

продолжительность заболевания. Положительное влияние на костную ткань у больных диффузным токсическим зобом осуществляют высокий уровень остеокальцина, тестостерона и свободного тироксина в крови.

Ключевые слова: остеопороз, остеопения, факторы риска, диффузный токсический зоб.

Стаття надійшла 6.06.2015 р.

blood, low level of estradiol, advanced age and great duration of the disease. The positive influence on the osseous tissue in the patients with DTG is given by the high level of osteocalcin, testosterone and free thyroxin in blood.

Key words: osteoporosis, osteopenia, risk factors, hyperthyroidism.

Рецензент Старченко І.І.

УДК 616.316.–091.8–092

Н. В. Гасюк

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦІЇ NF- κ B1 У ПАТОГЕНЕЗІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

В статті приведені результати молекулярно-генетичного дослідження ролі ядерного фактора транскрипції NF- κ B1 у патогенезі генералізованого пародонтиту. Розподіл поліморфних варіантів гену NF- κ B1 у пацієнтів із інтактним пародонтом та генотипом (Del/Del) складає 5 (11%) із генотипом (Del/Ins) 23 (51%), із генотипом (Ins/Ins) 17 (38%). У хворих на генералізований пародонтит популяційний розподіл складає із генотипом (Del/Del) 9 осіб (16%), із генотипом (Del/Ins) відповідно 30 (55%) та (Ins/Ins) 16 (29%). З'ясовано, що генотип (Del/Del) є незмінним і визначальним фактором, що обумовлює розвиток генералізованого пародонтиту, клінічна картина якого відповідає швидкопрогресуючому.

Ключові слова: генералізований пародонтит, генотип, поліморфізм, фактор транскрипції.

Робота є фрагментом НДР «Роль запальних захворювань зубоцелюстного апарату в розвитку хвороб, пов'язаних із системним запаленням», номер державної реєстрації №0112U0011538, та «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF κ B-опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення, у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу» номер державної реєстрації №0111U001774.

На сьогодні запальні та запально-дистрофічні захворювання тканин пародонта і слизової оболонки порожнини рота (СОПР) домінують у загальній структурі патологічних процесів вказаної анатомічної локалізації [4, 5]. Хронічне запалення тканин пародонта супроводжується різким підвищенням рівня прозапальних цитокінів, інтерлейкіну-1 β туморнекротичного фактора- α , активності лактатдегідрогенази, аспартатамінотрансферази, супероксиддисмутази. С-реактивний протеїн, TNF- α , підвищений рівень лейкоцитів крові можуть слугувати незалежними факторами ризику виникнення атеросклерозу, стенокардії [7, 11]. Їх вивільнення при загостренні інфекційного процесу ініціює каскад біохімічних реакцій, що є безпосередньою причиною пошкодження ендотелію ендокарда і судин.

Ефективність сучасних підходів до терапії генералізованого пародонтиту знижується в результаті зростаючої резистентності мікроорганізмів до лікарських засобів та безпосередньої участі вірулентних форм мікроорганізмів у патогенезі [8]. Відсутність позитивної динаміки внаслідок застосування традиційної терапії дає поштовх науковцям до доповнення арсеналу традиційних методів обстеження осіб даного контингенту більш специфічними та індивідуалізованими. Напрацювання останніх років дали можливість стверджувати, що більшість запальних захворювань тканин пародонта є багатофакторними із генетичним компонентом [9, 10].

У патогенезі генетичного фактора лежить варіативність генів чи їх поліморфізм. Проте відсутність чітких цитологічних показників інтактною слизовою у віковому та гендерному аспекті, унеможливує розробку критерії прогнозування розвитку захворювань вказаної анатомічної локалізації. Останнє свідчить про актуальність вивчення цих питань і обумовлює необхідність дослідження ролі генетичного компоненту у виникненні та перебігу генералізованого пародонтиту на основі морфофункціональних відмінностей клітинного складу слизової оболонки порожнини рота в гендерному аспекті. Потребує новітніх гіпотез [1, 2] щодо єдності генетичної детермінованості та схильності до запально-дистрофічних захворювань, які розвиваються в тканинах пародонта, що дасть можливість визначити пускові механізми виникнення хронічного системного запалення на тлі патології тканин пародонта. Таким чином, вивчення генетично обумовлених чинників розвитку генералізованого пародонтиту та змін слизової оболонки порожнини рота за умов наявності запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта в аспекті диференціації епітеліальних клітин є актуальним та перспективним науковим напрямком.

