

**МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВЯЗИ ПАРАДОНТИТА И АТЕРОСКЛЕРОЗА****ГУ «Днепропетровская медицинская академия  
Министерства здравоохранения Украины» (г. Днепр)****s.ostr2018@gmail.com**

**Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами.** Данная работа является фрагментом научной темы кафедры «Развитие и морфофункциональное состояние органов и тканей экспериментальных животных и людей в норме, в онтогенезе под влиянием внешних факторов», № гос. регистрации 0111U009598.

Более ста лет назад впервые были получены факты о том, что оральный сепсис и удаление зубов являются причиной инфицирования сердечных тканей (инфекционного эндокардита), затем был составлен длинный список разнообразных системных заболеваний, связанных с очаговой одонтогенной инфекцией [1]. Резкое увеличение сообщений по этой теме последовало после получения данных о потенциальной связи парадонтита (ПД) с атеросклерозом (АС) [2].

Известно, что повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), который ассоциируется с риском АС, может наблюдаться в течение многих лет, что свидетельствует о наличии в организме низкосортного системного воспаления, вероятно, возникающего в организме задолго до появления АС. Одной из областей, где может возникнуть такое воспаление, являются стоматологические инфекции и различные формы ПД. И те и другие широко распространены среди групп населения, подверженных риску развития АС. Однако до сих пор не ясно, являются ли периодонтальные патогены действительно этиологическими агентами или выступают лишь факторами, сопутствующими АС [3].

В этой статье приведен обзор публикаций, в которых рассматривается современное понимание молекулярно-биологических взаимодействий между ПД и АС и биологические основания считать ПД потенциальным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе АС.

Известно, что различные микробиомы имеют решающее значение для структурных, иммунологических и метаболических функций в организме человека и являются ключевыми для здоровья. Микробиом полости рта в этом отношении имеет особое значение, потому что именно здесь обеспечивается идеальное местообитание для микробов [4]. Большинство, из приблизительно 1000 видов оральных бактерий, которые были идентифицированы, считаются комменсальными, т.е. не вызывают никаких патологических процессов. Они совместно с хозяином выполняют определенные функции в формировании иммунного ответа, защищают от повреждения эпителиальные клетки и подавляют рост патогенных микроорганизмов [5]. Прогресс последних десятилетий в технологиях секвенирования (определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК) выявил гетерогенное распределение бактериальных таксонов в ротовой полости [6]. Показано, что каж-

дый человеческий рот обладает уникальным бактериальным разнообразием, состоящим в среднем примерно из 150 бактериальных таксонов [7]. Примерно 280 бактериальных видов из ротовой полости были идентифицированы с помощью молекулярных методов, в основном, с использованием исследованных клонирования на основе генов 16S рРНК [8].

Причины ПД и АС многообразны и включают сложное взаимодействие между генетическими, экологическими факторами и образом жизни. Возраст, курение, злоупотребление алкоголем, расовая, этническая принадлежность, образование и социально-экономический статус, сахарный диабет и избыточный вес или ожирение – все эти факторы связаны как с АС, так и с ПД [9]. Роль курения в наблюдаемой связи между ПД и АС является критической, а прекращение курения становится важнейшим компонентом поддержания здоровья и профилактики многих заболеваний, включая ПД и АС. При этом ПД может быть важным фактором при определении рецидивирующих ССЗ у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), а не только маркером воздействия курения сигарет [10].

В качестве потенциальных связей между ПД и АС были предложены несколько патофизиологических путей. Эти пути включают как прямое, так и косвенное взаимодействие между пародонтальными патогенами и эндотелием сосудов, которые влияют на атеросклеротический процесс.

Недавно полученные данные [11] свидетельствуют, что ПД и АС взаимодействуют друг с другом посредством системного высвобождения специфических про- и противовоспалительных цитокинов, небольших сигнальных молекул и ферментов, которые модулируют иницирование и прогрессирование хронической воспалительной реакции, связанной с обоими заболеваниями. Периодонтальные патогены были идентифицированы в пределах атеросклеротических поражений и тромбов, выделенных у пациентов с ИМ. С ПД также связаны повышенные концентрации в сыворотке крови липопротеида низкой плотности (LDL холестерина), который является устойчивым фактором риска для АС, поскольку он скапливается на внутренних артериальных стенках, что приводит в дальнейшем к появлению бляшек и закупорке просветов сосудов, образуются тромбы и развивается АС. Кроме того показано, что статины, используемые для лечения АС, эффективно предотвращают или уменьшают интенсивность развития ПД. Накапливаются данные об общих факторах генетической восприимчивости, характерных для обоих заболеваний. Эти данные подтверждают наличие общих черт у патогенных механизмов, участвующих в обоих воспалительных заболеваниях.

