

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПАРОДОНТИТ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Нурматов Ортик Саттор угли¹

Аннотация: Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) и заболевания пародонта (БП) являются глобальными проблемами здравоохранения. АССЗ определяется как ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярное заболевание (инсульт) или заболевание периферических артерий (ЗПА) атеросклеротического происхождения. АССЗ представляет собой причину номер один заболеваемости и смертности во всем мире. Заболеваемость ИБС в 2017 г. во всем мире составила 126 млн (1,655 на 100 000), что составляет 1,72% населения Земли. По оценкам, к 2030 году заболеваемость ИБС увеличится до 1,845 на 100 000 человек. Более того, ИБС является причиной номер один смертности, инвалидности и человеческих страданий во всем мире. Заболеваемость БП и инсультом в 2019 году составила 113 млн и 101 млн соответственно. Столь высокая частота АССЗ связана с распространением многих факторов риска этих заболеваний

Ключевые слова: Пародонтит, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение, курение, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия, чрезмерный стресс, ревматологические заболевания (системная красная волчанка и ревматоидный артрит), воспалительное заболевание кишечника, инфекция вируса иммунодефицита человека, заболевания щитовидной железы, менопауза, тестостерон и генетическая предрасположенность.

Введение. Пародонтит, локализованная хроническая воспалительная реакция в полости рта, связана с повышенным риском развития атеросклероза и увеличением маркеров системного воспаления. Бактерии полости рта попадают в кровоток непосредственно в результате преходящей бактериемии, возникающей во время обычной повседневной деятельности, такой как прием пищи, чистка зубов или использование зубной нити, и могут оседать на стенках артерий, вызывая атерогенез. На животных моделях патогенные бактерии полости рта, связанные с пародонтитом, были идентифицированы в атеротромботических тканях и, как было показано, индуцируют эндотелиальную дисфункцию. Кроме того, некоторые патогенные бактерии полости рта способны проникать в фагоциты хозяина, позволяя бактериям транспортироваться в отдаленные органы, вызывая образование атеромы в этих местах, как только они откладываются фагоцитом. Наконец, было показано, что пародонтит вызывает реакцию острой фазы, приводящую к системному высвобождению маркеров воспаления, включая СРБ.

Методы исследования: Пародонтит и АССЗ имеют схожие признаки воспалительных механизмов, генетических и общих факторов риска. Тем не менее, значительный объем данных

¹ независимый соискатель Самаркандский государственный медицинский университет



поддерживает независимую связь между пародонтитом и АСССЗ после поправки на сопутствующие факторы и общие факторы риска. Эту независимую связь можно объяснить способностью периодонтита вызывать слабовыраженное, но стойкое системное воспаление, которое может способствовать развитию АСССЗ. У больных пародонтитом отмечается повышенный уровень системных провоспалительных медиаторов, к которым относятся СРБ, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также увеличение количества нейтрофилов в крови. Ретроспективное исследование с участием 60 участников показало, что даже после корректировки вмешивающихся факторов участников с пародонтитом было 1. в 59 раз выше вероятность наличия АСССЗ. Ранее 8-летнее проспективное когортное исследование с участием 11 869 участников также показало, что те, кто сообщал о плохой гигиене полости рта, имели повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также повышенный уровень СРБ и фибриногена в сыворотке.

Системное воспаление, вызванное пародонтитом, потенциально возникает в результате бактериальной диссеминации или проникновения в кровоток медиатора воспаления, происходящего из ткани пародонта. Изъязвление эпителия из-за локального воспаления пародонта наряду с поддержкой его богатой васкуляризации может обеспечить больший доступ бактерий и их эндотоксинов, таких как липополисахариды (ЛПС), в кровообращение, что приводит к бактериемии. Об этом явлении сообщалось у пациентов с пародонтитом во время жевания, чистки зубов и удаления зубного камня. Бактериemia вызывает воспалительные изменения в эндотелии, которые вызывают повышенную экспрессию молекул адгезии и продукцию провоспалительных цитокинов.

Повреждение артериальной стенки из-за дисбаланса профиля липидов в крови, колеблющегося напряжения сдвига и провоспалительных медиаторов инициируют эту основную патологию ASCVD. Последующим процессом является активация эндотелиальных клеток в артериальной ткани, адгезия миелоидных клеток к эндотелию и инфильтрация в интиму артерий. На поздней стадии атеросклероза накопление воспалительных клеток, отложение липопротеинов и накопление клеточного детрита ответственны за образование артериальных бляшек с последующей нестабильностью бляшек, приводящей к разрыву атеросклеротических бляшек.

