

In addition, there is a large group of people working in the night shift, exists in the conditions of round the clock lighting (large cities, polar day, sleep in light), which blocks the synthesis and secretion of melatonin by the epiphysis. There is also the possibility of uncontrolled use of melatonin as sleeping pills. All this indicates to the necessity for a more detailed study of melatonin on the physiological processes in the body. Therefore, the purpose of the work was to study the effect of excess and lack of melatonin on the rate of glucose's absorption in the small intestine of rats.

The studies were performed on 24 sexually mature white male rats of the Wistar line weighing 220-260 g (3 groups of 8 animals). The first group was an intact, held in light mode: 12 hours of darkness – 12 hours of light for a period of 30 days. In the second group for modeling hypomelatoninemia animals were kept in the regime of constant illumination (1000-1500 lux) for 30 days. In the third group, hypermelatoninemia was modeled by the administration of melatonin in the diet with a dose of 1 mg/kg body weight/day and 24-hour darkness for 30 days.

Determined the amount of glucose that was absorbed in the isolated loop of the small intestine of rats for 10 min.

The study found that an excess of melatonin stimulates the absorption of glucose in the small intestine by 10%, and its lack of – on the contrary, inhibits by 18%. With hypermelatoninemia, the rate of absorption was 26% higher than with hypomelatoninemia, which indicates the contrainsular properties of melatonin.

**Key words:** melatonin, antioxidant, small intestine, glucose, hypomelatoninemia, hypermelatoninemia.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.  
Стаття надійшла 19.02.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-85-88

УДК 616.314.17-008.1-06:616.33-002.2-06:612.017.1

*Беденюк О. С., Корда М. М.*

### ІМУННА РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО АТРОФІЧНОГО ГАСТРИТУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль)

[hirstom@ukr.net](mailto:hirstom@ukr.net)

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Біохімічні механізми порушень метаболізму за умов надходження до організму токсикантів різного генезу», № державної реєстрації 0116U003353.

**Вступ.** Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених проблемі пародонтиту, молекулярні механізми його розвитку все ще залишаються недостатньо висвітленими. Вагомими чинниками, що визначають патогенез пародонтиту, є видовий і кількісний склад мікрофлори порожнини рота, а також стан імунної системи [1,2,3]. Останній фактор відіграє чи не ключову роль в розвитку запальних захворювань пародонту. При пародонтитах порушується локальний і системний метаболізм, гемодинаміка, мають місце імунологічні і нейрорегуляторні розлади, що є наслідком індукції прозапальної експресії тканинних цитокінів, активації хемоатрактантів і втягнення в патологічний процес прозапальних клітин [4,5].

Враховуючи роль імунної системи у розвитку запальних процесів, той факт, що при запаленні імунні і метаболічні процеси протікають паралельно і в їх основі лежать загальні механізми, зв'язані з дисбалансом між продукцією про- і антизапальних цитокінів, можна передбачити, що фактори як місцевого, так і загального характеру, які викликають зниження імунної реактивності організму, сприятимуть прогресуванню запальних захворювань пародонту. Одним

з таких факторів може бути захворювання шлунка [6,7]. Хронічні гастрити, які широко розповсюджені і мають тенденцію до росту захворюваності, є системною патологією, при якій з високою частотою вражається ротова порожнина. В той же час, відомості про механізми формування запальних захворювань пародонта при хронічних гастритах, особливості перебігу поєднаної патології, роль системи імунного захисту суперечливі і потребують детальнішого вивчення.

**Метою даної роботи** було дослідити в експерименті зміни гуморальної ланки імунної системи та цитокінового профілю при ліпополісахаридному запаленні тканин пародонта на фоні хронічного атрофічного гастриту.

