

УДК 616:378.1(477.85)

Куц П.В.¹, Досенко В.Є.², Неспрядько В.П.³^{1,3}Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, каф. ортопедичної стоматології (зав. – проф. В.П. Неспрядько)²Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, відділ загальної та молекулярної патофізіології (зав. – акад. НАН України О.О.Мойбенко)
P.V. Kuts, V.Ye. Dosenko, V.P. Nespriyadko

Генетична діагностика у сучасній дентальній імплантології

Genetic Diagnostics in Modern Dental Implantology

Резюме У статті проаналізовано інформацію про значення генетичних факторів у розвитку ускладнень дентальної імплантації. Наведено докладні дані про роль алельного поліморфізму ряду генів, які вважають факторами ризику розвитку недостатності імплантату. Також подано власні дані про частоту алельних варіантів гена матричної металопротеїнази 2-го типу (C⁻¹³⁰⁶@T поліморфізм), гена тканинного інгібітора матричних металопротеїназ 2-го типу (G³⁰³→A) та гена матричного Gla-протеїну (G⁻⁷→A) у хворих з адентією, які проходили лікування у стоматологічному центрі НМУ ім. О.О. Богомольця.

Summary The review analyzes information about the role of genetic factors in the development of complications of dental implants. Presented detailed data on the role of allele polymorphism of a number of genes that are considered as factors, the risk of implant failure. Also presented their data on the frequency of allelic variants of the gene matrix metalproteinase type 2 (C⁻¹³⁰⁶@T polymorphism), gene tissue inhibitor matrix metalproteinase type 2 (G³⁰³→A) and gene matrix Gla-protein (G⁻⁷→A) in patients with adentia that were treated in the Bogomolets NMU dental center.

Ключові слова дентальна імплантація, ускладнення, поліморфізм генів

Key word dental implantation, complication, gene polymorphism

Дентальна імплантологія – один з найперспективніших і динамічно розвинутих науково-практичних напрямків сучасної стоматології в лікуванні адентії, який досяг значних успіхів. Застосування у медичній практиці нових методів лікування неможливе без всебічної оцінки попередніх невдач у близькі та віддалені терміни. Найефективнішим є метод полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). Принцип методу полягає у здатності за 2-3 години багаторазово помножити (в мільйони разів) специфічний фрагмент ДНК та зробити його доступним для подальшого генетичного аналізу [5 – 8, 12].

Дослідженнями останніх років доведено [1, 3, 9, 10, 11,], що ймовірність розвитку та важкість перебігу хронічних захворювань значною мірою залежить від генотипу хворого, що визначає функціональну придатність тих чи інших ендогенних ферментативних систем. У відповідь на дію екзогенних пошкоджуючих факторів, насамперед бактеріальних агентів, в організмі людини одночасно розгортаються дві програми, які складаються із компенсаторних реакцій, з одного боку, та патологічних – з іншого. Інди-

відуалізацію універсальних механізмів захисту та самоушкодження визначають переважно генетичними варіаціями певних генів – так званім алельним поліморфізмом [2, 4, 13,]. Значна кількість описаних на сьогодні поліморфізмів поодиноких нуклеотидів (single nucleotide polymorphism, SNP) – понад 30 мільйонів – робить кожну людину унікальною як з погляду генетики, так і щодо фенотипних особливостей реалізації генетичної програми.

