

## ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КРЫС С ОСТРЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ МЕРКАЗОЛИЛ-ИНДУЦИРОВАННОГО ГИПОТИРЕОЗА

Дзещюх Т. И., Клищ И. Н., Марущак М. И.

*ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского», Тернополь, Украина (46001, Тернополь, майдан Воли 1), e-mail: m\_shvaluk@mail.ru*

Проведено исследование влияния пониженной продукции тиреоидных гормонов на гуморальное звено иммунной системы при остром пародонтите на фоне мерказолил-индуцированного гипотиреоза и установлена взаимосвязь между ними. Установлено, что при экспериментальном остром пародонтите на фоне гипотиреоза происходят нарушения функционирования иммунной системы, которые характеризуются иммунодепрессией на первый день опыта и гиперергической реактивностью местного иммунитета на восьмой день, что приводит к выходу иммуноглобулинов в системный кровоток. При этом весомый вклад в развитие дисбаланса иммуноглобулинов на системном уровне при остром пародонтите на фоне мерказолил-индуцированного гипотиреоза в первые сутки эксперимента вносит дисфункция щитовидной железы, тогда как на восьмой день опыта на гуморальное звено иммунной системы действуют оба патогенетических фактора – гипотиреоз и острый пародонтит.

Ключевые слова: гипотиреоз, острый пародонтит, иммуноглобулины, тиреоидные гормоны.

## THE PECULIARITIES OF HUMORAL IMMUNE SYSTEM IN RATS DURING ACUTE PERIODONTITIS IN CASE OF MERKAZOLIL-INDUCED HYPOTHYROIDISM

Dzetycyuh T. I., Klishch I. M., Marushchak M. I.

*SHEE "I.YA.Horbachevsky Ternopil State Medical University", Ternopil, Ukraine (46001, Ternopil, Volistreet 1), e-mail: m\_shvaluk@mail.ru*

We have done the study of the low production of thyroid hormones influence on the humoral part of the immune system in acute periodontitis against the background of merkazolil-induced hypothyroidism and the relations hip between them. It was found that in experimental acute periodontitis in case of hypothyroidism occurs the immune system disorders that are characterized by immunosuppression during the first day of the experiment and hyperergic local immunoreactivity on the eighth day, which leads to the out put of immunoglobulins in the blood system. At the same time, a significant contribution in the development of an imbalance of immunoglobulins in the blood system in acute periodontitis against the background of merkazolil-induced hypothyroidism in the first day of the experiment due to the dysfunction of the thyroid gland, while on the eighth day of the trial both pathogenetic factors – hypothyroidism and acute periodontitis are influenced on the humoral immune system.

Keywords: hypothyroidism, acute periodontitis, immunoglobulins, thyroid hormones.

### Введение

Актуальность проблемы связана со значительной распространенностью больных гипотиреозом. Согласно данным А. М. Тимченко и К. В. Мисюры, общие показатели распространения гипотиреоза среди населения Украины повысились в течение 2000–2005 гг. на 30 % (с 115,2 до 151,9 случая на 100 тыс. населения,  $p < 0,05$ ), в частности, среди детей отмеченные показатели выросли с 13,0 до 20,0; среди подростков – с 25,0 до 35,0 и среди взрослых – с 130,6 до 170,0 ( $p < 0,05$ ) [5]. Данные литературы также свидетельствуют о частом поражении пародонта на фоне вторичной иммунной недостаточности при дисфункции щитовидной железы, при этом степень и выраженность патологического процесса зависит от тяжести и продолжительности гипотиреоза [4]. Сложному многофункциональному

взаимодействию между иммунной и эндокринной системами отводится важная роль в этиопатогенезе различных стоматологических заболеваний [8].

**Целью нашего исследования** явилось изучение влияния пониженной продукции тиреоидных гормонов на гуморальное звено иммунной системы и установление взаимосвязи между ними при остром пародонтите на фоне мерказолил-индуцированного гипотиреоза.