Метою роботи було встановлення генетично обумовлених чинників розвитку генералізованого пародонтиту та змін слизової оболонки порожнини рота за умов наявності запально-дистрофічного процесу в тканинах пародонта.

Матеріал та методи дослідження. Контрольну (45 осіб) та дослідну – (55 осіб) групи спостережень склали особи молодого віку, відповідно із інтактним пародонтом та хворі на генералізований пародонтит.

Виділення поліморфної ділянки гена NF- κ B1 проводили із клітин букального епітелію обстежених шляхом полімеразної ланцюгової реакції [3]. Забір матеріалу проводили стерильними одноразовими стоматологічними брашами, з подальшим внесенням в епендорфи з реактивом «ДНК-експрес» (НПФ «ЛиТех», Росія). Впродовж 2 годин, після забору матеріалу його транспортували до науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку фармакології та фармакокінетики ВДНЗ України «УМСА». Геномну дезоксирибонуклеїнову кислоту виділяли за допомогою набору «ДНК-експрес» (ЛиТех, Москва).

Поліморфну ділянку гена NF- κ B1 (rs28362491) ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Кінцевий об'єм реакційної суміші склав 25 мкл та містив: специфічні олігонуклеотидні праймери – по 66 нг кожного, прямий – 5'-TGGGCACAAGTCGTTTATGA-3'; зворотній – 5'-CTCGAGCCGGTAGGGAAG-3'; 2,5 мкл 10-кратний буфер для ампліфікації; 2 мМ хлориду магнію; 0,2 мМ суміші дезоксинуклеотидтрифосфатів (dNTP); 2,5 од. Таq ДНК-полімерази; 20-50 нг геномної ДНК.

У пробірки зверху нашаровували 25 мкл мінерального масла. Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі “Терцик” (ООО „ДНК-Технологія”, Росія).

Для ідентифікації алелей проводили рестрикційний аналіз ампліконів за допомогою ендонуклеази рестрикції RfIM1 (СибЭнзим, Росія) при 37°C. Продукти розщеплення поліморфної ділянки гену NF- κ B1 виявляли за допомогою горизонтального електрофорезу в 2% агарозному гелі в однократному TBE (50 мМ трис-НЗВОЗ та 2 мМ ЕДТА, рН 8,0), протягом 2 годин при напрузі 2V на 1 см гелю. В якості маркеру молекулярної ваги ДНК використовували pBR322/Alu I. Гелі забарвлювали етидіумом бромідом із наступною візуалізацією результатів в УФ-світлі. Отримані результати клінічних та комплексних морфологічних досліджень проаналізовані з використанням ряду методів біологічної статистики. Статистичні дослідження виконані у відділі статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України». Обробка даних проводилась за допомогою ліцензійної програми Statistica компанії StatSoft.

Аналіз поліморфних варіантів гену NF- κ B1 проводили за допомогою популяційно-статистичного методу. При статистичному опрацюванні результатів, молекулярно-генетичного дослідження, згідно із визначеним генотипом (Del/Del), (Del/Ins), (Ins/Ins), за основу для з'ясування генетичної структури популяції брали закон генетичної рівноваги Харді-Вайнберга. На підставі цього закону, згідно з даними щодо частоти прояву в популяції рецесивного фенотипу, що має гомозиготний генотип розраховували поширеність поліморфних варіантів NF- κ B1 у обстежених групах. Статистичне обґрунтування вірогідності відмінностей розподілу генотипів проводили за допомогою критерію χ^2 із поправкою на безперервність Єтца [6].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз результатів молекулярно-генетичного дослідження показав, що 30 (55%) хворих на генералізований пародонтит мали генотип (Del/Ins) – гетерозигота, ще 16 осіб (29 %) характеризувалися генотипом (Ins/Ins) – гомозигота, фрагменти поліморфної ділянки розміром 94 бп. Найбільш виражені клінічні прояви запально-дистрофічних змін в тканинах пародонта, характеристика яких відповідала клінічній картині швидко прогресуючого, спостерігали у 9 осіб (16%) із генотипом (Del/Del) – гомозигота (табл.).

