

© Весніна Л. Е., Шликова О. А., Измайлова О.В., Кайдашев І.П.  
УДК 616.1/9 – 002 – 008.9

## ОСОБЛИВОСТІ NF-КВ-ОПОСЕРЕДКОВАНОЇ СИГНАЛЬНОЇ ТРАНСДУКЦІЇ ТА РОЗВИТОК СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ВИЗНАЧАЮТЬСЯ МІКРОБНИМ ФАКТОРОМ ТА ІНДИВІДУАЛЬНОЮ РЕАКТИВНІСТЮ ОРГАНІЗМУ (ОГЛЯД ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)\*

Весніна Л. Е., Шликова О. А., Измайлова О.В., Кайдашев І.П.  
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

*В работе определена этиологическая значимость пародонтопатогенной микрофлоры в инициации низкоинтенсивного системного воспаления, которое, вместе с инсулинорезистентностью и нарушением липидного обмена, определяет развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца. На основе полученных данных обоснована концепция перманентной активации транскрипционного фактора NF-κB как молекулярной основы системного воспаления и других компонентов, формирующих метаболический синдром. Определена роль полиморфных вариантов генов TLR2, 4, 3, 6 в формировании индивидуальной реактивности больных. Обосновано участие генетической изменчивости рецепторных и структурных белков в определении индивидуальной восприимчивости, течении и развитии осложнений инфекционной патологии - вирусного гепатита С, гриппа, EBV-вирусной инфекции. Раскрыто новую роль фундаментальных процессов врожденного и приобретенного иммунитета в патогенезе атопического дерматита, аллергического ринита и бронхиальной астмы. Показана эффективность использования разработанных методик терапии с дополнительным включением метформина и пиоглитазона, обосновано использование фармакогенетического подхода к лечению. Полученные результаты будут способствовать формированию системного подхода к разработке и использованию новейших технологий профилактики и эффективной фармакогенетической терапии болезней, в основе которых лежит хроническое воспаление.*

Ключевые слова: системное воспаление, транскрипционный фактор NF-κB, пародонтопатогенная микрофлора, фармакогенетика.

### І. Роль пародонтопатогенної мікрофлори в ініціації системного запалення, етіології та патогенезі атеросклерозу

Дослідження останніх років привернули увагу науковців до специфічного джерела системного інфікування. Виявилось, що за певних умов відбувається зміна біоценозу і мікрофлора ротової порожнини змінює свій спектр у бік високої патогенності, стаючи не тільки причиною запальних захворювань зубощелепної системи, але, що є надзвичайно негативним явищем, – запальних захворювань інших органів і систем [26].

Визначення провідних етіопатогенетичних факторів розвитку найпоширеніших серцево-судинних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда, стенокардія, артеріальна гіпертензія, захворювання периферичних артерій, інсульт, показало, що серед цілого комплексу факторів, ключовими є хронічна інфекція і запалення [8,9]. Наявність пародонтопатогенної мікрофлори в надмірній кількості при різних запальних захворюваннях ротової порожнини стала основою припущення, що при захворюваннях зубощелепної системи, патогенетичні механі-

зми яких містять виражені імунологічні компоненти, у свою чергу, спостерігаються зміни в органах або тканинах серцево-судинної системи.

Подальші дослідження підтвердили, що пародонтопатогенна мікрофлора не тільки є ключовим джерелом та виконує тригерну роль в розвитку локального та системного хронічного запалення, а також виступає в якості незалежного фактора ризику ІХС.

При обстеженні хворих на ІХС із запальними захворюваннями зубощелепної системи визначений цілий ряд факторів ризику, зокрема, чоловіча стать (63,5 %), спадковий характер ІХС (41,3 %) і артеріальна гіпертензія – АГ (76 %), наявність в анамнезі АГ (57%), надлишкова маса тіла і ожиріння (85,7 %), цукровий діабет 2-го типу (31,7%), запальні захворювання зубощелепної системи (3,2–84,1 %), куріння (49,2%), психоемоційний стрес (100 %), системне запалення, порушення толерантності до глюкози (49,2 %), дисліпідемія, мікроальбумінурія (23,8 %). Наявність запальної патології зубощелепної системи (моно- або поєднану патологію) відзначено у 95,3 % пацієнтів: середній карієс у 44,4 %, хронічний періодонтит у 36,5%, локальний пародонтит у 84,1 %, хронічний генералізований пародонтит у 3,2 % осіб.

\* Цитування при атестації кадрів: Весніна Л. Э., Шликова О. Л., Измайлова О.В., Кайдашев И.П. Особенности NF-κB-опосредкованой сигнальной трансдукции та розвиток системного запалення у пацієнтів із захворюваннями внутрішніх органів визначаються мікробним фактором та індивідуальною реактивністю організму (огляд власних досліджень) // Проблеми екології і медицини. – 2015. – Т. 19, № 3-4. – С. 23–30.

Результати підтверджують, що поряд з вже відомими факторами ризику (ожиріння, дисліпідемія, АГ, порушення вуглеводного обміну) у пацієнтів із ІХС питома вага запальних захворювань зубощелепної системи становить 95,2 %. Встановлений взаємозв'язок між захворюваннями пародонта та чинниками ризику розвитку ІХС за даними кореляційного аналізу впливає на розвиток атеросклеротичного процесу.

Результати свідчать, що порушення метаболічних процесів, які відбуваються при ІХС (порушення вуглеводного обміну, дисліпідемія, системне запалення) та чутливість пародонту та його структур до дії факторів, які формують проатерогенний спектр метаболічних порушень стають основою тісного взаємозв'язку зі станом мікрофлори порожнини рота і обґрунтовують ризик розвитку патології із системним запальним компонентом, зокрема серцево-судинних захворювань [37].

Дослідження зразків коронарних судин, отриманих при аутопсії померлих від ІХС та здорових людей показало наявність пародонтопатогенних мікроорганізмів в атеросклеротичних бляшках у 83,9%. При визначенні ДНК збудників методом полімеразної ланцюгової реакції у 51,6% випадків виявлялось 2 і більше мікроорганізмів, з них найчастіше - *Porphyromonas gingivalis* (64,5%), *Treponema denticola* (41,9%), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (32,3%), рідше - *Bacteroides forsythus* та *Prevotella intermedia* (відповідно 12,9 та 6,5%). Слід відзначити, що тільки в 11,1% зразків коронарних судин, у бляшках яких були присутніми мікроорганізми, вони були визначені у неушкоджених тканинах [34, 36].

Отримані дані потребували визначення максимальної кількості мікроорганізмів мікрофлори та кількісного складу окремих видів умовно та умовно-патогенних мікроорганізмів в атеросклеротично уражених судинах, оцінки стану мікроцитозу, рівня дисбалансу мікрофлори, що призвело до розробки методу визначення мікрофлори в атеросклеротично уражених судинах з виділенням мікробної ДНК з наступною ампліфікацією та детекцією результатів [35].

