

УДК: 616.314-089.843: [616.1:616.12-005-07

## ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРА СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЕМ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

А.А.Хаджиметов, А.А. Юлдашев

*Ташкентский государственный стоматологический институт*

### РЕЗЮМЕ

Изучены особенности предикторов сосудистых нарушений у лиц разных возрастных групп значимой проявлением сосудистой патологии при подготовке их к дентальной имплантации. Обследованы 74 пациента, из них: I-группа (14 пациентов) с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, II-группа (26 пациентов) с хроническим генерализованным пародонтитом, сочетанным заболеванием кардиоваскулярной системы и III- группа (34 пациентов) с хроническим генерализованным пародонтитом, сочетанным за-

болеванием кардиоваскулярной системы с частичной вторичной адентией, до дентальной имплантации. Показано, что содержание MCP-1, ФНО- $\alpha$  и ФРЭС в крови могут быть предложены в качестве предикторов и критериев прогноза начальных этапов формирования атеросклеротического поражения сосудистого русла у наблюдаемых больных, что требует соответствующей коррекции при подготовке к дентальной имплантации.

**Ключевые слова:** дентальная имплантация, кардиоваскулярная система, предиктор сосудистых нарушений, атеросклероз.

## ASSESSMENT OF THE PREDICTOR OF VASCULAR DISORDERS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR SYSTEM DISEASE IN PREPARATION FOR DENTAL IMPLANTATION

A.A. Khadjimetov, A.A. Yuldashev

*Tashkent State Dental Institute*

### ABSTRACT

The features of predictors of vascular disorders in individuals of different age groups with significant manifestations of vascular pathology during their preparation for dental implantation were studied. 74 patients were examined, including: group I (14 patients) with chronic generalized periodontitis of moderate severity, group II (26 patients) with chronic generalized periodontitis combined with cardiovascular system disease, and group III- group (34 patients) with chronic generalized periodontitis combined with cardiovascular system disease with partial secondary adentia, before dental implantation. It is shown that the content of MCP-1, TNF- $\alpha$  and FRES in the blood can be proposed as predictors and criteria for predicting the initial stages of the formation of atherosclerotic vascular lesions in the observed patients, which requires appropriate correction in preparation for dental implantation.

**Key words:** dental implantation, cardiovascular system, predictor of vascular disorders, atherosclerosis.

**Введение.** Заболевания кардиоваскулярной системы является одной из причин смертности и заболеваемости населения во всех странах мира. Снизить смертность и частоту развития осложнений можно путем разработки эффективной стра-

тегии первичной профилактики, что основано на изучении молекулярно-генетической основы развития сосудистой патологии. В данной ситуации понимание механизмов развития поражения сосудистой стенки является важным этапом создания новых эффективных методов профилактики и лечения сосудистых нарушений. В последние годы актуальной становится задача поиска современных механизмов ранней диагностики сосудистых нарушений, что значительно может повысить показатели медицинской реабилитации, профилактики и качество жизни больных с заболеваниями кардиоваскулярной системы. Наиболее специфичной и большой значение при сосудистой патологии является моноцитарно-хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), который наиболее специфичен в отношении моноцитов. Немаловажное место при данной патологии отводится С-реактивному белку, который также способен активировать комплемент и индуцировать экспрессию эндотелиоцитами MCP-1 - одного из основных провоспалительных хемокинов.

Как известно, хемокины - пептидные молекулы с малой молекулярной массой (8-12 кДа), обладающие свойствами хемоаттрактантов. Действие хемокинов опосредуется через мембранные ре-

цепторы, которые по своей структуре относятся к большому классу G-белосопряженных рецепторов. Установлено также их участие в активации и дегрануляции лейкоцитов, миелопоэзе, ангиогенезе, фиброгенезе. За последние 20 лет с момента открытия первых представителей изучено около 50 хемокинов и 20 связанных с G-белками хемокиновых рецепторов. Одним из основных хемокинов для моноцитов/макрофагов и активированных Т-лимфоцитов является моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1). MCP-1 является не только хемоаттрактантом, обеспечивающим миграцию и экстравазацию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, но и медиатором воспаления, активируя при этом резидентные клетки. MCP-1 продуцируется многими типами клеток, включая мононуклеарные клетки, тучные клетки, Т-клетки, остеобласты, фибробласты, эндотелиальные клетки, клетки костного мозга, эпителиальные клетки, астроциты. Синтез MCP-1 индуцируется ИЛ-1Р, а-ФНО, у-ИНФ, ИЛ-6, ИЛ-4. Под воздействием MCP-1 происходит также пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с секрецией ими провоспалительных цитокинов, способствующих прогрессированию заболевания за счет сосудистого повреждения. Его экспрессия значительна в атеросклеротических бляшках в богатых макрофагами областях, прилегающих к липидному ядру, и в зонах инфаркта миокарда. Участие MCP-1 в атерогенезе показано в экспериментах на трансгенных мышах, дефицитных по гену MCP-1 или его рецептору CCR2. Данные об увеличении концентрации MCP-1 в крови пациентов с ишемической болезнью сердца, а также сведения о повышенной экспрессии ССЯ2 моноцитами пациентов с гиперхолестеринемией свидетельствуют об участии MCP-1 в атерогенезе у человека [8, 13, 23, 24, 25, 26].

