

©Р. І. Худан, М. М. Корда

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

E-mail: romakhudan90@gmail.com

## Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту без супутньої патології і на тлі хронічної тіолактонової гіпергомоцистеїнемії

### ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:  
02.07.2021 р.

**Ключові слова:** ліпополісахарид; пародонтит; гіпергомоцистеїнемія; пероксидація ліпідів.

### АНОТАЦІЯ

**Резюме.** Активація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) відіграє значну роль у патогенезі генералізованого пародонтиту (ГП), зумовлюючи не лише порушення обмінних процесів, але й структурні зміни у тканинах пародонта. За різними даними, у 85–97 % випадків ГП поєднується із соматичною патологією, яка вносить істотну відмінність в етіопатогенез захворювань пародонта. Однією із таких патологій, що може ускладнювати перебіг ГП, є синдром гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ).

**Мета дослідження** – встановити особливості пероксидного окиснення ліпідів у сироватці крові та гомогенаті пародонта щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової гіпергомоцистеїнемії.

**Матеріали і методи.** Досліди виконано на 48 статевозрілих білих щурах, яких поділили на такі групи: перша – контрольна група (n=12); друга – тварини з ліпополісахаридіндукованим пародонтитом (n=12); третя – щури з хронічною тіолактоною ГГЦ (n=12); четверта – тварини з ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі ГГЦ (n=12). Інтенсивність ПОЛ визначали за вмістом гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) та активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Встановлено, що вміст ГПЛ у сироватці крові щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом збільшився на 52,8 % (p=0,004), а у тварин із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової ГГЦ – у 2,2 рази (p<0,001) відносно контрольної групи. У гомогенаті пародонта вміст ГПЛ у тварин із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом збільшився в 2,0 рази (p=0,002), а у щурів із поєднаною патологією – у 3,1 рази (p<0,001) відносно контрольної групи. Інтенсивність змін ТБК-АП була вищою відносно ГПЛ. Так, у тварин із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової ГГЦ даний показник вірогідно зріс у 3,0 рази (сироватка крові) та у 4,4 рази (гомогенат пародонта) відносно контрольної групи, що на 54,5 та 51,1 % відповідно вірогідно перевищувало дані за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту без супутньої патології.

**Висновки.** Ліпополісахаридіндукований пародонтит у щурів супроводжується вірогідним підвищенням інтенсивності процесів ПОЛ як у сироватці крові, так і в гомогенаті пародонта. Хронічна тіолактонова ГГЦ посилює оксидативний стрес за умови пародонтиту, на що вказують вірогідно вищі значення ТБК-АП у досліджуваних біологічних рідинах щурів із поєднаною патологією відносно тварин із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом без супутньої патології.

**Вступ.** Запальні захворювання пародонта є однією з основних проблем як теоретичної, так і клінічної стоматології [1]. Велика поширеність та прогресуючий перебіг запальних захворювань пародонта з частими загостреннями спричиняють передчасне руйнування опорного апарату і втрату зубів, що позначається на загальному стані здоров'я людини, її працездатності та психоемоційній сфері, що в сукупності знижує якість життя пацієнтів [2]. Варто відмітити, що в Україні частота ураження пародонта генералізованим пародонтитом (ГП) у віці старше 35-ти років сягає 90 % [3], що значно перевищує дані країн Європейського регіону [4].

Активація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) відіграє значну роль у патогенезі ГП, зумовлюючи не лише порушення обмінних процесів, але й структурні зміни у тканинах пародонта. Доведено вплив ПОЛ на розвиток пародонтиту через вільнорадикальну деполімеризацію мукополісахаридів і пероксидну деструкцію еластичних волокон, що призводить до атеросклерозу судин пародонта [5]. Крім того, неконтрольовані реакції ПОЛ пригнічують захисні механізми організму, що, у свою чергу, сприяє активації мікроорганізмів, які колонізують ясна і пародонтальні кишені, [6] та є важливим патофізіологічним механізмом розвитку ендогенної інтоксикації [7]. За даними О. В. Гуленко та співавт., у результаті оксидативного стресу спостерігається загибель клітин проміжного епітелію і прилеглої сполучної тканини, руйнування зв'язкового апарату зубів і їх патологічна рухомість, порушення процесів регенерації, формування пародонтальних кишень і руйнування кісткової тканини [8].

За різними даними, у 85–97 % випадків ГП поєднується із соматичною патологією [9], яка вносить істотну відмінність в етіопатогенез захворювань пародонта. Для коморбідного перебігу характерним є взаємообтяжений перебіг захворювань, розвиток ускладнень та гірший прогноз, збільшення матеріальних затрат на лікування [10]. Однією із таких патологій, що може ускладнювати перебіг ГП, є синдром гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) [11]. В Україні ГГЦ виявляють у 10 % здорових дорослих осіб, 13–43 % хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця та у 55 % пацієнтів з ішемічними інсультами [12, 13]. Результати клінічних досліджень показали, що ГГЦ є мультифакторним процесом і

пов'язана з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань, ускладнень вагітності, остеопорозу, захворювань центральної нервової системи, неалкогольної жирової хвороби печінки, еректильної дисфункції [14–18]. Водночас дані щодо взаємозв'язку підвищеного рівня гомоцистеїну (ГЦ) в крові та ГП є обмеженими та суперечливими [11, 19–23].

**Метою дослідження** було встановити особливості пероксидного окиснення ліпідів сироватки крові та гомогенату пародонта щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової гіпергомоцистеїнемії.

**Матеріали і методи.** Об'єктом експериментального дослідження були 48 нелінійних статевозрілих щурів-самців масою 180–200 г, яких утримували в умовах віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на стандартному раціоні відповідно до санітарно-гігієнічних норм.

