

УДК 616.314 – 002 + 575.1

DOI 10.11603/2311-9624.2016.3.6838

©О. В. Літинська, Г. М. Мельничук, Л. Є. Ковальчук

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Перспективи вивчення генетичних і епігенетичних чинників у виникненні та розвитку карієсу зубів

Резюме. Описано різні генетичні методи дослідження, які використовували для встановлення впливу спадкового чинника на розвиток карієсу зубів та інших мультифакторних захворювань людини, а саме: клініко-генеалогічний, близнюковий, дерматографічний, асоціацій груп крові систем АВО, резус і HLA з ризиком виникнення даної патології. Аналізувалася перспектива використання морфоденситометричного методу вивчення функціонального стану геному соматичних клітин. Дослідження генетичних і епігенетичного механізму ступеня хроматизації у виникненні та розвитку карієсу дозволить отримати нові наукові дані, які дадуть змогу доповнити і розширити наявні знання у цій галузі, що може стати підґрунтям для розробки етіологічно і патогенетично обґрунтованих способів лікування та профілактики карієсу зубів.

Ключові слова: карієс зубів, генетична схильність, мультифакторні хвороби.

О. В. Литынская, Г. М. Мельничук, Л. Е. Ковальчук

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

Перспективы изучения генетических и эпигенетических факторов в возникновении и развитии кариеса зубов

Резюме. Описаны различные генетические методы исследования, использующиеся для установления влияния наследственного фактора на развитие кариеса зубов и других мультифакторных заболеваний человека, а именно: клиничко-генеалогический, близнецовый, дерматоглифический, ассоциаций групп крови систем АВО, резус и HLA с риском возникновения данной патологии. Анализировалась перспектива использования морфоденситометричного метода изучения функционального состояния генома соматических клеток. Исследования генетических и эпигенетического механизма степени хроматизации в возникновении и развитии кариеса позволит получить новые научные данные, которые дополнят и расширят имеющиеся знания в этой области, что может стать основой для разработки этиологически и патогенетически обоснованных способов лечения и профилактики кариеса зубов.

Ключевые слова: кариес зубов, генетическая предрасположенность, мультифакторные болезни.

O. V. Litynska, H. M. Melnychuk, L. Ye. Kovalchuk

Ivano-Frankivsk National Medical University

Prospects of study of genetic and epigenetic factors in dental caries origin and development

Summary. Different genetic investigation methods used to determine the effect of genetic factors on the development of dental caries and other human multifactory methods diseases have been described. In particular, clinical-genealogical, beparous, dermatoglyphic methods as well as associations of blood group systems ABO, RH and HLA have been used. The outlooks of application of morphogenetical investigation method for the study of functional state of somatic cells genome have been analyzed. The study of genetic and epigenetic mechanism of chromatization degree in caries emergence and development will allow to receive new scientific data that will complement and expand the existing expertise in this sphere. It may become the basis for the development of etiologically and pathogenetically proved methods of dental caries treatment and prevention.

Key words: dental caries, genetic predisposition, multifactor disease.

Відомо, що здоров'я усього організму значною мірою залежить від здоров'я органів ротової порожнини [26]. Ця обставина зумовлює необхідність пошуку нових методів профілактики їх захворювань, зокрема карієсу зубів, з індивідуальним підходом до кожного пацієнта, враховуючи його спадкову схильність, місце проживання, стан здоров'я, фінансову спроможність тощо [7, 25].

У виникненні каріозного процесу бере участь багато етіологічних чинників, що дозволяє розглядати карієс як мультифакторне захворювання, яке є результатом поєднання спадкових і середовищних факторів [2, 14]. Мікрофлора ротової порожнини і зубний наліт, неконтрольоване вживання вуглеводів та зниження резистентності емалі, неякісна їжа і низький вміст фтору в питній воді, наявність соматичних захворювань і зниження імунітету та інші чинники безсумнівно є передумовами каріозної хвороби [5, 11, 18, 23, 26, 30]. Який із них має більший вплив на її виникнення і перебіг залишається нез'ясованим. Зокрема, ще не до кінця вивчені шляхи успадкування карієсу та вплив спадкової схильності на патогенетичні механізми реалізації хвороби [1, 4, 10].

При цьому з точки зору генетики необхідно вивчати не патологію як таку, а взаємодію факторів зовнішнього середовища зі спадковими чинниками, які проявляються варіабельним рядом ознак, що в одному випадку сприяють розвитку тієї чи іншої патології, а в іншому можуть бути причиною підвищеної адаптогенності [19].

