

НЕОБХОДИМОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В СТОМАТОЛОГИИ



Гульмухамедов П.Б.¹,
Хабилов Н.Л.¹,
Бобоев К.Т.²

¹Ташкентский государственный
стоматологический институт, Узбекистан
²НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз

Резюме

Маълумки, оғиз бўшлиғи патологиялари ва соматик касалликлар бир-бири билан боғлиқдир. Орттирилган, ҳамда ирсий кўп омилли стоматологик касалликлар ўз ривожланиши бўйича ирсий мойилликка эга. Алохида ирсий белгилар бўйича ирсий ва юқумли касалликларга индивидуал мойиллик белгиланади. Хар бир инсонда унинг саломатлик даражасига таъсир этувчи маълум бир аллел генлар вариантлари йиғиндиси мавжуд бўлиб, турли патологияларни ташхислаш ва даволашда уларга эътибор қаратиш зарур.

Summary

NECESSITY OF GENETIC RESEARCH IN DENTISTRY It is known that the pathology of the oral cavity and somatic diseases are interrelated. Many of the multipurpose dental diseases, whether acquired or inherited, in their development have a hereditary predisposition. At the level of individual genetic signs of an individual predisposition to hereditary and infectious diseases. Each person has a set of definitions that must be taken into account in the diagnosis and treatment of pathologies.

Исследованиями, проведенными учеными разных стран, доказано, что здоровье всего организма зависит от здоровья полости рта, а также общесоматические заболевания влияют на развитие стоматологических заболеваний [2, 8]. Немаловажным фактором, способствующим появлению стоматологической патологии, считаются различные условия экологии [9,11]. В своем формировании такие мультифакторные болезни, как кариес, пародонтит, системная гипоплазия эмали зубов, а также врожденные патологии челюстно-лицевой области (врожденные расщелины губы и неба); дисплазия и многие другие имеют наследственные факторы [4, 5].

В последние десятилетия исследования в области генетики и геномики человека совместно с результатами биохимических и иммунологических исследований привели к накоплению огромного объема информации о взаимосвязи между наличием у каждого человека определенных аллельных вариантов генов и состоянием его здоровья. Различия между людьми на уровне отдельных генетических признаков определяют индивидуальную предрасположенность к наследственным и инфекционным заболеваниям, к развитию тех или иных физических и умственных способностей, возможность длительной работы на вредных производствах, реакцию на фармакологические препараты и т.д. [11]. Поэтому крайне актуальным является поиск новых взаимосвязей генотипа человека и его фенотипических особенностей.

Так, отмечено, что наблюдается тенденция к росту частоты зубочелюстных аномалий у детей, их распространенность колеблется от 11,4% до 71,7%. Для повышения эффективности диагностики основных стоматологических заболеваний у лиц с аномалиями зубочелюстной системы необходимо определить факторы риска развития кариеса и заболеваний пародонта, используя современные клинико-лабораторные, донозологические методы исследования с целью последующей индивидуализации профилактических программ. Авторами использовались MicroDent, GenoType, LCL-biokey – тесты, диагностические комплекты CarioCheckplus, BuffCheck (Hain-lifescience, Германия). При патологиях в полости рта эндотоксины патогенных микробов, воздействуя на клетки-рецепторы, способствуют выработке цитокинов, в том числе интерлейкина-1. Был использован тест GenoType (HAIN-lifescience) для обнаружения интерлейкина-1 у 22 пациентов в возрасте от 20-25 лет. У 73% обследуемых результаты GenoType-теста оказались позитивными при полиморфизме позиций IL-1A-889; IL-1B±3953; IL-1RN±2018. Наследственная предрасположенность к развитию кариеса и заболеваний пародонта при зубочелюстных аномалиях составляет 63% среди остальных факторов риска [7].

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) является воспалительным заболеванием, обусловленным, как генетическими, так и экологическими факторами. Авторы

провели анализ результатов исследования 96 больных PAC и 153 пациента без PAC. Toll-like рецепторы (TLR) и CD86. Это первое исследование в изучении ассоциации TLR и CD86 с PAC. Была обнаружена сильная связь между полиморфизмом TLR4 rs10759931 и заболеванием. Для определения роли TLR4 в развитии PAC необходимы подтверждающие исследования в других группах населения, а также параллельные функциональные исследования [14].

