

ТЕРАПЕВТИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.71-008.3

DOI 10.11603/2311-9624.2017.2.7936

©М. А. Лучинський, Ю. В. Болюк, В. М. Лучинський

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

Вплив поліморфізму генів PTHR1 та COL1A1 на розвиток захворювань тканин пародонта у людей молодого віку

Резюме. На сучасному етапі розвитку стоматології значну частину досліджень провідні українські та зарубіжні науковці галузі присвячують більш глибокому вивченню етіології та патогенетичних механізмів захворювань тканин пародонта та впливу різних екзогенних та ендогенних факторів на їх перебіг.

Мета дослідження – вивчити можливості та способи прогнозування і ранньої діагностики уражень тканин пародонта у людей молодого віку.

Матеріали і методи. В процесі роботи було обстежено 24 молодих людей із захворюваннями тканин пародонта, що склали основну групу, та 15 здорових осіб, які ввійшли до контрольної групи. У кожній досліджуваній групі було проведено повне клінічне обстеження. За допомогою полімеразної ланцюгової реакції шляхом розщеплення фрагментів ДНК рестриктазами та електрофорезу в 8 % поліакриламідному гелі (сток-розчин АА/БА 29:1) було вивчено розподіл поліморфних варіантів гена рецептора паратгормону 1 типу та α_1 -ланцюга колагену.

Результати досліджень та їх обговорення. В групі контролю розподіл варіантів генотипу за геном PTHR1 майже не відрізнявся ($p>0,05$) від такого в основній групі. Так само не було виявлено значущої різниці між частотами виявлення окремих алелей в осіб із патологією тканин пародонта та без неї ($p>0,05$). Так, повтори алеля 5, що кодує нормальний рецептор паратгормону 1 типу, були значно частіше, порівняно з алелем 6, що відповідає за формування неповноцінного PTHR1 ($p<0,001$) як в основній, так і у контрольній групах. У молодих людей із ураженням пародонтом було виявлено переважання генотипу ТТ, що відповідає патології (38,46±4,79) %, а в контрольній групі найчастіше зустрічався генотип норми GG (68,24±5,08) %. Також частота повторів алеля Т, що кодує недосконалий ланцюг колагену, становила (57,60±3,79) % в молодих людей із захворюваннями тканин пародонта, а в групі контролю цей показник складав (13,27±2,81) %, $p<0,001$.

Висновки. Згідно з даними, отриманими в процесі дослідження, наявність алеля Т та генотипу ТТ, що відповідають недосконалому ланцюгу колагену, визначає схильність та може бути однією із причин розвитку патології тканин пародонта.

Ключові слова: пародонт; гени; кісткова тканина; молоді люди.

©М. А. Лучинский, Ю. В. Болюк, В. М. Лучинский

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского»

Влияние полиморфизма генов PTHR1 и COL1A1 на развитие заболеваний тканей пародонта у людей молодого возраста

Резюме. На современном этапе развития стоматологии значительную часть исследований ведущие украинские и зарубежные ученые отрасли посвящают более глубокому изучению этиологии и патогенетических механизмов заболеваний тканей пародонта и влияния различных экзогенных и эндогенных факторов на их ход.

Цель исследования – изучить возможности и методы прогнозирования и ранней диагностики поражений тканей пародонта у людей молодого возраста.

Материалы и методы. В процессе работы было обследовано 24 молодых людей с заболеваниями тканей пародонта, что составили основную группу и 15 здоровых лиц, что вошли в контрольную группу. В каждой исследуемой группе было проведено полное клиническое обследование. С помощью полимеразной цепной реакции путем расщепления фрагментов ДНК рестриктазами и электрофореза в 8 % полиакриламидном геле (сток-раствор АА/БА 29:1) было изучено распределение полиморфных вариантов гена рецептора паратгормона 1 типа и α_1 -цепи коллагена.

