

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК: 616.314.11/.16–009.611–06:616.441–008.63]-037:575.191

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА *KLK 4* В ВИНИКНЕННІ ГІПЕРЕСТЕЗІЇ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ НА ТЛІ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Г. Ф. Білоклицька¹, М. А. Ковальова¹, С. П. Кір'яченко²

¹Національна медична академія післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика, м. Київ,

²ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ
України», м. Київ

Резюме. В останні роки спостерігається стійка тенденція до збільшення кількості пацієнтів, що пред'являють скарги на підвищену чутливість зубів[2]. Гіперестезія твердих тканин зубів (ГТТЗ) є однією з поширених після карієсу групою захворювань твердих тканин зубів, однак питання прогнозування їх розвитку особливо у людей з порушенням функції щитоподібної залози зберігають високу актуальність. В зв'язку з цим представляють інтерес нові методи діагностики гіперестезії твердих тканин зубів на тлі ендокринних порушень з використанням генетичних маркерів серед яких найбільш перспективним є ген *KLK-4*, який являється основним ферментом стадії дозрівання зубної емалі і відповідає за заміщення білкової матриці на мінерали і формування правильної організації кристалів [16,19].

Ключові слова: порушення функції щитоподібної залози, гіперестезія твердих тканин зубів, генотип, ген, *KLK-4*, поліморфізм.

Вступ. Ендокринні порушення і захворювання порожнини рота тісно взаємопов'язані. Раніше вважалося, що захворювання порожнини рота є лише місцевим процесом, але зараз їх розглядають в безпосередньому зв'язку з організмом в цілому [1].

В даний час існує безліч причин, які сприяють розвитку ендокринної патології: зміни з боку гіпоталамуса і аденогіпофіза (знижена продукція тиреоліберину і тиреотропіну), вроджена гіпоплазія, аплазія або дистопія щитовидної залози, пошкодження тканини залози під впливом іонізуючого випромінювання, радіонуклідів, лікарських засобів або її видалення в результаті хірургічного втручання, генетично детерміноване порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів, недолік субстрату (йоду), аутоімунні і неопластичні процеси в щитовидній за-

лозі, а також проживання в районах, де недостатньо йоду у воді та ґрунті [6,7].

При вивченні загального стану організму у хворих з некаріозними ураженнями твердих тканин зубів переконливо показана роль порушень з боку ендокринної (головним чином — патологія щитовидної і статевих залоз), травної, центральної нервової систем, а також професійних шкідливих впливів різного характеру. За даними Ю. А. Федоров, В. А. Дрожжина (1997), які встановили, що такі некаріозні ураження, як вертикальна форма патологічної стертості, ерозії і клиновидні дефекти зубів, більш ніж в 40–45% випадків розвиваються на тлі збільшення щитовидної залози і порушення її функції. При цьому у спостережуваних хворих були виявлені горизонтальний і вертикальний ністагм, що дозволило авторам виділити дуже характерний синдром, що складається з тріади ознак: збільшення щитовидної залози, наявність некаріозного ураження зубів і вертикального (горизонтального) ністагму [4,9].

Гіперестезія твердих тканин зубів (ГТТЗ) є однією з поширених після карієсу групою захворювань твердих тканин зубів однак питання прогнозування їх розвитку особливо у людей з порушенням функції щитоподібної залози зберігають високу актуальність. В зв'язку з цим представляють інтерес нові методи діагностики ГТТЗ на фоні ендокринних порушень з використанням генетичних маркерів, серед яких найбільш перспективним являється ген *KLK-4*, який є основним ферментом стадії дозрівання зубної емалі і відповідає за заміщення білкової матриці на мінерали і формування правильної організації кристалів [16,19]. Пептидаза *KLK-4* є, свого роду, евакуатором залишкових фрагментів матричних білків при заміні їх на мінерали [18,20], регулює обробку органічної матриці емалі, що в кінцевому підсумку визначає структуру і склад емалі [12,17]. Мутації гена *KLK-4* призводять до усічення молекули білка пептидази, що впливає на протеолітичну активність і безпосередньо на структуру гідроксиапатиту (ГА) [5,21]. Змінюється ширина або товщина кристалів ГА, але їх довжина залишається незмінною [10,15]. Причому цей дефект більшою мірою проявляється в ділянці емалево-дентинної границі [11,22]. Зовнішні шари емалі мають нормальну твердість, але внутрішні ділянки м'які і містять набагато більше білка, ніж в нормі. Темп мінералізації емалі при дефекті *KLK-4* в цілому нижче на 25%. Вплив мутацій гена *KLK-4* проявляється в порушенні мінералізації кристалів гідроксиапатиту і збільшенні залишкової кількості білка в емалі. Таким чином, змінена емаль має меншу стійкість до механічних і фізичних факторів і піддається нефізіологічним формам стирання, що в свою чергу, призводить до виникнення ГТТЗ [8,14].