**Об'єкт і методи дослідження.** В експерименті використано 40 безпородних щурів-самців масою 150-180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Піддослідних тварин поділили на наступні групи: I – інтактні щури (контроль); II – щури, у яких викликали хронічний атрофічний гастрит шляхом інтрагастрального введення протягом 6 тижнів 2% саліцилату натрію. Питну воду цій групі тварин заміняли на 20 мМ деоксихолат натрію; III – тварини, у яких викликали запалення пародонту (протягом 2-х тижнів через день вводили в тканини ясен по 40 мікролітрів (1 мг/мл) ліпополісахариду E. Coli (ЛПС) («Sigma-Aldrich», США») [8]; IV – щури з пародонтитом на фоні хронічного гастриту. Тваринам цієї групи

після закінчення курсу введення саліцилату натрію вводили ЛПС протягом 2-х тижнів у вищезазначеній дозі. Розвиток атрофічного гастриту підтверджували гістологічними дослідженнями. Відбирали зразки кардіальної, фундальної та пілоричної частин шлунку, які обробляли за стандартними методами. Зразки забарвлювали гематоксиліном та еозином. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом.

Експериментальні дослідження було проведено з дотримання вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Визначення кількості імуноглобулінів класів А, М і G в сироватці крові проводили за методикою [9], а циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – за методикою [10]. Для визначення рівня цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10) в сироватці використовували імуноферментний аналіз (набір реактивів фірми Vector Best, Новосибірськ, Росія). Абсорбцію проб вимірювали на апараті “Stat Fax Plus” відповідно до протоколу виробника.

Результати виражали як середнє  $\pm$ SEM з 10 експериментів. Зміни  $P < 0.05$  розглядалися як статистично достовірні. Статистичний аналіз виконували, використовуючи стандартні статистичні програми і критерій t Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У таблиці 1 наведено результати досліджень рівня імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів в крові тварин з пародонтитом і хронічним атрофічним гастритом. Як можна побачити з наведених даних, під впливом ендотоксину грамнегативної мікрофлори ліпополісахариду гуморальна ланка імунної системи зазнавала суттєвих змін. На 14 добу після введення щурам ліпополісахариду в 1,5 рази ( $P < 0,05$ ) підвищувалася концентрація в сироватці крові імуноглобулінів класу А, М і G порівняно з інтактними тваринами. Відомо, що імуноглобуліни класу G є основними представниками антитіл. Тому, очевидно, що підвищення їх вмісту при пародонтиті є наслідком активації ефекторної ланки імунної системи у відповідь на введення антигену ендотоксину мікрофлори. Спостерігалось також суттєве (в 1,7 рази,  $P < 0,05$ ) підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові тварин з генералізованим пародонтитом.

У щурів з гастритом достовірно (в 1,4 рази) підвищувався тільки рівень Ig G. При атрофічному гастриті відбувається руйнування макромолекул слизової оболонки шлунка, посилення протеолітичних процесів у клітинах стінки шлунка, що може бути причиною виникнення аутоімунних реакцій і появи протиорганних антитіл, тобто до підвищення у сироватці щурів з гастритом вмісту імуноглобулінів класу G [10]. У роботі [11] показано, що саме цей клас імуноглобулінів найбільшою мірою бере участь в утворенні циркулюючих імунних комплексів. Перед тим як елімінувати з організму, ЦІК справляють певний патогенний вплив на тканини. Як видно з таблиці 1, у щурів з гастритом вміст ЦІК у крові зростає в 1,7 рази ( $P < 0,05$ ).

У найбільшому ступені концентрація всіх класів імуноглобулінів, а також ЦІК, підвищувалися у сироватці крові тварин з пародонтитом, що розвивався на фоні хронічного гастриту. У цьому випадку всі досліджувані показники були достовірно більшими як порівняно з групою тварин тільки з пародонтитом, так і порівняно з групою тварин з гастритом без пародонтиту (табл. 1). Ці дані свідчать про те, хронічний атрофічний гастрит ускладнює перебіг пародонтиту, викликаного ліпополісахаридом.

У таблиці 2 наведені результати впливу пародонтиту і гастриту на продукцію клітинами про- і антизапальних цитокінів. При введенні ліпополісахариду в тканини ясен концентрація цитокіну реакції гострої фази, який бере участь в системному запаленні – ФНП- $\alpha$  – підвищувалася в сироватці крові тварин у 8,3 рази. Рівень ще одного потужного прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  в сироватці щурів з пародонтитом

Таблиця 1.