### **Материал и методы исследования**

Исследования проводились на белых беспородных крысах-самцах массой тела 180–200 г, полученных из вивария ТГМУ, согласно требованиям «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Животные находились на полноценном рационе вивария со свободным доступом к воде. Гипотиреоз моделировали ежедневным введением *per os* с помощью специального зонда фармакопейного тиреостатика мерказолила («Акрихин», Россия) в дозе 25 мг / кг в течение 21-ой сутки [10]. Контроль осуществляли по уровню тироксина, трийодтиронина и тиреотропного гормона, а также по массе животных и их двигательной активности. В группу сравнения входили животные, которым мерказолил не вводили. Влияние гипотиреоза на течение воспалительного процесса при пародонтите изучали на модели воспаления, вызванного острой травмой мягких тканей десны [1]. Животным под тиопенталовым наркозом (30 мг / кг) с губной стороны к тканям пародонта нижнего резца подводили рабочую головку ультразвукового генератора – излучатель от ультразвукового скейлера ART (Великобритания), и в течение 60 с осуществляли однократное направленное влияние колебаниями ультразвуковой частоты при следующих параметрах воздействия: частота колебаний 50 кГц, мощность излучения 1,2 Вт · см<sup>2</sup> при экспозиции воздействия 60 с. Операцию проводили на 14-е сутки после первого введения мерказолила. Через 1 и 8 дней после операции крыс декапитировали под тиопенталовым наркозом (50 мг / кг). Группами сравнения служили животные с экспериментальным гипотиреозом и крысы с острой механической травмой мягких тканей десны. Контролем служил материал от интактных животных. В животных определяли содержание иммуноглобулинов основных классов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием анализатора StatFax (USA). Содержание общего тироксина (Т<sub>4</sub>), общего трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке определяли иммунофлуоресцентным методом с использованием стандартных тест-наборов «Immulite 1000» на автоматическом иммуноферментном анализаторе фирмы «Elecsys 2010» RocheHitachi. Концентрацию гормонов выражали пкмоль / л. Полученные цифровые данные обрабатывались методом вариационной статистики. Статистическую обработку цифровых данных осуществляли с помощью программного обеспечения «Excel» («Microsoft», США) и «STATISTICA» 6.0 («Statsoft», США) с использованием параметрических и

непараметрических методов оценки полученных данных. Для всех показателей рассчитывали значение средней арифметической выборки (M), ее дисперсии и ошибки средней (m). Достоверность различий значений между независимыми количественными величинами определяли при нормальном распределении по критерию Стьюдента, в других случаях – с помощью U-критерия Мана – Уитни. Анализ корреляционных связей полученных результатов проводили с использованием статистики Спирмена [3].

### **Результаты исследования и их обсуждение**

С целью оценки состояния гуморального иммунитета щитовидной железы при моделировании гипотиреоза было определено содержание IgG, IgM и IgA в сыворотке крови (табл. 1). Установлено статистически значимое снижение уровня исследуемых показателей в животных, которым в течение 14-ти суток вводили мерказолил, в частности уровень IgG уменьшился в 1,8 раза, IgM– в 1,6 раза и IgA– в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ). Учитывая данные о регуляторной роли тиреоидных гормонов в иммуногенезе считаем, что собственно нарушения функционального состояния щитовидной железы приводит к снижению гуморального иммунного ответа при антигенной стимуляции. Это подтверждает имеющиеся данные о том, что гипотиреоз сопровождается развитием вторичных иммунодефицитов [7, 9]. Как показали наши исследования (табл. 1), в животных с острым пародонтитом на первом сутки уровень IgG был выше на 25,9 %, IgM– на 101,3 % и IgA– на 41,2 % по отношению к контрольной группе. Активация гуморального иммунитета с избыточным синтезом всех иммуноглобулинов в крови свидетельствует об эндотоксемии и антигенемии при экспериментальном остром пародонтите. Через 7 суток после острой механической травмы мягких тканей десны наблюдалось значительное снижение уровней IgG на 27,6 %, IgM – на 40,0 % при практически неизменном показателе IgA относительно данных на первый день. Стоит отметить, что содержание IgG в сыворотке крови крыс с острым пародонтитом на восьмой день было выше относительно данных интактных животных на 7,4 %, IgM – на 20,8 % и IgG – на 31,6 % ( $p < 0,05-0,001$ ). Полученные результаты показателей гуморального звена иммунитета в животных с острым пародонтитом свидетельствуют о том, что на первый день проходила активация мобилизации иммуноглобулинов из кровеносного русла с последующим срывом адаптационных механизмов, что проявлялось угнетением секреции IgG, IgM и IgA на системном уровне, содержание которых однако было меньше показателей интактных животных.