Певний набір алельних варіантів генів визначає, у деяких випадках, стійкість індивідуума до певного захворювання, а в інших – схильність до виникнення патології, зокрема, і зубощелепного апарату (карієсу, пародонтиту, остеопорозу щелепних кісток та інших захворювань). Безумовно, вони мають полігенний тип успадкування і реалізуються під впливом негативних факторів зовнішнього середовища (неадекватне харчування, мікроорганізми, шкідливі звички, хронічний стрес, вітамінна недостатність тощо). Сукупність багатьох генів із дещо зміненою послідовністю, а саме – білків, функціональні властивості яких певною мірою відрізняються від

типових, поширеніших у популяції варіантів, спричиняє збільшення ймовірності розвитку патології тільки у разі дії несприятливих факторів зовнішнього середовища. Цей факт зумовлює активне вивчення ролі алельного поліморфізму окремих генів та їх комбінацій у патогенезі стоматологічних захворювань. Пошук в геномі і встановлення патофізіологічного значення алельних варіантів генів, які збільшують ймовірність розвитку захворювань людини, є складною і копіткою роботою багатьох колективів дослідників (<http://www.humanvariomeproject.org>).

За сучасними уявленнями, в патогенезі запалення у тканинах пародонта одним з основних факторів є патогенна мікрофлора порожнини рота, що також ініціює розвиток запалення навколо імплантату – періімплантиту. Визначення її виду та ступеня патогенності є недостатнім для з'ясування відмінностей у важкості перебігу захворювання. Виразність запальної реакції значною мірою визначають можливості макроорганізму протистояти впливу патогенної мікрофлори, що здебільшого залежить від генетичних факторів.

Останнім часом у зарубіжній літературі з'являються публікації про роль генетичних факторів, які не викликають захворювання як такого, але здатні погіршити перебіг запального процесу, що робить людину сприйнятливою до розвитку порушення остеоінтеграції дентальних імплантатів. Так, отримано перші результати ідентифікації генетичних маркерів пародонти-ту: поліморфізм гену інтерлейкіну-1 (Komman K.S з співавт., 1997; Ehmke B. з співавт., 1999; Paparapou S.L з співавт., 2000), інтерлейкіну-2 (Sca- rel-Caminaga R.M з співавт., 2010), рецептора вітаміну Д (Sun J.L з спі- авт., 2002), Fc рецептора імуногло- буліну G (Cobayashi T.J з співавт., 2000, 2002; Sugita N. з співавт., 2001) та фактора некрозу пухлин-альфа (Wilson J.F з співавт. 1993). Розпочато роботи, метою яких є визначення са- ме тих поліморфізмів, які впливають на ефективність приживлення ден- тальних імплантатів. Ці дані узагаль- нено в таблиці.

Усі досліджені гени (таблиця), що стосуються неприживлення імпланта- тів, поділено на три групи за їх функ- ціональним значенням: фактори, що впливають на перебіг запалення або інтенсивність імунної відповіді орга- нізму; фактори, які визначають інтен- сивність колагенлізу (руйнування, деструкції колагену та інших білків сполучної тканини) та фактори, які регулюють формування кістки (остео- інтеграцію). До першої групи нале- жать поліморфізми генів інтерлей- кін-1 альфа (Interleukin-1 alpha, IL-1 alpha), інтерлейкін-1 бета (Interleu- kin-1 beta, IL-1 beta), природний ан- тагоніст рецептора інтерлейкіна-1 (Interleukin-1, IL-1ra), інтерлейкін-2 (Interleukin-2, IL-2), інтерлейкін-6 (Interleukin-6, IL-6), фактор некрозу пухлин-альфа (Tumor Necrosis Factor- alpha, TNF-alpha), CD14 та трансфор- муючий фактор росту бета 1 (TGFB1 protein). До другої групи належать матриксна металопротеїназа 1 (Matrix Metalloproteinase 1, MMP 1) та ма- триксна металопротеїназа 9 (Matrix Metalloproteinase 9, MMP 9). До третьої — остеопротегерин (osteoprote- gerin, osteoclastogenesis-inhibitory fac- tor, OCIF), рецептор вітаміну D (vitamin D receptor), кістковий морфогенетич- ний протеїн 4 (Bone Morphogenetic Protein 4, BMP4) та кальцитонін (Cal- citonin).

