

# Влияние модулятора и ингибитора TLR4 на биохимические показатели пульпы резцов крыс

И.Г. ОСТРОВСКАЯ\*, к.м.н., доц.  
С.С. ПЕРЦОВ\*\*, \*\*\*\*, д.м.н., проф., зав. кафедрой  
А.Ю. АБРАМОВА\*\*, \*\*\*\*, к.м.н., старш. преп-ль  
Т.П. ВАВИЛОВА\*, д.м.н., проф., зав. кафедрой  
А.В. МИТРОНИН\*\*\*, д.м.н., проф., зав. кафедрой  
О.Г. РУБЦОВА\*, к.б.н., старш. преп-ль  
К.В. САМУСЕНКОВА\*, лаборант  
А.Д. СМИРНОВА\*, лаборант

\*Кафедра биологической химии

\*\*Кафедра нормальной физиологии и медицинской физики

\*\*\*Кафедра кариесологии и эндодонтии

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова Минздрава РФ

\*\*\*\*ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина», Москва

## Influence of the modulator and inhibitor of TLR4 on biochemical indexes in a pulp of cutters of rats

I.G. OSTROVSKAYA, S.S. PERTSOV, A.Yu. ABRAMOVA, T.P. VAVILOVA, A.V. MITRONIN, O.G. RUBTSOVA,  
K.V. SAMUSENKOVA, A.D. SMIRNOVA

**Резюме:** В модельном эксперименте изучалась реакция пульпы резцов крыс на введение мелатонина и ингибитора TLR4. Установлено, что введение мелатонина стимулирует активность АСТ и ЛДГ в пульпе резцов опытных крыс. Введение ингибитора TLR4 в большей мере активизирует АСТ и подавляет ЛДГ. Активность ЩФ в пульпе резцов крыс в ответ на мелатонин повышается в пульпе верхних резцов и понижается в пульпе нижних резцов. В случае введения антагониста TLR4 наблюдаются обратно пропорциональные изменения в активности ЩФ в пульпе резцов. Сдвиги в количественном составе ИЛ-6 и ФНО-α были более существенны при введении ингибитора TLR4.

**Ключевые слова:** пульпа зуба, мелатонин, ингибитор TLR4, ферменты, цитокины.

**Abstract:** In a model experiment reaction of a pulp of cutters of rats to introduction of melatonin and an inhibitor of TLR4 was studied. It is established that introduction of melatonin stimulates activity of AST and LDH in a pulp of cutters of experienced rats. Introduction of an inhibitor of TLR4 activates AST to a large extent and suppresses LDH. Activity of ALP in a pulp of cutters of rats in response to melatonin increases in a pulp of the top cutters and goes down in a pulp of the lower cutters. In case of introduction of the antagonist of TLR4, inversely proportional changes in activity of ALP in a pulp of cutters are observed. Shifts in the quantitative composition of IL-6 and TNF-α were more essential at introduction of an inhibitor of TLR4.

**Key words:** tooth pulp, melatonin, inhibitor TLR4, enzymes, cytokines.

Определение биохимических показателей, характеризующих интенсивность метаболических процессов в пульпе зуба, представляет несомненный интерес для врачей и исследователей. Имеются сведения о роли регуляторных белков и пептидов в поддержании физиологического равновесия пульпы, что обеспечивает постоянство состава твердых тканей зуба [2].

Ткани зуба обладают уникальными свойствами, которые не встречаются ни в одной другой ткани организма человека. Минерализованные ткани, эмаль, дентин и цемент образуют твердую наружную поверхность зуба, а внутренняя его часть состоит из мягкой ткани, которая называется пульпа. Она и реагирует на внешние патологические стимулы, такие как проникновение бактерий и травма, а также термические и химические воздействия в процессе стоматологических манипуляций. Все эти факторы могут вызвать

реакцию клеток пульпы зуба. В связи с этим пульпа зуба обладает механизмами специфической защиты — врожденным и приобретенным [2]. Врожденный иммунитет осуществляет распознавание патогенов клетками хозяина (макрофаги, естественные киллеры, нейтрофилы, микроглия) специфическим набором рецепторов (PRR), которые отличаются по сигнальным механизмам, характеру ответа, тканевой специфичности, и делятся по локализации в клетке на трансмембранные и цитоплазматические [1, 18].