Метою даного дослідження є визначення прогностичної значимості поліморфізмів гена *KLK-4* у виникненні ГТТЗ на тлі захворювань щитоподібної залози.

Методи. Під спостереженням знаходилось 55 осіб віком 17–59 років, серед яких 35 осіб (I група) з ГТТЗ на тлі гіпо-гіпертиреозу та 20 осіб (II група) ГТТЗ без порушення функції ЩЗ.

При проведенні стоматологічного обстеження були використані традиційні об'єктивні клінічні методи обстеження для визначення наявності ГТТЗ і була проведена їх диференціація (Г. Ф. Білоклицька, 2003–2007) [22]. У всіх обстежених проведено молекулярно — генетичне дослідження буккального епітелію внутрішньої поверхні щоки для визначення гену *KLK-4* за допомогою використання алельспецифічних ПЛР і ПЦРП-ПЛР.

Для проведення молекулярно-генетичного дослідження в усіх обстежених було взято буккальний епітелій з внутрішньої поверхні щоки з визначенням наявності гена *KLK-4* [21].

Для молекулярно-генетичних досліджень гена *KLK-4* використана алельспецифічна ПЛР. Усіма учасниками дослідження було заповнено інформаційну згоду на обстеження. Статистичний аналіз проведений з використанням програми Microsoft Office Excel.

Результати. Серед хворих I та II групи було виявлено особливості поліморфізму rs2664152 T>G гену *KLK-4* і встановлені відмінності у пацієнтів обох груп за генотипом ТТ та алелями гену *KLK4* (rs2664152 T>G).

В результаті дослідження за наявності у пацієнтів алелю Т ризик розвитку ГТТЗ був знижений ($p < 0,05$), що свідчить про його протективну дію. При наявності алелю G ризик розвитку ГТТЗ зростає ($p < 0,05$). При дослідженні поліморфізму rs2664152 T>G гену *KLK-4* нами були виявлені відмінності між хворими I групи та хворими II групи за генотипом ТТ та алелями гену *KLK-4* (rs2664152 T>G) (табл. 1).

Згідно отриманих результатів за наявності у пацієнта алелю Т ризик розвитку був знижений ($p < 0,05$), що свідчить про його протективну дію. При наявності алелю G ризик розвитку стоматологічних порушень зростає ($p < 0,05$). За іншим поліморфізмом rs2664153 G>A гену *KLK-4* встановлено також значущі відмінності між обома групами (табл. 2).

Нами виявлено протективну дію генотипу GG ($p < 0,05$) та алелю G ($p < 0,05$). У пацієнтів групи I ризик розвитку зростає при наявності генотипу AA ($p < 0,05$) та при алелю А ($p < 0,05$) за геном *KLK-4*.

Частота розподілу поліморфних варіантів та алелів за поліморфізмом rs2664152 T>G гену.

Генотипи / алелі	Група I n=35		Група II n=20	
	n	%	n	%
TT	7	20,00	10	50,00
TG	16	45,71	8	40,00
GG	12	34,29	2	10,00
T	30	42,86	28	70,00
G	40	57,14	12	30,00

Примітка: відмінність між групами ($p > 0,05$).

Частота розподілу поліморфних варіантів та алелів за поліморфізмом KLK4 rs2664153 G>A гену KLK4.

Генотипи / алелі	Група I n=35		Група II n=20	
	n	%	n	%
GG	3	8,57	12	60,00
GA	14	40,00	5	25,00
AA	18	51,43	3	15,00
G	20	28,57	29	72,50
A	50	71,43	11	27,50

Примітка: відмінність між групами ($p > 0,05$).