Показники гуморального імунітету у щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні хронічного гастриту ( $M \pm m$ ; n = 8-10)

| Показник     | Групи тварин     |                   |                   |                               |
|--------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|
|              | Показник         |                   |                   |                               |
|              | Контроль         | Пародонтит        | Гастрит           | Пародонтит + гастрит          |
| Ig A, г/л    | 0,22 $\pm$ 0,02  | 0,34 $\pm$ 0,02*  | 0,25 $\pm$ 0,03   | 0,44 $\pm$ 0,02** $\diamond$  |
| Ig M, г/л    | 0,84 $\pm$ 0,04  | 1,28 $\pm$ 0,15*  | 0,98 $\pm$ 0,08   | 1,54 $\pm$ 0,12** $\diamond$  |
| Ig G, г/л    | 14,20 $\pm$ 1,22 | 21,15 $\pm$ 1,80* | 19,50 $\pm$ 1,24* | 28,24 $\pm$ 1,45** $\diamond$ |
| ЦІК, ум. од. | 75,88 $\pm$ 5,15 | 128,4 $\pm$ 7,22* | 115,4 $\pm$ 7,45* | 195,4 $\pm$ 15,3** $\diamond$ |

Примітка. \* – зміни достовірні порівняно з показниками інтактних тварин; # – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з пародонтитом;  $\diamond$  – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з гастритом.

Таблиця 2.

Рівень цитокінів у сироватці крові щурів з ліпополісахаридним пародонтитом на фоні хронічного гастриту ( $M \pm m$ ; n = 8-10)

| Показник      | Групи тварин     |                   |                   |                               |
|---------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|
|               | Показник         |                   |                   |                               |
|               | Контроль         | Пародонтит        | Гастрит           | Пародонтит + Гепатит          |
| ФНП- $\alpha$ | 35,90 $\pm$ 5,15 | 300,6 $\pm$ 29,1* | 154,5 $\pm$ 20,5* | 425,8 $\pm$ 38,4** $\diamond$ |
| IL-1 $\beta$  | 18,42 $\pm$ 2,15 | 90,50 $\pm$ 10,4* | 62,30 $\pm$ 8,10* | 184,8 $\pm$ 18,2** $\diamond$ |
| IL-4, пг/мл   | 22,15 $\pm$ 3,16 | 12,14 $\pm$ 1,45* | 19,28 $\pm$ 2,20  | 7,04 $\pm$ 0,45** $\diamond$  |
| IL-10, пг/мл  | 18,35 $\pm$ 1,82 | 12,15 $\pm$ 1,30* | 16,90 $\pm$ 2,14  | 7,05 $\pm$ 0,62** $\diamond$  |

Примітка. \* – зміни достовірні порівняно з показниками інтактних тварин; # – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з пародонтитом;  $\diamond$  – зміни достовірні порівняно з показниками тварин з гастритом.

також суттєво зростав порівняно з контролем (в 4,9 рази,  $P < 0,05$ ). Концентрація протизапальних цитокінів при ліпополісахаридному пародонтиті достовірно знижувалася. Так, рівень ІЛ-4 на 14-у добу після початку введення ендотоксину знижувався в 1,8 рази ( $P < 0,05$ ), а ІЛ-10 – в 1,5 рази ( $P < 0,05$ ).

У сироватці крові тварин з хронічним гастритом вміст ФНП- $\alpha$  підвищувався в 4,2 рази ( $P < 0,05$ ) порівняно з контролем, а рівень ІЛ-1 $\beta$  – в 3,4 рази ( $P < 0,05$ ). Концентрація протизапальних цитокінів у тварин цієї групи достовірно не змінювалася.

У щурів з пародонтитом, який розвивався на фоні хронічного гастриту, рівень прозапальних цитокінів зростав у більшому ступені, а рівень антизапальних ІЛ-4 і ІЛ-10 знижувався у більшому ступені, ніж у тварин тільки з пародонтитом і у тварин тільки з гастритом (табл. 2).

Отже, можна узагальнити, що і при генералізованому ліпополісахаридному пародонтиті, і при хронічному атрофічному гастриті зазнає суттєвих змін імунна реактивність організму – в сироватці крові збільшується вміст імуноглобулінів класу А, М та G,

циркулюючих імунних комплексів і виникає дисбаланс між продукцією прозапальних і антизапальних цитокінів. При цьому зазначені зміни проявлялися у достовірно більшому ступені у тварин з комбінованою патологією, ніж у щурів, у яких моделювали дані патології окремо.