Системное воспаление тестируется несколькими воспалительными маркерами, в том числе, как от-

мечалось выше, СРБ. Целый ряд эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что СРБ является предиктором будущих ССЗ, включая ИМ, инсульт, периферическую артериальную болезнь и внезапную сердечную смерть [12].

Дополнительные воспалительные маркеры, связанные с АС, включают липопротеинсвязанные фосфолипазы А2 [13], матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матричной металлопротеиназы [14] и фибриноген [15].

ПД аналогично связан с повышением системных воспалительных маркеров – факторы некроза опухоли- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-8 [16]. Воспаление при ПД сопровождается клеточной активацией, которая включает молекулы клеточной адгезии и активацию ядерного фактора- $\kappa$ B. В результате взаимодействие между эндотелием, моноцитами и тромбоцитами может стать проатерогенным [17], косвенно способствующим АС с неблагоприятным исходом, вызванным разрывом атероматозной бляшки, что наблюдается у пациентов с ПД [18]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при ПД СРБ продуцируется локально, но в какой степени он связан с циркулирующим СРБ, который определяется при ПД, пока не ясно [19].

Продемонстрирована связь между степенью тяжести ПД и риском развития ишемической болезни сердца и инсульта [20]. Эта ассоциация также может быть вызвана основной характеристикой воспалительного ответа, который является причиной высокого риска развития как ПД, так и АС. Показано, что ПД обеспечивает биологическую нагрузку эндотелина (липополисахарида) и воспалительных цитокинов (особенно ТхА2, IL-1 beta, PGE2 и TNF-альфа), которые в свою очередь инициируют и усугубляют атерогенез и тромбоемболические процессы.

Исследование проводилось среди ветеранов в США. Средние показатели потери костной массы и глубины карманов возле каждого зуба измерялись у 1147 мужчин в период с 1968 по 1971 год. Показано, что у 207 мужчин развилась ишемическая болезнь сердца (ИБС), 59 умерли от ИБС, а 40 имели инсульты. Уровни потери костной массы и суммарная частота ИБС, в том числе со смертельным исходом, указывали на наличие биологического градиента между тяжестью ПД и возникновением ССЗ.

Рассматривалась связь между ПД и случаев цереброваскулярных нарушений (ЦВН). Группа обследованных включала 9962 взрослых мужчин и женщин в возрасте от 25 до 74 лет (США). Установлено, что ПД являлся важным фактором риска для ЦВН, в том числе для негеморагического инсульта [21].

Факторы риска развития АС, могут быть снижены с помощью правильного лечения ПД. Согласно метаанализу [22], лечение ПД уменьшало плазменные концентрации СРБ, IL-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), тромботического фактора (фибриногена) и метаболических факторов, таких как триглицериды, общий холестерин, холестерин высокой плотности (HDL) и гликозилированный гемоглобин-HbA1, что стимулировало восстановление эндотелиальной функции. Однако по данным другого количественного анализа эколого-эпидемиологических исследований [23], эти улучшения были краткосрочными, что указывает на необходимость дальнейшего изучения влияния долгосрочных эффектов лечения ПД на развитие АС. В процессе рандомизированного исследования ПД и ССЗ (n = 303) [24] выявлено влияние лечения ПД на вторичный признак ССЗ (снижение концентрации СРБ в сыворотке). Неблагоприятные сердечно-сосудистые показатели, в том числе признаки развития АС, наблюдали с равной частотой в обеих группах лечения, однако более серьезные неблагоприятные исходы были зарегистрированы в контрольной группе, где лечение ПД не проводилось.

Недавно опубликованные данные свидетельствуют о том, что регулярное стоматологическое обследование (один или несколько ежегодных посещений стоматолога) по сравнению с эпизодическими обследованиями значительно снижало риск развития инсульта [25]. Показано также, что риск инсульта был самым высоким среди субъектов, которые никогда не посещали дантиста [11].

