрите на черепниот мозок поаѓаат парасимпатични нервни влакна од третиот кранијален нерв - n. opticus (III), од седмиот - n. facialis (VII), од деветтиот - n. glosopharingeus (IX) и од десеттиот кранијален нерв - n. vagus (X).

Ганглиите на парасимпатичките нерви се локализирани во близина на срцето, во главата, фиксирани во органите, како трахејата, гастроинтестиналниот тракт, бронхите и во близина на уринарниот тракт. Најголем процент (75 %) од сите парасимпатични нервни влакна се наоѓа во гранките на n. vagus, кои ги инервираат органите на вратот, градната и стомачната празнина.

Во парасимпатичниот систем основен невротрансмитер е ацетилхолинот, кој се ослободува на завршоците и на преганглиските и на постганглиските нервни влакна. Затоа тој е познат и како холинергичен систем.

Под влијание на парасимпатичниот нервен систем настануваат следните промени:

- срце: ја забавува работата на срцето, го намалува тонусот;
- крвни садови: слабо влијание (блага вазодилатација) и намалување на крвниот притисок;
- бронхи: стегање (бронхоконстрикција);

- црева: зголемена перисталтика;
- црн дроб: синтеза на гликоген;
- гликоза: нема влијание;
- плунковни жлезди: зголемена саливарна продукција;
- уринарен систем: зголемена уринарна секреција и
- активирање заштитни рефлекси: намалување на отворот на зеницата (миоза) при јака светлина.

Литература:

1. Ahuja T, Dhakray V, Mittal M, Khanna P, Yadav B, Jain M. Role of collagen in the periodontal ligament – a review. Int. J. Microbiol. 2012;10(1): 12-18.
2. Allan Radaic, Yvonne L. Kapila .The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions.Computational and Structural Biotechnology Journal 19,2021: 1335–1360.
3. Almeida T, Valverde T, Martins-Júnior P, Ribeiro H, Kitten G, Carvalhaes L. Morphological and quantitative study of collagen fibers in healthy and diseased human gingival tissues. Rom. J. Morphol. Embryol. 2015;56:33–40.
4. Ambudkar IS. Ca2+ Signaling and Regulation of Fluid Secretion in Salivary Gland Acinar Cells. Cell Calcium., 2014 June ; 55(6): 297–305. doi:10.1016/j.ceca.2014.02.009.
5. Ambudkar IS. Regulation of calcium in salivary gland secretion. Crit. Rev. Oral. Biol. Med., 2000;11:4–25.
6. Andreescu CF, Mihai LL, Răescu M, Tuculină MJ, Cumpătă CN, Ghergic DL. Age influence on periodontal tissues: A histological study. Rom. J. Morphol. Embryol. 2013;54:811–5.
7. Anne Waugh, Allison Grant: Ross and Wilson ANATOMY and PHYSIOLOGY in Health and Illness. 11th Edition. Churchill Livingstone, Elsevier, 2010.
8. Anne Waugh, Allison Grant: Ross and Wilson ANATOMY and PHYSIOLOGY in Health and Illness. 12th Edition. Churchill Livingstone, Elsevier, 2014.
9. Andic j, Popovic V. Mehanizmi zastite oralne mukoze. Stom. Glasnik Srbije, 1987; 5:343.
10. Andic J. Oralna homeostaza. Beograd: Nauka, 1995.
11. Andic J. Oralna homeostaza. Beograd: Nauka, 2000.
12. Andic J. Osnovi medicinske biohemije. Beograd: Nauka, 1994.
13. Andic J. Osnovi oralne fiziologije i biohemije. Beograd: Naucna knjiga, 1981.
14. Andic J. Osnovi oralne fiziologije i biohemije. Beograd: Naucna knjiga, 1990.
15. Антевска В. и сор. Практикум по физиологија за студентите на стручните студии. Медицински факултет, Скопје, 2014.
16. Baker JL. et al. Acid-adaptive mechanisms of Streptococcus mutans-the more we know, the more we don't. Mol. Oral Microbiol., 2017; 32(2):107–117.
17. Balic A, Thesleff I. Chapter seven—tissue interactions regulating tooth development and renewal. Curr. Top. Dev. Biol. 2015;115: 157-186.
18. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. J. Clin. Periodontol. 2002; 29(3): 189–94.
19. Baum BJ, Ship JA, Wu AJ. Salivary gland function and aging: a model for studying the interaction of aging and systemic disease. Crit Rev Oral Biol Med 1992;4:53–64.
20. Baum BJ. Evaluation of stimulated parotid saliva flow rate in different age groups. J. Dent. Res. 1981;60:1292–6.
21. Bezerra SJC, Viana ÍEL, Aoki IV, et al. Erosive tooth wear inhibition by hybrid coatings with encapsulated fluoride and stannous ions. J. Mater. Sci. Mater. Med. 2021;32(7):83.
22. BKB Berkovitz, RWA Linden, BJ Moxham and AJ Sloan. Master Dentistry Volume 3 Oral Biology.Oral Anatomy, Histology, Physiology and Biochemistry. Churchill Livingstone Elsevier, 2011.

