

Р. І. Худан, Л. Є. Грицишин, М. І. Коваль, Т. Я. Ярошенко
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МОЗ УКРАЇНИ

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ В КРОВІ ЩУРІВ З ЛІПОПОЛІСАХАРИДІНДУКОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ТІОЛАКТОНОВОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

Вступ. Генералізований пародонтит і досі залишається однією з найактуальніших проблем стоматології. Розвиток деструктивних змін у пародонтальному комплексі при генералізованому пародонтиті зумовлений рівнем порушення метаболізму в його органічному та мінеральному компонентах. З іншого боку, супутні загальносоматичні патології вносять істотну відмінність в етіопатогенез генералізованого пародонтиту. Зокрема, однією з таких патологій, які можуть ускладнювати перебіг генералізованого пародонтиту, є синдром гіпергомоцистеїнемії, що характеризується збільшенням вмістом у крові амінокислоти гомоцистеїну.

Мета дослідження – вивчити зміни показників мінерального обміну в крові щурів з ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової гіпергомоцистеїнемії.

Методи дослідження. Досліди проведено на 48 статевозрілих білих щурах, яких поділили на чотири групи: 1-ша – контроль (n=12); 2-га – тварини з ліпополісахаридіндукованим пародонтитом (n=12); 3-тя – тварини з хронічною тіолактоною гіпергомоцистеїнемією (n=12); 4-та – тварини з ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі гіпергомоцистеїнемії (n=12). Вміст загального гомоцистеїну визначали імуноферментним методом з використанням набору фірми "Axis-Shield" (Велика Британія), рівень загального кальцію і неорганічного фосфату в сироватці крові – на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі "Hitalyzer 2000" ("Hitap", Німеччина).

Результати й обговорення. Ліпополісахаридіндуковане запалення пародонта у щурів супроводжувалося порушенням мінерального обміну, що проявлялося зростанням вмісту загального кальцію у сироватці крові на 10,9 % (p=0,035). Хронічна тіолактонова гіпергомоцистеїнемія посилювала мінеральний дисбаланс за умови пародонтиту, що підтверджувалося не лише більш вираженою гіперкальціємією відносно тварин з ліпополісахаридіндукованим пародонтитом без супутньої патології, а й гіперфосфатемією і наявністю вірогідних асоціацій між рівнем гомоцистеїну та вмістом загального кальцію у сироватці крові.

Висновок. Більш виражені порушення мінерального метаболізму в щурів за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту на тлі хронічної гіпергомоцистеїнемії відносно тварин з ліпополісахаридіндукованим пародонтитом без супутньої патології, імовірно, пов'язані з остеотоксичним впливом високих рівнів гомоцистеїну, а саме активацією остеокластогенезу, посиленням резорбції кістки та специфічним накопиченням гомоцистеїну в кістковій тканині.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пародонтит; гіпергомоцистеїнемія; загальний кальцій; неорганічний фосфат; щури.

ВСТУП. Генералізований пародонтит, незважаючи на значний науково-технічний прогрес та високі досягнення медицини, і досі залишається однією з найактуальніших проблем стоматології, що зумовлено високою розповсюдженістю захворювання, значним наростанням деструктивних форм уже в молодому віці, складністю лікування, високою частотою загострень та соціально-економічними збитками [1, 2]. Розвиток деструктивних змін у тканинах пародонта й альвеолярній кістці при генералізованому пародонтиті зумовлений рівнем порушення метаболізму в їх органічному та мінеральному компонентах. Є дані про те, що динаміка патологічних змін при пародонтиті визначається рівнем порушення метаболізму сполучної тканини, станом синтетичної активності остеобластів, а також ступенем порушення кальцій-фосфорного обміну [3].

© Р. І. Худан, Л. Є. Грицишин, М. І. Коваль, Т. Я. Ярошенко, 2023.

