

УДК 616.71-007.234-008.9-092.9

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.26

*В.Ф. Черемісіна***РОЛЬ АДИПОКІНІВ У РЕГУЛЯЦІЇ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ М'ЯКИХ ТКАНИН ПАРОДОНТА**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Резюме. Вивчено рівень адипонектину та вісфатину в шурів при захворюваннях м'яких тканин пародонта. Встановлено, що при порушенні кісткового метаболізму в шурів з альвеолітом знижується рівень адипонектину в сироватці, а рівень вісфатину залишається незмінним. При порушенні кісткового метаболізму в шу-

рів із пародонтитом підвищуються рівні обох адипокінів. Динаміка адипонектину та вісфатину при альвеоліті та пародонтиті свідчить про значну участь адипокінів у процесах ремоделювання кісткової тканини.

Ключові слова: кісткове ремоделювання, адипонектин, вісфатин, альвеоліт, пародонтит.

Вступ. Адипокіни – адипонектин та вісфатин, окрім своєї основної функції регуляції енергетичного, а саме вуглеводного та жирового обміну, беруть також участь у регуляції ремоделювання кісткової тканини.

Адипонектин і вісфатин синтезуються та секретуються переважно в жировій тканині. Адипонектин забезпечує чутливість до інсуліну, він знижений у осіб з ожирінням та хворих на діабет. Він є одним із ключових білків-регуляторів найважливіших метаболічних і катаболічних процесів, впливає на вуглеводний і ліпідний обмін, бере участь у регуляції кров'яного тиску, запобігає виникненню запальних процесів в ендотелії кровоносних судин [6]. Припускався негативний вплив адипонектину на кісткову масу та зв'язок його рівня з нижчою кістковою масою.

Вісфатин має властивості цитокину і ферменту, який бере участь у біосинтезі нікотинамідадениндинуклеотиду. Він має інсулінімітуючу дію, стимулюючи транспорт глюкози в периферичні тканини і гальмуючи продукцію глюкози гепатоцитами. Подібно до інсуліну, вісфатин зв'язує інсуліновий рецептор, стимулює автофосфорилування рецептора і фосфорилування тирозину інших білків, включаючи білки-субстрати рецептора інсуліну. Цей адипокін має інші місця зв'язування з рецепторами клітинної поверхні, ніж інсулін, і не конкурує з ним [13].

Вісфатин також має імуномодуляторні властивості. Значна кількість циркулюючого вісфатину синтезується також і макрофагами. Експресія вісфатину макрофагами в місці пошкодження значно підвищується в разі дії на судинну стінку прозапальних агентів (наприклад, ліпопротеїдів низької щільності) [8]. Рекombінантний вісфатин активізує лейкоцити і стимулює синтез цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α) [12].

Істотну вагу мають дослідження характеру участі адипокінів – адипонектину та вісфатину в регуляції кісткового метаболізму в умовах його порушень.

Мета роботи. Дослідити рівні адипонектину та вісфатину при порушеннях метаболізму сполучної (кісткової) тканини при альвеоліті та пародонтиті.

Матеріал і методи. Експерименти проводили на трьох групах (по 20 тварин у кожній) білих

нелінійних шурах-самцях масою 240,0 – 260,0.): 1-ша група – інтактний контроль; 2-га група – тварини з експериментальним альвеолітом; 3-тя група – шури з експериментальним пародонтитом.

Експериментальний альвеоліт викликали за методом Гаврилова В. А. [3] після попередньої мікробної сенсibiliзації бактеріями, які найчастіше виявляються в лунках видалених зубів.

Експериментальний пародонтит у шурів моделювали шляхом використання дієти легкої консистенції із високим вмістом вуглеводів за А. Євдокимовим у модифікації О.І. Сукманського та О.А. Макаренка [5].

Імуноферментні дослідження проводили в сироватці крові. Визначення рівня адипонектину вивчали за допомогою набору BioVendor (Чехія), вісфатину – набору RayBio (США). Кров для дослідження тварин брали із серця шурів. Порушення ремоделювання кісткової тканини верифікували вимірюванням щільності кістки [4].

При математичній обробці результатів використовували пакет статистичного аналізу Statistica 8.0. Відмінності між порівнюваними показниками вважали достовірними, якщо значення вірогідності було більшим чи дорівнювало 95 % ($p \leq 0,05$).