Дослідження наявності різних видів пародонтопатогенної мікрофлори в кровоносних судинах при ІХС дозволило дійти до висновку, що рівень виявлення їх ДНК досягає 100% в зразках тканин атеросклеротичних бляшок коронарних артерій. Аналіз власних даних та даних інших авторів дозволив виділити основні механізми, ініційовані впливом постійно персистоючої оральної мікробіоти на шляху розвитку атеросклерозу: прямий - проникнення бактерій з кровотоком в клітини ендотелію судин; та / або опосередкований - стимулювання бактеріями продукції медіаторів із атерогенним і прозапальним системними ефектами. Обидва шляхи викликають розвиток основних проявів атеросклерозу, таких як ендотеліальна дисфункція, системне запалення, агрегація тромбоцитів і формування атероматозних бляшок та потребують сучасних підходів до профілактики та лікування захворювань серцево-судинної системи з урахуванням механізмів впливу бактеріальної інфекції на розвиток атеросклерозу [26].

## II. Генетична мінливість як фактор впливу на імунологічну реактивність організму на мікробні чинники

Сучасні дослідження свідчать, що індивідуальна реактивність та схильність до інфікування мікробними

та вірусними патогенами у великій мірі залежить від генетичних процесів реалізації спадкової інформації та епігенетичних впливів.

Враховуючи наявність пародонтопатогенних мікроорганізмів у атеросклеротичних бляшках та прилеглих тканинах у хворих, які померли від ІХС, постало питання можливого зв'язку розвитку атеросклерозу та генетичних чинників, зокрема, поліморфних варіантів генів, які опосередковують процеси імунної відповіді, таких як гени Toll-подібних рецепторів (TLR). Як відомо, TLRs відносяться до патерн-розпізнавальної групи рецепторів. Зокрема, TLR2 розпізнає пептидоглікани – головний структурний компонент клітинної стінки грампозитивних бактерій і мікробних ліпопептидів грампозитивних та грамнегативних бактерій. TLR4 - взаємодіє з ліпополісахаридом (ЛПС) і ліпоейхоєвою кислотою – основними компонентами клітинних мембран бактеріальних клітин.

Проведено дослідження зразків коронарних судин хворих, які померли від ІХС та осіб, які померли від інших причин, не пов'язаних з ІХС. Поліморфну ділянку Asp299Gly гена TLR4 ампліфікували з використанням специфічних праймерів. Дослідження показали, що у хворих, які померли від ІХС, достовірно частіше зустрічалась поліморфна аллель гену G 896 TLR4 ( $p = 0,04$ ), ОШ 2,92 (1,15-7,41).

Також виявилось, що наявність в генотипі індивідуумів поліморфного алеля G гена TLR4 визначає підвищену контамінацію тканин бляшки представниками певних видів одонтогенних збудників: *Lactobacillus* зр., *Enterobacterium* зр., *Sneathia* зр. / *Leptotrichia* зр. / *Fusobacterium* зр., *Mobiluncus* зр. / *Corynebacterium* зр., *Peptostreptococcus* зр. Отримані результати свідчили про участь зазначених груп мікроорганізмів у патогенезі атеросклерозу, та визначили етіологічну роль поліморфного варіанту гена TLR4 в підвищеній мікробній контамінації тканин коронарних артерій [36].

Встановлено, що в групі пацієнтів з атеросклеротично зміненими коронарними судинами 15 індивідуумів із генотипом AA (*Asp299Asp*) гену TLR4, 3 – генотипом AG і 2 – з GG. Генотипи AG і GG були об'єднані в одну групу як носії мутантної алелі G. Носії алелі G (AG і GG) мали достовірно більш високий вміст мікробної ДНК групи *Lactobacillus* spp.  $4,20 \pm 0,62$  проти  $3,01 \pm 0,14$  у носіїв алелі A (AA) ( $p < 0,05$ ), *Enterobacterium* spp. –  $4,68 \pm 0,87$  проти  $3,09 \pm 0,17$  ( $p < 0,05$ ), *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp. / *Fusobacterium* spp. –  $3,47 \pm 0,60$  проти  $1,78 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$ ), *Mobiluncus* spp. / *Corynebacterium* spp. –  $3,06 \pm 0,46$  проти  $2,18 \pm 0,10$  ( $p < 0,05$ ), *Peptostreptococcus* spp. –  $3,08 \pm 0,67$  проти  $2,00 \pm 0,11$  ( $p < 0,05$ ) [35].

Було підтверджено, що досліджені одонтогенні збудники відіграють важливу роль в патогенезі атеросклеротичного ураження коронарних судин та розвитку ІХС. Важливим виявилась роль поліморфізму гена TLR4, коли особи, які мають алель 299Gly, мають шанс захворіти ІХС у 2,92 рази частіше, ніж особи з наявністю алеля 299Asp [34].

Отримані дані спонукали звернути увагу на зв'язок мікробного чинника зі зміною генетичного статусу елементів імунної системи уже в інших патологічних станах.

Враховуючи можливу участь TLR у механізмах імунопатогенезу урогенітальних інфекцій, досліджено популяційну розповсюдженість ОНП генів TLR2 Arg753Gln із заміною G на A в позиції 2258

(rs5743708) та TLR4 Asp299Gly із заміною А на G в позиції 1187 (rs4986790) і Thr399Ile із заміною С на Т в позиції 1487 (rs4986791) серед практично здорових осіб Полтавської популяції та серед хворих на поширені урогенітальні захворювання, та уточнено роль функціонального поліморфізму в генах, що кодують TLR у розвитку схильності до інфікування найбільш поширеними збудниками урогенітальних інфекцій [5].

Генотипування досліджуваних груп по поліморфізмам гена TLR2 Arg753Gln та гена TLR4 Asp299Gly, Thr399Ile проводили з використанням ПЛР і наступним рестрикційним аналізом. Встановлений статистично значимий зв'язок алелю А гена TLR2 ( $p=0,0018$ ) і алелю G гена TLR4 ( $p=0,085$ ) із наявністю урогенітальних захворювань.

Аналіз отриманих даних дозволив зробити припущення про достовірну асоціацію між наявністю мутантних алелей генів TLR2 Arg753Gln та TLR4 Asp299Gly і підвищеним ризиком інфікування поширеними урогенітальними інфекціями, зокрема, збудниками яких є *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*.

Пошук патогенетичних факторів, які б обґрунтували механізм підвищеного ризику інфікування спрямував увагу до вивчення синтезу прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ )) та протизапального цитокіну – ІЛ-10 мононуклеарними клітинами периферичної крові (МНПК) у осіб із різними поліморфними варіантами 896A/G гена TLR4 (rs4986790) під дією лігандів TLR (ЛПС та зимозан) [6].