З іншого боку, супутні загальносоматичні патології вносять істотну відмінність в етіопатогенез захворювань пародонта. Однією з таких патологій, які можуть ускладнювати перебіг генералізованого пародонтиту, є синдром гіперго-

моцистеїнемії, що характеризується збільшенням вмісту амінокислоти гомоцистеїну у крові. Зокрема, однією з таких патологій, які можуть ускладнювати перебіг генералізованого пародонтиту, є синдром гіперго-

моцистеїнемії (ГГЦ), що характеризується збільшеним вмістом у крові амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ). В Україні синдром ГГЦ виявляють у 10 % здорових дорослих осіб, 13–43 % пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця та 55 % хворих з ішемічними інсультами [4]. Результати клінічних досліджень свідчать про те, що ГГЦ не лише пов'язана з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань [5–7], але й асоціюється з ускладненнями вагітності, остеопорозом, захворюваннями центральної нервової системи, неалкогольною жировою хворобою печінки, еректильною дисфункцією [8–11]. Водночас механізми ушкодження органів і тканин за умови ГГЦ залишаються нез'ясованими, а дані щодо взаємозв'язку підвищеного рівня ГЦ у крові та патології ротової порожнини загалом і генералізованого пародонтиту зокрема є обмеженими та суперечливими.

Мета дослідження – вивчити зміни показників мінерального обміну в крові щурів з ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової гіпергомоцистеїнемії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на 48 безпородних статевозрілих білих щурах-самцях масою 180–200 г, яких поділили на чотири групи: 1-ша – контроль (тварини, яким внутрішньошлунково 1 раз на добу вводили розчин 1 % крохмалю; $n=12$); 2-га – щури з ліпополісахаридіндукованим (ЛПС-індукованим) пародонтитом (тварини, яким протягом 2 тижнів через день вводили в тканини ясен по 40 мкл (1 мг/мл) ліпополісахариду (ЛПС) *E. coli* ("Sigma-Aldrich", США); $n=12$); 3-тя – щури з хронічною тіолактоновою ГГЦ (тварини, яким внутрішньошлунково 1 раз на добу протягом 42 днів вводили тіолактон ГЦ у дозі 100 мг/кг маси тіла на 1 % розчині крохмалю; $n=12$); 4-та – щури з ЛПС-індукованим пародонтитом на тлі ГГЦ (тварини, в яких викликали хронічну тіолактонову ГГЦ, як описано вище; починаючи з 29-ї доби після початку індукування ГГЦ, щурам упродовж 14 днів паралельно з тіолактоном ГЦ вводили в тканини ясен ЛПС за вищеописаною схемою; $n=12$).

Евтаназію тварин здійснювали шляхом пункції серця за умов глибокого тіопентал-натрієвого знеболювання наступного дня після останнього введення ЛПС (2-га і 4-та групи), тіолактону ГЦ (3-тя група). Для подальших досліджень використовували сироватку крові та гомогенат пародонта.

Усі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили, дотримуючись правил відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для

дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [12].

Для підтвердження розвитку ГГЦ, а також для визначення рівня ГЦ у щурів із ЛПС-індукованим пародонтитом без супутньої патології у сироватці крові тварин визначали вміст загального ГЦ імуноферментним методом з використанням набору фірми "Axis-Shield" (Велика Британія) відповідно до протоколу виробника на аналізаторі "Multiscan FC" ("Thermo Scietific", Фінляндія). Результати виражали у мкмоль/л.

Вміст загального кальцію і неорганічного фосфату в сироватці крові визначали на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі "Humalyzer 2000" ("Human", Німеччина) за допомогою стандартних наборів реактивів. Результати виражали у ммоль/л.

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Excel ("Microsoft", США) і STATISTICA 7.0 ("Statsoft", США) з використанням непараметричних методів оцінки отриманих даних. Кількісні характеристики ознак представляли у вигляді медіани і кватилів (нижнього та верхнього) – Me (Lq; Uq). Взаємозв'язок між досліджуваними показниками встановлювали за результатами проведеного кореляційного аналізу із застосуванням коефіцієнта кореляції Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Мінеральний дисбаланс, який проявляється змінами вмісту важливих макро- і мікроелементів у різних середовищах організму, відіграє значну роль у ремоделюванні тканин пародонта. Встановлено, що вміст загального кальцію у сироватці крові щурів із ЛПС-індукованим пародонтитом збільшився на 10,9 % ($p=0,035$) відносно контролю (табл. 1). Щодо вмісту неорганічного фосфату в сироватці крові тварин із ЛПС-індукованим пародонтитом, то він вірогідно не відрізнявся стосовно контролю.

