

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.314.17-002-092:612.6.05

М. С. Зяблицкая, В. Г. Атрушкевич, А. М. Мкртумян

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ПАРОДОНТИТА

Кафедра терапевтической стоматологии ФПДО МГМСУ им. А. И. Евдокимова (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1), кафедра эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова (г. Москва, ул. Дурова, д. 26, корп. 3)

Важную роль в этиопатогенезе пародонтита играют генетические факторы, детерминирующие риск развития и клиническое течение заболевания. Одним из перспективных для изучения маркеров пародонтита является полиморфизм гена витамина D. Витамин D способен оказывать влияние на патогенез пародонтита через действие на кальциевый обмен, с одной стороны, и иммунную систему с другой, это воздействие опосредованно через рецептор витамина D (VDR). Данный обзор демонстрирует возросший в последние годы интерес к влиянию полиморфизмов гена VDR на развитие хронических и агрессивных форм пародонтита в разных странах. Данные литературы по этому вопросу довольно разноречивы, что может объясняться генетической разнородностью выборок, а также различными параметрами сравнения. Необходимы дальнейшие исследования связи полиморфизмов длин фрагментов рестрикции гена VDR с риском развития различных форм пародонтита, проводимые в России.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, ген рецептора витамина D, метаболизм костной ткани

THE ROLE OF GENE POLYMORPHISMS VITAMIN D RECEPTOR IN ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ OF PERIODONTITIS

M.S. Z'ablitskaya, V.G. Atrushkevich, A.M. Mkrtumyan

Important role in etiopathogenesis of periodontitis play the genetic factors that determine the risk of the development and clinical course of the disease. One of the perspective for the study of the markers of periodontitis is a gene polymorphism of the vitamin D. Vitamin D is able to exert influence on the pathogenesis of periodontitis through the effect on calcium metabolism on the one hand and the immune system on the other, it is the effect of indirectly through the vitamin D receptor (VDR). This review demonstrates the increased in recent years the interest to the influence of gene polymorphisms BP on the development of chronic and aggressive forms of periodontitis in different countries. The data of the literature on this issue is quite erratic, which can be attributed to genetic heterogeneity of samples, as well as various parameters of comparison. Further research is needed communications polymorphisms length of restriction fragments gene BP, with the risk of development of various forms of periodontal disease, carried out in Russia.

Key words: chronic generalized periodontitis, gene vitamin D receptor, the metabolism of the bone tissue

Значение генетической предрасположенности к воспалительным заболеваниям пародонта остается актуальной и сложной проблемой пародонтологии. Пародонтит относится к так называемым мультифакториальным заболеваниям, характер наследования которых не может быть объяснен простыми менделевскими правилами, а фенотип определяется действиями факторов внешней среды [3]. Большое количество генов-кандидатов было изучено в связи с их влиянием на развитие пародонтита – это и гены интерлейкинов (IL)-1, -2, -6 [7, 12, 19] и человеческих лейкоцитарных антигенов [4], и гены, ответственные за минеральный обмен: ген 1 α -цепи коллагена 1-го типа, ген рецептора кальцитонина и др. [1]. Однако поиск генетических маркеров пародонтита продолжается. Одним из наиболее исследованных маркеров является ген рецептора витамина D (VDR).

Влияние витамина D на этиологию и патогенез пародонтита опосредовано, прежде всего его кальциемической активностью и участием в регуляции костного гомеостаза, а также его иммунотропными действиями. Витамин D, синтезируемый в коже или получаемый из пищи, увеличивает концентрацию кальция сыворотки через его действия на кишечник,

почки и костную ткань. Основная ткань-мишень для витамина D – кишечник, где он стимулирует экспрессию кальцийсвязывающего белка, что пропорционально увеличивает абсорбцию кальция. В почках он увеличивает реабсорбцию кальция. В костной ткани витамин D выполняет двоякую функцию, влияя на дифференцирование остеокластов и остеобластов через увеличение синтеза RANKL и M-КСФ и снижение синтеза OPG. Кальцитриол, таким образом, принимает участие как в процессе резорбции, так и в процессе костеобразования [2].