За даним науковців, успадкування карієсу зубів тимчасового прикусу реалізується у 54–70 % випадків, а постійного – у 35–50 % [7]. Необхідно зазначити, що в практичній стоматології розрізняють групу пацієнтів із підвищеним ризиком захворювання на карієс (карієс-схильних) та групу осіб, стійких до хвороби (карієсрезистентних), в яких профілактичні заходи будуть відрізнятися [19].

Визначення типу успадкування карієсу зубів є надзвичайно важливим етапом у встановленні можливого ризику розвитку хвороби. Інформативним методом у цьому напрямку є клініко-генеалогічний – метод родоводів, який ґрунтується на простежуванні хвороби чи ознаки в родині із зазначенням родинних зв'язків між членами родоходу та генеалогічного аналізу їх. У родовід включають усіх членів сім'ї: здорових, хворих, мертворождалих і викиднів, дефективних та розу-

мово неповноцінних. За наявності родоходу, що включає максимальну кількість родичів, можна також встановити пенетрантність гена, проаналізувати зчеплення генів, вивчати інтенсивність мутаційного процесу і механізми взаємодії генів [35, 36]. Виявлення успадкування карієсу шляхом анкетування захворювання у пробандів, батьків та їх предків дозволяє створити загальну картину хвороби: вік, в якому почала проявлятися хвороба, а також чи наявна залежність її від статі [21, 31]. Враховуючи особливості популяції Західної України щодо захворюваності на карієс (ендемична зона), дослідження щодо встановлення груп ризику до його виникнення методом родоводів у нашому регіоні є актуальними.

Для вивчення генетичних аспектів карієсу використовують також близнюковий метод: вивчення співвідносної ролі спадковості та довкілля на виникнення карієсу зубів при зіставленні конкордатності (частоти зустрічання ознаки) у близнюкових парах одної двояйцевих близнюків. Аналіз розподілу ознаки карієсрезистентності зубів при дослідженні близнюкових пар також підтвердив гіпотезу про мультифакторну природу цього захворювання [19].

Цікаві дані отримані при виявленні ролі генетичного чинника в розвитку карієсу зубів у моно- і дизиготних близнюків у протимікробній резистентності до *Streptococcus mutans*. При оцінці інтенсивності процесу і стану протимікробної активності цільної крові встановлено достовірний вплив протимікробної резистентності на формування карієсу. Таким чином, було доведено, що інтенсивність карієсу і рівень протимікробної активності крові генетично детерміновані. Точніше, вплив генотипу на розвиток карієсу більшою мірою здійснюється через дію на рівень протимікробної резистентності організму [19].

Ще одним методом встановлення схильності до хвороби є дерматогліфічний (ДГ) – вивчення рельєфу шкіри на пальцях, долонях і підшовних поверхнях стоп. Візерунки, утворені лінійними потовщеннями епідермісу, вивчають на відбитках, зроблених на папері після змащування поверхні долонь друкарською фарбою. Параметри ДГ, які генетично детерміновані, не змінюються протягом життя. Вони вирізняються високою етнічною і статеву відмінністю та індивідуальною мінливістю. Саме тому метод ДГ у виявленні генетичних хвороб є важливим, а останнім часом

все частіше застосовується як прогностичний маркер при вивченні схильності до багатьох мультифакторних хвороб [3, 20, 24, 31].

ДГ з успіхом застосовувався і в стоматології [28]. Зокрема, у хворих на генералізований пародонтит (ГП) і пародонтоз за допомогою цього методу була встановлена значна генетична схильність до їх виникнення, особливо до пародонтозу. На основі аналізу 32 ДГ-показників створено математичну модель ГП і пародонтозу та визначено найінформативніші ДГ-ознаки: домінуючі гребеневі рахунки і малюнки на пальцях рук; малюнки у міжпальцевих проміжках; малюнки на гіпотенарі й тенарі; закінчення ліній долоні А, В, С, Д; згинальні складки долоні; кут atd. Наявність шести з них дають змогу здійснювати доклінічну діагностику цих хвороб [20].

При протезних стоматитах за допомогою дискримінантного аналізу ДГ-показників рук виявлено 12 найінформативніших якісних і кількісних ознак у чоловіків та 8 – у жінок, які детермінують 84,37 % ризику виникнення протезного стоматиту в разі використання знімних пластинкових протезів [24].

Спадкова схильність до карієсу за допомогою ДГ-показників вивчалася в поодиноких і давніх роботах [27], тому таке дослідження в підлітків, хворих на карієс, у нашій популяції є доцільним.