Целью настоящего исследования исследования явилось изучение предикторов сосудистых нарушений у лиц разных возрастных групп значимой проявлением сосудистой патологии при подготовке их к дентальной имплантации.

**Материал и методы исследования.** Клинико-лабораторные исследования были проведены у 74 пациентов, из них: I-группа (14 пациентов) с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести, II-группа (26 пациентов) с хроническим генерализованным пародонтитом, сочетанным заболеванием сердечно-сосудистой системы и III-группа (34 пациентов) с хроническим генерализованным пародонтитом, сочетанным заболеванием сердечно-сосудистой системы с частичной вторичной адентией (с отсутствием 1-2-х зубов, длительность существования дефекта зубных рядов до 1 года), перед дентальной имплантацией. Для всех участников исследования являлось обязатель-

ным ознакомление и подписание информированного согласия, одобренного в локальном этическом комитете Минздрава РУз. Следует обратить внимание, что все включенные в группы пациенты были обследованы кардиологом. Состояние сосудистой стенки у лиц с ХИГМ 1-3 степени оценивалось по результатам дуплексного сканирования сосудов головы и шеи, которое проводилось на ультразвуковом сканере ACUSONCV70, линейный датчик с частотой 10 МГц (производитель SIEMENSAG, Германия). Согласие участника исследования, не предъявляющего жалоб на состояние здоровья и не имеющего хронических заболеваний. Для уточнения диагноза ИБС всем пациентам проводилось физикальное и инструментальное обследование: ЭКГ в покое в 12 общепринятых отведениях, двухмерная эхокардиография, коронарография, суточное мониторирование АД, 24-часовое холтеровское мониторирование и лабораторные исследования. Все больные были осмотрены стоматологом. Проводилось стандартное клиническое стоматологическое обследование: оценка жалоб пациентов, сбор анамнеза заболевания и жизни, объективный статус, а также местно оценка пародонтологических индексов. У всех пациентов оценивали уровень индивидуальной гигиены и состояние тканей пародонта. Гигиеническое состояние полости рта определяли методом Грина - Вермиллиона (ОHI-S) (Simplified Oral Hygiene Index). Проводили измерение глубины пародонтального кармана (ПК) и потери зубодесневого прикрепления (ПЗП). Кровоточивость десен оценивали с помощью индекса кровоточивости десен по Н.Р. Muhleman. Подвижность зубов определяли по шкале Miller (в модификации T.J.Fleszar). Для выявления развившихся форм патологии пародонта использовали пародонтальный индекс (PI, Rüssel, 1956); степень рецессии десны по классификации P.D. Miller (1985). Критерии исключения: возраст старше 65 лет, почечная и печеночная недостаточность, эндокринные нарушения, инфекционные заболевания, энцефалопатии не сосудистого генеза, онкологические процессы, экзо-эндогенная интоксикация, неврологические проявления остеохондроза позвоночника, сахарный диабет 1 и 2 типа и его осложнения, нарушение толерантности к глюкозе, алкоголизм, прием статинов. Для выявления возможных атеросклеротических поражений сосудов кровеносной системы и нарушений со стороны свертывающей системы крови, на этапе планирования операции внутрикостной дентальной имплантации, нами проводилось исследование системы гемостаза. Забор крови проводился в утренние часы, натощак, самотеком в пластиковую пробирку. Кровь для исследования забиралась из локтевой вены дважды: в количестве 10 мл до манжеточной пробы (3-5 минутное пережатие сосудов плеча при помощи манжетки от сфигмоманометра) и 5 мл после манжеточной пробы. 5 мл крови получен-