Очевидно, что снижение инфекционной нагрузки в пародонтальном комплексе является первостепенной задачей санации всей полости рта от пародонтопатогенной флоры, а также грибов и вирусов. Длительный стабильный результат невозможен без коррекции изменений в иммунной системе полости рта [2]. Однако нередко в данной ситуации у пациентов происходит развитие рефрактерного пародонтита, который сопровождается формированием дисбиоза в пародонтальных карманах, а спектр микробов свидетельствует о развитии местного иммунодефицита. Уровень ИЛ-1 выше в 3 раза по сравнению с интактным пародонтом и в 1,5 – по сравнению с хроническим пародонтитом; фактор некроза опухоли соответственно в 10,8 и 1,9 раза и снижением противовоспалительного ИЛ-10 соответственно в 4,2 и 1,6 раз. Частота выделения ДНК пародонтогенов, грибов кандиды и вирусов в 1,3 – 1,6 раз чаще, чем при хроническом пародонтите. Все эти данные должны учитываться в составлении плана лечения и профилактики рефрактерного пародонтита [6].

Плоскоклеточный рак полости рта и глотки занимает шестое место по количеству ежегодно диагностируемых случаев в мире. В клетках этого типа опухолей детектируют мутации и нарушения экспрессии генов, связанных с поддержанием и регуляцией клеточного цикла (p53, INK4A, WAF1/CIP1, CCND1, BCL-2). Результаты исследования показали, что злокачественные опухоли слюнных желез относительно часто (2 из 16, 12,5%) содержат признаки активирующей транслокации онкогена RET, что свидетельствует о целесообразности клинических испытаний RET-ингибиторов в отношении карцином данной локализации. В то же время низкая экспрессия гена BRCA1 не характерна для новообразований полости рта и глотки; следовательно, относительно высокая чувствительность опухолей данной категории к препаратам платины связана с альтернативными механизмами [1].

У обследованных больных деструктивными формами хронической одонтогенной инфекции (пародонтит, периодонтит, остеомиелит) выявлена высокая частота обнаружения полиморфизмов генов SOD2 (V16A), Collai (+1245G→T), VDR (BsmI), которые участвуют в контроле отдельных фаз репаративного остеогенеза, неблагоприятно влияя на процесс ремоделирования костной ткани, и способствуют развитию редукции альвеолярной части челюстей. В связи с этим у больных храни-

ческим пародонтитом и периодонтитом с генотипом SOD2 (V16A), Collai (+1245G→T), VDR (BsmI) высока вероятность развития выраженной редукции альвеолярной части челюстей, приводящей к снижению показателя морфофункциональной сохранности зубочелюстного аппарата. является основанием для включения их в группу диспансерного обслуживания. Поэтому этим больным при оперативных вмешательствах (удаление зубов, цистэктомия, радикальные лоскутные операции по поводу пародонтита и др.) целесообразно заполнять дефект костной ткани остеотропными препаратами с целью оптимизации условий для репаративного остеогенеза, а также включать в группы диспансерного наблюдения [2].

Полиморфизм NOD2/CARD15 гена может влиять на повреждение механизмов бактериального распознавания, что лежит в основе взаимодействия между флорой кишки и измененным иммунным ответом при болезни Крона. Также установлена тесная связь хронического неспецифического язвенного колита с 12 хромосомой (IBD2-регион), с 19 хромосомой (IBD6-регион), связь ХНЯК с 6 хромосомой (IBD3-регион). Ген фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) ответственен за продукцию фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), который является провоспалительным цитокином и в качестве медиатора воспаления играет ключевую роль в патогенезе некоторых аутоиммунных инфекционных заболеваний, в том числе БК и ХНЯК. Можно утверждать, что генетически обусловленная способность к увеличенной продукции провоспалительного цитокина TNF-α в значительной мере определяет состояние воспалительных и иммунных реакций организма, в том числе заболеваний полости рта. Установлена более высокая частота встречаемости и интенсивность течения кариеса зубов, (92,3% - 99,1%), повышенная стираемость, эрозии зубов, клиновидные дефекты, генерализованный пародонтит, PAC и другие стоматиты при воспалительных заболеваниях кишечника [9].

