

Т.В. Мамонтова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев

Украинская медицинская стоматологическая академия,
Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических
основ развития патологии и фармакогенетики, Полтава

Микрофлора ротовой полости как фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы

В обзоре обобщены современные данные о роли пародонтопатогенной микрофлоры в инициации и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Пародонтопатогенная микрофлора является ключевым источником локального и системного хронического воспаления, а также выступает в качестве независимого фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС). Изучение наличия различных видов пародонтопатогенной микрофлоры в кровеносных сосудах при ИБС позволило прийти к выводу, что уровень выявления их ДНК достигает 100% в образцах тканей атеросклеротических бляшек коронарных артерий. Рассмотрены основные механизмы, инициированные воздействием постоянно персистирующей оральной микробиоты на пути развития атеросклероза: прямой — проникновение бактерий с кровотоком в клетки эндотелия сосудов; и/или опосредованный — стимулирование бактерий к продукции медиаторов с атерогенным и провоспалительным системными эффектами. Оба пути вызывают развитие основных проявлений атеросклероза, таких как эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, агрегация тромбоцитов и формирование атероматозных бляшек. Обсуждаются современные подходы к профилактике и лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы с учетом механизмов воздействия бактериальной инфекции на развитие атеросклероза.

Ключевые слова: пародонтопатогенная микрофлора, заболевания зубочелюстной системы, сердечно-сосудистые заболевания, гигиена, антибактериальная терапия.

Современные исследования убедительно свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между состоянием микрофлоры ротовой полости и риском развития патологий с системным воспалительным компонентом, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (Amano A., Inaba H., 2012), сахарный диабет (СД) (Preshaw P.M. et al., 2012), ожирение (Pischon N. et al., 2007) и метаболический синдром (МС) (Marchetti E. et al., 2012). В систематическом обзоре L.L. Humphrey и соавторов (2008) показано, что заболевания периодаonta являются источником хронического воспаления и выступают в качестве независимого фактора риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС). По этой причине во многих странах мира ведутся постоянные поиски общих этиологических и патогенетических факторов развития этих нарушений, что позволит повысить эффективность диагностических и терапевтических стратегий.

В последние годы сложилось представление о том, что бактериальный состав микрофлоры является одним из ведущих пусковых факторов развития и прогрессирования воспалительных заболеваний зубочелюстной системы. Эволюционно формирование постоянной микрофлоры полости рта человека происходило в процессе взаимной адаптации организма и микробов. Взаимосвязанные приспособительные изменения привели к биологическому равновесию, которое является динамическим (Дмитриева Л.А., Крайнова А.Г., 2004). Возможности поддержания

организмом биологического равновесия постоянно нарушаются различными факторами, что приводит к нарастанию количества патогенной микрофлоры.

Микробиологические исследования показали, что воспалительные заболевания полости рта обусловлены воздействием преимущественно смешанных бактериальных и дрожжевых инфекций с более выраженной анаэробной составляющей. В ротовой полости идентифицировано >700 различных видов бактерий (Kazor C.E. et al., 2003), в биопленках и мягком зубном налете, которые формируются на поверхности зубов и в зоне пародонтального кармана, — >400 видов бактерий (Pastor B.J. et al., 2001). При развитии патологического воспалительного процесса количество различных видов пародонтопатогенных бактерий значительно возрастает; так, при апикальном периодоните выявляют ≈200 видов, а при моргинальном периодоните — >500.

В различных сайтах интактных тканей ротовой полости выявляют представителей ≥8 бактериальных таксономических отделов (таблица) (Parahitayawa N.B. et al., 2009). В ротовой полости отдел Firmicutes представлен наиболее многочисленно бактериями рода *Streptococcus* (40–65%) и менее — бактериями родов *Abiotrophia*, *Dialister*, *Selenomonas* и *Solobacterium* (Aas J.A. et al., 2005). Менее обильно представлены отделы *Leptotrichia* и *Fusobacteria*, еще менее — отделы *Actinobacteria*, *Synergistes* и *Bacteroidetes*. Остаются неоднозначными данные по диссеминации

в ротовой полости бактерий таких отделов, как *Spirochaetes*, и недавно описанных отделов *Obsidian Pool* и *TM7*, что, безусловно, требует дальнейших исследований (Pastor B.J. et al., 2001).

К числу наиболее часто выявляемых в ротовой полости пародонтопатогенов относят 3 микроаэрофильных (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*) и 7 анаэробных видов (*Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium*, *Spirochetes*) (Feng Z., Weiberg A., 2000).

Говоря о состоянии микрофлоры ротовой полости, нельзя не упомянуть о концепции, предложенной S.S. Socransky и соавторами (Socransky S.S., Haffajee A.D., 1992; Socransky S.S. et al., 1994). Согласно многочисленным работам, положенным в основу данной концепции, переход от здорового состояния к развитию клинических проявлений зубочелюстных заболеваний сопровождается последовательным изменением микрофлоры: от факультативных и ферментативных грампозитивных видов бактерий до анаэробных и протеолитических грамнегативных. Авторы разделили бактерии на 5 различных цветовых кластеров в зависимости от степени выраженности влияния на развитие заболеваний: «зеленый», «желтый», «пурпурный», «красный» и «оранжевый». Так, наличие бактерий «зеленого» (к которому относят различные виды *Capnocytophaga* — *C. ochracea*, *C. gingivalis*, *C. sputigena*; *Campylobacter concisus*, *Eu-*

Таблица	Основные бактерии, персистирующие в ротовой полости
Отдел	Род
<i>Firmicutes</i>	<i>Abiotrophia</i> <i>Anaerococcus</i> <i>Anaeroglobus</i> <i>Bulleidia</i> <i>Butyrivibrio</i> <i>Catonna</i> <i>Centipeda</i> <i>Dialister</i> <i>Eubacterium</i> <i>Filifactor</i> <i>Gemella</i> <i>Granulicatella</i> <i>Johnsonella</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Megasphaera</i> <i>Micromonas</i> <i>Mogibacterium</i> <i>Paenibacillus</i> <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Schwartzia</i> <i>Selenomonas</i> <i>Solobacterium</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Veillonella</i>
<i>Fusobacteria</i>	<i>Leptotrichia</i> <i>Fusobacterium</i>
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinobaculum</i> <i>Actinomyces</i> <i>Atopobium</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Rothia</i>
<i>Synergistes</i>	<i>Synergistes</i>
<i>Spirochaetes</i>	<i>Treponema</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Kingella</i> <i>Lautropia</i> <i>Neisseria</i> <i>Haemophilus</i> <i>Desulfovibulus</i> <i>Cardiobacterium</i> <i>Campylobacter</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Capnocytophaga</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Tannerella</i> <i>Prevotella</i> <i>Bacteroides</i>
TM7	TM7-клон

bacteria nodatum и *Streptococcus constellatus*) и «желтого» (включает несколько видов *Streptococcus* — *S. sanguis*, *S. oralis*, *S. intermedium*, *S. gordonii* и *S. mitis*) кластеров авторы не соотносят с развитием периодонтальных заболеваний. В то же время наличие «пурпурного» кластера (*Veillonella parvula*, *Actinomyces odontolyticus*, *Selenomonas noxia*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces viscosus*) связывают с развитием кровоточивости десен, которая выявляется при пальпации или зондировании. Авторы установили родственность последнего кластера с «оранжевым» и «красным» кластерами и отметили, что появление на поверхности зубов бактериальных колоний первых трех кластеров является предвестником колонизации бактериями «оранжевого» или «красного» кластеров. Появление «оранжевого» (включает подвиды *Fusobacterium periodonticum*, *Prevotella intermedia*, *P. nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *C. rectus*, *C. gracilis*, *C. showae*, *Eubacterium nodatum* и *S. constellatus*) и «крас-

