

being named idiopathic male infertility. A said group includes men without anamnesis of fertility and any negative consequences of endocrine, genetic and biochemical laboratory examinations. Most of these idiopathic cases are likely to be of genetic origin because, as we know, the number of genes that are involved in human spermatogenesis is over 1 thousand.

Genetic disorders of male reproductive system can be divided into 4 groups: chromosomal (numeric/structural) anomalies and microdeletions of Y chromosome, disorders of determination of sex/sexual differentiation, disorders of hypothalamic-pituitary-gonadal regulation, disorders of producing and functioning of sperm.

Spermatozoa of infertile men possess a higher risk of aneuploidy, structural chromosome abnormalities, DNA disorders and the risk of transmission of genetic defects to off springs.

Chromosomal pathology is the leading reason of spermatogenic failure. Frequency of chromosome abnormalities increases with aggravation of testicular failure severity. A patient with a number of spermatozoa in ejaculate less than 5 millions per ml is characterized by ten times as much frequency (4%) of autosomal abnormalities as compared to the whole population. Men with non-obstructive azoospermia possess a higher degree of the risk of gonosome abnormalities.

One more problem of genetic disorders is DNA fragmentation in spermatozoa. Men with oligozoospermia have a higher risk of DNA lesion in spermatozoa. This tendency is directly connected with a lower ability to natural fertilization and chance increase to preterm interruption of pregnancy. Oxidative stress is the major cause of DNA fragmentation in male infertility but may be modifiable in many cases.

Considering the above mentioned, it can be noted that genetic disorders play a great role in male reproductive failures. All the professionals involved in the field of andrology should be well familiar with the issues of genetic abnormalities associated with infertility to ensure correct medical tactics provided to family couples requiring it.

Key words: male infertility, genetic disorders, chromosome anomalies.

*Рецензент – проф. Саричев Л. П.
Статья надійшла 13.11.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-58-61

УДК 616.314.17-002:616.1:57.02-021.462

Островская С. С., Герасимчук П. Г.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СВЯЗИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ТКАНЕЙ ПАРАДОНТА

**ГУ «Днепропетровская медицинская академия
Министерства здравоохранения Украины» (г. Днепр)**

s.ostr2018@gmail.com

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Данная работа является фрагментом научной темы кафедры «Развитие и морфофункциональное состояние органов и тканей экспериментальных животных и людей в норме, в онтогенезе под влиянием внешних факторов», № государственной регистрации 0111U009598.

Всё больше появляется данных о том, что парадонтит (ПД) связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как этиопатогенный фактор. Пациенты с ПД подвергаются воздействию бактерий и их продуктов, которые имеют доступ к кровообращению непосредственно через воспаленные ткани полости рта и косвенно через слюну и желудочно-кишечный тракт, что приводит к системным воспалительным и иммунологическим ответам со стороны организма [1]. С ПД связана также стойкая эндотоксемия, которая идентифицируется как важный кардиометаболический фактор риска [2].

Начало и распространение ПД происходит в результате нарушения баланса (дисбактериоза) комменсальной оральной микробиоты (зубной бляшки), которая затем взаимодействует с иммунной системой хозяина, что является причиной развития низкосортного системного воспаления [3], при этом взаимодействие с иммунной системой хозяина включает в себя пути, которые признаны проатерогенными и наиболее частой причиной ССЗ [4]. Как ПД, так и

ССЗ являются хроническими заболеваниями, которые развиваются медленно и могут начинаться уже в подростковый период, хотя временная последовательность не известна. По данным эколого-эпидемиологических исследований риск заболеваний коронарных артерий и ишемического инсульта значительно увеличиваются при наличии ПД и потери зубов [5].

Сравнительно мало данных о прямом вкладе пероральной микробиоты в ССЗ, хотя периодонтальные бактерии неоднократно были обнаружены в атеросклеротических бляшках, но механизм их вовлечения в атерогенез пока не ясен [6]. Количество бактериальной ДНК в атеросклеротической бляшке коррелирует с количеством присутствующих лейкоцитов, что указывает на то, что бактерии могут участвовать в локальном иммунном ответе [7].

