

Значение сосудистого эндотелиального фактора роста у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным метаболическим синдромом

Ж.У. АБДУВАКИЛОВ, к. м. н., ассистент

Ж.А. РИЗАЕВ, д. м. н., профессор

Кафедра повышения квалификации врачей-стоматологов
Ташкентский государственный стоматологический институт

The value of vascular endothelial growth factor in patients with chronic generalized periodontitis associated metabolic syndrome

Zh.U. ABDUVAKILOV, Zh.A. RIZAEV

Резюме

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является одним из ключевых независимых факторов риска развития сахарного диабета, заболеваний воспалительного, аутоиммунного и опухолевого характера.

Целью исследования стало изучение взаимосвязи между экспрессией фактора эндотелия сосудов и количеством десквамированных эндотелиальных клеток у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), ассоциированным синдромом инсулинорезистентности.

Обследованы 14 практически здоровых лиц (контроль) и 72 пациента с ХГП средней степени (24 пациента без сопутствующих заболеваний; 48 больных с ХГП в сочетании с МС). Использованы иммуноферментные методы для определения количества десквамированных клеток и сосудистого эндотелиального фактора роста в плазме крови.

У больных ХГП, ассоциированным МС, выявлено повышение уровня десквамированных эндотелиальных клеток крови на фоне достоверного увеличения сосудистого эндотелиального фактора роста, что обусловлено дисфункцией углеводной, липидной и гормональной систем.

Ключевые слова: пародонтит, эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром.

Abstract

Endothelial dysfunction (ED) is one of the key independent risk factors for the development of diabetes mellitus, inflammatory, autoimmune and tumoral diseases.

Purpose: to study the relationship between the expression of vascular endothelial factor and the number of desquamated endothelial cells in patients with chronic generalized periodontitis (CGP) associated insulin resistance syndrome.

14 practically healthy persons (control) and 72 patients with moderate BPH (24 patients without concomitant diseases, 48 patients with CHP in combination with MS) were examined. Immunoenzymatic methods were used to determine the number of desquamated cells and vascular endothelial growth factor in blood plasma.

In patients with CGP associated MS, an increase in the level of desquamated endothelial blood cells was revealed against a background of a significant increase in the vascular endothelial growth factor, which is caused by dysfunction of the carbohydrate, lipid and hormonal systems.

Key words: periodontitis, endothelial dysfunction, metabolic syndrome.

Современные научные исследования позволяют считать, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является одним из ключевых независимых факторов риска развития сахарного диабета, заболеваний воспалительного, аутоиммунного и опухолевого характера [1, 2, 4]. Вышеперечисленные заболевания Коваленко Л.В., Белова Е.А., Верижникова Л.Н. [5] относят к заболеваниям эндотелия сосудов. Эндотелий участвует в регуляции сосудистого тонуса, процессах гемостаза, в обеспечении барьерно-транспортной

функции сосудистой стенки, в иммунном ответе организма, формировании/ремоделировании сосудов [6, 7, 10]. Эндотелиальный дефицит NO-производных, как полагают, является первичным звеном, связывающим инсулинорезистентность и эндотелиальную дисфункцию [9, 11]. Сложное взаимодействие между эндотелиальной дисфункцией, нарушением кровотока в скелетных мышцах и снижением инсулин-опосредованного поглощения глюкозы может иметь ключевое значение для связи между

резистентностью к инсулину, повышением артериального давления, нарушением толерантности к глюкозе и риском сердечно-сосудистых заболеваний [3, 8]. Эндотелиальная дисфункция — многогранный процесс, основным проявлением которого считают нарушение биодоступности NO и повышение выработки клетками эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций [12].

Одним из факторов дисфункции эндотелия является сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor — VEGF).

Экспрессия этого цитокина возрастает при гипоксии, продукции противовоспалительных цитокинов. В образовании VEGF принимают участие активированные макрофаги, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. VEGF принимает участие в формировании метаболического синдрома на нозологическом уровне, который включает развитие атеросклероза, гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа и других заболеваний [12].

Выделение VEGF облегчает процесс миграции моноцитов с последующей трансформацией в макрофаги. VEGF стимулирует экспрессию матричной металлопротеиназы, что вызывает растворение экстрацеллюлярного матрикса и миграцию эндотелия в коллагеновый гель с образованием эндотелиальных трубок. Вновь образованные сосуды способствуют питанию и росту бляшки с последующим ее разрывом и развитием сосудистых осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение взаимосвязи между экспрессией фактора эндотелия сосудов и количеством десквамированных эндотелиальных клеток у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП), ассоциированным синдромом инсулинорезистентности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведено проспективное исследование состояния углеводного и липидного обменов, экспрессии VEGF и количества десквамированных клеток. Для достижения поставленной цели под нашим наблюдением находились 72 пациента с ХГП средней степени и 14 практически здоровых лиц. Из них 24 пациента с ХГП без сопутствующих заболеваний; 48 больных — с ХГП в сочетании с метаболическим синдромом (МС). Больные находились на амбулаторном лечении в клинике Ташкентского государственного стоматологического института (ТГСИ). Больные с МС в возрасте 40-65 лет составляли, в основном, контингенты, страдающие метаболическими нарушениями, в частности, синдромом инсулинорезистентности,

и находившихся на амбулаторном наблюдении. У 86,8% больных была отмечена сопутствующая артериальная гипертензия и ожирение.

