

4. Asseldonk J.T.H Criteria for conduction block based on computer simulation studies of nerve conduction with human data obtained in the forearm segment of the median nerve / Van Asseldonk J.T.H., Van den Berg L.H., Wieneke G.H. et al. // Brain. – 2006. – № 129(9). – P. 2447-60

5. Dyck P.J.B. History, diagnosis, and management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy / Dyck P.J.B., Tracy J.A. // Mayo Clin Proc. – 2018. – № 93(6). – P. 777–93

6. Ponomarev V.V. Epidemiological and clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy / V.V. Ponomarev, M.M. Sialitski, S.V. Karneyavets // ARS MEDICA, nevrologija i neirohirurgija. – 2011. – № 6(42). – P. 100-106

7. Uncini A. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept/ A. Uncini, S. Kuwabara // Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2015. – №86(11). – P. 1186–95

УДК 575.2

**Вохидова В. А., Ивлева А.В., Золотова А.И., Кривобок Д.А. Шуман Е.А
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ КАК ФАКТОРЫ НЕСОВЕРШЕННОГО
АМЕЛОГЕНЕЗА**

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Vokhidova V.A., Ivleva A.V., Zolotova A.I., Krivobok D.A. Shuman E.A
GENETIC MUTATION AS FACTORS OF AMYLOGENESIS IMPERFECTA**

Department of medical biology and genetics
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: krivobok_dene@mail.ru

Аннотация. В статье представлены общие сведения несовершенного амелогенеза его генетические мутации, особенности развития, клиническую картину.

Annotation. This article provides general information of imperfect amelogenesis, its genetic mutations, features of development, and the clinical picture.

Ключевые слова: амелогенез, мутации, эмаль, несовершенный амелогенез, врожденная патология.

Key words: amelogenesis, mutations, enamel, amelogenesis imperfecta, congenital pathology.

Введение

Амелогенез – это процесс образования эмали. Амелогенез включает в себя процесс секреции белкового матрикса, в котором откладываются незрелые кристаллы гидроксиапатита (ГА) эмали.

Далее матрица деградирует и почти полностью заменяется минералом ГА. Проходя через секреторную фазу, амелобласты уходят от дентиноэмалевого соединения (ДЭС), секреторируют мягкий внеклеточный белковый матрикс путем экзоцитоза для того, чтобы заполнить пространство. В процессе транзитной стадии, которая начинается, когда матрикс достигает толщины будущей эмали, выделение матриксных белков снижается, и амелобласты реструктурируются. Во время стадии созревания матриксные белки разрушаются протеазами и заменяются тканевой жидкостью. Матрикс трансформируется в более зрелую эмаль, почти лишенную белка. Во время второй и третьей стадии около 50% всех амелобластов подвергаются апоптозу. Выжившие амелобласты апоптозируют в образовании соединительного эпителия зрелых зубов. [1]

Цель исследования – Проанализировать зарубежную и отечественную литературу, подробно разобраться в особенностях генетической структуры несовершенного амелогенеза.

Материалы и методы исследования

Несовершенный амелогенез – это название гетерогенной группы состояний, характеризующихся наследственными пороками развития эмали. При данном заболевании эмаль аномально тонкая, хрупкая, также сильно окрашенная и стертая. Имеет плохую эстетику и нарушенные функции, вызывает у пациентов раннюю потерю зубов, трудности с пережёвыванием пищи, боль и неуверенность в себе (эстетический аспект). Гипопластический НА описывает тонкую, но минерализованную эмаль или, в некоторых случаях, полное её отсутствие, что является результатом сбоя, произошедшего на секреторной стадии. Гипоминерализованный НА вызван нарушением стадии созревания, которое в дальнейшем приводит к росту эмали полной толщины, но слабой и преждевременно разрушающейся. Фенотип может быть далее разделен на гиперматурированный (чрезмерное созревание) и гиперкальцифицированный НА. Первый обусловлен неполным удалением белка из эмалевого матрикса и образованием хрупкой эмали, когда последний характеризуется недостаточным транспортом иона кальция в развивающуюся и приводит к образованию мягкой эмали. Зрелая эмаль – это самая твердая, наиболее минерализованная ткань человеческого тела, содержащая более 95% по массе кристаллов замещенного гидроксиапатита кальция ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$). Эмаль состоит из высокоорганизованной структуры переплетенных призм и интерпризматического материала, состоящего из кристаллов гидроксиапатита. Такая структурная организация и состав обеспечивают механическую прочность, которая позволяет выдерживать длительное использование. Эмаль формирующие клетки – амелобласты, которые теряются при прорезывании зубов. Таким образом, эмаль абсолютно не обладает возможностью к