23. Bolscher JGM, Groenink J, van der Kwaak JS, et al. Detection and quantification of MUC7 in submandibular, sublingual, palatine, and labial saliva by antipeptide antiserum. J. Dent. Res.,1999;78:1362–9.
24. Bolscher JGM, Nazmi K, Ran LJ, van Engelenburg FAC, Schuitemaker H, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Inhibition of HIV-1 IIIB and clinical isolates by human parotid, submandibular, sublingual and palatine saliva. Eur. J. Oral. Sci., 2002;110:149–56.
25. Bongaerts, J., Rossetti, D., & Stokes, J. The lubricating properties of human whole saliva. Tribology Letters, 2007; 27(3), 277–287.
26. Bowen WH, Burne RA, Wu H, Koo H. Oral biofilms: pathogens, matrix and polymicrobial interactions in microenvironments. Trends Microbiol.2019;26:229–242. https://doi.org/10. 1016/j.tim.2017.09.008.
27. Burr DB, Allen MR, editors. Basic and applied bone biology. 2nd ed. London, UK: Elsevier; 2019.
28. Buzalaf MAR (ed): Fluoride and the Oral Environment. Monogr Oral Sci. Basel, Karger, 2011, vol 22, pp 158–170.
29. Canon, F., Pat´e, F., Cheynier, V., Sarni-Manchado, P., Giuliani, A., P´erez, J., Durand, D., Li, J., & Cabane, B. Aggregation of the salivary proline-rich protein ib5 in the presence of the tannin egcg. Langmuir, 2015;29(6): 1926–1937.
30. Carole Hollins. Basic Guide to Anatomy and Physiology for Dental Care Professionals. WILEY-BLACKWELL, 2012.
31. Cathrine I. Heinzerling Saliva and sensory perception - interplay between the person and the food stimuli, 129 pages. PhD thesis, Wageningen University, Wageningen, NL. 2013.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Public health and aging: trends in aging—United States and worldwide. JAMA, 2003;289:1371–3.
33. Chandran A, Bhandary R, Shenoy N, Shetty UA. Analysis of collagen fibers in human gingival tissues using picrosirius red stain under polarized microscope. J. Indian Soc. Periodontol., 2021 Mar-Apr;25(2):106-111.
34. Challacombe SJ, Percival RS, Marsh PD. Age-related changes in immunoglobulin isotypes in whole and parotid saliva and serum in healthy individuals. Oral Microbiol. Immunol., 1995;10:202–207.
35. Chawhuaveang DD et al. Acquired salivary pellicle and oral diseases: A literature review, Journal of Dental Sciences, https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.10.007.
36. Cheaib Z, Rakmathulina E, Lussi A, Eick S.Impact of acquired pellicle modification on adhesion of early colonizers. Caries Res., 2015; 49:626–632. https://doi.org/10.1159/000442169
37. Christy Thomas , Cecilia Giuliva.Saliva protein profiling for subject identification and potential medical applications. Medicine in Omics 3 (2021) 100012.https://doi.org/10.1016/j.meomic.2021.
38. Cook DI, Van Lennep EW, Roberts ML, Young JA. Secretion by the major salivary glands. In: Johnson LR, ed., Physiology of the Gastrointestinal Tract, 3rd edn. New York: Raven Press; 1994:1061–1117.
39. Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: a review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. Arch Oral Biol 2015;60(6):863–74. https://doi.org/10.1016/j. archoralbio.2015.03.004.
40. Davies, H. S. et al. Secondary Structure and Glycosylation of Mucus Glycoproteins by Raman Spectroscopies. Anal. Chem. 88, 2016; 11609–11615.
41. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005. Chapter 1, Blood and the cells it contains.Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2263/