Наибольший интерес у исследователей вызывают трансмембранные толл-подобные рецепторы (TLRs). Толл-подобный рецептор — это класс белков, играющий ключевую роль в системе врожденного иммунитета. Они одновременно запускают продукцию цитокинов — полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия [1]. Обнаружено 13 различных TLR: у человека выявлено 10 первых TLR, а у мышей

присутствуют все, кроме 10-го [15]. Специфическим лигандом TLR рецептора 4 типа является липополисахарид грамотрицательных бактерий, благодаря которому выявлена экспрессия TLR4 в одонтоблестах и фиброблестах пульпы зуба *in vitro* [10–12].

Установлено, что производное серотонина — мелатонин обладает иммуномодулирующим, остеиндуктивным и ранозаживляющим эффектом [7, 14, 17, 19]. Выявлено его положительное влияние на стресс-лимитирующие системы организма. В экспериментах на животных показано, в частности, что мелатонин оказывает протективное действие на слизистую оболочку желудка при хронической стрессорной нагрузке, вызванной инвертированием естественного светового режима [5]. Продемонстрировано, что эффекты мелатонина на состояние органов-маркеров стресса опосредованы его действием на супрахиазматическое ядро гипоталамуса [3].

Интересным является установленный факт, что мелатонин проявляет свои иммуномодулирующие свойства опосредовано через TLR4-рецептор [21]. Модельным экспериментом с ишемией миокарда у крыс установлено, что в присутствии мелатонина размеры участка ишемии у животных уменьшались, а в присутствии ингибитора TLR4-рецептора, наоборот, увеличивались. Полученные данные позволили авторам выявить свойство мелатонина как индуктора TLR4-рецептора [16]. Исследования *in vitro* действия низкомолекулярного специфического ингибитора TLR-4, на культуры макрофагов (RAW264.7) и брюшных макрофагов мышей показали, что он полностью подавляет синтез липополисахаридов и на 50% ингибирует экспрессию ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [13].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния модулятора и ингибитора TLR4 на некоторые биохимические показатели пульпы зубов крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 24 крысах самцах Вистар со средней массой тела  $285,0 \pm 3,9$  г. При постановке опыта руководствовались «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными на заседании этической комиссии НИИ нормальной физиологии имени П.К. Анохина (протокол №1, 3 сентября 2005 г.), и требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Животных содержали в клетках в помещениях с искусственным освещением (9:00–21:00 — свет, 21:00–9:00 — темнота) при температуре  $20\text{--}22^\circ\text{C}$  в условиях свободного доступа к воде и пище. После доставки из питомника животных ежедневно в течение пяти дней подвергали процедуре хэндлинга — тактильного контакта с руками экспериментатора в течение 15 минут для предотвращения стрессорной реакции при контакте с человеком в эксперименте.

Проведены две серии экспериментов. В каждой серии животные были разделены на две группы.

В 1-й серии опытной группе животных ( $n = 5$ ) в течение 8 дней внутрибрюшинно в 9 утра вводили 10 мг/кг синтетического аналога мелатонина, разведенного в 1 мл физиологического раствора. Животным контрольной группы ( $n = 5$ ) аналогично в тех же условиях вводили 1 мл физиологического раствора.

