

Тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, пародонтопатогенная микрофлора и полиморфизм 896A/G гена TLR4 — предикторы атеросклеротического поражения у пациентов с ишемической болезнью сердца

Цель работы — изучить у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) основные маркеры воспаления, представительство пародонтопатогенной микрофлоры и полиморфизм Asp299Gly гена TLR4, а также оценить их взаимосвязь с патогенетическими механизмами атеросклеротического повреждения сосудов шеи.

Материалы и методы. В исследование включены 63 человека с ИБС возрастом от 45 до 68 лет. Все пациенты подвергались стандартному обследованию, у них оценивали качество жизни (КЖ), определяли состояние сосудистого русла, концентрацию маркеров воспаления (человеческого тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), интерлейкина (ИЛ) 2 и 6, С-реактивного белка (С-РБ), ДНК пародонтопатогенов в зубодесневой жидкости методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), полиморфизм Asp299Gly гена TLR4 методом ПЦР.

Результаты и обсуждение. Выявлено снижение КЖ пациентов с ИБС преимущественно за счет физического функционирования, а именно пациенты отмечали появление болевых ощущений/дискомфорта, потерю мобильности и усталость, которые лимитировали выполнение физических нагрузок и повседневной работы. Развитие атеросклеротического поражения одного сосудистого бассейна обнаружено в 52 % случаев, двух артериальных бассейнов — 31,7 % случаев. В сосудах обнаружено локализацию атеросклеротической бляшки преимущественно в правой общей сонной артерии — в 44,44 % случаев и в левой общей сонной артерии — 34,92 %. В 4,77 % случаев имел место гемодинамически значимый стеноз сосудов шеи. Зарегистрировано высокий уровень системного воспаления у пациентов с ИБС, о чем свидетельствовали повышение концентрации ТИМП-1 более чем в 2 раза и концентрации С-РБ (у 39,68 % пациентов), что указывало на высокую степень риска развития у них сердечно-сосудистых осложнений. Обнаружено нарушение гигиенического состояния ротовой полости, развитие воспалительного процесса в слизистой оболочке десен и персистенция в зубодесневой жидкости представителей пародонтопатогенной микрофлоры, а именно *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* и *B. forsythus*. Отмечена достоверная зависимость между наличием полиморфизма 896A/G гена TLR4 (rs4986790) и повышенным риском возникновения ИБС. Неблагоприятное течение атеросклеротического поражения сонных сосудов шеи и повышение риска развития ИБС обусловлено наличием аллеля G гена TLR4 у данных пациентов.

Выводы. У больных ИБС зарегистрировано ухудшение КЖ, повышение концентрации маркеров воспаления (ТИМП-1, ИЛ-2 и высокочувствительный С-РБ), персистенция пародонтопатогенной микрофлоры в ротовой полости, взаимосвязь полиморфизма 896A/G гена TLR4 с риском развития заболевания, что следует учитывать при прогнозировании развития атеросклероза и ИБС.

Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца, качество жизни, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, пародонтопатогенная микрофлора, полиморфизм 896A/G гена TLR4.



**О.В. Скочко¹,
Т.В. Мамонтова²,
О.А. Шлыкова²,
М.В. Микитюк²,
Л.Э. Веснина²,
И.П. Кайдашев¹**

¹ Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

² Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Украинской медицинской стоматологической академии, Полтава

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Скочко Ольга Вікторівна
пошукувач кафедри внутрішньої медицини № 3, лікар-кардіолог

36000, м. Полтава, вул. Фрунзе, 39
Тел. (0532) 67-62-69
E-mail: skochko.olga@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
21 вересня 2015 р.

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является актуальной проблемой мировой и национальной медицины [10]. Статистические данные показывают, что в Украине среди лиц трудоспособного возраста ежегодно регистрируются более 500 тыс. случаев первичного заболевания. Значимость проблемы поражения сердца и сосудов характеризует тот факт, что именно распространенность и тяжесть ИБС во многом определяет уровень инвалидизации, качество и продолжительность жизни популяции. Поэтому основные усилия по профилактике и лечению ИБС должны быть направлены на раскрытие патогенетических механизмов развития атеросклеротического поражения сосудов.

Сегодня сложилось представление об атеросклерозе как мультифокальном и динамическом заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. На этапе инициации атеросклеротического процесса важная роль принадлежит повреждению эндотелия и развитию воспаления, которые обусловлены влиянием каскада факторов. Дисфункция эндотелия затрагивает ряд процессов в сосудистой стенке, инициируя нарушение цитоскелета, ослабление межклеточных взаимодействий, адгезию лейкоцитов, регуляцию сосудистого тонуса и активность тромбоцитов, что способствует увеличению атеросклеротической бляшки (АСБ) с последующим развитием стеноза. Воспаление также является важнейшим компонентом этого патологического процесса. Медиаторы воспаления, такие как С-реактивный белок (С-РБ), цитокины (ФНО- α , ИЛ-6) и ферменты системы матриксных металлопротеиназ (ММП), активируют эндотелиальные клетки, повышают сосудистую реактивность, дестабилизируют АСБ, что приводит к прогрессированию острых коронарных событий [1].

Результаты нашей предыдущей работы подтверждают, что наряду с общеизвестными факторами риска (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), нарушение углеводного обмена) у пациентов с ИБС удельный вес воспалительных заболеваний зубочелюстного аппарата составляет 95,2 % [4]. Выдвинуто предположение, что пародонтопатогенная микрофлора может выступать в качестве повреждающего агента, оказывая влияние на формирование и развитие атеросклеротического процесса при ИБС.

Актуальное значение приобретает концепция инициации процессов атерогенеза взаимодействием экзогенных и эндогенных микробных лигандов с Toll-подобными рецепторами (TLRs).

Генетическая изменчивость TLR может определять различия в восприимчивости организмов к бактериям и вирусам, интенсивности воспалительного процесса. Определенное значение в этих событиях принадлежит полиморфизму TLR4 гена, поскольку лица, несущие аллель 299Gly, более восприимчивы к повышенной микробной контаминации тканей коронарных артерий и имеют шанс заболеть ИБС в 2,92 раза чаще ($p < 0,05$), чем лица с аллелем 299Asp [13]. Поэтому раннее выявление и лечение лиц с высоким риском развития атеросклероза является актуальной медико-социальной задачей, решение которой должно привести к снижению сердечно-сосудистых заболеваний и смертности.