ного» (3 близкородственных вида *T. forsythensis*, *P. gingivalis* и *T. denticola*) кластеров тесно связано с выраженным признаками развития клинической картины поражения периодонта, а именно с увеличением глубины и кровоточивости образующихся пародонтальных карманов. Позднее было установлено, что вид *Actinomyces actinomyces* не относится ни к одному из кластеров, он определяется лишь только при агрессивном (ювенильном) периодоните. Таким образом, авторы данной концепции показывают, что наиболее яркие клинические проявления воспалительных зубочелюстных заболеваний обусловлены появлением пародонтопатогенных бактерий последних двух кластеров.

В изучении проблемы возникновения взаимосвязей пародонтопатогенной микрофлоры полости рта и развития системных воспалительных заболеваний важное место отводится рассмотрению путей попадания и распространения данных бактерий в организме. Среди исследованного этого направления доминируют работы, уделяющие основное внимание роли микрофлоры полости рта в качестве ведущего момента, обуславливающего возникновение патологических изменений в пародонте. Отмечают, что при условии агрессивного локального воздействия различных микроорганизмов в области зубодесневого соединения происходит дальнейшая дегенерация эпителия и поражение нижерасположенных тканей и сосудов, что делает их более восприимчивыми к проникновению пародонтопатогенных бактерий (Шинкевич В.И., Кайдашев И.П., 2012). По данным ряда авторов, наличие в ротовой полости участка пораженного эпителия размером 8–20 мм² у больных со средним течением периодонита способствует ускоренному прямому попаданию бактерий в кровоток уже во время приема пищи или чистки зубов (Кипане D.F. et al., 2005).

Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о том, что распространение эндодонтической и периодонтальной инфекции, а также последующее воздействие на степень выраженности бактериемии, напрямую ассоциировано с проведением некоторых традиционных лечебных стоматологических процедур, таких как удаление зуба, эндодонтическое лечение, периодонтальная хирургия и удаление зубных отложений (Forner L. et al., 2006; Roberts G.J. et al., 2006; Tomas I. et al., 2007). Показано, что в полученным биоптате тканей вследствие проведения различных хирургических процедур (удаление зуба, хирургическое вмешательство на третьем коренном зубе, эндодонтическое лечение и билатеральная тонзилэктомия) отмечалась повышенная бактериальная обсемененность. Бактериемия выявлена у 100% пациентов после удаления зуба, у 70% — вследствие удаления зубного камня, у 55% — после оперирования третьего коренного зуба, у 20% — после эндодонтического лечения и у 55% — после билатеральной тонзилэктомии (Heimadahl A. et al., 1990). При этом наи-

более часто выявляли анаэробную микрофлору. В работе G.J. Roberts и соавторы (2006) сообщают, что при стоматологическом лечении 735 детей с обширным разрушением зубов еще до начала проведения терапии детектируемую бактериемию выявляли у 9% детей. Более того, различные гигиенические и консервативные процедуры, включая чистку зубов, способствовали увеличению бактериемии от 17 до 40% среди детей. Анестезия и хирургические процедуры способствовали повышению частоты распространения бактериемии от 15 до 97% случаев.

В опубликованной ранее работе G.J. Debelian и соавторов (1998) с помощью фенотипических и генетических методов исследовали микроорганизмы, попадающие в кровоток из корневого канала во время и после эндодонтического лечения. Образцы микроорганизмов получали из корневого канала от 26 пациентов с бессимптомным апикальным периодонитом однокорневых зубов. Образцы крови получали во время и через 10 мин после эндодонтической терапии. Во всех корневых каналах содержались анаэробные бактерии. В первой группе, где в корневых каналах применяли стоматологический инструмент на уровне выше 2 мм апикального отверстия корня зуба, выявлены в крови *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* и *Saccharomyces cerevisiae*. Во второй группе, где инструмент доходил до верхушки внутреннего корневого канала, из крови были выделены *P. intermedia*, *Actinomyces israelii*, *Streptococcus intermedius* и *Streptococcus sanguis*.

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что пародонтопатогенная микрофлора является ключевым этиологическим фактором развития воспалительных заболеваний зубочелюстной системы. Распространение пародонтопатогенной микрофлоры может происходить с током крови повсеместно как вследствие нарушения целостности и повышения проницаемости эпителия, так и вследствие проведения различных стоматологических процедур, проходя путь от места колонизации в ротовой полости и достигая сердца, легких, периферической кровеносной сети и других органов.

В патогенезе зубочелюстных заболеваний важная роль отводится хроническим воспалительным процессам (Moutsopoulos N.M., Madianos P.N., 2006). Воспалительный процесс представляет собой комплекс иммунологических, микроциркуляторных, гематологических и соединительнотканых реакций на повреждение. При этом пусковым механизмом воспалительной реакции является именно повреждение клеток и микрососудов. Вирулентность бактерий может выражаться в прямом токсическом воздействии, вызывающем воспаление и деструкцию, а также опосредованно, например, путем стимуляции иммунопатологических деструктивных реакций. Бактерии, персистирующие в избыточном количестве в биопленах, мягким зубным налетом на поверх-

ности зубов и в пародонтальных карманах, вырабатывают ряд токсических веществ: липополисахаридный (ЛПС)-эндотоксин, аммоний, сульфид водорода, индол или карбоксильную кислоту, а также бутират и пропионат, гидролитические и протеолитические ферменты. Важным фактором вирулентности грамотрицательных бактерий является ЛПС-эндотоксин, находящийся на внешней мембране бактерий. Наибольшее количество эндотоксина локализовано в свободном сублингвальном налете и на поверхностях корневого цемента. Влияние ЛПС-ряда бактерий связывают как с нарушением микроциркуляции, так и со снижением синтеза коллагена соединительной ткани десны.