Таблица 1. Активность ферментов в пульпе верхних и нижних резцов крыс после введения экзогенного мелатонина ( $M \pm m$ , min-max)

Ферменты (ммоль/мин·г ткани)	Группы			
	Верхние резцы		Нижние резцы	
	Контрольная ( $n = 5$ )	Опытная ( $n = 5$ )	Контрольная ( $n = 5$ )	Опытная ( $n = 5$ )
АСТ	$51,9 \pm 17,1$ (22,0–95,7)	$126,0 \pm 26,2^{**}$ (49,2–186)	$63,2 \pm 15,9$ (25,5–94,4)	$107,0 \pm 32,8^{**}$ (32,9–223)
АЛТ	$17,90 \pm 3,99$ (7,80–27,3)	$14,80 \pm 2,97$ (6,89–23,8)	$16,80 \pm 3,79$ (9,75–23,3)	$25,20 \pm 6,73$ (8,54–42,7)
ЛДГ	$204,0 \pm 37,4$ (122–291)	$258,0 \pm 52,3$ (161–414)	$210,00 \pm 7,71$ (194–226)	$632 \pm 133^*$ (169–990)
ЩФ	$788,0 \pm 35,7$ (715–865)	$831,00 \pm 3,67$ (825–840)	$913,0 \pm 33,9$ (840–1000)	$829,0 \pm 13,4$ (785–870)

Достоверность отличий при  $*p < 0,05$ ;  $**p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. Активность ферментов в пульпе верхних и нижних резцов крыс после введения ингибитора TLR4 ( $M \pm m$ , min-max)

Ферменты (ммоль/ мин·г ткани)	Группы			
	Верхние резцы		Нижние резцы	
	Контрольная ( $n = 7$ )	Опытная ( $n = 7$ )	Контрольная ( $n = 7$ )	Опытная ( $n = 7$ )
АСТ	$53,4 \pm 13,1$ (34,2–109)	$324,0 \pm 62,2^{**}$ (128–521)	$46,2 \pm 10,5$ (12,8–99,6)	$161,0 \pm 41,9^*$ (25,9–349)
АЛТ	$24,40 \pm 0,65$ (21,6–26,8)	$21,50 \pm 2,31$ (15,9–32,5)	$21,60 \pm 1,76$ (13,0–25,5)	$21,80 \pm 1,26$ (6,0–24,8)
ЛДГ	$348,0 \pm 49,6$ (128–509)	$293,0 \pm 28,3^*$ (19–411)	$339,0 \pm 57,0$ (119–612)	$284,0 \pm 44,8^*$ (130–422)
ЩФ	$751 \pm 197$ (128–1520)	$589,0 \pm 72,3^*$ (350–840)	$688 \pm 201$ (117–1655)	$994 \pm 238^*$ (182–1710)

Достоверность отличий при  $*p < 0,05$ ;  $**p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой.

Крыс декапитировали на 9-е сутки под эфирным наркозом.

Во 2-й серии опытной группе животных ( $n = 7$ ) однократно внутрибрюшинно в 9 утра вводили 2 мг/кг препарата CLI-095 (синтетический ингибитор TLR4; InvivoGen), разведенного в 1 мл физиологического раствора. Животным второй группы ( $n = 7$ ) аналогично в тех же условиях вводили 1 мл физиологического раствора. Крыс декапитировали на следующие сутки под эфирным наркозом.

Из верхних и нижних резцов извлекали пульпу. Образцы взвешивали на весах для учета разведения дистиллированной водой в соотношении 1 мг/10 мкл. Затем пульпу гомогенизировали и центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 15 минут. В исследуемых образцах спектрофотометрическим методом определяли активность щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ); результаты выражали в ммоль/мин·г ткани. Методом иммуноферментного анализа определяли количество интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ); результаты выражали в пг/мг ткани. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программы Statistica 10.0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метаболические процессы в пульпе зубов в основном связаны с ее клетками. Они поддерживают жизнеспособность пульпы, обновление межклеточного матрикса и способствуют ответной реакции клеток пульпы на раздражение [8]. Наряду со структурными белками в пульпе зуба присутствует большое количество ферментов, участвующих в различных реакциях. Оценку реакции пульпы на вводимые ве-

щества проводили с использованием ферментов, участвующих в различных реакциях клеточного метаболизма. Это связано с тем, что белки, обладающие каталитической активностью, сравнительно легко обнаруживаются, и их активность зависит не только от функционального состояния пульпы зуба, но и всего организма в целом [2].