ные до манжеточной пробы подвергали центрифугированию (3000 об/мин) в течение 10 минут с целью получения сыворотки для исследования содержания гомоцистеина и эндотелина -1. Образцы сыворотки быстро замораживали и хранили при температуре минус 20°C в хорошо закрытых пробирках. 5 мл крови полученные до манжеточной пробы и 5 мл крови полученной после манжеточной пробы стабилизировали 3,8%-ным раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Исследования проводились на бедной тромбоцитами плазме, которую получали двойным центрифугированием: сначала при 1000 об/мин (7 минут), затем при 3000 об/мин (15 минут). Центрифугирование производилось сразу после забора крови, отбор плазмы на исследование – сразу же после центрифугирования. Образцы плазмы подвергались анализу не позже чем через 3 часа с момента взятия крови. Для определения антикоагулянтной активности эндотелия сосудистой стенки проводилось определение уровня активности антитромбина III (АТ III) в крови до и после манжеточной пробы. Соотношение активности АТ III до и после манжеточной пробы характеризует выделение его клетками эндотелия. В норме после манжеточной пробы происходит выброс в кровь антикоагулянтов (увеличивается активность АТ III). Для определения активности АТ III использовался набор фирмы «Human». Для определения фибринолитической активности эндотелия сосудистой стенки проводилось определение скорости Хагеман-зависимого фибринолиза плазмы крови до и после манжеточной пробы (3-5 минутное пережатие сосудов плеча при помощи манжетки). Соотношение скорости Хагеман-зависимого фибринолиза после и до манжеточной пробы характеризует выделение клетками эндотелия тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). В норме после манжеточной пробы происходит выброс в кровь t-PA и снижение продукции PAI-1, что приводит к увеличению скоро-

сти Хагеман-зависимого фибринолиза. Хагеман-зависимый фибринолиз определяли с использованием набора фирмы «Ренам» (Россия). Определение уровня эндотелина I в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием набора фирмы «Human». Лабораторные исследования проводились на иммуноферментном анализаторе фирмы «Human». Исследование СРБ проводились в сыворотке крови с использованием наборов фирмы HUMAN. Исследование содержания цитокинов (ФНО-α, MCP-1, и фактора роста в сыворотке крови было проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест», «Новосибирск» РФ, на иммуноферментном анализаторе «HUMAN».

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программы Statisticaversion7.0 (США). Различия в сравнении средних величин в парных сравнениях считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследований и их обсуждение.** Антикоагулянтная и фибринолитическая активность стенки сосудов основана на создании кратковременной (3 мин) локальной ишемии, вызванной наложением манжеты сфигмоманометра на плечо испытуемого и создании в ней давления, превышающего систолический показатель на 10 мм рт ст, что ведет к освобождению из эндотелия сосудов здоровых людей в кровь простациклина, оксида азота, антитромбина I11, тканевого активатора плазминогена [Балуда В П, Деянов И И, Балуда М В, Киричук В Ф и соавт., 1992].

Нами установлено, что у больных хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с кардиоваскулярной патологией тромборезистентность эндотелия сосудов была снижена, что выражается уменьшением индекса антикоагулянтной активности сосудистой стенки до  $1,17 \pm 0,09$  усл.ед. во II- группе больных, и до  $1,14 \pm 0,07$  усл.ед.

**Таблица 1. Тромборезистентность эндотелия сосудов у больных ХГП сочетанной кардиоваскулярной патологией при подготовке к дентальной имплантации**

Показатели	I- группа n=14	II-группа n=26	III-группа n=34
Антитромбин–III до манжеточной пробы в %	88,24± 6,32	74,32 ±5,48	70,25± 4,57*
Антитромбин-III после манжеточной пробы в %	109,17 ± 8,04	87,13 ± 5,21	80,13 ± 4,68*
Индекс антикоагулянтной активности эндотелия усл.ед.	1,23 ± 0,06	1,17±0,04	1,14± 0,03*
XIIa-зависимый фибринолиз до манжеточной пробы сек.	614,61 ± 13,7	690,78±12,53	752,98±12,51*
XIIa-зависимый фибринолиз после манжеточной пробы сек	389,41 ± 11,9	403,11±12,56	421,07±13,28*
Индекс фибринолитической активности эндотелия усл.ед.	0,63 ± 0,04	0,57± 0,03*	0,55 ± 0,03*
Концентрация эндотелина -1 сыворотки крови мкМоль/л	1,64 ± 0,13	4,67± 0,32*	5,86 ± 0,41*

Примечание: \* - достоверность различий относительно группы сравнения  $P < 0,05$

в III-группе больных сочетанной патологией и падением индекса фибринолитической активности стенки сосудов до  $0,57 \pm 0,05$  усл. ед. в II-группе пациентов и до  $0,55 \pm 0,06$  усл. ед. в III-группе пациентов. Следовательно, у больных хроническим генерализованным пародонтитом при сочетании с сердечно-сосудистой патологией тромборезистентность эндотелия сосудов была снижена. Об этом свидетельствуют статистически достоверное уменьшение снижения индекса антикоагулянтной активности и индекса фибринолитической активности эндотелия сосудов. Снижение антикоагулянтной активности эндотелия сосудов у обследуемых лиц проявляются угнетением выброса антитромбина III эндотелием сосудистой стенки.