Цінні дані щодо ризику успадкування різних захворювань за асоціаціями груп крові систем АВ0 і резус можуть отримати не лише науковці, але й практичні лікарі [12, 15, 29]. У стоматології за допомогою цього методу вивчалися хвороби пародонта і було встановлено, що генетична схильність до розвитку ГП і пародонтозу підтверджується особливостями розподілу антигенів груп крові систем АВ0 і резус [20, 31].

Асоціативні зв'язки груп крові систем АВ0, Rh, HLA, Льюїс, MN і В₁ із карієсом зубів вивчали у давніх роботах при супутніх захворюваннях [8, 22]. При цьому виявлення залежності виникнення карієсу від антигенів груп крові систем АВ0 і резус у певній популяції дозволяє виділити групи підвищеного ризику та забезпечити ефективнішу первинну профілактику захворювання.

У низці наукових праць велику роль відводять цитогенетичним дослідженням – вивченню хромосом у соматичних клітинах за допомогою мікроскопа. Окрім того, досліджують функціональний стан генотипу (ФСГ), що

є об'єктивним критерієм для оцінки ступеня порушення метаболізму клітин і тяжкості різних захворювань. Вивчають наступні показники ФСГ: індекс хроматизації (ІХ), статевий хроматин (СХ), нуклеолярний індекс (НІ) та патологічні ядра (ПЯ) [17, 20].

ІХ вказує на співвідношення ядер із перевагою неконденсованого еухроматину до ядер, що містять великі ділянки конденсованого хроматину – гетерохроматину. Він відображає середню для індивіда величину експресибельності та опосередковано корелює з кількістю дерепресованої ДНК [34].

Найчастіше СХ (тільця Барра) досліджують у клітинах епітелію слизової оболонки ротової порожнини (у вигляді напівсферичної грудочки гетерохроматину) та нейтрофільних гранулоцитах (у вигляді барабанної палички). У здорових людей СХ має таке середнє значення: у жінок 60–70 % соматичних клітин містять СХ, у чоловіків він відсутній, хоча у сучасних популяціях може зустрічатися у них до 8 % випадків. Зміни показників СХ у жінок (зменшення) та у чоловіків (збільшення) в ядрах клітин можуть свідчити про тяжкість захворювання [19].

При патологічних процесах збільшується також частота виявлення у соматичних клітинах ПЯ. Встановлено, що їх кількість змінюється протягом онтогенезу в старших осіб. Зміни каріолеми додатково посилюють конденсацію хроматину, ослаблюють експресію генів і, можливо, сповільнюють вихід зрілої інформаційної РНК у цитоплазму та зумовлюють порушення наступної трансляції і пост-трансляційних модифікацій поліпептидного ланцюга [33].

Показники ФСГ вивчали у хворих на ГП і при протезних стоматитах, досліджуючи букальні епітеліоцити і нейтрофільні гранулоцити крові [16, 20, 24]. У разі карієсу ці цитогенетичні показники досліджували лише в епітеліоцитах [6]. Отже, вивчення ФСГ у хворих на карієс зубів підлітків у клітинах букальних епітеліоцитів, нейтрофільних гранулоцитів крові й лімфоцитів крові та кореляцій між ними є актуальними, особливо в нашій популяції, адже, як відомо, завдяки цитогенетичним дослідженням можна визначити ФСГ на ранніх стадіях захворювання та встановити порушення реалізації спадкової інформації ще на донозологічному рівні [16, 20].

Виявлено, що важливим компонентом ядерного апарату є ядерця, які спеціалізу-

ються на синтезі рибосомної РНК, і змінюють свою структуру й активність залежно від віку та загального стану організму. За допомогою ядерцевого індексу (ЯІ) визначається кількість ядер, що мають ядерця, відносно всіх вивчених ядер [9, 12].

Ще одним важливим й інформативним цитогенетичним методом дослідження є мікроядерний (МЯ) індекс, який показує стан хромосомного апарату клітини. Мікроядро – це патологічна структура, що утворюється в результаті неправильного клітинного поділу відстаючих акроцентричних фрагментів, що виникають при розриві хромосом та їх відставанні. МЯ-індекс – метод оцінки мутагенного ефекту зовнішніх чинників. Він корелює з частотою хромосомних аберацій, тому МЯ-тест використовують при дослідженнях мутацій генного впливу на спадковий апарат як скринінг-тест хромосомної нестабільності, його вважають показником стабільності геному. Отже, вивчення МЯ-індексу є актуальним при багатьох мультифакторних захворюваннях [32].

При протезному стоматиті шляхом кореляційного аналізу встановлено слабкі зв'язки між показниками функціонального стану клітин: зворотні між СХ та МЯ і прямі – між індексом ПЯ і частотою МЯ. Це пояснюється тим, що ПЯ не вступають у мітотичний поділ тому, що містять мутації на хромосомному рівні [24]. Отже, чим більше у хромосомі ПЯ, тим менша

ймовірність виникнення МЯ. Подібні дослідження у карієсології ще не проводилися.