Результати засвідчили недостатню продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ . Було зроблено висновки, що знижена здатність продукувати прозапальні цитокіни (ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ ) у відповідь на дію ЛПС та зимозану в пацієнтів із наявною алеллю 896G гена TLR4 (rs4986790) може обумовлювати схильність до інфікування грамнегативними (зокрема урогенітальними) збудниками та викликати імунодефіцитний стан, що носить спадковий характер, пов'язаний, щонайменше, із функціональним поліморфізмом TLR4 (rs4986790).

Важливим етапом стало дослідження механізмів імунорегуляції у хворих на atopічну бронхіальну астму (АБА) залежно від поліморфізму 2258G/A гена TLR-2 (rs5743708) [24]. Дослідження представників полтавської популяції хворих на АБА показали, що у них частіше, ніж у здорових осіб, виявляється одонуклеотидний поліморфізм 2258G/A гена TLR2.

Було визначено чітку залежність імунного статусу пацієнтів від генотипу TLR2. У хворих з компенсованим перебігом АБА, які несуть гомозиготну алель G формується широкий спектр позитивних кореляційних взаємозв'язків на фоні підвищеного рівня ІЛ-4. Гетерозиготний варіант гена TLR2 у пацієнтів з компенсацією АБА сприяє дисбалансу імунної системи з активацією продукції ІЛ-10, значним зменшенням кількості кореляційних взаємозв'язків імунозалежних структур та прямими лінійними зв'язками між натуральними Т-регуляторними клітинами з Т-хелперами і лімфоцитами.

Було припущено, що контрольованість перебігу АБА за умов гетерозиготного генетичного апарату TLR-2 та певного зниження активності вродженого імунітету, можлива завдяки прямій взаємодії Т-регулюючих клітин з іншими видами лімфоцитів, що

створює баланс між ефекторними та регуляторними механізмами імунної відповіді. Підвищений рівень індуцибельних ІЛ-10 Т-рег клітин при АБА дозволили підтвердити їх важливу роль в діагностиці та перспективність лікування atopічних станів, особливо у пацієнтів з функціональними генетичними вадами.

Враховуючи мультифакторіальність АБА як патології, було досліджено поліморфізм гена білку клітин Клара (A38G), питомою вагою 16 кДа, (CC16) у дорослих Полтавської популяції, особливості клінічного перебігу АБА та рівня загального ІgЕ в залежності від змін в геномі [25].

Визначено, що поліморфний варіант 38G гена CC16 достовірно частіше зустрічається у хворих з АБА ніж в групі популяційного контролю ( $p=0,019$ ), а рівень загального ІgЕ статистично вірогідно вищий у осіб з гетерозиготним (AG) та гомозиготним (GG) варіантом гена CC16. Носійство поліморфної алелі 38G гена CC16 відобразилось на клінічних проявах АБА: у пацієнтів спостерігались грибка сенсibiliзація, atopічний дерматит та туберкульоз в анамнезі, виникала необхідність в частішому прийомі глюкокортикостероїдів.

Важливим етапом стало сукупне вивчення поліморфізмів 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) та 896A/G гена TLR4 (rs4986791), гена білку клітин Клара (A38G), питомою вагою 16 кДа, (CC16) серед дорослого населення Полтавської популяції та визначення особливостей імунологічного статусу та клінічного перебігу БА в залежності від змін в геномі [23].

Результати свідчать, що в групі хворих на БА на фоні більш вірогідного виявлення генотипу GA (11,1%) гена TLR2 ( $p = 0,04$ ) у пацієнтів, які є носіями мутантної алелі А гена TLR2 в анамнезі частіше відмічались пневмонії ( $p = 0,046$ ), а також були ознаки кандидозу ( $p = 0,034$ ) в порівнянні з пацієнтами без поліморфізму.

При вивченні поліморфізму гена TLR 4 з'ясовано, що генотип AG статистично вірогідніше ( $p=0,04$ ) зустрічається в групі з БА (15,6%) ніж в контрольній групі. У хворих з поліморфізмом 896A/G гена TLR4 захворювання починалось з дитинства ( $p=0,03$ ), в спектрі сенсibiliзації були харчові чинники ( $p=0,02$ ) та мали місце прояви іншої алергічної патології ( $p=0,045$ ).

Результати надали нам можливість стверджувати про важливе значення дослідження поліморфізмів 896A/G гена TLR4 та 2258G/A гена TLR2, A38G гена CC16 для діагностики, профілактики та лікування БА.

Новітні дані, які стосувались важливої ролі гена TLR2 як гена-кандидата при розвитку астми у дітей, можливого зв'язку поліморфізму гена TLR2 з алергічною астмою сприяли визначенню наявності взаємозв'язку поліморфізму TLR2 Arg753Gln (NP\_003255.2) із підвищеним рівнем синтезу специфічних імунoglobулінів Е у хворих з алергічними захворюваннями [4].

Підтверджено, що поліморфізм Arg753Gln TLR2 пов'язаний із підвищеним рівнем продукції ІgЕ у пацієнтів із алергічними захворюваннями, також, поліморфізм TLR2 може впливати на багаточисленні функціональні наслідки активації TLR2, що пов'язані із сигнальними шляхами NF- $\kappa$ B та MAPK, у тому числі на продукцію ІgЕ. Наявні результати дозволили розглянути даний поліморфізм у якості додаткового прогностичного показника при проведенні генетичних досліджень алергічної патології.

Подібні результати були отримані нами також при дослідженні асоціації поліморфізму Toll-подібного рецептора 4 (NP\_612564.1) із підвищеними рівнями продукції специфічних IgE у пацієнтів із алергічними захворюваннями [15]. Визначено, що поліморфізм Asp299Gly гена TLR4 пов'язаний із підвищеним рівнем продукції sIgE у пацієнтів із алергічними захворюваннями.

В цілому, результати досліджень не тільки демонструють зв'язок поліморфізмів TLR2 (rs5743708) та TLR4 (rs4986790) із підвищеним рівнем продукції специфічних IgE у пацієнтів із алергічними захворюваннями, але й дозволяють використовувати дані однонуклеотидні заміни у якості додаткової прогностичної ознаки індивідуальної схильності до цих захворювань [14].

Важлива властивість TLR не тільки як центральної ланки вродженого імунітету в протівірусній імунній відповіді організму, але й їх здатність взаємодіяти зі структурами вірусів – білками, глікопротеїдами, ліпопротеїдами, РНК та ДНК сприяла наступному дослідженню. Респіраторні віруси – грипу, парагрипу, аденовіруси, риновіруси та респіраторно-синцитіальний вірус є найчастішими причинами гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей. Вірусні інфекції є одним з неспецифічних факторів, що посилюють дію причинних факторів при atopічному дерматиті, та й найзначнішим фактором ризику розвитку atopічного синдрому.

