

DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-2-43-49
УДК: 616.31-071 : 575.191-001.8

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Мирошниченко В. В., Варшавчик М. Е., Руденко А. В.

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия

Аннотация

Предмет. Распространенность стоматологических заболеваний у лиц старшего возраста, независимо от гендерной принадлежности, во всем мире составляет от 67% до 98%. Многие хронические стоматологические процессы протекают с интоксикацией организма, вызывая тем самым значительные проблемы со здоровьем, нарушая качество жизни. Они влекут за собой большие финансовые вливания со стороны человека и государства. Прогнозирование врачом возможного развития заболевания либо помогает полностью предупредить его, либо облегчает его течение, способствуя выздоровлению и ускорению периода реабилитации. Чрезвычайно перспективным и современным решением данного прогноза являются генетические тесты. Знание генетических особенностей позволяет определить врачебную тактику, выстроить для пациента план рекомендаций по образу жизни и графику профилактических осмотров. В стоматологии генетические тесты определяют качество врожденного воспитательного иммунного ответа на внедрение патогенной флоры, позволяют узнать особенности регенеративных процессов в организме и качество работы системы детоксикации. Таким образом они помогают прогнозировать более агрессивное и быстрое течение заболевания.

Цель. Целью работы явилось изучение актуальности и возможности применения генетического тестирования в стоматологии, определение наиболее современных методов, изучение функции и интерпретация эффекта наиболее вероятных полиморфизмов генов на клинические признаки стоматологических заболеваний.

Материалы и методы. Проведен анализ 45 источников отечественной и зарубежной литературы о возможностях и доступности современных тест-систем в стоматологии. Выделена, обобщена и проанализирована информация о возможных ассоциациях генетической предрасположенности к наиболее распространенным стоматологическим заболеваниям и состояниям.

Выводы. Предварительно имея результаты генетических особенностей обмена минерально-витаминных веществ пациента, подтверждение склонности к избыточному бактериальному росту и зная другие генетические особенности, врач сможет выстроить план профилактических мероприятий для сохранения здоровья пациента и/или, в случае необходимости лечения, подготовить пациента для минимизации негативных эффектов.

Ключевые слова: *генетический полиморфизм человека, профилактика стоматологических заболеваний, диагностика, кариес, пародонтит, предрасположенность к заболеваниям, периодонтит, имплантация*

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Виктория Владиславовна МИРОШНИЧЕНКО ORCID ID 0000-0001-8664-0778

К. м. н., доцент кафедры терапевтической и детской стоматологии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия

+7 (922) 0401715

vikam73@mail.ru

Марк Евгеньевич ВАРШАВЧИК ORCID ID 0000-0002-5415-553X

Студент 5 курса стоматологического факультета, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия

+7 (982) 9048657

Urget666@gmail.com

Алёна Владиславовна РУДЕНКО ORCID ID 0000-0003-2272-9305

Студентка 5 курса стоматологического факультета, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия

+7 (922) 0707103

4maleenxuxul@gmail.com

Адрес для переписки: Виктория Владиславовна МИРОШНИЧЕНКО

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

+7 (922) 0401715

vikam73@mail.ru

Образец цитирования:

Мирошниченко В. В., Варшавчик М. Е., Руденко А. В. ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ. Проблемы стоматологии. 2021; 2: 43-49.

© Мирошниченко В. В. и др., 2021

DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-2-43-49

Поступила 01.06.2021. Принята к печати 20.06.2021

DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-2-43-49

APPLICATION OF GENETIC METHODS OF RESEARCH IN CLINICAL DENTISTRY

Miroshnichenko V. V., Varshavchik M. E., Rudenko A. V.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Annotation

Subject. The prevalence of dental diseases worldwide comes between 67% and 98% at an older age, regardless of gender. Many chronic dental processes take place with intoxication of the body. Thereby they cause significant health problems, disrupting the quality of life. They entail large financial investments both from the person and the state. Doctor's prognosis and understanding on the possible development of the disease in the patient either completely helps to prevent it or facilitates its course, helping to recover and accelerate the rehabilitation period. Genetic tests are an extremely promising and modern solution to this prognosis. Knowledge of genetic characteristics allows dentists to determine the medical tactics, helps to build a plan of recommendations for the patient's lifestyle and the schedule of preventive examinations. In dentistry genetic tests determine the quality of the innate inflammatory immune response to the introduction of pathogenic flora. Such tests allow to find out the features of the regenerative processes in the body and the quality of the detoxification system. Thus, they help to predict a more aggressive and faster course of the disease.