VDR широко представлен среди иммунных клеток, таких как антигенпрезентирующие клетки, N-киллеры, Т-клетки, В-клетки; 1,25(OH)₂D₃ обладает важными антипролиферативными, пролиферирующими и иммуномодулирующими функциями [23]. Кальцитриол активизирует деятельность естественных клеток-киллеров и увеличивает фагоцитарную активность макрофагов. Иммунные эффекты 1,25(OH)₂D₃ принципиально связаны с дендритными клетками лимфоузлов, он модулирует антигенспецифические иммунные ответы in vivo [9]. Врожденные иммунные реакции организма против инфекций слизистых оболочек тесно связаны с антибактериальными пептидами. 1,25(OH)₂D₃ индуцирует экспрессию бета-дефензина-4. Бета-дефензин обладает антимикробной активностью против микрофлоры полости рта, в том числе пародонтопатогенных штаммов, таких как

Actinobacillus actinomycetemcomitans, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida* и папилломавирус [5]. Таким образом, витамин D способен участвовать в регуляции воспалительных реакций и иммунного ответа организма, что также может оказывать влияние на риск возникновения пародонтита.

Эффекты активных метаболитов витамина D опосредованы VDR, обнаруженным в 36 типах клеток в организме человека [1].

Исследователи считают, что VDR может регулировать транскрипцию целых 500 из 20 488 генов в человеческом геноме. Большое количество VDR-регулируемых генов, несомненно, отражает причины распределения и VDR, и 25(OH)D₃-1-альфа-гидроксилазы во многих органах [6].

Ген VDR расположен в 12-й хромосоме (сегмент q13–14) и образован 60 тыс. пар нуклеотидов, в его структуру входят 11 экзонов: некодирующий 5-конец гена VDR включает экзоны 1A, 1B и 1C, в то время как его транслируемый продукт закодирован 8 дополнительными экзонами (2–9). Идентифицировано несколько полиморфизмов длины рестрикции гена VDR, выявляемых при помощи рестриктаз *Tru9I*, *TaqI*, *BsmI*, *EcoRV*, *ApaI* и *FokI*. Все они, кроме *FokI*, расположенного в экзоне 2, находятся между экзонами 8 и 9. Сайты рестриктаз *ApaI* и *BsmI* располагаются в интроне 8 (некодирующем участке) рядом с экзоном 9, следовательно, не влияют на структуру рецептора витамина D [1].

Во многих исследованиях была установлена связь полиморфизма гена VDR с такими заболеваниями, как остеопороз, сахарный диабет, уролитиаз, псориаз, почечная остеодистрофия, различные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, а также с заболеваниями пародонта.

Представляется важным установить, оказывает ли влияние полиморфизма VDR на вероятность возникновения и прогрессию пародонтита, существует ли связь с агрессивными формами, с локальным или генерализованным пародонтитом. Кроме того, принципиально важно выявить, связано ли с риском возникновения пародонтита наличие лишь определенных аллелей или целых гаплотипов.

С этой целью в последние годы было проведено немало исследований в различных странах. Однако результаты этих исследований довольно разноречивы.

В 1999 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного английскими авторами во главе с B. J. Hennig [15]. Цель исследования – выявить, существует ли корреляция между пародонтитом с ранним началом и полиморфизмом *TaqI* гена VDR. Были проанализированы полиморфизм длины фрагмента рестрикции (RFLP) для *TaqI* с помощью полимеразной цепной реакции и определения длин фрагментов рестрикции *TaqI* электрофорезом в геле, генотипы 69 пациентов с ранним началом пародонтита, включая 20 пациентов с признаками локализованной формы, и 72 человека контрольной группы без признаков заболевания.