Из приведенных данных следует, что во многих случаях эффективной профилактикой ПД, инициирующего и поддерживающего низкосортное системное воспаление, которое провоцирует развитие ССЗ, в том числе АС, на сегодняшний день является регулярное стоматологическое наблюдение с раннего подросткового периода.

### Литература

1. Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, Heydecke G, Seedorf U. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease – fact or fiction? *Atherosclerosis*. 2015;241(2):555-60.
2. Mattila KJ. Dental infections as a risk factor for acute myocardial infarction. *Eur Heart Journal*. 1993;14(suppl K):51-3.
3. Chun YH, Chun KR, Olguin D, Wang HL. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *Journal of Periodontal Res*. 2005;40(1):87-95.
4. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13(4):260-70.
5. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):313-23.
6. Mark Welch JL, Rossetti BJ, Rieken CW, Dewhirst FE, Borisy GG. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(6):791-800.
7. Utter DR, Mark JL, Welch GG. Borisy Individuality, stability and variability of the plaque microbiome. *Front Microbiol*. 2016;7:564-70.
8. Mager DL, Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Distribution of selected bacterial species on intraoral surfaces. *Journal of Clin Periodontol*. 2003;30(7):644-54.
9. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA*. 2000;284:1406-10.
10. Dorn JM, Genco RJ, Grossi SG, Falkner KL, Hovey KM, Iacoviello L, et al. Periodontal disease and recurrent cardiovascular events in survivors of myocardial infarction (MI): the Western New York Acute MI Study. *Journal of Periodontol*. 2010;81(4):502-11.
11. Pietiäinen M, Liljestrand JM, Kopra E, Pussinen PJ. Mediators between oral dysbiosis and cardiovascular diseases. *Eur Journal Oral Sci*. 2018;126(1):26-36.

12. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
13. Lerman A, McConnell JP. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a risk marker or a risk factor? *Am Journal of Cardiol*. 2008;101(12A):11F-22F.
14. Heslop CL, Frohlich JJ, Hill JS. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography. *Journal of Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1102-9.
15. Green D, Foiles N, Chan C, Schreiner PJ, Liu K. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis*. 2009;202:623-31.
16. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *Journal of Periodontol*. 2005;76(1):2106-15.
17. Chun YH, Chun KR, Olguin D, Wang HL. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *Journal of Periodontal Res*. 2005;40(1):87-95.
18. Offenbacher S, Elter JR, Lin D, Beck JD. Evidence for periodontitis as a tertiary vascular infection. *Journal of Int Acad Periodontol*. 2005;7:39-48.
19. Maekawa T, Tabeta K, Kajita-Okui K, Nakajima T, Yamazaki K. Increased expression of C-reactive protein gene in inflamed gingival tissues could be derived from endothelial cells stimulated with interleukin-6. *Arch Oral Biol*. 2011;56(11):1312-8.
20. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of Periodontol*. 1996;67(10):1123-37.
21. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch. Intern. Med*. 2000;160(18):2749-55.
22. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F, D'Aiuto F, et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clin Periodontol*. 2014;41(1):70-9.
23. D'Aiuto F, Orlandi M, Gunsolley JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. *Journal of Clin Periodontol*. 2013;40(14):85-105.
24. Beck JD, Couper DJ, Falkner KL, Graham SP, Grossi SG, Gunsolley JC, et al. The Periodontitis and Vascular Events (PAVE) pilot study: adverse events. *Journal of Periodontol*. 2008;79(1):90-6.
25. Sen S, Giamberardino LD, Moss K, Morelli T, Rosamond WD, Gottesman RF, et al. Periodontal disease, regular dental care use, and incident ischemic stroke. *Stroke*. 2018;49(2):355-62.

### МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГІЧНІ ЗВ'ЯЗКИ ПАРАДОНТИТА ТА АТЕРОСКЛЕРОЗУ

**Островська С. С., Шаторна В. Ф., Герасимчук П. Г., Леонова Г. О.**

**Резюме.** Розглядається сучасне розуміння молекулярно-біологічних взаємодій між парадонтидами та атеросклерозом. Причини виникнення цих захворювань різноманітні і включають складну взаємодію між способом життя людини, генетичними, екологічними, соціальними й іншими факторами. Парадонтит і атеросклероз взаємодіють один з одним за допомогою системного вивільнення специфічних про- і протизапальних цитокінів, сигнальних молекул (С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , IL-1, IL-6 і IL-8) і ферментів, що модулюють ініціювання і прогресування хронічної запальної реакції, зв'язаної з обома захворюваннями. Фактори ризику їхнього розвитку можуть бути знижені за рахунок регулярного стоматологічного спостереження з раннього підліткового віку.