Purpose. The aim of the work is to study the relevance and possibility of using genetic testing in dentistry. It describes the most modern methods. The present study shows the function and interpretation of the effect of the most probable gene polymorphisms on clinical signs of dental diseases.

Materials and methods. The analysis of 40 sources of domestic and foreign literature on the possibilities and availability of modern test systems in dentistry has been carried out. The information on possible associations of genetic predisposition to the most common dental diseases and conditions has been highlighted, summarized and analyzed.

Conclusion. Having previously obtained the results of the patient's genetic characteristics of the metabolism of mineral and vitamin substances, confirmation of the propensity for excessive bacterial growth and other genetic characteristics, the doctor will be able to build a plan of preventive measures to preserve the patient's health or, if necessary, will prepare the patient for treatment to minimize negative effects.

Keywords: *human genetic polymorphism, prevention of dental diseases, diagnostics, caries, periodontitis, predisposition to diseases, periodontitis, implantation*

The authors declare no conflict of interest.

Viktoria V. MIROSHNICHENKO ORCID ID 0000-0001-8664-0778

PhD in Medical sciences, Associate professor, Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

+7 (922) 0401715

vikam73@mail.ru

Mark E. VARSHAVCHIK ORCID ID 0000-0002-5415-553X

5th year student, Department of Dentistry, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

+7 (982) 9048657

Urget666@gmail.com

Alyona V. RUDENKO ORCID ID 0000-0003-2272-9305

5th year student, Department of Dentistry, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

+7 (922) 0707103

4maleenxuxul@gmail.com

Correspondence address: Viktoria V. MIROSHNICHENKO

625023, Tyumen, Odesskaya str., 54

+7 (922) 0401715

vikam73@mail.ru

For citation:

Miroshnichenko V. V., Varshavchik M. E., Rudenko A. V. APPLICATION OF GENETIC METHODS OF RESEARCH IN CLINICAL DENTISTRY. Actual problems in dentistry. 2021; 2: 43-49. (In Russ.)

© Miroshnichenko V. V. et al., 2021

DOI: 10.18481/2077-7566-20-17-2-43-49

Received 01.06.2021. Accepted 20.06.2021

Актуальность

Человек имеет более 20000 генов. Каждый из них вносит вклад в тот или иной признак, биологический процесс или заболевание. Многие гены имеют один или несколько вариантов, разнообразие которых обуславливает индивидуальные различия людей. Вариации в этих генах могут объяснить различный риск развития стоматологических заболеваний, особенности реактивности противоинфекционного ответа, предрасположенность к интенсивному быстро прогрессирующему течению воспалительных процессов или, наоборот, склонность к возникновению хронического течения. А также могут дать информацию о необходимости дополнительного поддержания определенных систем организма, проведения специальной подготовки перед медицинским вмешательством, подбора более точной тактики лечения или составления персонального плана профилактики заболеваний. Знание повышенной вероятности развития того или иного заболевания позволяет установить частоту профилактических приемов, подобрать специализированные и наиболее эффективные методы лечения, которые помогут врачу в ведении пациентов, а обследуемому позволят сохранить свое здоровье на должном уровне в течение долгих лет.

Целью работы явилось изучение актуальности и возможности применения генетического тестирования в стоматологии, определение наиболее современных методов, изучение функции и интерпретация эффекта наиболее вероятных полиморфизмов генов на клинические признаки стоматологических заболеваний.

Материалы и методы

Проведен анализ около 60 источников отечественной и зарубежной литературы о возможностях и доступности современных тест-систем в стоматологии. Выделена, обобщена и проанализирована информация о возможных ассоциациях генетической предрасположенности к наиболее распространенным стоматологическим заболеваниям и состояниям.

Результаты и обсуждение

Генетический полиморфизм человека и методы его анализа. Каждый человек является обладателем уникального генома, наследственного материала, который содержит всю необходимую биологическую информацию для построения и поддержания жизни. Особенностью генома является обусловленность к генетическому полиморфизму и появлению аллелей — вариантов гена, приводящих к мутациям. Для определения возможных мутаций используется генетический анализ, основанный на изучении структуры генов человека. Изменение генома приводит к формированию предрасположенности, а в дальнейшем к развитию патологического