Прогрессирование поражения продолжается после усугубления эндотелиальной дисфункции нейтрофилами, где происходит активация макрофагов и образование пенистых клеток в интима артерий. Гранулярные белки, полученные из нейтрофилов, кателицидин и α -дефензин активируют макрофаги в сторону провоспалительного состояния (фенотип макрофагов M1). Нейтрофилы также секретируют миелопероксидазу (МПО) для образования радикалов кислорода, которые окисляют аполипопротеин В, белковую структуру ЛПНП. Впоследствии макрофаги поглощают этот окисленный ЛПНП (оксЛПНП), что приводит к образованию пенистых клеток. Более того, NET стимулируют макрофаги, включая факторы транскрипции, кодирующие ИЛ-6 и ИЛ-1 β . Эти цитокины способствуют дифференцировке клеток Th17, которые, в свою очередь, усиливают рекрутирование нейтрофилов в пораженном участке.

Системное воспаление, на которое указывают повышенные уровни TNF α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и IFN γ в сыворотке крови, клинически присутствует у пациентов с пародонтитом. Плазменный IFN α , IFN типа 1, также выше у пациентов с пародонтитом по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы.

Однако роль гиперреактивных нейтрофилов у пациентов с пародонтитом требует дальнейшего изучения. Недавние данные указывают на повышенный уровень G-CSF в сыворотке у мышей, индуцированных лигатурным пародонтитом. Фибробласты в ткани пародонта способствуют высвобождению G-CSF во время воспаления пародонта, что приводит к усилению



гранулопоэза. Основываясь на совокупных данных о влиянии цитокинов и факторов роста на HSPC и упомянутых выше клинических исследованиях, модулировать HSPC в направлении тренированного гранулопоэза. Это представление было недавно подтверждено в доклинической модели. В частности, было показано, что системное воспаление, связанное с лигатурным пародонтитом (LIP), приводит к неадекватной тренировке врожденного иммунитета в костном мозге (т. е. к формированию памяти о воспалении) и образованию повышенного количества гиперреактивных нейтрофилов; они заселяют ткани полости рта и других тканей и способствуют возникновению сопутствующих воспалительных заболеваний, примером которых является ось пародонтит-артрит [99]. Это согласуется с имеющимися клиническими наблюдениями, как указано ниже. Интересно, что трансплантация костного мозга от мышей, подвергшихся LIP, здоровым мышам-реципиентам приводила к усилению тяжести артрита у последних по сравнению с трансплантацией костного мозга от пародонтально здоровых мышей.

Нейтрофилы являются наиболее распространенными воспалительными клетками у людей и первой линией защиты от инфекции во врожденном звене иммунной системы. Они происходят из линии миелоидной дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в костном мозге. При обнаружении патогенов нейтрофилы захватывают и уничтожают вторгшиеся патогены посредством фагоцитоза и внутриклеточной деградации, дегрануляции и образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). Более того, новые данные за последнее десятилетие показывают, что нейтрофилы участвуют в хроническом воспалении и вовлечены в хронические воспалительные заболевания, включая пародонтит и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях. Пародонтит, по-видимому, связан с гиперреактивными нейтрофилами, которые могут, по крайней мере частично, можно объяснить представлением о том, что заболевания полости рта могут влиять на активность кроветворной ткани и тренированный иммунитет. Тренированный иммунитет представляет собой неспецифическую память в клетках врожденного иммунитета, которая индуцируется более ранними контактами с инфекционными или воспалительными стимулами и способствует усилению иммунных ответов на будущие вызовы с теми же или другими стимулами. Между тем, при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях (АССЗ) нейтрофилы участвуют в различных стадиях и клинических проявлениях атеросклероза, и литература также предполагает, что адаптированные к воспалению гемопоэтические стволовые клетки и клетки предшественники (HSPC) могут играть значительную роль в патогенезе заболевания.

Пациенты с пародонтитом обнаруживают повышенное количество нейтрофилов и измененные фенотипы, демонстрирующие гиперреактивные функции клеточных функций (обсуждается ниже). К ним относятся повышенный уровень продукции АФК в ответ на fMLP, РМА или пародонтальные патогены повышенная продукция TNF α после стимуляции пародонтальным патогеном, Фузобактерии нуклеатум, *in vitro*, а повышенные уровни эластазы нейтрофилов связаны с деструкцией тканей пародонта. Системный эффект этого изменения был недавно подтвержден в экспериментальном исследовании на мышях с экспериментальным пародонтитом, у которых наблюдалась гипертрофическая реакция нейтрофилов после воздействия вторичного перитонита по сравнению с мышами без пародонтита.