Так, у праці Dirschnabel AJ та співавто- рів (Clin Oral Implants Res., 2011 Jan 20) при дослідженні поліморфізму C-511[®]T в гені інтерлейкіну-1 бета (IL1B) у 92 пацієнтів, які втратили імплантат, та у 185 пацієнтів із нор-

мальним приживленням імплантату вірогідних відмінностей у розподілі різних варіантів не встановлено. По- рівнюючи з групою (23 пацієнти), в якій спостерігали множинну втрату імплантатів, статистичної значущості отримати не вдалося. Автори при- пускають, що цей поліморфізм не має самостійного значення, а реалізується в комбінації з іншими поліморфізма- ми в гені інтерлейкіну-1 бета.

У дослідженні бразильських вчених Dos Santos M.C. та співавторів (Implant Dent. 2004 Sep; 13(3): 262-9, Int J Oral Maxillofac Implants. 2004 Jan-Feb; 19(1): 38-43) вивчено поліморфізм C⁻⁵⁰⁹@T і G⁻⁸⁰⁰@A в гені трансформую- чого фактор росту бета 1 (TGFB1) та MMP-1 і MMP-9. Завдання дослі- дження — встановити можливу асоці- ацію між одонуклеотидними полі- морфізмами і раннім відторгненням імплантату. Пацієнтів, які не палять, поділили на дві групи: випробувальна група включала 28 хворих з одним чи більше втраченими імплантатами і контрольна група, яка складалася з 40 осіб, котрі мали один чи більше здо- рових імплантатів. Автори не спосте- рігали істотних відмінностей у частоті алелів і генотипів між контрольною і дослідною групою. Ці результати вка- зують, що поліморфізми C⁻⁵⁰⁹@T і G⁻⁸⁰⁰@A в гені TGFB1 не асоційовані окремо або в генотипних комбінаціях з раннім відторгненням імплантату. Це свідчить, що присутність лише цього одного поліморфізму не є визначаль- ним генетичним фактором ризику ранньої втрати імплантату у мешкан- ців Бразилії. Що стосується гену MMP- 1, то 2G алель спостерігали в 25% осіб контрольної групи і в 50% — дослідної групи (P = 0.013). Генотип 1G/1G знайдено в 61,5% хворих контроль- ної групи, тоді як усі пацієнти дослід- ної групи мали генотип 1G/2G (P < 0.001). Жодних відмінностей не від- значали у частотах алелів і генотипів в гені MMP-9 (P = 0.15 і P = 0.13, від- повідно). Ці результати свідчать, що поліморфізм в промотору гена MMP- 1, можливо, асоційований з раннім відторгненням імплантату, тоді як поліморфізм в промоторі C⁻¹⁵⁶²@T гена MMP-9, ймовірно, не причетний до втрати імплантату.

У працях Cury PR та співав. (Implant Dent. 2007 Mar; 16(1): 80-8. J Oral Maxillofac Implants. 2009 Nov-Dec; 24(6): 1101-5) досліджено у 90 паці- єнтів (49 з періімплантитом і 41 — без ускладнень) поліморфізм фактора некрозу пухлин-альфа, який є проти- запальним цитокином та сприяє ре- зорбції кістки, а також є посередником запальної відповіді на інфекцію. До-

слідники дійшли висновку, що полі- морфізм в 2 алелі фактора некрозу пухлин-альфа не був асоційований з підвищеним ризиком періімплантиту, хоча 14,63% пацієнтів в групі контро- лю мали 2-й алель, а в періімплан- титній групі — 19,39% .