Известно, что тромбомодулин связывая тромбин, вызывает изменения конформации его активного центра, в результате чего повышается скорость инактивации его антитромбином III. В этой связи наиболее вероятно, что у больных с ХГП сочетанной сердечно-сосудистой патологией снижение антикоагулянтной активности эндотелия сосудистой стенки опосредованно действием иммунных механизмов, реализуемых в длительно существующем очаге воспаления, т.е., на месте удаленного зуба и пародонтального кармана. Отмеченное нами угнетение фибринолитической активности эндотелия сосудов может быть связано с уменьшением выделения тканевого активатора плазминогена t-PA.

Как известно, несмотря на короткий период жизни эндотелин-I является мощным вазоконстриктором, вызывает значительные изменения гемодинамики: снижение частоты сердечных сокращений и ударного объема сердца, увеличение сосудистого сопротивления, способствует ремоделированию сосудистого русла. Именно различия физиологической и патологической ролей эндотелина I, обуславливают его диагностическую значимость, как маркера повреждения и дисфункции эндотелиальных клеток. Основным стимулятором продукции эндотелина I эндотелием сосудистой стенки являются активные формы кислорода, воспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и ФНО. В наших исследованиях потенциальным механизмом обнаруженного повышения концентрации эндотелина I при ХГП сочетанной сердечно-сосудистой патологией могут быть наряду с цитокинами индукция оксидативного стресса в тканях пародонта. Вероятно, увеличение концентрации эндотелина I в сыворотке крови у больных сочетанной формой заболевания, следует рассматривать как реакцию на системные проявления воспалительного процесса.

Из представленных данных можно сделать вывод, что хронический генерализованный пародонтит сочетанный сердечно-сосудистой патологией приводит к более высоким системным нарушениям эндотелиальных клеток. Выявленные изме-

нения в изучаемых показателях могут усиливать воспалительную активность не только в тканях пародонта, но и потенциально увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому, для своевременной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и деструктивных изменений в тканях пародонта необходимо использовать патогенетически обоснованной коррекции заболеваний тканей пародонта и других иммуновоспалительных заболеваний имеющих системный характер.

Как видно из представленных результатов исследований (таблица 2), концентрация С-реактивного белка у больных сочетанной формой заболевания повышается в 5,6 раза относительно показателей группы сравнения. Видимо окислительный стресс и наплыв провоспалительных цитокинов способствуют усиленному синтезу реактивных белков в печени, к числу которых относится С-реактивный белок. Немаловажную роль в данной ситуации играет эндотоксинемия за счет микрофлоры ротовой полости обусловленный хронической патологией пародонта.

Как известно, основным стимулятором продукции эндотелина I эндотелием сосудистой стенки являются активные формы кислорода, воспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6 и ФНО-α. В настоящее время накоплено много данных о сывороточном уровне про- и противовоспалительных цитокинов при атеросклеротическом поражении сосудов разной локализации. Некоторые из них даже рекомендованы в качестве маркеров тяжести и обратимости поражений сосудов. Тем не менее вопросы об участии цитокинов в иммунопатогенезе АС остаются дискуссионными.

Изучение цитокинового профиля и его динамики может быть полезно не только для уточнения патогенеза, но и использовано для оценки эффективности фармакотерапии и ее повышения путем включения в схему лечения противовоспалительных и антицитокиновых препаратов. Результаты многих исследований сывороточного уровня цитокинов в качестве предикторов атеросклероти-

**Таблица 2. Показатели крови у больных ХГП сочетанной сердечно-сосудистой патологией при подготовке к дентальной имплантации**

Показатели	Больные с ХГП без сердечно-сосудистой патологией, n=26	Больные с ХГП сочетанный сердечно-сосудистой патологией, n=50
С-РБ (мг/мл)	0,96±0,07	5,38±0,37*
ФНО (пг/мл)	2,33±0,14	42,78±3,18*
ФРЭС (пг/мл)	181,92±9,27	453,12±12,82*
МСР - 1 (пг/мл)	117,31± 7,13	194,78±8,25*