**Ключові слова:** парадонтит, атеросклероз, фактори ризику.

### МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВЯЗИ ПАРАДОНТИТА И АТЕРОСКЛЕРОЗА

**Островская С. С., Шаторная В. Ф., Герасимчук П. Г., Леонова Г. А.**

**Резюме.** Рассматривается современное понимание молекулярно-биологических взаимодействий между парадонтидами и атеросклерозом. Причины возникновения этих заболеваний многообразны и включают сложное взаимодействие между образом жизни человека, генетическими, экологическими, социальными и другими факторами. Парадонтит и атеросклероз взаимодействуют друг с другом посредством системного высвобождения специфических про- и противовоспалительных цитокинов, сигнальных молекул (С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-8) и ферментов, которые модулируют иницирование и прогрессирование хронической воспалительной реакции, связанной с обоими заболеваниями. Факторы риска их развития могут быть снижены за счет регулярного стоматологического наблюдения с раннего подросткового возраста.

**Ключевые слова:** парадонтит, атеросклероз, факторы риска.

### MOLECULAR-BIOLOGICAL ASSOCIATIONS BETWEEN PERIODONTITIS AND ATHEROSCLEROSIS

**Ostrovskaya S. S., Shatorna V. F., Gerasimchuk P. G., Leonova G. O.**

**Abstract.** The fact that oral sepsis and the extraction of teeth are the cause of infective endocarditis has long been known, numerous data on the connection between periodontitis and atherosclerosis were obtained.

The causes of periodontitis and atherosclerosis are diverse and include a complex interaction between lifestyle, genetic, environmental and other factors. Age, smoking, alcohol abuse, race/ethnicity, education and socioeconomic status, diabetes and overweight are all factors associated with both atherosclerosis and periodontitis. The role of smoking in the observed association between periodontitis and atherosclerosis is critical, and smoking cessation becomes an essential component of maintaining health and preventing many diseases, including periodontitis and atherosclerosis, while periodontitis can be an important factor in determining recurrent cardiovascular diseases in patients with myocardial infarction, and not just a marker of the effects of cigarette smoking. It has been shown that periodontitis and atherosclerosis interact with each other through the systemic release of specific pro- and anti-inflammatory cytokines, small signaling molecules and enzymes that modulate the initiation and progression of the chronic inflammatory response associated with both diseases.

Periodontal pathogens were identified within atherosclerotic lesions and blood clots, isolated from patients with myocardial infarction. LDL cholesterol, a persistent risk factor for atherosclerosis, is also associated with periodontitis and the statins used to treat atherosclerosis effectively prevent or reduce the development of periodontitis. Data on

common factors of genetic susceptibility which is characteristic of both diseases are being accumulated. These data confirm the presence of common features in the pathogenic mechanisms involved in both inflammatory diseases.

Systemic inflammation is tested by several inflammatory markers, including C-reactive protein, which is a predictor of future cardiovascular diseases, including myocardial infarction, stroke, peripheral arterial disease and sudden cardiac death. Parodontitis is similarly associated with the increase in systemic inflammatory markers except for C-reactive protein, – tumor necrosis factors  $\alpha$ , IL-1, IL-6 and IL-8. This is accompanied by cell activation with the inclusion of cell adhesion molecules and activation of nuclear factor- $\kappa$ B. As a result, the interaction between endothelium, monocytes and platelets can become proatherogenic, indirectly contributing to atherosclerosis with an unfavourable outcome due to rupture of atheromatous plaque, which is observed in patients with periodontitis.

Risk factors for cardiovascular diseases, especially atherosclerosis, can be reduced with the help of proper treatment of periodontitis and its effective prevention. Today, the most important is regular dental follow-up from early adolescence.

