

**Summary**

**DEFEAT MOUTH DISEASE SJOGREN**

*Yakimenko D.O.*

We studied the nature of lesions of the oral cavity in 25 patients with Sjogren's disease. All surveyed women, average age  $54,2 \pm 1,1$  years. The diagnosis is verified by the Institute of Rheumatology criteria (2001). Clinical and laboratory researchs are conducted which included subjective and objective study of general blood and urine tests, determination of total protein and fractions, rheumatoid factor, antinuclear antibodies, antibodies Ro / SS-A and La / SS-B.

Deterioration of oral hygiene (increase index Green — Vermilion), cervical caries, partial (in 23 patients) and complete (2 patients) aedentia, an enlargementses of parotid and submandibular salivary glands were revealed. There was a decrease in the rate salivation and tears secretion content of lysozyme in saliva, the prevalence in the

microbial landscape of oral cavity Enterococcus faecalis, Enterobacter spp. and fungi of the genus Candida.

The majority of patients anemia (17 surveyed – 68 %), increased erythrocyte sedimentation rate (in 5 patients – 20 %),  $\gamma$ -globulin (in 15 patients – 60 %)were observed; content rheumatoid factor (in 9 surveyed – 36 %), antinuclear antibodies (in 15 surveyed – 60 %), antibodies Ro / SS-a and La / SS-B (in 8 patients– 32 %) were found.

Thus, Sjogren's disease is characterized by obligate lesions of oral mucosa and teeth due to an autoimmune process and requires constant monitoring rheumatologist, ophthalmologist and dentist.

**Key words:** *Sjogren's disease, oral hygiene, autoantibodies*

*Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.314.8-007-036-056.7

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНОМАЛИЙ  
ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ МУДРОСТИ**

**Желнин Е.В.**

*Харьковский национальный медицинский университет; tana\_zv@list.ru*

Проведенное исследование посвящено изучению полиморфизмов генов-кандидатов IL1 $\beta$  и TNFRSF11B и их ассоциации с затрудненным прорезыванием зубов мудрости. Носительство генотипа CC гена IL1 $\beta$  является фактором повышенного риска развития патологии, а носительство генотипа TT не отражало связи с развитием патологии. Носители генотипа Lys/Lys гена TNFRSF11B имели повышенный риск развития затрудненного прорезывания зубов мудрости, а генотипов Lys/Asp и Asp/Asp – низкую степень ассоциации с развитием данной патологии.

**Ключевые слова:** *ген интерлейкина 1 $\beta$ , ген остеопротегерина, затрудненное прорезывание зубов мудрости*

**Вступление**

Проблема развития патологических состояний, обусловленных аномалиями формирования и прорезывания зубов мудрости, остается актуальной в современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в связи с большим количеством пациентов. Значительное количество отечественных и зарубежных публикаций посвящено форми-

рованию и прорезыванию зубов мудрости, а также осложнений, вызванных затрудненным прорезыванием третьих моляров [1, 2, 3]. Возникшее по различным причинам затрудненное прорезывание нижнего зуба мудрости может, в свою очередь, вызвать целый ряд патологических процессов: перикоронарит, язвенный гингивит, стоматит, остеомиелит нижней челюсти, околочелюстную

флегмону, невралгию тройничного нерва [3, 4, 5, 6]. Из фолликула ретинированного нижнего зуба мудрости при затрудненном его прорезывании может развиваться фолликулярная киста с деструкцией альвеолярной кости и последующим переломом челюсти. Причинами нарушения прорезывания, ретенции и аномалии положения могут быть объяснены анатомическими особенностями [3, 4, 5, 7]. Авитаминозы, рахит, инфекционные заболевания, нарушение эндокринного баланса, особенно развивающиеся в юношеском возрасте и в период прорезывания зубов мудрости, способствуют возникновению условий, при которых эти зубы прорезываются с затруднениями и осложнениями [4, 5].

