

© Скочко О.В.

УДК 575:616.13-004.6

ПОЛІМОРФНИЙ АЛЕЛЬ 299GLY ГЕНА TLR4 АСОЦІЮЄТЬСЯ ІЗ ЗНИЖЕНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ ВКЛЮЧЕННЯ У КОМПЛЕКСНУ ТЕРАПІЮ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ АЗИТРОМІЦИНУ ТА ПІОГЛІТАЗОНУ*

Скочко О.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Полиморфизм Asp299Gly гена TLR4 играет важную роль в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС), но до сих пор остаются не изученными терапевтические стратегии, которые учли его роль при лечении заболевания. Цель работы - проведение сравнительного анализа клинической эффективности азитромицина и пиогли tazона на фоне комплексной терапии с учетом полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 у пациентов с ИБС. Материалы и методы. В исследование включено 40 человек с ИБС в возрасте от 45 до 68 лет, разделенных на 2 группы наблюдения: первая группа (n = 20) получала вместе с комплексной терапией азитромицин в дозе 500 мг/сут в течение 3-х дней, затем по 500 мг/неделю в течение 6 месяцев, вторая группа (n = 20) - вместе с комплексной терапией пиогли tazон в дозе 15 мг 1 раз в сутки, утром в течение 6 месяцев. Длительность наблюдения 12 месяцев. Результаты. Каждая группа наблюдения была разделена на две подгруппы: с генотипом Asp/Asp и с объединенным генотипом Asp/Gly + Gly/Gly. Первая группа наблюдения с генотипом Asp/Asp составила 14 человек (70%), а с объединенным генотипом Asp/Gly + Gly/Gly - 6 человек (30%), вторая группа наблюдения - 17 человек (85%) и 3 (15%), соответственно. Прием азитромицина у носителей аллеля Asp (Asp/Asp) в отличие от носителей аллеля Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) вызвал более эффективное уменьшение размера АСБ, диаметра стеноза и ТКИМ, частичную или полную эрадикацию пародонтопатогенных микрофлоры в ротовой полости. Прием пиогли tazона у носителей аллеля Asp (Asp/Asp) в отличие от носителей аллеля Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) вызвал более отчетливое уменьшение диаметра стеноза, умеренный противовоспалительный и выраженный гипогликемический, гиполипидемическое эффекты. Выводы. Полученные нами данные показали, что у больных ИБС, носителей аллеля Asp (Asp/Asp) обнаружена большая восприимчивость к проводимому лечению, а наличие мутантной аллели Gly (Asp/Gly + Gly/Gly) гена TLR-4 связана с сниженной эффективностью терапии исследуемых препаратов, на фоне стандартного курса лечения, что свидетельствует о фармакогенетической особенности восприимчивости к действию исследуемых препаратов и должно быть учтено в клинической практике.

Ключові слова: полиморфизм гена TLR4 299Gly, азитромицин, пиогли tazон, ишемическая болезнь сердца

Провідні позиції в патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) та атеросклерозу належать хронічному запаленню із залученням вродженої ланки імунзапальних процесів, зокрема патерн-розпізнавальним рецепторам сімейства Toll-like рецепторів 4 типу (TLR4). TLR4 мають високий рівень експресії в атеросклеротичних бляшках (АСБ) та беруть участь у захисті від бактеріальної інфекції, зокрема і пародонтопатогенної мікрофлори, яка виступає незалежним фактором ризику, формування та прогресування атеросклерозу та ІХС [7].

Поліморфізм гена TLR4, а саме Asp299Gly (rs4986790), є однонуклеотидною заміною аденозина (А) на гуанін (G) у положенні +896 екзону 3, частота якого в популяції людей складає дещо більше 5% [5, 8]. Внаслідок амінокислотної заміни аспарагінової кислоти на гліцин у 299 положенні ланцюга рецептора, позаклітинний домен TLR4 змінюється, що призводить до зниження розпізнавання відповідних лігандів або проведення внутрішньоклітинних сигналів з менш вираженою активацією імунних клітин, так і навпаки, при впровадженні патогенів, формування різного характеру перебігу запальної відповіді і специфічних імунних реакцій, зниження продукції прозапальних цитокінів та ризику формування атеросклерозу.

У попередніх роботах нами показано, що поліморфізм Asp299Gly гена TLR4 відіграє важливу роль у патогенезі атеросклерозу та асоційований з персис-

тенцією пародонтопатогенної мікрофлори у вогнищі запалення – АСБ при ІХС [2, 3]. Носії алелі Gly, більш сприйнятливі до підвищеної мікробної контамінації тканин коронарної артерії (КА) і мають високий ризик розвитку ІХС, ніж особи з алелем Asp [12]. Проте, є протилежні дані про те, що у осіб з поліморфізмом Asp299Gly гену TLR4 менш інтенсивно розвивається запальна реакція в стінці артерії, повільніше формується АСБ і проявляється нижча схильність до ризику розвитку атеросклерозу [15]. Проте, досі залишаються не дослідженими терапевтичні стратегії лікування ІХС, які б врахували роль поліморфізму Asp299Gly гену TLR4 в патогенезі ІХС, що представляє актуальний напрямок сучасної кардіології.