процесса, который может реализоваться под воздействием провоцирующих факторов [1]. Основой генетического анализа является составление для каждого мультифакторного заболевания генной сети или группы генов, обеспечивающей формирование фенотипических признаков организма. Анализ проводится с опорой на знания об этиологии и патогенезе заболевания, на идентификации центральных генов, ассоциации полиморфизмов с конкретным заболеванием. На основе полученных данных формируется комплекс индивидуальных профилактических и лечебных мероприятий для пациента [2]. Изменение генома человека происходит по причине влияния внешних факторов и предрасположенности, данной ему предками [3]. Идентификация генов, являющихся причиной заболеваний, — непростая задача [4]. Поиск таких генов стал возможным благодаря появлению цитогенетического тестирования и ПЦР-диагностики. Методика определения полиморфизма генов с помощью микроскопии сейчас является менее распространенной, так как весьма трудозатратна; она используется для определения совокупности генотипа для определенного заболевания [5]. Среди современных методик генетического анализа следует выделить полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и секвенирование (определение последовательности макромолекул в полимере). Метод ПЦР позволяет определять короткие фрагменты последовательностей ДНК. Для данного метода путем твердофазного химического синтеза изготавливаются или нарезаются олигонуклеотиды или одноцепочечные молекулы [6]. Перед секвенированием зачастую проводится ПЦР для увеличения концентрации исследуемого ДНК-фрагмента, далее с помощью ДНК-полимеразы проводят синтез «новой» молекулы ДНК на базе дидезоксинуклеозидтрифосфатов и немодифицированных единичных нуклеотидов [7]. Диагностика с помощью метода ПЦР позволяет определить поломки или однонуклеотидные замены в сайтах ДНК. Этот метод отличается высокой чувствительностью и специфичностью. Институтом превентивной медицины PriventAge, ИХБФМ СО РАН, Институтом питания РАМН сформирована панель MySmiles, включающая в себя несколько параметров, необходимых для диагностики в стоматологии. В панели осуществляется тестирование на возможную предрасположенность к наиболее проблемным стоматологическим заболеваниям или состояниям.

Предрасположенность твердых тканей зубов к кариозным поражениям. Многие годы кариес был и сейчас остается одним из самых распространенных заболеваний человечества. В процессе взаимодействия углеводистой пищи и микрофлоры зубной бляшки происходит образование кислот, которое приводит к развитию очаговой деминерализации эмали с последу-

ющим образованием полости. К основным причинам, влияющим на развитие кариозного процесса, следует отнести особенности химического строения и состава твердых тканей зуба, их природную устойчивость к внешним факторам, количество и качество ротовой жидкости, а также большое количество провоцирующих факторов местного и общего характера в виде агрессивного внешнего воздействия, функционального состояния и слаженности работы всех органов и систем организма. Строение эмали у каждого человека является неизменным и определяется генетическими особенностями, что служит еще одним доказательством зависимости здоровья зубов от наследственной предрасположенности. За транспорт ионов кальция и минеральный обмен в организме отвечает гормон и витамин D [8, 9]. Кодирует его рецептор VDR, который участвует в минеральном обмене и ответствен за транспорт ионов кальция. Полиморфизм этого гена связан с повышенным риском развития таких заболеваний, как остеопороз, рахит [10, 11]. Но, кроме регуляции кальциевого обмена, в развитии кариеса важны гены, кодирующие иммунный ответ: это ген *VTN3A2*, гены, кодирующие внутриклеточную коллагеназу, это фермент *MMP1*, который разрушает коллаген I, II и III порядка, и *GLUT2*, снижающий чувствительность рецепторов к глюкозе, тем самым способствуя тяге к сладкому, ген *CA12*, кодирующий метаболические процессы, способствует неустойчивости твердых тканей в результате своего влияния на такие биологические процессы, как гидратация углекислого газа. Следовательно, предрасположенность к кариозному процессу генетически детерминирована по нескольким генам.

Предрасположенность к синдрому избыточного бактериального роста как причине развития кариеса. Желудочно-кишечный тракт человека в норме населяют до 500 различных видов бактерий. При синдроме избыточного бактериального роста количество условно-патогенной микрофлоры увеличивается до 70–95%, а также меняется спектр микроорганизмов в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов. Некоторые пищевые непереносимости, такие как непереносимость лактозы, способны индуцировать избыточный бактериальный и грибковый рост, повышая тем самым риск развития кариозного процесса. Выявление предрасположенности к непереносимости некоторых пищевых продуктов стало возможным благодаря генетическому анализу. Лактазная недостаточность — состояние, связанное со снижением уровня лактазы, которое характеризуется такими клиническими проявлениями, как дискомфорт в животе, диарея, метеоризм после употребления в пищу молочных продуктов [12]. Стоит отметить, что данная патология широко распространена и относится к нарушениям метаболизма углеводов. Появляется она в результате снижения активности фермента лактазы-