Таблиця

Розподіл поліморфних варіантів генів NF- κ B1 у пацієнтів із інтактним пародонтом та хворих на генералізований пародонтит

Характеристика обстежених	Гомозигота (D/D)	Гетерозигота (D/I)	Гомозигота (I/I)
Пацієнти із інтактним пародонтом (45 осіб)	5 (11%)	23 (51%)	17 (38%)
Хворі на генералізований пародонтит (55 осіб)	9 (16%)	30 (55%)	16 (29%)

Примітка: – розподіл генотипів поліморфізмів (ins/ins, ins/del, del/del) визначали у відповідності із законом генетичної рівноваги Харді-Вайнберга; – вірогідність відмінностей визначено за критерієм χ^2 із поправкою на безперервність Yates.

За результатами кореляційного аналізу, із визначенням коефіцієнта кореляції Спірмена ($p < 0,05$), отримані дані, щодо відсутності кореляційних зв'язків між визначеними параметрами у осіб із поліморфним варіантом (Del/Del). Відсутність кореляції в даному випадку свідчить, що незалежно від того, як змінюються показники (РМА, наявна чи відсутня супутня соматична

патологія та ін.), умовно головний, в даному випадку генотип (Del/Del) є незмінним і визначальним фактором, що обумовлює розвиток генералізованого пародонтиту, клінічна картина якого відповідає швидкопрогресуючому. В той же час, у 30 осіб із генотипом (Del/Ins) визначено наявність прямого кореляційного зв'язку за Спірменом ($p < 0,05$) між імуногістохімічним профілем індивідуума та наявною супутньою соматичною патологією із коефіцієнтом кореляції ($r = +0,60$), між шкідливою звичкою (куріння) та індексом РМА ($r = +0,17$), що вказує на безпосередню роль даних параметрів у виникненні та розвитку генералізованого пародонтиту.

Необхідно зазначити наявність достовірного зворотного кореляційного зв'язку за Спірменом ($p < 0,05$), між індексом РМА і супутньою соматичною патологією ($r = -0,40$) та імуногістохімічним профілем індивідуума ($r = -0,37$). Характеристика визначених кореляційних зв'язків між параметрами дає можливість стверджувати, зареєстровано клінічні прояви ГП, при даному поліморфному варіанті не є генетично-детермінованими, а можливо, обумовлені впливом комплексу екзогенних та місцевих патогенних чинників [5], які ініціюють розвиток індукованого генералізованого пародонтиту, враховуючи можливі шляхи активації NF- κ B1, що сприяє появі чи посилює перебіг патологічних реакцій у тканинах пародонта.



Рис. Імунологічно обумовлені механізми клінічного перебігу ГП.

Необхідно зазначити відсутність достовірного прямого кореляційного зв'язку за Спірменом ($p < 0,05$), між параметрами в генотипі (Ins/Ins), що також дає можливість припущення, що патогенетичні механізми генералізованого пародонтиту у осіб із даним поліморфним варіантом несуть генетичну складову, проте особливості клінічних проявів є більш доброякісними та характеризуються хронічним тривалим перебігом в порівнянні із поліморфними варіантом (Del/Del) (рис.).

Наведені нами результати кореляційного аналізу дають можливість запропонувати систематику ГП обумовлену характером запальних інфільтратів Т- чи В-клітин та генотипом.