Цель работы — изучить у пациентов с ИБС основные маркеры воспаления, представительство пародонтопатогенной микрофлоры и полиморфизм Asp299Gly гена TLR4, а также оценить их взаимосвязь с патогенетическими механизмами атеросклеротического повреждения сосудов шеи.

Материалы и методы

В исследование были включены 63 человека возрастом от 45 до 68 лет, которые страдали ИБС. Средний возраст мужчин ($n = 40$) составил ($53,0 \pm 0,91$) года, средний возраст женщин ($n = 23$) — ($55,87 \pm 1,3$) года. Диагноз ИБС верифицировали по наличию у пациентов стенокардии напряжения I—III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, а также явлений недостаточности кровообращения согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической классификации (NYHA). Критерии включения в исследование: стабильная стенокардия напряжения, СД 2 типа, без приема инъекционных сахароснижающих препаратов. Критерии исключения: наличие в анамнезе инфаркта миокарда, интервенционное вмешательство, злокачественная АГ, хроническая сердечная недостаточность (СН) III—IV ФК, системные заболевания соединительной ткани, онкологические и онкогематологические заболевания, тяжелые инфекционные и хронические воспалительные заболевания, которые требуют регулярной антибиотикотерапии, наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, нарушение ритма сердца по типу мерцательной аритмии. Конечные первичные точки исследования: наступление смертельного исхода вследствие рецидива инфаркта миокарда, проведение реваскуляризирующих коронарных процедур (аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство) или госпитализации вслед-

ствие стенокардии. Исследование проводилось в период с 2012 по 2015 г. на базе 1-й городской клинической больницы г. Полтавы и Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики (НИИ ГИОРПФ). Перед началом исследования все участники подписали информированное согласие, получено одобрение комиссии по биоэтике Украинской медицинской стоматологической академии.

Обследование пациентов включало сбор анамнестических и кардиологических данных. У больных оценивали антропометрические показатели, электрокардиограмму (ЭКГ) и велоэргометрию (ВЭМ). ВЭМ проводили на велоэргометре «Велоэрготест 05» (Украина) по методике ступенчатой возрастающей нагрузки с последующим увеличением мощности каждые 3 мин под контролем ЭКГ и АД. Критериями прекращения ВЭМ были общепринятые клинические или ЭКГ-признаки ишемии миокарда. У пациентов регистрировались показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для оценки качества жизни (КЖ) пациентов использовали методики опроса респондентов: Европейский опросник оценки КЖ EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) [5] и SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey) [15].

С целью определения состояния сосудистого русла всем пациентам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов шеи на аппарате ULTIMA PA, датчиком L5–12/40 в соответствии со стандартными протоколами в В-режиме на трех уровнях сосудистого русла и билатерально в конце диастолы: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на расстоянии 1 см от бифуркации по задней стенке правой и левой общей сонной артерии (ПОСА и ЛОСА соответственно), как более отдаленной от датчика, правой и левой внутренней сонной артерии (ПВСА и ЛВСА). Регистрировали показатели наличия признаков АСБ, толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) сонных артерий. ТКИМ определяли как расстояние между первой и второй эхогенными линиями выделенного участка по методике Р. Pignoli и соавт. Диаметр общей сонной артерии (ОСА) и внутренней сонной артерии (ВСА) оценивали в конце систолы и диастолы как расстояние между ТКИМ. За нормальную считали ТКИМ менее 0,9 мм; ТКИМ ОСА > 1,4 мм оценивалась как АСБ, а в пределах 1–1,3 мм как утолщение ТКИМ (ESH, ESC, 2007). Стандартными критериями для диагностики гемодинамически значимого стеноза является сужение просвета артерии более чем на 50 %.

Изучение воспалительного ответа проводили путем определения концентрации основных биомаркеров — человеческого тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1, eBioscience, Австрия), интерлейкина 2 (ИЛ-2, ЗАО «Вектор-Бест») и интерлейкина 6 (ИЛ-6, ЗАО «Вектор-Бест»), высокочувствительного С-реактивного белка (вчС-РБ, DRG, США) в соответствии с протоколами производителей тест-систем, иммуноферментным методом.

Гигиеническое состояние ротовой полости определяли с помощью гигиенических индексов (ГИ) Федорова–Володкиной (1971) и Green-Vermillion (1964). Для определения состояния тканей пародонта применяли папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс РМА (G. Pama, 1960), индекс кровоточивости десневой борозны (SBI) по Muhlemann и Son.

Для определения ДНК пародонтопатогенов в отделяемом пародонтальных карманов пациентов с ИБС проводили выделение ДНК из равных навесок в асептических условиях лизирующим методом с использованием набора для выделения ДНК из биоптатов «Хеликопол» (НПФ «Литех», Россия) по рекомендуемой производителем методике. Полученный раствор ДНК использовали для дальнейшей количественной оценки биоты в исследуемых образцах, которую проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе ДТ-322 (НПО «ДНК-Технология», Россия) с помощью набора реагентов для обнаружения ДНК методом ПЦР «МультиДент» (ООО НПФ «Гентех», Россия), позволяющего определять микроорганизмы или группы микроорганизмов: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*.

С целью изучения аллелей полиморфного участка Asp299Gly гена Toll-подобного рецептора 4 (rs4986790) выделяли ДНК из венозной крови обследованных. Полиморфный участок ДНК амплифицировали с помощью ПЦР на амплификаторе «Терцик» (НПО «ДНК-Технология», Россия) с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров. Ампликоны подвергали рестрикционному анализу и идентифицировали методом электрофореза в агарозном геле с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете. В группу контроля вошли образцы ДНК 90 практически здоровых людей из базы данных ДНК НИИ ГИОРПФ.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Использо-

вались методи описательной статистики, сопоставление показателей в группах осуществляли методами параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера, тест Манна–Уитни) статистики. Взаимосвязи между показателями в группе оценивали с помощью корреляционного анализа Пирсона (коэффициент корреляции r), Спирмена (коэффициент корреляции R), Кендала (коэффициент корреляции τ). Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Перед началом исследования была проведена оценка клинических проявлений и жалоб у пациентов с ИБС (табл. 1). Среди включенных пациентов преобладала стабильная стенокардия I–II ФК. Стенокардия I ФК обнаружена у 24 человек (38,09%), II ФК – у 33 человек (52,38 %), III ФК – у 6 человек (9,52 %). Так, у этих пациентов при проведении велоэргометрии показатели мощности при стенокардии I ФК в среднем составили ($129,17 \pm 3,25$) Вт, при стенокардии II ФК – ($82,57 \pm 2,03$) Вт, а при стенокардии III ФК – 50 Вт. Хроническая сердечная недостаточность I–II ФК по NYHA выявлена у 44 пациентов (69,84 %): 1 стадия – у 30 человек (47,62 %), 2 стадия – у 14 человек (22,22 %). У пациентов в анамнезе обнаружены АГ ($n = 36$, или 57 %), ожирение ($n = 18$, или 38,08 %) и сахарный диабет (СД) 2 типа ($n = 20$, или 31,8 %).