Как показатель повреждения эндотелия определяли количество десквамированных клеток по методу Lad-овес J. Количество VEGF определяли иммуноферментным методом с использованием набора фирмы «Вектор-Бест». Все клинико-биохимические исследования проведены в лаборатории научно-практического центра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ТГСИ. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica for Windows, версия 6,0. В случае нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст и длительность проживания пациентов в регионе не имели достоверных различий. Оценку состояния углеводного обмена начинали с определения уровня глюкозы венозной крови натощак. В контрольной группе уровень глюкозы был в пределах нормы. На первом этапе исследования проводили пероральный нагрузочный тест для определения состояния углеводного обмена. Одновременно проводили определение иммунореактивного инсулина в плазме крови. На основании этих данных рассчитывали индексы: модель гомеостаза Номы-IR и индекс ИР натощак Caro. При анализе полученных данных в группе здоровых лиц отклонений от нормы мы не наблюдали. Изменение показателей углеводного обмена в группах пациентов с ХГП, ассоциированной с МС (табл. 1) указывали на его нарушение. Уровень глюкозы в этих группах не возвращался к исходному уровню. Уровень инсулина после нагрузки и модель гомеостаза Номы-IR по отношению к группе контроля были достоверно выше.

Существенные изменения произошли и в показателях липидного обмена (табл. 2). Эти сдвиги касались в основном больных ХГП, сочетанным с МС. Характерно повышение уровня холестерина (ХС) и изменение соотношения уровня ХС ЛПНП (липиды низкой плотности) к уровню ХС ЛПВП (липиды высокой плотности) (КА), что является прогностически наиболее неблагоприятным фактором для формирования атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Статистически значимо также возрастали триглицериды при сочетанной форме заболевания.

Эндотелиальную дисфункцию оценивали по содержанию сосудистого эндотелиального фактора роста и десквамированных эндотелиальных клеток (табл. 3). Незначительное увеличение количества десквамированных

Таблица 1. Состояние углеводного обмена у обследуемых лиц

Группа	Глюкоза		Инсулин		Caro-	Homa-IR
	Натощак	120 мин.	Натощак	120 мин.		
Здоровые лица с интактным пародонтом, n = 12	4,10 ± 0,46	5,39 ± 0,61	15,37 ± 7,81	24,75 ± 16,73	0,35 ± 0,12	2,95 ± 1,60
Больные с ХГС, n = 24	4,80 ± 0,43	5,54 ± 0,69	14,92 ± 6,71	27,35 ± 19,86	0,38 ± 0,19	3,11 ± 1,96
Больные с ХГП сочетанный с МС, n = 48	5,90 ± 0,44	7,80 ± 1,88	18,94 ± 12,80	57,80 ± 36,38*	0,36 ± 0,27	4,58 ± 3,94*

* Различия между контрольной и сравниваемыми группами статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 2. Липидограмма пациентов с ХГП сочетанным с МС

Группы обследованных	ХС ммоль/л	ТГ ммоль/л	ХС ЛПВП ммоль/л	ХС ЛПНП ммоль/л	КА
Здоровые лица с интактным пародонтом, n = 12	5,10 ± 0,49	1,50 ± 0,44	1,49 ± 0,41	2,93 ± 0,66	2,77 ± 0,30
Больные с ХГС, n = 24	5,60 ± 0,67	1,33 ± 0,42	1,55 ± 0,45	3,40 ± 0,58	2,6 ± 0,4
Больные с ХГП сочетанным с МС, n = 48	*6,29 ± 0,93	1,75 ± 0,65	1,18 ± 0,34	3,81 ± 0,69	4,29 ± 0,3

* Различия между контрольной и сравниваемыми группами статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 3. Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста и десквамированных эндотелиальных клеток у пациентов ХГП, ассоциированным МС

Группы обследованных	VEGF (пг/мл)	Количество эндотелиальных клеток ($\times 10^4$ л)
Здоровые лица с интактным пародонтом, n = 12	70,3 ± 11,2	2,00 ± 0,28
Больные с ХГП, n = 24	131,5 ± 17,6*	9,30 ± 0,58*
Больные с ХГП, ассоциированный с МС, n = 48	223,4 ± 29,2*	19,30 ± 1,48*

* Различия между контрольной и сравниваемыми группами статистически значимы ($p < 0,05$)

клеток в контрольной группе является следствием обновления эндотелиальной выстилки. Усиление десквамации эндотелия у больных сочетанной формой заболевания связано с повышением экспрессии цитокинов у пациентов с МС на фоне инсулинорезистентности и экспрессии лептина. Количество эндотелиальных клеток в этой группе было больше контрольной группы в 9,0 раз соответственно ($p < 0,05$).