Бактерии, внедряющиеся в ткани, запускают каскад иммунологических процессов, поражая клетки, выделяя токсины и продукты метаболизма. Инвазия бактерий в глубокие слои тканей приводит к активации реакций врожденного иммунитета через стимуляцию образраспознающих рецепторов — Toll-подобных рецепторов (TLR)-2, -4, которые способны выявлять и связывать структурные компоненты (ЛПС, пептидогликаны, липопротеины) родственных групп микроорганизмов (Теблоева Л.М. и др., 2012). Бактериальный ЛПС обычно распознается TLR-4, но у *P. gingivalis* из-за структурной конформации распознавание происходит через TLR-2. Активация TLR эпителиальных клеток, макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов в тканях ротовой полости приводит к повышению синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, фактор некроза опухоли (ФНО)- α), что вызывает воспаление и инфильтрацию иммунных клеток (Островська Л.Й. та співавт., 2003). Так, активированные эпителиальные клетки зубодесневой борозды запускают ряд реакций: синтез провоспалительного цитокина (ИЛ-8), хемоаттрактанта нейтрофилов; продукцию матриксных металлопротеиназ, которые непосредственно разрушают ткани пародонта и стимулируют эндотелиальные клетки кровеносных сосудов, что приводит к повышенной адгезии моноцитов. Инфильтрующие клетки, например Т-клетки памяти, также вырабатывают цитокины и усиливают воспалительную реакцию, результатом которой становится разрушение соединительной ткани. Следовательно, колонизация бактериальной микрофлоры в сублингвальных сайтах ротовой полости в высшей степени способствует нарушению защитных иммунных механизмов, поражению и деструкции тканей, а также активации и prolongированнию иммунодеструктивных процессов.

Анализируя современные данные можно прийти к выводу, что при изменениях в составе микрофлоры ротовой полости наблюдаются разнообразные сдвиги в состоянии общей реактивности организма. Последние проявляются комплексом явлений, выражющихся в снижении уровня общей иммунологической реактивности организма, в повышении степени клеточного и гуморального зве-

ниев иммунитета, в угнетении функционального состояния системы соединительной ткани. Происходящие изменения вызывают сдвиги и в других органах и тканях целостного организма, которые становятся в той или иной степени подверженными данным изменениям. Другими словами, в организме существует своеобразный «замкнутый патологический круг» между состоянием органов ротовой полости и изменениями в различных органах и системах организма. Данные факты позволяют по-новому рассматривать этиологическую роль пародонтопатогенной микрофлоры в развитии системных воспалительных заболеваний. Поэтому весьма актуальным в плане изучения проблемы зубочелюстных заболеваний является установление взаимосвязи между состоянием микрофлоры полости рта и развитием системных воспалительных заболеваний.

Влияние микрофлоры полости рта на развитие ССЗ

В развитии ССЗ, таких как ИБС, инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия, артериальная гипертензия (АГ), заболевания периферических артерий и инсульт, ключевую роль играет целый комплекс многочисленных факторов, среди которых одним из ведущих является хроническая инфекция и воспаление (Кайдашев И.П., 2012). Поскольку при различных воспалительных заболеваниях в ротовой полости выявляют в избыточном количестве пародонтопатогенную микрофлору, правомерно предположить, что при заболеваниях зубочелюстной системы, патогенетические механизмы которых содержат выраженные иммунологические компоненты, в свою очередь, наблюдаются изменения в органах или тканях сердечно-сосудистой системы.

Исследования показали исключительно высокую частоту периодонтита умеренного или тяжелого течения, доходящую до 91% общего числа обследованных лиц, при АГ (Geerts S.O. et al., 2004). Имеются сообщения о высокой частоте изменений в околосубъектных тканях (25–90%), а также влиянии различных стадий хронического периодонтита на последующее повышение развития ССЗ (Beck J. et al., 1996). Данные метаанализа выявили зависимость между заболеваниями периодонта и дальнейшим повышением риска развития ИБС у лиц в возрасте старше 65 лет (Janket S.J. et al., 2003).

Среди работ, посвященных изучению состояния различных органов и тканей сердечно-сосудистой системы при развитии воспалительных заболеваний зубочелюстной системы, больше всего исследований, посвященных изменениям при атеросклерозе. Это обусловлено наличием общих факторов риска как для атерогенеза, так и для периодонтита: курение, употребление алкоголя, СД и ожирение. Вместе с тем атеросклероз является наиболее частой причиной поражения коронарных артерий. В остальных случаях

причиной закупорки или стеноза артерий является тромбоэмболия коронарных артерий, сужение их устья при заболеваниях аорты, артериит, сужение артерий вследствие их кальцификации и т.д. Имеются указания, что среди 9 новых основных факторов риска коронарных событий при ИБС присутствуют заболевания периондonta, что требует дальнейшего формирования доказательной базы (Helfand M. et al., 2009).

Согласно современным данным, постоянно персистирующая оральная микрофлора может вызывать развитие атеросклероза двумя путями: прямым — бактерии через кровоток проникают в эндотелий сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию, воспаление и атеросклероз (Haraszthy V.I. et al., 2000), и/или опосредованным — через стимулирование продукции медиаторов с атерогенным и провоспалительным системными эффектами (Loos B.G. et al., 2000).

Безусловный интерес представляют данные, подтверждающие наличие бактериальной микрофлоры полости рта в крови и атероматозных бляшках кровеносных сосудов. Исследуя ДНК пародонтопатогенной флоры в образцах бляшек сонной артерии пациентов с атеромой сонной артерии определено *T. forsythensis* в 79% образцов, *F. nucleatum* — у 63% образцов, *P. intermedia* — в 53% образцов, *P. gingivalis* — у 37% образцов и *A. actinomycetemcomitans* — у 5% образцов (Cairo F. et al., 2004). Большое количество пародонтопатогенной микрофлоры (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *T. denticola*) выявлено в образцах аневризмы аорты и сердечного клапана (Nakano K. et al., 2009). Бактерии ротовой полости довольно часто определяют вдоль разветвлений артерий, где зачастую выявляются атероскллеротические повреждения. Так, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* и *T. forsythia* в большинстве случаев определяются в коронарных артериях, но не во внутренних грудных артериях (Pucar A. et al., 2007). Эти данные согласуются с результатами P.J. Ford и соавторов (2005), которые в образцах сонной артерии после эндартерэктомии методом ПЦР в реальном времени выявляли наличие *P. gingivalis* в 100% случаев, *F. nucleatum* — в 84%, *T. forsythia* — в 48%, *Chlamydia pneumoniae* — в 30%, *Helicobacter pylori* и *Haemophilus influenzae* — в 4% образцов артерий каждой инфекции соответственно. Более того, одновременно выявляется два или более видов пародонтопатогенных бактерий среди 64% образцов атероскллеротических бляшек сонной артерии пациентов с ИБС на фоне заболеваний периодонта (Gatti-Jardim E. Jr. et al., 2009). В проведенных нами исследованиях выявлено, что ДНК пародонтопатогенной микрофлоры определяется в 83,9% образцов тканей атероскллеротических бляшек коронарных артерий пациентов с ИБС. Наиболее часто в атероскллеротических бляшках обнаруживаются *P. gingivalis* (64,5%), *T. denticola* (41,9%),

