

## ОБОСНОВАТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОДИРОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ

**Турсунова М.Ф.,  
Ибрахимова К.А.,  
Гулмухамедов П.Б**

Актуальность. В России отмечается ежегодный неуклонный рост заболеваемости пародонтизом. Лечение этой патологии до сих пор не является достаточно эффективным, очень часто возникает необходимость в длительной терапии и нередко возникают рецидивы. Не вызывает сомнения, что одной из возможных причин указанного выступают неполные знания о патогенезе заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения, воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) выявляются у 90–95 % взрослого населения. Одним из тяжелых его заболеваний является хронический пародонтит, который носит генерализованный характер (ХГП). Продолжительное течение болезни с частым обострением и ремиссией приводит к повреждению органов зубочелюстной системы, характеризующейся разрушением костной ткани и ранним выпадением зубов. Знание этиологических аспектов и факторов риска ХГП важно для определения возможности их своевременного устранения и предотвращения ВЗП. Однако в современной медицине до сих пор отсутствует единая концепция, объясняющая этиологию и патогенетические особенности ХГП, нет стандартизированного универсального алгоритма диагностики и лечения. В настоящее время в литературе активно изучаются особенности полиморфизма генов при различных заболеваниях и патологических состояниях. Как показано в литературе, у лиц, имеющих определенные генотипы, данная патология может отличаться тяжестью течения, сочетаться с рядом соматических заболеваний и состояний. Исследование и познание тонких молекулярных механизмов данного заболевания на генетическом уровне позволит более глубоко изучить патогенез ХГП, что может помочь в пересмотре и совершенствовании патогенетических схем терапии. Одним из актуальных и недостаточно изученных аспектов данной проблемы выступает определение связи патогенеза ХГП (в частности выраженности и интенсивности воспаления тканей пародонта) с формированием полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы (АОС). Этому важному вопросу современной стоматологии и патофизиологии посвящена данная работа.

Цель работы – изучение распространенности полиморфизмов генов антиоксидантных ферментов при хроническом генерализованном пародонтите и выявление связи патогенеза данного заболевания с полиморфизмом генов антиоксидантных ферментов. Материалы исследования Работа содержит результаты клинических исследований 72 больных (28 мужчин и 44 женщины) среднетяжелым ХГП в возрасте от 30 до 50 лет, проходивших лечение в РСП г. Саранска, и 70 здоровых доноров. Давность заболевания составила от 5 до 12 лет. Пациентам с ХГП выполнялось обследование (клинико-лабораторное стоматологическое, биохимическое, рентгенологическое и функциональное) при первичном поступлении в поликлинику, а также в динамике лечения. Пациентам с ХГП назначалась традиционная противовоспалительная терапия. Местное лечение включало профессиональную гигиену ротовой полости со снятием

зубных отложений и последующим закладыванием в патологические зубодесневые карманы взвеси хлоргексидина с метрогилом. Рекомендовались ротовые ванночки на основе диоксида или димексида. Использовались лечебные повязки с противовоспалительными мазями (метрогилдента, холисал, бутадионовая, лингезин). Пациентам назначались antimicrobные (клиостом, флагил, метрогил), противовоспалительные (индометацин), антигистаминные (диазолин) препараты. Проводилась и витаминотерапия. При необходимости выполнялись кюретаж и избирательное пришлифовывание зубов. Подбор больных в группы осуществляли на основе возраста, пола, выраженности воспалительного процесса пародонта на основе клинической картины, данных лабораторных и инструментальных исследований и других критериев. Результаты терапии были оценены по динамике клинико-лабораторноинструментального состояния пациента через 5 и 10 сут.

