

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В РАННЕМ ВЫЯВЛЕНИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Литыньска О.В., Кушниренко М.А., Хомык М.И.

ГВУЗ „Ивано-Франковский национальный медицинский университет”,
кафедра детской стоматологии, г. Ивано-Франковск

Ключевые слова: генетическая предрасположенность, цитогенетические и морфоденситометрические методы, стоматологические заболевания.

Резюме: описаны различные генетические методы исследования, которые используют для установления влияния наследственного фактора на развитие стоматологических болезней, в частности, клинико-генеалогический, близнецовый, дерматоглифический, ассоциаций групп крови систем АВО, резус и HLA. Анализировалась перспектива использования цитогенетического и морфоденситометрического методов исследования соматических клеток для изучения функционального состояния генома.

Исследование генетического и эпигенетического механизмов в возникновении и развитии стоматологических заболеваний позволит получить новые научные данные, которые дадут возможность дополнить и расширить имеющиеся знания в этой области, что может стать основой для разработки этиологически и патогенетически обоснованных способов лечения и профилактики стоматологических патологий.

Resume: described different genetic methods, which are used to determine the effect of genetic factors on the development of dental diseases. In particular, clinical-genealogical, twins, dermatology, associations of blood groups systems ABO, RH and HLA. Analyzed the prospect of using cytogenetic and morphogenetic method of study of somatic cells to study the functional state of the genome.

Studies on genetic and epigenetic mechanism in the emergence and development of dental diseases will allow to receive new scientific information, that will complement and expand existing expertise in this region that can become the basis for the development of etiologically and pathogenetically based methods of treatment and prevention of dental pathologies.

Актуальность. Известно, что здоровье всего организма зависит от здоровья органов полости рта. Несмотря на высокие достижения медицины, уровень стоматологических заболеваний продолжает возрастать [3]. Такие мультифакторные болезни как кариес, пародонтит или даже системная гипоплазия эмали зубов могли бы быть предотвращены при условии совершенствования профилактического звена стоматологии. Учитывая направленность современной медицины, приоритетность профилактического подхода к изучению нормы и патологии обеспечивает диагностику и лечение болезни на генном уровне с индивидуальным подходом и ориентацией на конкретного человека. Поэтому необходим поиск методов ранней диагностики, маркеров генетической отягощенности и новых способов профилактики с учетом наследственной предрасположенности [1].

Цель: изучить имеющиеся данные о применении генетических методов исследования стоматологических заболеваний.

Задачи: определить методы генетических исследований, которые могут стать основой для разработки этиологически и патогенетически обоснованных способов лечения и профилактики стоматологических заболеваний.

Материалы и методы. Проработаны литературные данные за последние 10 лет в сфере генетических и эпигенетических исследований, на основании чего

определены научные достижения в этом направлении при изучении кариеса зубов, заболеваний тканей пародонта и некариозных поражений и перспективы дальнейших исследований.

Результаты и их обсуждение. Определение типа наследования стоматологических заболеваний является чрезвычайно важным этапом в установлении возможного риска развития болезни. Информативным методом в этом направлении является клинико-генеалогический – метод родословных, основанный на прослеживании болезни или признака в семье с указанием родственных связей между членами родословной и генеалогического анализа их. При наличии родословной, включающей максимальное количество родственников, можно установить пенетрантность гена, проанализировать сцепление генов, интенсивность мутационного процесса и механизмы взаимодействия генов [4, 7]. Клинико-генеалогический метод является перспективным для изучения роли наследственности при стоматологических заболеваниях.

Для изучения генетических аспектов стоматологических заболеваний используют также близнецовый метод: изучение соотносительной роли наследственности и окружающей среды на возникновение кариеса зубов при сопоставлении конкордантности (частоты встречаемости признаков) в близнецовых парах одно- и двуйцовых близнецов. Анализ распределения признака кариесрезистентности зубов при исследовании близнецовых пар также подтвердил гипотезу о мультифакторной природе этого заболевания [7].

Еще одним методом установления предрасположенности к стоматологическим болезням является дерматоглифический (ДГ) – изучение рельефа кожи на пальцах, ладонях и подошвенных поверхностях стоп. Узоры, образованные линейными утолщениями эпидермиса, изучают на отпечатках, сделанных на бумаге после смазывания поверхности ладоней типографской краской. Параметры ДГ – генетически детерминированы, не меняются в течение жизни. Они отличаются высоким этническим и половым отличием, а также индивидуальной изменчивостью. Именно поэтому метод ДГ в выявлении генетических болезней является важным, а в последнее время все чаще применяется как прогностический маркер при изучении склонности ко многим мультифакторным болезням [7].