Важным фактором вирулентности грамотрицательных бактерий, доминирующих в оральной микробиоте при ПД, являются липополисахариды (ЛПС), которые входят в состав их клеточных мембран и являются эндотоксинами. В организме человека ЛПС играют центральную роль в иммунных ответах хозяина, характеризуется синтезом цитокинов и активацией иммунной системы. При этом воспаление является обычной реакцией на синтез цитокинов, что провоцирует риск развития атеросклероза (АС) и тромбоемболических процессов [8]. Поступление ЛПС в кровообращение называется эндотоксемией,

которая может возникнуть как от патогенных, так и от комменсальных бактерий. Роль полости рта как источника эндотоксемии активно исследуется. Рот вмещает приблизительно 100-200 различных видов бактерий-комменсалов и включает в себя более высокое филогенетическое разнообразие, чем любое другое место в организме человека [9]. Большое количество ЛПС содержит слюна, в которой их биологическая активность в 10000 выше, чем в сыворотке. Показано, что только обилие типичных грамотрицательных оральных бактерий, особенно классических пародонтальных патогенных, может оказывать влияние на активность ЛПС слюны [10]. Несмотря на то, что новые экзогенные виды бактерий поступают постоянно, слюнная микробиота сохраняется стабильной в течение длительного времени и является репрезентативной для всей пероральной микробиоты [11].

Активность ЛПС в сыворотке косвенно связана с концентрацией холестерина в липопротеинах высокой плотности, в сыворотке крови и непосредственно с концентрациями триглицеридов и С-реактивным белком (СРБ). При этом активность ЛПС в сыворотке коррелирует с уровнями сывороточного IgG против *P. gingivalis* – главного возбудителя ПД [12].

Таким образом, ЛПС являются молекулярной связью между микробиомом и кардиометаболическими нарушениями. Например, показано, что ЛПС слюны коррелируют с активностью ЛПС в сыворотке, и эта ассоциация усиливается при наличии ПД [10].

Обилие оральных грамотрицательных бактерий увеличивает локальные уровни провоспалительных молекул ЛПС, которые поступают в кровообращение и, в конечном счете, провоцируют риск развития ССЗ, что еще больше подтверждает данные о том, что пероральная микробиота играет роль в развитии ССЗ [13]. В ряде исследований показано, что пероральная микробиота стабильно связана с такими ССЗ как острый коронарный синдром и атеросклероз. Идентифицированы отдельные виды микрофлоры, которые ассоциируются с ССЗ [14]. Пиросеквенирование бактериальных генов 16S рРНК в пероральных мазках выявило у пациентов с симптоматическим АС значительно больше бактерий рода *Anaeroglobus*, чем в контрольных наблюдениях, при этом показатели АС улучшались в течение 3-летнего периода наблюдения, если клинический и микробный статус ПД также улучшался [15]. Некоторые виды, связанные с ПД, такие как *Porphyromonas gingivalis*, способны вторгаться в эпителиальные клетки и размножаться в них [8]. Показано, что оральные *P. gingivalis* изменяют состав микробиоты кишечника, увеличивая пропорции бактерий *Bacteroidetes* с одновременным увеличением активности эндотоксина в сыворотке крови. Маршруты эндотоксемии, связанные с ПД, могут быть разнообразными, но одновременно оральная дисбактериоз, наблюдаемый при ПД, может отражать более широко дисбаланс микробиома [16]. Уровни эндотоксемии варьируют от умеренного увеличения, обнаруженного в «метаболической эндотоксемии», до активного, увеличенного более чем в 100 раз (при сепсисе). Воспаление, связанное с эндотоксемией, объясняет связь с клиническими проявлениями заболеваний, в том числе и такими как сердечно-сосудистые [17]. Косвенные взаимо-

действия пародонтальных патогенов с ССЗ включают как врожденные, так и адаптивные иммунные ответы. Все бактериальные структурные компоненты и факторы вирулентности распознаются в организме хозяина как антигены, они приводят к образованию антител как локально в оральных жидкостях, так и системно в сыворотке крови. Однако механизмы участия антител в патогенезе ПД и других хронических заболеваний, связанных с ПД пока не ясны. Исследуется вклад так называемых кросс-реактивных антител, полученных против антигенов хозяина, как ответ на сходство их эпитопов с антигенами бактерий, что называется молекулярной мимикрией, которая способствует воспалению. Предполагается, что этот процесс сопровождается перекрестной активацией Т- или В-клеток, которая может приводить к аутоиммунному процессу [18]. Один из наиболее часто изучаемых эпитопов присутствует в белках теплового шока (HSP), которые встречаются практически во всех живых организмах, от бактерий до людей. Эти белки были впервые описаны как ответ на тепловой шок, но они также экспрессируются во время ремоделирования тканей и заживления ран, а также в ответ на стресс, включая окислительный стресс, при этом восемь членов семейства HSP связаны с развитием ССЗ и смертностью от АС [19]. В этом аспекте наиболее часто исследуются белки семейства HSP60. Было высказано предположение, что HSP60-реактивные Т-клетки играют роль в иницировании АС, а антитела к HSP60 ускоряют атеросклеротический процесс, способствуя проникновению мононуклеарных клеток в интиму [20]. Белки семейства HSP60 идентифицируются как основные антигены у ряда бактериальных видов, ассоциированных с ПД [21].