Методы исследования Генетический анализ. Методом Woodram выделяли дезоксирибонуклеиновую кислоту из ядродержащих клеток крови человека. Полимеразно-цепная реакция с использованием TagMan-зондов комплементарной полиморфной последовательности ДНК (Синтол) использовалась для определения генотипов исследуемых аллельных вариантов генов. Методика определения продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА), выявляемого в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Активность супероксиддисмутазы (СОД) исследовали по ее способности тормозить восстановление нитросинего тетразолия до формазана. Цифровой материал обрабатывали с использованием вариационной статистики, применяя критерий t Стьюдента. Вычисляли среднюю арифметическую выборочной совокупности (M), ее ошибку (m). Устанавливали достоверность различия (p) по отношению к исходному (до лечения) значению. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группе пациентов с ХГП и группе доноров применяли критерий  $\chi^2$  (p) для таблиц сопряженности  $2 \times 2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. Силу ассоциации устанавливали в значениях показателя соотношения шансов Odds Ratio (OR). Результаты и их обсуждение Данные литературы свидетельствуют, что исследование молекулярных механизмов ХГП на генетическом уровне позволяет глубже оценить значение ряда белков, а также генов, кодирующих их, в развитии и формировании процессов воспалительного поражения пародонта, хронизации заболевания и последующем системном поражении организма. Определенные работы посвящены исследованию полиморфизма генов коллагенов, цитокинов. Авторами были определены ассоциации между тяжестью течения патологии пародонта и носительством патологических аллелей исследуемых генов. Известно, что одним из важнейших механизмов деструкции тканей, который связан с повышенной гибелью клеток вследствие некроза и апоптоза, выступают свободнорадикальные процессы (СРП). В число данных процессов входит ПОЛ. Продукты, образующиеся в результате СРП, обладают выраженным цитотоксическим действием. В качестве источников образования свободных радикалов при воспалительных процессах можно выделить активные формы кислорода (АФК), такие как гидроксильный радикал, супероксиданион радикал, перекись водорода и др. Они отличаются огромной реакционной способностью и взаимодействуют с различными биомолекулами.

Хемомодифицирующая активность, максимальная у гидроксильного радикала, выступает в качестве основной причины, определяющей цитотоксическое действие АФК и последующую гибель клеток, деструкцию ткани и развитие воспаления. Контролирует активностью СРП многокомпонентная АОС. Наиболее важными ферментами АОС являются СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза и др. Данные ферменты катализируют реакции обезвреживания и утилизации различных АФК и липоперекисей. Учитывая, что в патогенезе ХГП одну из ведущих ролей в гибели клеток и собственно повреждении тканей пародонта играют свободные радикалы и другие экзогенные и эндогенные токсины, оказывающие цитотоксическое действие, нами изучена распространенность значимых полиморфизмов генов СОД (мутация Ala16Val), каталазы (мутация 262С/Т), глутатион S-трансферазы (мутации Ile105Val и Ala114Val) у больных с ХГП и оценено их значение в развитии и прогрессировании заболевания. При анализе маркеров генов, отличающихся полиморфизмом, отмечено, что частота аллелей и генотипов в анализируемых группах соответствовала распределению Харди-Вайнберга (табл. 1). Важную роль в ингибировании процессов свободнорадикального окисления (СРО) играет марганцевая супероксиддисмутаза (Mn SOD), кодируемая геном SOD2. Данный фермент принимает участие в дисмутации супероксид анион радикала кислорода в митохондриях и может вовлекаться в патогенез многих онкологических, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и ряда других заболеваний. Замена (С47Т) в гене SOD2 является наиболее значимой мутацией, которая снижает активность фермента и повышает повреждаемость тканей при СРО. Для больных с ХГП также характерна большая степень гетерозиготности. Формирование патологического фенотипа при ХГП ассоциировано с наличием мутантного аллеля С гена SOD2. В литературных источниках показано, что каталаза является одним из главных ферментов АОС, участвующих в разложении пероксида водорода. Изменения активности каталазы могут быть связаны с диабетом, ишемической болезнью сердца, астмой и другими заболеваниями. Мутация (-262 С/Т) в гене каталазы (CAT) является наиболее значимой и влияет на экспрессивную активность гена В табл. 1 приведены данные, демонстрирующие частоту встречаемости аллелей и генотипов с наличием полиморфизма -262 С/Т гена каталазы в группах здоровых людей и больных ХГП. Из табл. 1 видно, что у больных ХГП преобладает гетерозиготный генотип (GA). Исследования показали, что в формировании патологического фенотипа при ХГП мутантный аллель С гена каталазы не принимает участия. Ген GSTP1 кодирует р1-глутатион S-трансферазу, участвующую в детоксикации канцерогенов, липидов, продуктов свободнорадикальных реакций. Полиморфизмы Ile105Val (313A>G) и 341C>T гена GSTP1 сопряжены с продукцией данного фермента, имеющего пониженную активность. Полученные в ходе наших исследований результаты о частотах распространенности полиморфизмов гена GSTP1 демонстрируют относительно низкую частоту встречаемости полиморфизма Ile105Val (313A>G) и достоверно более значимое возрастание частот встречаемости полиморфизма Ala114Val 341C>T в группах обследуемых, показывая возможное участие полиморфизма Ala114Val 341C>T в патогенезе ХГП, а также наличие внутривнутрипопуляционных особенностей. С учетом полученных результатов по полиморфизму генов антиоксидантных ферментов и интенсивности ПОЛ плазмы крови выделены группы пациентов ХГП с наличием и без