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и пародонтит тесно связаны между собой. В частности, увеличение числа нейтрофилов и гиперреактивность из-за пародонтита могут способствовать любой стадии этой патологии АССЗ. Дальнейшие исследования должны экспериментально проверить эту гипотезу. Тем не менее, попрежнему интересно предположить,



что изменение нейтрофилов, вызванное пародонтитом, способствует связи между пародонтитом и АСССЗ из-за нескольких клинических исследований, подтверждающих это мнение. Повышенное количество нейтрофилов в периферической крови может увеличить риск АСССЗ у пациентов с пародонтитом, поскольку количество нейтрофилов в периферической крови положительно коррелирует с риском АСССЗ. Кроме того, у пациентов с пародонтитом постоянно наблюдается эндотелиальная дисфункция, которая является ключевым признаком АСССЗ. Эта нарушенная сосудистая функция и повышенная продукция АФК нейтрофилами, вызванная пародонтитом, могут усугубить возникновение атеросклероза. Последнее может также потенцировать прогрессирование атеросклероза, особенно при окислении ЛПНП. Гиперреактивность нейтрофилов, характеризующаяся избыточной продукцией нейтрофильной эластазы и АФК у пациентов с пародонтитом, также может способствовать поздней стадии атеросклероза, поскольку оба гиперреактивных фактора индуцируют апоптоз эндотелия, что приводит к десквамации эндотелия (эрозии бляшки), истончению фиброзной покрышки и разрыву бляшки. Это нарушение может способствовать осложнению атеросклероза, особенно при постишемическом инсульте, когда известно, что накопление NET способствует образованию тромбов и увеличению ударного объема. В этом контексте исследование случай-контроль показало, что пародонтит был независимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Атеросклероз является причиной инфаркта миокарда, ишемической кардиомиопатии и ишемического инсульта, которые являются причиной большинства смертей населения во всем мире. Повреждение артериальной стенки из-за дисбаланса профиля липидов в крови, колеблющегося напряжения сдвига и провоспалительных медиаторов инициируют эту основную патологию атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Последующим процессом является активация эндотелиальных клеток в артериальной ткани, адгезия миелоидных клеток к эндотелию и инфильтрация в интиму артерий. На поздней стадии атеросклероза накопление воспалительных клеток, отложение липопротеинов и накопление клеточного детрита ответственны за образование артериальных бляшек с последующей нестабильностью бляшек, приводящей к разрыву атеросклеротических бляшек. Начало атеросклероза характеризуется эндотелиальной дисфункцией, которая индуцирует рекрутирование нейтрофилов в эндотелий. В частности, дисфункция повышает экспрессию различных молекул адгезии эндотелиальных клеток, включая E-селектин, P-селектин и молекулу внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1). Затем тромбоциты доставляют CCL5, первичный лиганд CCR5 на эндотелий, и способствуют секреции катепсина G нейтрофилами, что приводит к прочной адгезии и накоплению клеток в эндотелии. Кроме того, нейтрофилы усугубляют эндотелиальную дисфункцию, секретировав активные формы кислорода (АФК), азуроцидин, протеиназу 3, кателицидин, α -дефенсин и катепсин G. Нейтрофилы связывают пародонтит и ССЗ катепсин G в просвете артерии. АФК и протеазы активируют и нарушают регуляцию слоя эндотелиальных клеток и разрушают нижележащий внеклеточный матрикс, способствуя инфильтрации лейкоцитов и экстравазации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Азуроцидин также способствует повышению проницаемости эндотелия, в то время как азуроцидин, протеиназа 3, кателицидин, α -дефенсин и катепсин G способствуют рекрутированию миелоидных клеток, облегчая проникновение моноцитов в атеросклеротическое поражение.

Пародонтит вызывает системное воспаление, которое может модулировать активность кроветворной ткани в костном мозге, что приводит к тренированному миелопоэзу. Клинические исследования, демонстрирующие увеличение количества нейтрофилов, а также их повышенную воспалительную реакцию, подтверждают это мнение. Данные о стойком повышенном



количестве нейтрофилов и их измененных фенотипах, несмотря на разрешение пародонтита после местного лечения, также подтверждают предположение о том, что системное воспаление, вызванное пародонтитом, может индуцировать долговременное отклонение миелопоэза, характерное для врожденных заболеваний.

Количественные и качественные изменения нейтрофилов могут способствовать развитию всех стадий патологии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя клинические интервенционные исследования предполагают, что пародонтальная терапия улучшает суррогатный маркер атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, долгосрочный эффект этого перорального лечения для поддержания такого улучшения и убедительных доказательств того, что успешное лечение пародонтита может снизить риск или частоту возникновения атеросклероза, еще предстоит изучить. Между тем, направленное воздействие на нейтрофилы необходимо для улучшения местной пародонтальной терапии, эффективно устраняющей пародонтит, что может уменьшить вызванное пародонтитом системное воспаление и обратить в спять вызванные пародонтитом изменения нейтрофилов. Такие целевые подходы могут быть использованы как для прямого лечения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, так и для косвенного вмешательства в заболевание за счет снижения повышенного системного воспаления, вызванного пародонтитом.