Согласно полученным данным, введение экзогенного мелатонина приводило к достоверному ( $p < 0,001$ ) увеличению активности АСТ как в пульпе верхних резцов, так и нижних (табл. 1). Следует отметить, что изначально активность фермента в пульпе верхних резцов была несколько выше, чем в нижних. При исследовании АЛТ в пульпе опытных животных после введения мелатонина наблюдалась тенденция ( $p > 0,05$ ) к понижению активности в верхних и повышению активности данного фермента в нижних резцах. На фоне введения эндогенного мелатонина активность гликолитического фермента ЛДГ в пульпе резцов животных увеличивалась, но это увеличение было достоверным ( $p < 0,05$ ) только в пульпе нижних резцов. Изучение активности ЩФ в пульпе резцов крыс показало, что при введении экзогенного мелатонина активность данного фермента достоверно ( $p > 0,1$ ) повышалась в пульпе верхних резцов и снижалась в пульпе нижних резцов.

Активность ферментов в клетках пульпы зуба в ответ на ингибирование TLR4 изменялась в зависимости от расположения пульпы на челюсти (табл. 2).

Выявлена достоверно ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ) высокая активность АСТ в пульпе резцов как верхней, так и нижней челюсти по отношению к контролю, и эта активность была наибольшей в пульпе резцов верхней челюсти. Активность АСТ в пульпе резцов животных, получивших инъекцию ингибитора TLR4, практически не отличалась от значений контрольной группы животных ( $p > 0,1$ ). По активности ЛДГ оценивали сме-

Таблица 3. Содержание цитокинов в пульпе верхних и нижних резцов крыс после введения экзогенного мелатонина ( $M \pm m$ , min-max)

Цитокины (пг/мг-ткани)	Группы			
	Верхние резцы		Нижние резцы	
	Контрольная (n = 5)	Опытная (n = 5)	Контрольная (n = 5)	Опытная (n = 5)
ИЛ-6	13,90 $\pm$ 3,81 (9,85–18,9)	25,30 $\pm$ 1,51** (23,3–26,9)	16,40 $\pm$ 3,37 (11,0–19,7)	18,60 $\pm$ 1,74 (17,0–20,5)
ИЛ-1 $\beta$	30,70 $\pm$ 3,06 (30,9–42,3)	37,40 $\pm$ 2,38 (30,9–42,3)	27,00 $\pm$ 2,41 (21,5–33,0)	24,20 $\pm$ 1,47 (21,3–28,0)
ФНО- $\alpha$	52,00 $\pm$ 5,22 (22,7–67,2)	43,80 $\pm$ 6,62 (21,3–56,8)	45,30 $\pm$ 2,24 (20,6–60,5)	43,10 $\pm$ 2,77 (20,1–56,2)

Достоверность отличий при \*\* $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4. Содержание цитокинов в пульпе верхних и нижних резцов крыс после введения ингибитора TLR4 ( $M \pm m$ , min-max)

Цитокины (пг/мг-ткани)	Группы			
	Верхние резцы		Нижние резцы	
	Контрольная (n = 7)	Опытная (n = 7)	Контрольная (n = 7)	Опытная (n = 7)
ИЛ-6	14,90 $\pm$ 1,67 (12,8–27,5)	18,30 $\pm$ 1,15* (14,7–30,8)	14,30 $\pm$ 1,40 (11,2–26,2)	15,10 $\pm$ 0,50 (13,4–16,1)
ИЛ-1 $\beta$	30,30 $\pm$ 1,74 (27,0–33,9)	29,20 $\pm$ 4,15 (21,2–45,2)	36,90 $\pm$ 4,52 (24,4–45,0)	36,00 $\pm$ 4,63 (29,4–54,1)
ФНО- $\alpha$	53,70 $\pm$ 8,35 (31,3–76,4)	24,90 $\pm$ 4,63* (13,3–31,3)	44,20 $\pm$ 4,53 (34,1–71,2)	30,00 $\pm$ 2,91* (18,9–46,7)