ДГ с успехом применялся и в стоматологии. В частности, у больных генерализованным пародонтитом (ГП) и пародонтозом с помощью этого метода была установлена значительная генетическая предрасположенность к их возникновению, особенно в отношении пародонтоза. На основе анализа 32 ДГ показателей создана математическая модель ГП и пародонтоза и определены наиболее информативные ДГ признаки: доминирующие гребневые расчёты и рисунки на пальцах рук; рисунки в межпальцевых промежутках; рисунки на гипотенаре и тенаре; окончания линий ладони А, В, С, Д; изгибистые складки ладони; угол atd. Наличие шести из них позволяют осуществлять доклиническую диагностику этих болезней [8]. Представляет интерес использования ДГ метода для доклинической диагностики кариеса и некариозных поражений зубов.

Ценные данные относительно риска наследования различных заболеваний по показателям ассоциаций групп крови систем АВ0 и резус могут получить не только

ученые, но и практические врачи. В стоматологии с помощью этого метода изучались болезни пародонта и было установлено, что генетическая предрасположенность к развитию ГП и пародонтоза подтверждается особенностями распределения антигенов групп крови систем АВ0, резус и их ассоциаций [6, 8]. Ассоциативные связи групп крови систем АВ0, Rh, HLA, Льюис, MN и В1 с кариесом зубов изучали в давних работах. Выявление зависимости возникновения кариеса, ГП и системной гипоплазии эмали зубов от групп крови систем АВ0 и резус и их ассоциаций в определенной популяции позволит, как утверждают ученые [3, 6, 9], выделить группы повышенного риска и обеспечить эффективную первичную профилактику заболеваний.

В ряде научных работ большую роль отводят цитогенетическим исследованиям – изучению хромосом в соматических клетках с помощью микроскопа. При этом исследуют функциональное состояние генов (ФСГ), что является объективным критерием для оценки степени нарушения метаболизма клеток и тяжести различных заболеваний и свидетельствует об эпигенетических механизмах их развития. Изучают следующие показатели ФСГ: индекс хроматизации (ИХ), половой хроматин (ПХ), нуклеолярный индекс (НИ) и патологические ядра (ПЯ) [5, 10].

Показатель ИХ указывает на соотношение ядер с преимуществом неконденсированного эухроматина к ядрам, содержащим большие участки конденсированного гетерохроматина. Он отражает среднюю для индивида величину экспрессивности и косвенно коррелирует с количеством дерепрессованной ДНК [5].

Чаще всего ПХ (тельца Барра) исследуют в ядрах клеток эпителия слизистой оболочки полости рта (в виде полусферического комочка гетерохроматина) и нейтрофилов (в виде барабанной палочки). У здоровых людей ПХ имеет такое среднее значение: у женщин 60-70 % соматических клеток содержат ПХ, у мужчин он отсутствует, хотя в современных популяциях может встречаться у них до 8 % случаев. Изменения показателей ПХ у женщин (уменьшение) и у мужчин (увеличение) в ядрах клеток могут свидетельствовать о тяжести заболевания [7].

При патологических процессах увеличивается также частота выявления в соматических клетках ПЯ. Установлено, что их количество меняется в течение онтогенеза у старших людей. Изменения кариолемы дополнительно усиливают конденсацию хроматина, ослабляют экспрессию генов и, возможно, замедляют выход зрелой информационной РНК в цитоплазму, обуславливая нарушения следующей трансляции и посттрансляционной модификации полипептидной цепи. Таким образом, изучение ФСГ у больных со стоматологическими болезнями в клетках буккальных эпителиоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов крови, а также корреляций между ними актуальны, особенно в нашей популяции, ведь, как известно, благодаря цитогенетическим исследованиям можно определить ФСГ на ранних стадиях заболевания и установить нарушения реализации наследственной информации еще на донозологическом уровне [10]. Показатели ФСГ изучались при ГП и пародонтозе [8], но почти не исследовались при кариесе и некариозных поражениях эмали зубов.

Выявлено, что важным компонентом ядерного аппарата являются ядрышки, которые специализируются на синтезе рибосомной РНК и меняют свою структуру и активность в зависимости от возраста и общего состояния организма. С помощью ядрышкового индекса (ЯИ) определяется количество ядер, имеющих ядрышки, по отношению ко всем изученным ядрам [8].

