

Коленко Ю. Г., Зелінська Н. А., Ткач О. Б.

Погляд на місце та роль генетичних систем крові в етіопатогенезі карієсу зубів

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Актуальність. Карієс зубів залишається одним із розповсюджених захворювань людей та поступається лише серцево-судинним захворюванням. Це зумовлено відсутністю чіткого уявлення про етіопатогенетичні причинно-наслідкові зв'язки.

Мета: визначити місце компетентності генетичних маркерів біологічних субстанцій крові та слини в етіопатогенезі карієсної хвороби.

Матеріали та методи. Вивчення групспецифічних факторів крові як можливих генетичних маркерів карієсу зубів вивчена у 916 людей. Визначення генетичних маркерів крові та слини проводилось в реакції гемаглютинації.

Результати дослідження. Було встановлено, що ризик виникнення карієсу зубів достатньо високий при $B_0(III)$ носійстві. Встановлено, що присутність антигену B у слині можна вважати фактором ризику. Нами був встановлений корелятивний зв'язок карієсу зубів та присутність в слині антигенів системи *Lewis*. В цілому до «критичних» віднесені наступні генофенотипи: $Le^{(a-b+)P_1^+}$, $Le^{(a-b-)P_1^+}$, $Le^{(a-b+)M}$, $Rh^+(D)M$, MP_1^+ , MP_1^+ , $Rh^+P_1^+$, $Rh^-P_1^+$. До протективних комбінацій еритроцитарних антигенів ми віднесли фенотипи $Le^{(a+b-)}$, $Le^{(a-b+)P_1^-}$, $Le^{(a-b-)P_1^-}$, $Le^{(a+b-)Rh^+}$, $Le^{(a-b-)MN}$, $Le^{(a-b-)N}$, Rh^+MN , P_1^-MN , $Rh^+P_1^-$, $Le^{(a-b+)N}$, P_1^-N , які у хворих карієсом зубів зустрічалися у 2–4 рази рідше.

Висновки. Були встановлені генофенотипи та їх асоціації, сприятливі, протидійні та не впливові на розвиток карієсної хвороби. Отримані дані дають змогу науково сформулювати групи ризику для отримання особливого лікувального та профілактичного підходу до різних категорій людей. Отримані результати дали можливість зрозуміти по іншому виникнення та розвиток карієсної хвороби та побачити важливе значення імуногенетичних досліджень у карієсології.

Ключові слова: карієс, фактори ризику, генофенотип, генетичні маркери, кров, слина.

Актуальність

Карієс зубів залишається одним з розповсюджених захворювань людей, та поступається лише серцево-судинним захворюванням. Це зумовлено відсутністю чіткого уявлення про етіопатогенетичні причинно-наслідкові зв'язки. Ця обставина не дає можливості отримати адекватні методи лікування та профілактики карієсної хвороби [1]. Але слід зазначити, що в деяких розвинутих країнах західної Європи та Америки є ознаки не тільки стабілізації поширення цього захворювання, але й проглядається тенденція до зниження розповсюдженості цього захворювання [2]. Наукова спільнота багато уваги приділяє саме розумінню причин та особливостям розвитку карієсної хвороби, спираючись на фундаментальні науки. Більшість робіт присвячені вивченню мікробного фактора в розвитку цього захворювання [8, 14]. Багато досліджень присвячені вивченню ролі та місця біохімічних особливостей крові та слини, не залишаються поза увагою особливості харчування, велика кількість робіт присвячена вивченню імунологічних особливостей організму в цілому та місцевому імуні-

тету зокрема [10]. Останнім часом з'являється все більше робіт, котрі вказують на одну із головних причин розвитку захворювання, маючи на увазі генетичні особливості у хворих на карієс зубів [7]. Слід зазначити, що найбільше уваги в останній час приділяють імуногенетичним дослідженням [3, 13].

З погляду більшості наукової спільноти імуногенетичні методи можуть бути тим джерелом, який дозволить зрозуміти, як виникає та розвивається цей патологічний процес [6, 15]. Вважаємо, що такий підхід до вивчення проблеми карієсної хвороби цілком зрозумілий і сучасний.

Більшість дослідників розуміють, що імуногенетичні особливості організму формують відповідь на мікробні подразники, інші ендо- та екзогенні виклики, визначають особливу структуру емалі зуба, на підґрунті якої виникає захворювання [4, 5]. Але треба відмітити, що визначаючи пріоритет в імуногенетичних дослідженнях, більшість робіт присвячені вивченню ролі таких генетичних систем крові, як система *ABO(H)* [9].