2008 року вчені з Albert-Ludwigs University, Germany Andreiotelli M, Koutayas SO та ін. (Quintessence Int. 2008 Apr; 39(4): 289-98) здійснили науковий аналіз асоціації між генетич- ним поліморфізмом гена інтерлейкі- на-1 (IL-1) і розвитком періімпланти- ту. На основі 10-річного спостережен- ня вони вказують, що ендосальні імплантати добре приживлюються, проте невдача приживлення імплан- тату і ускладнення цілком не усунені. Тому ідентифікація генів, які керують імунною відповіддю власника, мож- ливо, дасть змогу ідентифікувати ін- дивідуумів зі схильності до ризику виникнення періімплантиту. Підви- щений рівень прозапального цитокину — IL-1 у рідині навколо скомпромето- ваних імплантатів відіграє важливу роль у патогенезі періімплантиту. Встановлено діагностичне значення IL-1 в генетичних дослідженнях пері- імплантиту при плануванні лікування з використанням дентальних імплан- татів.

У критичному огляді Alvim-Pereira F та ін. з бразильського Center for Health and Biological Sciences (Pontifical Catholic University) (J Oral Maxillofac Implants. 2008 May-Jun; 23(3): 409- 16) подано короткий опис методоло- гії генетичного аналізу ускладнень дентальної імплантації. Зміни у з'я- суванні генетичного підґрунтя втрати дентального імплантату, можливо, сприятимуть розумінню того, чому деякі пацієнти не піддаються доступ- ним нині методикам лікування.

Китайські науковці Lin Y.H., Huang P. та ін. з Sichuan University (J Oral Maxillofac Surg. 2007 Nov; 65(11): 2340-4) з'ясовували взаємозв'язок між гене- тичним поліморфізмом IL-1 та втра- тою імплантатів у 59 пацієнтів, яких поділили на дві групи: 1) дослідна група: втрата кістки навколо імпланта- ту протягом року понад 0,5 мм; 2) контрольна група: втрата кістки на- вколо імплантату до 0,5 мм за рік. Поліморфізм генів IL-1 alpha і IL-1 beta (IL-1A-889, IL-1B-511, і IL-1B+3954) виявляли рестрикційним аналізом із застосуванням ферментів NcoI, Aval, і TaqI після полімеразно-ланцюгової реакції. Частота II/II IL-1B-511 була значно вищою серед пацієнтів у групі з ранньою втратою кістки (P < 0,05). Множинна логістична регресія пока- зала, що OR II/II проти I/I+I/II геноти-

пу IL-1B-511 становить 3,933 між 2 групами ($P < 0,05$). Істотної різниці між іншими факторами ризику не виявлено. Ці результати свідчать, що II/II генотип IL-1B-511 асоційований з

ранньою втратою кістки навколо імплантатів.
Японські науковці Shimpuku H., Nosaka Y. та ін. з Osaka Dental University [Clin Oral Implants Res. 2003 Aug; 14(4):

423-9] також досліджували зв'язок ідіопатичної ранньої втрати крайової кістки навколо імплантатів із поліморфізмом в гені IL-1. Поліморфізм IL-1alpha і (IL-1A(-889), IL-1B(-511) і

Таблиця. Алейний поліморфізм генів як основа формування генетично зумовленої схильності до неефективності імплантації (складено переважно за даними Національної медичної бібліотеки, Національного інституту здоров'я США (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) та Паризького університету (<http://www.dsi.univ-paris5.fr/genatlas>) станом на 2011 рік)