**Висновок.** У патогенезі ліпополісахаридного запалення тканин пародонту важлива роль належить порушенням гуморальної ланки імунної системи і цитокінового профілю організму. Зміни системи імунітету суттєво погіршуються при пародонтиті, що розвивається на фоні хронічного гастриту.

Порушення гуморальної ланки імунної системи разом з дисбалансом цитокінового профілю є важливою ланкою в ланцюгу патобіохімічних механізмів розвитку пародонтиту на фоні хронічного атрофічного гастриту.

**Перспективи подальших досліджень.** Для вивчення особливості перебігу запальних захворювань пародонта при хронічному гастриті, необхідні подальші біохімічні та патоморфологічні дослідження.

### Література

1. Podhaetskaia OE, Shnaider SA. Yetyolohiya y patohenez khronycheskoho heneralizovanoho parodontyta. Bukovynskiy medychnyi visnik. 2007;1:127-30. [in Russian].
2. Politun AM, Melnychuk HM. Vplyv kompleksnoho likuvannya na riven tsytokiniv pro- ta protyzapalnykh lanok u rotovii ridyny khvorykh na heneralizovanyi parodonty. Implantolohiia, Parodontolohiia, Osteolohiia. 2008;2(10):14-9. [in Ukrainian].
3. Stasiuk NO, Hereliuk VI, Neiko NV, Plaviuk Llu. Rol imunnoi systemy u rozvytku i perebizi heneralizovanoho parodontytu, a takozh perspektyvy zastosuvannya roslynnykh preparativ dlia korektsii mistsevoho imunitetu rotovoi porozhnyny. Halyskyi likarskyi visnyk. 2005;1(12):90-1. [in Ukrainian].
4. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. Lancet. 2005;366:1809-20.
5. Pischon N, Hagewald S, Kunze M. Influence of periodontal therapy on the regulation of soluble cell adhesion molecule expression in aggressive periodontitis patients. Periodontology. 2007;78(4):683-90.
6. Tamaki N, Takaki A, Tomofuji T, Endo Y, Kasuyama K, Ekuni D, et al. Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontiti. Clin. Periodontol. 2011;11(38):1015-20.
7. Furuta M, Ekuni D, Yamamoto T, Irie K, Koyama R, Sanbe T, et al. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. Acta Odontol. 2010;1(68):27-33.
8. Moyseeva EH. Metabolycheskyi homeostaz y ymunnaia reaktivnost orhanyzma v dynamyke vospaleniya v tkaniakh parodonty (ekspyrymentalnoe yssledovanye) [avtoreferat]. Moskva: Mosk. medyts akad; 2008. 45 s. [in Russian].
9. Chernushenko EF, Kohosova LS. Ymmunolohycheskye metody yssledovaniya v klynyke. Kyiv: Zdorovia; 1978. 159 s. [in Russian].
10. Pohosian ESh, Amatuny VH. Vlyianyе yskusstvennoho povysheniya lypidnoi peroxydatsyy na yzmeneniye urovniya antyoksydantov, srednemolekuliarnykh peptydov y tsyrkulyruishchykh ymmunnykh kompleksov v ekspyrymente. Ekspyrym. y klyn. med. 1990;6:566-70. [in Russian].
11. Yakhontova OY, Dudanova OP. Rol ymmunnykh kompleksov pry khronycheskykh zaboveryaniyakh pecheny y ykh dynamyka v protsesse lecheniya. Ter. arkhiv. 1992;2:10-5. [in Russian].