флоризингидролазы, который производит расщепление дисахаридов до моносахаридов в слизистой тонкой кишки. В случае нарушения данного процесса ферментации лактоза в толстом кишечнике становится питательным субстратом для микробиоты, которая, в свою очередь, расщепляет ее до короткоцепочечных жирных кислот, молочной кислоты, углекислого газа, метана, водорода и воды. Все это нарушает состав микрофлоры и способствует избыточному осмотическому давлению, вызывая нарушения кишечного биоценоза [13, 14]. Лактаза-флоризингидролаза кодируется единственным геном *MCM6*, локализованным на второй хромосоме, наследование патологии активности данного фермента происходит по аутосомно-рецессивному механизму [15]. У детей в норме концентрация лактазы-флоризингидролазы находится на высоком уровне, с возрастом она может постепенно снижаться, но у большинства остается на высоком уровне постоянно. Такое сохранение активности фермента связано с полиморфизмом в регуляторном участке гена *MCM6* [16]. Область данного гена является одним из регуляторных элементов гена лактазы- флоризингидролазы. Для полиморфизмов -13910 T>C и -22018 T>C существует ассоциация с лактозной недостаточностью. *MCM6* -13910 T>C, где гомозиготы *CC* не способны к усвоению лактозы, гетерозиготы *CT* имеют переменный уровень лактазной активности, гомозиготы *TT* — в полной мере усваивают лактозу [17]. Информацию о генотипе по маркеру *C(-13910)T* гена *MCM6* у конкретного пациента может помочь врачу корректно подобрать диету с низким содержанием лактозы, предотвратить развитие расстройств пищеварения и оценить риск возникновения остеопороза у женщин в период менопаузы [18]. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) следует предполагать у каждого пациента с жалобами на диарею, стеаторею, потерю веса, метеоризм и неустойчивые функции кишечника [19].

Целиакия (K90.0 по МКБ-10) является иммуноопосредованным системным заболеванием, возникающим под влиянием глютена у генетически предрасположенных индивидуумов и характеризуется наличием глютензависимых клинических проявлений, а также специфических для целиакии антител. При этом в проксимальных отделах тонкой кишки наблюдается полная атрофия ворсинок (плоская поверхность слизистой), гипертрофия крипт и выраженная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками; в результате может возникать нарушение всасывания кальция и дефицит витамина D, что повышает риск возникновения кариеса. Целиакия возникает в подавляющем большинстве случаев у обследуемых, экспрессирующих главный комплекс гистосовместимости (МНС) класс II человеческого лейкоцитарного антигена, *HLADQ2*.

Оценка риска возникновения аллергических реакций в стоматологии. Аллергические реакции и заболевания являются актуальной проблемой не только современной стоматологии, но и практического здравоохранения. С каждым годом в мире растет число больных аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, поллиноз, аллергический риноконъюнктивит, крапивница и отек Квинке, атопический дерматит, пищевая аллергия и другие. По официальной статистике, этому заболеванию подвержены от 10 до 15% населения. Высокий уровень интереса в стоматологии вызывают исследования, доказывающие зависимость развития аллергических реакций от генетических факторов. Наиболее распространенными лекарственными средствами, способными привести к реакции гиперчувствительности, являются антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, анестезирующие средства [20]. Риск возникновения и особенности клинических проявлений аллергической реакции на лекарственные средства зависят от уникальных параметров иммунной системы, дозировки лекарственного средства, длительности лечения, а также от индивидуальных HLA-признаков [21]. Генетическими исследованиями выявлены аллели HLA, связанные с инициированием гиперчувствительных лекарственных реакций. Это подтверждается ассоциацией, выявленной между эпидермальным токсическим некролизом (карбамазепин-индуцированный синдром Стивенса-Джонсона) и антигеном HLA-B*1502, а также взаимосвязью полиморфизма генов IL-4 и IL-13 с реакциями гиперчувствительности немедленного типа на бета-лактамы антибиотики [22,23]. Склонность к аллергическим реакциям связана с активностью цитокинов, из IL-13 и IL-4 [24]. Ген IL-4 играет ключевую роль в опосредовании иммунного регуляторного сигнала, экспрессируется в большей мере в таких органах, как аппендикс, яички, легкие, лимфоузлы. Полиморфные варианты этого гена ассоциированы с развитием астмы, атопического дерматита, воспалительных заболеваний кишечника, псориаза [25]. Ген IL-13 кодируется иммунорегуляторным цитокином, который способствует подавлению активности макрофагов и уменьшает выработку провоспалительных цитокинов, что является критическим для патогенеза аллергических реакций. Полиморфные варианты данного гена ассоциированы с развитием бронхиальной астмы, атопической экземы, аллергического ринита, реакции гиперчувствительности, аллергии на латекс [26]. С целью профилактики анафилактических и анафилактоидных реакций разработаны генетические тест-системы для выявления лиц, предрасположенных к таким реакциям, что позволяет предупредить развитие лекарственной аллергии [27].