Результаты исследований и их обсуждение. В группе контроля распределение вариантов генотипа за геном PTHR1 почти не отличалось ($p>0,05$) от такого в основной группе. Так же не было обнаружено разницы между частотами определения отдельных алелей в лиц с патологией тканей пародонта и без

нее ($p > 0,05$). Повтори аллеля 5, що кодує нормальний рецептор паратгормона 1 типу, були гораздо чаще, в сравнении с аллелем 6, что ответственный за формирование неполноценного PTHR1 ($p < 0,001$) как в основной, так и в контрольной группах. В молодых людей из пораженным пародонтом было обнаружено преобладание генотипа TT, что соответствует патологии (38,46±4,79) %, а в контрольной группе наиболее часто встречался генотип нормы GG (68,24±5,08) %. Также частота повторов аллеля T, что кодує дефектну цєп ь коллагена, составляла (57,60±3,79) % в молодых людей с заболеваниями тканей пародонта, а в группе контроля этот показатель соответствовал (13,27±2,81) %, $p < 0,001$.

Выводи. Согласно данным, полученным в процессе исследования, наличие аллеля T и генотипа TT, что соответствует дефектной цепи коллагена, определяет склонность и может быть одной из причин развития патологии тканей пародонта.

Ключевые слова: пародонт; гены; костная ткань; молодые люди.

©M. A. Luchynskyi, Y. V. Boliuk, V. M. Luchynskyi

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Influence of PTHR1 and COL1A1 genes polymorphism on the development of periodontal tissue diseases in young people

Summary. At the present stage of development of dentistry, the leading Ukrainian and foreign scientists devote a considerable part of the research to a deeper study of the etiology and pathogenetic mechanisms of periodontal tissue diseases and the influence of various exogenous and endogenous factors on their course.

The aim of the study – to learn the ability and methods of forecasting and early diagnosis of the periodontal tissue lesions in young people.

Materials and Methods. During our research we examined 24 young people with periodontal tissue diseases, who were included to the main group, and 15 healthy people, who formed the control group. The complex clinical examination was performed in each research group. It was studied the distribution of polymorphous variants of the type I parathormone receptor and the $\alpha 1$ -chain of collagen gene with a help of polymerase chain reaction by restrictase cleavage of DNA fragments and electrophoresis in polyacrylamide gel (AA/BA 29:1).

Results and Discussion. The distribution of genotypes by PTHR1 gene in control group was similar to those in main group ($p > 0,05$). Also, we didn't find the difference between frequencies of the separate alleles in people with periodontal tissue pathology and without it ($p > 0,05$). Yes, the repetitions of the allele 5 encoding normal type I parathormone receptor were found more often, comparing with the allele 6 that is responsible for the formation of unfunctional PTHR1 ($p < 0,001$) in both main and control groups. The dominance of the genotype TT, which corresponds to the pathology, was found in young people with the periodontal tissue lesions – (38.46 ± 4.79) %, while among the control group the genotype of norm GG was met the most often – (68.24±5.08) %. Also, the frequency of repetitions of the allele T encoding the imperfect collagen chain was (57.60±3.79) % in young people with periodontal diseases, and in the control group this figure was (13.27±2.81) %, $p < 0,001$.

Conclusions. According to our results the presence of allele T and genotype TT that correspond the imperfect collagen chain may be one of the causes of periodontal tissue pathology.

Key words: periodontium; genes; bone tissue; young people.

Вступ. На сучасному етапі розвитку стоматології значну частину досліджень провідні українські та зарубіжні науковці галузі присвячують більш глибокому вивченню етіології та патогенетичних механізмів захворювань тканин пародонта та впливу різних екзогенних та ендогенних факторів на їх перебіг [1–4]. Проте питання зростання поширеності даної патології у молодих людей все ж залишається не до кінця з'ясованим. Стало надзвичайно актуальним дослідження можливості та способів прогнозування і ранньої діагностики уражень тканин пародонта.

З метою вирішення цієї проблеми багато вчених намагається знайти зв'язок між певни-

ми генетичними особливостями та розвитком захворювань, що розглядаються. Здійснюється пошук молекулярно-генетичних маркерів, що можуть бути пов'язані з патологією пародонта та використовуватися для визначення схильності до неї [5, 6–11].