У щурів із ЛПС-індукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової ГГЦ вміст загального кальцію зріс на 26,1 % ($p<0,001$) відносно контролю, що на 13,6 % ($p=0,042$) перевищувало дані за умови ЛПС-індукованого пародонтиту без супутньої патології (див. табл. 1). Щодо вмісту неорганічного фосфату у тварин із ЛПС-індукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової ГГЦ, то він збільшився на 50,0 % ($p<0,001$) стосовно контролю, що на 23,8 % перевищувало дані при ЛПС-індукованому пародонтиті без супутньої патології, проте ці зміни виявилися статистично не вірогідними (див. табл. 1).

Зіставлення вмісту загального кальцію і неорганічного фосфату в сироватці крові щурів

Таблиця 1 – Показники мінерального обміну в сироватці крові щурів з пародонтитом без супутньої патології і на тлі хронічної тіолактонової гіпергомоцистеїнемії (Ме [Q25–Q75])

Показник	Дослідна група			
	1-ша (контроль)	2-га (пародонтит)	3-тя (ГГЦ)	4-та (пародонтит на тлі ГГЦ)
Загальний кальцій, ммоль/л	2,38 (2,25; 2,49)	2,64 (2,54; 2,80)	2,54 (2,47; 2,68)	3,00 (2,88; 3,12)
	Критерій Краскела – Уолліса Н=30,46; p<0,001*			
	p ₁₋₂ =0,035* p ₁₋₃ =0,239 p ₁₋₄ <0,001*	p ₂₋₃ =0,999 p ₂₋₄ =0,042*	p ₃₋₄ =0,004*	–
Неорганічний фосфат, ммоль/л	1,32 (1,17; 1,42)	1,60 (1,47; 1,77)	1,56 (1,49; 1,60)	1,98 (1,83; 2,01)
	Критерій Краскела – Уолліса Н=24,45; p<0,001*			
	p ₁₋₂ =0,064 p ₁₋₃ =0,203 p ₁₋₄ <0,001*	p ₂₋₃ =0,999 p ₂₋₄ =0,107	p ₃₋₄ =0,031*	–

Примітки:

1. p₁₋₂, p₁₋₃, p₁₋₄ – вірогідність відмінностей між контрольною і дослідними групами; p₂₋₃, p₂₋₄ – вірогідність відмінностей між групою щурів з пародонтитом без супутньої патології і групою тварин із ГГЦ та групою щурів з пародонтитом на тлі ГГЦ; p₃₋₄ – вірогідність відмінностей між групою щурів із ГГЦ і групою тварин з пародонтитом на тлі ГГЦ.

2. * – статистично значущі результати.

за умови ЛПС-індукованого пародонтиту на тлі хронічної тіолактонової ГГЦ показано на рисунку.

Варто вказати, що у тварин з ізольованою хронічною тіолактоновою ГГЦ вміст загального кальцію та неорганічного фосфату в сироватці крові не зазнав вірогідних змін відносно контролю. Аналізуючи кореляційні зв'язки між рівнем ГЦ у сироватці крові та показниками мінерального обміну в сироватці крові щурів із ЛПС-індукованим пародонтитом, ми встановили пряму взаємодію середньої сили між рівнем ГЦ та вмістом загального кальцію (табл. 2). При цьому у тварин із ЛПС-індукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової ГГЦ виявлено пряму взаємодію високої сили між рівнем ГЦ і вмістом загального кальцію.

Порушення кальцій-фосфорного обміну тісно пов'язані з порушеннями кісткового метаболізму. В експериментальних дослідженнях

показано, що порушення обміну ГЦ негативно впливають на процес репарації стегнової кістки. Ю. О. Безсмертний відзначив, що за умови ГГЦ посилювалися процеси резорбції кісткової тканини, сповільнювалось утворення кісткової мозолі, пригнічувалося колагеноутворення [13]. Т. Р. Vasek та співавт. припустили, що на додаток до прямого впливу ГГЦ на кістковий матрикс ГЦ може модулювати ремоделювання кісткової тканини за рахунок підвищення активності остеокластів і зниження активності остеобластів [14].