Ген	Кількість публікацій	Кількість генотипованих осіб	Захворювання, що виникає при мутації гена	Можливе (в поодиноких випадках, встановлене) функціональне значення гена та його поліморфізму
1	2	3	4	5
Поліморфізм генів, що зумовлюють активність запальної відповіді				
Інтерлейкін-1 альфа (Interleukin-1 alpha, IL-1 alpha)	2	58	-	Відіграє ключову роль у регулюванні запальної відповіді в періодонтальних тканинах, а поліморфізм активує продукцію цитокіну
Інтерлейкін-1 бета (Interleukin-1 beta, IL-1 beta)	2	46	-	Відіграє ключову роль у регулюванні запальної відповіді в періодонтальних тканинах, а поліморфізм зумовлює гіперпродукцію цитокіну
Природний антагоніст рецептора (Interleukin-1, IL-1ra)	2	37	-	Природний антагоніст ІЛ.-1, поліморфний варіант є менш активним і не гальмує розвиток імунно-запальної відповіді
Інтерлейкін-2 (Interleukin-2, IL-2)	1	34	Важкий комбінований імунодефіцит	Відіграє ключову роль у регулюванні запальної відповіді в періодонтальних тканинах, а поліморфізм зумовлює гіперпродукцію цитокіну
Інтерлейкін-6 (Interleukin-6, IL-6)	3	78	-	Стимулює утворення остеокластів, є одним з найважливіших медіаторів запалення, поліморфізм пов'язаний із зниженням утворення цитокіну
Фактор некрозу пухлин альфа (Tumor necrosis factor-alpha, TNF-alpha)	1	44	-	Цитокін сприяє резорбції кістки і є посередником запальної відповіді на інфекцію
Трансформуючий фактор росту бета 1(TGFB1 protein)	1	24	Хвороба Samurati-Engelmann (прогресуюча діафізальна дисплазія)	Продукується на завершальній стадії запалення і стимулює утворення сполучної тканини, зокрема, при загоєнні рани. Поліморфізм зумовлює зниження продукції цитокіну
Рецептор ліпополісахаридів CD14	1	27	-	Забезпечує ініціацію запалення, продукцію цитокінів (вторинних пірогенів). При поліморфізмі ефект від збудження рецептора збільшується
Поліморфізм генів, що зумовлюють колагеноліз				
Матрична металопротеїназа 1 (Matrix metalloproteinase 1, MMP 1)	4	134	-	Ключовий ефектор ремоделювання сполучної тканини, поліморфізм зумовлює збільшення експресії протеїнази
Матрична металопротеїназа 9 (Matrix Metalloproteinase 9, MMP 9)	3	68	Метафізальна анадисплазія 1	Ключовий ефектор ремоделювання сполучної тканини, поліморфізм зумовлює збільшення експресії протеїнази
Поліморфізм генів, що регулюють формування кістки (остеоінтеграцію)				
Остеопротегерин (Osteoprotegerin, osteoclastogenesis-inhibitory factor, OCIF)	1	24	Ювенільна хвороба Педжета 7-го типу	Відомий як чинник, що гальмує остеокластогенез, запобігає активації остеокластів
Рецептор вітаміну D (vitamin D receptor)	3	65	Рахіт, ревматоїдний артрит	Кодує ядерні рецептори гормонів вітаміну D 3. Цей рецептор також виконує функції рецептора для вторинних жовчних кислот літохолової кислоти. Поліморфізм модулює вказані процеси
Кістковий морфогенетичний протеїн 4 (Bone morphogenetic protein 4, BMP4)	1	33	Фібродисплазія	Відіграє важливу роль у формуванні і мінералізації кісткової тканини та м'язів в організмі людини
Кальцитонін (Calcitonin)	1	35	-	У остеocyтах пригнічує ферменти, які руйнують кісткову тканину

IL-1B(3954)) IL-1beta генів визначали аналогічним способом. Під час дослідження 39 пацієнтам встановили 251 імплантат. Втрату крайової кістки спостерігали навколо 36 імплантатів. У хворих з генотипом IL-1B(-511) 2/2 було виявлено значно вищий рівень втрати крайової кістки, ніж у тих, які мали генотип IL-1B(-511) 1/1 або 1/2 (OR=5.63; 95% CI=1.20-26.42; P=0.033). Логістична регресія показала зв'язок (OR=10.86; 95% CI=1.64-71.90) між генотипом IL-1B-511 2/2 та іншими факторами ризику втрати кістки, таким як паління, постменопаузний стан у жінок і щільність кістки. Ці дані свідчать, що генотип IL-1B(-511) 2/2 має істотний зв'язок з ранньою втратою крайової кістки навколо ендосальних імплантатів.