Щодо

Розподіл поліморфних варіантів гену NF- κ B1 у пацієнтів із інтактним пародонтом та генотипом (Del/Del) складає 5 (11%) із генотипом (Del/Ins) 23 (51%), із генотипом (Ins/Ins) 17 (38%). У хворих на генералізований пародонтит популяційний розподіл складає із генотипом (Del/Del) 9 осіб (16%), із генотипом (Del/Ins) відповідно 30 (55%) та (Ins/Ins) 16 (29%). З'ясовано, що генотип (Del/Del) є незмінним і визначальним фактором, що обумовлює розвиток генералізованого пародонтиту, клінічна картина якого відповідає швидкопрогресуючому.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується розглянути патогенетичні механізми виникнення продуктивних процесів слизової оболонки порожнини рота через поліморфізм ядерного фактора транскрипції NF κ B1, який контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу і клітинного циклу.

Список літератури

1. Айала Ф. Современная генетика / Ф. Айала, Дж. Кайгер // – М.: Книга по требованию, - 2012. – 294 с.
2. Баранов В. С. Цитогенетика эмбрионального развития человека / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова // – «Н-Л», - 2007. – 658 с.
3. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины / В. С. Баранов // – «Н-Л», - 2009. – 528 с.
4. Григорян А. С. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфометрического метода исследования / А. С. Григорян, А. И. Грудянов // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 5 – 8.
5. Григорян А. С. Болезни пародонта / А. С. Григорян, А. И. Грудянов, Н. А. Рабухина // – М.: «Медицинское информационное агентство». – 2004. – 320 с.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О. Ю. Реброва // – М.: Медиа Сфера, - 2002. – 312 с.
7. Kinane D. F. Periodontal manifestations of systemic disease / D. F. Kinane, G. J. Marshall // Aust. Dent. J. – 2001. – № 46 (1). – P. 2 – 12.
8. Reichert S. The interleukin-1 promoter haplotype ATA is a putative risk factor for aggressive periodontitis / S. Reichert, H. K. Machulla, J. Klapproth [et al.] // J. Periodontal Res. – 2008. – Vol. 43, № 1. – P. 40 – 47.

9. Schulz S. The del/del genotype of the nuclear factor-kappaB -94ATTG polymorphism and its relation to aggressive periodontitis / S. Schulz, L. Hierse, W. Altermann [et al.] // J. Periodontal Res. – 2010. – № 45 (3). – P. 396 – 403.
10. Schulz S. Single nucleotide polymorphisms in interleukin-1 gene cluster and subgingival colonization with Aggregatibacter actinomycetemcomitans in patients with aggressive periodontitis // S. Schulz, J.M. Stein, U. Zimmermann // Hum. Immunol. – 2011. – № 72 (10). – P. 940 – 946.
11. Talbert J. The effect of periodontal therapy on TNF-alpha, IL-6 and metabolic control in type 2 diabetics / J. Talbert, J. Elter, H.L. Jared [et al.] // J. Dent. Hyg. Spring. – 2006. – P. 802 – 807.

Реферати

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ЯДЕРНОГО ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ NF-κB1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Гасюк Н. В.

В статье приведены результаты молекулярно-генетического исследования роли ядерного фактора транскрипции NF-κB1 в патогенезе генерализованного пародонтита. Распределение полиморфных вариантов гена NF-κB1 у пациентов с интактным пародонтом и генотипом (Del / Del) составляет 5 (11%) с генотипом (Del/Ins) 23 (51%), с генотипом (Ins/Ins) 17 (38%). У больных генерализованным пародонтитом популяционное распределение полиморфных вариантов ядерного фактора транскрипции составляет из генотипом (Del/Del) 9 человек (16%), с генотипом (Del/Ins) соответственно 30 (55%) и (Ins/Ins) 16 (29%). Выяснено, что генотип (Del/Del) является неизменным и определяющим фактором, обуславливающим развитие генерализованного пародонтита, клиническая картина которого соответствует быстро прогрессирующему.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, генотип, полиморфизм, фактор транскрипции.

Статья надійшла 18.04.2015 р.