Тому на наступному етапі було вивчено асоціації поліморфізму 896A/G гену TLR4 з особливостями перебігу atopічного дерматиту у дітей зі схильністю до частих ГРВІ [21].

Аналіз отриманих даних показав, що у групі дітей, хворих на atopічний дерматит зі схильністю до частих ГРВІ достовірно частіше виявлена мутантна алель 896G гену TLR4 (9,3%) в порівнянні з групою контролю ( $\chi^2=4,33$ ; ВШ=5,06; ДІ=1,28-20,08;  $p=0,038$ ). Наявність мутантної алелі 896G гену TLR4 асоційовалась із тяжким перебігом захворювання ( $p=0,0485$ ); наявністю супутніх аденоїдних вегетацій у поєднанні з алергічним ринітом та/або БА ( $p=0,0248$ ) та алергічним ринітом ( $p=0,0053$ ); полівалентною алергією на 4 види алергенів ( $p=0,0485$ ). Зроблено висновок, що наявність поліморфізму 896A/G гену TLR4 має важливе значення у визначенні тяжкості перебігу atopічного дерматиту та розвитку ускладнень.

Визначення наявності поліморфізмів 1196C/T гену TLR4 (rs4986791) та 2258G/A гену TLR2 (rs5743708) у дітей хворих на atopічний дерматит та можливого зв'язку даних поліморфізмів із підвищеною сприйнятливостю до інфекцій не дало вірогідних результатів [22].

Дослідженнями визначено, що поліморфізм 2258G/A гена TLR2 (rs5743708) має важливе значення в визначенні перебігу алергічного риніту (АР), що підтверджує патогенетичний взаємозв'язок між вродженим та адаптивним імунітетом при АР [30,32].

Зокрема, виявлено достовірну різницю між групами хворих на АР з наявністю мутантної алелі 2258G/A гена TLR2 та гомозиготними носіями «дикої» алелі за показником  $CD4^+$  ( $U(n=42; n=3)=12,00$ ;  $p=0,020$ ). У хворих на АР з мутантною алеллю 2258G/A гена TLR2 рівень лімфоцитів достовірно перевищував показники хворих на АР гомозиготних носіїв «дикої» алелі ( $U(n=42; n=3)=11,50$ ;  $p=0,019$ ).

Більш ширше дослідження стосувалось визначення ролі поліморфізмів генів, не тільки 2258G/A гену TLR2 (rs5743708), а також 896A/G гену TLR4 (rs4986790) та гену галектину-10 (rs420297 C/T) у патогенезі АР, для поглиблення знань про імунологічні механізми розвитку цього захворювання [29, 33].

Дослідженням алергологічного анамнезу було показано, що у хворих АР у 76% випадків має спадкову природу переважно з боку матері (36%), розпочинається переважно в дитячому і підлітковому віці (88%) і в 44% супроводжується іншою алергічною патологією. У 89% хворих на АР були позитивними шкірні проби на побутові, епідермальні, пилкові, харчові та грибові алергени, у 82% - полівалентна сенсibiliзація до двох і більше груп алергенів.

При дослідженні імунного статусу хворих АР у 15% хворих спостерігали еозинофілію, підвищення середнього рівня загального імуноглобуліну Е, зростання відносної кількості  $CD4^+CD25^+Foxp3^+$  Трег клітин із зниженням вмісту IL-10 та підвищенням IL-4.

У групі хворих на АР встановлена розповсюдженість поліморфізму гену TLR2 (rs5743708): генотип GG становив 93,3%, генотип GA – 6,6%, генотип AA не зустрічався.

Розповсюдженість поліморфізму гену TLR 4 (Asp299Gly): генотип AA становив 92,3%, генотип AG – 7,7%, генотип GG не зустрічався. Виявлена достовірна різниця між частотами генотипів у групах контролю та хворих на АР ( $p=0,03$ ). У хворих на АР носіїв алелю G за поліморфізмом 896A/G гену TLR4 виявлена atopічна патологія: супутня БА ( $p=0,0003$ ), супутній АД (0,0031) та БА у поєднанні з АД ( $p=0,0005$ ).

Розповсюдженість поліморфізму rs420297 гену галектину-10 серед осіб, що проживають в Полтавській області складає СС-76%; СТ-22%; ТТ-2%. Виявлена достовірна різниця між частотами генотипів у групах контролю та хворих на АР ( $p=0,04$ ) та за частотою алелю Т CLC-10 в групі хворих на 30%, у порівнянні з групою контролю-13% ( $\chi^2=6,42$ ;  $p=0,011$ ), поліморфізм rs420297 гену CLC-10 достовірно частіше зустрічається в групі хворих на АР. Розвиток та перебіг алергічного риніту асоційований з поліморфізмом rs420297 гену CLC-10 (достовірно частіше у хворих на АР з мутантною алеллю CLC-10 є цілорічна форма АР ( $p=0,0001$ )).

Також виявлена достовірна асоціація між наявністю поліморфної алелі гену CLC-10 та рівнями  $CD4^+$  ( $p=0,014$ ),  $CD4^+CD25^+$  ( $p=0,012$ ), в групі гомозиготних носіїв поліморфної алелі Т та алелі С гену CLC-10, встановлена достовірна асоціація між наявністю поліморфної алелі гену CLC-10 та рівнями  $CD4^+CD25^+Foxp3^+$  ( $p=0,037$ ),  $CD4^+$  ( $p=0,014$ ). Встановлено, що особи які несуть поліморфну алель гену CLC-10 мають достовірно вищі рівні IgE ( $p=0,013$ ) та IL-4 ( $p=0,004$ ) та нижчий рівень IL10 ( $p=0,038$ ) [31].

Одна з найбільш поширених бактеріальних інфекцій викликається *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), сприяючи розвитку захворювань шлунка, імунних і запальних відповідей. Але вираженість запалення може залежати від взаємодії певних чинників, таких, як вірулентність патогену, реактивність організму, впливу зовнішніх факторів. Серед етіопатогенетичних чинників певну роль відіграють генетичні впливи.

Було досліджено особливості хелікобактерної інфекції у дітей із поліморфізмом ASP299GLY гена TLR4 [1].

У дітей із генотипом Asp/Gly SNP Asp299Gly гена TLR4 відзначалось зниження експресії TLR4 у біоптаті слизової оболонки шлунку і рівня водорозчинного sCD14 при збереженні виражених запальних змін слизової оболонки. Визначено, що серед дітей із хронічними запальними гастроудоденальними захворюваннями вірогідно частіше, ніж серед здорових, зустрічається генотип Asp/Gly SNP Asp299Gly гена TLR4. Зроблено висновок, що наявність у дітей генотипу Asp/Gly SNP Asp299Gly гена TLR4 зумовлює схильність до інфікування *H. pylori*.