A. actinomycetemcomitans (32,3%), реже *B. forsythus* (12,9%) и *P. intermedia* (6,5%). Следует отметить, что в тканях атеросклеротической бляшки одного индивидуума выявлено одновременно наличие двух микроорганизмов в 51,6% случаев, трех — в 22,6% случаев. Наиболее часто отмечали микробные ассоциации между *P. gingivalis*, *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans* (Skochko O.V. et al., 2011; 2012). У пациентов с болезнью Бергера (облитерирующий тромбангит), которая характеризуется воспалительными изменениями в мелких и средних сосудах конечностей, выявлено не только высокие титры IgG против *T. denticola*, *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* в крови, но и ДНК этих бактерий в тканях закупоренных артерий (Nakano K. et al., 2009). Следовательно, вышеуказанные данные ясно доказывают непосредственное наличие пародонтопатогенов в атеросклеротических бляшках кровеносных сосудов и крови. Однако остается до конца не выясненным, являются ли наличие пародонтопатогенной микрофлоры при атеросклеротических повреждениях фактором, непосредственно инициирующим развитие атеросклероза, либо фактором, оказывающим опосредованное действие, усугубляющим патогенез заболевания.

Недавние исследования указывают на прямое воздействие бактерий на эндотелиальные клетки кровеносных сосудов. Установлено, что инвазировавшиеся бактерии *P. gingivalis* проявляют способность индуцировать их поглощение макрофагами и стимулировать образование пенистых клеток в присутствии липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) *in vitro* (Giacoppi M.B. et al., 2004). Более того, некоторые виды бактерий *P. gingivalis*, *P. intermedia* (Dorn B.R. et al., 1999) и *S. mutans* (Abrahanes J. et al., 2009) могут проникать и персистировать внутри эндотелиальных клеток аорты *in vitro*. При этом, как показали исследования, *P. gingivalis* проявляет способность к внутриклеточному размножению внутри автофагосомы. Свойство *P. gingivalis*, также как и других пародонтопатогенных бактерий, к внутриклеточному персистированию может инициировать развитие вторичной хронической инфекции, что, в свою очередь, ведет к дальнейшему усугублению атеросклероза.

Инфицирование эндотелиальных клеток бактериями может вызывать развитие эндотелиальной дисфункции, одного из основных проявлений атеросклероза. Проявления эндотелиальной дисфункции характеризуются повышением прокоагулянтных свойств, адгезии мононуклеарных клеток, повышением экспрессии клеточных молекул адгезии, провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-6, ИЛ-8 и макрофагальный хемотаксический протеин-1). Как показали исследования, *P. gingivalis* может как индуцировать все вышеуказанные изменения, так и стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток, что ведет к повреждению и ухудшению вазомоторной активности эндотелиальных клеток (Roth G.A. et al., 2007a). Проявление

провоспалительных и проатерогенных свойств *P. gingivalis* связывают со способностью бактерий к инвазии. Данные свойства подтверждены на мутантной форме *P. gingivalis* — DPG3, характеризующейся отсутствием фимбрий или ворсинок общего типа (обеспечивают у грамнегативных бактерий трофическую, водно-солевой обмен и прикрепление к клеткам человека), которая оказалась неспособной индуцировать данные эффекты в эндотелиальных клетках (Roth G.A. et al., 2007b). Бактериальная инвазия в клетки организма-хозяина может приводить к апоптозу, так *P. gingivalis* в высокой концентрации, в отличие от DPG3, может индуцировать апоптическую гибель эндотелиальных клеток (Roth G.A. et al., 2007a). Апоптоз, индуцированный лейкотоксином *A. actinomycetemcomitans*, вызывает активацию эндогенного нуклеаз, что ведет к повышению перестроек в хромосомной ДНК клеток и позволяет уклониться от реагирования иммунной системы человека (Mangani D.F. et al., 1991). Следовательно, проникновение бактерий в эндотелиальные клетки может приводить к уменьшению выраженности противовоспалительных и антиатерогенных свойств этих клеток, способствуя дальнейшему развитию эндотелиальной дисфункции.

Важным аспектом влияния пародонтопатогенных бактерий на кровеносные сосуды является их способность реагировать и взаимодействовать с тромбоцитами крови, которые участвуют в поддержании гемостаза и иммунного ответа. Активация бактериями тромбоцитов может вызывать формирование локальных тромбов, истощение тромбоцитов, стимулировать секрецию клетками провоспалительных цитокинов и медиаторов, что значительно усугубляет атеросклероз. В исследованиях установлено, что многие виды *Streptococci*, особенно *S. viridans*, *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *S. mutans* и *S. mitis*, могут индуцировать адгезию и агрегацию тромбоцитов *in vitro* (Kerrigan S.W., Cox D., 2010), что может приводить к дальнейшему формированию тромбоэмболов сосудов. Данный процесс является мультифакторальным и проходит при участии многих поверхностных клеточных белков, которые распознают большинство бактериальных антигенов и индуцируют развитие иммунного ответа. Детерминантами вирулентности у бактерий являются структуры, обеспечивающие их успешное прилипание к эндотелию сосудов, пенетрацию, рост, подавление защиты хозяина, а также повреждение тканей. Так, бактериальные антигены могут быть представлены как растворимыми продуктами клетки (например токсины), так и структурными антигенами, которые являются частью бактериальной клетки (например ЛПС). В процессе агрегации тромбоцитов участвуют поверхностные бактериальные антигены, такие как белок, ассоциированный с агрегацией тромбоцитов (platelet aggregation associated protein (PAAP)) бактерий у *S. sanguinis*, обогащенные серином гликопротеины (serine rich glycoproteins),

а именно SrpA и GspB/Hsa у *S. sanguinis* и *S. gordonii*, соответственно, поверхностные белки, такие как SspA и SspB у *S. gordonii*, а также гликозилтрансферазы у *Streptococcus mutans*.

В развитии и прогрессировании атеросклероза важную роль играют процессы системного воспаления. Эпидемиологические исследования показали, что риск развития ССЗ напрямую зависит от повышения уровня цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), белков острой фазы (C-реактивного белка (СРБ) и фибриногена) и ЛПНП (Ridker P.M. et al., 2002). Установлено, что у пациентов с периодонтитом также наблюдается в крови высокий уровень белков острой фазы воспаления (СРБ и гаптоглобин) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α) (Chen Y.H. et al., 2005; Loos B.G., 2005). Вместе с тем, сообщаются данные о способности эндотелиальных клеток при индукции воспалительных процессов запускать локальный синтез СРБ в ротовой полости, что также может способствовать поддержанию высокой воспалительной реактивности (Lu Q., Jin L., 2010).