Експериментальні дослідження провели з дотриманням вимог гуманного ставлення до дослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Усіх дослідних тварин поділили на такі групи: перша – контрольна група (щери, яким внутрішньошлунково вводили розчин 1 % крохмалю 1 раз на добу) (n=12); друга – тварини з ліпополісахаридіндукованим пародонтитом. Щурам цієї групи протягом 2-х тижнів через день вводили в тканини ясен по 40 мікролітрів (1 мг/мл) ліпополісахариду (ЛПС) E. Coli («Sigma-Aldrich», США) (n=12) [24]; третя – тварини з хронічною тіолактоною гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ) (n=12). Тіолактон ГЦ вводили в дозі 100 мг/кг маси тіла внутрішньошлунково на 1 % розчині крохмалю один раз на добу протягом 42 днів [25]; четверта – тварини з ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі ГГЦ (n=12). У щурів цієї групи викликали хронічну тіолактонову ГГЦ як описано вище. Починаючи з 29-ї доби після початку індукування ГГЦ, тваринам протягом 14-ти днів паралельно з тіолактоном ГЦ вводили в тканини ясен ЛПС за вищеописаною схемою.

Евтаназію тварин здійснювали шляхом пункції серця за умов глибокого тіопентал-на-

## Експериментальні дослідження

трієвого знеболювання на наступний день після останнього введення ЛПС (друга і четверта групи), тіолактон ГЦ (третя група). Для подальших досліджень використовували сироватку крові та гомогенат пародонта.

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

Вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) як первинних продуктів ліпопероксидації визначали за загальноприйнятим методом, що базується на осадженні протеїнів у біологічному матеріалі розчином трихлороцтової кислоти та екстракції ліпідів етанолом із наступною взаємодією досліджуваних екстрактів з тіоціанатом амонію [26] та виражали у величинах абсорбції при  $\lambda=480$  нм (ум. од.) на 1 мг протеїну. Кількість протеїну в кожному зразку визначали за методом О. Н. Lowry et al. [27].

Вміст активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) як вторинних продуктів ліпопероксидації визначали за загальноприйнятим методом, який ґрунтується на тому, що при високій температурі в кислому середовищі малоновий діальдегід реагує із ТБК, утворюючи триметиновий комплекс червоного кольору з максимумом поглинання при  $\lambda=535$  нм [26] та виражали у мкмоль/л (сиро-

ватка крові) та у мкмоль/кг (гомогенат пародонта).

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 та кватилів (нижнього та верхнього) – Me (Lq; Uq). Порівняльний аналіз здійснювали з використанням непараметричного критерію Краскела – Уолліса. При отриманні його вірогідних значень ( $p<0,05$ ) подальше попарне порівняння груп проводили з використанням критерію Манна – Уїтні з урахуванням поправки Бонферроні при оцінці значень  $p$ . Взаємозв'язок між досліджуваними показниками встановлювали за результатами проведеного кореляційного аналізу з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона.

### Результати досліджень та їх обговорення.

Результати наших досліджень показали, що вміст ГЦ у сироватці крові щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом зріс на 47,4 % відносно контрольної групи (табл. 1), проте ці зміни виявилися статистично не вірогідними ( $p=0,215$ ). У тварин із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової ГЦ даний показник зріс у 3,8 раза ( $p<0,001$ ) відносно контрольної групи, що у 2,6 раза перевищує дані за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту без супутньої патології. Варто вказати, що у тварин з ізольованою хронічною тіолактоною ГЦ вміст ГЦ у сироватці крові зріс у 3,4 раза

**Таблиця 1.** Вміст гомоцистеїну в сироватці крові щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом без супутньої патології і на тлі хронічної тіолактонової гіпергомоцистеїнемії (Me [Q25–Q75])

Показник	Група тварин			
	контрольна	пародонтит	ГЦ	пародонтит на тлі ГЦ
	1	2	3	4
ГЦ, мкмоль/л	7,70 (7,40; 8,15)	11,35 (10,15; 11,65)	26,39 (23,99; 29,63)	29,04 (26,45; 33,12)
Критерій Краскела – Уолліса: $H=26,41$ ; $p<0,001^*$				
	$p_{1-2}=0,215$ $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{1-4}<0,001^*$	$p_{2-3}=0,035^*$ $p_{2-4}=0,002^*$	$p_{3-4}=0,999$	–

Примітки: 1)  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4}$  – вірогідність відмінностей між контрольною і дослідними групами;  $p_{2-3}$ ,  $p_{2-4}$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом без супутньої патології і групою з ГЦ та групою із пародонтитом на тлі ГЦ;  $p_{3-4}$  – вірогідність відмінностей між групою з ГЦ і групою з пародонтитом на тлі ГЦ;

2) \* – статистично значущі результати.

( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи та вірогідно не відрізнявся від даних за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту на тлі ГГЦ.

Визначаючи вміст первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації у досліджуваних біологічних рідинах, встановлено що інтенсивність процесів ПОЛ вірогідно збільшилася у тварин усіх дослідних груп (табл. 2). Так, вміст ГПЛ у сироватці крові щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом збільшився на 52,8 % ( $p = 0,004$ ) відносно контрольної групи. У щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової ГГЦ даний показник зріс у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи, що на 46,8 % ( $p = 0,001$ ) перевищує дані за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту без супутньої патології. Варто вказати, що у тварин з ізольованою хронічною тіолактоновою ГГЦ, вміст ГПЛ збільшився на 36,5 % відносно контрольної групи, але ці зміни виявилися статистично не вірогідними ( $p = 0,520$ ).

У гомогенаті пародонта вміст ГПЛ у тварин із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової ГГЦ даний показник зріс у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи, що на 46,8 % ( $p = 0,001$ ) перевищує дані за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту без супутньої патології. Варто вказати, що у тварин з ізольованою хронічною тіолактоновою ГГЦ, вміст ГПЛ збільшився на 36,5 % відносно контрольної групи, але ці зміни виявилися статистично не вірогідними ( $p = 0,520$ ).