Наукові здобутки колективу авторів свідчать, що клінічний перебіг ВІЛ-інфекції у хворих з поліморфізмом Asp299Gly гена TLR4 може мати певні особливості, що потребує продовження досліджень у цьому напрямку [13].

Визначено, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів поліморфізм Asp299Gly гена TLR4 визначається вірогідно частіше, чим у здорових осіб (12,0% та 2,1% відповідно,  $p < 0,005$ ).

Порівняння клініко-імунологічних характеристик ВІЛ-інфекції у хворих в залежності від наявності поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 свідчать, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з наявним поліморфізмом відмічаються особливості клінічного перебігу та імунного статусу, які слід враховувати при обстеженні та лікуванні. Зокрема, при ВІЛ-інфекції гетерозиготний генотип (AG) гена TLR4 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку мікст-патологій вірусної, бактеріальної та паразитарної етіології. Розвиток опортуністичних інфекцій за наявності поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 реалізується при більш високому рівні CD4 лімфоцитів, що ставить питання про доцільність перегляду показань для призначення антиретровірусної терапії та хіміопрофілактики опортуністичних інфекцій.

Не менш важливою медичною проблемою залишається пошук етіопатогенетичних маркерів розвитку такої поширеної та непередбачуваної за клінічним перебігом вірусної патології, як грип. Сучасний етап досліджень визначає основним напрямком дослідження генетичних факторів, асоційованих із розвитком грипу та його ускладнень.

Досліджено поширеність та прогностичну значимість поліморфізмів Arg753Gln гена TLR2, Leu412Phe гена TLR3, Asp299Gly гена TLR4 при грипі [3].

Дослідження показали, що частота гетерозиготного генотипу Asp/Gly TLR4 у хворих на грип становить 12,69%, грип-асоційовану пневмонію -14,28%, що перебільшує популяційний контроль у 3,8-4,3 рази (3,33%,  $p < 0,005$ ). Визначено, що гомозиготний генотип Phe/Phe TLR3 у хворих на грип-асоційовану пневмонію є у 18,37%, що більше, ніж хворих без ускладнень грипом (4,76%,  $p = 0,02$ ) та у здорових (5,0%,  $p = 0,03$ ).

Визначено комбінацію мутантних генотипів TLR2, TLR3 та TLR4 лише у хворих на грип та грип-асоційовану пневмонію із частотою 11,11-14,28% ( $p < 0,005$ ).

Зроблено висновок, що наявність поліморфнозмінених генотипів TLR3 та TLR4, їх комбінацій з TLR2 дозволяє прогнозувати розвиток грипу та грип-асоційованої пневмонії. Ризик розвитку грипу за співвідношенням шансів у 4,2 рази вищий у людей із генотипом Asp/Gly TLR4, у 15 – при комбінації мутантних генотипів TLR2, TLR3 та TLR4, а ризик розвитку грип-асоційованої пневмонії у 4,5 рази вищий у хво-

рих із мутантним гомозиготним генотипом Phe/Phe TLR3.

### III. Ядерний фактор транскрипції $\kappa\text{B}$ з позиції синтропії інфекційної та неінфекційної патології

Дослідження останніх десятиліть показали, що у центрі багатьох патологічних станів знаходиться ядерний фактор транскрипції  $\kappa\text{B}$ , сигнальний шлях якого, отримуючи сигнали від багатьох подразників як інфекційної, так і неінфекційної природи, виконує роль провідного прозапального шляху.

Ціла низка літературних даних та результати власних досліджень дозволили сформулювати концепцію тривалої та низькоінтенсивної активації NF- $\kappa\text{B}$  як можливої молекулярної основи синтропії захворювань внутрішніх органів, що ґрунтується на еволюційному аспекті та умовах дії вже новітніх сучасних причинних факторів [7,12].

Відповідно до концепції синтропії та синтропічної патології, найбільш поширені захворювання та патологічні стани, такі як інсулінорезистентність, хронічне системне запалення, цукровий діабет 2 типу, гепатоцелюлярна недостатність, атеросклероз, остеопороз, бронхіальна астма, хронічні обструктивні захворювання легень, хвороби Альцгеймера та Паркінсона мають загальні патогенетичні механізми, або окремі елементи цих механізмів [9].

На користь концепції свідчать позитивні результати цілеспрямованої терапії з використанням препаратів, які впливають на активність NF- $\kappa\text{B}$  та експресію його генів-мішеней (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), впливають на процес інсулінорезистентності (бігуаніди, активатори PPAR- $\gamma$ ).

Зокрема, отримані дані про зниження активності NF- $\kappa\text{B}$ , концентрації прозапальних цитокінів та СРБ при використанні бігуанідів (метформін) та активатори PPAR- $\gamma$  (піоглітазон) [2,16,18,19].

Слід зазначити, що отримані результати, які підтверджують, що генетичний поліморфізм білків, які пов'язані із каскадом NF- $\kappa\text{B}$ -опосередкованих реакцій - PPAR- $\gamma$ 2, рецептору ангіотезину II 1 типу, TLR 2 та 4 - може впливати на розвиток захворювань внутрішніх органів [8], стають підґрунтям подальшим дослідженням, які пов'язують у певний патогенетичний каскад наступні елементи: патоген – сприймаючий (рецепторний) апарат клітини – взаємодія із сигнальним каскадом NF $\kappa\text{B}$  – реалізація запальної реакції.

### IV. Прекодиціювання прозапального шляху NF- $\kappa\text{B}$ як механізм впливу на синтропію

Отримані нами дані свідчать, що поліморфізм генів, які забезпечують імунну відповідь організму лежить в основі генетичної схильності до розвитку імуноопосередкованих захворювань та визначає високу сприйнятливості до інфекційних і алергічних захворювань. Відповідно до концепції тривалої та низькоінтенсивної активації NF- $\kappa\text{B}$  як можливої молекулярної основи синтропії захворювань внутрішніх органів, нами проведено дослідження, які стосуються механізмів прекодиціювання прозапального шляху NF- $\kappa\text{B}$ .

Стратегічна мішень терапії цілої низки захворювань, в яких задіяний сигнальний каскад NF- $\kappa\text{B}$  - є системна запальна відповідь і пов'язані з нею гіперліпідемія та інсулінорезистентність. Сьогодні в терапії для регуляції даних процесів успішно використовують

тіазолідиндіони - агоністи рецепторів, що активують проліферацію пероксисом- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ).

Додавання до стандартної терапії пацієнтів з ІХС та метаболічним синдромом піоглітазону призвело до зниження концентрації в сироватці крові тригліцеридів, b-ліпопротеїдів, загального холестерину і загальних ліпідів, причому не тільки в порівнянні з вихідними показниками цих пацієнтів до лікування, але і з показниками групи порівняння після стандартної терапії [2].