наличия полиморфизма С47Т гена SOD2. В анализируемой группе доноров частота выявления аллеля С составляла 66 %, аллеля Т – 34 %, в группе пациентов с ХГП – 56 и 44 % соответственно. В группе контроля выявлено 23,21 % гомозигот по патологическому аллелю Т, в группе больных ХГП – 25,0 % соответственно. Следует отметить, что в группе больных ХГП наблюдается существенный рост патологического аллеля вследствие его гетерозиготного состояния. При анализе частот распределения аллелей гена SOD2 выявлено, что у 18 человек, больных ХГП, в геноме не содержится патологический аллель Т. Пациентов основной группы, у которых аллель Т находится в гомозиготном состоянии, выявлено 18 человек, в гетерозиготном состоянии – 12 человек. У пациентов ХГП с генотипом СС содержание МДА превышало норму на 48,44 % ( $p < 0,05$ ), а активность СОД была снижена на 32,4 % ( $p < 0,05$ ). Присутствие патологического аллеля С47Т в крови больных ХГП, имеющих СТ и ТТ генотипы, уровень МДА последовательно увеличивался и составлял 59,13 и 83,11 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом активность СОД снижалась более значительно – на 46,9 и 57,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Через 5 сут после начала традиционной терапии ХГП у пациентов с генотипом СС содержание МДА в плазме крови сохранялось повышенным на 42,4 % ( $p < 0,05$ ), а через 10 сут – только на 37,4 % ( $p < 0,05$ ). Активность СОД была достоверно ниже нормы. В то же время у больных, имеющих генотипы СТ и ТТ, содержание МДА в плазме крови сохранялось на более высоком уровне продолжительное время, а активность СОД была снижена более существенно. Указанные факты подтверждают важную роль процессов ПОЛ в патогенезе ХГП. Наличие у больных полиморфизма С47Т в гене SOD2 определяет высокую степень мембранодеструкции тканей пародонта. Больные ХГП, являющиеся носителями патологического аллеля С47Т гена СОД, нуждаются в более эффективной комбинированной терапии. В группе пациентов с генотипом СС тканям пародонта свойственна относительно высокая толерантность к липопероксидации, выраженная в меньшей степени дестабилизация их мембран и более легкая форма заболевания. Распределение больных ХГП на две группы с учетом наличия или отсутствия в гене SOD2 патологического аллеля С47Т и, следовательно, наличия или отсутствия предрасположенности на генетическом уровне к ПОЛ, отражает патогенетические особенности течения заболевания.

**Заключение.** Таким образом, при ХГП усиливаются СРП, диагностируемые по интенсификации процессов ПОЛ и понижается активность СОД в крови. Анализ полученных результатов позволяет констатировать важную роль свободнорадикального механизма в реализации патогенеза ХГП. Данный механизм определяет повышенный риск повреждения мембран клеток, развития генерализованных деструктивных процессов, сопровождающихся гибелью клеток. Проведенные исследования являются основанием для определения важности оценки генетической составляющей, характеризующей наличие полиморфизмов в генах различных ферментов, определяющих эффективность АОС в организме пациентов. Исследованиями отмечено, что риск развития ХГП увеличивается в случае присутствия в геномах популяции людей мутаций генов и, в частности, в гене SOD2. В геномах пациентов с ХГП обнаружена высокая частота встречаемости патологических аллелей генов СОД и глутатион S-трансферазы. Риск развития ХГП ассоциирован в первую