У гомогенаті пародонта вміст ГПЛ у тварин із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової гіпергомоцистеїнемії (Ме [Q25–Q75])

**Таблиця 2.** Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів у щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом без супутньої патології і на тлі хронічної тіолактонової гіпергомоцистеїнемії (Ме [Q25–Q75])

Показник	Група тварин			
	контрольна	пародонтит	ГГЦ	пародонтит на тлі ГГЦ
	1	2	3	4
Сироватка крові				
ТБК-АП, мкмоль/л	5,70 (5,40; 6,10)	11,25 (10,65; 11,60)	9,45 (8,20; 10,05)	17,38 (16,99; 18,16)
	Критерій Краскела – Уолліса: $N=42,47$ ; $p < 0,001^*$			
	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,007^*$ $p_{1-4} < 0,001^*$	$p_{2-3} = 0,223$ $p_{2-4} = 0,004^*$	$p_{3-4} < 0,001^*$	–
ГПЛ, ум. од. /мг протеїну	1,97 (1,81; 2,08)	3,01 (2,78; 3,40)	2,69 (2,00; 2,88)	4,42 (4,16; 4,61)
	Критерій Краскела – Уолліса: $N=36,62$ ; $p < 0,001^*$			
	$p_{1-2} = 0,004^*$ $p_{1-3} = 0,520$ $p_{1-4} < 0,001^*$	$p_{2-3} = 0,545$ $p_{2-4} = 0,001^*$	$p_{3-4} < 0,001^*$	–
Гомогенат пародонта				
ТБК-АП, мкмоль/кг	0,89 (0,81; 1,05)	2,62 (2,49; 2,74)	1,06 (0,96; 1,22)	3,96 (3,88; 4,27)
	Критерій Краскела – Уолліса: $N=41,39$ ; $p < 0,001^*$			
	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-3} = 0,999$ $p_{1-4} < 0,001^*$	$p_{2-3} = 0,006^*$ $p_{2-4} = 0,004^*$	$p_{3-4} < 0,001^*$	–
ГПЛ, ум. од. /мг протеїну	0,56 (0,35; 0,71)	1,13 (0,98; 1,29)	0,81 (0,76; 0,90)	1,72 (1,42; 1,77)
	Критерій Краскела – Уолліса: $N=38,06$ ; $p < 0,001^*$			
	$p_{1-2} = 0,002^*$ $p_{1-3} = 0,452$ $p_{1-4} < 0,001^*$	$p_{2-3} = 0,417$ $p_{2-4} = 0,132$	$p_{3-4} < 0,001^*$	–

Примітки: 1)  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4}$  – вірогідність відмінностей між контрольною і дослідними групами;  $p_{2-3}$ ,  $p_{2-4}$  – вірогідність відмінностей між групою з пародонтитом без супутньої патології і групою з ГГЦ та групою із пародонтитом на тлі ГГЦ;  $p_{3-4}$  – вірогідність відмінностей між групою з ГГЦ і групою з пародонтитом на тлі ГГЦ.

2) \* – статистично значущі результати.

## Експериментальні дослідження

том збільшився в 2,0 рази ( $p=0,002$ ) відносно контрольної групи. У щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової ГГЦ даний показник зріс у 3,1 рази ( $p<0,001$ ) відносно контрольної групи, що на 52,2 % перевищує показник за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту без супутньої патології, проте ці дані також виявилися статистично не вірогідними ( $p=0,132$ ). У тварин з ізольованою хронічною тіолактоновою ГГЦ вміст ГПЛ у гомогенаті пародонта відносно контрольної групи вірогідно не змінився.

Щодо ТБК-АП, то інтенсивність змін даного показника у сироватці крові була вищою відносно ГПЛ. Так, у щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом вміст ТБК-АП збільшився на 97,4 % ( $p<0,001$ ) відносно контрольної групи. У щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової ГГЦ даний показник зріс у 3,0 рази ( $p<0,001$ ) відносно контрольної групи, що на 54,5 % ( $p=0,004$ ) перевищує дані за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту без супутньої патології. Варто вказати, що у тварин з ізольованою хронічною тіолактоновою ГГЦ вміст ТБК-АП у сироватці крові вірогідно збільшився на 65,8 % відносно контрольної групи.

У гомогенаті пародонта тварин із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом вміст ТБК-АП збільшився в 2,9 рази ( $p<0,001$ ) відносно контрольної групи. У щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової ГГЦ даний показник зріс у 4,4 рази ( $p<0,001$ ) відносно контрольної групи, що на 51,1 % ( $p=0,004$ ) перевищує дані за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту без супутньої патології. Варто вказати, що у

тварин з ізольованою хронічною тіолактоновою ГГЦ вміст ТБК-АП у гомогенаті пародонта вірогідно не змінився відносно контрольної групи.

Проведений кореляційний аналіз між рівнем ГЦ у сироватці крові та вмістом ГПЛ та ТБК-АП у сироватці крові та гомогенаті пародонта у щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом без супутньої патології виявив вірогідну пряму взаємодію помірної сили між рівнем ГЦ та вмістом ГПЛ та ТБК-АП у сироватці крові (табл. 3). У щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом на тлі хронічної тіолактонової ГГЦ встановлено низку прямих вірогідних взаємозв'язків: взаємодію високої сили між рівнем ГЦ та вмістом ТБК-АП у сироватці крові; взаємодію помірної сили між рівнем ГЦ та вмістом ГПЛ у сироватці крові; взаємодію помірної сили між рівнем ГЦ та вмістом ТБК-АП у гомогенаті пародонта.

Отже, ліпополісахаридіндукований пародонтит у щурів супроводжується вірогідним підвищенням інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів як у сироватці крові, так і в гомогенаті пародонта. Результати наших досліджень узгоджуються з даними науковців, які спостерігали підвищення інтенсивності пероксидації ліпідів у плазмі крові пацієнтів із гострим та хронічним пародонтитом відносно здорових осіб [6, 28, 29]. Аналогічні дані зустрічаються і при дослідженні експериментального пародонтиту. Так, В. В. Щерба та співавт. встановили вірогідне збільшення вмісту ТБК-АП у супернатанті гемолізатів еритроцитів щурів із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом у 2,1 рази, а в гомогенаті пародонта – в 2,6 рази [30]. В. Ф. Черемісіна та співавт. визначили активацію ПОЛ і знижен-

**Таблиця 3.** Кореляційні зв'язки між рівнем рівня гомоцистеїну в сироватці крові та показниками пероксидного окиснення ліпідів за умови пародонтиту на тлі хронічної тіолактонової гіпергомоцистеїнемії ( $r_{xy}$ )