Еще одним важным и информативным цитогенетическим методом исследования является микроядерный (МЯ) индекс. Микроядро – это патологическая структура, образующаяся в результате неправильного деления клеток отстающих акроцентрических фрагментов, возникающих при разрыве хромосом и их отставании. МЯ-индекс – метод оценки мутагенного эффекта внешних факторов, т. е. эпигенетических механизмов. Он коррелирует с частотой хромосомных aberrаций (ХА), поэтому МЯ-тест используют при исследованиях мутационного воздействия на наследственный аппарат как скрининг-тест хромосомной нестабильности, его считают показателем стабильности генома [5, 10]. В стоматологии МЯ изучались только при протезных стоматитах [2].

Создание объективного способа доклинической диагностики риска развития мультифакторных заболеваний еще до возникновения клинической симптоматики возможно также благодаря изучению особенностей хромосомного аппарата, который отражает нарушение иммуногенетического статуса человека, генетическую нестабильность и склонность к заболеванию. Данную задачу можно решить, изучая интегральные показатели иммуногенетического статуса организма – ассоциации акроцентрических хромосом (ААХ) в сочетании с ХА. В стоматологии этот метод (метафазный анализ) впервые был применен для исследования наследственной предрасположенности к протезным стоматитам [2].

Для изучения патогенетических механизмов развития стоматологических болезней достаточно информативным является морфоденситометрический метод, который включает морфометрию и спектрометрию клеток и ядер, и в стоматологии ещё не применялся. Морфометрические показатели определяют соотношение площади ядра к площади клетки, коэффициента формы ядра к коэффициенту формы клетки. При патологических процессах показатели ядер клеток относительно самих клеток увеличиваются. Спектрометрические показатели включают интегральную, минимальную, максимальную оптические плотности и диапазон изменчивости оптической плотности хроматина. Изменения этих показателей указывают на поражение клеток [1].

Выводы: исследование генетических и эпигенетических механизмов возникновения и развития стоматологических заболеваний позволит получить новые научные данные, которые дополнят и расширят имеющиеся знания в этой области. Это может стать основой при разработке комплекса критериев наследственной предрасположенности к мультифакторным заболеваниям, в частности, кариеса, ГП, системной гипоплазии эмали зубов, а также позволит выделить группу генетически отягощенных лиц и обеспечит разработку адекватных этиологически и патогенетически обоснованных комплексных способов лечения и профилактических мероприятий на доклиническом этапе заболевания.

Література

1. Актуальные проблемы генетики в стоматологии / О.М. Захарова, Л.В. Акуленко, С.Д. Нурбаев [и др.] // Медицинская генетика. – 2003. – Т.2, №10. – С. 416.
2. Палійчук І.В. Обґрунтування комплексних методів прогнозування, діагностики, профілактики та лікування протезних стоматитів: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 „стоматологія” / І.В. Палійчук. – Івано-Франківськ, 2013. – 38 с.
3. Деньга О.В. Адаптогенні профілактика та лікування основних стоматологічних захворювань у дітей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 „стоматологія” / О.В. Деньга. – К., 2001. – 32 с.
4. Запорожан В.М. Генетичні передумови здоров'я нації / В.М. Запорожан // Журнал АМН України. – 2007. – Т.13, №3. – С. 455-463.
5. Ковальчук Л.Є. Цитохімічні аспекти функціонального стану геному та розвитку мультифакторних хвороб / Л.Є. Ковальчук // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т.9, №4. – С. 33-35.
6. Кочерга З.Р. Оцінка генетичної структури різних популяцій дитячого населення Прикарпаття за розподілом антигенів груп крові систем АВ0 і резус / З.Р. Кочерга, Л.Є. Ковальчук, Р.І. Багриновський // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Т.20, №2. – С. 64-66.
7. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов: учебник для вузов / под ред. О.О. Янушевича. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 400 с.
8. Мельничук Г.М. Генералізований пародонтит і пародонтоз: маркери спадкової схильності, патогенетичні механізми метаболічних порушень та їх комплексна корекція: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 „стоматологія” / Г.М. Мельничук. – Одеса, 2008. – 33 с.
9. Остапко Е.И. Ассоциативные связи генетических маркеров крови с кариесом зубов у детей, страдающих хроническим заболеванием органов пищеварения / Е.И. Остапко // Генетические маркеры в антропогенетике и медицине: тез. 4-го Всесоюзного симпозиума. – Хмельницкий, 1988. – С. 208-209.
10. Чернюк Н.В. Значення генотипічних і фенотипічних маркерів для визначення спадкової схильності до розвитку хронічного обструктивного захворювання легень / Н.В. Чернюк // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т.12, №3. – С. 51-55.