Наибольшее количество жалоб пациенты предъявляли на умеренную боль в сердце – 74,6 % человек, частоту ангинозных приступов в количестве 1–2 раз – 47,62 %, длительность болевых приступов 7–10 мин – 38,09 %, ощущение одышки и нехватки воздуха испытывали 44,44 и 41,27 % соответственно. Жалобы на головную боль и общую слабость ощущали 84,13 и 55,55 % соответственно.

Анализируя болевые ощущения, отмечено, что в 100 % случаев боль носила приступообразный характер, сжимающую, давящую, иногда жгучую, боль отмечали 84,1 % человек. При анализе провоцирующих боль факторов у пациентов с ИБС они распределились в следующей последовательности: на фоне физической нагрузки боль возникала у 56 больных (88,8 %), на фоне психоэмоционального стресса – у 26 (41,2 %), на фоне статической нагрузки – у 6 (9,5 %), на фоне холодного воздействия – у 6 (9,5 %). Для купирования боли наиболее эффективными способами были: прекращение физической нагрузки/покой – у 95,0 % пациентов, прием

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных пациентов с ИБС

Характеристика	Значение, абс. (%)	
Стенокардия напряжения: ФК		
I класс	24 (38,09)	
II класс	33 (52,38)	
III класс	6 (9,52)	
Сердечная недостаточность по NYHA:	44 (69,84)	
1 стадия	30 (47,62)	
2 стадия	14 (22,22)	
Длительность болевого приступа, мин	3–5	12 (19,04)
	5–7	22 (34,92)
	7–10	29 (46,03)
	0–1	15 (23,81)
Частота ангинозных приступов, кол-во раз	1–2	30 (47,62)
	2–3	17 (26,98)
	3–5	1 (1,59)
	1–2	39 (61,9)
Количество таблеток нитроглицерина	2–3	22 (34,92)
	3–4	1 (1,59)
	1–2	26 (41,27)
Ощущение недостатка воздуха	28 (44,44)	
Одышка	9 (14,28)	
Головокружение	53 (84,13)	
Головная боль	8 (12,7)	
Ощущение онемения ног	35 (55,55)	
Общая слабость	2 (3,17)	
Пастозность ног		

нитроглицерина/изокет-спрея (изосорбида динитрата) – у 92,0 %, сочетанное применение нитроглицерина с валидолом у 9,5 %. Возрастных особенностей купирования стенокардии не выявлено.

Проведенный анализ КЖ пациентов подтвердил наличие проблем, связанных с болевыми ощущениями и/или дискомфортом по опроснику EQ-5D: незначительные проблемы испытывали 68,25 % респондентов, тогда как значительные – 30,16 % (табл. 2).

Болевые ощущения и/или дискомфорт мужчины регистрировали в 2 раза чаще, чем женщины. Большинство пациентов отмечали незначительные проблемы с подвижностью – 98,41 % человек, активностью в повседневной жизни – 73,02 %, беспокойством или депрессией – 60,32 %. Вместе с тем, болевые ощущения, испытываемые пациентами, не привели к снижению показателя самообслуживания. При сравнении параметров КЖ по шкалам опросника SF-36 отмечено, что показатели физического здоровья у пациентов с ИБС все же достоверно ниже, чем у здоровых людей [3]. Обнаружены корреляционные взаимосвязи между клиническими проявлениями ИБС и изменениями КЖ пациентов, а именно тревожное или депрессивное состояние, обусловленное незначительными

Таблиця 2. Показатели качества жизни пациентов с ИБС

Показатель	Практически здоровые люди (n = 2114)	Пациенты с ИБС (n = 63)
Опросник EQ-5D		
Подвижность:	0,31	0,98 ± 0,12
— отсутствие проблемы		1 (1,59 %)
— незначительная проблема		62 (98,41 %)
— значительная проблема		—
Самообслуживание:	0,14	0
— отсутствие проблемы		63 (100,0 %)
— незначительная проблема		—
— значительная проблема		—
Активность в повседневной жизни:	0,34	0,73 ± 0,45
— отсутствие проблемы		17 (26,98 %)
— незначительная проблема		46 (73,02 %)
— значительная проблема		—
Боль или дискомфорт:	0,48	1,28 ± 0,49
— отсутствие проблемы		1 (1,59 %)
— незначительная проблема		43 (68,25 %)
— значительная проблема		19 (30,16 %)
Беспокойство или депрессия:	0,37	0,6 ± 0,49
— отсутствие проблемы		25 (39,68 %)
— незначительная проблема		38 (60,32 %)
— значительная проблема		—
Шкала 1—100	75,84	68,33 ± 5,08
Опросник SF-36		
Физическое функционирование (PF)	79,6 ± 22,0	72,78 ± 7,17*
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием (RP)	64,9 ± 37,0	62,3 ± 22,39
Интенсивность боли (BP)	66,4 ± 25,0	41,67 ± 7,14*
Общее состояние здоровья (GH)	54,1 ± 19,4	44,52 ± 7,0*
Жизненная активность (VT)	56,2 ± 18,2	54,68 ± 8,27
Социальное функционирование (SF)	68,0 ± 22,1	89,88 ± 8,05*
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	66,5 ± 36,7	100,0 ± 0*
Психическое здоровье (MH)	58,0 ± 16,4	81,33 ± 3,66*

Примечание. *Сравнение группы пациентов с ИБС (n = 63) с практически здоровыми людьми (n = 2114), p < 0,05.