Предрасположенность к периодонтиту. Одним из часто встречающихся заболеваний полости рта является апикальный периодонтит — воспаление тканей периодонта. Процент распространения заболевания среди детей до 12 лет составляет 35-39%, у пациентов в возрасте 18-35 лет — 42%. Гиалуроновая кислота способствует снижению скорости процесса проникновения патогенных микроорганизмов в ткани, оказывая непосредственное влияние на течение заболеваний периодонта, следовательно, полиморфные варианты данного гена ассоциированы с развитием острого и хронического периодонтита [28]. Кодирует белок, благодаря которому осуществляется транспорт гликозильных групп от углевода на молекулу-акцептор, тем самым принимая участие в синтезе гиалуроновой кислоты, ген GLT6D1. Локализуется ген GLT6D1 (гликозилтрансфераза-6 домен-1) на 9 хромосоме [29]. MMP-3 — ген, также называемый стромелизином-1, кодирует фермент, который катализирует деградацию фибронектина, ламинина, коллагена III, IV, IX и X и хрящевых протеогликанов путем активации фермента проколлагеназы-1, участвует в процессе репарации тканей и кровеносных сосудов [30]. MMP-1 — ген, кодирующий интерстициальную коллагеназу, которая разрушает фибриллярный коллаген I, II и III типа и некоторые белки межклеточного матрикса. MMP-1 принимает участие в процессе разрушения коллагена и ремоделирования внеклеточного матрикса. Повышение уровня MMP-1 у конкретного пациента связано с увеличением скорости разрушения коллагена [31]. Определенные полиморфизмы этого гена связаны с повышением предрасположенности к развитию кариеса и периодонтита, так как появляется он в раневой поверхности и продуцируется в клетках грануляционной ткани [32]. Сериновые протеазы инициируют активацию MMP, что влечет протеолиз коллагена [33].

Предрасположенность к заболеваниям пародонта. Склонность к быстрому прогрессированию и тенденция к снижению возраста дебюта заболевания позволяют отнести заболевания пародонта к числу наиболее актуальных проблем в стоматологии [34]. Гингивит — воспаление десны без нарушения зубодесневого соединения. При условии некачественно проведенного лечения гингивит может прогрессировать, переходя в следующую клиническую стадию — пародонтит, уже с нарушением зубодесневого прикрепления [35]. Тяжесть течения и клинических проявлений зависит как от инфекционного агента, так и от иммунной резистентности организма. Следовательно, характер течения данного заболевания у каждого человека индивидуален [36]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в различных регионах заболевания пародонта встречаются: от 55 до 99% в возрастной группе 15–20 лет,

от 65 до 98% в возрастной группе 35–45 лет [37]. Основной этиологический фактор гингивита — это микробная биопленка, которая образуется при несоблюдении режима индивидуальной гигиены полости рта, вследствие чего гигиена становится неудовлетворительной. К факторам риска развития гингивита относятся химические вещества, зубочелюстные аномалии, механическое воздействие, нарушение питания, стресс и другие факторы, которые ведут к уменьшению иммунной резистентности организма [38]. Характер ответа на воспалительную реакцию обуславливает активность патологических изменений в периапикальной области. Комплексное генетическое обследование может выявить факторы риска развития гингивита и его осложнений. В результате проведенного генетического исследования могут быть обнаружены полиморфизмы rs4880 — для гена MNSOD, rs1001179 — для гена CAT и rs7787362 — для гена ELN. Полиморфизм rs4880 связан с низкой активностью Mn-зависимой супероксиддисмутазы и пониженной скоростью детоксикации супероксид-иона [39]. Полиморфизм rs1001179 предрасполагает к низкой активности каталазы. Полиморфизм rs7787362 связан с изменением функциональной активности эластина. Данные маркеры определяют предрасположенность к заболеваниям не только пародонта, но и организма в целом. Выявление их помогает вовремя начать этиотропное лечение, предупредить возникновения осложнений и своевременно провести профилактические мероприятия. Пародонтит — это воспалительный процесс, являющийся источником инфекционной сенсибилизации и интоксикации организма, который характеризуется разрушением пародонтального прикрепления и костной ткани. Вследствие этого пародонтит является ведущей причиной потери зубов, а также гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и других осложнений, что объясняет важность ранней диагностики данного заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в различных регионах заболевания пародонта встречаются: от 55 до 99% в возрастной группе 15–20 лет, от 65 до 98% в возрастной группе 35–45 лет [40]. С развитием хронического и агрессивного пародонтита ассоциированы полиморфизмы генов, кодирующих IL6 — ген, который отвечает за продукцию цитокина, ответственного за провоспалительный ответ, и принимает участие в резорбции костной ткани, и ген IL-1 β , кодирующий медиатор воспалительного ответа, который принимает непосредственное участие в патогенезе асептического воспаления и сопровождает любой острый воспалительный процесс [41]. В результате проведения генетического тестирования могут быть обнаружены полиморфизмы rs1800795 для гена IL6 и rs16944 для гена IL-1 β , которые являются маркерами повышенной предрасположенности к развитию агрессивных форм пародонтита, что обусловлено усилением