Достоверность отличий при \* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

шение процесса распада глюкозы на анаэробный гликолиз, в случае применения антагониста активность этого фермента сходно снижалась ( $p < 0,05$ ) как в пульпе верхних, так и в нижних резцах.

С одной стороны, угнетение активности ЛДГ в пульпе резцов животных опытной группы можно расценивать как способность ингибитора TLR4 влиять на энергетические процессы, а с другой — любые сдвиги в энергетическом балансе могут отражаться на состоянии клеток пульпы. Достоверное увеличение активности ЩФ в пульпе резцов нижней челюсти, и снижение в пульпе резцов верхней челюсти свидетельствует о разнонаправленной реакции одонтобластов в ответ на вводимый ингибитор TLR4 в организм животных.

Иммунодиагностика изучает количественный и качественный состав продуктов синтеза клеток неспецифического иммунитета. В этом случае наиболее информативными для исследования являются цитокины — растворимые пептиды, которые продуцируются различными клетками организма, в том числе клетками моноцит-макрофагальной линии. Они обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа, регулируют апоптоз и межклеточные взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Аналогичными свойствами обладает и внеклеточный пептид — ФНО- $\alpha$  [20]. Он участвует в различных воспалительных и иммунорегуляторных процессах, вызывая повреждение клетки и апоптоз путем активации свободных радикалов, протеолитических ферментов и цитостатических веществ [8, 9].

Имеются убедительные доказательства того, что эффекты цитокинов проявляются не только на клеточном, но и на органном уровне. Влияние этих иммунорегуляторных молекул наиболее четко заметно в условиях воздействия на организм отрицательных факторов. В исследованиях на крысах показано, например, что предварительное введение ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-4 предупреждает инволюцию тимуса и селезенки при острой стрессорной нагрузке на модели иммуномобилизации с одновременным электрокожным раздражением [4].

В группе животных, которым вводили экзогенный мелатонин, в пульпе резцов верхней и нижней челюсти выявлялось увеличение количества ИЛ-6, и наиболее достоверно ( $p < 0,001$ ) в пульпе резцов верхней челюсти по отношению к данным животных, которые получали 0,9% раствор NaCl (табл. 3).

Не наблюдалось достоверных отличий ( $p > 0,05$ ;  $p > 0,1$ ) в количественном соотношении ИЛ-1 $\beta$  в пульпе зубов опытных крыс по сравнению с контролем. У животных, получающих экзогенный мелатонин, уровень ФНО- $\alpha$  достоверно ( $p > 0,05$ ) понижался в пульпе верхних резцов, а в пульпе нижних зубов не отличался ( $p > 0,5$ ) от значений, полученных у животных контрольной группы.

Как было описано выше, TLR стимулируют секрецию цитокинов. Результаты показали, что действие

его ингибитора оказало значительное ( $p < 0,05$ ) влияние на понижение количества ФНО- $\alpha$  в пульпе резцов как верхней, так и нижней челюсти (табл. 4).

Количество ИЛ-6 достоверно ( $p < 0,05$ ) повышалось в пульпе резцов верхней челюсти, а в образцах пульпы нижних резцов это повышение было недостоверным ( $p > 0,5$ ). Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  на фоне введения ингибитора TLR4 опытным животным, в пульпе резцов как верхней, так и нижней челюсти не отличалось ( $p > 0,1$ ) от значений, полученных у крыс контрольной группы.