Кореляційний зв'язок між показниками		Дослідна група		
		пародонтит	ГГЦ	пародонтит на тлі ГГЦ
ГЦ, мкмоль/л	ТБК-АП, мкмоль/л (сироватка крові)	$r=0,63$ ; $p=0,027^*$	$r=0,45$ ; $p=0,146$	$r=0,80$ ; $p=0,002^*$
	ГПЛ, ум. од./мг протеїну (сироватка крові)	$r=0,58$ ; $p=0,046^*$	$r=0,37$ ; $p=0,240$	$r=0,69$ ; $p=0,013^*$
	ТБК-АП, мкмоль/кг (гомогенат пародонта)	$r=0,33$ ; $p=0,291$	$r=0,24$ ; $p=0,455$	$r=0,67$ ; $p=0,018^*$
	ГПЛ, ум. од./мг протеїну (гомогенат пародонта)	$r=0,56$ ; $p=0,059$	$r=0,55$ ; $p=0,065$	$r=0,48$ ; $p=0,115$

Примітка. \* – статистично значущі результати.

ня активності антиоксидантних ензимних систем при гідрокортизоновому пародонтиті у кролів. При цьому виявлено однонаправленість змін досліджуваних показників як у сироватці крові, так і в гомогенаті тканин пародонта [31].

Хронічна тіолактонова ГГЦ посилює оксидативний стрес за умови ліпополісахаридіндукованого пародонтиту, на що вказують вірогідно вищі значення ТБК-АП як у сироватці крові, так і в гомогенаті пародонта щурів із поєднаною патологією відносно тварин із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом без супутньої патології. У доступній нам літературі знайдено лише одне дослідження О. М. Кривошевої та співавт., які продемонстрували, що ГГЦ, яку моделювали шляхом внутрішньочеревного введення ГЦ у дозі 0,001 мг на 1 мл об'єму циркулюючої крові протягом 10 днів, ускладнювала перебіг пародонтиту в щурів, посилюючи оксидативний стрес [11].

Одним із можливих варіантів розвитку оксидативного стресу на тлі ГГЦ є зниження активності ензимів-антиоксидантів: глутатіонпероксидази [32], супероксиддисмутази [33] та тіоредоксинредуктази [34]. ГГЦ інгібує активність ензиму N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-диметиларгінін диметиламіногідролази, що розщеплює асиметричний диметиларгінін, надлишок якого

призводить до порушення роботи синтаз нітроген (II) оксиду та сприяє генерації великої кількості вільних радикалів [35]. Також одним з імовірних механізмів ГГЦ-опосередкованого оксидативного стресу є здатність ГЦ до «аутоокиснення» (в присутності кисню та іонів металів змінної валентності за рахунок наявності сульфгідрильної групи) з утворенням вільних радикалів – супероксид аніону, гідроген пероксиду й гідроксильних радикалів [36, 37]. Крім того, є дані, що надлишок ГЦ сприяє збільшенню продукції прооксидантного протеїну p66Sch, змінюючи метилування промотора гену p66Sch і збільшуючи експресію протеїну p66Sch, який надходить у мітохондрії і активує генерацію активних форм кисню [38].

**Висновки.** Ліпополісахаридіндукований пародонтит у щурів супроводжується вірогідним підвищенням інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів як у сироватці крові, так і в гомогенаті пародонта. Хронічна тіолактонова ГГЦ посилює оксидативний стрес за умови пародонтиту, на що вказують вірогідно вищі значення ТБК-АП у досліджуваних біологічних рідинах щурів із поєднаною патологією відносно тварин із ліпополісахаридіндукованим пародонтитом без супутньої патології.

©Р. И. Худан, М. М. Корда

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского  
МОЗ України

## Изменения показателей пероксидного окисления липидов при липополисахаридиндуцированном пародонтите без сопутствующей патологии и на фоне хронической тиолактоновой гипергомоцистеинемии

**Резюме.** Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) играет значительную роль в патогенезе генерализованного пародонтита (ГП), вызывая не только нарушение обменных процессов, но и структурные изменения в тканях пародонта. По разным данным, в 85–97 % случаев ГП сочетается с соматической патологией, которая вносит существенное различие в этиопатогенез заболеваний пародонта. Одной из таких патологий, что может осложнять течение ГП, является синдром гипергомоцистеинемии (ГГЦ).

**Цель исследования** – установить особенности перекисного окисления липидов в сыворотке крови и гомогенате пародонта крыс с липополисахаридиндуцированным пародонтитом на фоне хронической тиолактоновой гипергомоцистеинемии.

**Материалы и методы.** Опыты выполнены на 48 половозрелых белых крысах, которых разделили на следующие группы: первая – контрольная группа (n=12); вторая – животные с липополисахаридиндуцированным пародонтитом (n=12); третья – животные с хронической тиолактоновой ГГЦ (n=12); четвертая – животные с липополисахаридиндуцированным пародонтитом на

## Експериментальні дослідження

фоне ГГЦ (n=12). Интенсивность ПОЛ определяли по содержанию гидропероксидов липидов (ГПЛ) и активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП).

**Результаты исследований и их обсуждение.** Установлено, что содержание ГПЛ в сыворотке крови крыс с липополисахаридиндуцированным пародонтитом увеличилось на 52,8 % (p=0,004), а у крыс с липополисахаридиндуцированным пародонтитом на фоне хронической тиолактоновой ГГЦ – в 2,2 раза (p<0,001) относительно контрольной группы. В гомогенате пародонта содержание ГПЛ у животных с ЛПС-индуцированным пародонтитом увеличилось в 2,0 раза (p=0,002), а у крыс с сочетанной патологией – в 3,1 раза (p<0,001) относительно контрольной группы. Интенсивность изменений ТБК-АП была выше относительно ГПЛ. Так, у крыс с ЛПС-индуцированным пародонтитом на фоне хронической тиолактоновой ГГЦ данный показатель достоверно вырос в 3,0 раза (сыворотка крови) и в 4,4 раза (гомогенат пародонта) относительно контрольной группы, что на 54,5 и 51,1% соответственно достоверно превышало данные при липополисахаридиндуцированном пародонтите без сопутствующей патологии.