Для вивчення патогенетичних механізмів розвитку хвороби досить інформативним є морфоденситометричний метод, до якого відносяться морфометрія та спектрометрія клітин і ядер. Морфометричні показники визначають співвідношення площі ядра до площі клітини, коефіцієнт форми ядра до коефіцієнта форми клітини. При патологічних процесах показники ядер клітин зростають відносно самих клітин. Спектрометричні показники включають інтегральну, мінімальну, максимальну оптичні щільності та діапазон мінливості оптичної щільності хроматину. Зміни у цих показниках вказують на ураження клітин [32, 33].

Морфометричний метод використовували у дослідженнях при вивченні захворювань шлунково-кишкового тракту, при бронхіальній астмі та артеріальній гіпертензії [32, 33]. Цікаво й інформативно буде провести подібні дослідження і в стоматології, зокрема при захворюванні на карієс.

Таким чином, дослідження генетичних і епігенетичних механізмів виникнення та розвитку карієсу дозволять отримати нові наукові дані, які доповнять і розширять наявні знання у цій галузі, що може стати підґрунтям для розробки етіологічно і патогенетично обґрунтованих способів лікування і профілактики карієсу.

Список літератури

1. Актуальные проблемы генетики в стоматологии / О. М. Захарова, Л. В. Акуленко, С. Д. Нурбаев [и др.] // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 10. – С. 416.
2. Баранов В. С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям / В. С. Баранов // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 3, № 3. – С. 102–111.
3. Блажівська Г. Й. Дерматогліфічні параметри як чинники фенотипу у прогнозуванні підвищеного рівня ліпідів крові у практично здорових міських юнаків подільського регіону / Г. Й. Блажівська // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 3. – С. 7–9.
4. Бульженков В. Програма ВОЗ по генетике человека / В. Бульженков // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 9. – С. 402–409.
5. Гиляева В. В. Иммунологические аспекты кариеса зубов. Обзор / В. В. Гиляева // Клиническая стоматология. – 2010. – № 4. – С. 76–79.
6. Горзов І. П. Екологічні аспекти карієсу зубів та хвороб пародонту / І. П. Горзов, А. М. Потапчук. – Ужгород : ВАТ «Патент», 1998. – 226 с.
7. Деньга А. Е. Обґрунтування комплексного лікування початкового карієсу зубів у дітей із зубо-

- лепними аномаліями : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / А. Е. Деньга. – Одеса, 2014. – 20 с.
8. Деньга О. В. Адаптогенные профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний у детей : автореф. дисс. на соискание уч. степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматология» / О. В. Деньга. – К., 2001. – 33 с.
9. Епігенетична регуляція активності генів епітеліальних клітин слизової оболонки носової та ротової порожнини / В. І. Попович, Л. Є. Ковальчук, Н. В. Чернюк [та ін.] // Ринологія. – 2007. – № 1. – С. 14–19.
10. Запорожан В. М. Генетичні передумови здоров'я нації / В. М. Запорожан // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 455–463.
11. Іванчишин В. В. Морфологічна картина ротової ріднини при початковому карієсі постійних зубів у дітей / В. В. Іванчишин // Український стоматологічний альманах. – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 62–65.
12. Камінський В. Я. Асоціації антигенів груп крові систем АВ0 і резус із розвитком хронічної хвороби нирок: гломерулонефриту / В. Я. Камінський, Л. Є. Ковальчук // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 3 (43). – С. 35–41.