Гомоцистеїн також може безпосередньо впливати на утворення остеокластів. Було продемонстровано, що він проявляє потужну стимулювальну дію на оксидантні сигнальні шляхи, тоді як остеокласти чутливі до зростання рівня активних форм кисню [15]. Підвищений рівень ГЦ також порушує баланс фосфорилування і дефосфорилування протеїнази, що беруть

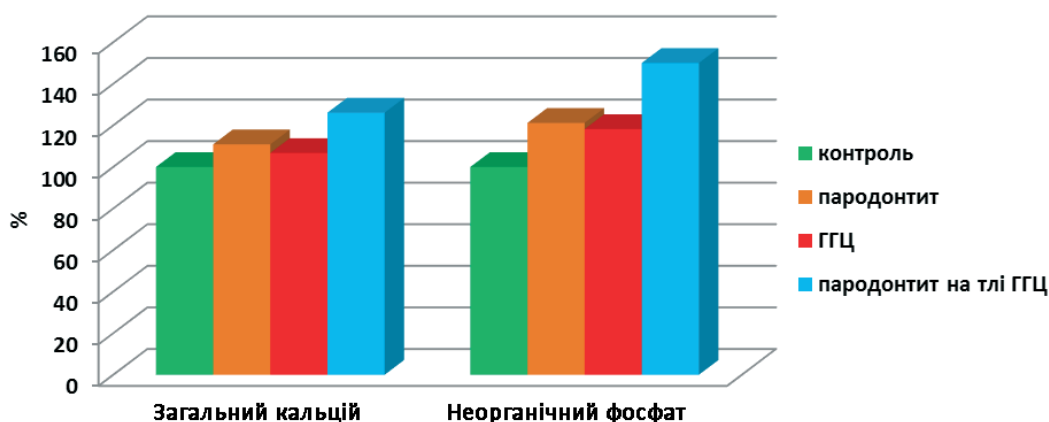


Рис. Зміни показників мінерального обміну в сироватці крові щурів за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту на тлі хронічної тіолактонової гіпергомоцистеїнемії у відсотках.

Таблиця 2 – Кореляційні зв'язки між рівнем гомоцистеїну в сироватці крові та вмістом загального кальцію і неорганічного фосфату в сироватці крові за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту на тлі хронічної тіолактонової гіпергомоцистеїнемії (гху)

Кореляційні зв'язки між показниками		Дослідна група		
		пародонтит	ГГЦ	пародонтит на тлі ГГЦ
ГЦ, мкмоль/л	Загальний кальцій, ммоль/л	r=0,59; p=0,043*	r=0,51; p=0,089	r=0,74; p=0,006*
	Неорганічний фосфат, ммоль/л	r=-0,02; p=0,957	r=-0,25; p=0,425	r=0,39; p=0,207

Примітка. * – статистично значущі результати.

участь у ремоделюванні кісткових клітин; це, у свою чергу, може зумовити загальні порушення молекулярних механізмів в остеокластах кісткового мозку. Зокрема, встановлено, що ГЦ збільшує фосфорилування мітогенактивованої протеїнкінази р38, опосередковане лігандом рецептора-активатора ядерного транскрипційного фактора каппа В (RANKL) [16].

Під час деяких досліджень було встановлено вірогідні кореляції між рівнем ГЦ і біохімічними маркерами метаболізму кісткової тканини у сироватці крові, такими, як дезоксипіридинолін та С-кінцевий телопептид колагену типу I [17].

Однак вплив ГЦ на активність остеобластів вивчено порівняно мало. Вони беруть участь у формуванні кісткової тканини, і в дослідженні *in vitro* продемонстровано, що підвищена концентрація ГЦ викликає помірне зростання активності первинних остеобластів людини [18]. Було показано, що в клітинній лінії HS-5 ГЦ індукує апоптоз у первинних стромальних клітинах кісткового мозку людини, активованих NF-κB, через мітохондріальний шлях, опосередкований активними формами кисню. Витік цитохрому С із мітохондрій з подальшою активацією каспази-3 і каспази-9 може зумовлювати апоптотичний ефект на остеобласти [19].