Примечание: \* - достоверность различий P 0,05 относительно показателей групп сравнения

ческого поражения коронарных сосудов и острого коронарного синдрома свидетельствуют о повышении уровня провоспалительных цитокина ФНО- $\alpha$ ). Анализ полученных данных показал на повышение уровня ФНО- $\alpha$  в крови обследуемых лиц в 18 раза относительно группы сравнения. Доказана взаимосвязь уровня провоспалительных цитокина ФНО- $\alpha$  с характером и выраженностью повреждения комплекса интима-медиа при АС. Повышенный сывороточный уровень ФНО- $\alpha$  многие авторы непосредственно связывают с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) и предлагают их использовать в качестве маркеров развития АС, нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда. Также исследователи отмечают повышение уровня общего холестерина коррелирует с высоким уровнем ФНО- $\alpha$ . Согласованность выводов исследователей касается ключевой роли в патогенезе атеросклероза одного из важнейших провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , возрастание концентрации которого при острых и хронических воспалительных процессах сочетается как с проатерогенными нарушениями профиля липидов, так и снижением чувствительности к инсулину, нарушением толерантности к глюкозе. ФНО- $\alpha$  угнетает синтез апоА-1 в гепатоцитах, что приводит к уменьшению содержания в крови липопротеидов высокой плотности. ФНО- $\alpha$  индуцирует апоптоз клеток гладкой мускулатуры сосудов, что приводит к дестабилизации атеросклеротических бляшек, ингибируя экспрессию коннексинов. Синтез ФНО- $\alpha$  макрофагами в 2 раза активнее стимулируется атерогенными липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). ФНО- $\alpha$  обеспечивает взаимодействие эндотелиальных клеток и лейкоцитов, способствуя процессам адгезии и миграции. В последнее время доказано значение в регуляции ангиогенеза фактор роста эндотелия сосудов VEGF (Vascular endothelial growth factor) и его рецепторы. Атеросклероз и ишемическое/реперфузионное повреждение эндотелия сосудов относят к процессам патологического ангиогенеза. VEGF стимулирует пролиферацию клеток эндотелия сосудов, изолированных из артерий, вен и лимфатических сосудов *in vitro*. На многих моделях показано активирующее действие VEGF на ангиогенез *in vivo*. Активация VEGF увеличивает пролиферацию, миграцию и дифференциацию эндотелиальных клеток, повышает сосудистую проницаемость, поддерживает провоспалительные сдвиги, ассоциированные с неангиогенезом и атеросклерозом, мобилизует эндотелиальные клетки-предшественницы костного мозга. Необходимо отметить, что пониженная активность ангиогенеза отмечается в старости и при таких заболеваниях, как инсульт, атеросклероз периферических сосудов и др. Именно с этих позиций,

мы изучили содержание фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови у больных с ХГП сочетанной кардиоваскулярной патологией. Анализ полученных результатов исследований (таблица 2) показал на достоверный рост изучаемого фактора роста эндотелия у обследуемых лиц в среднем в 2,5 раза относительно показателей группы сравнения. Следовательно, повышение VEGF в сыворотке крови указывает на формирование нормальных сосудов, но и их созревании и выживании, а также регуляции АД. При этом, миграция эндотелиальных клеток в экстраваскулярное пространство при тканевой гипоксии способствует формированию новых капилляров со своей мембраной и перicyтами путем почкования. Данные литературы и полученные нами результаты исследований подтверждают несомненное участие VEGF в патогенезе кардиоваскулярной патологии у больных с ХГП и возможность его использования в качестве потенциального маркера сосудистых нарушений у больных заболеванием кардиоваскулярной системы при подготовке к дентальной имплантации.

Как известно, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) продуцируется многими типами клеток, включая мононуклеарные клетки, тучные клетки, Т-клетки, остеобласты, фибробласты, эндотелиальные клетки, клетки костного мозга, эпителиальные клетки, астроциты. Синтез MCP-1 индуцируется ИЛ-1 $\beta$ ,  $\alpha$ -ФНО,  $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-6, ИЛ-4. Под воздействием MCP-1 происходит пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с секрецией ими провоспалительных цитокинов, способствующих прогрессированию заболевания за счет сосудистого повреждения. Полученные нами данные у обследуемых лиц показали на увеличение концентрации MCP-1 в крови в 1,7 раза, что указывает об участии MCP-1 в атерогенезе у человека.

