

Резюме

ВЛИЯНИЕ НАДФ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС

Грицюк М.И.

Сахарный диабет остается значительной социальной проблемой, поскольку ведет не только к потере работоспособности, но и к инвалидизации и летальным исходам. Эксперимент проведен на 32 половозрелых нелинейных самцах белых крыс. Экспериментальным группам животных однократно внутрибрюшинно вводили стрептозоточин в дозе 70 мг/кг, НАДФ — 30 мг/кг. В опытных группах убой животных и соответствующие исследования проводили через 11 суток после введения стрептозоточина, через

21 и 31 сутки соответственно. Проведенные исследования показали, что, наряду с развитием протеинурии, поражения почек проявляются первичным ростом скорости клубочковой фильтрации и изменениями диуреза опытных животных.

Вывод. Первичными возможными механизмами развития диабетической нефропатии является нарушение процессов гликозилирования, перегрузки функционирующих нефронов белком и растущие энергозатраты в проксимальном и дистальном отделах нефрона.

Ключевые слова: сахарный диабет, нефропатия, гиперфильтрация, стрептозоточин, диурез.

Впервые поступила в редакцию 17.11.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.71-007.234-076:616.61-036

РОЛЬ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНУ В МЕХАНИЗМАХ РОЗВИТКУ ВТОРИННОГО ОСТЕОПОРОЗУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ПАРОДОНТИТУ

Черемісіна В.Ф.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

В молекулярних механізмах формування остеопорозу ключову роль відіграє остеопротегерин (ОПГ), сироватковий рівень якого зростає із прогресуванням захворювання. Був досліджений взаємозв'язок між рівнем остеопротегерину й антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 у механізмах розвитку вторинного остеопорозу при моделюванні пародонтиту. Виявлено збільшення вмісту ОПГ у сироватці крові тварин у групі із пародонтитом, що можна розглядати як компенсаторну реакцію на підвищення активності остеокластів, а також як Т-клітинну імунну відповідь на запалення. Кореляції рівнів цитокінів у тварин інтактної та експериментальної груп свідчать про те, що є взаємозв'язок у системі регуляції ремоделювання кісткової тканини.

Характер зміни рівнів ІЛ-1РА і остеопротегерину має зворотню спрямованість процесів, що дозволяє припустити існування механізму зворотнього негативного зв'язку між порушеннями кісткового метаболізму й запальним процесом в пародонті, що реалізується у вигляді міжклітинних медіаторів.

Остеопротегерин відіграє значну роль не тільки у процесах ремоделювання кістки, але й у розвитку запального процесу в пародонті.

Ключові слова: остеопротегерин, остеопороз

Вступ

Проблема дефіциту кісткової маси та розвитку остеопорозу в структурі захворюваності посідає дуже важливе місце. При цьому в основі патогенезу остеопорозу як системної метаболічної патології може бути декілька видів первинних захворювань.

Порушення мінерального та кісткового метаболізму характеризуються дисбалансом процесів ремоделювання кісткової тканини вже на ранніх етапах розвитку захворювань [5, 6, 7]. Ці процеси регулюються багатьма з медіаторів імунних клітин, у тому числі цитокінами й факторами росту. Як основні сигнальні механізми, що контролюють резорбцію кістки у фізіологічних і патологічних умовах, розглядається система ОПГ — RANKL — RANK. Остеопротегерин (ОПГ) є членом надсімейства TNF-рецептора й функціонує як інгібітор кісткової резорбції, зв'язуючись з RANKL (лігандом активатора рецептора ядерного фактора транскрипції каппа В NF-κB), тим самим блокуючи взаємодію між RANKL і RANK на поверхні преостеокластів [11].

Недавні дослідження показали, що сироваткові рівні ОПГ збільшуються із прогресуванням різноманітних патологічних станів [7] і негативно корелюють з мінеральною щільністю кісткової тканини [8]. Тому, цілком вірогідно припустити, що ОПГ відіграє потенційну роль в порушеннях мінеральної щільності кістки при захворюваннях тканин пародонту.