### ІМУННА РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО АТРОФІЧНОГО ГАСТРИТУ

**Беденюк О. С., Корда М. М.**

**Резюме.** Запальні захворювання пародонта є однією із важливих проблем сучасної стоматології, що зумовлено широким розповсюдженням серед населення та великою частотою виникнення рецидивів. В даній роботі досліджено зміни з боку гуморальної ланки імунної системи та цитокінового профілю при генералізованому пародонтиті на тлі хронічного атрофічного гастриту. Для моделювання пародонтиту щурам вводили протягом 2-х тижнів в тканини ясен по 40 мікролітрів (1 мг/мл) ліпополісахариду E. Coli. Хронічний атрофічний гастрит викликали шляхом інтрагастрального введення протягом 6 тижнів 2% саліцилату натрію і заміни питної води на 20 мМ деоксихолат натрію. При ліпополісахаридному пародонтиті в крові зростав вміст імуноглобулінів класів А, М і G, циркулюючих імунних комплексів, прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  і знижувався рівень антизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10. Зміни показників гуморальної ланки імунітету і дисбаланс між про- і антизапальними цитокінами були значно більшими у тварин із запаленням ясен, що розвивалося на фоні гастриту, порівняно з щурами з пародонтитом без гастриту. Зроблено висновок, що хронічний гастрит суттєво посилює негативний ефект ліпополісахаридного запалення тканин пародонта на імунну систему організму.

**Ключові слова:** ліпополісахарид, пародонтит, хронічний гастрит, імуноглобуліни, цитокіни.

### ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

**Беденюк А. С., Корда М. М.**

**Резюме.** Воспалительные заболевания пародонта являются одной из важных проблем современной стоматологии, что обусловлено широким распространением среди населения и большой частотой возникновения рецидивов. В данной работе исследованы изменения со стороны гуморального звена иммунной системы и цитокинового профиля при генерализованном пародонтите на фоне хронического атрофического гастрита. Для моделирования пародонтита крысам вводили в течение 2-х недель в ткани десен по 40 микролитров (1 мг/мл) липополисахарида *E. Coli*. Хронический атрофический гастрит вызывали путем интрагастрального введения в течение 6 недель 2% салицилата натрия и замены питьевой воды на 20 мМ деоксихолат натрия. При липополисахаридном пародонтите в крови возрастало содержание иммуноглобулинов классов А, М и G, циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и снижался уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. Изменения показателей гуморального звена иммунитета и дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами были значительно больше у животных с воспалением десен, которое развивалось на фоне гастрита, по сравнению с крысами с пародонтитом без гастрита. Сделан вывод, что хронический гастрит существенно усиливает негативный эффект липополисахаридного воспаления тканей пародонта на иммунную систему организма.

**Ключевые слова:** липополисахарид, пародонтит, хронический гастрит, иммуноглобулины, цитокины.

### IMMUNOLOGICAL REACTIVITY OF THE ORGANISM IN GENERALIZED PERIODONTITIS ON CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS BACKGROUND

**Bedeniuk O. S., Korda M. M.**

**Abstract.** Inflammatory periodontal diseases are one of the important problems of modern dentistry, which is caused by a wide spread among the population and a high incidence of relapses. The aim of the study was to investigate the changes in humoral immune system and cytokine profile in lipopolysaccharide inflammation of periodontal tissue on the chronic gastritis background. The development of atrophic gastritis was confirmed by histological studies. In the experiment, 40 outbred male rats weighing 150-180 g were used, which were kept on a standard vivarium diet. Periodontitis was initiated in white rats by the injection of *E. Coli* lipopolysaccharide (40  $\mu$ l, 1 mg/ml) into gingival tissues. For the modeling of chronic gastritis 2% sodium salicylate was administered intragastrically for 6 weeks. Results were expressed as an average + SEM of 10 experiments. Changes in  $p < 0.05$  were considered statistically significant. The statistical analysis was performed using standard statistical programs and Student's t-test. Lipopolysaccharide periodontal inflammation was accompanied by the increase in serum of immunoglobulins A, M and G content, circulating immune complexes, as well as pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and by the decrease of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10 levels. In animals with periodontitis that developed on the chronic gastritis background, changes in humoral immunity parameters and imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines were expressed more markedly than in rats with periodontitis without gastritis. In the pathogenesis of lipopolysaccharide inflammation of the periodontal tissues an important role belongs to the violation of the humoral level of the immune system and the cytokine profile of the body. Violation of the humoral level of the immune system, together with the imbalance of the cytokine profile, is an important link in the pathobiochemical mechanisms of the development of periodontitis in the context of chronic atrophic gastritis. It has been concluded that chronic gastritis significantly increases the negative effect of lipopolysaccharide inflammation of periodontal tissues on the immune system.

**Key words:** lipopolysaccharide, periodontitis, chronic gastritis, immunoglobulins, cytokines.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.*

*Стаття надійшла 01.03.2018 року*