**Key words:** periodontitis, atherosclerosis, their interrelation.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.  
Стаття надійшла 12.12.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-56-60

УДК 616.314-083:528.315-38

*Пантус А. В., Рожко М. М., Ярмошук І. Р., Грекуляк В. В., Козут В. Л.*

### ПОШИРЕНІСТЬ ТА ЕТІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ ВИНИКНЕННЯ ДЕФЕКТІВ КІСТОК ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТУ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (м. Івано-Франківськ)

zlatoslava2@ukr.net

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота є фрагментом НДР «Комплексна оцінка та оптимізація методів прогнозування, діагностики та лікування стоматологічних захворювань у населення різних вікових груп», № державної реєстрації 0114U001788.

**Вступ.** Лікування хворих з дефектами щелепно-лицевої ділянки на сьогоднішній час є найбільш актуальною проблемою не тільки стоматології, але й для щелепно-лицевої реконструктивної хірургії. Найбільш поширеними етіологічними чинниками, що призводять до дефектів щелепно-лицевої ділянки можуть бути запальні процеси, травми, кисти щелеп, доброякісні або злоякісні пухлини.

Розповсюдженість запальних процесів щелепно-лицевої ділянки з року в рік збільшується. Змінюється не тільки частота, але й характер протікання запальних процесів [1]. Однією з цих патологій, яка потребує складної та комплексної реабілітації є одонтогенний або гематогенний остеомієліт щелеп, який в середньому складає 1,41 випадок на 1000 населення. Серед даної патології найбільшу проблему в реабілітаційній програмі складає хронічна форма остеомієліту, оскільки призводить до деструкції кісткової тканини і потребує застосування реконструктивної пластики [2].

Близько 60% хворих, які потребують лікування становлять з гнійними формами запальних процесів. Серед даних патологій важливе місце займають важкі атипові форми остеомієлітів щелеп [3]. В європейських країнах з високим соціально-економічним розвитком розповсюдженість остеомієліта щелеп значно знижена, про що свідчать дані Голландського університету з 1996 по 2001 роки. Що стосується інших країн таких, як Іспанія, то там навпаки спостерігається збільшення частоти хронічних форм остеомієліту з 8,7% в 1995-2005 роках, до 30,2% в 2005-2008 роках [4].

Частота виникнення та важкість його протікання залежать і від анатомічних особливостей кісток

лицевого скелету. На нижній щелепі остеомієліт виникає частіше та протікає важче ніж на верхній, що пов'язано з їхньою анатомічною будовою, а саме нижня щелепа має товстий кортикальний шар, а в середині – губчаста речовина [5].

Остеомієліт щелеп також часто виникає у хворих з супутніми загально-соматичними захворюваннями такими, як цукровий діабет. Запальний процес при остеомієліті, який виникає в кістковому мозку має здатність на поширення по сусідніх порожнинах з переходом на кісткову тканину, що призводить до вторинного некрозу кістки та утворення дефекту в ній. Через особливості кровопостачання верхньої щелепи, її мікроархітектоніку кісткової тканини, а саме менше обширних порожнин, частота виникнення остеомієліта цієї анатомічної ділянки значно менша.

За даними багатьох авторів остеомієліт щелеп зустрічається і після травматичних ушкоджень щелепно-лицевої ділянки, від побутових травм до вогнепальних поранень [6]. Частота таких форм остеомієліту сягає 30% [7]. Тільки з 2000 по 2008 роки тільки по Дніпропетровській області зафіксовано більше 117 госпіталізованих хворих з середнім віком  $38,07 \pm 3,25$  роки, з приводу важких хронічних форм остеомієліту нижньої щелепи [8]. За останні 9 років значно зросла кількість хворих з атипово протікаючим остеомієлітом щелеп. Це пояснюється зростанням кількості ВІЛ інфікованих хворих із зниженим імунологічним статусом [9]. В даній категорії хворих спостерігався дифузний остеомієліт щелеп поєднаний з флегмонами декількох анатомічних просторів. Дана форма остеомієліту також протікала як первинна хронічна форма.

Серед дитячої категорії населення, за останні десятиріччя, спостерігається збільшення частоти підгострого остеомієліту та первинної хронічної форми. Останні не завжди вчасно діагностуються, а в частині випадків важко відрізнити від неопластичних процесів щелеп [10]. По даним авторів найбільш часто зустрічається одонтогенний остеомієліт, клінічне