Важливу роль у метаболізмі кісткової тканини відіграє рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1 (ІЛ-1 RA), який є одним з найважливіших протизапальних факторів. ІЛ-1 RA блокує клітинний рецептор, специфічний для ІЛ-1β та ІЛ-1α, тим самим регулюючи активність потужного цитокіна запалення — ІЛ-1. Таким чином, оптимальний баланс співвідношення ІЛ-1 RA та ІЛ-1 забезпечує адекватну реакцію організму у відповідь на пошкодження, а його зміна неминуче призводить до порушення фун-

кціонування цитокінової мережі, а, отже, й імунної системи в цілому.

Мета дослідження — вивчити взаємозв'язок між рівнем остеопротегерину й антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 у механізмах розвитку вторинного остеопорозу при пародонтиті.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальне дослідження проведено в 2 групах (по 20 тварин) білих нелінійних щурах-самцях масою $240,0 \pm 20,0$ г. Тварини були розподілені на дві групи: 1 — група контролю (інтактні тварини), 2 — група тварин з моделлю пародонтиту. Пародонтит викликали за методом [3].

Порушення ремоделювання кісткової тканини контролювали за допомогою прямого вимірювання щільності кістки, яку розраховували як відношення маси кістки (г) до об'єму даної кістки (см^3) [4]. Об'єм кістки розміром $0,541,0$ см — гребінь ячеювального краю нижньої щелепи визначали за об'ємом витісненої рідини.

Кров для дослідження тварин брали із серця.

Дослідження цитокінового профілю проводили через 5 і 10 днів експерименту методом імуноферментного аналізу в сироватці крові. Визначення рівня антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 здійснювали за допомогою набору Вектор-Бест (Росія, Новосибірськ). Визначення рівня остеопротегерину проводили із застосуванням набору (eBioscience, Австрія).

Експериментальні маніпуляції здійснювали у відповідності з принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986), «Загальними принципами експериментів на тваринах», схваленими І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та вимогами «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (2012) [2].

Математична обробка результатів була проведена із застосуванням пакета

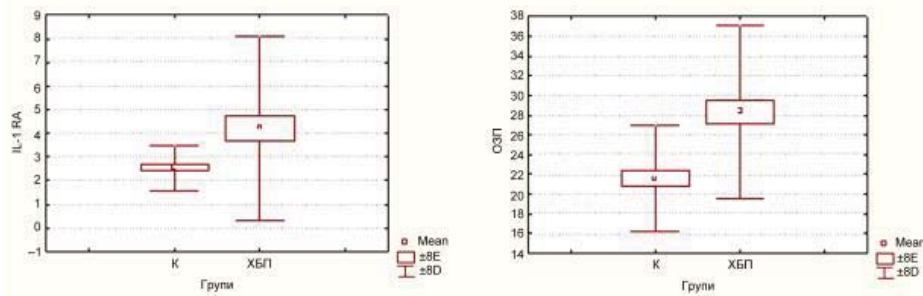


Рис. 1. Рівні цитокінів у контрольній та експериментальній групах

статистичного аналізу Statistica 8.0. Відмінності між порівнюваними показниками вважали достовірними, якщо значення вірогідності було більшим чи дорівнювало 95 % ($p < 0,05$) [1].

Результати та їх обговорення

При дослідженні щільності кістки гребеня ячеєвого краю нижньої щелепи було відзначено його достовірне зниження в групі тварин з моделлю пародонтиту ($1,43 \pm 0,04$ г/см³) порівняно з контрольною групою ($1,62 \pm 0,04$ г/см³), що підтверджує порушення ремоделювання кістки в цій групі.

Як видно з рис. 1, у тварин з пародонтитом показник вмісту в крові цитокіну ІЛ-1 РА ($4,2 \pm 0,61$ пг/мл) був достовірно вищим, ніж у інтактних тварин ($2,5 \pm 0,13$ пг/мл) ($p < 0,05$). Рівень ОПГ ($28,3 \pm 1,22$ пг/мл) був достовірно вищим за показники тварин з контрольної групи ($21,6 \pm 0,76$ пг/мл). Вміст ІЛ-1 РА підвищувався на 66 %, ОПГ — на 31 %. Найбільш значним було збільшення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-1 РА, який синтезується для запобігання запальним реакціям, зумовленим ІЛ-1.