Пригнічення активності остеобластів підтверджується зниженням рівня остеокальцину за умови ГГЦ [20]. Більше того, у кістковій тканині щурів із ГГЦ спостерігають підвищене накопичення ГЦ, причому 65 % цього ГЦ було зв'язано з колагеном позаклітинного матриксу [21]. Нако-

пичення ГЦ призвело до появи "губчастої" кістки та зменшення міцності кістки. Це специфічне для кісток накопичення ГЦ, імовірно, є одним з механізмів, що лежать в основі негативного впливу ГГЦ на кісткову тканину. Отже, остеотоксичний ефект ГГЦ асоціюється з активацією остеокластогенезу, посиленням резорбції кістки та специфічним накопиченням ГЦ у кістковій тканині. Однак, цілком імовірно, існують інші механізми негативного впливу ГГЦ на кістковий метаболізм, що потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ. Ліпополісахаридіндуковане запалення пародонта у щурів супроводжується порушенням кальцій-фосфорного обміну, а хронічна тіолактонова гіпергомоцистеїнемія посилює мінеральний дисбаланс за умови ЛПС-індукованого пародонтиту, що підтверджується не лише більш вираженою гіперкальціємією відносно тварин із ЛПС-індукованим пародонтитом без супутньої патології, а й гіперфосфатемією і наявністю вірогідних асоціацій між рівнем гомоцистеїну та вмістом загального кальцію у сироватці крові. Більш виражені порушення мінерального обміну за умови ЛПС-індукованого пародонтиту на тлі хронічної гіпергомоцистеїнемії відносно ЛПС-індукованого пародонтиту без супутньої патології, імовірно, пов'язані з остеотоксичним впливом високих рівнів гомоцистеїну, а саме активацією остеокластогенезу, посиленням резорбції кістки та специфічним накопиченням гомоцистеїну в кістковій тканині.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Economic burden of periodontitis in the United States and Europe: An updated estimation / J. Botelho, V. Machado, Y. Leira [et al.] // J. Periodontol. – 2022. – No. 93 (3). – P. 373–379.
2. Butt K. The burden of periodontal disease / K. Butt, R. Butt, P. Sharma // Dental Update. – 2019. – No. 46 (10). – P. 907–913.
3. Sedghi L. M. Periodontal disease: The good, the bad, and the unknown / L. M. Sedghi, M. Bacino, Y. L. Kapila // Front. Cell Infect. Microbiol. – 2021. – No. 11. – P. 766944.
4. Вплив хронічної гіпергомоцистеїнемії на метаболізм сірковмісних амінокислот у нирках щурів при гіпер- та гіпотиреозі / В. М. Нечипорук, Н. В. Заїчко,

A. В. Мельник [та ін.] // Вісн. наук. дослідж. – 2019. – № 1. – С. 97–102.

5. McCully K. S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis / K. S. McCully // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2015. – No. 8. – P. 1–9.

6. The severity of oxidative stress in comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and hypertension: Does it depend on ACE and AGT gene polymorphisms? / M. Marushchak, K. Maksiv, I. Krynytska // *J. Med. Life.* – 2019. – No. 12 (4). – P. 426–434.

7. Marushchak M. I. The features of oxidative processes in the wall of small intestine in rats with chronic enterocolitis combined with experimental diabetes / M. I. Marushchak, N. V. Lisnyanska, I. Y. Krynytska // *Azerbaijan Medical Journal.* – 2019. – No. 1. – P. 102–106.

8. Smith A. D. Homocysteine—from disease biomarker to disease prevention / A. D. Smith, H. Refsum // *J. Intern. Med.* – 2021. – No. 290 (4). – P. 826–854.

9. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases / T. Rehman, M. A. Shabbir, M. Inam-Ur-Raheem [et al.] // *Food Sci. Nutr.* – 2020. – No. 8 (9). – P. 4696–4707.

10. Involvements of hyperhomocysteinemia in neurological disorders / M. Cordaro, R. Siracusa, R. Fusco [et al.] // *Metabolites.* – 2021. – No. 11 (1). – P. 37.

11. Hyperhomocysteinemia: Focus on endothelial damage as a cause of erectile dysfunction / G. Salvio, A. Ciarloni, M. Cutini, G. Balercia // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – No. 22 (1). – P. 418.

12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 1986. – 123. – P. 52.

13. Безсмертний Ю. О. Частота гіпергомоцистеїнемії у пацієнтів із хибними суглобами довгих труб-

частих кісток / Ю. О. Безсмертний // *Буковин. мед. вісн.* – 2012. – 16, № 4 (64). – С. 7–10.

14. The role of homocysteine in bone remodeling / T. P. Vacek, A. Kalani, M. J. Voor [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013. – No. 51 (3). – P. 579–590.

15. Homocysteine as a pathological biomarker for bone disease / J. Behera, J. Bala, M. Nuru [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2017. – No. 232 (10). – P. 2704–2709.