Бразильські науковці Alvim-Pereira F, Montes CC та ін. з Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico (Clin Oral Implants Res., 2008 Aug; 19(8): 786-95) досліджували клінічні чинники, пов'язані з неприживленням імплантату, та зв'язок між поліморфізмом (rs731236, TaqI) рецептора вітаміна D (VDR) і втратою зубного імплантату. 217 пацієнтів, не пов'язаних між собою генетично, середній вік яких становив 51.7+/-11.3 років, поділили на дві групи: контрольну (C) з 137 осіб, які мають щонайменше один стійкий протягом 6 місяців остеоінтегрований імплантат, і дослідну (S) з 80 осіб – зі щонайменше одною втратою імплантату. Було виявлено зв'язок між втратою імплантату і такими факторами як едентулізм, позиція імплантату, первинна стабільність і довжина імплантату. Регресивна модель Кокса показала, що первинна стабільність, хірургічна техніка і кількість кістки взаємопов'язані зі стабільністю імплантату. Жодного зв'язку між генотипами або алелями поліморфізму VDR TaqI і втратою імплантату не виявлено. Отже, визначили, що саме клінічні фактори, а не поліморфізм рецептора вітаміна D, асоційовані з втратою дентального імплантату.

Швейцарські науковці Feloutzis A, Lang NP та ін. з University of Berne (Clin Oral Implants Res. 2003 Feb; 14(1): 10-7) вивчали зв'язок між поліморфізмом гена IL-1 і втратою кістки, пов'язаною із періімплантитом навколо остеоінтегрованих зубних імплантатів ITI (R), а також дослідили асоціацію між алельними варіантами гена IL-1 та періімплантитом як у курців, так і в осіб, які не палять. У ретроспективному дослідженні брали участь 90 бразильських пацієнтів (33-88 років), кожного з яких лікували

щонайменше з одним ITI-імплантатом. Стандартизовані періапикальні рентгенівські знімки після первинної стабілізації імплантатів і під час повторного огляду, в середньому через 5-6 років, проаналізували щодо виявлення змін кістки з періімплантитом. Дистанцію між імплантатом та першими візуальними кістково-імплантатними контактами (DIB) вивчали із застосуванням комп'ютеризованої методики. «Абсолютний кістковий рівень» (ABL) протягом року спостереження та щорічну втрату кістки (DeltaBL/year) обчислювали для кожного імплантату. При стратифікації статусу паління істотні відмінності знайдено для ABL (P < 0.04, U-test) і DeltaBL/pik (P < 0.04, U-test) між курцями (до 20 цигарок на день) і «завзятими» курцями (понад 20 цигарок на день) із генотипом IL-1. Окрім того, істотні відмінності в ABL (P < 0.04, U-test) і DeltaBL/year (P < 0.04, U-test) ідентифікували між колишніми курцями і «завзятими» курцями із генотипом IL-1. Це дослідження свідчить, що у «завзятих» курців поліморфізм гена IL-1 асоційований зі збільшеним ризиком втрати кістки через періімплантит під час користування протезною реконструкцією з опорою на імплантати.

Аналіз джерел літератури свідчить про те, що генетичні фактори можуть суттєво впливати на ефективність приживлення дентальних імплантатів. Закономірність наявності певного алельного варіанту та відторгнення імплантату було встановлено стосовно таких генів: інтерлейкіну-1 бета (IL1B) та MMP1. Стосовно інших (IL-1A, MMP-9, TGFB1, TNFA, VDR) досліджених поліморфізмів, які становлять більшість, отримати вірогідну різницю авторам не вдалося, однак це не виключає їх ролі у формуванні генетичної схильності до неефективної імплантації – зрозуміло, що саме комбінації генів можуть призводити до сумарного негативного результату. Тому проведені дослідження мають велику цінність і створюють підґрунтя для визначення чітких генетичних маркерів прогнозу ефективності імплантації, що дасть змогу з значною вірогідністю передбачати позитивний чи негативний результат дентальної імплантації, а в майбутньому уможливить оптимізацію лікування адентії з урахуванням генетичних особливостей кожного пацієнта, тобто реалізацію одного з найперспективніших завдань сучасної медицини – персоналізувати лікування.