При роботі з тваринами дотримувалися «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються за експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) [2]. Усі больові маніпуляції були проведені під етамінальнатрієвим наркозом (40 мг/кг внутрішньоочеревино) [1].

Результати дослідження та їх обговорення. Під час дослідження рівня адипонектину в шурів із альвеолітом порушення ремоделювання кісткової тканини виявилось, що медіана вмісту адипонектину в сироватці склала 0,62 (0,58; 0,66) мкг/мл. Середній рівень адипонектину в шурів цієї групи був нижче, ніж у тварин контрольної групи ($p < 0,05$).

У шурів із моделлю порушень ремоделювання кісткової тканини з пародонтитом медіана вмісту адипонектину в сироватці склала 0,75

Таблиця

Значення середніх рівнів адипонектину та вісфатину в щурів при захворюваннях м'яких тканин пародонта

Група тварин	Адипонектин, мкг/мл	Вісфатин, нг/мл
Інтактний контроль	0,66±0,04	141,60±8,70
Щури з альвеолітом	0,63±0,01	133,25±10,27
Щури з пародонтитом	0,75±0,01*	171,95±9,87*

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно показників інтактної групи

(0,71; 0,80) мкг/мл. Середній рівень адипонектину в щурів цієї групи був вищим за такий у тварин контрольної групи ($p < 0,05$) (табл.).

Під час дослідження рівня вісфатину медіана його вмісту в сироватці щурів із альвеолітом склала 141,31 (61,96; 186,97) нг/мл. Середній рівень вісфатину в щурів цієї групи не відрізнявся від рівня тварин контрольної групи. Медіана вмісту вісфатину в щурів із пародонтитом становила 148,39 (110,74; 232,74) нг/мл. Середній рівень вісфатину в щурів цієї групи порівняно з контрольною групою підвищився ($p < 0,05$).

Виміряна щільність кістки в щурів із альвеолітом була зниженою порівняно з контрольною групою (1,41 та 1,62 г/см³, відповідно) ($p < 0,05$). Щільність кістки у тварин із пародонтитом мала тенденцію до зниження порівняно з рівнем контрольної групи щурів (1,53 та 1,62 г/см³ відповідно).

Характер ролі адипонектину в кістковому метаболізмі є складним та неоднозначним. Кісткова резорбція підсилюється підвищенням рівня RANKL та інгібуванням продукції остеопротегерину, що відбувається в разі підвищення рівня адипонектину [7]. На остеобластах виявлено адипокінові рецептори, через які адипонектин посилює процеси проліферації, диференціації та мінералізації остеобластів [10]. Між рівнем адипонектину та мінеральною кістковою щільністю існує зворотне відношення [11].

Знижений рівень адипонектину в щурів із пародонтитом можна пояснити прямим впливом дисбактеріозу на загальний енергетичний метаболізм, який складними взаємозв'язками комплексно регулює процеси ремоделювання кістки. На висоті клінічної картини захворювання регуляторні механізми вичерпують адаптаційні резерви, знижується рівень адипонектину і його активуючий вплив на остеобласти. Відбувається посилення процесів резорбції в балансі ремоделювання кісткової тканини. Незмінний рівень вісфатину у тварин цієї групи може свідчити про складність та неоднозначність його ролі в регуляції кісткового метаболізму в умовах пародонтиту.

Подальші дослідження мають визначити ступінь участі в регуляторних взаємодіях кісткового та енергетичного метаболізму як кожного окремого адипокіну, так і з урахуванням їх взаємозв'язків.

Висновки

1. При порушенні кісткового метаболізму в щурів з альвеолітом знижується рівень адипонектину в сироватці, а рівень вісфатину залишається незмінним.

2. При порушенні кісткового метаболізму в щурів із пародонтитом підвищуються рівні обох адипокінів.

3. Динаміка адипонектину та вісфатину при альвеоліті та пародонтиті свідчить про значну участь адипокінів у процесах ремоделювання кісткової тканини.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідження між адипокінами та системою остеопротегерин-RANKL-RANK.