ROLE OF NUCLEAR POLYMORPHISM TRANSCRIPTION FACTOR NF-κB1 IN THE PATHOGENESIS GENERAL PARODONTITIS

Gasyuk N. V.

In the article results of molecular genetic study of the role of nuclear transcription factor NF-κB1 in the pathogenesis of generalized periodontitis. Distribution of polymorphic variants of the gene NF-κB1u patients with intact periodontal and genotype (Del/Del) is 5 (11%) with genotype (Del/Ins) 23 (51%) with genotype (Ins/Ins) 17 (38%). Patients with generalized periodontitis is population distribution of genotype (Del/Del) 9 people (16%) with genotype (Del/Ins) under 30 (55%) and (Ins/Ins) 16 (29%). It was found that genotype (Del/Del) is unchanged and the determining factor that causes the development of generalized periodontitis, clinical picture which meets the quickly progressing.

Key words: generalized periodontitis, genotype polymorphism, the transcription factor.

Рецензент Єрошенко Г.А.

УДК 611.637+612.65 : 612.617

С. Б. Герашенко, Б. В. Грицулак, В. Б. Грицулак, М. І. Поливкан, О. С. Халло
ДВНЗ «Прикарпатський національний університет ім. В. Стефаника», м. Івано-Франківськ

ГЕМОДИНАМІЧНІ ТА СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОЛОВІКІВ ВІКОМ 22-35 РОКІВ

Методами ультразвукової діагностики та кольорової ангіоехографії досліджено лінійні і об'ємні розміри передміхурової залози та особливості гемодинаміки в ній у чоловіків віком 22-35 років. Нами встановлено, що в цьому віці обсяг органу становить $(21,1 \pm 2,0)$ см³, а маса - $(21,9 \pm 1,8)$ г, ширина передміхурової залози - $(37,4 \pm 2,0)$ мм, товщина - $(24,5 \pm 1,8)$ мм і довжина $(22,8 \pm 2,1)$ мм. Пікова систолічна швидкість кровотоку дорівнює $(18,85 \pm 3,0)$ см / с, а діастолічна швидкість кровотоку - $(5,76 \pm 0,03)$ см / с, індекс резистентності становить $(0,71 \pm 0,02)$ вус. од., а об'ємний кровотік - $(0,060 \pm 0,012)$ л / хв. У чоловіків зрілого віку гістологічно передміхурова залоза має часточкову будову, секреторні відділи часточок альвеолярно-трубчасті, їх епітелій призматичний, співвідношення між залозистою паренхімою і м'язово-еластическою стромою становить 69,9% до 30,1%. У нормі при кольоровому доплерівському картуванні нами отримано чітке зображення кровеносних судин передміхурової залози. Капсулярні кровеносні судини в поперечному розрізі представлені точковими окремими кольоровими сигналами діаметром $(3,0 \pm 0,2)$ мм. Уретральні артерії і періуретральні вени мають прямий напрямок і симетрично розміщуються в періуретральній зоні. Біля передміхурової залози по передньому і бічному контуру під виглядом трубчастих структур визначаються судинні структури венозних сплетень. Діаметр вен не перевищує $(4,0 \pm 0,1)$ мм.

Ключові слова : передміхурова залоза, гемодинамічні параметри.

Робота є фрагментом НДР «Морфо-функціональний стан передміхурової залози і яєчка у чоловіків репродуктивного віку в нормі та умовах патології» (№ держреєстрації 0109U008162).

Як відомо, захворювання передміхурової залози являється важливою проблемою в урології [2, 5, 6]. За даними літератури в їх етіології основна роль належить розладам гемодинаміки та інфекційному фактору [1, 4, 7, 8]. Незважаючи на значну кількість публікацій, які стосуються передміхурової залози, проведений нами їх аналіз свідчить про те, що структурно-функціональні особливості кровеносних судин і тканинних елементів цього органа у чоловіків різного віку залишились мало дослідженими [3, 9].

Метою роботи було з'ясувати морфометричні параметри та особливості гемодинаміки передміхурової залози у чоловіків віком 22-35 років.