В группе с ранним пародонтитом было 7 (35%), 5 (25%) и 8 (40%) генотипов и в контрольной группе 31 (43,1%), 36 (50%) и 5 (6,9%) генотипов для TT, Tt

и tt соответственно (где t и T представляют аллели с наличием и без *TaqI* RFLP соответственно). Анализ выявил значимые различия распределения генотипов между этими двумя группами ($p = 0,001$). Частоты аллелей составляли 47,5 и 52,5% для T и t в группе с локализованным ранним пародонтитом, 68,1 и 31,9% в контрольной группе, что демонстрирует существенную ассоциацию между распространенностью менее частотного аллеля (t) и локализованным пародонтитом с ранним началом ($p = 0,017$). Эти данные указывают, что присутствие менее частотного аллеля *TaqI* RFLP (t) в гене VDR значительно увеличивает риск развития локальных форм пародонтита с ранним началом.

В 2001 г. группа японских и китайских авторов опубликовала результаты исследования, в котором изучалась связь пародонтита взрослых и агрессивного пародонтита с полиморфизмом гена VDR (*TaqI*-полиморфизм) [26].

В Японии исследовали корреляцию пародонтита взрослых с *TaqI*-полиморфизмом. Всего в исследовании приняли участие 166 добровольцев (средний возраст 35–64 года), из них 72 с пародонтитом взрослых и 94 пациента – контрольная группа. Китайская группа включала 76 добровольцев, из них 37 больных (16–38 лет) с агрессивным пародонтитом и 39 здоровых – группы контроля. TT-генотип был связан с пародонтитом взрослых в японской группе исследования ($X^2 = 4,16$; $p = 0,041$), Tt-генотип связан с агрессивными формами в китайском исследовании ($X^2 = 5,65$; $p = 0,017$), t-аллель был также связан с агрессивными формами пародонтита АФ ($X^2 = 5,21$; $p = 0,022$). Хотя была обнаружена значимая корреляция между полиморфизмом гена VDR и пародонтитом взрослых, а также с агрессивными формами заболевания, интересно отметить, что с агрессивным пародонтитом в китайском исследовании были связаны Tt-генотип и t-аллель, в то время как с пародонтитом взрослых среди японцев был связан TT-генотип.

Известно, что полиморфизм в гене VDR может влиять как на иммунную функцию, так и на резорбцию костной ткани. Авторы исследования делают предположение, что эффекты, связанные с резорбцией кости, в значительной степени способствуют развитию агрессивных форм, тогда как его влияние на иммунную функцию – развитию пародонтита взрослых.

K. Inagaki, E. A. Krall, J. C. Fleet и соавт. в 2003 г. опубликовали результаты проведенного в Бостоне исследования, целью которого было выявить корреляцию между генотипом VDR, прогрессией пародонтита и потерей зубов [10].

Объектами исследования были 125 с медицинской точки зрения здоровых мужчин средних лет, среди которых проведены последовательные стоматологические обследования в среднем за 23-летний период. Исследования включали измерение глубины карманов, определение кровоточивости при зондировании, потери клинического прикрепления и альвеолярной костной массы по рентгенограмме. Прогрессирование заболевания пародонта было определено как процент зубов в десятилетие, в области которых увеличилась потеря альвеолярной кости более чем на 40%, и процент зубов в десятилетие, у которых по-

теря клинического прикрепления составила ≥ 5 мм. ApaI и полиморфизмы TaqI были определены в ходе полимеразной цепной реакции. Средние изменения в стоматологическом статусе были скорректированы с учетом курения, количества зубов и пародонтологического статуса.

Распределения генотипов были следующими: 41 AA, 58 Aa, 26 aa и 53 TT, 46 Tt, 26 tt. Генотип AA продемонстрировал самые высокие показатели прогрессии потери альвеолярной костной массы ($5 \pm 1\%$ против 1 ± 1 и $2 \pm 1\%$ зубов при AA-, Aa- и aa-генотипах соответственно; $p = 0,03$), клинической потери прикрепления ($37 \pm 4\%$ против 17 ± 4 и $27 \pm 6\%$ зубов; $p = 0,004$) и потери зубов ($2 \pm 0,3$ против $1 \pm 0,3$ и $1 \pm 0,4$ зуба; $p = 0,04$). Когда комбинации генотипа были исследованы, прогрессия потери альвеолярной костной ткани, клинической потери прикрепления и потери зубов была самой высокой в AATT- и AATt-генотипах.