проблемами, ассоциированными с длительностью ангинозных болевых приступов в течение 5–7 мин ($r = 0,3$; $p < 0,05$). Полученные нами данные подтверждаются исследованиями немецких ученых, которые доказали, что у пациентов с ИБС состояние депрессии, хронического жизненного стресса, ощущение усталости, постоянное чувство тревоги и беспокойства напрямую связаны с развитием атеросклеротического поражения сонных артерий [16]. Нами установлено, что показатели социального и ролевого функционирования, обусловленные состоянием эмоционального и психического здоровья, были достоверно выше у пациентов с ИБС, чем у здоровых людей. Эти данные могут объясняться как наличием социальной активности и трудовой занятости, так и тем, что на фоне пониженной физической активности также снижается уровень притязаний с одной стороны, а с другой — возникшая необходимость в адаптации к новым условиям жизни актуализирует различные способы совладения со стрессом [2].

Анализ распространенности атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов больных с ИБС (табл. 3) показал, что наиболее частым явилось поражение одного из трех сосудистых бассейнов (52 % случаев), в частности ПОСА, ЛОСА либо наружной сонной артерии (НСА). Несколько реже диагностировано сочетанное поражение двух артериальных сосудов шеи — в 31,7 % случаев или трех сосудов — 4,76 % случаев. ТКМ ПОСА составила ($1,04 \pm 0,02$) мм, ЛОСА — ($1,05 \pm 0,02$) мм.

Признаки наличия АСБ сосудов шеи были определены в ПОСА у 30 человек (47,6 %), ЛОСА — у 27 пациентов (42,8 %). Двойное атеросклеротическое поражение ПОСА и ЛОСА зарегистрировано у 14 больных (22,2 %), НСА — у 16 (25,3 %), ПВСА — у 4 (6,3 %), ЛВСА — у 5 (7,9 %), комбинированное поражение НСА и внутренней сонной артерии (ВСА) — у 6 (9,5 %). Наиболее выраженные размеры АСБ были в ПОСА и ЛОСА, в отличие от других сосудов шеи.

Таблиця 3. Показатели ультразвукового исследования сосудов шеи пациентов с ИБС

Показатель	Кровеносные сосуды				
	Общая сонная артерия (ОСА)		Внутренняя сонная артерия (ВСА)		Наружная сонная артерия (НСА)
	Правая (ПОСА)	Левая (ЛОСА)	Правая (ПВСА)	Левая (ЛВСА)	
Распространенность бляшек, %	30 (47,6 %)	27 (42,8 %)	4 (6,3 %)	5 (7,9 %)	15 (23,8 %)
Количество бляшек, %					
Отсутствие	32 (50,79 %)	37 (58,73 %)	59 (93,65 %)	58 (92,06 %)	49 (77,78 %)
1 бляшка	28 (44,44 %)	22 (34,92 %)	4 (6,35 %)	5 (7,94 %)	12 (19,14 %)
2 бляшки	3 (4,76 %)	4 (6,34 %)	—	—	1 (1,59 %)
Толщина бляшек, мм	0,87 ± 0,18	0,65 ± 0,11	0,03 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,27 ± 0,07
Диаметр просвета, мм	6,28 ± 0,1	6,2 ± 0,09	5,62 ± 0,09	5,84 ± 0,1	5,62 ± 0,09
Признаки атеросклеротического повреждения по наличию стеноза					
Отсутствие	33 (52,38 %)	36 (57,14 %)	59 (93,65 %)	58 (92,06 %)	46 (73,02 %)
2—15 % диаметр стеноза	11 (17,55 %)	5 (7,94 %)	3 (4,77 %)	4 (6,35 %)	4 (6,35 %)
16—49 % диаметр стеноза	19 (30,24 %)	20 (31,83 %)	1 (1,59 %)	1 (1,59 %)	12 (19,14 %)
Более 50 % диаметр стеноза	0	2 (3,18 %)	0	0	1 (1,59 %)

Частота значимых стенозов артерий в общей популяции больных ИБС составила 4,77 %. Наиболее выраженный гемодинамически значимый стеноз сосудов шеи (50 % и более) выявлен в ЛОСА у 2 человек (3,18 %), а именно у 1 мужчины (стеноз достигал 63 %) и 1 женщины (стеноз 51 %), в НСА — у 1 мужчины (1,59 %), уровень стеноза сосуда составил 55%. Чаще проявления стеноза в ЛОСА отмечались у больных с сопутствующими: СД 2 типа — у 20 человек (31,75 %), избыточной массой тела — у 19 (30,16 %), АГ — у 17 (26,98 %). Аналогично стеноз ПОСА также чаще проявлялся на фоне сопутствующих СД 2 типа — у 19 пациентов (30,16 %) и АГ — у 18 (28,57 %).

Следовательно, наблюдаемые признаки АСБ, гемодинамически значимый стеноз и утолщение КИМ отображают наличие атеросклеротического поражения в сонных артериях шеи пациентов с ИБС. Поскольку клиническое проявление атеросклероза сонных артерий коррелирует со степенью коронарного атеросклероза, следовательно, атеросклероз сонных артерий может иметь прогностическую значимость в развитии клинических событий в других сосудах и служить предиктором в качестве маркера системного атеросклероза [11]. Это положение подтверждается данными других авторов, у 83 % с атеросклеротическим стенозом в системе ВСА развивается ИБС, а у 74,7 % с коронарным атеросклерозом — атеросклеротические стенозы экстракраниального отдела в ВСА [9].

Уровень системного воспаления у пациентов с ИБС был значительно увеличенным. Так, концентрация ТИМП-1 превысила в 2 раза показатели нормальных значений и составила (1574,3 ± 55,61) нг/мл (нормальное значение 11–743).

Концентрация ИЛ-2 составила (13,54 ± 1,3) пг/мл (нормальное значение 0–10), ИЛ-6 — (0,8 ± 0,07) пг/мл (нормальное значение 0–10). При этом концентрация вЧС-РБ составила (4,4 ± 0,59) мг/л (при нормальных значениях 0,068–8,2 мг/л). Однако при разделении пациентов в зависимости от уровня концентрации вЧС-РБ на группы по степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений было обнаружено: высокую степень (при С-РБ > 3 мг/л) — у 25 человек (39,68 %), среднюю (при С-РБ 1–3 мг/л) — у 28 (44,44 %) и низкую (при С-РБ < 1 мг/л) — у 9 (14,28 %). Следует отметить, что семейство ММП играет важную роль в регуляции воспаления, оказывая деградирующее воздействие на коллагеновую сеть соединительной ткани, связывающую кардиомиоциты, фибробласты, сосуды и нервы. ММП активируются под действием провоспалительных цитокинов и ингибируются специфическими ТИМП. Установлено достоверное повышение уровня ММП-9 и ТИМП-1 при атеросклерозе по сравнению с больными стенокардией напряжения и здоровыми людьми [8, 17]. Вероятно, что ТИМП-1 можно считать независимым предиктором ССЗ и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС [7]. Особо важна роль С-РБ в развитии и поддержании воспалительного процесса в АСБ. Связываясь с модифицированными ЛПНП, он накапливается в местах атеросклеротического поражения артерий и может быть вторичным триггером обострения воспалительного процесса в АСБ.