16. Hydrogen sulfide epigenetically mitigates bone loss through OPG/RANKL regulation during hyperhomocysteinemia in mice / J. Behera, A. K. George, M. J. Voor, S. C. Tyagi, N. Tyagi // *Bone.* – 2018. – No. 114. – P. 90–108.

17. Mitochondrial epigenetics in bone remodeling during hyperhomocysteinemia / A. Kalani, P. K. Kamat, M. J. Voor [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2014. – No. 395 (1–2). – P. 89–98.

18. Alber J. The synthesis of fibroblast growth factor 23 is upregulated by homocysteine in UMR106 osteoblast-like cells / J. Alber, P. Freisinger, M. Föller // *Nutrition.* – 2022. – No. 96. – P. 111573.

19. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health / H. Škovicová, E. Vidomanová, S. Mahmood [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – No. 17 (10). – P. 1733.

20. Association between plasma total homocysteine level within normal range and bone mineral density in adults / Z. Zhu, C. Liu, X. Li, X. Yao // *J. Orthop. Surg. Res.* – 2020. – No. 15 (1). – P. 475.

21. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone / M. Herrmann, A. Tami, B. Wildemann [et al.] // *Bone.* – 2009. – No. 44 (3). – P. 467–475.

REFERENCES

1. Botelho, J., Machado, V., Leira, Y., Proença, L., Chambrone, L., Mendes, J.J. (2022). Economic burden of periodontitis in the United States and Europe: An updated estimation. *J. Periodontol.*, 93 (3), 373-379.

2. Butt, K., Butt, R., Sharma, P. (2019). The burden of periodontal disease. *Dental Update*, 46 (10), 907-913.

3. Sedghi, L.M., Bacino, M., Kapila, Y.L. (2021). Periodontal disease: The good, the bad, and the unknown. *Front. Cell Infect. Microbiol.*, 11, 766944.

4. Nechiporuk, V.M., Korda, M.M., Zaichko, N.V., Melnik, A.V., Ostrenyuk, R.S. (2019). Effect of hyperhomocysteinemia on the metabolism of sulfur-containing amino acids in the kidneys of rats with hyper- and hypothyroidism. *Bulletin of Scientific Research*, (1), 97-102 [in Ukrainian].

5. McCully, K.S. (2015). Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 8, 1-9.

6. Marushchak, M., Maksiv, K., Krynytska, I., Dutchak, O., Behosh N. (2019). The severity of oxidative stress in comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and hypertension: Does it depend on ACE and AGT gene polymorphisms? *J. Med. Life*, 12 (4), 426-434.

7. Marushchak, M.I., Lisnyanska, N.V., Krynytska, I.Y. (2019). The features of oxidative processes in the wall of small intestine in rats with chronic enterocolitis combined with experimental diabetes. *Azerbaijan Medical Journal*, 1, 102-106.

8. Smith, A.D., & Refsum, H. (2021). Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention. *J. Intern. Med.*, 290 (4), 826-854.

9. Rehman, T., Shabbir, M.A., Inam-Ur-Raheem, M., Manzoor, M.F., Ahmad, N., Liu, Z.W., Ahmad, M.H., Siddeeg, A., Abid, M., Aadil, R.M. (2020). Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Sci. Nutr.*, 8 (9), 4696-4707.

10. Cordaro, M., Siracusa, R., Fusco, R., Cuzzocrea, S., Di Paola, R., Impellizzeri, D. Involvements of Hyperhomocysteinemia in Neurological Disorders. (2021). *Metabolites*, 11(1), 37.

11. Salvio, G., Ciarloni, A., Cutini, M., Balercia, G. (2021). Hyperhomocysteinemia: Focus on endothelial damage as a cause of erectile dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.*, 22 (1), 418.

12. (1986). European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other

scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg, 123, 52.

13. Bezsmertnyi, Y.O. (2012). The frequency of hyperhomocysteinemia in patients with pseudoarthrosis of tubular bones. *Bukovinian Medical Bulletin*, 4 (64), 7-10 [in Ukrainian].

14. Vacek, T.P., Kalani, A., Voor, M.J., Tyagi, S.C., Tyagi, N. (2013). The role of homocysteine in bone remodeling. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 51 (3), 579-590.

15. Behera, J., Bala, J., Nuru, M., Tyagi, S.C., Tyagi, N. (2017). Homocysteine as a Pathological Biomarker for Bone Disease. *J. Cell Physiol.*, 232 (10), 2704-2709.