Висновки. Наявність в буккальному епітелії генотипу T гена KLK-4 попереджає розвиток ерозії зубів, а наявність генотипу TT гена KLK-4 (rs2664152 T>G) спрямовує на можливість раннього виявлення ГТТЗ на тлі захворювань щитоподібної залози. У пацієнтів з порушенням функції щитоподібної залози ризик розвитку зростає при наявності генотипу AA ($p < 0,05$) та при алелю A ($p < 0,05$) за геном KLK4.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аюшеева В. Ж., Сичова І. М. Вплив гормонів щитовидної залози на ротової порожнини // Студентський: електрон. наук. журн. — 2017. — № 6 (6). — Режим доступу: <https://sibac.info/journal/student/6/76058>
2. Белоключкая Г. Ф. Влияние зубной пасты «Sensodyne-F» на микроэлементный состав ротовой жидкости и твердых тканей зубов при гиперестезии дентина, сопутствующей заболеваниям пародонта / Г. Ф. Белоключкая, О. В. Копчак // Современ. стоматология. — 2008. — № 3. — С. 45–47.
3. Белоключкая Г. Ф., Копчак О. В. (2006). Клинико-лабораторное обоснование алгоритма диагностических и лечебных действий при цервикальной гиперестезии.

- стезии, супутствующей заболевания тканей пародонта. // *Соврем. стоматология*. — № 3. — С. 49–53.
4. Білоклицька Г. Ф., Копчак О. В. (2004) Структурна характеристика твердих тканин зубів при гіперестезії дентину, що виникла на фоні захворювань пародонта. // *Укр. мед. часопис*. — № 6. — С. 67–72.
 5. Электронная структура и морфология нанодисперсных порошков гидроксипапата кальция / Н. А. Курган // *Наносистемы, наноматериалы, нанотехнологии: 36. наук. пр.* — К.: РВВ ІМФ, 2014. — Т. 12, № 1. — С. 105–112.
 6. Максимовский Ю. М. Поражения твёрдых тканей зубов при гипер- и гипопункциях щитовидной железы, их профилактика и лечение: автореф. дис. д-ра. мед. наук. — М., 1981. — 39 с.
 7. Моторина Л. А. «Клиника и лечение проявлений гипотиреоза в полости рта» // Молодежный научный форум: Естественные и медицинские науки: электр. сб. ст. по мат. XXXIII междунар. студ. науч.-практ. конф. № 4(32). — Режим доступа: [https://nauchforum.ru/archive/MNF_nature/4\(32\).pdf](https://nauchforum.ru/archive/MNF_nature/4(32).pdf).
 8. Несин А. Ф. Гиперестезия зубов / Несин А. Ф., Компаниец И. Ю., Компаниец Т. В. // *Современная стоматология*. — 2000. — № 3. — С. 34–38.
 9. Федоров Ю. А. Клиника, диагностика и лечение некариозных поражений зубов. Новые данные о распространенности, клинике и особенностях лечения некариозных поражений зубов / Федоров Ю. А., Дрожжина В. А. // *Новое в стоматологии*. — 1997. — № 10. (Специальный выпуск). — 145 с.
 10. Bei M. Molecular genetics of tooth development. // *Curr Opin Genet Dev*. — 2009 Oct. — № 19 (5). — P. 504–510.
 11. Charles E. Smith, Yuanyuan Hu, Amelia S. [et al.]. Relationships between protein and mineral during enamel development in normal and genetically altered mice. // *Eur J Oral Sci*. — 2011 December. — № 119 (Suppl 1). — P. 125–135.
 12. ChunY.-H. P., Y. Yamakoshi, F. Yamakoshi J. D. [et al.]. Cleavage Site Specificity of MMP-20 for Secretory-stage Ameloblastin. // *J Dent Res*. — 2010 August. — № 89(8). — P. 785–790.
 13. Functions of KLK4 and MMP20 in dental enamel formation/ Papagerakis L. Y. [et al.] // *Biol. Chem*. — 2008. — Vol. 389, N6. — P. 695–700.
 14. Lacruz RS, Smith CE, Kurtz I. [et al.]. New paradigms on the transport functions of maturation-stage ameloblast. // *J Dent Res*. — 2013 Feb. — № 92(2). — P. 122–129.
 15. Nagano T., Kakegawa A., Yamakoshi Y., [et al.]. Mmp-20 and Klk4 Cleavage Site Preferences for Amelogenin Sequences. // *J. Dent Res*. — 2009 September. — № 88(9). — P. 823–828.
 16. Simmer J. P., Papagerakis P., Smith C. E. [et al.]. Regulation of Dental Enamel Shape and Hardness. // *J Dent Res*. — 2010 October. — № 89(10). — P. 1024–1038.
 17. Smith C. E., Richardson A. S., Hu Y., [et al.]. Effect of kallikrein 4 loss on enamel mineralization: comparison with mice lacking matrix metalloproteinase 20. // *J. Biol Chem*. — 2011, May 20. — № 286(20). — P. 18149–18160.
 18. Smith C. E., Wazen R., Hu Y. [et al.]. Consequences for enamel development and mineralization resulting from loss of function of ameloblastinorenamelin. // *Eur J Oral Sci*. — 2009 October. — № 117(5). — P. 485–497.
 19. Tye C. E., Pham C. T., Simmer J. P., Bartlett J. D. DPPI May Activate KLK4 during Enamel Formation. // *J. Dent Res*. — 2009 April. — № 88(4). — P. 323–327.
 20. Wright J. T., Daly B., Simmons D., [et al.]. Human enamel phenotype associated with amelogenesis imperfecta and a kallikrein-4 (g.2142G>A) proteinase mutation. // *Eur J Oral Sci*. — 2006 May. — № 114 Suppl 1:13–7; discussion 39–41, 379.
 21. Wright J. T., Thomas C., Hartb P. [et al.]. Human and Mouse Enamel Phenotypes Resulting from Mutation or Altered Expression of AMEL, ENAM, MMP20 and KLK4. // *Cells Tissues Organs*. — 2008 December. — № 189(1–4). — P. 224–229.