**Выводы.** Липополисахаридиндуцированный пародонтит у крыс сопровождается вероятным повышением интенсивности процессов ПОЛ как в сыворотке крови, так и в гомогенате пародонта. Хроническая тиолактоновая ГГЦ усиливает оксидативный стресс при пародонтите, на что указывают достоверно более высокие значения ТБК-АП в исследуемых биологических жидкостях крыс с сочетанной патологией относительно животных с липополисахаридиндуцированным пародонтитом без сопутствующей патологии.

**Ключевые слова:** липополисахарид; пародонтит; гипергомоцистеинемия; ПОЛ.

©R. I. Khudan, M. M. Korda

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

## Changes of lipids' peroxide oxidation indices in lipopolysaccharide-induced periodontitis without comorbid pathology and in the background of chronic thiolactone hyperhomocysteinemia

**Summary.** Activation of lipid peroxidation (LPO) plays a significant role in the pathogenesis of generalized periodontitis (GP), causing not only metabolic disturbances, but also structural changes in periodontal tissues. According to various sources, in 85–97% of cases, GP is combined with somatic pathology, which makes a significant difference in the etiopathogenesis of periodontal diseases. One of these pathologies that can complicate the course of GP is hyperhomocysteinemia syndrome (HHcy).

**The aim of the study** – to establish the features of LPO in the blood serum and periodontal homogenate of rats with lipopolysaccharide (LPS) -induced periodontitis combined with chronic thiolactone HHcy.

**Materials and Methods.** The experiments were performed on 48 mature 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 intensity of LPO was determined by the content of lipid hydroperoxides (HPL) and active products of thiobarbituric acid (TBA-AP).

**Results and Discussion.** It was found that the content of HPL in the blood serum of rats with LPS-induced periodontitis increased by 52.8 % (p=0.004), and in rats with LPS-induced periodontitis combined with chronic thiolactone HHcy – by 2.2 times (p<0.001) vs. control group. In the periodontal homogenate, the content of HPL in animals with LPS-induced periodontitis increased by 2.0 times (p=0.002), and in rats with combined pathology – by 3.1 times (p<0.001) vs. control group. The intensity of changes in TBA-AP was higher vs. HPL. So, in rats with LPS-induced periodontitis combined with chronic thiolactone HHcy, this index significantly increased by 3.0 times (blood serum) and by 4.4 times (periodontal homogenate) vs. control group, which significantly exceeded the data for LPS-induced periodontitis without comorbid pathology ( by 54.5 % and 51.1 %, respectively).

**Conclusions.** LPS-induced periodontitis in rats is accompanied by a significant increase in the intensity of LPO processes both in the blood serum and in the periodontal homogenate. Chronic thiolactone HHcy enhances oxidative stress in periodontitis, as evidenced by significantly higher TBA-AP values in the studied biological fluids of rats with combined pathology compared to animals with LPS-induced periodontitis without comorbid pathology.