клеточному восстановлению, поэтому сформированная эмаль должна функционировать в течении всей жизни. [2]

НА является клинически вариабельной и генетически гетерогенной группой наследственных патологий формирования зубной эмали. Проявляется в популяции с разной частотой: 1/700 – 1/14000. Он наследуется как обособленное генетическое заболевание, так и синдромальное (симптом). Тип наследования НА: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и сцепленный с X-хромосомой (AMELX). Локусы обозначаются специальным кодом [D1x3 и FAM83H], то есть каждый ген, который мутирует, имеет кодировку. [5]

Генетика НА была впервые описана как отдельная клиническая часть несовершенного дентиногенеза в 1938 году, его изучение помогло определить гены, включенные в процесс амелогенеза. С того времени, как более 25 лет назад было обнаружено, что мутации амелогенина, связанные с X-хромосомой (AMELX), приводят к НА, было изучено, что многие другие гены являются дефектными. Снижение затрат на NGS (next generation sequencing – метод секвенирования нового поколения) ускорило идентификацию новых генов для НА. Эти открытия также расширили известные функции белков, мутировавших в НА, от исключительно структурных матриксных белков и их протеолитических ферментов обработки до ряда других белков, участвующих в осуществлении разнообразных функций: транспорт везикул, рН-сенсинг и клеточная адгезия. Для некоторых включенных генов другие мутации могут вызвать более распространенные проблемы со здоровьем за пределами такого заболевания, как НА. Мутации в гене AMELX (ген AMELX дает инструкции по созданию белка под названием амелогенин, который необходим для нормального развития зубов), кодирующем белок внеклеточного матрикса, которые вырабатывают амелобластами во время фиксации эмали, были впервые идентифицированы как причина несовершенного амелогенеза в 1991 году. С тех пор было доказано, что мутации минимум в восемнадцати генах вызывают НА, который проявляется отдельно от других заболеваний. Некоторые из кодируемых белков играют роль в амелогенезе, действуя как белки матрикса эмали или протеазы, которые их разрушают, молекулы клеточной адгезии или регуляторы кальциевого гомеостаза. Но для других функция менее понятна, поэтому нужно и дальше продолжать исследования для того, чтобы понять пути и процессы, которые необходимы для развития здоровой эмали. НА очень тяжело поддается лечению, также существует база для обоснования принятия клинических решений и управленческого выбора. Страдают женщины и мужчины, однако, по данным некоторых авторов, это заболевание встречается у женщин в 1,5 раза чаще, чем у мужчин, так как мутантный ген, кодирующий это заболевание, вызывает у мужчин не только нарушение структуры эмали, но и другие несовместимые с жизнью последствия, что вызывает гибель плода или новорожденного в неонатальном периоде. Разного рода вмешательства направлены на эстетику и поддержание окклюзионной высоты и функций зубов, при этом сохраняя естественный зубной ряд как можно дольше. Диагностически необходимо

отличать НА от эмалевых дефектов, таких как флюороз, гипоминерализация моляров и резцов, системных заболеваний. [3], [6]

Современный аспект этиологии развития НА:

Начинается развитие эмали, так называемой преэмали, с 16 недели пренатального развития. Формируется она амелобластами в зоне предентина. Далее секретирующий амелобласт – это 6 фаза его развития, при помощи волокон Томпса секретирруется органическая матрица кристаллов ГА и собственно органическая масса преэмали. Амелобласт секретирует 2 основных вида белка и 2 вида ферментов, которые участвуют в формировании основных белков: odontogenetic ameloblast associated (ODAM), amelotin (ATMN), казеин киназа 2 (СК2), металлопротеиназа. Кроме того, есть 2 белка: секретлируемые кальций связывающие фосфопротеины (SCPP), их несколько разновидностей, которые участвуют в кристаллизации эмалевых призм. У зрелой эмали постоянных зубов 1% воды, 95% минеральных веществ и 4% белков. Межпризменное вещество представлено преимущественно органической структурой, который называется эмалевым матричным протеином (EMPs), и он состоит из трех белков: энамелина, амелогенина и амелобластина. Наследственная патология связана с генетическими нарушениями определенных генов, отвечающих за секрецию вышеуказанных белков.