Мета даної роботи - проведення порівняльного аналізу клінічної ефективності азитромицину та піоглі tazону на фоні комплексної терапії з врахуванням поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 у пацієнтів з ІХС.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 40 осіб у віці від 45 до 68 років, які страждали на ІХС. Дослідження проводилося в період з 2012 по 2015 рр. на базі 1-ї міської клінічної лікарні м. Полтави та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку аптолгії та фармакогенетики (НДІ ГЮРПФ). Перед початком дослідження всіма учасниками підписано інформовану згоду та отримано схвалення комісії з

* Цитування при атестації кадрів: Скочко О.В. Поліморфний алель 299Gly гена TLR4 асоціюється із зниженою ефективністю включення у комплексну терапію хворих на ішемічну хворобу серця азитромицину та піоглі tazону // Проблеми екології і медицини. – 2017. – Т. 21, № 3-4. – С. 30–36.

біоетики Української медичної стоматологічної академії.

Критерії включення в дослідження: стабільна стенокардія напруги, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, без прийому ін'єкційних цукрознижувальних препаратів. Критерії виключення: наявність в анамнезі інфаркту міокарду (ІМ), інтервенційного втручання, злаякісна артеріальна гіпертензія (АГ), хронічна серцева недостатність (СН) III-IV функціонального класів (ФК), системні захворювання сполучної тканини, онкологічні та онкогематологічні захворювання, важкі інфекційні захворювання, хронічні запальні захворювання, які вимагають регулярної антибіотикотерапії, наявність в анамнезі гострого порушення мозкового кровообігу, порушення ритму серця за типом миготливої аритмії. Кінцеві первинні точки дослідження: настання смертельного наслідку в результаті ІМ, проведення реваскуляризаційних коронарних процедур (аортокоронарне шунтування або черезшкірне коронарне втручання) або госпіталізації внаслідок стенокардії.

Діагноз ІХС підтверджували у пацієнтів з наявністю стенокардії напруги I-III ФК за класифікацією Канадської асоціації кардіологів і явищ недостатності кровообігу відповідно до класифікації Нью-Йоркської кардіологічної класифікації (НУНА).

До включення в клінічне дослідження всі хворі отримували загальноприйняте лікування і проходили скринінгове обстеження для верифікації діагнозів ІХС, ЦД 2 типу та запальних захворювань зубощелепного апарату. Після скринінгу були відібрані 40 пацієнтів, які отримували стандартний комплекс медикаментозної терапії: ізосорбиду динітрат 10-20 мг 2 рази на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг 1 раз на добу на ніч, біспролол 2,5 мг 1 раз на добу, розувастатин 20 мг 1 раз на добу, раміприл 5 мг 1 раз на добу вранці. Також, хворі отримували рекомендації з приводу дієти, зміни способу життя і дотримання індивідуальної гігієни порожнини рота. Загальноприйняте лікування хворі приймали не менше місяця до досягнення стабільних показників.

При рандомізованому розподілі пацієнтів з ІХС сформовано 2 групи спостереження. Пацієнти першої групи спостереження (n=20) отримували разом з комплексною терапією препарат з групи макролідів - азитроміцин (АЗВ, Туліп Лаб Прайвіт Лімітід, Індія) в дозі 500 мг/добу протягом 3-х днів, потім по 500 мг/тиждень протягом 6 місяців. Пацієнти другої групи спостереження (n=20) отримували разом з комплексною терапією препарат із групи тіазолідиніонів – піоглітазон (Піоглар, Ранбаксі, Індія) в дозі 15 мг 1 раз на добу, вранці протягом 6 місяців. Після 6-місячного терміну лікування пацієнти обох груп продовжили прийом лише препаратів стандартного комплексу терапії ще впродовж наступних 6 місяців. Тривалість спостереження загалом склала 12 місяців. Контроль за ефективністю лікування здійснювали у 6 та у 12 місяців.

Обстеження включало збір анамнестичних і об'єктивних даних, оцінювалися антропометричні показники, вимірювалися показники артеріального тиску (АТ) - систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ), реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) і велоергометрію (ВЕМ). ВЕМ проводили на велоергометрі Велоерготест 05 (Україна) за методикою ступінчастого зростаючого навантаження з подальшим збільшенням потужності кожні 3 хвилини під контролем ЕКГ і АТ. Критеріями припинення ВЕМ були загальноприйняті клінічні або ЕКГ ознаки ішемії міокарда. У пацієн-

тів реєструвалися показники частоти серцевих скорочень (ЧСС). Консультація стоматолога включала огляд, інструментальне обстеження, верифікацію діагнозів і взяття зубоясенної рідини з пародонтальних кишень порожнини рота хворого.