Наиболее часто изучаются также уровни антител к *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis*, которые доминируют в оральной микробиоте при ПД. Сероположительность IgA к этим видам является предиктором рецидивирующего инсульта, инфаркта миокарда и других ССЗ [22]. Уровни антител *A. actinomycetemcomitans* в сыворотке также связаны с метаболическим синдромом и с проявлениями как хронического, так и острого ССЗ [23]. Высокий комбинированный IgG-ответ на *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* сочетается с кальцификацией коронарной артерии [24]. Ассоциация комбинированного IgG-ответа на *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* с ССЗ наблюдалась в течение 10 лет [25], при этом опасность ССЗ значительно увеличилась при наличии высоких концентраций СРБ или IL-6 [12]. Обнаружено, что уровни антител в сыворотке к *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella intermedia*, *T. forsythia*, *Campylobacter rectus* и *Fusobacterium nucleatum* указывают на имевший место в прошлом или настоящий ПД, что сочеталось с острым коронарным синдромом [26]. Поддесневое изобилие этих видов бактерий оказывает статистически значимое косвенное влияние на острый коронарный синдром посредством системного увеличения IgA [27], что подтверждает пагубные влияния периодонтальной микробиоты на ССЗ.

Сочетанное воздействие нескольких оральных патогенов оказывает более значительное влияние

на развитие ССЗ, чем воздействие одного микроба. Инфекционное сочетанное воздействие *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *H. pylori*, было связано с повышенным риском ишемического инсульта независимо от социально-экономического положения людей [28]. Серологические данные свидетельствуют о том, что *A. actinomycetemcomitans* играет особую роль в развитии ССЗ, способствуя развитию проатерогенных профилей липидов, воспалению аорты, перекисидации липидов и образованию атеросклеротических бляшек у мышей с дефицитом apoE [29].

Таким образом, в развитии ССЗ, вызванном ПД, участвуют как прямые, так и косвенные механизмы. В результате воспаления в тканях полости рта пациенты постоянно подвергаются воздействию дисбиотических бактерий в зависимости от их вирулентности, что вызывает и поддерживает системное низкосортное воспаление. Бактеримия и эндотоксемия в сочетании с иммунной дисфункцией продуцируют проатерогенные реакции и сердечно-сосудистые факторы риска. Эндотоксемия и системная реакция антител являются медиаторами, связывающими оральный дисбактериоз с повышенным риском ССЗ.