Клинические данные пациентов с несовершенным наследственным амелогенезом:

Зачастую НА сопутствуют такие аномалии, как: преждевременное прорезывание или задержка прорезывания зубов, резорбция коронковой части зуба и кальцификация пульпы. А также НА может встречаться совместно с аномалиями челюстно-лицевой области, которые приводят к сужению зубной дуги верхней челюсти, вертикальному типу роста челюстей и открытому прикусу с образованием свободного межокклюзионного пространства в переднем отделе или без него. Существуют вариации клинических аспектов НА в зависимости от его типа. Наиболее тяжелой формой НА является гипоплазия эмали, при проведении клинического и рентгенографического обследования которой становится явным полное отсутствие слоя эмали. Но чаще всего при гипопластическом типе НА слой эмали становится истонченным, оттенок напоминает желто-коричневый, а его структура становится грубо пористой. Наличие мягкой, непрозрачной эмали беловатого в крапинку, желтого или коричневого оттенка свидетельствует о НА гипоматурационного типа. Сильное стирание эмали и легкое отделение ее от дентина говорит о гипокальцифицированном типе НА. При гипопластическом НА наблюдается утрата эмали, сопровождающаяся гистологическими изменениями дентина, который становится гиперминерализованным.

Так, основные клинические проблемы пациентов с НА вне зависимости от его типа заключаются в повышенной чувствительности, неудовлетворительной эстетике зубного ряда, изменение прикуса из-за повышенной стираемости твердых тканей зубов. [4]

Выводы

Таким образом, представленный нами анализ отражает генетические особенности НА, что может использоваться в лечении заболевания. Ранняя диагностика, профилактические меры и своевременное лечение имеют важнейшее значение для улучшения состояния здоровья полости рта. НА является клинически вариабельной и генетически гетерогенной группой наследственных патологий формирования зубной эмали. Исходя из определения, НА это наследственное недоразвитие эмали, вызванное: нарушением матрикса эмали, нарушением ее созревания, так же гипокальцификацией.

Список литературы:

1. Детская терапевтическая стоматология: Национальное руководство, 2-е изд., перераб. и доп / Под ред. В. К. Леонтьева, Л. П. Кисельниковой. – Москва.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 952 с.

2. Abbarin N. The enamel protein amelotin is a promoter of hydroxyapatite mineralization / N. Abbarin, S. San Miguel, J. Holcroft, K. Iwasaki, B. Ganss // Bone Miner Res. – 2015. – P. 775-785

3. Bartlett J.D., Molecular cloning and tissue distribution of mRNA of a new matrix metalloproteinase isolated from the porcine enamel organ/ Bartlett J.D., Simmer J.P., Xue J., Margolis HC, Moreno EC // Gene. – 1996. – P. 123-128

4. Kripnerova T. Complex morphological and molecular genetic examination of amelogenesis imperfecta / T. Kripnerova, V. Krulisova, N. Ptakova, M. Macek Jr., and T. Dostalova // Neuroendocrinology Letters. – 2014. – № 5. – P. 347–351

5. Markovic D. Clinical data and rehabilitation of the oral cavity of patients with hereditary imperfect amelogenesis/ D. Markovic, B. Petrovic, T. Peric // Problems of dentistry. – 2014. – № 3 – P. 39-45

6. Witkop C. J. Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited problems in classification / C.J. Witkop // Journal of Oral Pathology. – 1988. – № 9-10. – P. 547–553

УДК 616.155.392

Вьюхина Т.А., Исхакова Л.Ф., Корякина О.В.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИМИО-ИНДУЦИРОВАННОЙ
ПОЛИНЕВРОПАТИИ У РЕБЁНКА С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ
ЛЕЙКОЗОМ

Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики
Уральский государственный медицинский университет
Центр детской онкологии и гематологии
Областная детская клиническая больница
Екатеринбург, Российская Федерация

Vyukhina T.A., Iskhakova L.F., Koryakina O.V.