Стан судинного русла визначали всім пацієнтам ультразвуковим дослідженням (УЗД) судин шиї на апараті «ULTIMA PA», датчиком L5 - 12/40 відповідно до стандартних протоколів в В-режимі на трьох рівнях судинного русла і біллатерально в кінці діастолі: в проксимальній, медіальній і дистальній точках на відстані 1 см від біфуркації по задній стінці правої і лівої загальної сонної артерії (ПЗСА і ЛЗСА, відповідно) як більш віддаленій від датчика. Реєстрували контур сонних артерій, їх внутрішній просвіт, реєстрували показники наявності ознак АСБ (розмір, локалізація). Товщину комплексу інтими-медіа (ТКІМ) сонних артерій визначали як відстань між першою і другою ехогенними лініями локованої ділянки за методикою Pignoli P. і співавторів. За нормальну вважали ТКІМ менше 0,9 мм; ТКІМ загальної сонної артерії > 1,4 мм оцінювали як АСБ, а в межах 1,0-1,3 мм як потовщення ТКІМ (ESH, ESC, 2007).

Визначення ДНК представників пародонтопатогенної мікрофлори із зубоясенної рідини пародонтальних кишень та алелей поліморфної ділянки Asp299Gly гена Toll-подібного рецептора 4 хворих на ІХС проводили як описано раніше [2].

Обсяг лабораторних досліджень включав визначення загальноклінічного та біохімічного аналізу крові. Визначення запальної відповіді здійснювали за основними біомаркерами - високочутливим С-реактивним білком (вч-СРБ, «DRG», США) та тканинним інгібітором металопротеїнази -1 людини (ТІМП-1, «eBioscience», Австрія) імуноферментним методом. Стан вуглеводного обміну визначали за глікемічним профілем рівня глюкози натще і через 1 годину після прийому 75г глюкози (пероральний глюкозо-толерантний тест, ПГТТ) глюкозооксидазним методом, розраховували гіперглікемічний коефіцієнт. Ліпідний спектр визначали за показниками загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) («Диакон-ДС», Росія), розраховували вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), вміст холестерину в складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), розраховували коефіцієнт атерогенності (КА).

Статистичну обробку виконували за допомогою програми STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) з обчисленням середнього (M) і стандартної помилки середнього (m). Достовірність відмін визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента, тестів ів Фішера та χ^2 . Відмінності між групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Проведено порівняльну оцінку клінічної ефективності та безпечності включення в комплексну терапію хворих на ІХС препарату із групи макролідів та препарату із групи тіазолідиніонів, що може слугувати важливим критерієм при прийнятті обґрунтованого рішення вибору лікування. Підставою для використання, з метою корекції, обраних нами препаратів із групи антибіотиків – азитроміцину та з групи інсулінових сенситайзерів – піоглітазону, послужили виявлені нами раніше зміни у спектрі пародонтопатогенної мікроф-

лори як в АСБ, так і у вилученому вмісті пародонтальної кишені ротової порожнини, наявності ендотеліальної дисфункції (ЕД), системного запалення та порушення вуглеводного обміну серед хворих на ІХС [3, 13].

Кожна група спостереження залежно від генотипу Asp299Gly гена TLR-4 була розділена на дві підгрупи: з генотипом Asp/Asp та з об'єднаним генотипом Asp/Gly+Gly/Gly. До першої групи спостереження з генотипом Asp/Asp увійшло 14 осіб (70%), а з об'єднаним генотипом Asp/Gly+Gly/Gly – 6 осіб (30%),

а до другої групи спостереження увійшло 17 осіб (85%) та 3 особи (15%), відповідно.

Визначення дії азитроміцину та піоглітазону на фоні стандартної терапії на показники перебігу атеросклеротичних процесів у ПЗСА, ЛЗСА та зовнішній сонній артерії (ЗСА) при ІХС представлено у таблиці 1. Встановлено, що у пацієнтів, які несуть алель Asp (Asp/Asp) під впливом азитроміцину через 12 місяців відбувається вірогідне зниження рівня ТКІМ у ПЗСА та у ЛЗСА у порівнянні з початковими показниками ($p=0,04$; $p=0,01$, відповідно).

Таблиця 1

Показники УЗД судин шії пацієнтів з ішемічною хворобою серця першої та другої груп спостереження