Отмеченное увеличение содержания ФРЭС,  $\alpha$ -ФНО и MCP-1 в группе сочетанной формой заболевания кардиоваскулярной системы, что могут быть связаны проявлениями сосудистой патологии, у лиц более старшего возраста. Для подтверждения данной версии, мы разделили изучаемые группы больных с ХГП сочетанной с кардиоваскулярной системы на более молодой возраст (30-40 лет) и более старший возраст (45-65 лет) и изучили в сыворотке крови маркеры сосудистых нарушений.

Для изучения данного вопроса из числа обследованных больных 56 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет, были отобраны и разделены на 2 основные группы в зависимости от возраста (более молодые 30-40 лет) и более старшие (45-65 лет), а также от наличия и отсутствия сопутствующей кардиоваскулярной патологии.

Как видно из представленных результатов исследований (таблица 3), содержание С-реактивного белка у больных ХГП без патологии карди-

Таблица 3. Динамика показателей исследуемых групп

Показатели	Больные с ХГП без кардиоваскулярной патологии, n=26		Больные с ХГП сочетанный кардиоваскулярной патологии, n=30	
	в возрасте 30-40 лет n=12	в возраст 45-65 летn=14	в возрасте 30-40 лет n=14	в возрасте 45-65 лет n=16
С-РБ (мг/мл)	0,61±0,05	0,56±0,04	1,89±0,17*	5,38±0,47**
а-ФНО (пг/мл)	2,01±0,14	1,89±0,12	15,04±3,76*	42,78±3,48**
ФРЭС (пг/мл)	29,92±1,27	281,92±9,33	324,31±10,43*	453,12±17,82**
МСР - 1 (пг/мл)	78,61±6,42	137,31± 8,13	154,12±7,45*	199,78±8,25**

Примечание: \* - достоверность различий P 0,05 относительно показателей групп сравнения ( в возрасте 30-40 лет) ; \*\* - относительно показателей групп сравнений ( в возрасте 45-65 лет)

оваскулярной патологии в возрастном аспекте не имеет достоверных различий. Интересная динамика отмечено у больных ХГП ассоциированной патологией кардиоваскулярной системы. Так, если у сравнительно молодых пациентов содержание С-реактивного белка повышается 3,1 раза, то у пациентов в возрасте 45-65 лет показатель данного реактивного белка превысил исходный показатель в 9,6 раза. Более выраженная динамика отмечено относительно ФНО-α, где его уровень превысил исходный уровень в сравниваемых группах соответственно в 7,5 раза и 22,6 раза, что указывает на повышение провоспалительного цитокина обусловленной проатерогенными нарушениями профиля липидов, так и нарушением толерантности к глюкозе у обследуемых пациентов сочетанной патологией. Как известно, активация фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС)увеличивает пролиферацию, миграцию и дифференциацию эндотелиальных клеток, повышает сосудистую проницаемость, поддерживает провоспалительные сдвиги, ассоциированные с неоангиогенезом и атеросклерозом. Анализ полученных результатов у пациентов различного возраста показал на своеобразную динамику относительно данного пептида. Так, если в группе пациентов в возрасте 30-40 лет она превысила значения относительно больных сочетанной патологией на 11%, то в группе более пожилых пациентов сочетанной патологией она была равна 453,12±17,82 пг/мл, что на 61 % выше показателей группы сравнения. Необходимо отметить, что в группе пациентов в возрасте 45-65 лет с ХГП без патологии кардиоваскулярной системы уровень фактора роста эндотелий сосудов превысил показатели пациентов в возрасте 30-40 лет в 9,4 раза, тогда как в группе с патологией ХГП сочетанной с заболеванием кардиоваскулярной си-

стеме сравниваемый показатель превысил на 40%. Следовательно, у больных с ХГП мы наблюдаем достоверный рост фактора роста эндотелий сосудов, кардиоваскулярная патология отягощает процесс нарушения эндотелия в несколько раз.

Не исключено, что рост активности провоспалительного цитокина ФНО-α у наблюдаемых больных индуцирует МСР-1. Под воздействием МСР-1 происходит пролиферация гладкомышечных клеток сосудов способствующих прогрессированию заболевания кардиоваскулярной системы за счет сосудистого повреждения. Анализ полученных результатов исследований показал на повышение МСР-1 крови в сравниваемых группах больных, в частности, при сочетанной патологии относительно возрастных групп изучаемый показатель повышается соответственно в 1,9 раза и 1,5 раза, тогда как при ХГП без патологии кардиоваскулярной системы межгрупповая разница была равна 1,75. Таким образом, наблюдаемое повышение у пациентов повышение С-реактивного белка и цитокина ФНО-α индуцирует экспрессию мононуклеарными и тучными клетками, а также Т-клетками, остеобластами, фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками моноцитами хемоаттрактантного протеина-1 (МСР-1). Последнее приводит к усиленной пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, с секрецией ими провоспалительных цитокинов, способствующих прогрессированию заболевания за счет сосудистого повреждения. Данный фактический материал указывает, что результаты измерения содержания МСР-1, ФНО-α и ФРЭС крови могут быть предложены в качестве предикторов и критериев прогноза начальных этапов формирования атеросклеротического поражения сосудистого русла у наблюдаемых больных. Что требует соответствующей коррекции при подготовке к дентальной имплантации.