Важной является зависимость развития атеросклероза от способности пародонтопатогенной микрофлоры продуцировать различные эндотоксины, которые, попадая в системный кровоток, стимулируют выработку провоспалительных факторов (ФНО- α , ИЛ-1 β , простагландин-2). Данное положение подтверждается исследованиях, где показано, что продуцируемый *P. gingivalis* ЛПС стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, способствуя активации фагоцитов и формированию пенистых клеток (Nakajima T. et al., 2010). Вместе с тем известны данные, свидетельствующие о способности *P. gingivalis* связывать ЛПНП через специфические протеины, формируя агрегат, который вызывает образование пенистых клеток. Более того, СРБ также способствует развитию атеросклероза как путем повышения экспрессии молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках артерий, индукции поступления моноцитов в артериальную стенку, так и стимуляции поглощения макрофагами ЛПНП и формирования пенистых клеток (Ridker P.M. et al., 2002). Показано, что у пациентов с периодонтитом отмечается тесная взаимосвязь между высоким уровнем в крови ФНО- α и фибриногена и повышением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии, которые являются маркерами атеросклероза сонной артерии (Skoog T. et al., 2002). Сообщаются данные о выявлении у пациентов с периодонтитом высокого уровня провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления (ИЛ-6, СРБ, гаптоглобин и лейкоцитоз), дислипидемии, эндотелиальной дисфункции брахиальную артерии (Amar S. et al., 2003). Эти, пока еще, немногочисленные данные свидетельствуют об участии пародонтопатогенных бактерий в иницииации системного воспаления, которое может быть одним из факторов дальнейшего развития и прогрессии атеросклероза.

В настоящее время продолжается активный поиск эффективных профилактических и терапевтических средств и методов, направленных на предотвращение и устранение персистирования пародонтопатогенной микрофлоры в ротовой полости как одного из важных этиопатогенетических факторов развития и прогрессирования ССЗ. Необходимо отметить недостаточное количество эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований в данном направлении.

В профилактике зубочелюстных заболеваний немаловажную роль играет рациональная индивидуальная и профессиональная гигиена ротовой полости. Безусловно, что эффективное поддержание личной гигиены способствует не только сохранению достаточной функциональности органов ротовой полости, но, что и еще более важно, снижению риска развития локальной и системной инфекции. Хотя сегодня убедительно доказана эффективность регулярной контролируемой двухразовой ежедневной чистки зубов с целью предотвращения появления пародонтопатогенной микрофлоры и зубного налета, но для большинства людей даже поддержание этого уровня гигиены является трудновыполнимым по ряду причин (Bratthall D. et al., 1996). В исследовании показано, что использование зубной нити (флосса) в качестве средства ежедневной личной гигиены ротовой полости способствует полному устраниению бактериемии у пациентов. Однако у ≈86% этих же пациентов после отмены использования зубной нити бактериому выявляли уже в 1–4-й день. Неудовлетворительное состояние микрофлоры полости рта часто связывают не только с нерегулярностью ухода, но и с неумением правильно чистить зубы. В проведенных в Великобритании исследованиях выявлено, что 74% взрослого населения чистят зубы дважды в течение дня, к тому же у 72% 25–34-летних людей выявляют видимый зубной налет на 30% зубов, а у >65-летних — на 44% зубов (Morris A.J. et al., 2001).

Важное место среди исследований принадлежит эпидемиологическим работам, раскрывающим взаимосвязь между поддержанием необходимой гигиены ротовой полости и риском развития ССЗ. В немногочисленных работах последнего времени до сих пор нет однозначной, четкой позиции по этому вопросу, поскольку данные разделяются на две категории: одни подтверждают позитивное воздействие гигиены на предотвращение развития ССЗ, а другие — отрицают.

Наиболее широкомасштабным эпидемиологическим исследованием, подтверждающим взаимосвязь между неудовлетворительной гигиеной полости рта и развитием ССЗ, является национальное популяционное исследование, включающее 11 869 мужчин и женщин жителей Шотландии (de Oliveira C. et al., 2010). Авторы показали, что среди обследованных у 555 на протяжении 8 лет определяли различные ССЗ, из них у 170 — со смертельным исходом. У 74% данных пациентов диагностировано ИБС. Участни-

ков исследования, сообщивших о неудовлетворительной гигиене полости рта (никогда/либо редко чистили зубы (<2 раз в день)) на 70% повышался риск развития ССЗ, в сравнении с участниками, имевшими высокий уровень гигиены (≥2 раза). Отмечено, что группа с неудовлетворительным уровнем гигиены в основном была представлена людьми пожилого возраста, преимущественно мужчинами, с низким социальным уровнем, с рядом сопутствующих факторов риска: курение, гиподинамия, АГ, СД и ожирение. В группе обследованных людей с низким уровнем гигиены полости рта выявлены высокие показатели СРБ и фибриногена в крови. Следовательно, неудовлетворительная гигиена полости рта ассоциирована с повышением риска развития ССЗ и уровня системного воспаления.

В ранее представленном в США проспективном когортном исследовании, включавшем анализ данных за 1971–1987 гг. среди 9760 пациентов с периодонтитом, у 25% определили высокий риск развития ИБС (Petersen P.E., Yamamoto T., 2005). Более того, недостаточная гигиена полости рта у людей молодого и пожилого возраста с периодонтитом была одной из основных причин повышения риска развития ИБС, смертности и снижения качества жизни. Так, у мужчин в возрасте <50 лет с периодонтитом с максимальным гигиеническим индексом риск развития ИБС повышался в 1,12 раза, а риск смерти — в 3,4 раза, чем у таких людей с минимальным гигиеническим индексом. Относительно существования взаимосвязи между заболеваниями периодонта и риском развития ССЗ авторы пришли к выводу, что хотя данная зависимость слабая и не является закономерной, но только не для людей молодого возраста. Вместе с тем периодонтит и неудовлетворительная гигиена ротовой полости являются более значимыми индикаторами риска развития общей смертности, нежели развития ИБС.

В работе Д.Ю. Крючкова, И.Г. Романенко (2012) установлено, что у больных с генерализованным пародонтитом на фоне МС, в отличие от здоровых людей, отмечаются достоверно более высокие уровни гигиенического, пародонтального индексов и индекса кровоточивости, более глубокие поражения альвеолярных отростков, а также более высокие уровни пр沃 воспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в ротовой жидкости, что может свидетельствовать о взаимосвязи между неудовлетворительной гигиеной ротовой полости и выраженным патологическим изменениями воспалительного характера, ранними признаками деструктивных изменений в пародонте при МС.