Процесс затрудненного прорезывания зубов сопряжен с функциональной активностью системы провоспалительных цитокинов и их индуцирующим влиянием на течение и исход воспалительной реакции. Степень функционирования системы цитокинов определяется генетическими свойствами. Определяющее значение имеет полиморфизм генов, кодирующих экспрессию рецепторов либо сигнальных регуляторов клеток моноцитарно-лимфоцитарного звена, цитокинов. В этой связи, представляется перспективным проведение молекулярно-генетического анализа иммунорегуляторных веществ, участвующих как в поддержании защитных свойств ткани дистопированных зубов, так и в иницировании остеосинтеза или резорбции альвеолярной кости.

Комплексное изучение молекулярно-генетических особенностей факторов иммунитета и маркеров костного метаболизма при затрудненном прорезывании зубов является перспективным направлением для разработки методов прогнозирования и определения дальнейшей тактики при данной патологии.

Целью исследования явилось изучение распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов иммунорегуляторных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNFRSF11B у пациентов с затрудненным прорезыванием зубов мудрости (ЗПЗ).

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 32 человека с нарушенным/затрудненным прорезыванием зубов мудрости в возрасте от 18 до 40 лет обоего пола (женщины 59 %, мужчины 41 %). Контрольную группу составили 60 человек без признаков деструктивно-воспалительных заболеваний органов ротовой полости, находившихся на профилактическом стоматологическом осмотре.

Дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из биологического материала (ротовой жидкости) с помощью реагента «ДНК-экспресс» НПФ ЛИТЕХ (Россия). Использовали диагностические тест-системы «ДНК-экспресс» T-31C гена IL-1 $\beta$  и Lys3Asp гена TNFRSF11B, производства НПФ ЛИТЕХ (Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК в реальном времени с последующей визуализацией по кривым плавления. Амплификацию проводили на амплификаторе «Rotor-Gene 6000» (Австралия).

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6. Частоту каждого из полиморфизмов определяли с помощью анализа таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$ ), различия количественных показателей между группами определяли посредством дисперсионного анализа (F-крит) с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Ассоциации аллелей и генотипов с признаками ЗПЗ оценивали с помощью отношения шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом. Степень ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов *odds ratio*, OR, по формуле:  $OR = (a \times d) / (b \times c)$ , где  $a$  — частота аллеля (генотипа) в выборке больных,  $b$  — частота аллеля (генотипа) в контрольной выборке,  $c$  — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных,  $d$  — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке [8].

## Результаты и их обсуждение

Частота генотипа CC, сопряженного с гиперпродукцией [5] провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  в группе пациентов с ЗПЗ (12,5 %) статистически достоверно ( $p =$

0,032) превышала частоту в контрольной группе (6,7 %) практически в 2 раза (рис. 1). Учитывая важную роль, которую играет IL-1 $\beta$  в индукции воспалительного процесса с активацией фагоцитирующих мононуклеаров – остеокластов с последующей резорбцией альвеолярной кости, можно предположить, что носительство полиморфного варианта CC гена IL-1 $\beta$  сопровождалось нарушением остеосинтеза с проявлением ЗПЗ.

Отмечалось статистически недостоверное уменьшение частоты генотипа TT (31,3 %) в группе с ЗПЗ в сравнении с частотой в контрольной группе (41,7 %), что свидетельствовало об уменьшении протективного влияния цитокина IL-1 $\beta$  у пациентов с аномалиями прорезывания зубов. Частоты встречаемости генотипа TC в группе пациентов с ЗПЗ и в контрольной группе имели близкие значения 56,3 % и 51,7 % соответственно (рис. 1).

Далее изучена частота полиморфизмов гена TNFRSF11B в группе пациентов с ЗПЗ и контрольной группе (рис. 2).

Частота встречаемости генотипа Lys/Lys с ЗПЗ превышала в 1,9 раза исследуемый показатель в контрольной группе, данное отличие являлось статистически значимым (рис. 2). Известно, что генотип Lys/Lys сопряжен с увеличением продукции белка OPG, связывающим RANK-лиганд, тем самым блокируя механизм активации остеокластогенеза. Результаты сравнительного анализа частоты встречаемости генотипа Lys/Asn выявили статистически достоверные отличия у пациентов с ЗПЗ и контрольной группой. По данному генотипу отмечалось снижение более чем в 2 раза количества лиц с ЗПЗ в сравнении с контролем. Можно предположить, что процесс ЗПЗ у большей половины наблюдавшихся лиц имеет генетические маркеры остеоформирования или полиморфный вариант Lys/

Lys гена TNFRSF11B.