Молекулярно-генетическая оценка предрасположенности к стоматологической патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (стоматит, пародонтит, кариес и др.) показала, что среди больных СД в 70 % случаев отмечена делеционная форма гена второй фазы детоксикации – GSTM1, отвечающая за выведение из организма продуктов промежуточной фазы, а в 50 % случаев отмечены гетерозиготы в гене FTO (жировой обмен) и в гене PON1 (проницаемость сосудов, нарушение онтогенеза). Для снижения риска развития сосудистых осложнений при назначении комплексной терапии больным СД 2 типа необходимо проведение молекулярно-генетических исследований полиморфизмов rs1801133 гена MTHFR, rs5219 гена KCNJ11 и rs659366 гена UCP2 [4]. Полученные результаты свидетельствуют, что следует учитывать эти данные при формировании профилактических комплексов стоматологической заболеваемости [8].

Все компоненты метаболизма витамина D, а также тканевые ядерные рецепторы к 1 α ,25-дигидроксивитамин D3 (D-гормону), получившие название «рецепторы к витамину D» (PBD), объединяют в эндокринную систему витамина D, функции которой заключаются в способности генерировать биологические реакции в более чем 40 тканях-мишенях за счет регуляции PBD транскрипции генов (геномный механизм) и быстрых внегеномных реакций, осуществляемых при взаимодействии с PBD, локализованными на поверхности ряда клеток. Витамин D снижает активность приобретенного иммунитета и усиливает активность врожденного. Сканированием участков генома человека, опосредующих действие витамина D, обнаружено множество генов, работа которых регулируется данным витамином. Эти участки, названные VDRE (от vitamin D response elements), посредством геномных механизмов активируют пептиды кателицидин и дефензин- β 2, обладающие противомикробной активностью. Эти природные антибиотики широкого спектра действия активны в отношении многих бактерий, вирусов и грибов. Витамин D предотвращает слишком сильное воспаление, блокируя общение иммунных клеток посредством цитокинов. Обнаружение его иммуносупрессорной активности открыло новые возможности терапевтического применения данного вещества и его аналогов для контроля аутоиммунных заболеваний, предположительно связанных с гиперпродукцией цитокинов [10].

Врожденные иммунные реакции организма против инфекций слизистых оболочек тесно связаны с антибактериальными пептидами. VDR, активированный 1,25(OH) $_2$ D $_3$, индуцирует экспрессию цАМФ и beta-defensin 4. Beta-Defensins обладает антимикробной активностью против микрофлоры полости рта, в том числе пародонтопатогенных штаммов, таких, как *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida* и папиллома вируса. HVDRR пациенты страдают от частых пародонтальных абсцессов, что подтверждает мнение, что витамин D играет роль в поддержании иммунитета ротовой полости. Физиологический эффект активных форм витамина D зависит от генетических факторов и, прежде всего, от функциональных полиморфизмов генов VDR (рецептор витамина D) и VDBP (транспортный белок витамина D) [10].

Кератокистозная одонтогенная опухоль (KCOT) – локальное агрессивное кистозное поражение челюсти, которое встречается спорадически или вместе с невоидным синдромом базально-клеточного рака (NBCCS). PTCH1- ген, ответственный за NBCCS, может играть важную роль в развитии спорадической опухоли. Авторы идентифицировали 15 мутаций в 11 случаях с NBCCS-связанным KCOTs и 19 мутаций в 13 случаях со спорадическим KCOTs. Кроме того, в общей сложности 204 мутации PTCH1 (187 мутаций в 210 случаях

с NBCCS-связанным и 17 мутаций в 57 случаях со спорадическим KCOTs) выявлены в 78 опубликованных работах. Следовательно, мутации в трансмембранных 2 (TM2) тесно связаны с развитием спорадического KCOTs. Кроме того, для раннего диагноза NBCCS, генетический анализ гена PTCH1 должен быть включен в новые диагностические критерии [12].