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено, що рівень ІЛ-1 РА негативно корелював з рівнем ОПГ у контрольній групі й у групі щурів з пародонтитом, однак кореляція в контрольній групі не була значущою (табл.).

Аналізуючи результати, можна припустити, що підвищення рівня ОПГ є гомеостатична відповідь на запалення при пародонтиті й, таким чином, регулює

рівень кісткової маси. Крім того, підвищення рівня ОПГ у групі щурів з пародонтитом може свідчити про активацію Т-клітин. Ці припущення підтверджуються дослідженнями ряду авторів, які надали докази зв'язку між ОПГ і кістковими порушеннями за умов хронічного запалення [9, 10, 11].

Таким чином, збільшення вмісту ОПГ у сироватці крові тварин у групі із пародонтитом можна розглядати як компенсаторну реакцію на підвищення активності остеокластів, а також як Т-клітинну імунну відповідь на запалення, що також підтверджується негативною кореляцією рівня ОПГ з рівнем протизапального цитокіну ІЛ-1 РА.

Висновки

1. Кореляції рівнів цитокінів у тварин інтактної та експериментальної груп свідчать про те, що є взаємозв'язок у системі регуляції ремоделювання кісткової тканини.
2. Характер зміни рівнів ІЛ-1РА і остеопротегерину має зворотню спрямованість процесів, що дозволяє припустити існування механізму зворотнього негативного зв'язку між порушеннями кісткового метаболізму й запальним процесом в пародонті, що реалізується у вигляді міжклітинних медіаторів.
3. Остеопротегерин відіграє значну роль не тільки у процесах ремоделювання кістки, але й у розвитку запального процесу в пародонті.

Література

1. Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. — Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
2. Общие этические принципы экспериментов на животных: материалы I Национального конгресса по биоэтике, 2001. — К.: НАНУ. — 16 с.
3. Пешкова Л. В. Спонтанное поражение тканей пародонта у крыс в условиях вивария, как модель пародонтита / Л. В. Пешкова // Вісник стоматології. — 1997. — № 2. — С. 163–168.
4. Подковкин В.Г., Иванов Д.Г., Иванов Г.А. Влияние постоянного магнитного поля на состояние костной ткани крыс с повышенным уровнем резорбции // Успехи современного естествознания. — 2008. — №7. — С. 13–16.
5. Gal-Moscovici A., Sprague S.M. Bone health in chronic kidney disease mineral and bone disease // Adv. Chronic Kidney Dis. — 2007. — 14 (1). — P. 27–36.
6. Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management // Ann Clin Biochem. — 2012. — 49 (5). — P. 432–440.
7. Ford M.L., Smith E.R., Tomlinson L.A et al. FGF-23 and osteoprotegerin are independently associated with myocardial damage in chronic kidney disease stages 3 and 4. Another link between chronic kidney disease-mineral bone disorder and the heart // Nephrol Dial Transplant. — 2012. — 27 (2). — P. 727–733.
8. Jiang J.Q., Lin S., Xu P.C. et al. Serum osteoprotegerin measurement for early diagnosis of chronic kidney disease mineral and bone disorder // Nephrology (Carlton). — 2011. — 16 (6). — P. 588–594.
9. Kazama J.J., Shigematsu T., Yano K. et al. Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure // Am J Kidney Dis. — 2002. — 39 (3). — P. 525–532.
10. Moschen A.R., Kaser A, Enrich B. et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss // Gut. — 2005. — 54. — P. 479–487.
11. Nascimento M.M., Hayashi S.Y., Riella M.C. et al. Elevated levels of plasma osteoprotegerin are associated with all-cause mortality risk and atherosclerosis in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease // Braz J Med Biol Res. — 2014. — 22. — P. 1–8.