Носительство генотипа CC (OR = 2,0, ДИ 0,465 — 8,597) является фактором повышенного риска развития патологии, а носительство генотипа TT (OR = 0,64, ДИ 0,26 — 1,58) и TC (OR = 1,2, ДИ 0,5 — 2,85) не отражали связи с НПЗ (табл. 1). Патологический генотип CC гена IL1 $\beta$  связан с активным синтезом провоспалительного цитокина, что является индуцирующим фактором костной резорбции, ретенции зубов, прогрессировании воспалительных осложнений ЗПЗ.

Таким образом, CC генотип гена IL1 $\beta$  имеет тенденцию к ассоциации с риском ЗПЗ, однако уровень статистической значимости достигнут не был ( $\chi^2 = 1,494$ ;  $p = 0,494$ ). Учитывая важную роль иммунорегулятора IL-1 $\beta$ , которую он играет в индукции воспалительного процесса, вполне допустимо предположить, что у пациентов с генотипом CC гена IL-1 $\beta$  ЗПЗ имеет агрессивное течение с развитием осложнений.

Отсутствие влияния на развитие ЗПЗ полиморфного маркера -31T > C гена IL1 $\beta$ ,

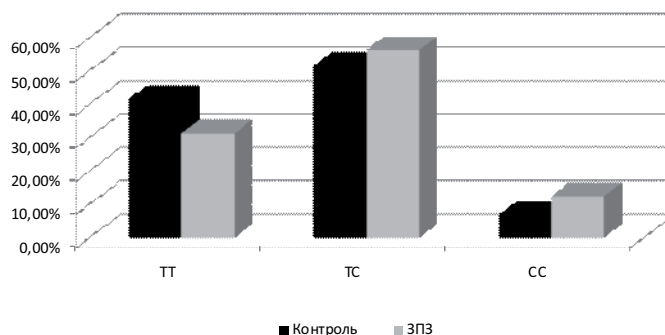


Рис. 1. Частота встречаемости полиморфизмов гена IL-1 $\beta$  среди пациентов с затрудненным прорезыванием зубов и в контрольной группе

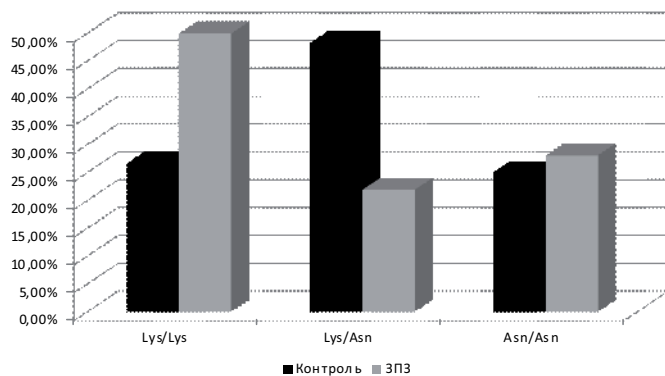


Рис. 2. Частота встречаемости полиморфизмов гена TNFRSF11B среди пациентов с затрудненным прорезыванием зубов и в контрольной группе

Таблица 1  
Распределение частот генотипов полиморфизма –31T > C гена IL1β и степень ассоциации с нарушением прорезывания зубов

Генотипы	5 группа (N = 32)		Контроль (N = 60)		OR	95 % ДИ	χ <sup>2</sup>	p (χ <sup>2</sup> )
	п	%	п	%				
ТТ	10	31,3	25	41,7	0,636	0,257 — 1,576	1,494	0,494
ТС	18	56,3	31	51,7	1,203	0,508 — 2,85		
СС	4	12,5	4	6,7	2,000	0,465 — 8,597		

Таблица 2  
Распределение частот генотипов полиморфизма Lys3Asp гена TNFRSF11B и степень ассоциации с нарушением прорезывания зубов

Генотипы	5 группа (N = 32)		Контроль (N = 60)		OR	95 % ДИ	χ <sup>2</sup>	p (χ <sup>2</sup> )
	п	%	п	%				
Lys/Lys	16	50,0	16	0,267	2,750	1,12 — 6,755	7,078	0,03
Lys/Asp	7	21,9	29	0,483	0,299	0,112 — 0,797		
Asp/Asp	9	28,1	15	0,250	1,174	0,446 — 3,088		

вероятно, связано с возможным существованием других этиологических факторов данной патологии.