42. Дејанова Б, Петровска С, Тодоровска Л. Физиологија на одделни органски системи. Медицински факултет, Скопје, 2012.
43. Дејанова Б и сор. Практикум по физиологија за студентите по стоматологија. Медицински факултет, УКИМ, Скопје, 2012.
44. Denisov SS. and Dijkgraaf I.Immunomodulatory Proteins in Tick Saliva From a Structural Perspective. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021; 11:769574. doi: 10.3389/fcimb.2021.769574
45. Dewhirst FE. The Oral Microbiome: Critical for Understanding Oral Health and Disease. J. Calif. Dent. Assoc.,2016; 44(7):409–10.
46. Dodds MWJ, Johnson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. J. Dent., 2005;33:223–33.
47. Dushan Mitrovic i saradnici. Osnovi Fiziologije coveka, Beograd, 2009.
48. Duverger O, Beniash E, Morasso MI. Keratins as components of the enamel organic matrix. Matrix Biol. 2016;52-54:260-265.
49. Đorđević V, Pavlović D, Kocić G. Biochemistry of free radicals. 1st ed. Niš: Sirius Print; 2000.
50. Elena Krsljak. Oralna Fiziologija, Beograd, Zavod za udzbenike, 2009.
51. Engelen L. and A. Van Der Bilt. Oral physiology and texture perception of semisolids Journal of Texture Studies, 2008; 39: 83–113.
52. Espinoza JL, Harkins DM, Torralba M et al.Supragingival plaque microbiome ecology and functional potential in the context of health and disease. M.Bio.2018; 9:e01631–e01618. https://doi.org/10. 1128/mBio.01631-18
53. Flemming, H. C., and Wingender, J. The biofilm matrix. Nat. Rev. Microbiol. 2010;8, 623–633. doi: 10.1038/nrmicro2415
54. Fong, J. N. C., and Yildiz, F. H. Biofilm matrix proteins. Microbiol. Spectr.2015; 3, 1–16. doi: 10.1128/microbiolspec.MB-000 4-2014
55. Frances N. Brown, Alan R. Mackie, Qi He,b Alison Branchb and Anwesha Sarkar. Protein–saliva interactions: a systematic review. Food Funct., 2021, 12, 3324–3351.
56. Гајтон А.К, Хол Џ.Е. Учебник по медицинска физиологија. Академски печат, 2012.
57. Ghezzi EM, Ship JA. Aging and secretory reserve capacity of major salivary glands. J. Dent. Res. 2003;82:844–8.
58. Gil-Bona A, Bidlack FB. Tooth Enamel and its Dynamic Protein Matrix. Int J Mol Sci. 2020;21(12):4458.
59. Glimcher MJ. Bone: nature of the calcium phosphate crystals and cellular, structural, and physical chemical mechanisms in their formation. In: Sahai N, Schoonen MAA, ed. Medical mineralogy and geochemistry, vol. 64, Chantilly, Virginia: The Mineralogical Society of America; 2006. pp. 223–282.
60. Goldberg M, Kulkarni AB, Young M, Boskey A. Dentin: structure, composition and mineralization. Front Biosci (Elite Ed). 2011 Jan 1;3(2):711-35.
61. Guo L. et al. The well-coordinated linkage between acidogenicity and aciduricity via insoluble glucans on the surface of Streptococcus mutans. Sci Rep. 2015; 5:18015.
62. Guyton I Hall. Medicinska Fiziologija, Zagreb, Medicinska Naklada,2017.
63. Haggard P.&de Boer L.Oral somatosensory awareness.Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2014; Volume 47: Pages 469-484.