В недавнем эпидемиологическом исследовании немецкие ученые оценивали взаимосвязь между уровнем гигиены ротовой полости и развитием острого коронарного синдрома. В работе выявлено, что уровень гигиенических навыков, показателей гигиенических индексов и активность формирования зубного налета как у здоровых людей, так и у пациентов с воспалительными зубочелюстными заболеваниями не оказывают достоверного влияния на развитие острого коронарного синдрома (Ziebolz D. et al., 2012).

Среди различных терапевтических тактик, направленных на борьбу с пародонтопатогенной микрофлорой, особое место отводится антибактериальной терапии. Современные исследования сообщают, что позитивный эффект данной терапии обусловлен преимущественно воздействием либо на маркеры системного воспаления, либо на некоторые маркеры субклинических признаков воспаления, что дает основания предполагать эффективность в предотвращении развития и атеросклероза.

Сегодня рассматриваются гипотезы о том, что короткий курс системного или локального применения антибиотикотерапии в сочетании с механической чисткой зубов может улучшить течение не только стоматологической патологии, но и атеросклероза. Так, антибиотикотерапия доксициклином в субоптимальных дозах (20 мг 2 раза в сутки) оказывает положительное влияние на предотвращение костной деструкции путем подавления активности матриксных металлопротеиназ (Golub L. et al., 1997).

В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в 2003–2004 гг. с участием 1079 пациентов с периодонтитом, оценивали влияние локального (периодонтального) и/или системного (антибиотикотерапия) лечения больных на состояние функции эндотелия и маркеров воспаления. Показано, что у больных местное введение антибиотика миноциклина в пародонтальные карманы и дополнительное проведение профессионального очищения от биопленки на поверхности зубов вызывает улучшение состояния тканей пародонта, снижение растяжения сосудов и повышение их пропускной способности, снижение уровня растворимого Е-селектина, но без изменения уровня СРБ в крови в течение 6 мес, в отличие от пациентов, получающих только профессиональную чистку зубов (Tonetti M.S. et al., 2007). Авторы также установили, что короткий курс интенсивной антибиотикотерапии (<2 мес) больных с периодонтитом вызывает развитие острого системного воспаления и появление эндотелиальной дисфункции, тогда как длительный курс (6 мес) выравнивает клиническую картину и улучшает состояние эндотелия у больных с периодонтитом.

В двух небольших рандомизированных исследованиях изучали влияние локальной и системной терапии пациентов с периодонтитом на состояние маркеров системного воспаления (Ide M. et al., 2003; Yamazaki K. et al., 2005). Дизайн исследований включал оценку маркеров воспаления в динамике на фоне приема короткого курса антибиотиков и периодонтальной терапии с хирургическим вмешательством или без него. Показано, что прием антибиотиков и периодонтальная терапия в течение 3 мес не вызывали достоверных изменений уровней маркеров системного воспаления СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α в крови пациентов с периодонтитом. Напротив, в другом ран-

домизированном контролируемом пилотном исследовании сравнивали эффект стандартной периодонтальной терапии с интенсивной периодонтальной терапией на фоне местного приема антибиотика миноциклина у пациентов с хроническим генерализованным периодонтитом. Установлено, что антибиотикотерапия в течение 2 мес способствовала снижению уровней маркеров системного воспаления СРБ и ИЛ-6, а также общего холестерина и ЛПНП в крови пациентов (D'Aiuto F. et al., 2005).

Таким образом, применение стандартных стоматологических процедур на фоне приема антибиотиков в ряде случаев способно предотвращать активацию маркеров системного воспаления и нормализовать функцию эндотелия. Но вместе с тем Американская ассоциация сердца акцентирует внимание на необходимости соблюдения золотого баланса при выборе между эффективностью антибиотикотерапии и необходимостью учитывать возможное дальнейшее развитие антибиотикорезистентности и побочных эффектов (Lockhart P.B. et al., 2012).

В сущности вопрос способности гигиены и антибиотикотерапии ротовой полости оказывать предотвращающее действие на развитие ССЗ остается одним из наиболее дискуссионных на сегодняшний день (Skochko O.V., Kaidashev I.P., 2012). А следовательно, он требует дальнейших комплексных популяционных и эпидемиологических исследований, учитывающих влияние разнообразных факторов.

В будущем не исключена возможность блокирования развития и распространения пародонтопатогенной микрофлоры как в ротовой полости, так и через сосуды с помощью регулирования активности генетических маркеров. Особого внимания сегодня заслуживает многообещающая и перспективная гипотеза терапевтической направленности, в основе которой лежит возможность регулировать микробиоту ротовой полости путем контролирования экспрессии генов человека через миРНК (miRNA) (Dalmasso G. et al., 2011). К настоящему времени самым распространенным методом инициации РНК интерференции является введение в клетку синтетических молекул siRNA размером 21–22 нн, при этом теоретически можно спроектировать малые интерферирующие РНК (siRNA) к любому интересующему гену и/или miRNA и подавить его экспрессию (Шиловский И.П. и др., 2012). В исследовании путем сравнительной характеристики экспрессии miRNA у мышей с отсутствием микроорганизмов установлено, что дисрегуляция tmti-miRNA-665, наблюдавшаяся при колонизации микроорганизмов, эффективно блокируется путем прямого гибридирования экспрессии гена Abcc3 с спомощью Abcc3 3'-UTR (Dalmasso G. et al., 2011). Поскольку установлено участие miRNA в регуляции метаболизма эндотелия сосудов, то, по мнению авторов, является вполне возможным предположить, что контроль микрофлоры через miRNA сможет регулировать функционирование эндотелия и формирование атеросклеротических бляшек в сосудах (Menghini R. et al., 2009; Burcelin R. et al., 2011).

Таким образом, представленные данные позволяют раскрыть современные взгляды на взаимосвязь между состоянием пародонтопатогенной микрофлоры ротовой полости и развитием ССЗ. Безусловно, что пародонтопатогенная микрофлора играет важную этиологическую роль как в развитии воспалительных заболеваний зубочелюстной системы, так и в инициации и прогрессировании ССЗ. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят раскрыть глубинные механизмы данной взаимосвязи и на более высоком уровне подойти к планированию эффективных профилактических и терапевтических подходов, направленных на предотвращение развития этих патологических состояний.