очередь с наличием мутации Ala16Val гена СОД и Ala114Val гена глутатион S-трансферазы. Изменение на генетическом уровне активности ферментов, принимающих участие в активном обезвреживании и элиминации генотоксикантов, включая АФК и липоперекиси, является важнейшим фактором риска, определяющим повреждение различных ключевых биомолекул, таких как белки, нуклеиновые кислоты, липиды и степень мембранодеструкции в целом, что приводит к повреждению клеток и нарушению их функций при ХГП. Генетическая составляющая патогенеза ХГП может быть определена изменением активности антиоксидантных ферментов и формированием патологического пародонтогенного фенотипа.

### References:

1. Цепов, Л. М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л. М. Цепов. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 192 с.
2. Гажва, С. И. Распространенность и интенсивность воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / С. И. Гажва, Р. С. Гулуев // Обозрение. Стоматология. – 2012. – № 1. – С. 13–14.
3. Gupta, A. The research frontier in periodontics / A. Gupta, V. Govila, A. Saini Proteomics // J. Oral Biol. Craniofac. Res. – 2015. – Vol. 5, iss 1. – P. 46–52.
4. Seo, J. Y. Epigenetics: general characteristics and implications for oral health / J. Y. Seo, Y. J. Park, Y. A. Yi // Restor. Dent. Endod. – 2015. – Vol. 40 (1). – P. 14–22.
5. Грудянов, А. И. Агрессивные формы пародонтита / А. И. Грудянов, И. В. Безрукова. – М., 2002. – 126 с.
6. Лукиных, Л. М. Значение консервативной терапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л. М. Л.
7. Иноятлов А. Ш. и др. Тиш қатори ва окклюзион тексликдаги ўзгаришлар ҳамда уларнинг чакка-пастки жағ бўғимига таъсири //Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. – 2022. – Т. 1. – №. 2. – С. 40-47.
8. Саломович Ш. С. THE INFLUENCE OF REMOVABLE DENTURES ON THE ORAL CAVITY MICROFLORA //Ёш олимлар кунлари тиббиётнинг долзарб масалалари: III. – 2014. – Т. 1. – С. 102.
9. Сафаров М. и др. Влияние несъемных зубных протезов различной конструкции на микробиологические и иммунологические показатели полости рта //Stomatologiya. – 2014. – Т. 1. – №. 1 (55). – С. 18-23.
11. Salomovich S. S. CHOP ETTIRILGAN MAQOLALARIGA IQTIBOS KELTIRILISHI //Journal of new century innovations. – 2022. – Т. 18. – №. 3. – С. 255-276.
12. Дадабаева М. У., Нормуродова Р. З. Клинико-функциональные изменения слизистой оболочки протезного ложа до и после протезирования у больных сахарным диабетом 2 типа //Medicus. – 2017. – №. 2. – С. 57-58.