**Key words:** lipopolysaccharide; periodontitis; hyperhomocysteinemia; LPO.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Nocini R. Periodontal disease: the portrait of an epidemic / R. Nocini, G. Lippi, C. Mattiuzzi // *Journal of Public Health and Emergency*. – 2020. – Vol. 4. – P. 10.
- Коленко Ю. Г. Вплив захворювань тканин пародонта на якість життя пацієнтів / Ю. Г. Коленко, І. А. Воловик, К. О. М'ялківський // *Сучасна стоматологія*. – 2021. – № 2. – С. 36–42.
- Імунологічні аспекти генералізованого пародонтиту (огляд літератури) / Н. М. Савельєва, І. І. Соколова, С. І. Герман, Т. В. Томіліна // *Вісник наукових досліджень*. – 2018. – № 2. – С. 110–115.
- Oral diseases: a global public health challenge / M. A. Peres, L. M. D. Macpherson, R. J. Weyant [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394(10194). – P. 249–260.
- Щерба В. В. Функціональний стан системи антиоксидного захисту у щурів з пародонтитом на фоні гіпер- та гіпотиреозу / В. В. Щерба, М. М. Корда // *Буковинський медичний вісник*. – 2018. – Т. 22, № 2 (86). – С. 129–137.
- Савельєва Н. Н. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных хроническим генерализованным пародонтитом I–II степени тяжести, сочетающегося с паразитозами / Н. Н. Савельєва // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2015. – Vol. 5(12). – P. 465–476.
- The indices of endogenous intoxication in rats with carrageenan solution consumption / I. Krynytska, M. Marushchak, O. Svan [et al.] // *Georgian Medical News*. – 2018. – Vol. (279). – P. 196–200.
- Состояние перекисного окисления липидов при заболеваниях пародонта у детей с психоневрологическими нарушениями / О. В. Гуленко, Е. А. Фарапонова, В. В. Волобуев, Н. И. Быкова // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2014. – № 2. – С. 59–64.
- Генералізований пародонтит і подагра: порівняння патогенетичних механізмів розвитку (огляд літератури) / Т. І. Пупін, К. А. Мороз, О. М. Виноградова [та ін.] // *Клінічна стоматологія*. – 2021. – № 1. – С. 44–53.
- Pathogenetic mechanisms of comorbidity of systemic diseases and periodontal pathology / O. M. Nemesh, Z. M. Honta, O. M. Slaba, I. V. Shylyvskiy // *Wiad. Lek.* – 2021. – Vol. 74(5). – P. 1262–1267.
- Эффективность адаптогенов при экспериментальном пародонтите на фоне гипергомоцистеинемии / Е. М. Кривошеєва, Е. В. Фефелова, И. И. Бородулина [и др.] // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2010. – № 3 (73). – С. 221–225.
- Особливості обміну гомоцистеїну та гідроген сульфід у центральній нервовій системі / П. О. Юрченко, А. В. Мельник, Н. В. Заїчко, М. М. Йолтухівський // *Медична хімія*. – 2014. – № 3(60). – С. 90–96.
- Вплив хронічної гіпергомоцистеїнемії на метаболізм сірковмісних амінокислот у нирках щурів при гіпер- та гіпотиреозі / В. М. Нечипорук, Н. В. Заїчко, А. В. Мельник [та ін.] // *Вісник наукових досліджень*. – 2019. – № 1. – С. 97–102.
- Некрут Д. О. Вплив гіпергомоцистеїнемії на формування неалкогольної жирової хвороби печінки у щурів / Д. О. Некрут // *Вісник морфології*. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 40–45.
- Smith A. D. Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention / A. D. Smith, H. Refsum // *J. Intern. Med.* – 2021. – doi: 10.1111/joim.13279. Epub ahead of print. PMID: 33660358.
- Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases / T. Rehman, M. A. Shabbir, M. Inam-Ur-Raheem [et al.] // *Food Sci. Nutr.* – 2020. – Vol.8. – P. 4696–4707.
- Involvements of hyperhomocysteinemia in neurological disorders / M. Cordaro, R. Siracusa, R. Fusco [et al.] // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11. – P. 37.
- Hyperhomocysteinemia: Focus on endothelial damage as a cause of erectile dysfunction / G. Salvio, A. Ciarloni, M. Cutini, G. Balercia // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 418.
- Mallapragada S. Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on Serum Highly Sensitive Capsule Reactive Protein and Homocysteine Levels in Chronic Periodontitis: A Pilot Study / S. Mallapragada, J. Kasana, P. Agrawal // *Contemp. Clin. Dent.* – 2017. – Vol. 8(2). – P. 279–285.
- Penmetsa G. S. Analysis of plasma homocysteine levels in patients with chronic periodontitis before and after nonsurgical periodontal therapy using high-performance liquid chromatography / G. S. Penmetsa, R. U. Bhaskar, A. Mopidevi // *Contemp. Clin. Dent.* – 2020. – Vol. 11. – P. 266–273.
- Periodontal Inflamed Surface Area Mediates the Link between Homocysteine and Blood Pressure / J. Botelho, V. Machado, Y. Leira [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11(6). – P. 875.
- Is there a relationship between dental and/or periodontal pathology and values of C-reactive protein, homocysteine and lipoprotein (a) in patients with cardiovascular disease? A Case Control Study / B. G. Navarro, E. J. Salas, J. L. López, X. P. Sala // *Journal of Current Medical Research and Opinion*. – 2020. – Vol. 3(05). – P. 451–458.
- Gut microbiota and the periodontal disease: role of hyperhomocysteinemia / D. Stanisic, M. Jovanovic, A. K. George [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 99(1). – P. 9–17.
- Моисеева Е. Г. Метаболический гомеостаз и иммунная реактивность организма в динамике воспаления в тканях пародонта (экспериментальное исследование) / Е. Г. Моисеева: автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. Наук : 14.00.16. М., 2008. – 45 с.
- Stangl G. I. Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats / G. I. Stangl // *Exp. Biol. Med.* – 2007. – Vol. 232(1). – P. 81–87.
- Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / В. В. Влізла, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич [та ін.] ; за ред. В. В. Влізла. – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с.
- Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. G. Rosenbrough, A. L. Farr, R. C. Randall // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193(1). – P. 265–275.
- Чудинова Т. Н. Обоснование и тактика применения средств метаболической коррекции в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта у больных с полиморбидной патологией внутренних органов / Т. Н. Чудинова: автореф. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.01.14; СПб., 2015. – 17 с.
- Баліцька О. Ю. Активність процесів пероксидації ліпідів у хворих на хронічний генералізований па-



родонтит і цукровий діабет 2 типу / О. Ю. Баліцька, Ю. І. Бондаренко, Г. Г. Габор // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 3. – С. 98–101.

30. Стан пероксидного окиснення ліпідів у щурів з пародонтитом на фоні гіпер- та гіпотиреозу / В. В. Щерба, І. Я. Криницька, С. І. Черкашин [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2018. – № 2 (64). – С. 185–189.

31. Черемісіна В. Ф. Стан вільнорадикальних процесів та системи антиоксидантного захисту сполучної тканини пародонта у кролів при гідрокортизоновому пародонтиті / В. Ф. Черемісіна, О. Д. Жемела, Г. П. Гученко // Вісник Українська медична стоматологічна академія. – 2018. – Т. 18, Вип. 3 (63). – С. 190–193.

32. Lubos E. Homocysteine and glutathione peroxidase-1 / E. Lubos, J. Loscalzo, D. E. Handy // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2007. – Vol. 9(11). – P. 1923–1940.

33. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia / S. Dayal, G. L. Vaumbach, E. Arning [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(4). – P. e0175732.

34. Wu Y. Decreased serum levels of thioredoxin in patients with coronary artery disease plus hyperhomocysteinemia is strongly associated with the disease severity / Y. Wu, L. Yang, L. Zhong // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 212(1). – P. 351–355.

35. Yuyun M. F. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease Where are we with therapy? / M. F. Yuyun, L. L. Ng, G. A. Ng // *Microvasc. Res.* – 2018. – Vol. 119. – P. 7–12.

36. Hypertonic Saline Suppresses NADPH Oxidase-Dependent Neutrophil Extracellular Trap Formation and Promotes Apoptosis / A. Nadesalingam, J. H. K. Chen, A. Farahvash, M. A. Khan // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 359.

37. Влияние карнитина хлорида на митохондрии сердца крыс при моделировании гипергомоцистемии / В. И. Звягина, Э. С. Бельских, О. М. Урясьев [и др.] // *Медицинский Вестник Северного Кавказа.* – 2018. – Т. 13. № 1.1. – С. 78–81.

38. Мысливец М. Г. Роль гомоцистеина в развитии ювенильного ревматоидного артрита / М. Г. Мысливец, А. В. Наумов, Н. С. Парамнова // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2017. – № 2. – С. 144–148.