Таким образом, на фоне введения экзогенного мелатонина, активатора TLR4, в пульпе резцов крыс наблюдалось интенсивное увеличение активности АСТ, и это повышение было более значимым при введении ингибитора TLR4. Эти изменения были более выраженными в пульпе верхних резцов опытных животных. Гликолитические процессы при введении мелатонина увеличивались, что отражалось в повышенной активности ЛДГ и в большей степени в пульпе резцов нижней челюсти. При введении ингибитора TLR4 анаэробные процессы, напротив, подавлялись в равной степени как в пульпе резцов верхней, так и нижней челюсти. Реакция одонтобластов, которую отражает фермент ЩФ, обеспечивающий отщепление и локальное накопление фосфатов в зоне прединтина, в ответ на вводимый активатор и ингибитор TLR4 опытным животным, в пульпе верхних и нижних резцов была разнонаправленной. Так, при введении мелатонина в пульпе верхних резцов крыс активность ЩФ имела тенденцию к увеличению, а в пульпе нижних резцов — к понижению. В случае применения ингибитора TLR4 наблюдаемые изменения в активности ЩФ были обратно пропорциональны.

Содержание цитокинов в пульпе резцов опытных животных после введения мелатонина практически не отличались от данных животных, которым вводили физраствор. Имелись отличия только в увеличении количества ИЛ-6, и более значимо в пульпе верхних резцов. Введение антагониста TLR4 сопровождалось значительным подавлением синтеза ФНО- $\alpha$  как в пульпе верхних, так и нижних резцов. Повышение ИЛ-6 в пульпе резцов имело место, но это увеличение было менее значимым, чем при применении мелатонина.

Полученные данные подтверждают и дополняют современные представления о роли иммунных молекул в системной организации физиологических функций у млекопитающих [6]. Тонкие механизмы вовлечения иммуноактивных веществ в регуляцию гомеостаза организма в норме и при патологических состояниях требуют дальнейших исследований.

**Поступила 29.10.2016**

*Координаты для связи с авторами:  
127473, г. Москва, Делегатская, д. 20/1*

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова А. Ю., Перцов С. С. Липополисахариды и ноцицепция // Российский журнал боли. 2014. Т. 43. №2. С. 30–38.  
Abramova A. Ju., Percov S. S. Lipopolisaharidy i nocicepcija // Rossijskij zhurnal boli. 2014. T. 43. №2. S. 30–38.

2. Вавилова Т. П., Островская И. Г. Биохимия и физиология пульпы зуба. — М.: Изд-во Медиа-Сфера, 2008. — 136 с.  
Vavilova T. P., Ostrovskaja I. G. Biohimija i fiziologija pul'py zuba. — М.: Izd-vo Media-Sfera, 2008. — 136 s.
3. Перцов С. С. Роль супрадиапазматического ядра гипоталамуса в реализации эффектов мелатонина на тимус, надпочечники

и селезенку у крыс // Бюлл. exper. биол. и мед. 2006. Т. 141. №4. С. 364–367.

Percov S. S. Rol' suprahiazmaticheskogo jadra gipotalamusa v realizacii efektov melatonina na timus, nadpochrechniki i selezenku u kryс // Bjuлл. eksper. biol. i med. 2006. T. 141. №4. S. 364–367.

4. Перцов С. С., Коплик Е. В., Калинин Л. С. Сравнительный анализ действия цитокинов на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс с разными поведенческими характеристиками // Бюлл. exper. биол. и мед. 2010. Т. 150. №9. С. 244–247.

Percov S. S., Koplík E. V., Kalinichenko L. S. Sravnitel'nyj analiz dejstviya citokinov na sostojanie timusa, nadpochrechnikov i selezenki u kryс s raznymi povedencheskimi harakteristikami // Bjuлл. eksper. biol. i med. 2010. T. 150. №9. S. 244–247.