Параметри	До початку лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	p_1	p_2	p_3	До початку лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	p_4	p_5	p_6
Перша група спостереження												
Генотип	Ala/Ala (n=14)						Ala/Gly + Gly/Gly (n=6)					
Права загальна сонна артерія: товщина АСБ, мм	1,43±0,45	0,88±0,21	0,77±0,2	0,1	0,08	0,2	0,77±0,31	0,48±0,19	0,33±0,23	0,07	0,03	0,2
ТКІМ	1,08±0,06	1,04±0,04	1,01±0,04	0,3	0,04	0,1	1,05±0,06	1,0±0,06	0,95±0,03	0,07	0,04	0,2
діаметр стенозу: 2 – 15 %	3	3	3	1,0	1,0	1,0	0	2	1	0,45	1,0	1,0
16-49%	6	6	5	1,0	0,43	0,43	3	1	1	0,54	0,54	1,0
Ліва загальна сонна артерія: товщина АСБ, мм	0,74±0,27	0,59±0,19	0,39±0,15	0,4	0,1	0,06	0,27±0,27	0,22±0,22	0,15±0,15	0,4	0,4	0,4
ТКІМ	1,04±0,03	1,01±0,02	0,98±0,03	0,1	0,01	0,1	1,05±0,04	0,98±0,03	0,95±0,02	0,02	0,07	0,4
Діаметр стенозу: 2 – 15 %	2	1	3	1,0	1,0	0,6	1	0	0	1,0	1,0	-
16-49%	4	6	2	0,2	0,65	0,21	1	1	1	1,0	1,0	1,0
Зовнішня сонна артерія: товщина АСБ, мм	0,21±0,21	0,07±0,07	0,07±0,07	0,3	0,3	-	0,18±0,13	0,05±0,05	0	0,2	0,2	0,4
Друга група спостереження												
Генотип	Ala/Ala (n=17)						Ala/Gly + Gly/Gly (n=3)					
Права загальна сонна артерія: товщина АСБ, мм	0,92±0,53	0,3±0,14	0,94±0,76	0,2	0,99	0,4	1,07±0,67	0,73±0,5	0,87±0,49	0,2	0,4	0,4
ТКІМ	1,06±0,04	1,03±0,03	1,0±0,02	0,6	0,2	0,2	1,23±0,09±	1,16±0,03±	1,1±0,06±	0,4	0,2	0,4
діаметр стенозу: 2 – 15 %	1	0	2	1,0	1,0	0,5	1	1	1			
16-49%	5	4	2	1,0	0,4	0,65	1	1	1			
Ліва загальна сонна артерія: товщина АСБ, мм	0,72±0,2	0,56±0,19	0,3±0,14	0,3	0,03	0,02	0,4±0,4	0,4±0,4	0,37±0,37	--	0,2	0,4
ТКІМ	1,07±0,04	1,04±0,03	1,0±0,02	0,4	0,054	0,02	1,23±0,09	1,16±0,03	1,1±0,06	0,4	0,2	0,4
діаметр стенозу: 2 – 15 %	0	5	2	0,04	0,5	0,4	-	-	-			
16-49%	8	3	2	0,14	0,057	1,0	-	-	-			
Зовнішня сонна артерія: товщина АСБ, мм	0,24±0,11	0,17±0,09	0,09±0,06	0,3	0,07	0,1	0,5±0,5	0,5±0,5	0,33±0,33	--	0,4	0,4

Примітка (тут і в табл. 2-4): P_1 – порівняння у першій групі спостереження до початку та через 6 місяців лікування азитроміцином;

P_2 – порівняння у першій групі спостереження до початку та через 12 місяців лікування азитроміцином;

P_3 – порівняння у першій групі спостереження через 6 місяців та через 12 місяців лікування азитроміцином;

P_4 – порівняння у другій групі спостереження до початку та через 6 місяців лікування піоглітазоном;

P_5 – порівняння у другій групі спостереження до початку та через 12 місяців лікування піоглітазоном;

P_6 – порівняння у другій групі спостереження через 6 місяців та через 12 місяців лікування піоглітазоном

У пацієнтів, які несуть алель Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) під впливом азитроміцину через 6 місяців відзначається достовірне зниження показника ТКІМ у ЛЗСА у порівнянні з початковими показниками ($p=0,02$), через 12 місяців відмічається вірогідне зменшення розміру АСБ та ТКІМ у ПЗСА у порівнянні з початковими показниками ($p=0,03$; $p=0,04$, відповідно).

У пацієнтів, які несуть алель Asp (Asp/Asp) під впливом піоглітазону через 12 місяців відмічається вірогідне зниження розміру АСБ та діаметра стенозу у

ЛЗСА у порівнянні з початковими показниками ($p=0,03$; $p=0,04$), а також через 12 місяців реєструється вірогідне зменшення розміру АСБ, діаметра стенозу та ТКІМ у ЛЗСА у порівнянні з показниками через 6 місяців ($p=0,02$; $p=0,057$; $p=0,02$, відповідно).

У пацієнтів, носіїв алелі Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) під впливом піоглітазону не відмічено вірогідних змін показників у динаміці лікування через 6 та 12 місяців.

Отже, прийом азитроміцину та піоглітазону на фоні стандартної терапії впродовж 12 місяців викликав

більш ефективно пригнічення атеросклеротичних процесів у сонних судинах шиї пацієнтів, носіїв алелі Asp (Asp/Asp), ніж носіїв алелі Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) за рахунок зменшення розміру АСБ, діаметра стенозу та ТКІМ. Проте, азитроміцин найбільш виразно вплинув на зменшення товщини АСБ, тоді як піоглітазон на зменшення діаметру стенозу у сонних артеріях у пацієнтів, носіїв алелі Asp (Asp/Asp), що може свідчити про більш ефективний вплив першого препарату вже ранніх стадіях розвитку атеросклерозу, тоді як другого препарату – на дещо пізніших стадіях.

При визначенні спектру пародонтопатогенної мікрофлори у вилученому вмісті пародонтальних кишень після прийому азитроміцину у пацієнтів (табл. 2), носіїв як алелі Asp (Asp/Asp), так і алелі Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) через 6 місяців відмічено тенденцію до зменшення частоти виявлення майже всіх представників, за винятком *Treponema denticola*. Проте, у першій групі спостереження через 12 місяців лише у пацієнтів, носіїв алелі Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) відмічено двократне підвищення відсоткового вмісту *Porphyromonas gingivalis* з 33,3% до 66,7% (p=0,3).