Следовательно, полиморфизм ApaI гена VDR положительно связан с альвеолярной потерей костной массы, клинической потерей прикрепления и потерей зубов у мужчин старшего возраста.

R. B. de Brito Júnior и соавт. в 2004 г. провели исследование связи полиморфизма VDR и развития хронического пародонтита (ХП) среди жителей Бразилии [11]. В исследовании приняли участие 113 взрослых, которых разделили на 2 группы: 44 здоровых (контрольная группа) и 69 пациентов с ХП. Клиническая экспертиза включала измерение глубины карманов и величины потери прикрепления. С помощью полимеразной цепной реакции были проанализированы 2 полиморфизма в гене VDR: TaqI и BsmI.

Частоты VDR/TaqI и VDR/BsmI показали существенные различия между контрольной и клинической группами ($p < 0,05$). Tt-гаплотип был распространен в контрольной группе (43,2%), а TT-гаплотип – в основной группе (36,6%). TT-гаплотип, казалось, увеличивал восприимчивость к пародонтиту (отношение разногласий [OR] 2,19), гетерозиготный гаплотип Tt/tt был преобладающим в группе с пародонтитами (OR 4,32; $p = 0,005$).

Таким образом, авторы пришли к выводу, что TaqI- и BsmI-полиморфизмы гена VDR связаны с клинической потерей прикрепления при заболеваниях пародонта у населения Бразилии и предполагают, что генотип VDR может выступать индикатором риска для восприимчивости к ХП.

P. M. Brett и соавт. в Лондоне занимались вопросом генетической детерминированности хронических и агрессивных форм пародонтита, стремясь обнаружить специфическую взаимосвязь этих форм с различными генетическими признаками, в том числе и с полиморфизмом VDR [12].

Группы из 51 пациента с агрессивной формой пародонтита, 57 пациентов с хронической формой и 100 человек контрольной группы с неизвестным пародонтологическим статусом были включены в это исследование. Все группы состояли из европейцев и были смешанными по половому, возрастному признакам. Десять функциональных полиморфизмов в 7 генах-кандидатах были генотипированы, в качестве генов-кандидатов выбраны гены провоспалительных цито-

кинов (IL-1a, IL-1b, TNF), регулирующих цитокинов (IL-6, IL-10), гены, связанные с метаболизмом соединительной ткани (VDR). Из всех полиморфизмов гена рецептора витамина D исследовали TaqI.

VDR-полиморфизм показал статистически существенные различия в распределении аллели (T1, $p = 0,03$) и генотипа (T1, $p = 0,01$) в сравнениях хронических и контрольных групп. Tt- и tt-генотипы были более распространенными в контрольной группе по сравнению с пациентами с хронической формой [OR 2,7 (95% CI 1,4 к 5,4)].

В Китае было проведено исследование связи полиморфизмов гена VDR с предрасположенностью к ХП среди национальности Ханьшуй. Было выявлено, что частота аллеля A ApaI VDR была значительно выше среди пациентов с ХП, чем в контроле. Частоты аллеля A ApaI VDR были значительно выше у пациентов с генерализованным ХП (ХГП) тяжелой степени, чем при средней и легкой степени соответственно. Не было никакой значимой разницы в распределении генотипов или частот аллелей VDR BsmI и TaqI между пациентами с ХП и контролем [29].

K. S. Park и соавт. в 2006 г. опубликовали результаты исследований связи гена VDR и риска развития АФП [22]. Проанализирован генетический эффект кодона начала VDR, интрона и полиморфизмов экзона и их гаплотипов на развитие АФП.