Одним из наиболее важных факторов, определяющих стоматологический статус, является состояние гигиены полости рта. По результатам обследования установлено неудовлетворительное гигиеническое состояние ротовой полости у

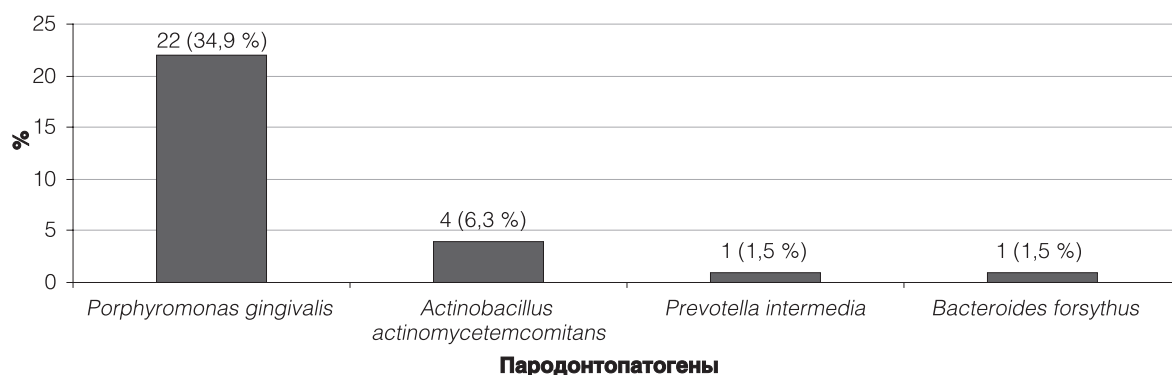


Рисунок. Распределение пародонтопатогенных микроорганизмов в отделяемом пародонтальных карманов у пациентов с ИБС

пациентов с ИБС, что подтверждают показатели ГИ. Так, индекс Федорова–Володкиной составил ($2,11 \pm 0,61$) балла и Green-Vermillion – ($1,72 \pm 0,61$) балла. У пациентов с ИБС отмечено наличие воспалительного процесса в деснах ротовой полости средней степени тяжести, о чем свидетельствовал показатель индекса РМА в модификации Parma – ($43,02 \pm 0,95$) %. Анализ индекса SBI по Muhlemann и Son также подтвердил локализацию воспалительных процессов в деснах, а именно: у 12 пациентов (19,05 %) отмечено кровоточивость десен (1 степень воспаления), а у 8 (12,7 %) диагностированы изменения в десне вследствие наличия воспаления и кровоточивости (2 степень воспаления).

Определение пародонтопатогенной микрофлоры в отделяемом пародонтальных карманов (рисунок) показало, что у пациентов с ИБС наиболее часто отмечается наличие представителей следующих микроорганизмов: *Porphyromonas gingivalis* – у 22 человек (34,92 %), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – у 4 (6,35 %), *Prevotella intermedia* – у 1 (1,59 %), *Bacteroides forsythus* – у 1 (1,59 %), *Treponema denticola* не обнаружена ни у одного пациента. У 5 человек (7,94 %) встречалась одновременно ассоциация из двух микроорганизмов: *Porphyromonas gingivalis* и *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – у 3 человек (4,76 %), *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia* – у 1 (1,59 %), *Porphyromonas gingivalis* и *Bacteroides forsythus* – у 1 (1,59 %).

Корреляционным анализом установлено, что наличие *Porphyromonas gingivalis* в зубодесневой жидкости зубодесневого кармана у пациентов с ИБС взаимосвязано со следующими показателями: стоматологическими индексами РМА ($\tau = 0,29$; $p < 0,05$), Green-Vermillion ($\tau = 0,21$; $p < 0,05$), Федорова–Володкиной ($\tau = 0,33$; $p < 0,05$) и SBI ($\tau = 0,6$; $p < 0,05$), наличием других микроорганизмов: *Actinobacillus actinomyce-*

temcomitans ($\tau = 0,218$; $p < 0,05$), *Prevotella intermedia* ($\tau = 0,17$; $p < 0,05$), *Bacteroides forsythus* ($\tau = 0,17$; $p < 0,05$). В то же время, наличие *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ассоциировано с толщиной АСБ в ПОСА ($\tau = 0,193$; $p < 0,05$), в ПВСА ($\tau = 0,183$; $p < 0,05$) и в НСА ($\tau = 0,183$; $p < 0,05$). В результате разделения когорты пациентов с ИБС на две подгруппы по наличию пародонтопатогенной микрофлоры в отделяемом пародонтального кармана было обнаружено взаимосвязи между показателями, свидетельствующие о развитии воспаления и атеросклероза в кровеносных сосудах. Так, у подгруппы пациентов с наличием пародонтопатогенов ($n = 24$) было обнаружено корреляционную взаимосвязь средней или высокой силы между такими показателями: концентрацией ИЛ-6 в сыворотке крови и наличием, количеством и размером АСБ в ПВСА ($R = 0,524$; $p < 0,05$; $R = 0,524$; $p < 0,05$; $R = 0,53$; $p < 0,05$ соответственно), концентрацией ИЛ-2 и стенокардией напряжения III ФК ($R = 0,713$; $p < 0,05$), концентрацией ТИМП-1 в сыворотке крови и размером АСБ в ПОСА ($R = 0,61$; $p < 0,05$), концентрацией ТИМП-1 в сыворотке крови и диаметром стеноза в ПОСА ($R = 0,618$; $p = 0,01$). Тогда как у подгруппы пациентов без наличия пародонтопатогенов в отделяемом пародонтального кармана ($n = 39$) выявлено корреляционные взаимосвязи средней силы между концентрациями С-РБ и ИЛ-6 в сыворотке крови ($R = 0,514$; $p < 0,05$); корреляционную связь низкой силы между концентрацией С-РБ в сыворотке крови и наличием, количеством и размером АСБ в ПВСА ($R = 0,32$; $p < 0,05$; $R = 0,32$; $p < 0,05$; $R = 0,319$; $p < 0,05$ соответственно).