Метою дослідження було вивчення та визначення маркерів, що вказують на зміни метаболізму та структурно-функціональний стан кісткової тканини, оскільки її недосконалість може мати прямий вплив на формування захворювань тканин пародонта.

Матеріали і методи. Для дослідження було обрано 39 молодих людей віком 18–22 років. Серед них виділено 24 особи із паро-

донтопатологією, які склали основну групу, та 15 осіб групи контролю. В обстежуваних обох груп визначали розподіл алелей та генотипів гена рецептора паратиреоїдного гормону 1 типу (PTHr1) та гена α_1 -ланцюга колагену 1 типу (COL1A1). Поліморфні локуси визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) шляхом розщеплення фрагментів ДНК рестриктазами та електрофорезу в 8 % поліакриламідному гелі (сток-розчин АА/БА 29:1).

Результати досліджень та їх обговорення.

Паратиреоїдний гормон спричиняє зростання вмісту кальцію в крові через дію на органи-мішені, а зокрема, збільшує кількість остеокластів та стимулює резорбцію в кістковій тканині [12].

Тому доцільним стало вивчення ролі поліморфізму гена PTHr1. Генотип 5/5 вважається нормою. Особи, в яких виявлена частота повторів амінокислот, що кодується як 5/6, 6/6, мають дефектний ген рецептора паратгормону 1 типу [11].

Результати аналізу розподілу алелів та генотипів досліджуваного гена показали певну закономірність (рис. 1). В групі контролю розподіл варіантів генотипу за геном PTHr1 (гомозиготи 5/5 – (57,65±5,39) %, гетерозиготи 5/6 – (42,35±5,39) %, гомозиготи 6/6 – не виявлено) майже не відрізнявся ($p>0,05$) від такого в основній групі (гомозиготи 5/5 – (53,84±4,91) %, гетерозиготи 5/6 – (43,27±4,88) %, гомозиготи 6/6 – (2,89±1,65) %).

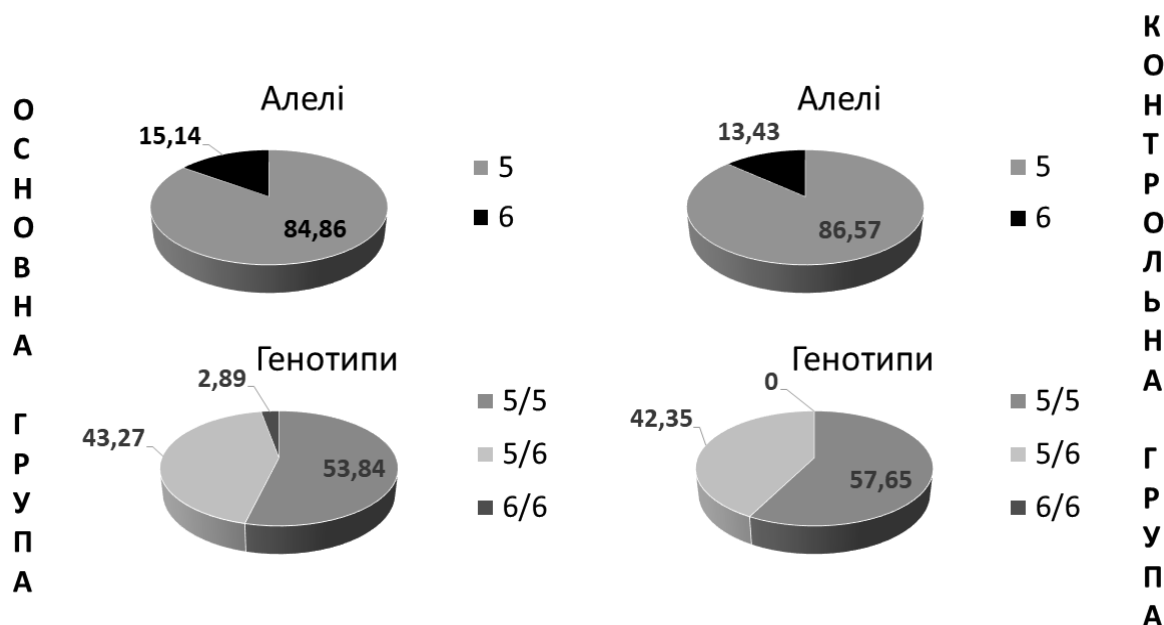


Рис. 1. Розподіл поліморфного гена PTHr1.