Список использованной литературы

- Дмитриева Л.А., Крайнова А.Г. (2004) Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта. Пародонтология, 1(30): 8–15.
- Кайдашев И.П. (2012) Роль NF-кБ в функционировании отдельных тканей, развитии и синдромах заболеваний основных систем организма. Журн. НАМН України, 18(2): 186–198.
- Крючков Д.Ю., Романенко И.Г. (2012) Использование препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, в комплексном лечении генерализованного пародонтита больных с метаболическим синдромом. Архів клін. мед., 2: 48–51.
- Острівська Л.Й., Петрушанко Т.О., Кайдашев І.П. (2009) Поліморфізм Asp299Gly гена Toll-подібного рецептора 4 у генезі змін ясен у вагітних. Укр. стоматол. алманах, 6: 17–20.
- Теблоева Л.М., Григорян С.С., Дмитриева Л.А., Гуревич К.Г. (2012) Toll-like рецепторы и их роль в развитии пародонтита. Стоматология для всех, 3: 8–11.
- Шиловский И.П., Мазуров Д.В., Шершакова Н.Н. и др. (2012) Синтетические siRNA эффективно подавляют экспрессию провоспалительного цитокина интерлейкина-4 мыши *in vitro*. Иммунология, 2: 66–70.
- Шинкевич В.И., Кайдашев И.П. (2012) Роль клеточных факторов иммунитета в ремоделировании тканей десны при хроническом генерализованном пародонтите. Стоматология, 1: 23–27.
- Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N. et al. (2005) Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J. Clin. Microbiol.*, 43(11): 5721–5732.
- Abranches J., Zeng L., Bélanger M. et al. (2009) Invasion of human coronary artery endothelial cells by *Streptococcus mutans* OMZ175. *Oral Microbiol. Immunol.*, 24(2): 141–145.
- Amano A., Inaba H. (2012) Cardiovascular diseases and periodontal diseases. *Clin. Calcium*, 22(1): 43–48.
- Amar S., Gokce N., Morgan S. et al. (2003) Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23(7): 1245–1249.
- Beck J., Garcia R., Heiss G. et al. (1996) Periodontal disease and cardiovascular disease. *J. Periodontol.*, 67 (Suppl. 10): 1123–1137.
- Bratthall D., Hänsel-Pettersson G., Sundberg H. et al. (1996) Reasons for the caries decline: what do the experts believe? *Eur. J. Oral Sci.*, 104 (4 Pt. 2): 416–422.
- Burcelin R., Serino M., Chabo C. et al. (2011) Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol.*, 48(4): 257–273.
- Cairo F., Gaeta C., Dorigo W. et al. (2004) Periodontal pathogens in atherosomatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *J. Periodontal Res.*, 39(6): 442–446.
- Chun Y.H., Chun K.R., Olgun D., Wang H.L. (2005) Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *J. Periodontal Res.*, 40(1): 87–95.
- D'Aiuto F., Nibali L., Parkar M. et al. (2005) Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J. Dent. Res.*, 84(3): 269–273.
- Dalmasso G., Nguyen H.T., Yan Y. et al. (2011) Microbiota modulates host gene expression via microRNAs. *PLoS One*, 6(4): e19293.
- de Oliveira C., Watt R., Hamer M. (2010) Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ*, 340: c2451.
- Debelian G.J., Olsen I., Tronstad L. (1998) Anaerobic bacteremia and fungemia in patients undergoing endodontic therapy: an overview. *Ann. Periodontol.*, 3(1): 281–287.
- Dorn B.R., Dunn W.A. Jr., Progulske-Fox A. (1999) Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect. Immun.*, 67(11): 5792–5798.
- Feng Z., Weinberg A. (2000) Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol.*, 40: 50–76.
- Ford P.J., Gemmell E., Hamlet S.M. et al. (2005) Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral Microbiol. Immunol.*, 20(5): 296–302.
- Forner L., Larsen T., Kilian M., Holmstrup P. (2006) Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J. Clin. Periodontol.*, 33(6): 401–407.
- Gaetti-Jardim E. Jr., Marcelino S.L., Feitosa A.C. et al. (2009) Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries. *J. Med. Microbiol.*, 58 (Pt. 12): 1568–1575.
- Geerts S.O., Legrand V., Charpentier J. et al. (2004) Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *J. Periodontol.*, 75(9): 1274–1280.
- Giacona M.B., Papapanou P.N., Lamster I.B. et al. (2004) Porphyromonas gingivalis induces its uptake by human macrophages and promotes foam cell formation *in vitro*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 241(1): 95–101.
- Golub L.M., Lee H.M., Greenwald R.A. et al. (1997) A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm. Res.*, 46(8): 310–319.
- Haraszthy V.I., Zambon J.J., Trevisan M. et al. (2000) Identification of periodontal pathogens in atherosomatous plaques. *J. Periodontol.*, 71(10): 1554–1560.
- Heimdahl A., Hall G., Hedberg M. et al. (1990) Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J. Clin. Microbiol.*, 28(10): 2205–2209.
- Helfand M., Buckley D.I., Freeman M. et al. (2009) Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.*, 151(7): 496–507.
- Humphrey L.L., Fu R., Buckley D.I. et al. (2008) Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.*, 23(12): 2079–2086.
- Ide M., McPartlin D., Coward P.Y. et al. (2003) Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J. Clin. Periodontol.*, 30(4): 334–340.
- Janket S.J., Baird A.E., Chuang S.K., Jones J.A. (2003) Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 95(5): 559–569.