64. Hans, Mayank & Hans, Veenu. Epithelial Antimicrobial Peptides: Guardian of the Oral Cavity. International Journal of Peptides, Volume 2014, Article ID 370297, 13 pages, http://dx.doi.org/10.1155/2014/370297.
65. Hannig C, Hannig M, Kensche A, Carpenter G. The mucosal pellicle an underestimated factor in oral physiology. Arch. Oral Biol. 2017;80:144-52.
66. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. Free Radic. Biol. Med., 2000; 28(10): 1456–62.
67. Ho SP, Marshall SJ, Ryder MI, Marshall GW. The tooth attachment mechanism defined by structure, chemical composition and mechanical properties of collagen fibers in the periodontium. Biomaterials. 2007;28(35):5238–5245.
68. Hobley L, et al. Giving structure to the biofilm matrix: an overview of individual strategies and emerging common themes. FEMS Microbiol. Rev., 2015; 39(5):649–69.
69. Ian Peate. Fundamentals of ANATOMY and PHYSIOLOGY for Nursing and Healthcare Students. Chapter 7,8,9,11,13, 14. Second Edition, Wiley Blackwell, 2016.
70. Ивановски Ќ., Имунолошки статус кај заболени од рекурентен афтозен стоматитис (магистерски труд), Скопје, 1993:8-19.
71. Ивановски Ќ., Пешевска С., Дирјанска К., Ристоска С. Орална биохемија и физиологија. Скопје, Стоматолошки факултет, 2022.
72. Isra M. Dawood, S. K. El-Samarrai. Saliva and oralnhealth. Int. J. Adv. Res. Biol. Sci. 2018; 5(7): 1-45.
73. Jaehyun Kim et al.Comparison and Contrast of Bone and Dentin in Genetic Disorder, Morphology and Regeneration: A Review. J. Bone Metab. 2021;28(1):1-10.
74. Janšáková K, Kyselicová K, Ostatníková D, Repiská G. Potential of Salivary Biomarkers in Autism Research: A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2021;22(19):10873.
75. Jasim H, Carlsson A, Hedenberg-Magnusson B, Ghafouri B, Ernberg M. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. Sci Rep. 2018;8(1):3220.
76. Josef Lavicky, Magdalena Kolouskova,David Prochazkaet al. The Development of Dentin Microstructure Is Controlled by the Type of Adjacent Epithelium. Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 37, No. 2, February 2022, pp 323–339.
77. Kaku M, Yamauchi M. Mechano-regulation of collagen biosynthesis in periodontal ligament. J. Prosthodont. Res. 2014;58(4):193–207.
78. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds"Ch. 10: Overview of synaptic transmission". Principles of Neural Science. McGraw-Hill Professional. 2000. ISBN 978-0-8385-7701-1.
79. Karincaoglu Y, Batcioglu K, Erdem T, Esrefoglu M, Genc M. The levels of plasma and salivary antioxidants in the patient with recurrent aphthous stomatitis. J. Oral Pathol. Med., 2005; 34(1): 7–12.
80. Kasai H and Augustine GJ. Cytosolic Ca2+ gradients triggering unidirectional fluid secretion from exocrine pancreas. Nature, 1990;348:735–8.
81. Kawas SA, Rahim ZHA, Ferguson DB. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease. Arch Oral Biol 2012;57(1):1–9.
82. Kim E. Barret, Heddwen L. Brooks, Susan M. Barman, Jason Yuan. Ganong′s Review of Medical Physiology,Twenty-sixth Edition, 2019.

83. Kirsch J, Hannig M, Winkel P, et al. Influence of pure fluorides and stannous ions on the initial bacterial colonization in situ [published correction appears in Sci Rep. 2020 Mar. 25;10(1):5695]. Sci Rep. 2019;9(1):18499.
84. K. Sembulingam, Prema Sembulingam. Essential of Physiology for Dental Students. Jaypes Brothers Medical Publishers, 2011.
85. Klein I, Nagler RM, Toffler R, van Der Vliet A, Reznick AZ. Effect of cigarette smoke on oral peroxidase activity in human saliva: role of hydrogen cyanide. Free Radic. Biol. Med. 2003; 35(11): 1448–52.
86. Koo HB, SeoJ. Antimicrobial peptides under clnical investigation. Peptide Sci.2019:111.
87. Koo H, Falsetta ML, Klein MI.The exopolysaccharide matrix: a virulence determinant of cariogenic biofilm. J. Dent. Res. 2013;92:1065–1073.
88. Kubala E, Strzelecka P, Grzegocka M, et al. A Review of Selected Studies That Determine the Physical and Chemical Properties of Saliva in the Field of Dental Treatment. Biomed Res Int. 2018;(1):1-13.
89. Krsljak E. Oralna fiziologija. Beograd: Sluzbeni glasnik, 2009.
90. Laguna, L., & Sarkar, A. Oral tribology: Update on the relevance to study astringency in wines. Tribology: Materials, Surfaces & Interfaces, 2017;11(2), 116–123.
91. Le Bourvellec, C., & Renard, C. Interactions between polyphenols and macromolecules: Quantification methods and mechanisms. Critical Reviews in Food Science and Nutrition,2012; 52(3), 213–248.
92. Lee, C. A., Ismail, B., & Vickers, Z. M. The role of salivary proteins in the mechanism of astringency. Journal of Food Science, 2012;77(4), C381–C387.
93. Levine M. Topic in dental biochemistry. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011.
94. Lin X, Patil S, Gao YG, et al. The bone extracellular matrix in bone formation and regeneration. Front. Pharmacol. 2020; 11:757.
95. Lindh, L., Glantz, P.-O., Isberg, P.-E., & Arnebrant, T. An in vitro study of initial adsorption from human parotid and submandibular/sublingual resting saliva at solid/liquid interfaces. Biofouling,2001; 17(3), 227–239.
96. Liu YL. et al. Progress toward understanding the contribution of alkali generation in dental biofilms to inhibition of dental caries. Int. J. Oral Sci. 2012; 4(3):135–40.
97. Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Sayáns M, Bravo SB, López-Jornet P, García-Vence M, Alonso-Sampedro M, et al. Protein-based salivary profiles as novel biomarkers for oral diseases. Dis Markers 2018;2018:1–22.
98. Mandić B, Todorović T. Antioxidant status in oral cancer patients. Oral Oncology 2002; (8): 38–42.
99. Macakova, L., Yakubov, G. E., Plunkett, M. A., & Stokes, J. R. Influence of ionic strength changes on the structure of pre-adsorbed salivary films. a response of a natural multi-component layer. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces,2010; 77(1), 31–39.
100. Mallikarjunappa AS, George S, Aghanashini S, Bhat D, Mundinamane DB, Nadiger S. Collagen—The Skeleton of the Periodontium: A Review. J. Sci. Dent. 2021;11(1):31–36.
101. Marieb EN and Hoehn K. Human Anatomy and Physiology. Ninth Edition. Pearson Education, Inc., 2013.
102. Martini/ Bartholomew. Essentials of Anatomy & physiology, 4th Edition, 2007.

103. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. J.Clin. Periodontol. 2017; 44(Suppl 18):S12–s22.
104. Marvin RK, Saepoo MB, Ye S, White DB, Liu R, Hensley K, et al. Salivary protein changes in response to acute stress in medical residents performing advanced clinical simulations: a pilot proteomics study. Biomarkers 2017;22(3-4):372–82.
105. Mashima I., Nakazawa F. The influence of oral Veillonella species on biofilms formed by Streptococcus species. Anaerobe. 2014; 28:54–61.
106. Matczuk J, _ Zendzian-Piotrowska M, Maciejczyk M, Kurek K. Salivary lipids: a review. Adv Clin Exp Med 2017;26:1021-9.

107. Mejáre I. Current guidance for fluoride intake: is it appropriate? Adv. Dent .Res .2018; 26: 167-176.
108. Melvin JE, Yule D, Shuttleworth T, Begenisich T. Regulation of fluid and electrolyte secretion in salivary gland acinar cells. Annu. Rev. Physiol., 2005;67:445–69.
109. Michael Edgar, Colin Dawes, Denis O'Mullane. Saliva and oral health Fourth edition. Stephen Hancocks Limited.2012.
110. Mira A, et al. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. J. Clin. Periodontol. 2017; 44(Suppl 18):S23–s38.
111. Moradian-Oldak J, George A. Biomineralization of Enamel and Dentin Mediated by Matrix Proteins. J. Dent. Res. 2021;100(10):1020-1029.
112. Morzel M, Truntzer C, Neyraud E, Brignot H, Ducoroy P, Lucchi G, et al. Associations between food consumption patterns and saliva composition: Specificities of eating difficulties children. Physiol Behav 2017;173:116–23.
113. Moore S, Calder KA, Miller NJ, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. Free Radic. Res., 1994; 21(6): 417–25.
114. Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N, Drigues N, Reznick AZ. Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. Free Radic. Biol. Med., 2002; 32(3): 268–77.
115. Nakamoto T, Srivastava A, Romanenko VG, et al. Functional and molecular characterization of the fluid secretion mechanism in human parotid acinar cells. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2007;292:R2380–90.
116. Накова М, Ивановски Ќ, Пешевска С, Радојкова В. Микробиолошки и клинички ефекти на Hibidex-DAP препаратот во развој на плакот и гингивитите. Македонски стоматолошки преглед, 1997;21 (1-2):3-8.
117. Накова М, Ивановски Ќ, Пешевска С. Основи на оралната физиологија и биохемија. Скопје, Стоматолошки факултет, 2002.
118. Накова М. Прилог кон познавањето на протеините, јагленохидратите и липидите во плазмата и плунката од пациенти со пародонтопатија. (магистерски труд) Скопје, 1976: 62-74.
119. Nanci A, Ten Cate AR. Ten Cate's oral histology: development, structure, and function. St. Louis, Mo: Elsevier; 2013.
120. Nauntofte B. Regulation of electrolyte and fluid secretion in salivary acinar cells. Am. J. Physiol. 1992;263:G823–37.
121. Nieuw Amerongen AV, Bolscher JGM, Veerman ECI. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? Caries Res., 2004;38:247–53.
122. Nieuw Amerongen AV, Veerman ECI. Saliva—the defender of the oral cavity. Oral Dis., 2002;8:12–22.