Значущої різниці між частотами виявлення окремих алелів в осіб із патологією тканин пародонта та без неї також не спостерігалось ($p>0,05$). Так, повтори алеля 5, що кодує нормальний рецептор паратгормону 1 типу, були з частотою (84,86±2,86) % в основній та (86,57±2,96) % – в контрольній групах. В обох групах значно рідше виявляли алель 6, що відповідає за формування неповноцінного PTHr1 ($p<0,001$): (15,14±2,86) % та (13,43±2,96) % в основній та контрольній групах відповідно.

Колаген 1 типу є основною складовою частиною органічної матриці кісткової тканини. Тому доцільним є вивчення впливу поліморфізму гена COL1A1 на розвиток захворювань пародонта.

Генотип GG кодує нормальне формування колагену, тоді як у носіїв генотипу TT спостерігається зниження мінеральної щільності кісткової тканини [11].

В молодих людей основної групи алельний варіант GG гена α_1 -ланцюга колагену 1 типу був у (25,96±4,32) % випадків, тоді як в контрольній групі відповідно у (68,24±5,08) %, що майже вдвічі вище, $p<0,001$ (рис. 2). Частота виявлення гомозигот за алелем T, що кодує недосконалість колагену, визначалася з протилежним співвідношенням: (38,46±4,79) та (4,71±2,31) % відповідно.

Також алель G, який відповідає за нормальне значення мінеральної щільності кісткової тканини, був у (42,40±3,79) % випадків

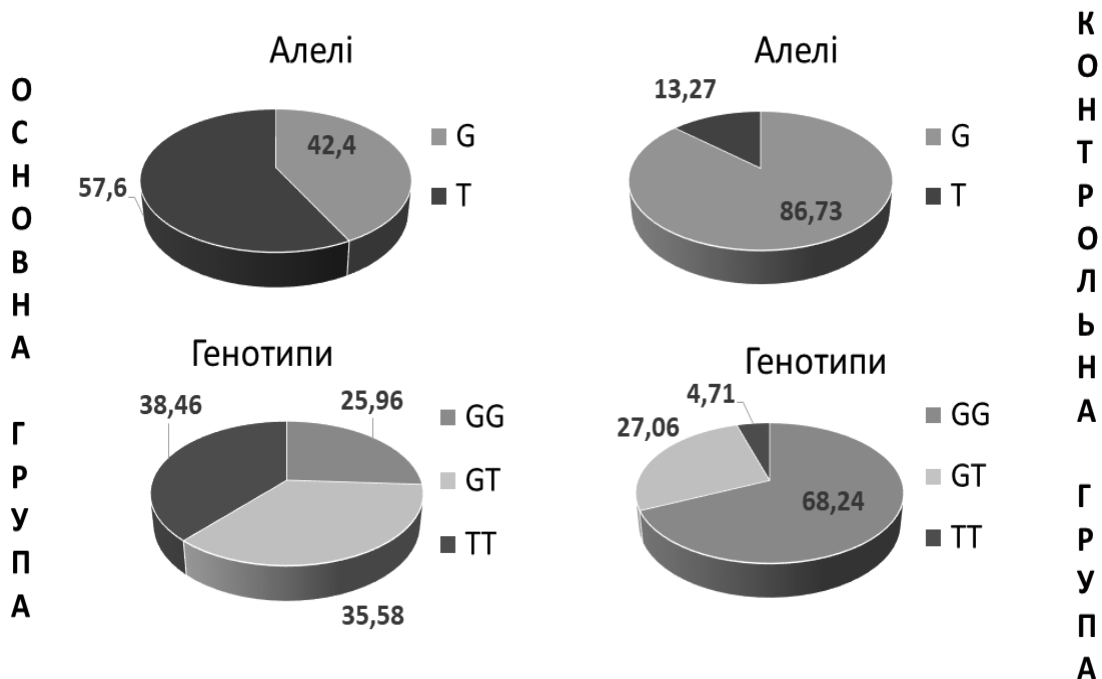


Рис. 2. Розподіл поліморфного гена COL1A1.