Изучение степени ассоциации полиморфизма Lys3Asp гена TNFRSF11B и ЗПЗ показало, что вероятность возникновения ЗПЗ у носителей генотипа Lys/Lys (OR = 2,75, ДИ 1,12-6,755) статистически достоверна и значительно выше по сравнению с носителями иных генотипов (табл. 2).

Варианты генотипов Lys/Asp (OR = 0,299, ДИ 0,112 — 0,797) и Asp/Asp (OR = 1,174, ДИ 0,446 — 3,088) имели низкую степень ассоциации с ЗПЗ. Следовательно, регуляторный синтез остеопротегерина при ЗПЗ оказывал влияние на дифференцировку остеобластов с последующим остеосинтезом.

При выявлении ассоциации полиморфного варианта гена TNFRSF11B с развитием ЗПЗ установлено, что повышенный риск имели носители генотипа Lys/Lys, обеспечивающего функциональную генерацию остеобластов. Вероятно, связь данной патологии и остеопродуктивной функции можно рассматривать как протективный или приспособительный механизм, направленный на преодоление задержки роста и развития зубов.

Оценивая в комплексе генетические варианты и клинические признаки длительности прорезывания зубов, сочетания воспалительных явлений, можно создать прогностическую модель. Данная модель позво-

лит определить эффективную лечебно-диагностическую тактику при НПЗ.

### Выводы

Изучение распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров –31T > C гена IL1β и Lys/3Asp гена TNFRSF11B в группе у пациентов с затрудненным прорезыванием зубов муд-

рости установило:

1. Носительство генотипа СС гена IL1β является фактором повышенного риска развития патологии, а носительство генотипа ТТ не отражает связи с развитием патологии.
2. Носители генотипа Lys/Lys гена TNFRSF11B имеет повышенный риск развития затрудненного прорезывания зубов мудрости, а генотипов Lys/Asp и Asp/Asp – низкую степень ассоциации с развитием данной патологии.

### Литература

1. Малыгин Ю. М. Современная технология определения вероятности прорезывания верхних и нижних третьих моляров / Ю. М. Малыгин, Ю.А.Ахмедханов // Ортодонтический реферативный журнал. – 2004. – №3. – С. 62–65.
2. Малыгин Ю. М. Влияние отсутствия впереди стоящих зубов на прорезывание третьих моляров / Ю. М. Малыгин, Ю. А. Ахмедханов // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2004. – № 3-4. – С. 37–39.
3. Руденко А. Т. Патология прорезывания зубов мудрости. А. Т. Руденко // Л., 1971. – 79 с.
4. Стадницкая Н. П. Особенности и аномалии развития третьих моляров (диагностика, клиника, лечение) : автореф. дис. на соискание науч. степени кан. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Н. П. Стадницкая. – Москва, 2009. – 20 с.
5. Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein / Hall, S.K., Perregaux D.G, Gabel C.A, Woodworth T, Durham L.K, Huizinga T.W, Breedveld F.C,

- Seymour A.B. // *Arthritis Rheum.* – 2004, Jun. – № 50(6). – P. 1976–1983.
6. Werkmaister R. Relationship between lower wisdom tooth position and cyst development, deep abscess formation and mandibular angle fracture / R. Werkmaister, T. Fillies // *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* – 2005. – Vol. 33, №3. – P. 164–169.
  7. Сысолятин С. П. Методы прогнозирования прорезывания третьих моляров / С. П. Сысолятин, С. Н. Попов // *Здоровье и образование в XXI веке. Концепция болезней цивилизации* : VIII Международный конгресс, 14-17 ноября 2007 г. : научные труды. – М., 2007. – С. 609.
  8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва // М. : МедиаСфера, 2003. – С. 312.