Литература

- Pietiäinen M, Liljestrand JM, Kopra E, Pussinen PJ. Mediators between oral dysbiosis and cardiovascular diseases. *Eur Journal of Oral Sci.* 2018;126(1):26-36.
- Chan W, Bosch JA, Phillips AC, Chin SH, Antonysunil A, Inston N, et al. The Associations of Endotoxemia With Systemic Inflammation, Endothelial Activation, and Cardiovascular Outcome in Kidney Transplantation. *Journal of Ren Nutr.* 2018;28(1):13-27.
- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;22(3):17038.
- Ketelhuth DF, Hansson GK. Adaptive response of T and B cells in atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):668-78.
- Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125(20):2520-44.
- Atarbashi-Moghadam F, Havaei SR, Havaei SA, Hosseini NS, Behdadmehr G, Atarbashi-Moghadam S. Periopathogens in atherosclerotic plaques of patients with both cardiovascular disease and chronic periodontitis. *ARYA Atheroscler.* 2018;14(2):53-7.
- Koren O, Spor A, Felin J, Fak F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(1):4592-8.
- Kinane DF, Galicia JC, Gorr SU, Stathopoulou PG, Benakanakere M. *P. gingivalis* interactions with epithelial cells. *Front Biosci.* 2008;13:966-84.
- Stearns JC, Lynch MD, Senadheera DB, Tenenbaum HC, Goldberg MB, Cvitkovitch DG, et al. Bacterial biogeography of the human digestive tract. *Sci Rep.* 2011;1:170-6.
- Liljestrand JM, Paju S, Buhlin K, Persson GR, Sarna S, Nieminen MS, et al. Lipopolysaccharide, a possible molecular mediator between periodontitis and coronary artery disease. *Journal of Clin Periodontol.* 2017;44(8):784-92.
- Xu X, He J, Xue J, Wang Y, Li K, Zhang K, et al. Oral cavity contains distinct niches with dynamic microbial communities. *Environ Microbiol.* 2015;17(3):699-710.
- Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(6):1433-9.
- Liljestrand JM. Systemic exposure to oral infections: a cardiometabolic risk. *Dissertations of the University of Helsinki 60/2017.* PhD thesis.
- Andriankaja O, Trevisan M, Falkner K, Dorn J, Hovey K, Sarikonda S, et al. Association between periodontal pathogens and risk of nonfatal myocardial infarction. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2011;39:177-85.
- Fåk F, Tremaroli V, Bergström G, Bäckhed F. Oral microbiota in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;243(2):573-8.
- Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N, et al. Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of Enterobacteria to the liver. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0134234.
- Kallio KA, Hätönen KA, Lehto M, Salomaa V, Männistö S, Pussinen PJ. Endotoxemia, nutrition, and cardiometabolic disorders. *Acta Diabetol.* 2015;52(2):395-404.
- Buhlin K, Holmer J, Gustafsson A, Hörkö S, Pockley AG, Johansson A, et al. Association of periodontitis with persistent, pro-atherogenic antibody responses. *Journal of Clin Periodontol.* 2015;42(11):1006-14.
- Metzler B, Schett G, Kleindienst R, van der Zee R, Ottenhoff T, Hajeer A, et al. Epitope specificity of anti-heat shock protein 65/60 serum antibodies in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:536-41.
- Wick G, Jakic B, Buszko M, Wick MC, Grundtman C. The role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:516-29.
- Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of Clin Periodontol.* 2013;40(14):51-69.
- Holmlund A, Hedin M, Pussinen PJ, Lerner UH, Lind L. *Porphyromonas gingivalis* (Pg) a possible link between impaired oral health and acute myocardial infarction. *Int Journal of Cardiol.* 2011;148:148-53.
- Hyvärinen K, Mäntylä P, Buhlin K, Paju S, Nieminen MS, Sinisalo J. A common periodontal pathogen has an adverse association with both acute and stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):478-84.
- Colhoun HM, Slaney JM, Rubens MB, Fuller JH, Sheiham A, Curtis MA. Antibodies to periodontal pathogens and coronary artery calcification in type 1 diabetic and nondiabetic subjects. *Journal of Periodontol Res.* 2008;43:103-10.
- Pussinen PJ, Jousilahti P, Alfthan G, Palosuo T, Asikainen S, Salomaa V. Antibodies to periodontal pathogens are associated with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1250-4.
- Liljestrand JM, Paju S, Pietiäinen M, Buhlin K, Persson GR, Nieminen MS, et al. Pussinen PJ. Immunologic burden links periodontitis to acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2018;268:177-84.
- Hayes AF, Rockwood NJ. Regression-based statistical mediation and moderation analysis in clinical research: observations, recommendations, and implementation. *Behav Res Ther.* 2017;98:39-57.
- Palm F, Pussinen PJ, Aigner A, Becher H, Bugge F, Bauer MF, et al. Association between infectious burden, socioeconomic status, and ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 2016;254:117-23.
- Jia R, Kurita-Ochiai T, Oguchi S, Yamamoto M. Periodontal pathogen accelerates lipid peroxidation and atherosclerosis. *Journal of Dent Res.* 2013;92:247-52.

БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗВ'ЯЗКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І ТКАНИН ПАРАДОНТА

Островська С. С., Герасимчук П. Г.