Полиморфизмы стартового кодона VDR 27823C > T (rs2228570, FokI), интрон 8 60890 G > (rs154410, BsmI) и экзона 9 61968T > C (rs731236, TaqI) были определены у 93 пациентов с АФП и 143 здоровых пациентов контрольной группы.

Было установлено, что стартовый кодон VDR 27823*С/*С связан с увеличенным риском АФП [отношение разногласий (ИЛИ) 1,83, $p = 0,028$], но интрон 8, 60880 G > А- и экзон 9 61968T > С-полиморфизмы не были связаны с АФП. Следовательно, эти результаты демонстрируют, что короткий VDR (27823*С/*С) белок может влиять на восприимчивость к ГАП.

M. Naito и соавт. в 2007 г. в Японии провели анализ зависимости между гаплотипом гена VDR и ХГП среди японских мужчин [21].

В исследование были включены 97 здоровых японцев (средний возраст 45,6 года, диапазон 22–59 лет). Стоматологическое обследование проведено в ходе профилактического осмотра на рабочем месте, дополнительная информация получена с помощью анкетного опроса. Были генотипированы ApaI-, BsmI- и FokI-полиморфизмы VDR. При анализе авторы попытались учесть возраст, индекс массы тела, курение и наличие диабета, ликвидировав их влияние на конечные результаты.

Пациенты с генотипом, содержащим аллель F, имели меньшую вероятность страдать от ХГП тяжелой степени, чем люди с ff-генотипом ($p = 0,09$). Кроме того, гетерозиготы Ff имели более низкий риск ХГП тяжелой степени, чем у людей, не имеющих аллели F (OR 0,25; 95% CI 0,06–0,95). ApaI- и BsmI- полиморфизмы не имели статистически существенных различий в аллелях или генотипах между группами с наличием или без ХГП тяжелой степени.

Однако после анализа комбинаций частот генотипов для 3 полиморфизмов были идентифицированы 7

различных гаплотипов VDR: Abf (39,2%), AbF (28,4%), abF (13,4%), abf (9,3%), aBf (6,7%), Abf (2,6%) и aBF (0,5%). Эти гаплотипы объединили, сформировав 16 различных генотипов, из которых самыми распространенными были AAbbFf (20,6%), AAbbff (13,4%), AAbbFF (12,4%), AabbFf (11,3%) и Aabbff (10,3%). Abf гаплотип был шире распространен среди людей с ХГП тяжелой степени, чем среди пародонтологически здоровых людей. Кроме того, abF-гаплотип был менее распространенным среди людей с ХГП тяжелой степени, чем без него.

У Abf-гомозигот наблюдали значительно более высокую распространенность ХГП тяжелой степени, чем у других, и поправка на возраст, курение, количество зубов и распространенность диабета не изменяла эту корреляцию (OR 7,5; 95% CI 1,6–34,4; $p = 0,01$). AbF-гомозигота имела более высокую распространенность ХГП тяжелой степени, чем другие, и у abF-гаплотипа была более низкая распространенность ХГП тяжелой степени. Однако различия среди групп не были статистически достоверными.

Таким образом, M. Naito и соавт. доказали, что гаплотип VDR, состоящий из ApaI, BsmI и FokI VDR-полиморфизмов связан с распространенностью ХГП тяжелой степени среди японских мужчин. Анализ аллели гаплотипов VDR может быть полезным для предсказания риска развития пародонтита.

S. Gunes и соавт. в 2008 г. в Турции провели исследование, целью которого было установить, существует ли связь между полиморфизмом гена VDR и ХП среди турецкого населения [13]. В основную группу были включены 72 пациента с ХГП тяжелой степени, в контрольную – 102 пародонтологически здоровых человека.

В ходе исследования не было выявлено каких-либо статистически значимых различий в частотах VDR BsmI-, ApaI- и TaqI-генотипов между пациентами с ХГП и здоровыми контрольной группы. Однако исследователи отмечают, что различные гаплотипы VDR, по-видимому, имеют связь с пародонтитом. Так, обладатели гаплотипов GAGGTC и GAGTTC более подвержены пародонтитам.