Таблиця 2
Динаміка частоти показників пародонтопатогенної мікрофлори у вилученому вмісті пародонтальної кишені пацієнтів з ішемічною хворобою серця першої та другої груп спостереження

Параметри	До початку лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	p_1	p_2	p_3	До початку лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	p_4	p_5	p_6
Перша група спостереження												
Генотип	Ala/Ala (n=14)						Ala/Gly + Gly/Gly (n=6)					
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	5 / 35,7%	3 / 21,4%	4 / 28,6%	0,34	0,5	0,5	5 / 83,3%	2 / 33,3%	4 / 66,7%	0,12	0,5	0,3
<i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i>	2 / 14,3%	0	0	0,2	0,2	-	1 / 16,7%	0	0	0,5	0,5	-
<i>Prevotella intermedia</i>	1 / 7,14%	0	0	0,5	0,5	-	-	-	-			
<i>Bacteroides forsythus</i>	1 / 7,14%	0	0	0,5	0,5	-	-	-	-			
<i>Treponema denticola</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Друга група спостереження												
Генотип	Ala/Ala (n=17)						Ala/Gly + Gly/Gly (n=3)					
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	5 / 29,4%	5 / 29,4%	3 / 17,6%	0,65	0,34	0,34	1 / 33,3%	1 / 33,3%	3 / 100,0%	0,8	0,2	0,2
<i>Actinobacillus actinomycetem comitans</i>	-	-	-				-	-	-			
<i>Prevotella intermedia</i>	-	-	-				-	-	-			
<i>Bacteroides forsythus</i>	-	-	-				-	-	-			
<i>Treponema denticola</i>	-	-	-				-	-	-			

Після прийому піоглітазону через 6 місяців у пацієнтів, носіїв як алелі Asp (Asp/Asp), так і алелі Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) не встановлено змін у частоті присутності представників пародонтопатогенної мікрофлори у вилученому вмісті пародонтальних кишень. Проте, у другій групі спостереження через 12 місяців лише у пацієнтів, носіїв алелі Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) відмічено трьохкратне підвищення відсоткового вмісту *Porphyromonas gingivalis* з 33,3% до 100,0% (p=0,2).

Отже, лише азитроміцин на фоні прийому стандартної терапії впродовж 6 місяців проявляє антибактеріальний ефект переважно у пацієнтів з ІХС, носіїв алелі Asp (Asp/Asp), на відміну від у носіїв алелі Gly

(Asp/Gly+Gly/Gly) за рахунок часткової або повної ерадикації пародонтопатогенної мікрофлори у ротовій порожнині.

Аналіз маркерів запалення, вуглеводного та ліпідного обміну показав (табл. 3), що під впливом азитроміцину через 6 місяців у пацієнтів, які несуть як алель Asp (Asp/Asp) відбувається вірогідне зниження рівня холестерину та ЛПВЩ у порівнянні з початковими показниками (p=0,04; p=0,04, відповідно), через 12 місяців відбувається вірогідне зниження рівня ШОЕ, глюкози та ЛПНЩ у порівнянні з початковими показниками (p=0,04; p=0,02; p=0,04, відповідно), а також через 12 місяців відбувається вірогідне зниження рів-

ня ШОЕ та КА, підвищення рівня ЛПВЩ у порівнянні з відповідно).
показниками у 6 місяців ($p=0,04$; $p=0,0003$; $p=0,003$,

Таблиця 3
Показники лабораторного обстеження в залежності від поліморфізму гена TLR4 при лікуванні пацієнтів з ішемічною хворобою серця першої та другої груп спостереження