13. Махмудов, М. Б., et al. "ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ПРОТЕЗДАН ОЛДИН ВА КЕЙИН ПРОТЕЗ ЎРНИНИНГ ШИЛИҚ ҚАВАТИДАГИ КЛИНИК ВА ФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШИ." *INTERDISCIPLINE INNOVATION AND SCIENTIFIC RESEARCH CONFERENCE*. Vol. 1. No. 4. 2022.
14. Sharipov S. et al. TISH ATROFI TO'QIMA KASALLIKLARIGA CHEKUVCHILARNING ТАМАКИНИ ҚІЗДІРІШ VOSITALARIDAN FOYDALANIB ТАМАКИНИ ІSTEMOL QILISHDAGI TA'SIRI //FORMATION OF PSYCHOLOGY AND PEDAGOGY AS INTERDISCIPLINARY SCIENCES. – 2022. – Т. 2. – №. 14. – С. 144-156.
15. Салимов О. Р. и др. ПРОТЕЗИРОВАНИЯ СЪЕМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА //Scientific Impulse. – 2022. – Т. 1. – №. 5. – С. 1507-1514.
16. Salomovich S. S. PERIODONTAL TO'QIMA KASALLIKLARIGA CHEKUVCHILARNING ТАМАКИНИ ҚІЗДІРІШ VOSITALARIDAN FOYDALANGAN HOLATIDAGI O'ZGARISHLARI //Journal of new century innovations. – 2022. – Т. 16. – №. 3. – С. 150-155.
17. Гульмухамедов П., Хабилов Н., Бобоев К. Необходимость генетических исследований в стоматологии //Stomatologiya. – 2017. – Т. 1. – №. 3 (68). – С. 91-94.
19. Каримов Х. Я., Бобоев К. Т., Гулмухамедов П. Б. СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В УЗБЕКИСТАНЕ //МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА 2017. – 2017. – С. 50-51.
20. Гаффаров С.А., Сафаров М.Т., Шарипов С, С. [Қаннын интегральді керсеткіштеріне алынбайтын кепірлі протездердің эсер етуі](#) //Материал Международного Конгресса стоматологов 14-16 мая, 2014 года, г. Алматы. – 2014/5. – Т. 3. – №. 2. – С. 86-89.
21. Нормуродова Р., Сафаров М., Дадабаева М. Ортопедическое лечение на дентальных имплантатах у пациента с сахарным диабетом 2 типа //Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии 4. – 2021. – Т. 1. – №. 02. – С. 120-122.
22. Нормуродова Р. и др. ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ПРОТЕЗНОГО ЛОЖА ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА //Медицина и инновации. – 2021. – Т. 1. – №. 4. – С. 373-377.
23. Нормуродова Р. З. и др. ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА //ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ В XXI ВЕКЕ. – 2021. – С. 271-281.
24. Нормуродова Р. З. и др. ОБОСНОВАНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА //ББК. – 2021. – Т. 72. – С. 358.
25. Ирсалиев Х. И., Нигматов Р. Н., Хабилов Н. Л. Ортопедик стоматология //Тошкент: ИLM/ЗИЮ, 2011.–304 б. – 2006.
26. Клемин В. А. Диагностическая модель челюсти. – МЕДпресс-информ, 2006.

27. Клёмин В. А. Диагностическая модель челюсти //М.: МЕДпресс-информ. – 2006. 28. Клёмин В. и др. Условно-съёмные зубные протезы //Stomatologiya. – 2016. – Т. 1. – №. 2-3 (63-64). – С. 43-49.
28. Клёмин В. и др. Условно-съёмные зубные протезы //Stomatologiya. – 2016. – Т. 1. – №. 2-3 (63-64). – С. 43-49.
29. Клёмин В. и др. Условно-несъёмные зубные протезы //Stomatologiya. – 2016. – Т. 1. – №. 2-3 (63-64). – С. 36-42.
30. Клёмин В. А., Жданов В. Е. Ортопедическая стоматология //ВСК Медицина. – 2010
31. Шабанов В. Н. и др. Эстетические аспекты восстановительной стоматологии //Элиста: ЗаОР НПП " Джаттар".-2010.-93 с. – 2010.
32. Шарипов С. С., Саидов А. А., Гаффаров С. А. Кимёвий бўёқларнинг ишчилари оғиз бўшлиғига салбий таъсири тажрибада асослаш ва даволашнинг самарали усуллари //Ўзбекистон Врачлар Ассоциацияси Бюллетени. – 2014. – Т. 2. – №. 2. – С. 50-53.
33. Хусанбаева Ф.А., Ризаев Ж.А., Олимжонова Ф.Ж. Заболевания пародонта при коморбидном фоне хронической болезни почек//Stomatologiya.-2022.-С.6-9.
34. Gaffarov S., Sharipov S. ANALYSIS OF MACRO AND MICROELEMENTS IN TEETH, SALIVA, AND BLOOD OF WORKERS IN FERGANA CHEMICAL PLANT OF FURAN COMPOUNDS //European Medical, Health and Pharmaceutical Journal. – 2014. – Т. 7. – №. 2.
35. Муродова М. К. и др. ASPECTS OF OPTIMIZATION OF ORTHOPEDIC DENTAL CARE FOR PREGNANT WOMEN IN THE CITY OF TASHKENT //УЗБЕКСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. – 2021. – №. SPECIAL 2.