Таблица 1

Показатели гуморального звена иммунитета животных с острым пародонтитом на фоне гипотиреоза,  $M \pm m$

Показатель\ Группа животных	Интактные животные, n=10	Гипотиреоз, n=10	Острый пародонтит		Острый пародонтит+гипотиреоз	
			1-сутки n=7	8-сутки n=7	1-сутки n=7	8-сутки n=7
IgG, г/л	6,75±0,14	3,85±0,08 p<0,001	8,50±0,16 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	7,25±0,13 p<0,05 p <sub>2</sub> <0,001	5,13±0,13 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	5,42±0,18 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001
IgM, г/л	3,02±0,17	1,90±0,11 p<0,01	6,08±0,15 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	3,65±0,11 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,001	2,82±0,12 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	3,50±0,22 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05
IgA, г/л	1,77±0,06	1,03±0,05 p<0,001	2,50±0,05 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,33±0,11 p<0,001 p <sub>2</sub> >0,05	1,30±0,09 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001	1,23±0,06 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,001

Примечания: p – достоверность разницы животных опытных групп относительно интактных животных; p<sub>1</sub> – достоверность разницы животных опытных групп относительно гипотиреоидных животных; p<sub>2</sub> – достоверность разницы показателей в разные сутки исследования в рамках одной экспериментальной модели; p<sub>3</sub> – достоверность разницы эутиреоидных и гипотиреоидных животных с острым пародонтитом в разные сутки исследования.

При моделировании острого пародонтита на фоне гипотиреоза отмечалось угнетение гуморального звена иммунной системы уже на первые сутки (табл. 1), которое характеризовалось достоверным снижением иммуноглобулинов всех классов. Так, содержание IgG в сыворотке крови было ниже в 1,7 раза, IgM – в 2,2 раза и IgA – в 1,9 раза по отношению к группе контроля (p<0,001). Сравнивая полученные результаты, следует отметить, что в экспериментальных животных при пародонтите на фоне гипотиреоза содержание иммуноглобулинов всех классов было достоверно выше группы животных с моделируемым гипотиреозом, однако значительно меньше относительно содержания IgG, IgM и IgA в группе животных с острым пародонтитом – на 65,7 %, 166,7 % и 92,3 % соответственно. На 8-ой день эксперимента на фоне гипотиреоза и пародонтита содержание IgM выросло на 24,1 % относительно данных на 1-ый день при практически неизменных данных IgG и IgA. Сочетание гипотиреоза и пародонтита обуславливало рост на 8-е сутки иммуноглобулинов класса G на 33,8 % и A – на 89,4 % относительно данных группы с острым пародонтитом на эти же сутки (p<0,001).

При исследовании взаимосвязи между гормональным статусом и уровнем иммуноглобулинов установлена прямая сильная корреляционная связь между концентрацией тиреоидных гормонов и содержанием IgG, IgM и IgA в группе животных с гипотиреозом, которая сохранялась в крысах при остром пародонтите на фоне гипотиреоза в 1-ые сутки

(табл. 2). Нужно отметить, что на 8-ой день эксперимента на гуморальное звено иммунной системы действуют оба патогенетических фактора – гипотиреоз и острый пародонтит, тогда как на 1-е сутки больший вклад в развитие дисбаланса иммуноглобулинов на системном уровне вносит дисфункция щитовидной железы.

Таблица 2

Корреляционные связи между показателями тиреоидных гормонов при гипотиреозе и иммуноглобулинами классов А, М, G в крови животных с острым пародонтитом на фоне гипотиреоза

Корреляционные связи		Опытные группы	Коэффициент корреляции, $r_{xy}$	Вероятность корреляционной связи, $p$
IgG, г/л	Т3, пкмоль/л	гипотиреоз	0,73	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 1 сутки	0,76	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 8 сутки	0,44	>0,05
	Т4, пкмоль/л	гипотиреоз	0,72	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 1 сутки	0,79	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 8 сутки	0,71	<0,05
	ТТГ, пкмоль/л	гипотиреоз	0,79	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 1 сутки	0,78	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 8 сутки	0,57	>0,05
IgM, г/л	Т3, пкмоль/л	гипотиреоз	0,74	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 1 сутки	0,80	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 8 сутки	0,54	>0,05
	Т4, пкмоль/л	гипотиреоз	0,72	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 1 сутки	0,80	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 8 сутки	0,56	>0,05
	ТТГ, пкмоль/л	гипотиреоз	0,78	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 1 сутки	0,72	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 8 сутки	0,32	>0,05
IgA, г/л	Т3, пкмоль/л	гипотиреоз	0,82	<0,05