Отримані дані підтверджують, що призначення піоглітазону ефективно впливає на процеси, пов'язані з інсулінорезистентністю, сприяє значному зниженню концентрації імунореактивного інсуліну і достовірно - рівню глюкози в крові, що свідчить про зменшення ступеня вираженості інсулінорезистентності.

Застосування піоглітазону в комплексній терапії хворих з ІХС та метаболічним синдромом знижує рівень системного запалення, ліпідного обміну та істотно знижує інсулінорезистентність. Включення піоглітазону в комплексну терапію пацієнтів з ІХС (стенокардія напруги) на тлі метаболічного синдрому не призводить до зростання серцево-судинних ризиків і покращує клінічний перебіг захворювань, підвищує ефективність стандартної терапії ІХС. Проведене дослідження дозволяє рекомендувати включення піоглітазону в комплексну терапію ІХС та метаболічного синдрому.

Інший препарат, що володіє протизапальною та інсуліносенсїтайзерною активністю – метформін. Проведено оцінку його впливу на NF- $\kappa$ B-сигнальний шлях у хворих на ІХС на тлі метаболічного синдрому. Включення щомісячного курсу метформіну в комплексну терапію ІХС знижувало продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$  і зменшувало концентрацію С-пептиду в сироватці [18].

Зроблено висновок, що включення метформіну в комплексну терапію ІХС при метаболічному синдромі перешкоджає активації NF- $\kappa$ B під дією ендогенних прозапальних цитокінів.

Враховуючи отримані результати, було розглянуто дані літератури, що стосуються молекулярних механізмів дії метформіну і піоглітазону і ролі ядерних чинників транскрипції: NF- $\kappa$ B і PPAR- $\gamma$ .

Результати власних досліджень свідчать про значне зниження рівня цитокінів запалення при включенні метформіну і піоглітазону в комплексну терапію ІХС у осіб з метаболічним синдромом. У жінок похилого віку це мало місце як за наявності абдомінального ожиріння, так і без нього, що свідчить про визначальну роль системного запалення і інсулінорезистентності в патогенезі метаболічного синдрому.

Представляється ймовірним, що загальним механізмом дії зазначених препаратів, незважаючи на їх приналежність до груп з різними механізмами дії є їх вплив на пригнічення хронічного системного низькоінтенсивного запалення, що є основою розвитку всієї хронічної патології людини. Дані підтверджують, що є доцільним ввести визначення маркерів запалення і інсулінорезистентності в панель необхідних досліджень для встановлення ступеня ризику схильності сучасної людини до розвитку найбільш поширених захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет 2 типу, хронічні обструктивні захворювання легень, пухлинні захворювання та інші.

Вже є загальноприйнятною думкою, що інсулінорезистентність є патогенетичною основою метаболіч-

ного синдрому. Передбачається (Egger G., 2011), що гіпертрофована метаболічно активна жирова тканина продукує прозапальні цитокіни і ангиотензиноген, що обумовлює блокаду внутрішньоклітинних сигнальних шляхів інсуліну з розвитком інсулінорезистентності, активацію ренін-ангіотензинової системи з розвитком артеріальної гіпертонії, ендотеліальну дисфункцію, гіперліпідемію і запальне пошкодження стінки артерій з розвитком атеросклерозу.

Зроблено висновок про необхідність зміщення акценту на вивчення молекулярних механізмів активації імунної системи, припускаючи відносно інсулінорезистентності етіологічну роль хронічного системного запального процесу. Визнання хронічного системного запалення етіологічним фактором інсулінорезистентності, будь хронічне системне запалення набутих або генетично детермінованим, дозволяє, на наш погляд, остаточно закріпити за метаболічним синдромом статус нозологічної форми, а не синдрому (сукупності тільки патогенетично пов'язаних симптомів, що не мають загальної етіології) і, тим більш, не «сукупності окремих, нічим не пов'язаних факторів ризику серцево-судинних захворювань». У свою чергу, вивчення зовнішніх, генетичних і молекулярних факторів хронічного системного запалення і інсулінорезистентності дозволить відкрити нові шляхи профілактики та лікування хронічної патології людини [17].

В подальших дослідженнях показано, що застосування комбінації метформіну і раміприлу (відповідно 1000 мг і 5 мг на день) у комплексному лікуванні метаболічного синдрому протягом 6 міс призводить до покращення клінічного перебігу ІХС, зменшення кількості та тривалості больових серцевих приступів, зниження функціонального класу стенокардії напруги, зменшення проявів хронічної серцевої недостатності, нормалізації артеріального тиску та зменшення абдомінального ожиріння.

Такий вплив можна розглядати як профілактику розвитку цукрового діабету 2 типу та його серцево-судинних ускладнень. Комбінація метформіну і раміприлу в комплексному лікуванні метаболічного синдрому є ефективним і безпечним варіантом терапії [27,28].

Для підтвердження отриманих даних було вивчено ефективність середньострокового включення метформіну в комплексну терапію хворих з цукровим діабетом 2 типу в поєднанні з ІХС для обґрунтування раціональних термінів та доз застосування препарату. У 52 пацієнтів, що страждають на цукровий діабет 2 типу та ІХС досліджено вплив включення метформіну (1 г на добу) до комплексної терапії протягом 3-х місяців, порівняно з вихідним рівнем та результатами, отриманими через 1 місяць лікування.

Отримані результати показали, що через 3 місяці у хворих зберігається тенденція до поліпшення клінічних показників: зниження функціонального класу стенокардії напруги, ступеня тяжкості серцевої недостатності, артеріального тиску, а також зберігається досягнуте зниження індексу маси тіла. Відзначається подальше поліпшення показників ліпідного обміну: зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів та індексу атерогенності. Зберігається досягнутий за 1 місяць рівень глікозильованого гемоглобіну, С-пептиду, індексу інсулінорезистентності та системного запалення. Результати свідчать про те, що призначення метформіну пацієнтам, які страждають на цукровий діабет 2 типу та ІХС протягом 3 місяців, є ефек-

тивним і безпечним методом лікування таких пацієнтів [20].

Таким чином, сигнальна трансдукція ядерного фактору транскрипції κВ, яка є критичним пунктом, в якому перехрещуються основні прозапальні, метаболічні та регуляторні шляхи, задіяні при розвитку хронічного запалення підлягає корекції стану прекодиціювання регуляторних систем, особливо за наявності поліморфних варіантів генів, що кодують основні ферменти, рецептори та регуляторні білки [10, 11].