123. Николиќ С. и сор. Физиологија за студентите на тригодишните стручни студии. Медицински факултет, Скопје, 2015.
124. Nikitkova AE. et al. Taking the starch out of oral biofilm formation: molecular basis and functional significance of salivary alpha-amylase binding to oral streptococci. Appl. Environ. Microbiol. 2013; 79(2):416–23.
125. Nina B. Djukanovic. Fiziologija Coveka, Beograd, 2020.
126. Nishioka T, Maki K, Kimura M, Takahama U. Determination of salivary peroxidase activity in human mixed whole saliva. Arch. Oral Biol., 2003; 48(5): 397–400.
127. Nunes LA, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. Biochem. Med. (Zagreb). 2015;25(2):177-192.
128. O'Mullane DM, Baez RJ, Jones S et al. Fluoride and Oral Health. Community Dental Health 2016; 33: 69-99.
129. Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. J. Nippon Med. Sch. 2010; 77:4–12.
130. Osterberg T, Landahl S, Hedegard B. Salivary flow, saliva pH and buffering capacity in 70-year old men and women. Correlation to dental health, dryness in the mouth, disease and drug treatment. J. Oral. Rehabil., 1984;11:157–70.
131. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. Clin. Chim. Acta, 2004; 343(1–2): 1–16.
132. Park K, Evans RL, Watson GE, et al. Defective fluid secretion and NaCl absorption in the parotid glands of Na+/H+ exchanger-deficient mice. J. Biol. Chem., 2001;276:27042–50.
133. Pavlica D, Todorović T. Saliva – diagnostic fluid? Stom. Glas. S., 2001; (48): 137–41.
134. Pinto RM, Soares FA, Reis S, Nunes C and Van Dijck P . Innovative Strategies Toward the Disassembly of the EPS Matrix in Bacterial Biofilms. Front. Microbiol. 2020, 11:952. doi: 10.3389/fmicb.2020.00952.
135. Pedersen AML, Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. J. Dent.Res. 2019;80:S 3-12.
136. Perdigão J. Current perspectives on dental adhesion: (1) Dentin adhesion - not there yet. Jpn. Dent. Sci. Rev. 2020;56(1):190-207.
137. Peterson BW, et al. Viscoelasticity of biofilms and their recalcitrance to mechanical and chemical challenges. FEMS Microbiol. Rev. 2015; 39(2):234–45.
138. Ployon, S., Morzel, M., Belloir, C., Bonnotte, A., Bourillot, E., Briand, L., Lesniewska, E., Lherminier, J., Aybeke, E., & Canon, F. Mechanisms of astringency: Structural alteration of the oral mucosal pellicle by dietary tannins and protective effect of bprps. Food Chemistry, 2018;253, 79–87.
139. Pruitt KM, Kamau DN, Miller K, Mansson-Rahemtulla B, Rahemtulla F. Quantitative, standardized assays for determining the concentrations of bovine lactoperoxidase, human salivary peroxidase, and human myeloperoxidase. Anal. Biochem., 1990; 191(2): 278–86.
140. Raymond Chang, Tzi Bun Ng, Wei-Zen Sun. Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents,Volume 56, Issue 3, 2020,106118,ISSN 0924-8579, https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106118. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920303010)
141. R.E.D. Rudge, P.L. Fuhrmann, R. Scheermeijer, E.M. van der Zanden, J.A. Dijksman, E. Scholten. A tribological approach to astringency perception and astringency prevention. Food Hydrocolloids, Volume 121,2021,106951, ISSN 0268-005X, https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.106951.(https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268005X21003672).