деградации соединительной ткани и увеличением вероятности развития хронического воспаления [42]. В ходе этого же тестирования дополнительно могут быть выявлены полиморфизмы гена, кодирующего белковую цепь α 1 коллагена I — COL1A1. Определенные полиморфизмы в этом гене связаны с нарушением соотношения между белковыми цепями в составе коллагена I, что обусловлено повышением продукции этой цепи. Одним из факторов, увеличивающих риск разрушения соединительной и костной ткани, является продукция коллагена с нарушенной структурой, что, в свою очередь, является фактором развития агрессивных форм пародонтита [43, 44]. Данный маркер исследуется для определения генетической предрасположенности к снижению плотности костной ткани и степени ее минерализации, что может помочь врачу подобрать для пациента корректную медикаментозную терапию, диету, а также определить уровень предрасположенности пациента к остеопорозу и вовремя предупредить развитие данной патологии [45]. Данные маркеры можно обнаружить также с помощью тестов компании Genotek, однако в этом случае срок исполнения будет составлять от 4 до 6 недель против 2 недель у MyGenetics, что может оказаться критически важным при планировании лечения агрессивных форм пародонтита.

Заключение

На основании проведенного нами литературного обзора мы определили более 20 генов, которые можно считать предикторами предрасположенности к основным стоматологическим заболеваниям. На данный момент у врача-стоматолога имеется возможность проводить данные тесты для своих пациентов, что облегчит заботу о пациенте, а пациенту поможет сохранить здоровье и минимизировать риски осложнения при лечении.

Результаты

Благодаря генетическому анализу, можно получить информацию о риске развития кариеса, болезней пульпы, периапикальных тканей и периодонта; узнать индивидуальные особенности процессов, влияющих на развитие осложнений данных заболеваний, например, возможный воспалительный ответ; получить информацию об отличительных чертах строения и восстановления соединительной ткани, особенностях детоксикационной системы организма, вероятности развития аллергических реакций и сделать выводы о необходимости в специальной индивидуальной профилактике или особенных методах лечения. Также предварительное тестирование повысит уровень доверия пациента врачу и поможет снять избыточное негативное напряжение, вызванное высоким уровнем неопределенности и волнения.