Следовательно, у пациентов с ИБС обнаружено развитие воспалительного процесса в слизистой оболочке десен, нарушение гигиенического состояния ротовой полости и персистенция представителей пародонтопатогенной микро-

Таблиця 4. Внутригруповий аналіз розподілення частот генотипів і аллелів гена TLR4 в групі контролю і групі хворих ІБС

Показатель	Распределение генотипов		Сравнение частот генотипов наблюдаемых с ожидаемыми (df = 1)		Кoeffициент инбридинга, F	Адекватный учет редких аллелей (μ)	Доля редких аллелей (h)
	Наблюдаемые	Ожидаемые	χ^2	p			
Контроль (n = 90)							
A/A	86	86,04	0,05	0,829	0,0227	1,295	0,353
A/G	4	3,91					
G/G	—	0,04					
Больные ИБС (n = 63)							
A/A	52	50,67	3,28	0,0703	0,228	1,608	0,196
A/G	9	11,66					
G/G	2	0,67					

Таблиця 5. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма 896A/G гена TLR4 среди больных ИБС, %

Частота генотипа	Группа контроля (n = 90)	Больные ИБС (n = 63)	χ^2 Пирсона, df = 1	p*	Частота аллеля	Группа контроля (n = 46)	Больные ИБС (n = 63)	χ^2 Пирсона, df = 1	ОШ (95% ДИ)	p**
A/A	95,56 (86)	82,54 (52)	7,78	0,02	A	97,78 (176)	89,68 (113)	7,78	1,09 (1,023—1,161)	0,005
A/G	4,44 (4)	14,29 (9)			—	—				
G/G	—	3,17 (2)			G	2,22 (4)	10,32 (13)			

Примечание. *Уровень значимости, полученный точным тестом Фишера; **уровень значимости, полученный тестом χ^2 .

флоры в отделяемом пародонтальных карманов. Полученные нами данные позволяют предположить механизм патогенного воздействия некоторых видов бактерий (*P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans*) на формирование атеросклеротического поражения сосудов, который, возможно, обусловлен способностью пародонтопатогенов проникать из ротовой полости и персистировать в эндотелиоцитах коронарных сосудов, способствуя развитию вторичной хронической инфекции и усугублению атеросклероза [14].

При анализе распределения частот генотипов и аллелей гена TLR4 в группе больных ИБС и в группе контроля (табл. 4) выявлено равновесие генетической структуры популяции в обеих группах ($\chi^2 = 3,28$ при $df = 2$; $p = 0,07$; и $\chi^2 = 0,05$ при $df = 2$; $p = 0,829$ соответственно), что отвечало теоретически ожидаемому распределению генотипов согласно закону Харди–Вайнберга. При анализе нормированного отклонения наблюдаемой гетерозиготности (Hobs) от ожидаемой (Hex) отмечено увеличение коэффициента инбридинга популяции ($F = 0,228$) в группе пациентов с ИБС по сравнению с группой контроля ($F = 0,022$), что отражает тенденцию к избытку особей, гомозиготных по аллелю А. В обеих группах наблюдалось неравномерное распределение аллелей, о чем свидетельствуют показатели адекватного учета редких аллелей ($\mu < 2$) и доли редких аллелей ($h > 0$): в группе пациентов с ИБС показатель μ составил 1,608; показатель

$h = 0,196$, а в группе контроля μ составил 1,295, $h = 0,353$.

Анализ распространенности показателей генотипов (табл. 5) показал, что в группе больных ИБС распространенность генотипа А/А составляет 82,54 % ($n = 52$), генотипа А/Г — 14,29 % ($n = 9$) и генотипа Г/Г — 3,17 % ($n = 2$), а в группе контроля показатели распространенности генотипа А/А составляют 95,56 % ($n = 86$), А/Г — 4,44 % ($n = 4$), генотип Г/Г обнаружен не был. Согласно приведенным данным, между частотой генотипов группы больных ИБС и группы контроля обнаружено достоверное различие ($\chi^2 = 7,78$; $p = 0,02$).

Распространенность частоты аллеля А в группе больных ИБС составила 89,68 %, а в группе контроля — 97,78 %, тогда как распространенность частоты аллеля Г в группе больных ИБС составила 10,32 %, а в группе контроля — 2,22 %. Анализ распространенности частоты аллеля А и аллеля Г выявил достоверную разницу между группой больных ИБС и группой контроля ($\chi^2 = 7,78$; $df = 1$; $p = 0,005$). Установлена достоверная зависимость между наличием аллеля Г и повышенным риском возникновения ИБС (отношение шансов (ОШ) = 1,09; 95 % ДИ = 1,023—1,161). Отмечена слабая корреляционная взаимосвязь между наличием аллеля Г и концентрацией ТИМП-1 ($\tau = -0,226$; $p < 0,05$), ТКИМ ПОСА ($\tau = 0,34$; $p < 0,05$), наличием стеноза в ПОСА ($\tau = -0,22$; $p < 0,05$), ТКИМ ЛОСА ($\tau = 0,176$; $p < 0,05$), наличием стеноза

($\tau = -0,22$; $p < 0,05$) и толщиной АСБ ($\tau = -0,18$; $p < 0,05$) в ЛОСА, ЧСС ($\tau = 0,176$; $p < 0,05$). Полученные нами результаты подтверждаются данными других авторов, что может свидетельствовать о влиянии полиморфизма гена TLR4 на риск развития атеросклероза кровеносных сосудов и острых коронарных событий [6, 12].

В заключение следует отметить, что в настоящей работе впервые показано, что при прогнозировании развития атеросклероза у больных ИБС следует учитывать как жалобы и изменение КЖ, так и изменения концентрации таких маркеров воспаления, как ТИМП-1, персистенция пародонтопатогенной микрофлоры и полиморфизм 896A/G гена TLR4. Неблагоприятное течение атеросклеротического поражения сонных сосудов шеи и повышение риска развития ИБС обусловлено наличием аллеля G гена TLR4 у данных пациентов. На основании полученных результатов можно предложить скрининговую схему обследования больных, в соответствии с которой рекомендуется оценка жалоб, заполнение опросника по КЖ, оценка уровня маркеров воспаления (ТИМП-1, ИЛ-2 и вЧС-РБ), идентификация пародонтопатогенов и проведение генотипирования по полиморфизму гена TLR4. Эти меры помогут целенаправленному и своевременному выявлению у пациентов ранних признаков атеросклеротического поражения и будут способствовать внедрению эффективных соответствующих профилактических и лечебных процедур, предотвращающих развитие острых коронарных событий и летальный исход.