Доказана взаимосвязь рецессии десны и влияние молекулярно-генетических факторов на регенерацию после операции по ликвидации рецессии десны различных классов по Миллеру. Авторами выявлено, что у пациентов с I-II классом рецессии по Миллеру на регенерацию оказывало влияние носительство минорной аллели (-1562)T гена MMP-9, связанное с увеличением экспрессии гена MMP-9, которое сопровождалось увеличением высоты рецессии десны через 1 месяц после операции. У пациентов с рецессией III класса по Миллеру на регенерацию оказывало влияние носительство минорной аллели (-511)T гена IL-1 β , связанное с увеличением экспрессии гена IL-1 β , сопровождающееся увеличением высоты рецессии через 3 месяца после операции. У пациентов с рецессией десны I-II класса при установлении носительства минорной аллели (-1562)T гена MMP-9 и у пациентов с III классом рецессии носительства минорной аллели (-511)T гена IL-1 β , необходимо подобрать правильную тактику послеоперационного ведения больных [3].

Расщелина неба – врожденный дефект с высоким уровнем наследуемости. Но только небольшая часть этой наследуемости объясняется генетическими вариантами. Определялись взаимодействия гена с внешней средой (GxE) и влияние родительского происхождения (PoO). Кроме того, эффекты PoO могут варьироваться в зависимости от уровня воздействия на наследование (эффекты PoOxE). У исследователей были генотипы 550 родителей, также данные факторов риска матерей, таких как курение, алкоголь и витамины. Данные анализировались отдельно для европейцев и азиатов, а также для всех этнических групп. Чтобы учитывать множественное тестирование, использовался метод ложной скорости обнаружения, где q-значения генерировались из p-значений. В анализах только для европейцев взаимодействие с курением матерей дало самые низкие значения q. Два SNP в блоке «Interactor» небольшого удлиненного ELL-субъединицы 1 (ICE1) имели q-значение 0,14, а пять из 20 наиболее значимых SNP были в «N-ацетилированной альфа-связанной кислотой дипептидазной форме», (NAALADL2). Никаких доказательств эффектов PoOxE не было обнаружено в других анализах. Соединения с ICE1 и NAALADL2 являются новыми и требуют дальнейшего изучения [13].

У пациентов с семейным адематоэным полипозом (САП) часто встречаются не злокачественные внекишечные проявления, включая стоматологические аномалии, появляющиеся до развития аденомы толстой

кишки. Заболевание передается по наследству и может быть выявлено у нескольких членов семьи и у ближайших родственников в нескольких поколениях. Были изучены взаимоотношения между генными мутациями и зубными аномалиями у этих пациентов. Обследованы 22 пациента с САП и 46 здоровых пациентов, которые были сопоставимы по возрасту и полу. Пациентам с САП после постановки основного диагноза был проведен стоматологический осмотр с использованием панорамной рентгенограммы, определялось наличие мутаций APC-гена (adenomatous polyposis coli), который располагается в длинном плече 5-й хромосомы в локусе 5q21 и содержит 2843 кодона, а также выявление других вне сосудистых проявлений на теле. Существенное различие между пациентами с САП и контролем было наличие челюстных остеомов и склероза ($p = 0,0001$). Пациенты с мутацией в или выше по потоку от кодона 1309 имели более высокую частоту остеомий (77,8%) и склероз челюстной кости (44,4%), а 77% из них имели, по крайней мере, одну зубную аномалию. Это предварительное исследование показало связь между генетическим вариантом в или выше по потоку от кодона 1309 и зубными аномалиями, выявленные с помощью лучевой диагностики [16].

Способность предсказать, какие из тех потенциально склонных к злокачественным поражениям полости рта, лейкоплакия или эритролейкоплакия будут перерождаться в плоскоклеточный рак, использовали множество сравнительной геномной гибридизации. Были рассмотрены случаи плоскоклеточного рака одновременно с лейкоплакией, и эритролейкоплакии после лечения основной опухоли. Данное исследование, также идентифицированное в опухоли и потенциально злокачественных поражениях общие альтерации хромосомных областей и генов, включая FBXL5, UGT2B15, UGT2B28, KANSL1, GSTT1 и DUSP22, будучи некоторыми из этих типичных aberrаций, описанных в раке полости рта и других, связывается с хеморадиорезистентностью. Злокачественное развитие связано с прибылью в генах BNIPL, MCL1, STAG2, CSPP1 и генах ZNRF3 [15].