16. Behera, J., George, A.K., Voor, M.J., Tyagi, S.C., Tyagi, N. (2018). Hydrogen sulfide epigenetically mitigates bone loss through OPG/RANKL regulation during hyperhomocysteinemia in mice. *Bone*, 114, 90-108.

17. Kalani, A., Kamat, P.K., Voor, M.J., Tyagi, S.C., Tyagi, N. (2014). Mitochondrial epigenetics in bone remodeling during hyperhomocysteinemia. *Mol. Cell Biochem.*, 395 (1-2), 89-98.

18. Alber, J., Freisinger, P., Föller, M. (2022). The synthesis of fibroblast growth factor 23 is upregulated by homocysteine in UMR106 osteoblast-like cells. *Nutrition*, 96, 111573.

19. Škovierová, H., Vidomanová, E., Mahmood, S., Sopková, J., Drgová, A., Červeňová, T., Halašová, E., Lehotský, J. (2016). The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int. J. Mol. Sci.*, 17 (10), 1733.

20. Zhu, Z., Liu, C., Li, X., Yao X. (2020). Association between plasma total homocysteine level within normal range and bone mineral density in adults. *J. Orthop. Surg. Res.*, 15 (1), 475.

21. Herrmann, M., Tami, A., Wildemann, B., Wolny, M., Wagner, A., Schorr, H., Taban-Shomal, O., et al. (2009). Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone. *Bone*, 44 (3), 467-475.

R. I. Khudan, L. Ye. Hrytsyshyn, M. I. Koval, T. Ya. Yaroshenko
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

CHANGES IN THE PARAMETERS OF MINERAL METABOLISM IN THE BLOOD OF RATS WITH LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED PERIODONTITIS COMBINED WITH CHRONIC THIOLACTONE HYPERHOMOCYSTEINEMIA

Summary

Introduction. Generalized periodontitis (GP) is still one of the most pressing problems in dentistry. The development of destructive changes in the periodontal complex in GP is due to the level of metabolic disturbance in its organic and mineral components. On the other hand, comorbid general somatic pathologies make a significant difference in the etiopathogenesis of GP, in particular, one of these pathologies that can complicate the course of GP is syndrome of hyperhomocysteinemia (HHcy), characterized by an increased content of the amino acid homocysteine (Hcy) in the blood.

The aim of the study – to investigate the changes in the parameters of mineral metabolism in the blood of rats with lipopolysaccharide (LPS)-induced periodontitis against the background of chronic thiolactone HHcy.

Research Methods. The experiments were performed on 48 mature inbred white rats, which were divided into the following groups: I – control group (n=12); II – animals with LPS-induced periodontitis (n=12); III – animals with chronic thiolactone HHcy (n=12); IV – animals with LPS-induced periodontitis combined with HHcy (n=12). The content of total Hcy by enzyme immunoassay using the kit of the firm "Axis-Shield" (Great Britain). Determination of the content of total calcium and inorganic phosphate in blood serum was carried out on a semi-automatic biochemical analyzer Humalyzer 2000 (Human, Germany).

Results and Discussion. LPS-induced inflammation of the periodontium in rats is accompanied by a violation of calcium-phosphorus metabolism, which is manifested by an increase in the content of total calcium in the blood serum by 10.9 % (p=0.035). Chronic thiolactone hyperhomocysteinemia enhances mineral imbalance in LPS-induced periodontitis, which is confirmed not only by more pronounced hypercalcemia in animals with LPS-induced periodontitis without comorbid pathology, but also by hyperphosphatemia and the presence of probable associations between the level of homocysteine and total calcium in blood serum.

Conclusions. More pronounced disorders of mineral metabolism in rats with LPS-induced periodontitis against the background of chronic hyperhomocysteinemia compared to rats with LPS-induced periodontitis without comorbid pathology are probably associated with the osteotoxic effect of high levels of homocysteine, namely, activation of osteoclastogenesis, increased bone resorption and specific accumulation of homocysteine in bone tissue.

KEY WORDS: periodontitis; hyperhomocysteinemia; total calcium; inorganic phosphate; rats.

Отримано 27.01.23

Адреса для листування: Т. Я. Ярошенко, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли, 1, 46001, Україна, e-mail: yaroshenko@tdmu.edu.ua.