Литература/References

1. Frodsham A.J., Hill A.V.S. Genetics of infectious diseases // *Human Molecular Genetics*. – 2004;13(2):187-194.
2. Palomaki G.E., Deciu C., Kloza E.M. et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study // *Genetics in Medicine*. – 2012;14(3):296-305.
3. Seng K.Ch., Seng Ch.K. The success of the genome-wide association approach: a brief story of a long struggle // *Europ. J. Hum. Genet.* – 2008;16:554-564.
4. Vivante A., Brozgol E., Bronshtein I., Garini Y. Genome organization in the nucleus: From dynamic measurements to a functional model // *Methods*. – 2017;123:128-137.
5. Giemsa G. Eine Vereinfachung und Vervollkommnung meiner Methylenazur-Methylenblau-Eosin-Färbemethode zur Erzielung der Romanowsky-Nochtschen Chromatinfärbung // *Centralbl f Bakt.* – 1904;37:308-311.
6. Ghatak S., Muthukumar R.B., Nachimuthu S.K. A simple method of genomic DNA extraction from human samples for PCR-RFLP analysis // *J Biomol Tech.* – 2013;24:224-231.
7. Babu R., Van Dyke D.L., Bhattacharya S., Dev V.G., Liu M., Kwon M., Gu G., Koduru P., Rao N., Williamson C., Fuentes E., Fuentes S., Papa S., Kopuri S., Lal V. A rapid and reliable chromosome analysis method for products of conception using interphase nuclei // *Mol Genet Genomic Med.* – 2018;24.
8. Vitamin D and health report. The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) recommendations on vitamin D // *Public Health England*. – 2016;289.
9. Zerwekh J.E. Blood biomarkers of vitamin D status // *Am J Clin Nutr.* – 2008;87(4):1087S-1091S.
10. Bordelon P., Ghetu M.V., Langan R.C. Recognition and management of vitamin D deficiency // *Am Fam Physician*. – 2009;15(8):841-846.
11. Uitterlinden A.G. et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms // *Gene*. – 2004;338(2):143-156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014
12. Casellas F., Varela E., Aparici A. et al. Development, validation, and applicability of a symptoms questionnaire for lactose malabsorption screening // *Dig. Dis. Sci.* – 2009;54(5):1059-1065.
13. Lomer M.C.E. The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2015;41:262-275.
14. Matthews S.B., Waud J.P. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem // *Postgrad Med J.* – 2005;81:167-173.
15. Diekmann L., Pfeiffer K., Naim H.Y. Congenital lactose intolerance is triggered by severe mutations on both alleles of the lactase gene // *BMC Gastroenterol.* – 2015;15:36.
16. Enattah N.S., Sahi T., Savilahti E. et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia // *Nat Genet.* – 2002;30:233-237.
17. Olds L.C., Sibley E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a cis regulatory element // *Hum Mol Genet.* – 2003;12;18:2333-2340.
18. Enattah N.S., Sahi T., Savilahti E., Terwilliger J.D., Peltonen L., Jarvela I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia // *Nat Genet.* – 2002;30;2:233-237.
19. Плотникова Е.Ю., Борщ М.В., Краснова М.В., Баранова Е.Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике. Лечащий врач. 2013;2:52-56. [E.Yu. Plotnikova, M.V. Borshch, M.V. Krasnova, E.N. Baranova. Some aspects of diagnosis and treatment of excessive bacterial contamination of the small intestine in clinical practice. *Attending doctor*. 2013;2:52-56. (In Russ.)].
20. Хайтов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2009:656. [R.M. Khaïtov, N.I. Ilyina. *Allergology and Immunology. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media. 2009:656. (In Russ.)].
21. Елисеева Т.И., Балаболкин И.И. Аллергические реакции современные представления. СТМ. 2016;8(1):159. [T.I. Eliseeva, I.I. Balabolkin. *Allergic reactions modern views*. STM. 2016;8(1):159. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/allergicheskie-reaktsii-na-lekarstvennye-sredstva-sovremennye-predstavleniya-obzor/viewer>
22. Pirmohamed M., Ostrov D.A., Park B.K. New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015;136(2):236-244.
23. Oussalah A., Mayorga C., Blanca M., Barbaud A., Nakonechna A., Cernadas J., Gotua M., Brockow K., Caubet J.C., Bircher A., Atanaskovic M., Demoly P., Kase-Tanno L., Terreehorst I., Laguna J.J., Romano A., Gueant J.L. Task force «Genetic predictors of drug hypersensitivity» of the European Network on Drug Allergy (ENDA) of EAACI. Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review // *Allergy*. – 2015.
24. Pirmohamed M., Ostrov D.A., Park B.K. New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015;136(2):236-244.
25. Bugawan T.L., Mirel D.B., Valde A.M., Panelo A., Pozzilli P., Erlich H.A., Valdes A.M. Association and interaction of ILR4, IL4 and IL13 loci with type 1 diabetes among Filipinos // *Am. J. Hum Genet.* – 2003;72:1505-1514.
26. Wang X.H., Zhao W, Liu S.G., Feng X.P. Correlation of IL-4 and IL-13 gene polymorphisms with asthma and total serum IgE levels // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2009;32:161164.
27. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy // *Toxicology*. – 2005;209:209-216.