Анализируя представленные данные можно сказать, что для предотвращения появления и развития стоматологических патологий, улучшения диагностики используются и разрабатываются методы ранней диагностики, выявляются маркеры генетической отягощенности, современные способы профилактики с учетом наследственной предрасположенности таким заболеваниям.

Список литературы

1. Будовский А.И. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика опухолей полости рта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2015. – 20 с.
2. Васильев О. Н. Генетические и иммунологические факторы риска развития деструктивных форм одонтогенной инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2011. – 21 с.
3. Волкова В.В., Рунова Г.С., Балацкий А.В., Стамбольский Д.В., Гуревич К.Г., Самоходская Л.М. Значение генов L-1b, IL-6, TNF- α , MMP-9, UPA и UPAR в регенерации структур пародонта при ликвидации рецессии десны // Институт стоматологии. – 2017. – № 1(74). – С. 60–63.
4. Лапик И.А., Сорокина Е.Ю., Шарафетдинов Х.Х., Сенцова Т.Б. Особенности полиморфизма rs659366 гена UCP2 у больных сахарным диабетом 2 типа // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 67, № 6. – С. 85–90
5. Минайчева Л.И., Назаренко Л.П. Врожденные пороки развития челюстно-лицевой области и результаты медико-генетического обследования // Сборник материалов 3-го Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное». – СПб, 2015. – С. 100–102.
6. Моргунова В.М., Булкина Н.В. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта, особенности клинических проявлений рефрактерного пародонтита // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2, Часть 2. – С. 416–420.
7. Олейник Е.А. Применение молекулярно-генетических тестов для диагностики пародонтитов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 451–453.
8. Скиба А.В. Патогенетические аспекты профилактики и лечения стоматологических заболеваний при сахарном диабете: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Одесса, 2016. – 40 с.
9. Тытюк С.Ю. Стоматологический статус взрослых людей, страдающих болезнью Крона и хроническим неспецифическим язвенным колитом: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2016. – 172 с.
10. Фирсова И.В., Мокрова Е.А., Заводовский Б.В., Македонова Ю.А. Витамин Д и его роль в развитии стоматологических заболеваний (обзорная статья) // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. 21–23
11. Genus S.J. What's out there making us sick? // J. Environ. Public Health. 2012. – Vol. 2012. – P.10].
12. Guo Y.Y., Zhang J.Y., Li X.F., Luo H.Y., Chen F., Li T.J. PTCH1 gene mutations in Keratocystic odontogenic tumors: a study of 43 Chinese patients and a systematic review // PLoS One. – 2013. – № 8(10)
13. Haaland Ø.A., Jugessur A., Gjerdevik M., Romanowska J. Genome-wide analysis of parent-of-origin interaction effects with environmental exposure (PoOxE): An application to European and Asian cleft palate trios // PLoS One. – 2017. – № 12(9)
14. Karasneh J., Bani-Hani M., Alkhateeb A., Hassan A., Alzoubi F., Thornhill M. TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis // J. Oral Pathol. Med. – 2015. – Vol. 44(10). – P. 857–863.
15. Ribeiro I.P., Marques F., Barroso L., Rodrigues J., Caramelo F., Melo J.B., Carreira I.M. Genomic profile of oral squamous cell carcinomas with an adjacent leukoplakia or with an erythroleukoplakia that evolved after the treatment of primary tumor: A report of two cases // Mol. Med. Rep. – 2017. – Sep 5. doi: 10.3892/mmr.2017.7428.
16. Septer S., Bohaty B., Onikul R., Kumar V., Williams K.B., Attard T.M., Friesen C.A., Friesen L.R. Dental anomalies in pediatric patients with familial adenomatous polyposis // Fam. Cancer. – 2017 Sep 8. doi: 10.1007/s10689-017-0035-5.