Резюме. Зв'язок парадонтита з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань розглядається як етіопатогенний фактор. У результаті дисбактеріозу оральної мікробіоти розвивається низькосортне системне за-

палення, що впливає і може бути причиною розвитку серцево-судинних захворювань. В їхньому розвитку беруть участь як прямі, так і непрямі фактори. Бактеримія і ендотоксемія у сполученні з імунною дисфункцією провокують проатерогенні реакції. Токсичний вплив і системні реакції антитіл є медіаторами, що зв'язують оральний дисбактеріоз з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: парадонтит, оральний дисбактеріоз, серцево-судинні захворювання.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СВЯЗИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ТКАНЕЙ ПАРАДОНТА

Островская С. С., Герасимчук П. Г.

Резюме. Связь парадонтита с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний рассматривается как этиопатогенный фактор. В результате дисбактериоза оральной микробиоты развивается низкосортное системное воспаление, которое может быть причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний. В этих процессах участвуют как прямые, так и косвенные факторы. Бактеримия и эндотоксемия в сочетании с иммунной дисфункцией провоцируют проатерогенные реакции. Токсическое воздействие и системные реакции антител являются медиаторами, связывающими оральный дисбактериоз с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: парадонтит, оральный дисбактериоз, сердечно-сосудистые заболевания.

BIOLOGICAL ASPECTS OF ASSOCIATION BETWEEN CARDIOVASCULAR DISEASES AND PERIODONTITIS

Ostrovskaya S. S., Gerasimchuk P. G.

Abstract. Parodontitis is associated with the risk of developing cardiovascular diseases as a pathogenic factor. The onset and spread of periodontitis occurs as a result of dysbacteriosis of commensal oral microbiota, that is further interacts with the host's immune system, being the cause of development of low rank systemic inflammation and the most frequent cause of cardiovascular diseases.

An important virulence factor of gram-negative bacteria that dominate in the oral microbiota in periodontitis is lipopolysaccharides, which are part of their cell membranes and being endotoxins. In humans, lipopolysaccharides play a central role in host immune responses, which is characterized by cytokine synthesis, activation of the immune system and provokes the risk of atherosclerotic changes and thromboembolic processes. At the same time, serum lipopolysaccharide activity correlates with serum IgG levels against *P. gingivalis*, the main causative agent of periodontitis. Lipopolysaccharides are the molecular association between oral dysbacteriosis and cardiometabolic disorders. Saliva lipopolysaccharides correlate with serum lipopolysaccharide activity and this association is enhanced in the presence of periodontitis.

The oral microbiota is stably associated with such cardiovascular diseases as acute coronary syndrome and atherosclerosis. Certain types of microflora associated with cardiovascular diseases are identified. Some types associated with periodontitis, such as *Porphyromonas gingivalis*, are able to invade epithelial cells and multiply in them. Inflammation associated with endotoxemia in periodontitis explains the association with the clinical manifestations of cardiovascular diseases. All bacterial structural components and virulence factors are recognized in the host organism as antigens. They lead to the formation of antibodies, however, the mechanisms of their participation in the pathogenesis of periodontitis and other chronic diseases associated with parodontium are not yet clear. The contribution of cross-reactive antibodies obtained against host antigens is investigated as a response to the similarity of their epitopes with the antigens of bacteria, which is called molecular mimicry and which promotes inflammation. One of the most frequently studied epitopes is present in heat shock proteins (HSP), therewith eight members of the HSP family are associated with the development of cardiovascular diseases and mortality from them. Proteins of the HSP60 family are identified as major antigens in a number of bacterial species associated with periodontitis. The levels of antibodies to *A. actinomycetemcomitans* and *P. gingivalis*, which dominate in the oral microbiota in periodontitis are being studied. Serum positivity of IgA to these species is a predictor of recurrent stroke, myocardial infarction and other cardiovascular diseases. The high combined IgG response to *A. actinomycetemcomitans* and *P. gingivalis* is combined with calcification of the coronary artery. The combined effect of some oral pathogens causes a more significant impact on the development of cardiovascular diseases than the effect of a single microbe.

Thus, both direct and indirect mechanisms are involved in the development of cardiovascular diseases that are associated with periodontitis, while patients are constantly exposed to dysbiotic bacteria and their virulence, which causes and maintains systemic low rank inflammation. Endotoxemia and antibody response are mediators that connect oral dysbacteriosis with an increased risk of cardiovascular diseases.

Key words: periodontitis and cardiovascular diseases.

Рецензент – проф. Скрипников П. М.

Стаття надійшла 19.11.2018 року