Література

1. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації / О.Г. Резніков, А.І. Соловійов, Н.В. Добреля [та ін.] // Вісн. фармакол. та фармації. – 2006. – № 7. – С. 47-61.
2. Общие этические принципы экспериментов на животных: материалы I Национального конгресса по биотике. – К.: НАНУ, 2001. – 16 с.
3. Пат. 614886 Україна, МПК (2011.11) А61К6/00. Спосіб моделювання альвеоліту нижньої щелепи у лабораторних тварин (щурів) / Гаврилов В.О., Лузін В.І., Гайдаш, Д.І., Копельян Є.В.; заявл. ЛДМУ. – № u201014275; заявл. 29.11.2010; опубл. 25.07.2011, бюл. № 14. – 10 с.
4. Подковкин В.Г. Влияние постоянного магнитного поля на состояние костной ткани крыс с повышенным уровнем резорбции / В.Г. Подковкин, Д.Г. Иванов, Г.А. Иванов // Успехи современ. естествознания. – 2008. – № 7. – С. 13-16.
5. Сукманский О.И. Экспериментальная модель генерализованного пародонтита / О.И. Сукманский, О.А. Макаренко // Вісн. стоматол. – 2006. – № 2. – С. 2-3.
6. Adiponectin, an Unlocking Adipocytokine / I.Y. Sun, K. Xun, C. Wang [et al.] // Cardiovascular Therapeutics. – 2009. – Vol. 27. – P. 59-75.
7. Barrett-Connor E. Adipose tissue produces and releases a variety of proinflammatory and anti-inflammatory factors including TNF- α , leptin, adiponectin, and resistin / E. Barrett-Connor, D. Kritzer-Silverstein // Diabetes Care. – 1996. – Vol. 19, № 12. – P. 1388-1392.
8. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization / T.B. Dahl, A. Yndestad, M. Skjelland [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 972-980.
9. Predictors of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index / A. Coin, G. Sergi, S. Marin [et al.] // Aging Male. – 2010. – Vol. 13, № 2. – P. 142-147.
10. Regulation of bone formation by adiponectin through autocrine/paracrine and endocrine pathways / Y. Shinoda,

- M. Yamaguchi, N. Ogata [et al.] // J. Cell Biochem. – 2006. – Vol. 1, № 99 (1). – P. 196-208.
11. Serum adiponectin, leptin and bone mineral density in postmenopausal women / X. Lei, X. Peng, N. Wu [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2009. – Vol. 34, № 6. – P. 559-562.
12. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties / R. Moschen, A. Kaser, B. Enrich [et al.] // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 1748-1758.
13. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin / A. Fukuhara, M. Matsuda, M. Nishizawa [et al.] // Science. – 2005. – Vol. 307. – P. 426-430.

РОЛЬ АДИПОКИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

В.Ф. Черемисина

Резюме. Изучен уровень адипонектина и висфатина у крыс при заболеваниях мягких тканей пародонта. Установлено, что при нарушении костного метаболизма у крыс с альвеолитом снижается уровень адипонектина в сыворотке, а уровень висфатина не изменяется. При нарушении костного метаболизма у крыс с пародонтитом повышаются уровни обоих адипокинов. Динамика адипонектина и висфатина при альвеолите и пародонтите свидетельствует о значительном участии адипокинов в процессах ремоделирования костной ткани.

Ключевые слова: костное ремоделирование, адипонектин, висфатин, альвеолит, пародонтит.

THE ROLE OF ADIPOKINES IN THE REGULATION OF BONE REMODELING IN DISEASES OF THE PARODONTAL SOFT TISSUES

V.F. Cheremisina

Abstract. We have studied the the levels of adiponectin and visfatin in rats in case of diseases of periodontal soft tissues. It was established that the disturbance of bone metabolism in rats with alveolitis the level of adiponectin in serum reduces and the level of visfatine remain unchanged. In disturbance of bone metabolism in rats with periodontitis there is an increase in the level of both adipokines. Dynamics of adiponectin and visfatin in rats with alveolitis and periodontitis indicates a significant part of adipokines in the process of remodeling bone tissue.

Key words: bone remodeling, adiponectin, visfatin, alveolitis, periodontitis.

National Pharmaceutical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 118-120

Надійшла до редакції 28.03.2017 року