в основній групі та вдвічі частіше в осіб з контрольної групи – (86,73±2,81) %, $p < 0,001$. А частота виявлення алеля Т, що визначає зниження мінеральної щільності кісткової тканини, становила (57,60±3,79) % в молодих людей із захворюваннями пародонта, тоді як в групі контролю цей показник складав (13,27±2,81) %, $p < 0,001$.

Список літератури

1. Аверьянов С. В. Взаимосвязь между зубочелюстными аномалиями и заболеваниями пародонта / С. В. Аверьянов, А. В. Зубарева // Проблемы стоматологии. – 2015. – № 2. – С. 46–48.
2. Влияние гормональной регуляции на состояние тканей пародонта / Л. С. Катханова, Э. В. Акулова, А. В. Лысов, А. П. Могила // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2014. – Vol. 4, № 12. – P. 1342.
3. Крылов М. Ю. Анализ полиморфизмов генов щелочной фосфатазы, рецептора липопротеина низкой плотности и витамин D-связывающего белка как возможных генов-кандидатов, участвующих в детерминации минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе с первичным остеопорозом / М. Ю. Крылов, В. А. Мякоткин, Л. И. Беневоленская // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 3. – С. 10–14.
4. Імунологічна реактивність організму дітей, які проживають в зоні впливу негативних чинників довкілля / М. А. Лучинський, В. М. Лучинський, В. Б. Петрунів, Ю. І. Лучинська // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2012. – № 3 (55). – С.17–20.
5. Орехова Л. Ю. Клинико-иммунологические и микробиологические параллели при хроническом генерализованном пародонтите и язвенной болезни

Висновки. За результатами дослідження розподілу алелів та генотипів гена рецептора паратиреоїдного гормону 1 типу та α_1 -ланцюга колагену було виявлено зв'язок між виявленням алеля Т гена COL1A1, що кодує недосконалий ланцюг, та генотипу ТТ і наявністю патології тканин пародонта.

- желудка / Л. Ю. Орехова, Д. М. Нейзберг, И. Ю. Стюф // Стоматология. – 2006. – № 6. – С. 22–26.
6. Сафонова А. В. Клинико-генетические предикторы развития заболеваний пародонта / А. В. Сафонова. – М., 2012. – С. 110.
7. Цепов Л. М. Факторы агрессии и факторы защиты в патологии пародонта воспалительного характера / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Е. А. Михеева // Пародонтология. – 2004. – № 1 (30). – С. 3–7.
8. Зиновьева А. И. Генетические параллели в мультифакторных моделях пародонтита с агрессивным течением и остеопороза / А. И. Зиновьева, В. Г. Атрушкевич, А. В. Поляков, О. А. Шагина // Российская стоматология. – 2011. – № 6. – С. 34–40.
9. Гасюк Н. В. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез хвороб пародонта / Н. В. Гасюк, Г. А. Єрошенко, О. В. Палій // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2. – С. 207–211.
10. Атрушкевич В. Г. Диагностика и лечение заболеваний пародонта при нарушении минерального обмена / В. Г. Атрушкевич. – М., 2010. – 50 с.
11. Основы физиологии человека : учебник для высших учебных заведений : в 2 т., под редакцией акад. РАМН Б. И. Ткаченко / [В. Б. Брин, И. А. Вартапян, С. Б. Данияров и др.]. – СПб., 1994. – Т. 1. – 567 с.; Т. 2. – 413 с.