Сочетание полиморфизма VDR (-1056 TaqI) с курением и его влияние на развитие и прогрессию пародонтита были изучены в Лондоне [16].

Данные получены по результатам 2 различных исследований, включающих 231 пациента со здоровым пародонтом, 224 с АФП и 79 пациентов контрольной группы с ХП. 61 пациент из группы с ХП также принял участие в обзорном исследовании продолжительностью 1 год.

В результате было выявлено, что полиморфизм VDR TaqI TT умеренно связан и с присутствием, и с прогрессией пародонтита у курильщиков, в то время как никакой корреляции не было обнаружено у людей некурящих. Авторы предполагают, что генетические факторы (полиморфизм VDR) могут взаимодействовать с курением в патогенезе пародонтита.

Группа китайских авторов в 2008 г. опубликовала результаты исследования связи полиморфизма VDR и быстро прогрессирующего пародонтита среди китайского населения [17]. Рассматривались BsmI-, TaqI-, ApaI- и FokI-полиморфизмы. Были проанализированы генотипы 51 пациента с агрессивным генерализо-

ванным пародонтитом и 53 пародонтологически здоровых лиц контрольной группы.

Распределение генотипов и аллеля FokI между этими 2 группами имело статистически значимые различия ($p = 0,043$ и $p = 0,012$ соответственно). Аллель F был связан с агрессивным пародонтитом (OR 2,02; 95% CI 1,16–3,50) у китайских пациентов. В распределении генотипов или частот аллелей BsmI, ApaI и TaqI между 2 группами не было выявлено статистически значимых различий.

Бразильские ученые исследовали связь состава поддесневой микрофлоры и генного полиморфизма TaqI VDR у взрослого населения Бразилии с ХП [8]. В исследование были включены 60 человек европейской расы: 30 человек группы контроля и 30 пациентов с ХГП. Образцы субгингивального налета были собраны из 6 участков у каждого пациента и проанализированы на 38 бактериальных разновидностях.

В группе контроля наблюдали значительно более низкое ($0,3 \cdot 10^7 \pm 0,7 \cdot 10^7$) количества микроорганизмов по сравнению с пациентами с хроническим пародонтитом ($4,5 \cdot 10^7 \pm 2,9 \cdot 10^7$). Было замечено, что генотип Tt был более распространен в группе с пародонтитами (60%), чем в контрольной группе (30%), в то время как распространенность генотипа TT составляла 23,3 и 53,3% соответственно ($p < 0,05$). Никакого различия не было найдено в составе поддесневой микрофлоры среди генотипов VDR.

C. Wang и соавт. опубликовали результаты проведенного в Китае исследования, установившего зависимость ХП тяжелой степени от полиморфизма гена VDR среди населения Китая [27].

Исследованы 107 пациентов с ХП тяжелой степени и 121 человек контрольной группы. У всех участников определены BsmI-, TaqI-, ApaI- и FokI-полиморфизмы гена VDR.

Распределение TaqI-генотипов и аллелей между этими 2 группами значительно различалось ($p = 0,019$ и $p = 0,039$ соответственно). Генотип TT и аллель T повышали предрасположенность к хроническому пародонтиту тяжелой степени (2,75; 95% доверительный интервал CI 1,17; 6,47; 2,28; 95% CI 1,02; 5,06 соответственно) среди китайского населения. В распределении частот генотипов или аллелей BsmI, ApaI или FokI между этими 2 группами не было выявлено никакого существенного различия.

Y. Tian и соавт. привели результаты анализа взаимосвязи между полиморфизмами VDR (TaqI и FokI) и АФП [24]. 93 семьи с агрессивным пародонтитом, в том числе 93 пробанда и 155 их родственников были включены в исследование. Частота аллелей T и t составила 94,6 и 5,4% соответственно в общей популяции. Ни одного генотипа TT обнаружено не было. Отцы пробандов имели большее число аллелей T, чем матери (9,8% против 1,6%; $p = 0,005$). Частота аллелей F и f составила 57,1 и 42,9% соответственно в общей популяции. Результаты family based associated test (FBAT), включая аддитивную, доминантную модель и рецессивную модель показали, что разные аллели TaqI и FokI не демонстрировали корреляции с развитием АФП ($p > 0,05$).