142. Richard J. Lamont And Howard F. Jenkinson. Anti-Microbial Properties Of Saliva. In Richard J. Lamont And Howard F. Jenkinson, Oral Microbiology At A Glance 1st Edition (Pp. 8- 19). Wiley-Blackwell, 2010.
143. Rodrigues Neves C, Buskermolen J, Roffel S, et al. Human saliva stimulates skin and oral wound healing in vitro. J. Tissue Eng. Regen. Med. 2019;13(6):1079-1092.
144. Romanenko V, Nakamoto T, Srivastava A, Melvin JE, Begenisich T. Molecular identification and physiological roles of parotid acinar cell maxi-K channels. J. Biol. Chem., 2006;281:27964–72.
145. Romanenko VG, Nakamoto T, Srivastava A, Begenisich T, Melvin JE. Regulation of membrane potential and fluid secretion by Ca2+-activated K channels in mouse submandibular glands. J. Physiol., 2007;581:801–17.
146. Ruissen ALA, van der Reijden WA, van 't Hof W, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Evaluation of the use of xanthan as vehicle for cationic antifungal peptides. J. Control Release, 1999;60:49–56.
147. Ruttiger L, Sausbier M, Zimmermann U, et al. Deletion of the Ca2+- activated potassium (BK) alpha-subunit but not the BKbeta1-subunit leads to progressive hearing loss.Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 2004;101:12922–7.
148. Saitou M, Gaylord EA, Xu E, et al. Functional Specialization of Human Salivary Glands and Origins of Proteins Intrinsic to Human Saliva. Cell Rep. 2020;33(7):108402. doi:10.1016/j.celrep.2020.108402
149. Sanes DH, Reh TH, Harris WA "Ch. 1, Neural induction". Development of the Nervous System. Elsevier Academic Press. (2006). ISBN 978-0-12-618621-5.
150. Sausbier M, Hu H, Arntz C, et al. Cerebellar ataxia and Purkinje cell dysfunction caused by Ca2+-activated K+ channel deficiency. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004;101:9474–8.
151. Scott J, Flower EA, Burns J. A quantitative study of histological changes in the human parotid gland occurring with adult age. J. Oral Pathol., 1987;16:505–510.
152. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. Clin. Sci. (Lond), 2003; 105(2): 167–72.
153. Sculley DV, Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. Proc. Nutr. Soc., 2002; 61(1): 137–43.
154. Shaila M, Pai GP, Shetty P. Salivary protein concentration, flow rate, buffer capacity and pH estimation: a comparative study among young and elderly subjects, both normal and with gingivitis and periodontitis. J. Indian, Soc. Periodontol. 2013;17:42–6. https://doi.org/10.4103/0972-124X.107473.
155. Sharma P, Chaudhary M, Khanna G, Rishi P, Kaur IP. Envisaging Antifungal Potential of Histatin 5: A Physiological Salivary Peptide. Journal of Fungi., 2021; 7(12):1070. https://doi.org/10.3390/jof7121070.
156. Ship JA, Baum BJ. Is reduced salivary flow normal in old people? Lancet 1990;336:1507.
157. Ship JA, Nolan NE, Puckett SA. Longitudinal analysis of parotid and submandibular salivary flow rates in healthy, different-aged adults. J. Gerontol.A. Biol. Sci. Med. Sci., 1995;50:M285–9.
158. Slavimir Veljkovic, Mirjana Radenkovic. Fiziologija Srca i Misica, Beograd, 2010.
159. Suzuki S, Sreenath T, Haruyama N, Honeycutt C, Terse A, Cho A, Kohler T, Müller R, Goldberg M, Kulkarni AB. Dentin sialoprotein and dentin phosphoprotein have distinct roles in dentin mineralization. Matrix Biol. 2009; 28:221–229.
160. Tabak LA. In defense of the oral cavity: structure, biosynthesis, and function of salivary mucins. Annu. Rev.Physiol., 1995;57:547–64.
161. Tenovuo J, Grahn E, Lehtonen OP, Hyppe T, Karhuvaara L, Vilja P. Antimicrobial factors in saliva: ontogeny and relation to oral health. J.Dent. Res., 1987;66:475–79.