З огляду на недостатню вивченість окресленої наукової проблеми, вважаємо актуальним з'ясування гене-

тичної схильності до неприживлення дентальних імплантатів. З цією метою ми обрали три генетичні поліморфізми: алельний поліморфізм гена, який кодує матриксну металопротеїназу (MMP) 2-го типу (заміна в промоторі гена цитозину у – 1306 положенні на тимідин, C⁻¹³⁰⁶→T), поліморфізм гена тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ 2-го типу (TIMP2, G³⁰³→A) та одонуклеотидний поліморфізм матриксного Gla-протеїну (G⁻⁷→A). Обрання саме цих генів не було випадковим – ми керувалися основними патофізіологічними варіантами розвитку запального процесу в періімплантатних тканинах у пацієнтів, у яких спостерігалось неприживлення імплантату. У частини пацієнтів відзначали гострі прояви неприживлення: біль, набряк, виділення гною, гіперемія, збільшення лімфатичних вузлів, перфорація слизової оболонки, розхитування імплантату. У інших – гострих клінічних проявів практично не було, але наявні порушення остеоінтеграції й імплантат підлягав видаленню. Отже, ми обрали два гени (MMP2 та TIMP2), білкові продукти яких безпосередньо беруть участь у процесі завершення запалення у вигляді проліферації сполучної тканини. Відомо, що матриксні металопротеїнази є колагеназами і руйнують білки сполучної тканини, а тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ запобігають цьому процесу, блокуючи активність матриксних металопротеїназ. Отже, результативність загоєння будь-якої рани, зокрема й раневого процесу після імплантації, визначають співвідношенням між металопротеїназами та їх інгібіторами. Згідно з джерелами літератури, поліморфізм у промоторі гена MMP2 збільшує експресію цього гена і в результаті утворюється надлишок колагеназ. Поліморфізм гена TIMP2 вивчено значно менше, але є усі підстави вважати, що мінорний алель зменшує ефективність пригнічення протеолітичних ферментів. Останній поліморфізм, обраний нами, стосується протеїну, який регулює відкладення кальцію у тканинах – матриксний Gla-протеїн. Від рівня цього протеїну у тканинах пародонта залежить інтенсивність оссифікації, а отже остеоінтеграції дентального імплантату.

Попередні дані, отримані під час генотипування 78 пацієнтів (контрольна група – 1 група) із нормальним приживленням імплантатів та 23 пацієнтів з ускладненнями (2 група), спричиненими необхідністю видалення імплантатів, вказують на те, що алельні варіанти досліджених генів розподі-

ляються по-різному у вказаних клінічних групах. Так, частота нормальних гомозигот, гетерозигот та мінорних гомозигот при визначенні алельного поліморфізму гена MMP2 (C⁻¹³⁰⁶@T) в групі пацієнтів із ускладненнями була такою: 73,1%, 23,1% та 3,8% відповідно, тоді як в контрольній групі — 61,5%, 30,8% та 7,7%. Розподіл алельних варіантів гена TIMP2 виявився таким: 58,6%, 27,6% та 13,8%, а в контрольній групі — 64,5%, 27,6% та 7,9%. При дослідженні поліморфізму гена матричного Gla-протеїну (G⁻⁷→A) генотипи було розподілено так: 69,2%, 23,1% та 7,7% — у групі