L. Zhang, H. X. Meng, H. S. Zhao и соавт. обследовали 90 пациентов с агрессивным течением пародонтита.

донтита, 34 пациента с ХП и 91 здорового в группе контроля. Был исследован TaqI гена VDR. Частота обнаружения генотипа Tt была выше у пациентов с агрессивным пародонтитом, чем в группе контроля (16,7% против 7,7%; $p > 0,05$). Различия между пациентами женского пола с АФП и здоровыми пациентами группы контроля (20,8% против 4,2%; $p < 0,05$) было статистически существенным, но не было найдено различия между пациентами мужского пола и контролем (10,8% против 11,6%; $p > 0,05$). Среди китайских женщин Tt генотип VDR может быть связан с АФП [28].

Связь TaqI-полиморфизма с риском развития хронических либо агрессивных форм пародонтита была изучена и итальянскими учеными. В исследование были включены 115 пациентов с ХГП, 58 – с АФП и 65 человек контрольной группы. В ходе анализа отношения разногласий выявлено, что пациенты с генотипом TT были более восприимчивы к ХП, чем люди с tt-генотипом, а пациенты с генотипом Tt – к АФП. Интересно, что доминантный аллель (TT+Tt по сравнению с tt) был связан с ХП, в то время как для агрессивного пародонтита рецессивный аллель (TT по сравнению с Tt+tt) дал самое высокое отношение разногласий [18].

В 2011 г. испанскими учеными изучена связь высоты альвеолярного гребня с плотностью кости нижней челюсти и/или полиморфизмами гена VDR. В ходе работы проанализированы 319 цифровых панорамных рентгенограмм, уровень альвеолярной кости был выражен в процентах от величины длины корней. Нижнечелюстной кортикальный индекс вычислен как мера плотности кости у 72 пациентов, выбранных произвольно, также был определен гаплотип гена VDR (BsmI). Альвеолярный уровень кости не был связан с нижнечелюстным кортикальным индексом ($p = 0,568$) или экспрессией гена VDR ($p = 0,575$). Потеря альвеолярной высоты была больше у курильщиков, чем у некурящих ($p = 0,036$), а кортикальный индекс был выше у мужчин ($p = 0,04$), в группе более старшего возраста ($p = 0,032$) и у пациентов с большим количеством зубов ($p = 0,01$). Многомерный анализ подтвердил ассоциацию между этими переменными и потерей альвеолярной костной массы. Альвеолярная потеря костной массы не показала существенного отношения с нижнечелюстной плотностью кости, оцененной на цифровых панорамных рентгенограммах или с генотипом VDR (BsmI) среди белых женщин и мужчин в возрасте менее 47 лет [20].

Данный обзор демонстрирует возросший в последние годы интерес к вопросу генетической детерминированности пародонтита и, в частности, к влиянию полиморфизма VDR на риск его возникновения и прогрессии. Однако данные, полученные в ходе описанных выше исследований, заметно различаются, что может быть объяснено генетической разнородностью выборок, а также иными параметрами