#### References

1. Malygin Yu. M., Akhmedkhanov Yu. A. 2004, *Sovremennaya tekhnologiya opredeleniya veroyatnosti prorezyvaniya verkhnikh i nizhnikh tretikh molyarov, Ortodonticheskiy referativnyy zhurnal*, No 3, pp. 62–65. (in Russian).
2. Malygin Yu. M., Akhmedkhanov Yu. A. 2004, *Vliyanie otsutstviya vperedi stoyaschikh zubov na prorezyvanie tretikh molyarov, Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*, No 3-4, pp. 37–39. (in Russian).
3. Rudenko A. T. 1971, *Patologiya prorezyvaniya zubov mudrosti*, L., 1971, 79 p. (in Russian).
4. Stadnitskaya N. P. 2009, *Osobennosti i anomalii razvitiya tretikh molyarov (diagnostika, klinika, lechenie)* : avtoref. dis. na soiskanie nauch. stepeni kan. med. nauk : spec. 14.00.21 «Stomatologiya», Moskva, 20 p. (in Russian).
5. Hall S.K., Perregaux D.G., Gabel C.A., Woodworth T., Durham L.K, Huizinga T.W, Breedveld F.C, Seymour A.B. 2004, *Correlation of polymorphic variation in the promoter region of the interleukin-1 beta gene with secretion of interleukin-1 beta protein, Arthritis Rheum*, No 50(6), pp. 1976–1983.
6. Werkmaister R., Fillies T. 2005, *Relationship between lower wisdom tooth position and cyst development, deep abscess formation and mandibular angle fracture, J. Cranio-Maxillofac. Surg.*, Vol. 33, No 3, pp. 164–169.
7. Sysolyatin S.P., Popov S.N. 2007, *Metody prognozirovaniya prorezyvaniya tretikh molyarov, Zdorove i obrazovanie v XXI veke. Kontseptsiya bolezney tsivilizatsii, VIII Mezhdunarodnyy kongress, 14-17 noyabrya 2007, nauchnye trudy, M., p. 609.*
8. Rebrova O. Yu. 2003, *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA*, M. : MediaSfera, p. 312. (in Russian).

#### Резюме

### КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АНОМАЛІЙ ПРОРІЗУВАННЯ ЗУБІВ МУДРОСТІ

Желнін Є.В.

Проведене дослідження присвячене вивченню поліморфізмів генів-кандидатів IL1 $\beta$  та TNFRSF11B та їх асоціації з утрудненим прорізуванням зубів мудрості. Носійство генотипу SS гена IL1 $\beta$  є чинником підвищеного ризику розвитку патології, а носійство генотипу TT не відображало зв'язку з розвитком патології. Носії генотипу Lys/Lys гена TNFRSF11B мали підвищений ризик розвитку утрудненого прорізування зубів мудрості, а генотипів Lys/Asp і Asp/Asp – низьку ступінь асоціації з розвитком даної патології.

**Ключові слова:** ген інтерлейкіну 1 $\beta$ , ген остеопротегерину, ускладнене прорізування зубів мудрості

#### Summary

### CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF WISDOM TEETH ERUPTION ABNORMALITIES

Zhelinin Ye.V.

This study deals with the study of IL1 $\beta$  and TNFRSF11B candidate genes polymorphisms and their association with difficult wisdom teeth eruption. IL1 $\beta$  gene SS genotype is a factor of increased risk of this abnormality development and TT genotype was not found to reflect the connection with the development of the abnormality. TNFRSF11B gene Lys/Lys genotype was found to be associated with an increased risk of difficult wisdom teeth eruption and Lys/Asp and Asp/Asp genotypes were observed to have low degree of association with the development of this pathology.

**Keywords:** 1 $\beta$  interleukin gene, osteoprotegerin gen, difficult wisdom teeth eruption

*Впервые поступила в редакцию 30.04.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*