пацієнтів із ускладненнями та 53,2%, 36,4% та 10,4% — у контролі. Аналіз отриманих даних показує, що генотип T/T при поліморфізмі MMP2 трапляється в 2 рази частіше у пацієнтів контрольної групи, ніж у пацієнтів з ускладненнями дентальної імплантації, а частота поширенішого генотипу C/C більша, навпаки, у пацієнтів 2-ї групи. Значні відмінності у розподілі генотипів встановлено і при визначенні алельного поліморфізму гена TIMP2 (G³⁰³→A): генотип A/A у групі пацієнтів з ускладненнями трапляється в 1,7 рази частіше, ніж в контрольній групі. Частота алельних варіантів гена

матричного Gla-протеїну (G⁻⁷→A) була майже однаковою в обох групах — спостерігали лише тенденцію до переважання генотипу A/A в контрольній групі. Подальші дослідження дають змогу отримати додаткові докази ролі досліджених поліморфізмів у неприживленні дентальних імплантатів.

Як бачимо, питання взаємозв'язку генетичного поліморфізму з особливостями перебігу запального процесу та схильністю до розвитку періімплантиту вимагають подальшого вивчення з метою розробки нових методів діагностики та лікування цієї патології.

Література

1. Bauermeister C.-D. Микробиологическая диагностика заболеваний тканей пародонта / C.-D. Bauermeister // Новое в стоматологии. — 2003. — №7. — С. 27 — 30.
2. Баранов В.С. Геном человека и гены "предрасположенности": Введение в предиктивную медицину / В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко [и др.] — СПб.: Интермедика, 2000. — 272 с.
3. Беляков Ю.А. Зубочелюстная система при эндокринных заболеваниях / Ю. А. Беляков. — М.: Медицина, 1983. — 208 с.
4. Беневоленская Л.И. Генетика остеопороза: Исследование значимости генетических факторов в детерминации заболевания. (Обзор литературы) / Л.И. Беневоленская, А.И. Финогенов // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 2. — С. 23 — 25.
5. Зорина О.А. Метод ПЦР для анализа количественного и качественного соотношений микробиоценоза пародонтального кармана / О.А. Зорина, А.А. Кулаков, О.А. Борискина, Д.В. Ребриков // Стоматология — 2011. — №3. — С. 8 — 12.
6. Иванов С.Ю. Оценка эффективности антибактериальной санации пациентов от возбудителей периимплантитов с помощью молекулярно-генетических методов / С.Ю. Иванов, В.Н. Царев, В.И. Чувилкин [и др.] // Медицинский вестник МВД. — 2005. — №1. — С. 8 — 12.
7. Николаева Е.Н. Молекулярно-генетические маркеры риска генерализованного пародонтита и их применение в диагностике: автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра. мед. наук.: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Е.Н. Николаева. — М., 2007. — 48 с.
8. Николаева Е.Н. Применение молекулярно-генетических методов исследования в диагностике гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области / Е.Н. Николаева, Ю.В. Алексеева, В.Н. Царев, В.С. Агапов // Стоматология для всех. — 2004. — №2. — С. 46 — 49.
9. Мазур І.П. Метаболізм кісткової тканини та системні чинники регуляції / І.П. Мазур // Імплантологія Пародонтологія Остеологія. — 2009. — № 1(13). — С. 19—29.
10. Перова М.Д. Ткани пародонта. Норма, патология, пути восстановления / М.Д. Перова. — М.: Триада, 2005. — 312 с.
11. Серов В.В. Воспаление: руководство для врачей / В.В. Серов, В.С. Пауков. — М.: Медицина, 1995. — 639 с.
12. Царев В.Н. Диагностика хронического генерализованного пародонтита молекулярно-генетическими и иммунологическими методами: пособие для врачей / В.Н. Царев, Л.Я. Плахтий, И.А. Зуева [и др.]. — М., 2004. — 100 с.
13. Laine ML, Leonhardt A, Roos-Jansåker AM, et al. IL-1RN gene polymorphism is associated with periimplantitis. — Clin Oral Implants Res. 2006;17:380-385.
14. Генетический паспорт основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова. — СПб.: «Изд-во Н-Л», ООО, 2009. — 527 с.