5. Перцов С.С. Десинхронизация и эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка у активных и пассивных в открытом поле крыс: эффект экзогенного мелатонина // Бюлл. exper. биол. и мед. 2003. Т. 135. №3. С. 399–402.

Percov S.S. Desinhronoz i jerozivno-jazvennye porazhenija slizistoj obolochki zheludka u aktivnyh i passivnyh v otkrytom pole kryс: effekt ekzogennoho melatonina // Bjuлл. jekspеr. biol. i med. 2003. T. 135. №3. S. 399–402.

6. Судаков К. В., Иванова Е. А., Коплик Е. В., Котов А. В., Кравцов А. Н., Мещеряков А. Ф., Перцов С.С., Сотников С. В., Умрюхин А. Е., Умрюхин П. Е. Иммунные звенья системной организации поведения // Успехи физиологических наук. 2011. Т. 42. № 3. С. 81–96.

Sudakov K.V., Ivanova E.A., Koplík E.V., Kotov A.V., Kravcov A.N., Meshherjakov A.F., Percov S.S., Sotnikov S. V., Umrjuhin A.E., Umrjuhin P.E. Immunnye zven'ja sistemnoj organizacii povedeniya // Uspehi fiziologicheskikh nauk. 2011. T. 42. № 3. S. 81–96.

7. Attanasio A., Rager K., Gupta D. Ontogeny of circadian rhythmicity for melatonin, serotonin, and N-acetylserotonin in humans // J. Pineal Res. 1986. Vol. 3. P. 251–256.

8. Bender I. B. Pulpal pain diagnosis—a review // J. Endod. 2000. Vol. 26. P. 175–179.

9. Ertekin C., Secil Y., Yuceyar N. et al. Oropharyngeal dysphagia in polymyositis/dermatomyositis // Clin Neurol Neurosurg. 2004. Vol. 107. P. 32–37.

10. He W., Qu T., Yu Q. et al. LPS induces IL-8 expression through TLR4, MyD88, NF-κB and MAPK pathways in human dental pulp stem cells // International Endodontic Journal. 2013. Vol. 46. №2. P. 128–136.

11. He H., Liu Q., Huang F. et al. Effect of melatonin on proliferation and differentiation of human dental pulp cells // ESPE. 2016. 86. RFC15.5.

12. Hirao K., Yumoto H., Takahashi K. et al. Roles of TLR2, TLR4, NOD2, and NOD1 in pulp fibroblasts // Journal of Dental Research. 2009. Vol. 88. №8. P. 762–767.

13. Li M. et al. A novel cyclohexene derivative, ethyl (6R)-6-[N-(2-Chloro-4-fluorophenyl)sulfamoyl]cyclohex-1-ene-1-carboxylate (TAK-242), selectively inhibits toll-like receptor 4-mediated cytokine production through suppression of intracellular signaling // Mol Pharmacol. 2006. Vol. 69(4). P. 1288–1295.

14. Karasek M. Does melatonin play a role in aging processes? // J. Physiol. Pharmacol. 2007. Vol. 58. P. 105–113.

15. Kawai T., Akira S. Regulation of innate immune signalling pathways by the tripartite motif (TRIM) family proteins // EMBO Molecular Medicine. 2011. Vol. 3. №9. P. 513–527.

16. Nduhirabandi F., Lamont K., Albertyn Z., Opie L.H., Lecour S. Role of toll-like receptor 4 in melatonin-induced cardioprotection // J Pineal Res. 2016. Vol. 60 (1). P. 39–47.

17. Shino H., Hasuike A., Arai Y. et al. Melatonin enhances vertical bone augmentation in rat calvaria secluded spaces // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016. Vol. 21. P. 122–126.

18. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation // Cell. 2010. Vol. 140. №6. P. 805–820.

19. Tamura H., Nakamura Y., Terron M. P. et al. Melatonin and pregnancy in the human // Reprod. Toxicol. 2008. Vol. 25. P. 291–303.