Параметри	До початку лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	p_1	p_2	p_3	До початку лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	p_4	p_5	p_6
Перша група спостереження												
Генотип	Ala/Ala (n=14)						Ala/Gly + Gly/Gly (n=6)					
ШОЕ, мм/год	16,14±4,34	9,07±1,02	7,57±0,86	0,08	0,04	0,04	14,0±5,01	9,33±1,2	6,83±0,8	0,28	0,18	0,053
вч-С-реактивний білок, мг/л	5,33±1,69	3,26±0,85	6,57±1,53	0,27	0,58	0,09	5,22±2,58	3,65±0,85	4,27±1,6	0,58	0,77	0,5
TIMP-1, пг/мл	1713,8±115,3	1926,5±116,7		0,26			1559,9±190,4	2060±234,1		0,006		
Глюкоза крові, ммоль/л	6,42±0,6	5,65±0,3	5,4±0,34	0,17	0,02	0,35	6,59±1,04	5,42±0,23	5,25±0,19	0,33	0,25	0,58
Пероральний глюкозотолерантний тест, ммоль/л	9,91±1,33	8,73±0,47		0,27			9,32±0,64	8,59±0,37		0,21		
Холестерин, ммоль/л	4,89±0,29	4,14±0,18	4,4±0,18	0,04	0,13	0,31	4,57±0,38	4,25±0,19	4,1±0,15	0,46	0,36	0,5
Тригліцериди, ммоль/л	0,82±0,14	0,79±0,12	0,89±0,09	0,62	0,49	0,27	0,63±0,06	0,65±0,07	0,77±0,09	0,8	0,06	0,3
ЛПВЩ, ммоль/л	1,05±0,07	0,88±0,09	1,11±0,07	0,04	0,26	0,0003	0,8±0,07	0,99±0,12	1,09±0,2	0,16	0,11	0,46
ЛПНЩ, ммоль/л	3,52±0,28	2,9±0,2	2,9±0,16	0,07	0,04	0,9	3,49±0,39	2,96±0,18	2,66±0,16	0,13	0,08	0,21
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,35±0,06	0,36±0,05	0,41±0,05	0,92	0,27	0,27	0,27±0,03	0,29±0,03	0,35±0,04	0,55	0,02	0,3
Коефіцієнт атерогенності	4,09±0,67	4,23±0,47	3,17±0,32	0,78	0,06	0,003	5,02±0,92	3,49±0,36	3,3±0,67	0,08	0,04	0,8
Друга група спостереження												
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	6,46±0,3	6,56±0,3	6,6±0,2	0,7	0,6	0,9	6,27±0,77	7,45±0,35	5,08±0,22	0,35	0,35	0,03
ШОЕ, мм/год	16,65±2,9	11,06±0,8	9,65±0,9	0,03	0,01	0,04	8,67±4,25	8,67±1,33	6,67±1,67	1	0,5	0,32
вч-С-реактивний білок, мг/л	3,41±0,61	3,99±0,74	7,74±1,63	0,55	0,01	0,04	11,77±4,9	4,6±2,07	6,9±5,4	0,22	0,4	0,7
TIMP-1, пг/мл	1447±118,9	1549,2±97,4		0,5			1217±229,03	1920±203,3		0,007		
Глюкоза крові, ммоль/л	6,02±0,15	6,06±0,26	5,49±0,25	0,91	0,09	0,07	5,9±0,03	5,5±0,5	5,03±0,25	0,49	0,09	0,6
Пероральний глюкозотолерантний тест, ммоль/л	12,45±0,69	9,52±0,53		0,0001			10,9±1,44	7,99±0,4		0,25		
Гіперглікемічний коефіцієнт	2,07±0,11	1,59±0,08		0,002			1,84±0,25	1,47±0,11		0,21		
Холестерин, ммоль/л	5,21±0,19	4,48±0,17	4,6±0,2	0,006	0,06	0,6	5,63±0,47	4,97±0,52	4,5±0,4	0,57	0,006	0,7
Тригліцериди, ммоль/л	0,72±0,09	0,72±0,05	0,92±0,09	1,0	0,12	0,02	0,53±0,09	0,7±0,06	0,87±0,09	0,04	0,06	0,13
ЛПВЩ, ммоль/л	0,86±0,06	1,06±0,04	1,12±0,07	0,01	0,002	0,4	0,72±0,06	0,85±0,1	1,03±0,1	0,52	0,18	0,16
ЛПНЩ, ммоль/л	4,03±0,2	3,1±0,16	3,06±0,17	0,001	0,004	0,87	4,69±0,4	3,8±0,4	3,07±0,5	0,4	0,009	0,5
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,32±0,04	0,33±0,02	0,42±0,04	0,79	0,08	0,02	0,23±0,04	0,32±0,03	0,39±0,04	0,03	0,06	0,13
Коефіцієнт атерогенності	5,42±0,5	3,39±0,2	3,29±0,2	0,001	0,0006	0,77	6,83±0,32	4,94±0,48	3,5±0,74	0,14	0,051	0,26

У пацієнтів, які несуть алель Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) під впливом азитроміцину через 6 місяців відзначалось вірогідне підвищення показників TIMP-1 ($p=0,006$), через 12 місяців відзначалось достовірне зниження КА ($p=0,04$), підвищення ЛПДНЩ ($p=0,02$) у порівнянні з початковими показниками.

Аналіз дії піоглітазону у хворих на ІХС показав, що у пацієнтів, які несуть алель Asp (Asp/Asp) під впливом піоглітазону через 6 місяців відзначалось достовірне зниження рівнів ШОЕ ($p=0,03$), ПГТТ ($p=0,0001$), гіперглікемічного коефіцієнту ($p=0,002$), холестерину ($p=0,006$), ЛПНЩ ($p=0,001$) та КА ($p=0,001$), підвищення рівня ЛПВЩ ($p=0,01$) у порівнянні з початковими показниками, через 12 місяців зниження рівня ШОЕ ($p=0,03$), ЛПНЩ ($p=0,004$) та КА ($p=0,0006$), підвищення рівня вч-СРБ ($p=0,01$) та ЛПВЩ ($p=0,002$) у порівнянні з початковими показниками, а також через 12 місяців вірогідне зниження рівня ШОЕ ($p=0,004$), підвищення рівня вч-СРБ ($p=0,04$), тригліцеридів

($p=0,02$) та ЛПДНЩ ($p=0,02$) у порівнянні з показниками у 6 місяців.