28. Латышова Л.С., Лаптева А.В., Плеханова Е.В., Малышева Л.Ю., Ширшова Н.Е. Особенности функциональной активности нейтрофилов и уровня цито у пациентов с хроническим периодонтитом. Проблемы стоматологии. 2020;2:73-78. [L.S. Latyushina, A.V. Lapteva, E.V. Plekhanova, L.Yu. Malysheva, N.E. Shirshova. Features of the functional activity of neutrophils and the level of cyto in patients with chronic periodontitis. *Actual problems in dentistry*. 2020;2:73-78. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43783710>
29. Hashim N.T., Linden G.J., Ibrahim M.E., Gismalla B.G. et al. Replication of the association of GLT6D1 with aggressive periodontitis in a Sudanese population // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2015;42(4):319-324. doi:10.1111/jcpe.12375
30. Amalinei C. et al. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions // *Romanian J. Morphology Embriology*. – 2010;51;2:215-228.
31. Egawa N. et al. Membrane Type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP/MMP-14) cleaves and releases a 22-kDa extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) fragment from tumor cells // *J. Biol. Chemistry*.
32. Sounni N.E. et al. MT-MMPs as regulators of vessel stability associated with angiogenesis // *Frontiers in Pharmacology*. – 2011;2:111.
33. Saunders W.B. et al. MMP-1 activation by serine proteases and MMP-10 induces human capillary tubular network collapse and regression in 3D collagen matrices // *J. Cell Science*. – 2005;118:2325-2340.
34. Караков К.Г., Хачатурян Э.Э., Узденов М.Б., Узденова Л.Х., Ваначенко Н.Б., Хачатурян А.Э., Цурова М.А. Способ лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степеней тяжести. Проблемы стоматологии. 2020;2:53-58. [K.G. Karakov, E.E. Khachaturyan, M.B. Uzdenov, L.Kh. Uzdenova, N.B. Vanachenko, A.E. Khachaturyan, M.A. Tsurova. A method for the treatment of chronic generalized periodontitis of mild and moderate severity. *Actual problems in dentistry*. 2020;2:53-58. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43783707>
35. Monarch Disease Ontology release 2018-06-29sonu. 2018.
36. Zijng V., van Leeuwen M.B.M., Degener J.E., Abbas F., Thurnheer T., Gmür R., Harmsen H.J.M. Oral Biofilm Architecture on Natural Teeth // *PLoS ONE*. – 2010;5(2):e9321.
37. Семенцова Е.А., Базарный В.В., Мандра Ю.В., Полушина Л.Г., Светлакова Е.Н. Влияние возраста на пародонтальное здоровье человека. Проблемы стоматологии. 2020;3:30-36. [E.A. Sementsova, V.V. Bazarny, Yu.V. Mandra, L.G. Polushina, E.N. Svetlakova. Influence of age on human periodontal health. *Actual problems in dentistry*. 2020;3:30-36. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44153720>
38. Van de Leur J.J.J.P.M., Dofferhoff A.S.M., van Turnhout J.M., Volliird E.J., Clasener H.A.L. Colonization of oropharynx with staphylococci after penicillin in neutropenic patients // *Lancet*. – 1992;340:861-862.
39. Павлинова Е.Б., Киришина И.А., Курмашева Е.И., Власенко Н.Ю., Мингаирова А.Г., Савченко О.А., Индутный А.В., Новиков Д.Г., Горбунова Л.В. Роль полиморфизма rs4880 в формировании хронических заболеваний легких у недоношенных новорожденных. Современные проблемы науки и образования. 2020;2. [E.B. Pavlinova, I.A. Kirshina, E.I. Kurmasheva, N.Yu. Vlasenko, A.G. Mingairova, O.A. Savchenko, A.V. Indutny, D.G. Novikov, L.V. Gorbunova. The role of rs4880 polymorphism in the formation of chronic lung diseases in premature infants. *Modern problems of science and education*. 2020;2. (In Russ.)].
40. Силагдзе Е.М., Салахов А.К., Ксембаев С.С., Байкеев Р.Ф. Факторы, влияющие на состояние стоматологического статуса населения России. Проблемы стоматологии. 2020;1:47-57. [E.M. Silagadze, A.K. Salakhov, S.S. Ksembaev, R.F. Baykeev. Factors affecting the state of the dental status of the population of Russia. *Actual problems in dentistry*. 2020;1:47-57. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42817249>
41. Микляев С.В., Леонова О.М., Сущенко А.В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта. Современные проблемы науки и образования. 2018;2:15. [S.V. Miklyaev, O.M. Leonova, A.V. Sushchenko. Analysis of the prevalence of chronic inflammatory diseases of periodontal tissues. *Modern problems of science and education*. 2018;2:15. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34954633>
42. Cauci S., Di Santolo M., Ryckman K.K., Williams S.M., Banfi G. Variable number of tandem repeat polymorphisms of the interleukin-1 receptor antagonist gene IL-1RN: a novel association with the athlete status // *BMC Med Genet.* – 2010;11:29.
43. Zhang Y., Liu C., Peng H., Zhang J., Feng Q. IL1 receptor antagonist gene IL1-RN variable number of tandem repeats polymorphism and cancer risk: a literature review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2012;7(9):e46017.
44. Jin H., van't Hof R.J., Albagha O.M.E., Ralston S.H. Promoter and intron 1 polymorphisms of COL1A1 interact to regulate transcription and susceptibility to osteoporosis // *Hum. Molec. Genet.* – 2009;18:2729-2738.
45. Rare splicing mutation in COL1A1 gene identified by whole exomes sequencing in a patient with osteogenesis imperfecta type I followed by prenatal diagnosis: A case report and review of the literature // *Gug C. et al. Gene*. – 2020;30.