162. Thorneloe KS, Meredith AL, Knorn AM, Aldrich RW, Nelson MT. Urodynamic properties and neurotransmitter dependence of urinary bladder contractility in the BK channel deletion model of overactive bladder. Am. J. Physiol. Renal Physiol., 2005; 289: F604–F610.
163. Todorovic T, Dozic I et al. Beograd: Sluzbeni glasnik, 2009.
164. Todorović T, Dožić I, Pavlica D, Marković D, Brajović G, Stefanović G, et al. Using of saliva as a diagnostic fluid in dentistry. Srp. Arh. Celok. Lek. 2005 Jul-Aug;133(7-8):372-8.
165. Todorović T, Ljušković B, Jović P, Pejović J. Salivary enzymes – possible biochemical markres of periodontal disease. Stom Glas S 1999; (46): 7–14.
166. Todorovic T. Oralna biohemija. Beograd: Cigoja, 2006.
167. Tojyo Y, Tanimura A, Nezu A, Morita T. Possible mechanisms regulating ATP- and thimerosal-induced Ca2+ oscillations in the HSY salivary duct cell line. Biochim. Biophys. Acta, 2001;1539:114–21.
168. Tortora GJ and Derrickson B. Principles of Physiology and Anatomy. Fifteenth Edition. John Wiley & Sons, Inc., 2017.
169. Turner RJ. Mechanisms of fluid secretion by salivary glands. AnnNY. Acad. Sci., 1993;694:24–35.
170. Valenti P., Antonini G. Lactoferrin: An Important Host Defense Against Microbial And Viral Attack. Cellular And Molecular Life Sciences,2005; 62:2576–2587.
171. Veerman ECI, Bank CMC, Namavar F, Appelmelk BJ, Bolscher JGM, Nieuw AmerongenAV. Sulfated glycans on oral mucin as receptors for *Helicobacter pylori*. Glycobiology 1997;7:737–43.
172. Veerman ECI, Ligtenberg AJM, Schenkels LCPM, Walgreen-Weterings E, Nieuw Amerongen AV. Binding of human high-molecular-weight salivary mucins (MG1) to Hemophilus parainfluenzae. J. Dent. Res., 1995;74:351–7.
173. Victor Rodwell, DA Bender, KM Botham, PJ Kennelly, P A Weil. Harper's Illustrated Biochemistry THIRTY-FIRST EDITION. y McGraw-Hill Education.LANGE. 2018.
174. Wada S., T. Goto, K. Fujimoto, M. Watanabe, K. Nagao, A. Nakamichi and T. Ichikawa, Changes in food bolus texture during mastication, Journal of Texture Studies, J. Texture Stud., 2017, 48, 171–177.
175. Walczak M, Turska-Szybka A: The efficacy of fluoride varnishes containing different calcium phosphate compounds. Fluoride 2017; 50 (1 Pt 2): 151-160.
176. Werner ME, Zvara P, Meredith AL, Aldrich RW, Nelson MT. Erectile dysfunction in mice lacking the large-conductance calcium-activated potassium (BK) channel. J. Physiol., 2005;567:545–56.
177. Wiegand A, Magalhães AC, Attin T: Is titanium tetrafluoride (TiF4) effective to prevent carious and erosive lesions? A review of the literature. Oral Health Prev. Dent. 2010;8:159–164.
178. William H. Bowen , Robert A. Burne, Hui Wu, aHyun Koo. Oral Biofilms: Pathogens, Matrix and Polymicrobial Interactions in Microenvironment. Trends Microbiol. 2018 March ; 26(3): 229–242. doi:10.1016/j.tim.2017.0.
179. Wong DT. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics, and genomics. J. Am. Dent. Assoc., 2006;137(3):313–21.
180. Wu AJ, Atkinson JC, Fox PC, Baum BJ, Ship JA. Cross-sectional and longitudinal analyses of stimulated parotid salivary constituents in healthy, different-aged subjects. J. Gerontol., 1993;48:M219–24.
181. Xu F., L. Laguna and A. Sarkar, Aging-related changes in quantity and quality of saliva: Where do we stand in our understanding?, J. Texture Stud., 2019, 50, 27–35.
182. Yas B. Salivary antioxidants and physicochemical characteristics related to oral health status among a group of old adults. PhD thesis submitted to the College of Dentistry, University of Baghdad, 2009.

183. Yu H, Attin T, Wiegand A, Buchalla W: Effects of various fluoride solutions on enamel erosion in vitro. Caries Res. 2010;44:390-401.
184. Zappacosta B, Persichilli S, De Sole P, Mordente A, Giardina B. Effect of smoking one cigarette on antioxidant metabolites in the saliva of healthy smokers. Arch. Oral. Biol., 1999; 44(6): 485–8.
185. Zhou HX, Pang X . Electrostatic interactions in protein structure, folding, binding, and condensation. Chem. Rev., 2018; 118: 1691–1741. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00305
186. Zhu F. et al. Glycosyltransferase-mediated Sweet Modification in Oral Streptococci. J. Dent. Res. 2015; 94(5):659–65.
187. Zolotukhin S. Metabolic hormones in saliva: origins and functions. Oral Diseases, 2013; 19, 219—229. doi:10.1111/odi.12015