Как видно из представленных результатов исследований, при сочетанной патологии происходит увеличение VEGF. Ряд авторов находят объяснение этого факта в стимуляции выделения цитокинов под действием лептина. Доказано также, что стимуляция секреции VEGF является следствием возрастания Hupoxia-inducible factor 1, продукция которого возрастает при гиперинсулинемии на фоне инсулинорезистентности [7].

ВЫВОД

Таким образом, у больных с ХГП, ассоциированным МС, наблюдается повышение уровня десквамированных эндотелиальных клеток крови на фоне достоверного роста VEGF, что обусловлено дисфункцией углеводной, липидной и гормональной систем.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Абрамова Н. О., Пашковская Н. В. Характеристика экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и интенсивности десквамации эндотелиальных клеток у пациентов с синдромом нетиреодной патологии на фоне артериальной гипертензии и абдоминального ожирения // Journal of clinical medicine of Kazakhstan. 2013. Vol. 4. №30. P. 37-41.
- Abramova N. O., Pashkovskaja N. V. Harakteristika ekspressii sosudistogo endotelial'nogo faktora rosta i intensivnosti deskvamicii jendotelial'nyh kletok

u pacientov s sindromom netireoidnoj patologii na fone arterial'noj gipertenzii i abdominal'nogo ozhireniya // Journal of clinical medicine of Kazakhstan. 2013. Vol. 4. №30. P. 37-41.

2. Барер Г. М., Григорян К. Р. Пародонтит у больных сахарным диабетом первого типа (обзор литературы) // Пародонтология. 2006. №2 (39). С. 6-10.

Barer G. M., Grigorjan K. R. Parodontit u bol'nyh saharnym diabetom pervogo tipa (obzor literatury) // Parodontologija. 2006. №2 (39). S. 6-10.

3. Горбачева И. А., Орехова Л. Ю., Шестакова Л. А. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта // Пародонтология. 2009. №3 (53). С. 3-7.

Gorbacheva I. A., Orekhova Ju L., Shestakova L. A. Svjaz' zabolevanij vnutrennih organov s vospalitel'nyimi porazhenijami polosti rta // Parodontologija. 2009. №3 (53). S. 3-7.

4. Коваленко Л. В., Белова Е. А. Состояние липидного, углеводного обменов и эндотелиальная функция при метаболическом синдроме // Вестник КазНМУ. 2013. №5 (1). С. 367-370.

Kovalenko L. V., Belova E. A. Sostojanie lipidnogo, uglevodnogo obmenov i endotelial'naja funkcija pri metabolicheskom sindrome // Vestnik KazNMU. 2013. №5 (1). S. 367-370.

5. Коваленко Л. В., Белова Е. А., Верижникова Л. Н. Эндотелиальная дисфункция и метаболический синдром // Вестник СурГУ. Медицина. 2013. №3 (17). С. 8-13.

Kovalenko L. V., Belova E. A., Verizhnikova L. N. Endotelial'naja disfunkcija i metabolicheskij sindrom // Vestnik SurGU. Medicina. 2013. №3 (17). S. 8-13.

6. Левин М. Я., Федосенко Т. Д., Васильев О. Н. Количественный и функциональный состав системного и местного иммунитета у пациентов с хроническим периодонтитом и пародонтитом // Пародонтология. 2010. №4. С. 37-40.

Levin M. Ja., Fedosenko T. D., Vasil'ev O. N. Kolichestvennyj i funkcional'nyj sostav sistemnogo i mestnogo immuniteta u pacientov s hronicheskim periodontitami i parodontitami // Parodontologija. 2010. №4. S. 37-40.

7. Шляхто Е. В., Беркович О. А., Беляева О. Д. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе // Международный неврологический журнал. 2002. №3. С. 9-10.

Shljahto E. V., Berkovich O. A., Beljaeva O. D. Sovremennye predstavlenija o disfunkcii endotelija i metodah ee korrekcii pri ateroskleroze // Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2002. №3. S. 9-10.

8. Arimatsu K., Yamada H., Miyazawa H. et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota // Sci. Rep. 2014. Vol. 4. P. 4828.

9. Chen L., Wei B., Liu F. et al. Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type-2 diabetes // J. Periodontol. 2010. Vol. 81. P. 364-371.

10. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A. et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation // Circulation. 2005. №1. P. 1448-1454.

11. Garcia de la Torre N., Rubio M. A., Bordiu E. et al. Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93 (11). P.4276-4281.

12. Tripolt N. J. et al. Short communication: Effect of supplementation with Lactobacillus caseiShirota on insulin sensitivity, p-cell function, and markers of endothelial function and inflammation in subjects with metabolic syndrome — a pilot study // J Dairy Sci. 2013. Vol. 96 (1). P. 89-95.

Поступила 11.06.2018

Координаты для связи с авторами:

100016, Узбекистан, г. Ташкент, Яшнабадский р-н, ул.

Махтумкули, стр. 103

E-mail: dr.jasur@gmail.com