- Kazor C.E., Mitchell P.M., Lee A.M. et al.** (2003) Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J. Clin. Microbiol.*, 41(2): 558–563.
- Kerrigan S.W., Cox D.** (2010) Platelet-bacterial interactions. *Cell Mol. Life Sci.*, 67(4): 513–523.
- Kinane D.F., Riggio M.P., Walker K.F. et al.** (2005) Bacteraemia following periodontal procedures. *J. Clin. Periodontol.*, 32(7): 708–713.
- Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N. et al.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology** (2012) Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 125(20): 2520–2544.
- Loos B.G.** (2005) Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J. Periodontol.*, 76(Suppl. 11): 2106–2115.
- Loos B.G., Craandijk J., Hoek F.J. et al.** (2000) Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J. Periodontol.*, 71(10): 1528–1534.
- Lu Q., Jin L.** (2010) Human gingiva is another site of C-reactive protein formation. *J. Clin. Periodontol.*, 37(9): 789–796.
- Mangan D.F., Taichman N.S., Lally E.T., Wahl S.M.** (1991) Lethal effects of Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxin on human T lymphocytes. *Infect. Immun.*, 59(9): 3267–3272.
- Marchetti E., Monaco A., Procaccini L. et al.** (2012) Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 9(1): 88.
- Menghini R., Casagrande V., Cardellini M. et al.** (2009) MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1. *Circulation*, 120(15): 1524–1532.
- Morris A.J., Steele J., White D.A.** (2001) The oral cleanliness and periodontal health of UK adults in 1998. *Br. Dent. J.*, 191(4): 186–192.
- Moutsopoulos N.M., Madianos P.N.** (2006) Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1088: 251–264.
- Nakajima T., Honda T., Domon H. et al.** (2010) Periodontitis-associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J. Periodontal. Res.*, 45(1): 116–122.
- Nakano K., Nemoto H., Nomura R. et al.** (2009) Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol. Immunol.*, 24(1): 64–68.
- Parahitiyawa N.B., Jin L.J., Leung W.K. et al.** (2009) Microbiology of odontogenic bacteraemia: beyond endocarditis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 22(1): 46–64.
- Paster B.J., Boches S.K., Galvin J.L. et al.** (2001) Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J. Bacteriol.*, 183(12): 3770–3783.
- Petersen P.E., Yamamoto T.** (2005) Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 33(2): 81–92.
- Pischon N., Heng N., Bernimoulin J.P. et al.** (2007) Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J. Dent. Res.*, 86(5): 400–409.
- Preshaw P.M., Alba A.L., Herrera D. et al.** (2012) Periodontitis and diabetes: a two way relationship. *Diabetol.*, 55(1): 21–31.
- Pucar A., Milasin J., Lekovic V. et al.** (2007) Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. *J. Periodontol.*, 78(4): 677–682.
- Ridker P.M., Rifai N., Rose L. et al.** (2002) Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.*, 347(20): 1557–1565.
- Roberts G.J., Jaffray E.C., Spratt D.A. et al.** (2006) Duration, prevalence and intensity of bacteraemia after dental extractions in children. *Heart*, 92(9): 1274–1277.
- Roth G.A., Ankersmit H.J., Brown V.B. et al.** (2007a) Porphyromonas gingivalis infection and cell death in human aortic endothelial cells. *FEMS Microbiol. Lett.*, 272(1): 106–113.
- Roth G.A., Moser B., Roth-Walter F. et al.** (2007b) Infection with a periodontal pathogen increases mononuclear cell adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*, 190(2): 271–281.
- Skochko O.V., Bobrova N.A., Izmaylova O.V., Kaïdashev I.P.** (2011) Role of several periodontopathogenic microorganisms and *tlr4* gene *Asp299Gly* polymorphism in atherosclerosis pathogenesis. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, 5: 83–86.
- Skochko O.V., Kaïdashev I.P.** (2012) Meta-analysis of randomized trials of antimicrobial drugs in the treatment of coronary heart disease. *Lik. Sprava*, 5: 72–86.
- Skochko O.V., Vesnina L.É., Bobrova N.A. et al.** (2012) Quantitative analysis of individual groups of microorganisms, extracted from atherosclerotic lesions in the coronary arteries in patients depending upon *ASP299GLY* polymorphism of *TLR4* gene. *Lik. Sprava*, 3–4: 82–86.
- Skoog T., Dichtl W., Boquist S. et al.** (2002) Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur. Heart J.*, 23(5): 376–383.
- Socransky S.S., Haffajee A.D.** (1992) The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J. Periodontol.*, 63(Suppl. 4): 322–331.
- Socransky S.S., Smith C., Martin L. et al.** (1994) «Checkerboard» DNA-DNA hybridization. *Biotechniques*, 17(4): 788–792.
- Tomás I., Alvarez M., Limeres J. et al.** (2007) Prevalence, duration and aetiology of bacteraemia following dental extractions. *Oral Dis.*, 13(1): 56–62.
- Tonetti M.S., D'AIuto F., Nibali L. et al.** (2007) Treatment of periodontitis and endothelial function. *N. Engl. J. Med.*, 356(9): 911–920.
- Yamazaki K., Honda T., Oda T. et al.** (2005) Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J. Periodontal Res.*, 40(1): 53–58.
- Ziebolz D., Priegnitz A., Hasenfuss G. et al.** (2012) Oral health status of patients with acute coronary syndrome — a case control study. *BMC Oral Health*, 12: 17.
- Мікрофлора ротової порожнини як фактор розвитку захворювань серцево-судинної системи**
- Т.В. Мамонтова, Л.Е. Весніна, І.П. Каїдашев**
- Резюме.** В огляді узагальнено сучасні дані про роль пародонтопатогенної мікрофлори в ініціюванні та розвитку серцево-судинних захворювань. Пародонтопатогенна мікрофлора є ключовим джерелом локального і системного хронічного запалення, а також виступає в ролі незалежного фактора ризику ішемічної хвороби серця (ІХС). Вивчення наявності різних видів пародонтопатогенної мікрофлори у кровоносних судинах при ІХС дозволило дійти висновку, що рівень виявлення їх ДНК сягає до 100% узразах тканин атеросклеротичних бляшок коронарних артерій. Розглянуто основні механізми, ініціовані впливом постійно персистуючої оральної мікробіоти на шляху розвитку атеросклерозу: прямий — проник-
- нення бактерій із кровотоком у клітини ендотелію судин; і/або спосередкований — стимулювання бактерій до продукції медіаторів з атерогенним і прозапальним системними ефектами. Обидва шляхи викликають розвиток основних проявів атеросклерозу, таких як ендотеліальна дисфункція, системне запалення, агрегація тромбocyтів і формування атероматозних бляшок. Обговорюються сучасні підходи до профілактики і лікування захворювань серцево-судинної системи з урахуванням механізмів впливу бактеріальної інфекції на розвиток атеросклерозу.
- Ключові слова:** пародонтопатогенна мікрофлора, захворювання зубощелепної системи, серцево-судинні захворювання, гігієна, антибактеріальна терапія.
- The microflora of the oral cavity as a factor of development of the cardiovascular system diseases**
- T.V. Mamontova, L.E. Vesnina, I.P. Kaïdashev**
- Summary.** The modern data about the role of periodontopathogenic microbiota in initiation and development of cardiovascular system disease have been summarized in the review. The periodontopathogenic microbiota is a key source of a local and systemic chronic inflammation and also acts as an independent risk factor of the coronary heart disease (CHD). Studying the presence of the various types of periodontopathogenic microbiota in blood vessels in CHD allowed to come to a conclusion that the level of their DNA detection reaches 100% in samples of tissues of atherosclerotic plaques of coronary arteries. The main mechanisms, initiated by impact of constantly persistent oral microbiota on the way of the atherosclerosis development: the direct — penetration of bacteria with the blood flow in cells of the endothelium of vessels; and/or mediated — stimulation of bacteria to production of mediators with atherogenic and pro-inflammatory systemic effects, are considered. The both ways are causing the development of the main implications of the atherosclerosis, such as endothelial dysfunction, systemic inflammation, aggregation of thrombocytes and atherosclerosis plaques formation. The modern approaches to the prevention and treatment of cardiovascular system diseases considering the impact of the mechanisms of the bacterial infection on the development of atherosclerosis are discussed.
- Keywords:** periodontopathogenic microbiota, oral diseases, cardiovascular system diseases, hygiene, antibacterial therapy.

Адрес для переписки:

Мамонтова Татьяна Васильевна
36011, Полтава, ул. Тараса Шевченко, 23
Украинская медицинская
стоматологическая академия
E-mail: mamontova-tv@rambler.ru
Получено 17.12.2013