### Литература/References

1. Аймагамбетова А.О. Атерогенез и воспаление. Научноиздательство. 2016; 1: 24-39.
2. Алекперов Э.З., Наджаров Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. Кардиология.2010; 50 (6): 88-91.

3. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжнин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 2: 5-9.
4. Гусев, Д.Е. Молекулы адгезии sVCAM-1 и ICAM-1 при различных формах ишемической болезни сердца // *Ишемическая болезнь сердца*. - 2009. - №2. - С. - 11-14.
5. Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе. *Клиническая медицина*. 2006; 84 (5): 25-31.
6. Данилова М.А. Показатели системного воспаления сыворотки крови у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий. *Ульяновский медикобиологический журнал*. 2015; 1: 35-39.
7. Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 108-118.
8. Красникова Т.Л. Пептид последовательности 66-77 моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) - ингибитор воспаления у экспериментальных животных // *Доклады Академии наук*. - 2005. - Т. - 404. - № 4. - С. 551 - 554.
9. Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины - роль в атерогенезе. *Патогенез*. 2014; 1 (12): 21-35.
10. Коваль С.Н., Снегурская И.А., Мысниченко О.В. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий. *Артериальная гипертензия*. 2012; 4(24): 36-41.
11. Кухтина, Н.Б. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интиме артерий у больных ИБС // *Терапевтический архив*. - 2008. - №4. - С. 63 - 69.
12. Мустафина О.Е., Тимашева Я.Р. Цитокины и атеросклероз: молекулярные механизмы патогенеза. *Молекулярная медицина*. 2008; 1: 56-64.
13. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Значение MCP-1 как предиктор сосудистых нарушений // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции биохимиков и специалистов по лабораторной индустрии, Саратов, 20-21 сентября 2019*, С195-204
14. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011; 1: 23-27.
15. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В. Активность воспалительного процесса в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 153 (2): 150-153.
16. Рагино Ю.И. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске. *Российский кардиологический журнал*. 2009; 2: 31-35.
17. Синеглазова А.В., Мезенцева Е.А., Никушкина К.В. Ведущие провоспалительные цитокины и атеросклероз при ревматоидном артрите у женщин. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9 (2): 105-109.
18. Тарасов А.А., Слепухина Е.А., Давыдов С.И., Бочкарева О.И., Гальченко О.Е., Бабаева А.Р. Прогностическое значение оценки маркеров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе и ишемической болезни сердца. *Цитокины и воспаление*. 2015; 14 (4): 50-58.
19. Турмова Е.П., Силаев А.А., Доможаков И.Г., Громовой Р.М. К вопросу об иммунных механизмах патогенеза атеросклероза. *Фундаментальные исследования*. 2012; 4: 361-366.
20. Турмова Е.П., Маркелова Е.В., Силаев А.А., Лукьянов П.А., Чикаловец И.В. Особенности цитокинового статуса у больных атеросклерозом. *Медицинская иммунология*. 2014; 16 (4): 323-332.
21. Шишкина В.С., Челомбитько М.А., Ефремова Ю.Е., Федоров А.В., Ильинская О.П., Тарарак Э.М. Цитокины про- и противовоспалительной субпопуляций макрофагов и их значение в формировании и стабилизации атеросклеротических бляшек в сонных артериях человека. *Кардиологический вестник*. 2014; 9 (4): 62-70.
22. Хашиева Л.А., Шлык С.В., Плескачев А.С., Макаренко Е.С. Сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии: особенности ангиогенеза. *Клиницист*. 2012; 1: 26-30.
23. Bobryshev Y.V., Ivanova E.A., Chistiakov D.A. Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. *BioMed Research International*. 2016; 1-13.
24. Chazov, EI. The peptide analogue of MCP-1 65-76 sequence is an inhibitor of inflammation // *Can J Physiol Pharmacol*. - 2007. - V. 85(3-4). - P. 332-340.
25. Kukhtina, N.V. Effects of synthetic monocyte chemotactic protein - 1 fragment 65-76 on neointima formation after carotid artery balloon injury in rats // *Neurosci Behav Physiol*. 2009. Vol. 39. P. 153-159.