Целевой терапевтический подход к атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям был разработан с упором на попытки уменьшить воспаление. Первое клиническое испытание, CANTOS, в попытке сократить разрыв между доклиническими исследованиями и клинической практикой, было проведено и предоставило доказательства того, что уменьшение воспаления может иметь значение для лечения атеросклероза у человека. В этом исследовании антитело к IL-1 β , канакинумаб, вводили подкожно лицам с стойким острым инфарктом миокарда. Исследование выявило значительное снижение частоты повторных сердечно-сосудистых событий, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смертности, связанной с сердечной недостаточностью.

Однако, нежелательные явления в группе, получавшей канакинумаб, заключались в значительно большей смертности из-за инфекции или сепсиса по сравнению с группой плацебо. Также, пероральное введение колхицина пациентам с недавно перенесенным инфарктом миокарда значительно снижало риск ишемических сердечно-сосудистых событий.

Преимущества колхицина также наблюдались у пациентов с хронической коронарной болезнью. К сожалению, у пациентов в группе колхицина было больше случаев пневмонии и смерти от несердечно-сосудистых заболеваний, чем в группе плацебо.

Другие клинические исследования по нацеливанию на воспаление при лечении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рассмотрены в другом месте. Эти клинические испытания показывают, что для достижения результатов, при которых преимущества перевешивают риски, необходимы альтернативные пути решения задачи. Дополнительные клинические исследования по нацеливанию на воспаление при лечении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях рассмотрены в других исследованиях. Эти клинические испытания показывают, что для достижения результатов, при которых преимущества перевешивают риски, необходимо еще неоднократно проверить риски и преимущества терапии колхицином перед канакинумабом.

Заключение. Таким образом, современные данные показывают, что с медленно прогрессирующей природой атеросклероза лучше всего бороться тремя основными столпами: контролю дислипидемии, гемостазу и воспалительной реакцией, которая в настоящее время лежит в качестве основного фактора как в развитии атеросклероза, так и пародонтита. Кристалл



индуцированное воспаление представляет собой взаимодействие интерлейкинов, нейтрофилов и комплемента. И в данном случае колхицин обладает способностью подавлять множественные клеточные пути. Кроме того, препарат безопасен при длительном применении при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Дальнейшие исследования в направлении совместного лечения пародонтита и хронической ишемической болезни сердца атеросклеротического происхождения колхицином для подавления общего воспаления имеет право несомненно на существование.

Литература:

1. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363–9.
2. Roca-Millan E, González-Navarro B, Sabater-Recolons M-M, *et al.* Periodontal treatment on patients with cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018;23:e681–90.
3. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, *et al.* Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2020;47 Suppl 22:4–60.
4. Alimjanovich RJ, Sattor o'g'li NO, Mahmayusuf o'g'li IR. ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ НЕЙТРОФИЛОВ ОТ СОСТОЯНИЯ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР). *JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE*. 2023 Apr 28;8(1).
5. Агабабян ИР, Кобилова НА, Норматов ОС. ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ НЕЙТРОФИЛОВ ОТ СОСТОЯНИЯ ПАРОДОНТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. *Journal of cardiorespiratory research*. 2023;1(1):9-13
6. Rizaev EA, Buzruksoda JD. OPTIMIZATION OF GUIDED BONE REGENERATION IN CONDITIONS OF JAW BONE ATROPHY. *Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny)*. 2022 Dec 15;25(4):4-8.
7. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, *et al.* Periodontitis and cardiovascular diseases: consensus report. *J Clin Periodon-1* 2020;47:268–88.
8. Nugmanovna MA. INSONNING IJTIMOIY-MA'NAVIY RIVOJIDA BIOETIKANING TA'SIRI. FINLAND" MODERN SCIENTIFIC RESEARCH: TOPICAL ISSUES, ACHIEVEMENTS AND INNOVATIONS". 2023;14(1).
9. Nugmanovna MA. Bioethics as a form of protection of individuality and personalized medicine. *Thematics Journal of Social Sciences*. 2022 Oct 28;8(4).
10. Nugmanovna MA, Kamariddinovna KM. WHAT A DOCTOR SHOULD KNOW TO WORK SAFELY AND EFFECTIVELY: INTERNATIONAL NORMS AND RULES. *Thematics Journal of Social Sciences*. 2022 Jun 19;8(3).