Выводы

У пациентов с ИБС выявлено снижение КЖ преимущественно за счет физического функционирования, а именно пациенты отмечают появление болевых ощущений/дискомфорта, потерю мобильности и усталость, которые лимитируют выполнение физических нагрузок и повседневной работы.

Список литературы

1. Землянская О.А., Панченко Е.П., Самко А.Н. и др. Матричные металлопротеиназы, С-реактивный белок и маркеры тромбинемии у больных со стабильной стенокардией и рестенозами после чрескожных коронарных вмешательств // Кардиология.— 2004.— Т. 44.— № 11.— С. 4—12.
2. Осипов Д.А., Рождественская Т.В., Кром И.Л., Ребров А.П. Соотношение предикторов прогноза качества жизни больных ишемической болезнью сердца // Саратовский научно-медицинский журн.— 2011.— Т. 7.— № 2.— С. 426—429.
3. Пикалова Н.Н., Мовчан Е.А. Общий опросник SF-36 в изучении физического и психологического состояния людей на программном гемодиализе // Электр. журнал «Вестник Новосибирского государственного педагогического университета».— 2015.— № 3 (7).— С. 86—96.

Развитие атеросклеротического поражения одного сосудистого бассейна обнаружено в 52 % случаев, двух и трех артериальных бассейнов — в 31,7 % и 4,76 % случаев соответственно. В сосудах обнаружены АСБ, которые наиболее часто локализовались в ПОСА — в 44,44 % случаев и в ЛОСА — в 34,92 %. В 4,77 % случаев имел место гемодинамически значимый стеноз сосудов шеи.

Установлено высокую степень стеноза в ЛОСА у больных с сопутствующими СД 2 типа — в 31,75 % случаев, избыточной массой тела — в 30,16 %, АГ — в 26,98 %, при повышении уровня вЧС-РБ (более 3 мг/л) — в 15,87 % и индекса атерогенности — в 4,76 % случаев.

Зарегистрирован высокий уровень системного воспалительного ответа у пациентов с ИБС, о чем свидетельствовали повышение концентрации ТИМП-1 более чем в 2 раза. У 39,68 % пациентов с ИБС был обнаружен уровень концентрации С-РБ, превышающий 3 мг/л, что указывало на высокую степень риска развития у них сердечно-сосудистых осложнений.

Обнаружено у пациентов с ИБС нарушение гигиенического состояния ротовой полости, развитие воспалительного процесса в слизистой оболочке десен и наличие в отделяемом пародонтальных карманов некоторых представителей пародонтопатогенной микрофлоры, а именно *Porphyromonas gingivalis* (34,92 %), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (6,35 %), *Prevotella intermedia* (1,59 %) и *Bacteroides forsythus* (1,59 %).

Отмечена достоверная слабая корреляционная связь между наличием полиморфизма 896A/G гена TLR4 (rs4986790) и повышенным риском возникновения ИБС. Установлена корреляционная взаимосвязь между наличием аллеля G и маркерами атеросклеротического поражения сонных сосудов шеи, в частности с концентрацией ТИМП-1, ТКИМ и наличием стеноза в ПОСА, утолщением КИМ, наличием стеноза и размером АСБ в ЛОСА и ЧСС.

4. Скочко О.В., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э., Кайдашев И.П. Взаимосвязь заболеваний пародонта с факторами риска развития ишемической болезни сердца // Укр. кардиол. журн.— 2015.— № 2.— С. 87—94.
5. Aaronson N.K., Acquadro C., Alonso J. et al. International quality of life assessment (IQOLA) project // Quality Life Research.— 1992.— Vol. 1 (5).— P. 349—351.
6. Ameziane N., Beillat T., Verpillat P. et al. Association of the Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism with acute coronary events // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2003.— Vol. 23.— P. e61—e64.
7. Cavusoglu E., Ruwende C., Chopra V. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction // Am. Heart J.— 2006.— Vol. 151 (5).— P. e1—e8.
8. Cheng M., Hashmi S., Mao X. et al. Relationships of adiponectin

- and matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio with coronary plaque morphology in patients with acute coronary syndrome // *Can. J. Cardiol.*— 2008.— Vol. 24.— P. 385—390.
9. Guillot F. Atherothrombosis as a marker for disseminated atherosclerosis and a predictor of further ischaemic events. // *Eur. Heart J.*— 1999.— Vol. 1 (Suppl. A).— P. A14—A26.
 10. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics — 2015 Update. A report from the American Heart Association.— 2015.— Vol. 131.— P. e-29—e322.
 11. Nikic P., Savic M., Jakovljevic V. et al. Carotid atherosclerosis, coronary atherosclerosis and carotid intima-media thickness in patients with ischemic cerebral disease: Is there any link? // *Exp. Clin. Cardiol.*— 2006.— Vol. 11 (2).— P. 102—106.
 12. Schneider S., Koch W., Hoppmannet P. et al. Association of Toll-like receptor 4 polymorphism with age-dependent systolic blood pressure increase in patients with coronary artery disease // *Immunity Ageing.*— 2015.— Vol. 12.— P. 1—4.
 13. Skochko O.V., Bobrova N.A., Izmaylova O.V., Kaïdashhev I.P. Role of several periodontopathogenic microorganisms and tlr4 gene Asp299Gly polymorphism in atherosclerosis pathogenesis // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*— 2011.— Vol. 5.— P. 83—86.
 14. Skochko O.V., Vesnina L.E., Bobrova N.A. et al. 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.*— 2012.— Vol. (3—4).— P. 82—86.
 15. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form healthy survey (SF-36) conceptual framework and item selection // *Med. Care.*— 1992.— Vol. 30.— P. 473—485.
 16. Wolff B., Grade H.J., Völzke H. et al. Relation between psychological strain and carotid atherosclerosis in a general population // *Heart.*— 2005.— Vol. 91 (4).— P. 460—464.
 17. Zureik M., Beaudoux J.L., Courbon D., Bénétos A., Ducimetière P. Serum tissue inhibitors of metalloproteinases 1 (TIMP-1) and carotid atherosclerosis and aortic arterial stiffness // *J. Hypertens.*— 2005.— Vol. 23 (12).— P. 2263—2268.