## REFERENCES

1. Nocini, R., Lippi, G., & Mattiuzzi, C. (2020). Periodontal disease: the portrait of an epidemic. *JPHE*, 4, 10.

2. Kolenko, Yu.G., Volovyk, I.A., & Myalkivsky, K.O. (2021). Vplyv zakhvoryuvan tkany parodonta na yakist zhyttya patsiyentiv [The influence of periodont tissue diseases on the quality of life of patients]. *Sychasna stomatohiya – Modern Dentistry*, 2, 36-42 [in Ukrainian].

3. Saveleva, N.M., Sokolova, I.I., German, S.I., & Tomilina, T.V. (2018). Immunolohichni aspekty heneralizovanoho parodontytu (ohlyad literatury) [Immunological aspects of generalized periodontitis (literature review)]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research*, 2, 110-115.

4. Peres, M.A., Macpherson, L.M.D., Weyant, R.J., Daly, B., Venturelli, R., Mathur, M.R., Listl, S., Celeste, R.K., Guarnizo-Herreño, C.C., Kearns, C., Benzian, H., Allison, P., & Watt, R.G. (2019). Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*, 394(10194), 249-260.

5. Shcherba, V.V., & Korda, M.M. (2018). Funktsionalny stan systemy antyoksydnoho zakhystu u shchuriv z parodontytom na foni hiper- ta hipotyreozy [Functional state of the antioxidant defense system in rats with periodontitis on the background of hyper- and hypothyroidism.]. *Bukovynskyy medychnyy visnyk – Bukovynian Medical Bulletin*, 22, 2 (86), 129-137 [in Ukrainian].

6. Savelyeva, N.N. (2015). Sostoyaniye systemy perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zashchity u bolnykh khronicheskim generalizovannym parodontitom I-II stepeni tyazhesti, sochetayushchegosya s parazitozami [The state of the system of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with chronic generalized periodontitis I-II severity,

combined with parasitosis]. *Journal of Education, Health and Sport*, 5(12), 465-476 [in Russian].

7. Krynytska, I., Marushchak, M., Svan, O., Akimova, V., Mazur, L., & Habor, H. (2018). The indices of endogenous intoxication in rats with carrageenan solution consumption. *Georgian Med. News*, 279, 196-200.

8. Gulenko, O.V., Faraponova, Y.E.A., Volobuyev, V.V., & Bykova, N.I. (2014). Sostoyaniye perekisnogo okisleniya lipidov pri zabolevaniyakh parodonta u detey s psikhonevrologicheskimi narusheniyami [The state of lipid peroxidation in periodontal diseases in children with neuropsychiatric disorders]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy – International Journal of Applied and Basic Research*, 2, 59-64 [in Russian].

9. Pupin, T.I., Moroz, K.A., Vynohradova, O.M., Hnid, R.M., Hnid, M.R., & Sahaydak, T.V. (2021). Heneralizovanyy parodontyt i podahra: porivnyannya patohenetychnykh mekhanizmiv rozvytku (ohlyad literatury) [Generalized periodontitis and gout: a comparison of pathogenetic mechanisms of development (literature review)]. *Klinichna stomatohiya – Clinical Dentistry*, 1, 44-53 [in Ukrainian].

10. Nemes, O.M., Honta, Z.M., Slaba, O.M., & Shylyvskiy, I.V. (2021). Pathogenetic mechanisms of comorbidity of systemic diseases and periodontal pathology. *Wiad. Lek.*, 74(5), 1262-1267.

11. Krivosheyeva, Ye.M., Fefelova, Ye.V., Borodulina, I.I., Sepp, A.V., & Borodulina, N.V. (2010). Effektivnost adaptogenov pri eksperimentalnom parodontite na fone gipergomotsisteinonii [Efficiency of adaptogens in experimental periodontitis on the background of hyperhomocysteinemia]. *Byulleten VSNTS SO RAMN – Bulletin VSNTS SB RAMS*, 3(73), 221-225 [in Russian].