Отримані результати сприятимуть формуванню системного підходу до розробки та використання новітніх технологій профілактики та ефективного фармакогенетичної терапії хвороб, в основі яких лежить хронічне запалення,

### Література

1. Абатуров О.Є. Генетичний поліморфізм Asp299Gly гена Толл-подібного рецептора 4 в дітей із хелікобактерною інфекцією / О.Є. Абатуров, О.М. Герасименко, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев // Здоров'я ребенка. – 2013. – № 6 (49). – С. 14-18.
2. Винник Н. И. Особенности клинической эффективности пиогли tazона в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома / Н.И. Винник, Л.А. Куценко, Н.Л. Куценко, Т.В. Мамонтова, И.П. Гординская, М.В. Микитюк, О.А. Шлыкова, Л.Е. Веснина, И.П. Кайдашев // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 1 (15). – С. 79–86.].
3. Дубинская Г.М. Роль полиморфизма генов TLR-2, TLR-3, TLR-4 при гриппе / Г.М. Дубинская, Н.О. Приймченко, И.П. Кайдашев, В.И. Похилько, К.Ф. Чуб // Georgian medical news (Медицинские новости Грузии). – 2014. – № 7-8 (232-233). – С. 51-55
4. Измайлова О.В. Полиморфизм Toll-подобного рецептора 2Arg753Gln связан с повышенным уровнем синтеза специфических иммуноглобулинов Е у больных аллергическими заболеваниями / О.В. Измайлова, Н.Л. Куценко, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т.12, №3. – С.233 – 236.
5. Измайлова О.В. Зв'язок поліморфізмів генів TLR2 та TLR4 зі схильністю до окремих урогенітальних інфекцій / О.В. Измайлова, О.А. Шликова, Н.О. Боброва, І.П. Кайдашев // Цитология и генетика. – 2011. – № 4. – С. 29–35.
6. Измайлова О.В. Наявність поліморфної алелі 896G гена TLR4 (rs4986790) визначає знижену продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП-α / О.В. Измайлова, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев // Імунологія та алергологія: Наука і практика. – 2013. – № 4. – С. 91-94.
7. Кайдашев И. П. NF-κВ-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза / И. П. Кайдашев // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 3 (35). – С. 35 – 43.;
8. Кайдашев І. П. Активация NF-κВ при метаболічному синдромі / І. П. Кайдашев // Фізіологічний журнал. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 93 – 101.
9. Кайдашев И.П. Роль NF-κВ в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма / И.П. Кайдашев // Журн. НАМН України. – 2012. – 18(2). – С. 186–198.
10. Кайдашев И.П. Сиртуины – универсальные регуляторы клеточных функций / И.П. Кайдашев // Biopolymers and Cell. – 2012. – Vol. 28, № 2. – P.93-102.
11. Кайдашев И.П. Система сиртуинов и возможности регулирования ее состояния в клинической практике (обзор литературы) // Журнал НАМН України. – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 418-429.
12. Кайдашев И.П. Активация ядерного фактора κВ как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома / И.П. Кайдашев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 3. – С. 65-72.
13. Кириченко Т.С. Клинико-иммунологическая характеристика ВИЧ-инфекции у больных с полиморфизмом Asp299Gly гена Толл-подобного рецептора 4 / Т.С. Кириченко, Т.И. Коваль, И.П. Кайдашев, Г.М. Дубинская //

- Georgian medical news (Медицинские новости Грузии). – 2013. – № 11 (224). – С. 30-35.
14. Куценко Н.Л. Связь полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 с аллергическими заболеваниями с повышенными уровнями специфических иммуноглобулинов Е / Н.Л. Куценко, О.В. Измайлова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Цитология и генетика. – 2012. – № 6. – С. 59-66.
15. Куценко Н.Л. Ассоциация полиморфизма Toll-подобного рецептора 4 Asp299Gly с повышенным уровнем продукции алергенспецифических иммуноглобулинов Е у пациентов с аллергическими заболеваниями / Н.Л. Куценко, О.В. Измайлова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Иммунология. – 2011. – Т. 32, №6. – С. 310 – 313.
16. Лавренко А.В. Эффективность метформина как начальной сахароснижающей терапии больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2 / А.В. Лавренко, Л.А. Куценко, И.Л. Солохина, И.П. Кайдашев // Лікарська справа. — 2011. — № 1/2. — С. 89-95.;
17. Лавренко А.В. Метформин и пиогли tazон как средства борьбы с системным воспалением низкой интенсивности / А.В. Лавренко, Н.И. Винник, С.М. Расин, М.С. Расин, И.П. Кайдашев // Проблемы екології та медицини. – 2012. – № 3-4. – С. 3-8.
18. Лавренко А.В. Влияние метформина на продукцию провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентности (NF-κВ-сигнальный путь) / А.В. Лавренко, Н.Л. Куценко, Л.А. Куценко, Т.В. Мамонтова, И.П.Кайдашев // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 2. – С. 25-28.
19. Лавренко А.В. Фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, с учетом полиморфизма гена PPAR-γ2 / А.В. Лавренко, О.А. Шлыкова, Л.А. Куценко, Т.В. Мамонтова, И.П. Кайдашев // Терапевтический архив. – 2012. – № 9. – С.35-40
20. Лавренко А.В. Результаты 3 месячного лечения метформинном пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца / А.В. Лавренко, М.С. Расин, Л.Г. Савченко, Т.В. Мамонтова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Проблемы екології і медицини. – 2014. – Т. 18, № 3-4. – С. 71 –74
21. Левченко Л.Ю. Асоціація поліморфізму 896A/G гена TLR4 з перебігом atopічного дерматиту у дітей зі схильністю до гострих респіраторних вірусних інфекцій / Левченко Л.Ю., Измайлова О.В., Шликова О.А., Кайдашев І.П. // Проблемы екології та медицини. – 2012. – № 3-4. – С.9-12.
22. Левченко Л.Ю. Поліморфізм 896A/G гена TLR4, а не 1196C/T гена TLR4 та 2258G/A гена TLR2 визначає тяжкий та ускладнений перебіг atopічного дерматиту у дітей / Л.Ю.Левченко, О.В. Измайлова, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев // Цитология и генетика. – 2013. – Т. 47, № 3. – С. 46-53.].
23. Ляховська Н.В. Роль поліморфізмів генів Толл-подібних рецепторів 2, 4 та білка клітин Клара в розвитку бронхіальної астми у дорослих / Н.В. Ляховська, О.В. Измайлова, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев // Проблемы екології та медицини. – 2013. – Т. 17, № 5-6. – С. 71-80.
24. Ляховська Н.В. Вміст медіаторів алергічного запалення в сироватці крові у хворих на atopічну бронхіальну астму залежно від поліморфізму 2258G/A гена TLR-2 / Н. В. Ляховська, О. А. Шликова, Н. О. Боброва, О. В. Измайлова, І. П. Кайдашев // Астма та алергія. – 2013. – № 3. – С. 43-46.
25. Ляховська Н.В. Поліморфізм гена білка клітин Клара у хворих на atopічну бронхіальну астму / Н.В. Ляховська, О.А. Шликова, О.В. Измайлова, І.П. Кайдашев // Імунологія та алергологія: Наука і практика. – 2013. – № 4. – С. 25-29.
26. Мамонтова Т.В. Микрофлора ротової порожнини як фактор розвитку захворювань серцево-судинної системи /Т.В. Мамонтова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Укр. мед. часопис. – 2014. – Т. 102, № 4. – С. 186-192.
27. Савченко Л.Г. Клінічна характеристика ефективності комбінації метформіну та раміприлу в комплексній терапії хворих з метаболічним синдромом / Л.Г. Савченко, Е.І. Кайдашева, Л.О. Куценко, Н.Л. Куценко, І.Л. Гординська, Т.В. Мамонтова, Т.М. Маркіна, І.П. Кайдашев // Лікарська справа. – 2013. – № 1. – С. 109-117.