О.В. Скочко¹, Т.В. Мамонтова², О.А. Шликова², М.В. Микитюк², Л.Е. Весніна², І.П. Кайдашев¹

¹ Українська медична стоматологічна академія, Полтава

² Науково-дослідний інститут генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії, Полтава

Тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1, пародонтопатогенна мікрофлора та поліморфізм 896A/G гена TLR4 — предиктори атеросклеротичного ураження у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Мета роботи — вивчити у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) основні маркери запалення, представництво пародонтопатогенної мікрофлори і поліморфізм Asp299Gly гена TLR4, а також оцінити їх взаємозв'язок з патогенетичними механізмами атеросклеротичного ушкодження судин ший.

Матеріали та методи. У дослідження включено 63 пацієнти з ІХС віком від 45 до 68 років. Усі пацієнти проходили стандартне обстеження, у них оцінювали якість життя (ЯЖ), визначали стан судинного русла, концентрацію маркерів запалення (людського тканинного інгібітору металопротеїнази 1 (TIMP-1), інтерлейкіну (ІЛ) 2 і 6, С-реактивного білка (С-РБ), ДНК пародонтопатогенів зубоясенної рідини методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), поліморфізм Asp299Gly гена TLR4 методом ПЛР.

Результати та обговорення. Виявлено зниження ЯЖ пацієнтів з ІХС переважно за рахунок фізичного функціонування, а саме вони відзначали появу больових відчуттів/дискомфорту, втрату мобільності й втому, які лімітували виконання фізичних навантажень і повсякденної роботи. Розвиток атеросклеротичного ураження одного судинного басейну виявлено в 52 % випадків, двох артеріальних басейнів — 31,7 % випадків. У судинах виявлено локалізацію атеросклеротичних бляшок переважно в правій загальній сонній артерії — в 44,44 % і лівій загальній сонній артерії — в 34,92 %. У 4,77 % випадків мав місце гемодинамічно значущий стеноз судин ший. Зареєстровано високий рівень системного запалення у пацієнтів з ІХС, про що свідчило підвищення концентрації TIMP-1 більш ніж удвічі й концентрації С-РБ (у 39,68 % пацієнтів), що вказувало на високий ступінь ризику розвитку у них серцево-судинних ускладнень. Виявлено порушення гігієнічного стану ротової порожнини, розвиток запального процесу в слизовій оболонці ясен і персистенція в зубоясенній рідині представників пародонтопатогенної мікрофлори, а саме *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* і *B. forsythus*. Відзначено достовірну залежність між наявністю поліморфізму 896A/G гена TLR4 (rs4986790) і підвищеним ризиком виникнення ІХС. Неприятливий перебіг атеросклеротичного ураження сонних судин ший та підвищення ризику розвитку ІХС обумовлено наявністю алеля G гена TLR4 у даних пацієнтів.

Висновки. У хворих на ІХС зареєстровано погіршення ЯЖ, підвищення концентрації маркерів запалення (TIMP-1, ІЛ-2 і С-РБ), персистенція пародонтопатогенної мікрофлори в ротовій порожнині, взаємозв'язок поліморфізму 896A/G гена TLR4 з ризиком розвитку захворювання, що слід враховувати при прогнозуванні розвитку атеросклерозу та ІХС.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, якість життя, тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1, пародонтопатогенна мікрофлора, поліморфізм 896A/G гена TLR4.

O.V. Skochko¹, T.V. Mamontova², O.A. Shlykova², M.V. Mikityuk², L.E. Vesnina², I.P. Kaydashev¹

¹ Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

² Research Institute for Genetic and immunological Research Institute for Genetic and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, periodontopathogenic microflora and polymorphism 896A / G gene TLR4 — predictors of atherosclerotic lesions in patients with coronary heart disease

Objective — to study the main markers of inflammation, representative periodontopathogenic microflora and polymorphism Asp299Gly gene TLR4 in patients with coronary heart disease (CHD), and to assess their relationship with pathogenetic mechanisms of atherosclerotic lesion of the neck vessels.

Materials and methods. The study included 63 people with coronary heart disease aged 45 to 68 years. All patients underwent a standard physical examinations, evaluation of the state of the vascular flow, assessment of the quality of life (QoL). The following measurements were performed: concentration of inflammatory markers (human tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP1), interleukin (IL) 2, 6, Creactive protein (CRP), the DNA of periodontopathogenic microflora in periodontal liquid by polymerase chain reaction (PCR), polymorphism Asp299Gly of TLR4 gene by PCR.

Results and discussion. The reduction of QoL in patients with CHD was defined, mainly due to the physical functioning, namely, patients reported the appearance of pain/discomfort, loss of mobility and fatigue, which limited the implementation of physical activity and daily work. The development of atherosclerotic lesions one of the vascular pools were discovered in 52 % of cases, the two of the vascular pools — in 31.7 % of cases. In the blood vessels the localization of atherosclerotic plaques were found, predominantly in right oral carotid artery in 44.44 % of cases and left in 34.92 % of cases. There were detected a hemodynamically significant stenosis of the neck blood vessels in 4.77 % of cases. It was registered a high level of systemic inflammation in patients with CHD, as evidenced by increased concentration of TIMP1 is more than 2 times and concentration of CRP (39.68 % patients), indicating a high degree of cardiovascular complications risk. It were found a disorder in oral cavity hygienic condition, the development of inflammation in the gingival mucous and persistence in the periodontal liquid specimens of periodontopathogenic microflora, namely *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* and *B. forsythus*. There was a significant relationship between the presence of polymorphism 896A/G gene TLR4 (rs4986790) and an increased risk of CHD. Unfavorable course of atherosclerotic lesions in the carotid neck vessels and increased risk of CHD are associated with the presence of allele G of TLR4 gene in these patients.

Conclusions. CHD patients reported worsening in QoL, increased concentration of inflammatory markers (TIMP1, IL2 and CRP), persistence periodontopathogenic microflora in the oral cavity, the relationship of polymorphism 896A/G of TLR4 gene with the risk of CHD, which should be considered when predict the development of atherosclerosis and CHD.

Key words: coronary heart disease, quality of life, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, periodontopathogenic microflora, polymorphism 896A/G gene TLR4.