22. Yuhe Lu, DDS, Petros Papagerakis, BDS, Ph D., Yasuo Yamakoshi, PhD [et al.]. Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation. // Biol Chem. — 2008 June. — № 389(6). — P 695–700.

Прогностическая значимость полиморфизмов гена KLK4 в возникновении гиперестезии твёрдых тканей зубов на фоне нарушения функции щитовидной железы

Г. Ф. Белоклицкая, М. А. Ковалева, С. П. Кирьяченко

**Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев,
ГУ «Референс центр по молекулярной диагностикм МЗ Украины», г. Киев**

Резюме. В последние годы наблюдается устойчивая тенденция к увеличению количества пациентов, предъявляющих жалобы на повышенную чувствительность зубов [1]. Гиперестезия твердых тканей зубов (ГТТЗ) является одной из распространенных после кариеса группой заболеваний твердых тканей зубов однако вопросы прогнозирования их развития особенно у людей с нарушением функции щитовидной железы сохраняют высокую актуальность. В связи с этим представляют интерес новые методы диагностики гиперестезии твердых тканей зубов на фоне эндокринных нарушений с использованием генетических маркеров среди которых наиболее перспективным является ген KLK-4, который является основным ферментом стадии созревания зубной эмали и отвечает за замещение белковой матрицы минералами и формирования правильной организации кристаллов [2,3].

Ключевые слова: нарушение функции щитовидной железы, гиперестезия твердых тканей зубов, генотип, ген, KLK-4, полиморфизм.

The prognostic significance of polymorphisms of the KLK4 gene in the occurrence of hyperesthesia of hard dental tissues against the background of a dysfunction of the thyroid gland

G. F. Biloklytska, M. A. Kovaleva, S. P. Kyriachenko

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv,
State Institution “Reference-centre for molecular diagnostic of
Public Health Ministry of Ukraine”, Kyiv**

Summary. In recent years, there has been a steady tendency to increase the number of patients complaining of increased sensitivity of teeth [1]. Hyperesthesia of hard tissues of teeth (GTZ) is one of the

common post-carries group of diseases of solid dental tissues, however, the problems of predicting their development, especially in people with thyroid function failures, remain highly relevant. In connection with this, new methods of diagnosing hypertension of hard tissues of teeth on the background of endocrine disorders with the use of genetic markers are of interest, among which the most promising is the KLK-4 gene, which is the main enzyme of the stage of maturation of the tooth enamel and is responsible for replacing the protein matrix with minerals and forming the proper organization of crystals [2.3].

Key words: disturbance of the function of the thyroid gland, hyperesthesia of the hard tissues of the teeth, genotype, gene, KLK-4, polymorphism.

Відомості про авторів:

Білоклицька Галина Федорівна — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапевтичної стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 235-63-94.

Ковальова Марина Анатоліївна — аспірант кафедри терапевтичної стоматології Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Кір'яченко Світлана Петрівна — кандидат біологічних наук, біолог ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.