сравнения. Необходимы дальнейшие исследования связи полиморфизмов длин фрагментов рестрикции гена VDR с риском возникновения и течением различных форм пародонтита, которые проводятся в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атрушкевич В. Г., Дмитриева Л. А., Поляков А. В. и др. // Пародонтология. – 2009. – № 2 (51). – С. 14–19.
2. Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу. – М., 2003. – С. 523.
3. Гинтер Е. К. Медицинская генетика. – М., 2003. – С. 450.
4. Почтаренко В. А. // Пародонтология. – 2006. – № 1 (38). – С. 22–25.
5. Amano Y., Komiyama K., Makishima M. // J. Oral. Sci. – 2009. Vol. 51, N 1. – P. 11–20.
6. Norman A. W. // Am. J. of Clinical Nutrition. – 2008. – Vol. 88, N 2. – P. 491S–499S.
7. Berglundh T., Donati M., Hahn-Zoric M. et al. // J. Clin. Periodontol. – 2003. – Vol. 30, N 3. – P. 249–254.
8. Borges M. A., Figueiredo L. C., Brito R. B. Jr. et al. // Braz. Oral. Res. – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 203–208.
9. Chantal Mathieu // Getting It Right IBMS BoneKEy. – 2011. – Vol. 8, N 4. – P. 178–186.
10. Inagaki K., Krall E. A., Fleet J. C., Garcia R. I. // J. of Periodontol. – 2003. – Vol. 74, N 2. – P. 161–167.
11. Brito de Junior R. B., Scarel-Caminaga R. M. et al. // J. Periodontol. – 2004. – Vol. 75, N 8. – P. 1090–1095.
12. Brett P. M., Zygodian P., Griffiths G. S. et al. // J. of Dental Reseach. – 2005. – Vol. 84. – P. 1149.
13. Gunes S., Sumar A. P., Keles G. C. et al. // J. Med. Res. – 2008. – Vol. 127, N 1. – P. 58–64.
14. Feldman D., Pike J. W., Glorieux F. H. Vitamin D. San Diego, CA: Elsevier Academic Press, 2005.
15. Hennig B. J., Parkhill J. M., Chapple I. L. et al. // J. Periodontology. – 1999. – Vol. 70, N 9. – P. 1032–1038.
16. Nibali L., Parkar M., D'Aiuto F. et al. // J. Clin. Periodontol. – 2008. – Vol. 35, N 7. – P. 561–567.
17. Li S., Yang M. H., Zeng C. A. et al. // J. of Periodontal Research. – 2008. – Vol. 43, N 3. – P. 360–363.
18. Martelli F. S., Mengoni A., Martelli M. et al. // Arch. Oral. Biol. – 2011.
19. McDevitt M. J., Russell C. M., Schmid M. J., Reinhardt R. A. // J. Periodontol. – 2003. – Vol. 74, N 9. – P. 1302–1307.
20. Mesa F., Gonzalez A., Souki N. et al. // Clin. Oral. Investig. – 2011.
21. Naito M., Miyaki K., Naito T. et al. // Int. J. Med. Sci. – 2007. – Vol. 4. – P. 216–222.
22. Park K. S., Nam J. H., Choi J. // J. Clin. Periodontol. – 2006. – Vol. 33, N 8. – P. 524–528.
23. Provvedini D. M., Tsoukas C. D., Deftos L. J., Manolagas S. C. // Science. – 1983. – Vol. 221, N 4616. – P. 1181–1183.
24. Veldman C. M., Cantorna M. T., DeLuca H. F. // Arch. Biochem. Biophys. – 2000. – Vol. 374, N 2. – P. 334–338.
25. Tian Y., Xu L., Meng H. X. et al. // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2010. – Vol. 42, N 1. – P. 28–32. (Article in Chinese).
26. Trevilatto P. C., Scarel-Caminaga R. M., de Brito R. B. Jr. et al. // J. Clin. Periodontol. – 2003. – Vol. 30, N 5. – P. 438–442.
27. Tachi Y., Shimpuku H., Nosaka Y. et al. // Nucleic Acids Research Supplement. – 2001. – N 1. – P. 111–112.
28. Wang C., Zhao H., Xiao L. et al. // J. Periodontol. – 2009. – Vol. 80, N 4. – P. 603–608.
29. Zhang L., Meng H. X., Zhao H. S. et al. // Beijing Da Xue Xue Bao. – 2010. – Vol. 42, N 1. – P. 37–40.
30. Zhang J. C., Geng H. O., Ma W. B. et al. // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2005. – Vol. 40, N 1. – P. 50–53.

Поступила 30.07.12