References

1. Averianov, S.V., & Zubareva, A.V. (2015). Vzaimosvyaz mezhdubuzochelyustnyimi anomaliami i zabolevaniyami parodonta [Connection between dentoalveolar abnormalities and periodontal diseases]. *Problemy stomatologii – Problems in Dentistry*, (2), 46-48 [in Russian].
2. Katkhanova, L.S., Akulova, E.V., Lysov, A.V., Mogila, A.P. (2014). Vliyaniegormonalnoyregulyatsyy nasostoyanietkaney parodonta [Influence of the hormone regulation on the periodontal tissues]. *Bulletin of Medical Internet Conferences*, 4 (12), 1342 [in Russian].
3. Krylov, M.Yu., Myakotkin, V.A., & Benevolenskaya, L.I. (2004). Analiz polimorfizmov genov shchelochnoy fosfatazy, retseptora lipoproteina nizkoy plotnosti i vitamin D-svyazyvayushchego belka kak vozmozhnykh genov-kandidatov, uchastvuyushchykh v determinatsii mineralnoy plotnosti kosti u zhenshchin v postmenopauze s pervichnym osteoporozom [Analysis of alkaline phosphatase, soluble acid phosphatase, low density lipoprotein and vitamin D binding protein gene polymorphisms as possible gene-candidates participating in mineral bone density determination in women with primary osteoporosis in postmenopause]. *Nauchno-praktycheskaya revmatologiya – Scientifical and Practical Rheumatology*, (3), 10-14 [in Russian].
4. Luchynskiy, M.A., Luchynskiy, V.M., Petruniv, V.B., & Luchynska, Yu.I. (2012). Imunolohichna reaktyvnist orhanizmu ditei yaki prozhyvaiut v zoni vplyvu nehatyvnykh chynnykiv dovkillia [Immunological reactivity of the organism of children living in the zone of influence of negative environmental factors]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Journal of Social Hygiene and Organizations of Public Health of Ukraine*, 3 (55), 17-20 [in Ukrainian].
5. Orekhova, L.Yu., Neyzberg, D.M., Styuf, I.Yu. (2006). Kliniko-immunologicheskie i mikrobiologicheskie paralleli pri khronicheskom generalizovannom parodontite i yazvennoy bolezni zheludka [Clinical, immunological and microbiological aspects of chronic generalized periodontitis and ulcer disease]. *Stomatologiya – Dentistry*, (6), 22-26 [in Russian].
6. Safonova, A.V. (2012). *Kliniko-geneticheskie prediktory razvitiya zabolevaniy parodonta [Clinical and genetic predictors of periodontal diseases development]*. Moscow [in Russian].
7. Tsepov, L.M., Nikolaev, A.I., & Mikheeva, E.A. (2004). Faktory agressii i faktory zashchity v patologii parodonta vospalitelnogo kharaktera [Aggressive and protective factors of periodontal pathology with inflammatory genesis]. *Parodontologiya – Periodontology*, 1 (30), 3-7 [in Russian].
8. Zinoveva, A.I., Atrushkevich, V.G., Polyakov, A.V., & Shagina, O.A. (2011). Geneticheskie paralleli v multifaktornykh modeliakh parodontita s agressivnym techeniem i osteoporoza [Genetic aspects of aggressive periodontitis multifactor models and osteoporosis]. *Rossiyskaya stomatologiya – Russian Dentistry*, (6), 34-40 [in Russian].
9. Hasiuk, N.V., Yeroshenko, H.A., & Palii, O.V. (2013). Suchasni uivlennia pro etiologiiu ta patohenez khvorob parodonta [Modern views on etiology and pathogenesis of periodontal diseases]. *Svit medytsyny ta biolohii – World of Medicine and Biology*, (2), 207-211 [in Ukrainian].
10. Atrushkevich, V.G. (2010). *Diagnostika i lechenie zabolevaniy parodonta pri narushenii mineralnogo obmena [Diagnosis and treatment of periodontal diseases in case of mineral metabolism disorders]*. Moscow [in Russian].
11. Brin, V.B., Vartapyan, I.A., & Daniyarov, S.B. (1994). *Osnovy fiziologii cheloveka: uchebnik dlya vysshykh uchebnykh zavedeniy: v 2 t., pod redaktsyei akad. RAMN B.I. Tkachenko [Bases of human physiology: textbook for higher educational institutions: in 2 vol., under ed. acad. B.I. Tkachenko]*. Saint-Petersburg [in Russian].

Отримано 11.04.17