26. Gu, L. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice / L. Gu, Y. Okada, S.K. Clinton et al // *Mol. Cell.* - 1998. - V.2. - P.275-281.
27. Chen Y., Liu W., Wang Y., Zhang L., Wei J., Zhang X., He F., Zhang L. Casein kinase 2 interacting protein-1 regulates M1 and M2 inflammatory macrophage polarization. *Cellular Signalling.* 2017; 33: 107-121.
28. Ferroni P., Della-Morte D., Palmirotta R., Rundek T., Guadagni F., Roselli M. Angiogenesis and hypertension: the dual role of anti-hypertensive and anti-angiogenic therapies. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012;10(4):479-493.
29. Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Moscow).* 2016; 81 (11): 1358-1370.
30. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol. Rev.* 2006; 86 (2): 515-581.
31. Ramji D.P., Davies T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2015; 26 (6): 673-679
32. Profumo E., Buttari B., Tosti M.E. Tagliani A., Caporano R., D'Amati G., Businaro R., Salvati B., Rigano R. Plaque-infiltrating T lymphocytes in patients with carotid atherosclerosis: an insight into the cellular mechanisms associated to plaque destabilization. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 2013; 54 (3): 349-357.
33. Karadimou G., Folkersen L., Berg M., Perisic L., Discacciati A., Roy J., Hansson G.K., Persson J., Paulsson-Berne G. TLR7 gene expression in atherosclerotic plaques is associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events. *Cardiovascular Research.* 2017; 113 (1): 30-39
34. Tang M., Fang J. TNF-alpha regulates apoptosis of human vascular smooth muscle cells through gap junctions. *Molecular Medicine Reports.* 2017; 15 (3): 1407-1411.
35. Stumpf C., Jukic J., Yilmaz A., Raaz D., Schmieder R.E., Daniel W.G. et al. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009;39(1):31-36.
36. Simons M., Gordon E., Claesson-Welsh L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2016;17:611-625.
37. Viedt, C. MCP-1 induces inflammatory activation of human tubular epithelial cells: involvement of the transcription factors, nuclear factor  $\kappa$ B and Activating protein-1 / C. Viedt, R. Dechend, J. Fei, G.M. Hansch, J. Kreuzer, S.R. Orth // *J. Sm. Soc. Nephrol.* 2002. V. 13. - P.1534 - 1547.
38. Wu F.T., Stefanini M.O., Mac Gabhann F., Kontos C.D., Annex B.H., Popel A.S. A systemic biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role & therapeutic use. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2010;14:528-552.
39. Zhou Rh., Shi Q., Gao Hq., Shen B. Changes in serum interleukin-8 and interleukin-12 levels in patients with ischemic heart disease in a Chinese population. *J. Atheroscler. Thromb.* 2001; 8 (1): 30-32.

УДК: 616-007.234:614.8.02-614.8.026.1-053.2

## ВОЗНИКНОВЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Б.М. Маматкулов, <sup>2</sup>К.Р. Мирзарахимова

<sup>1</sup>Школа общественного здравоохранения, Ташкентская медицинская академия, Фараби 2, Алмазарский район, 100169 Ташкент.

E-mail bahrom.mamatqulov@tma.uz

<sup>2</sup>Кафедра общественного здоровья, управления здравоохранением и физической культуры. ТГСИ, Махтумкули 103, Яшнабадский район, 100047 Ташкент. E-mail twixmir@gmail.com

### РЕЗЮМЕ

Хотя некоторые врожденные дефекты можно контролировать и лечить, примерно 3,2 миллиона из этих детей остаются инвалидами на всю жизнь. Кроме того, врожденные дефекты являются основной причиной младенческой смертности. Но откуда эти недостатки? В то время как одни врожденные дефекты передаются по наследству, другие являются результатом вредных факторов окружающей среды, известных как дерматогены,

а другие - результатом сложного взаимодействия генетических факторов и влияний окружающей среды. Но примерно в половине случаев врожденных дефектов причины неизвестны. Несмотря на прогресс, достигнутый в дальнейшем углублении реформирования системы здравоохранения в нашей стране, укрепления и защиты здоровья детей, врожденные аномалии (пороки развития) играют ведущую роль в структуре их заболеваемости, инвалидности и смертности. Сообщается, что из