28. Савченко Л.Г. Значення метформіну та раміприлу у вторинній профілактиці ішемічної хвороби серця і цукрового діабету 2 типу / Л.Г. Савченко, А.В. Лавренко, Н.Д. Герасименко, М.С. Расін, І.П. Кайдашев // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 1, Вип. 3(110). – С. 304-307.
29. Сакевич В. Д. Розповсюдженість гаплотипів поліморфних генів TLR 2, TLR 4, CLC-10 та їх зв'язок з окремими імунологічними показниками у хворих на алергічний риніт / В.Д. Сакевич // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 5-6. – С. 16 –20.
30. Сакевич В. Д. Поширеність поліморфних алелей 2258G/A гена TLR2 та їх зв'язок з окремими імунологічними показниками серед хворих на алергічний риніт / В. Д. Сакевич, О. А. Шликова, Н. О. Боброва, І. П. Кайдашев // Астма та алергія. – 2013. – № 3. – С. 51-55.
31. Сакевич В.Д. Розповсюдженість поліморфної алелі rs420297 С/Т гену галектину-10 (CLC-10) та її зв'язок з окремими імунологічними показниками серед хворих на алергічний риніт / Сакевич В.Д., Шликова О.А., Ізмайлова О.В. // Імунологія та алергологія: Наука і практика. – 2013. - № 3. – С. 8-13.
32. Сакевич В.Д. Клінічний перебіг та особливості стану клітинного й гуморального імунітету у хворих на алергічний риніт / В.Д. Сакевич, Н.Л. Куценко, М.В. Микитюк, І.П. Кайдашев // Лікарська справа. – 2014. – № 1-2. – С. 15-20.
33. Сакевич В.Д. Особливості імунного статусу хворих на алергічний риніт у залежності від поліморфізму генів TLR 2, 4 та галектину-10 / В.Д. Сакевич, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини. – 2014. – Т. 18, № 3-4. – С. 34-39 (англ. 39-43).
34. Скочко О.В. Роль некоторых пародонтопатогенных микроорганизмов и Asp299Gly полиморфизма гена TLR4 в патогенезе атеросклероза / О.В. Скочко, Н.А. Боброва, О.В. Измайлова, И.П. Кайдашев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2011. - № 5.- С. 83-86.
35. Скочко О. В. Количественный анализ отдельных групп микроорганизмов выделенных из атеросклеротически измененных коронарных артерий пациентов в зависимости от Asp299Gly полиморфизма гена TLR4 / О. В. Скочко, Л. Э. Веснина, Н. А. Боброва, О.А. Шлыкова, Т.В. Мамонтова, О.В. Измайлова, И.П. Кайдашев // Лікарська справа. – 2012. - № 3-4. – С. 82-86.
36. Скочко О.В. Аналіз окремих груп мікроорганізмів, виділених із атеросклеротично змінених коронарних артерій хворих, в залежності від Asp299Gly поліморфізму гена TLR4 / О.В. Скочко, Л.Е. Весніна, Н.О. Боброва, О.А. Шликова, Т.В. Мамонтова, О.В. Измайлова, І.П. Кайдашев // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 3-4. – С. 56 –58.
37. Скочко О.В. Взаимосвязь заболеваний пародонта с факторами риска развития ишемической болезни сердца / О.В. Скочко, Т.В. Мамонтова, Л.Е. Веснина, И.П. Кайдашев // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 87 – 94.

## ENGLISH VERSION: FEATURES OF NF-KB-MEDIATED SIGNAL TRANSDUCTION AND DEVELOPMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DISEASES OF INTERNAL ORGANS ARE DETERMINED BY MICROBIAL FACTOR AND INDIVIDUAL REACTIVITY OF THE BODY (REVIEW OF OWN RESEARCH FINDINGS) \*

L.E. Vesnina, O.V. Izmailova, O.A. Shlykova, I.P. Kaidashev

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

*The paper identifies the etiological significance of periodontopathogenic microflora in the initiation of low-intensity systemic inflammation, which together with insulin resistance and lipid metabolism determines the development of atherosclerosis and coronary heart disease. On the basis of obtained data, the paper substantiates the concept of permanent activation of transcription factor NF-κB as the molecular foundation of systemic inflammation and other components that form the metabolic syndrome. The role of polymorphic variants of TLR 2,4,3,6 genes in shaping the individual reactivity of patients has been determined. The participation of genetic variation of receptor and structural proteins in determining the individual sensitivity, clinical course and complications of infectious diseases – hepatitis C, influenza, and EBV-viral infection has been justified. The up-to-date role of fundamental processes of innate and acquired immunity in the pathogenesis of atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma has been demonstrated. The efficiency of developed methods of therapy with additional inclusion of metformin and pioglitazone has been demonstrated, the application of pharmacogenetic approach to treatment has been substantiated. The obtained results will contribute to the formation of a systematic approach to the development and use of new technologies for prevention and effective pharmacogenetic treatment of diseases which are based on chronic inflammation.*

Key words: systemic inflammation, transcription factor NF-κB, periodontopathogenic microflora, pharmacogenetic

### I. The role of periodontal pathogenic microflora in the initiation of systemic inflammation, etiology and pathogenesis of atherosclerosis

Recent studies have attracted the attention of scientists to the specific source of systemic infection. It has

been found that under certain conditions a change in biocenosis occurs and oral microflora changes its range toward the high pathogenicity, becoming not only the cause of inflammatory diseases of the dentition, but of inflam-

\* To cite this English version: L.E. Vesnina, O.V. Izmailova, O.A. Shlykova, I.P. Kaidashev . Features of NF-κB-mediated signal transduction and development of systemic inflammation in patients with diseases of internal organs are determined by microbial factor and individual reactivity of the body (review of own research findings // Problemy ekologii ta medytyny. - 2015. - Vol 19, № 3-4. - P. 30–37.