У пацієнтів, носіїв алелі Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) під впливом піоглітазону через 6 місяців відзначалось достовірне підвищення рівня TIMP-1 ($p=0,007$), тригліцеридів ($p=0,04$) та ЛПДНЩ ($p=0,03$) у порівнянні з початковими показниками, через 12 місяців відмічалось вірогідне зниження рівнів холестерину ($p=0,006$) та ЛПНЩ ($p=0,009$) у порівнянні з початковими показниками, через 12 місяців вірогідне зниження рівня лейкоцитів ($p=0,03$) у порівнянні з показниками у 6 місяців.

Отже, у пацієнтів з ІХС, носіїв алелі Asp (Asp/Asp), азитроміцин здійснював більш виражений вплив на показники запалення та ліпідного обміну, тоді як піоглітазон - на показники запалення та вуглеводного обміну.

Отримані дані свідчать, що в результаті проведеного лікування обидва застосовані на фоні стандарт-

ної терапії препарати, азитроміцин та піоглітазон, мають як спільні, так і окремі механізми впливу на перебіг ІХС. Застосування антибіотику, азитроміцину, на фоні стандартної терапії протягом 6 місяців у пацієнтів, носіїв алелі Asp (Asp/Asp) призводило до більш ефективного пригнічення розвитку атеросклерозу за рахунок зменшення розміру АСБ, прояву антибактеріального ефекту, більш вираженого протизапального та задовільного гіполіпідемічного впливу, ніж у пацієнтів носіїв алелі Gly (Asp/Gly+Gly/Gly).

Терапія тіазолідиндіоном, піоглітазоном, на фоні стандартної терапії протягом 6 місяців у пацієнтів, носіїв алелі Asp (Asp/Asp) викликала більш виразне зменшення розвитку атеросклерозу за рахунок зменшення діаметру стенозу, помірного протизапального та вираженого гіпоглікемічного ефекту, а також гіполіпідемічного ефекту за рахунок попередження формування атерогенної дисліпідемії, ніж у пацієнтів носіїв алелі Gly (Asp/Gly+Gly/Gly).

Аналізуючи літературні дані можна дійти висновку, що серед сучасних терапевтичних засобів при ІХС ефективним протизапальним ефектом володіють макроліди, зокрема азитроміцин, а також альтернативні ефекти проявляють тіазолідиндіони, а саме піоглітазон. Даний ефект обох препаратів реалізується на рівні молекулярних механізмів через пригнічення експресії прозапального ядерного фактора NF-kB [14, 16], що може формувати у пацієнтів з поліморфізмом Asp299Gly гену TLR4 різну клінічну ефективність на терапію даними лікарськими засобами.

Отриманий нами позитивний ефект азитроміцину впродовж піврічного застосування на фоні стандартної терапії у пацієнтів з ІХС, носіїв алелі Asp (Asp/Asp), ймовірно, обумовлений безпосередньою дією на пародонтопатогенні мікроорганізми у вогнищі запалення, а саме, як у ротовій порожнині, так і в АСБ [1]. Азитроміцин, стимулює фагоцитоз, пригнічення вироблення активних форм кисню, інфільтрацію лейкоцитів в тканини [11], а також активує діяльність TIMP-1, що може попереджати ініціюванню нестабільності і розриву АСБ [4].

В нашому дослідженні отримані дані позитивного впливу піоглітазону впродовж піврічного застосування на фоні стандартної терапії у пацієнтів з ІХС, носіїв алелі Asp (Asp/Asp), що виражалось у пригніченні атеросклеротичних та запальних процесів, інсуліно-резистентності та дисліпідемії у хворих на ІХС. Механізм даного впливу пов'язують з блокуванням прозапальних NF-kB-залежних механізмів, що спричиняє зниження рівня СРБ, адипонектина, MMP-9, моноцитарно-хемотаксичного білка (MCP-1) та розчинного маркера CD40L, що може сприяти попередженню розвитку атеросклерозу та макроваскулярних ускладнень при ІХС [6]. Відомо, що сумарний ефект чинників, на які впливає піоглітазон чинить кардіопротективний ефект за рахунок покращення діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з АГ, утилізації глюкози кардіоміоцитами, підвищення потоку крові, попередження запалення КА та коронарспазму, а також мінімізації ішемічно-реперфузійного пошкодження міокарду [9, 10].

Отримані нами дані показали, що у хворих на ІХС, носіїв алелі Asp(Asp/Asp) виявлена більша сприйнятливість до проведеного лікування, тоді як наявність мутантної алелі Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) гену TLR-4 пов'язана з ризиком зниження ефективності терапії досліджуваними препаратами на фоні стандартного

курсу лікування, що свідчить про фармакогенетичні особливості сприйнятливості до дії досліджуваних препаратів та має бути враховано у клінічній практиці.

Висновки

1. Прийом азитроміцину на фоні стандартної терапії впродовж 6 місяців у пацієнтів, носіїв алелі Asp (Asp/Asp), на відміну від пацієнтів, носіїв алелі Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) викликав більш ефективне пригнічення атеросклеротичних процесів за рахунок зменшення розміру АСБ, діаметра стенозу та ТКІМ, антибактеріальний ефект переважно за рахунок часткової або повної ерадикації пародонтопатогенної мікрофлори у ротовій порожнині, більш вираженого протизапального та задовільного гіполіпідемічного впливу.