12. Yurchenko, P.O., Melnyk, A.V., Zaichko, N.V., & Yoltukhivskyy, M.M. (2014). Osoblyvosti obminu homotsysteyinu ta hidrohen sulfidu v tsentralniy nervoviy systemi [Features of homocysteine and hydrogen sulfide metabolism in the central nervous system]. *Medychna khimiya –Medical Chemistry*, 3(60), 90-96 [in Ukrainian].
13. Nechyporuk, V.M., Zaichko, N.V., Melnyk, A.V., Ostrenyuk, R.S., & Korda, M.M. (2019). Vplyv khronichnoyi hiperhomotsysteyinemiyi na metabolizm sirkovmisnykh aminokyslot u nyrkakh shchuriv pry hiper- ta hipotyreozi [The effect of chronic hyperhomocysteinemia on the metabolism of sulfur-containing amino acids in the kidneys of rats in hyper- and hypothyroidism]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research*, 1, 97-102 [in Ukrainian].
14. Nekrut, D.O. (2016). Vplyv hiperhomotsysteyinemi na formuvannya nealkoholnoi zhyrovoi khvoroby pechinky u shchuriv [The effect of hyperhomocysteinemia on the formation of nonalcoholic fatty liver disease in rats]. *Visnyk morfolohii – Bulletin of Morphology*, 1(22), 40-45 [in Ukrainian].
15. Smith, A.D., & Refsum, H. (2021) Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention. *J. Intern. Med.*, doi: 10.1111/joim.13279. Epub ahead of print. PMID: 33660358.
16. 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, 4696-4707.
17. Cordaro, M., Siracusa, R., Fusco, R., Cuzzocrea, S., Di Paola, R., & Impellizzeri, D. (2021). Involvements of hyperhomocysteinemia in neurological disorders. *Metabolites*, 11, 37.
18. 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, 418.
19. Mallapragada, S., Kasana, J., & Agrawal, P. (2017). Effect of Nonsurgical Periodontal Therapy on Serum Highly Sensitive Capsule Reactive Protein and Homocysteine Levels in Chronic Periodontitis: A Pilot Study. *Contemp. Clin. Dent.*, 8(2), 279-285.
20. Penmetsa, G.S., Bhaskar, R.U., & Mopidevi, A. (2020). Analysis of plasma homocysteine levels in patients with chronic periodontitis before and after nonsurgical periodontal therapy using high-performance liquid chromatography. *Contemp. Clin. Dent.*, 11, 266-273.
21. Botelho, J., Machado, V., Leira, Y., Proença, L., & Mendes J.J. (2021). Periodontal Inflamed Surface Area Mediates the Link between Homocysteine and Blood Pressure. *Biomolecules*, 11(6), 875.
22. Navarro, B.G., Salas, E.J., López, J.L., & Sala, X.P. (2020). Is there a relationship between dental and/or periodontal pathology and values of C-reactive protein, homocysteine and lipoprotein (a) in patients with cardiovascular disease? A Case Control Study. *Journal of Current Medical Research and Opinion*, 3(05), 451-458.
23. Stanisic, D., Jovanovic, M., George, A.K., Homme, R.P., Tyagi, N., Singh, M., & Tyagi, S.C. (2021). Gut microbiota and the periodontal disease: role of hyperhomocysteinemia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 99(1), 9-17.
24. Moiseyeva, Ye.G. (2008). Metabolicheskiy gomeostaz i immunnaya reaktivnost' organizma v dinamike vospaleniya v tkanyakh parodonta (eksperimental'noye issledovaniye) [Metabolic homeostasis and immune reactivity of the organism in the dynamics of inflammation in the periodontal tissues (experimental study)]: avtoref. dis. na soiskaniye uchionoi stepeni d-ra med. nauk :14.00.16 [author. dis. for the degree of Dr. med. Science 14.00.16. J. M. [in Russian].
25. Stangl, G.I. (2007). Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats. *Exp. Biol. Med.*, 232(1), 81-87.
26. Vlizlo, V.V., Fedoruk, R.S., & Ratych I.B. (2018). Laboratorni metody doslidzhen u biolohii, tvarynnystvi ta veterynarniy medytsyni: dovidnyk [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine: a handbook]. Lviv : SPOLOM. [in Ukrainian].
27. Lowry, O.H., Rosenbrough, N.G., Farr A.L., & Randall, R.C. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193(1), 265-275.
28. Chudinova, T.N. (2015). Obosnovaniye i taktika primeneniya sredstv metabolicheskoy korrektsii v kompleksnom lechenii vospalitelnykh zabolevaniy parodonta u bolnykh s polimorbidnoy patologiyey vnutrennikh organov [Justification and tactics of the use of metabolic correction means in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases in patients with polymorbid pathology of internal organs]: avtoref. dis. na soiskaniye uchionoi stepeni d-ra med. nauk :14.00.14 [author. dis. for the degree of Dr. med. Science 14.00.14. J. Sankt Peterburg [in Russian].
29. Balitska, O.Yu., Bondarenko, Yu.I., & Habor, H.H. (2018). Aktyvnist protsesiv peroksydatsiyi lipidiv u khvorykh na khronichnyy heneralizovanyy parodontyt i tsukrovyy diabet 2 typu [Activity of lipid peroxidation processes in patients with chronic generalized periodontitis and type 2 diabetes mellitus]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of Scientific Research*, 3, 98-101 [in Ukrainian].
30. Shcherba, V.V., Krynytska, I.Ya., Cherkashyn, S.I., Machohan, V.R., Stoykevych, H.V., & Korda, M.M. (2018). Stan peroksydnoho okysnennya lipidiv u shchuriv z parodontytom na foni hiper- ta hipotyreozi [The state of lipid peroxidation in rats with periodontitis on the background of hyper- and hypothyroidism]. *Svit medytsyny ta biolohiyi – The World of Medicine and Biology*, 2 (64), 185-189 [in Ukrainian].
31. Cheremisina, V.F., Zhemela, O.D. & Huchenko, H.P. (2018). Stan vilnoradykalnykh protsesiv ta systemy antyoksydantnoho zakhystu spoluchnoyi tkanyny parodonta ukroliv pryhidrokortyzonovomuparodontyti [The state of free radical processes and the system of antioxidant protection of periodontal connective tissue in rabbits with hydrocortisone periodontitis]. *VISNYK Ukrayinska medychna stomatolohichna akademiya – Bulletin of Ukrainian Medical Dental Academy*, 18, 3 (63), 190-193 [in Ukrainian].
32. Lubos, E., Loscalzo, J., & Handy, D.E. (2007). Homocysteine and glutathione peroxidase-1. *Antioxid. Redox. Signal.*, 9(11), 1923-1940.
33. Dayal, S., Baumbach, G.L., Arning, E., Bottiglieri, T., Faraci, F.M., & Lentz, S.R. (2017). Deficiency of super-

## Експериментальні дослідження

oxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia. *PLoS One*, 12(4), e0175732.

34. Wu, Y., Yang, L., & Zhong, L. (2010). Decreased serum levels of thioredoxin in patients with coronary artery disease plus hyperhomocysteinemia is strongly associated with the disease severity. *Atherosclerosis*, 212(1), 351-355.

35. Yuyun, M.F., Ng, L.L., & Ng, G.A. (2018). Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc. Res.*, 119, 7-12.

36. Nadesalingam, A., Chen, J.H.K., Farahvash, A., & Khan, M.A. (2018). Hypertonic Saline Suppresses NADPH Oxidase-Dependent Neutrophil Extracellular Trap

Formation and Promotes Apoptosis. *Front. Immunol.*, 9, 359.

37. Zvyagina, V.I., Belskikh, E.S., Uryasyev, O.M., Medvedev, D.V., Kiseleva, V.A., & Tverdova, L.V. (2018). Vliyanie karnitina khlorida na mitokhondrii serdtsa kry's pri modelirovanii gipergomotsisteinonii [Effect of carnitine chloride on the mitochondria of the rat heart in the simulation of hyperhomocysteinemia.]. *Medit'sinskiy vestnik Severnogo Kavkaza – Medical Bulletin of the North Caucasus*, 13 (1.1), 78-81 [in Russian].

38. Myslivets, M.G., Naumov, A.V., & Paramonova, N.S. (2017). Rol gomotsisteina v razvitii yuvenilnogo revmatoidnogo artrita [The role of homocysteine in the development of juvenile rheumatoid arthritis.]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta – Journal of Grodno State Medical University*, 2, 144-148 [ in Russian].