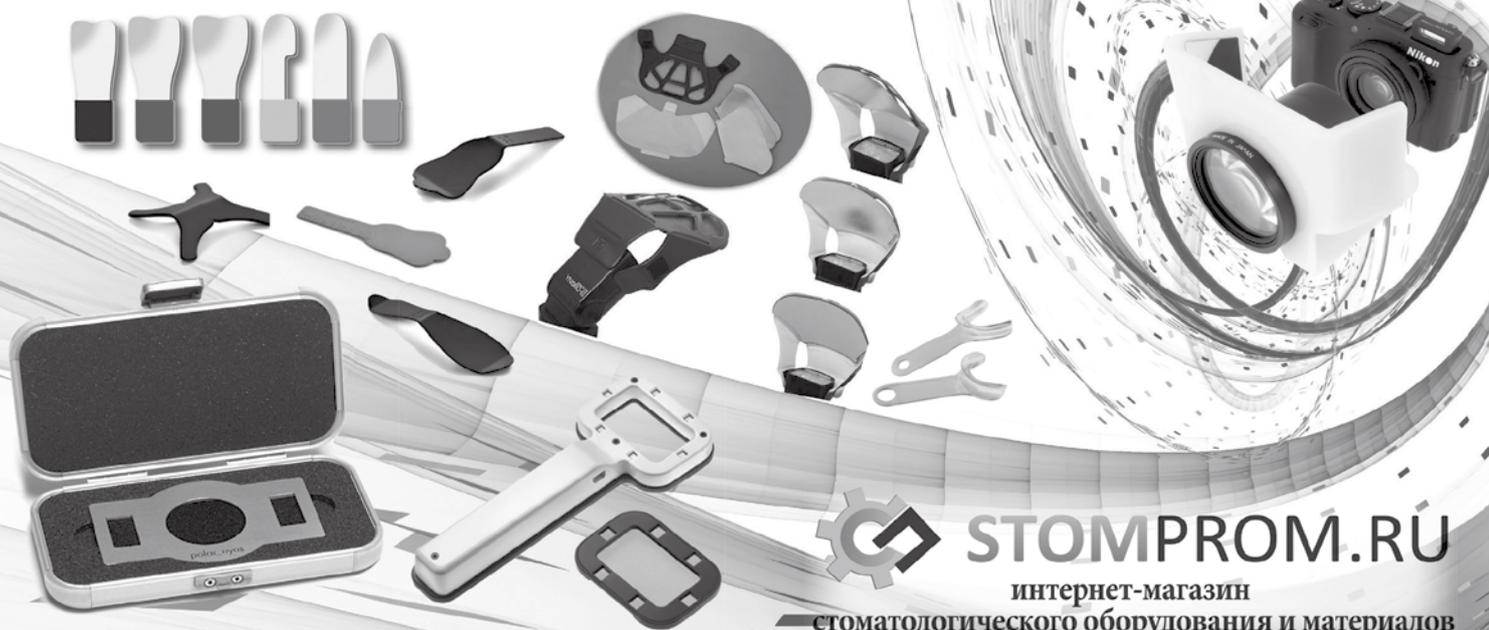
20. Wong M., Ziring D., Korin Y. et al. TNF-alpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions // Clin. Immunol. 2008. Vol. 126. P. 121–136.

21. Xia M. Z., Liang Y. L., Wang H. et al. Melatonin modulates TLR4-mediated inflammatory genes through MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells // J Pineal Res. 2012. Vol. 53 (4). P. 325–334.

## ВСЕ ДЛЯ ДЕНТАЛЬНОЙ ФОТОГРАФИИ

зеркала, контракторы и другие аксессуары в интернет-магазине

тел.: 8 800 200 6131, e-mail: [sale@stomprom.ru](mailto:sale@stomprom.ru), [www.stomprom.ru](http://www.stomprom.ru)



**STOMPROM.RU**

интернет-магазин

стоматологического оборудования и материалов