2. Прийом піоглітазону, на фоні стандартної терапії протягом 6 місяців у пацієнтів, носіїв алелі Asp (Asp/Asp) на відміну від пацієнтів, носіїв алелі Gly (Asp/Gly+Gly/Gly) викликав більш виразне зменшення розвитку атеросклерозу за рахунок зменшення діаметру стенозу, помірного протизапального та вираженого гіпоглікемічного та гіполіпідемічного ефекту за рахунок попередження формування атерогенної дисліпідемії.

Перспективи подальших досліджень

В нашій роботі вперше показано, що ефективність лікування азитроміцином та піоглітазоном в курсі стандартної терапії залежить від наявності поліморфізму Asp299Gly гена TLR4, що може мати широкі перспективи використання в сучасній кардіології та терапії.

Література

1. Непокупная-Слободянюк Т.С. Клиническая эффективность длительного курса азитромицина при хроническом генерализованном пародонтите / Т.С. Непокупная-Слободянюк, П.Н.Скрипников // Медицинские новости Грузии. – 2014. - № 11(236). – С. 27-31.
2. Скочко О.В. Количественный анализ некоторых групп микроорганизмов, выделенных из атеросклеротически измененных коронарных артерий больных в зависимости от Asp299Gly полиморфизма гена TLR4 / О.В. Скочко, И.П. Кайдашев, Л.Э. Веснина [та ін.] // Лікарська справа. – 2012. - №3-4 (1113). – С. 82 – 85.
3. Скочко О. В. Роль некоторых парадонтопатогенных микроорганизмов и полиморфизма Asp299Gly гена TLR4 в патогенезе атеросклероза / О.В. Скочко, Н.А. Боброва, О.В. Измайлова, И.П. Кайдашев // Журн. микробиологии и эпидемиологии. – 2011. – № 5. – С. 83–85.
4. Amantea D. Azithromycin protects mice against ischemic stroke injury by promoting macrophage transition towards M2 phenotype / D. Amantea, M. Certo, F. Petrelli [et al.] // Exp. Neurol. – 2016. – Vol. 275 (Pt 1). – P. 116-125.
5. Chen R. TLR4 Asp299Gly (rs4986790) polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis / R. Chen, N. Gu, Y. Gao, W. Cen // Peer J. – 2015. – Vol. 3. – P. e1412.
6. Hanefeld M. Anti-inflammatory effects of Pioglitazone and/or Simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-Reactive Protein. The PIOSTAT Study / M. Hanefeld, N. Marx, A. Pftzner [et al.] // J. American College of Cardiology.- 2007. - Vol. 49 (3). - P. 290-297.
7. Kiechl S. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis / S. Kiechl, E. Lorenz, M. Reindl [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 185–192.
8. Levchenko L. Yu. TLR4 896A/G gene polymorphism, rather than the TLR4 1196C/T and TLR2 2258G/A gene polymorphisms, determines the severe and aggravated course of atopic dermatitis in children / L. Yu. Levchenko, O. V. Izmailova, O. A. Shlykova, I. P. Kaidashev // Cytology and Genetics. – 2013. - Vol. 47(3). – P. 167–173.

9. Morita S. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor γ activator, suppresses coronary spasm / S. Morita, Y. Mizuno, E. Harada [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2014. – Vol. 25(8). – P. 671-677.
10. Nitta Y. Pioglitazone decreases coronary artery inflammation in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus: evaluation by FDG-PET/CT imaging / Y. Nitta, N. Tahara, A. Tahara [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2013. – Vol. 6(11). – P. 1172-1182.
11. Schneider C.A. In vivo uptake of azithromycin in human coronary plaques / C.A. Schneider, H. Diedrichs, K.D. [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86 (7). – P. 789-791.
12. Schneider S. Association of Toll-like receptor 4 polymorphism with age-dependent systolic blood pressure increase in patients with coronary artery disease / S. Schneider, W. Koch, P. Hoppmannet [et al.] // *Immunity Ageing.* – 2015. – Vol. 12. – P. 1-4.
13. Skochko O.V. The relationship of periodontal disease to risk factors for the development of the ischemic heart disease / O.V. Skochko, T.V. Mamontova, L.E. Vesnina, I.P. Kaidashev // *Ukrainian J. Cardiology.* - 2015. – Vol. 2. – P. 87-94.
14. Stellari F.F. Azithromycin inhibits nuclear factor- κ B activation during lung inflammation: an in vivo imaging study / F.F. Stellari, A. Sala, G. Donofrio [et al.] // *Pharmacol Res Perspect.* – 2014. – Vol. 2 (5). – P. e00058.
15. Wang W. TLR4 activation induces nontolerant inflammatory response in endothelial cells / W. Wang, M. Deng, X. Liu [et al.] // *J. Inflammation.* – 2011. – Vol. 34(6). – P. 509-518.
16. Wei W.Y. Pioglitazone protected against cardiac hypertrophy via inhibiting AKT/GSK3 β and MAPK signaling pathways / W.Y. Wei, Z.G. Ma, S.C. Xu [et al.] // *PPAR Res.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 917-941.