		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 1 сутки	0,78	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 8 сутки	0,44	>0,05
	T4, пкмоль/л	гипотиреоз	0,71	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 1 сутки	0,78	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 8 сутки	0,51	>0,05
	TТГ, пкмоль/л	гипотиреоз	0,77	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 1 сутки	0,75	<0,05
		Острый пародонтит на фоне гипотиреоза, 8 сутки	0,60	>0,05

В научной литературе присутствуют данные о влиянии тиреоидных гормонов на иммунную систему организма [6]. Известно, что снижение концентрации гормонов щитовидной железы ведет к иммунодефициту, который усиливает иммунопатологическое влияние на железу, способствует прогрессированию аутоиммунных процессов и, соответственно, гипотиреоза. С другой стороны, многочисленные исследования показали выраженную активацию В-клеточного звена иммунной системы в сочетании с низкой эффективностью гуморального ответа при пародонтите [2]. Результаты нашего исследования показали, что сочетание двух исследуемых патологий углубляет иммунодепрессию уже на первые сутки эксперимента, при этом основное влияние на иммунологические показатели имеет гормональный фон, в частности тироксин, трийодтиронин и тиреотропный гормон. Статистически значимое увеличение содержания иммуноглобулинов на восьмой день против данных первого дня опыта может указывать на гиперергическую реактивность местного иммунитета, что ведет к выходу иммуноглобулинов в системный кровоток. Функционирование иммунной системы в режиме напряжения может свидетельствовать о срыве адаптации при остром пародонтите на фоне гипотиреоза.

### **Выводы**

1. При экспериментальном остром пародонтите на фоне гипотиреоза происходят нарушения функционирования иммунной системы, которые характеризуются иммунодепрессией на первый день опыта и гиперергической реактивностью местного иммунитета на восьмой день, что приводит к выходу иммуноглобулинов в системный кровоток.
2. При остром пародонтите на фоне мерказолил-индуцированного гипотиреоза в первые сутки эксперимента весомый вклад в развитие дисбаланса иммуноглобулинов на системном

уровне вносит дисфункция щитовидной железы, тогда как на восьмой день опыта на гуморальное звено иммунной системы действуют оба патогенетических фактора – гипотиреоз и острый пародонтит.

### Список литературы

1. Дзецюх Т. І. Особливості перебігу вільнорадикальних процесів і стану антиоксидантної системи за умов експериментального гострого пародонтиту на тлі гіпотиреозу / Т. І. Дзецюх, І. М. Кліщ // Медична хімія. – 2012. – Т. 14, № 4 (53). – С. 39-43.
2. Иммунологические нарушения в патогенезе хронического генерализованного пародонтита / А. И. Воложин, Г. В. Порядин, А. Н. Казимирский [и др.] // Стоматология. – 2005. – № 3. URL: <http://www.mediasphera.ru/journals/stomo/257/>
3. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К.: Морион, 2000. – 320 с.
4. Москвина Т. С. Эффективность лечения пародонтита у больных с нарушением функции щитовидной железы / Т. С. Москвина // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 47-50.
5. Тимченко А. М. Динаміка розповсюдження тиреоїдної патології серед населення в регіонах з різним ступенем йодного дефіциту та напрямки профілактики / А. М. Тимченко, К. В. Місюра // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 3(9). URL: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/434](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/434)
6. Ткаченко В. И. Гипотиреоз: патогенетические основы клинических проявлений / В. И. Ткаченко // Семейная медицина. – 2008. – № 1. – С. 15-19.
7. Хобракова В. Б. Влияние сухого экстракта лапчатки белой на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа / В. Б. Хобракова, Э. В. Архипова, А. М. Водопьянова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1 (77). – С. 195-197.
8. Частота заболеваний пародонта и биохимические показатели смешанной слюны у больных диффузным токсическим зобом / Л. К. Ибрагимова, Г. Э. Керимова, Т. Г. Махмудов // Пародонтология. – 2009. – № 2. – С. 11-13.
9. Antibody responses in hyperthyroid rats/ C. S. Bittencourt, A. E. Azzolini, D. A. Ferreira, A. I. Assis-Pandochi // Int. Immunopharmacol. – 2007. – Vol.7 (7). – P. 989-993.
10. Isman C. A. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis/ C. A. Isman, B. C. Yegen, I. Alican // J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 177, № 3. – P. 471-476.

### Рецензенты:

Бондаренко Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского», г. Тернополь.

Нагирный Ярослав Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии, декан стоматологического факультета ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского», г. Тернополь.