13. Ковальчук Л. Є. Аналіз функціонального стану хроматину лімфоцитів у хворих на гломерулонефрит при різних стадіях хронічної хвороби нирок із супутньою серцевою недостатністю та без неї / Л. Є. Ковальчук, В. Я. Камінський, О. С. Ястребова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2012. – № 2. – С. 32–36.
14. Ковальчук Л. Є. Цитохімічні аспекти функціонального стану геному та розвитку мультифакторних хвороб / Л. Є. Ковальчук // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т. 9, № 4. – С. 33–35.
15. Кочерга З. Р. Оцінка генетичної структури різних популяцій дитячого населення Прикарпаття за розподілом антигенів груп крові систем АВО і резус / З. Р. Кочерга, Л. Є. Ковальчук, Р. І. Багриновський // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 64–66.
16. Кукурудз Н. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування амізону в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Н. І. Кукурудз. – Івано-Франківськ, 2008. – 20 с.
17. Кукурудз Н. І. Медикаментозна корекція порушень функціонального стану геному у хворих на генералізований пародонтит / Н. І. Кукурудз, Л. Є. Ковальчук, В. І. Герелюк // Вісник стоматології. – 2006. – № 2. – С. 31–37.
18. Лучак І. В. Клініко-експериментальне обґрунтування профілактики карієсу зубів у дітей зі зниженою функціональною активністю слинних залоз : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / І. В. Лучак. – Одеса, 2012. – 20 с.
19. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов : учебник для вузов / под ред. О. О. Янушевича. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 400 с.
20. Мельничук Г. М. Генералізований пародонтит і пародонтоз: маркери спадкової схильності, патогенетичні механізми метаболічних порушень та їх комплексна корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Г. М. Мельничук. – Одеса, 2008. – 33 с.
21. Новиков П. В. Прогресс генетики в решении новых проблем педиатрии / П. В. Новиков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 4–12.
22. Остапко Е. И. Ассоциативные связи генетических маркеров крови с кариесом зубов у детей, страдающих хроническим заболеванием органов пищеварения / Е. И. Остапко // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине : тез. 4-го Всесоюзного симпозиума. – Хмельницкий, 1988. – С. 208–209.
23. Падалка А. І. Екзогенна корекція резистентності емалі постійних зубів до карієсу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / А. І. Падалка. – Харків, 2013. – 18 с.
24. Палійчук І. В. Обґрунтування комплексних методів прогнозування, діагностики, профілактики та лікування протезних стоматитів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / І. В. Палійчук. – Івано-Франківськ, 2013. – 38 с.
25. Леус Петр. Профилактика кариеса зубов у взрослых на индивидуальном уровне / Петр Леус // DentArt. – 2009. – № 2. – С. 9–17.
26. Савичук О. В. Клінічна ефективність комплексної профілактики карієсу і гінгівіту у дитячого населення екологічно несприятливих регіонів / О. В. Савичук, Ю. П. Немирович, І. М. Голубева // Новини стоматології. – 2010. – № 3. – С. 82–84.
27. Савранский Ф. З. К вопросу об использовании дерматоглифики при изучении генетических аспектов кариеса зубов / Ф. З. Савранский, Н. Н. Береза, С. И. Зайонц // Стоматология. – 1986. – № 5. – С. 66–67.
28. Сафонова Ю. С. Методи клінічної та доклінічної діагностики уражень твердих тканин зубів / Ю. С. Сафонова // Новини стоматології. – 2009. – № 2. – С. 59–61.
29. Скрипніков П. М. Розповсюдженість основних стоматологічних захворювань у залежності від групи крові та регіону проживання серед жителів Полтавської області / П. М. Скрипніков, Г. Ф. Просандеева, А. Л. Шуть // Вісник проблем біології і медицини. – 2005. – № 1. – С. 110–113.
30. Смоляр Н. І. Ураженість карієсом постійних зубів у дітей, що проживають у дитячих будинках та школах-інтернатах / Н. І. Смоляр, Н. Л. Чухрай // Новини стоматології. – 2013. – № 1. – С. 80–82.
31. Соколова І. І. Особливості патогенезу, клініки, діагностики і лікування генералізованого пародонтиту в осіб зі спадковою схильністю до його розвитку : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 «Стоматологія» / І. І. Соколова. – К., 2008. – 35 с.
32. Чернюк Н. В. Динаміка морфоденситометричних показників і функціонування хроматину в соматичних клітинах при хронічному обструктивному захворюванні легень / Н. В. Чернюк, С. Б. Геращенко, Л. Є. Ковальчук // Галицький лікарський вісник. – 2008. – Т. 15, № 4. – С. 69–71.
33. Чернюк Н. В. Зміни цитоденситометричних показників та епігенетичних модифікацій геному під впливом диференційованої терапії хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого з артеріальною гіпертензією / Н. В. Чернюк, С. Б. Геращенко, Л. Є. Ковальчук // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 126–128.
34. Чернюк Н. В. Значення генотипічних і фенотипічних маркерів для визначення спадкової схильності до розвитку хронічного обструктивного захворювання легень / Н. В. Чернюк // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 51–55.
35. Чернюк Н. В. Клініко-генеалогічний метод в діагностиці хронічного обструктивного бронхіту / Н. В. Чернюк // Архів клінічної медицини. – 2005. – № 1 (7). – С. 69–71.
36. Швець Н. І. Клініко-генеалогічний метод у практиці сімейного лікаря / Н. І. Швець, І. І. Мельник, Т. М. Бенца // Журнал практичного лікаря. – 2006. – № 2. – С. 33–35.

Отримано 18.07.16