References

1. Gubler, EV, Application of statistics nonparametric criteria in biomedical research / EV Gubler, AA Genkin. — L.: Medicine, 1973. — 141 p.
2. General ethical principles of animal experiments: materials of the First National Congress on Bioethics, 2001. — K.: NASU. — 16 c.
3. Peshkova LV Spontaneous damage of periodontal tissues in rats under vivarium conditions as a model of periodontitis / LV Peshkova // News of stomatology. — 1997. — No. 2. — P. 163-168.
4. Podkovkin VG, Ivanov DG, Ivanov G.A. Influence of a constant magnetic field on the state of bone tissue of rats with an increased level of resorption // Progresses of modern natural science. — 2008. — №7. — P. 13-16.
5. Gal-Moscovici A, Sprague S.M. Bone health in chronic kidney disease mineral and bone disease // Adv. Chronic Kidney Dis. — 2007. — 14 (1). — P. 27–36.
6. Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management // Ann Clin Biochem. — 2012. — 49 (5). — P. 432–440.
7. Ford M.L., Smith E.R., Tomlinson L.A et al. FGF-23 and osteoprotegerin are independently associated with myocardial damage in chronic kidney disease stages 3 and 4. Another link between chronic kidney disease-mineral bone disorder and the heart // Nephrol Dial Transplant. — 2012. — 27 (2). — P. 727–733.
8. Jiang J.Q., Lin S., Xu P.C. et al. Serum osteoprotegerin measurement for early diagnosis of chronic kidney disease mineral and bone disorder // Nephrology (Carlton). — 2011. — 16 (6). — P. 588–594.
9. Kazama J.J., Shigematsu T., Yano K. et al. Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure // Am J Kidney Dis. — 2002. — 39 (3). — P. 525–532.
10. Moschen A.R., Kaser A, Enrich B. et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to

the state of bone loss // Gut. — 2005. — 54. — P. 479–487.

11. Nascimento M.M., Hayashi S.Y., Riella M.C. et al. Elevated levels of plasma osteoprotegerin are associated with all-cause mortality risk and atherosclerosis in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease // Braz J Med Biol Res. — 2014. — 22. — P. 1–8.

Резюме

РОЛЬ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПАРОДОНТИТА

Черемисина В.Ф.

В молекулярных механизмах формирования остеопороза ключевую роль играет остеопротегерин (ОПГ), сывороточный уровень которого возрастает с прогрессированием заболевания. Была исследована взаимосвязь между уровнем остеопротегерина и антагониста рецептора интерлейкина-1 в механизмах развития вторичного остеопороза при моделировании пародонтита. Выявлено увеличение содержания ОПГ в сыворотке крови животных в группе с пародонтитом, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на повышение активности остеокластов, а также как Т-клеточный иммунный ответ на воспаление. Корреляции уровней цитокинов у животных интактной и экспериментальной групп свидетельствуют о том, что существует взаимосвязь в системе регуляции ремоделирования костной ткани.

Характер изменения уровней ИЛ-1РА и остеопротегерина имеет обратную направленность процессов, что позволяет предположить существование механизма обратной отрицательной связи между нарушениями костного метаболизма и воспалительным процессом в пародонте, что реализуется в виде межклеточных медиаторов.

Остеопротегерин играет значительную роль не только в процессах ремоделирования кости, но и в развитии воспалительного процесса в пародонте.

Ключевые слова: *остеопротегерин, цитокины, ремоделирование костной ткани, пародонтит.*

Summary

ROLE OF OSTEOPROTEGERIN IN THE MECHANISMS OF SECONDARY OSTEOPOROSIS IN MODELING OF PERIODONTITIS

Cheremisina V.F.

In the molecular mechanisms of the formation of osteoporosis, a key role is played by osteoprotegerin (OPG), the serum level of which increases with the progression of disease. The relationship between the level of osteoprotegerin and interleukin-1 receptor antagonist in the mechanisms of secondary osteoporosis in the modeling of periodontitis was investigated. An increase in the content of OPG in the blood serum of animals in the group with periodontitis was revealed, which can be considered as a compensatory response to an increase in osteoclast activity, and also as a T-cell immune response to inflammation. Correlation of cytokine levels in animals of intact and experimental groups indicates that there is a correlation in the system of bone remodeling regulation.

The nature of the changes in the levels of IL-1RA and osteoprotegerin has the inverse direction of the processes, suggesting the existence of a mechanism of reverse negative connection between disorders of bone metabolism and the inflammatory process in the periodontium, which is realized as an intercellular mediator.

Osteoprotegerin plays a significant role not only in bone remodeling processes, but also in the development of inflammation in the periodontal disease.

Key words: *osteoprotegerin, cytokines, bone tissue remodeling, periodontitis.*

*Впервые поступила в редакцию 29.11.2017 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*