У той час як вивчення інших систем біологічних речовин залишились поза увагою наукової спільноти [11, 16]. На наш погляд це є помилкою.

Групоспецифічні фактори крові системи ABO при карієсі зубів

Група крові	Кількість обстежених	З них			
		здорові		хворі карієсом зубів	
		абс. число	%	абс. число	%
O(I)	352	24	50,0	328	37,7
A(II)	352	16	33,2	336	38,7
B(III)	152	4	8,4	148	17,2
ABO	60	4	8,4	56	6,4

Не дивлячись на те, що система ABO(H) і HLA належать до головного локусу гістосумісності, інші системи є дуже важливими до розуміння імуногенетичних особливостей в етіопатогенезі каріозної хвороби [12, 17]. Спираючись тільки на значення системи ABO(H) неможливо зрозуміти те підґрунтя, на котрому розвивається карієс зубів, у зв'язку з цим, **метою нашого дослідження** було визначити місце компетентності генетичних маркерів біологічних субстанцій крові та слини в етіопатогенезі каріозної хвороби.

Для досягнення мети нами були поставлені наступні завдання:

1. Встановити місце та роль групоспецифічних факторів системи ABO(H).

2. Вивчити значення еритроцитарних антигенів системи MN, Lewis, P_r, MN.

Наша увага до вивчення системи Lewis була зумовлена тісним зв'язком факторів Lewis з антигенами ABO, які дозволяють подивитись на них, як можливих учасників розвитку карієсу зубів.

Вивчення еритроцитарної системи P_r, розташованої на 6-й хромосомі, поряд з головним локусом гістосумісності системи HLA та геном імунореактивності. Таке розташування генів може зумовлювати специфіку будови тканин, зокрема твердих тканин зуба та асоціюватися зі зміненою імунореактивністю.

Матеріал та методи дослідження

Вивчення групоспецифічних факторів крові як можливих генетичних маркерів карієсу зубів вивчена у 916 людей.

Репрезентативність матеріалу встановлена у порівняльній групі з 227 донорів крові. Для того, щоб відокремити вплив статі, віку, місця проживання, особливостей харчування всі люди були молодого віку 19–24 років чоловічої статі, які навчалися у військовому закладі.

Визначення генетичних маркерів крові та слини проводилось в реакції гемаглютинації. Були застосовані кролячі рідкі адсорбовані сироватки анти-M, анти-N, козячі рідкі адсорбовані сироватки анти-P,

козячі рідкі адсорбовані сироватки анти-Le^a та анти-Le^b, гемаглютинуючі ізосироватки α, β та ізоімунні антирезусні сироватки анти-D груп O_{αβ}(I), A_β(II), B_α(III) та AB_o(IV).

Відносний ступінь ризику захворювання залежно від присутності того чи іншого маркера крові та слини розраховувалися за формулою:

$$x = \frac{p^b(1-p^k)}{p^k(1-p^b)},$$

де x – відносний ступінь ризику захворювання,

p^b – частота антигену серед хворих,

p^k – частота антигену серед здорових (контроль).

Показник ступеня ризику більше ніж 1 свідчив про позитивний асоціативний зв'язок з захворюваннями. При відносному показнику ступеня ризику менше ніж 1 вважали про негативний результат.

Результати дослідження

Було встановлено, що ризик виникнення карієсу зубів достатньо високий при B_α(III) носійстві. Так, серед хворих на каріозну хворобу цей групоспецифічний фактор виявлявся у 2 рази частіше, ніж у здорових людей. B_α(III) група асоціювалася з невеликою кількістю хворих з гострим перебігом каріозного процесу (табл. 1).

A_β(II) часто асоціювалася з гострим перебігом патологічного процесу у твердих тканинах зуба, при цьому була тенденція до залучення в патологічний процес пульпи зуба та тканин періодонта. Тобто в цій групі карієс зубів швидко супроводжувався ускладненнями.

AB група нерідко асоціювалася не тільки з мінімальним ризиком захворювання, але й більш сприятливим перебігом.

Вважаємо, що така специфіка відображає, що ABO система має спільні специфічні особливості властиві мікроорганізмам та факторам крові. Це можна пояснити тим, що більш ніж половина грам-негативних бактерій каріозних порожнин мають окремі чи в комбінації з антигенами A, B та H(O) споріднені специфічності з групами крові людини.

Таблиця 2

Показники відносного ризику розвитку карієсу зубів залежно від фенотипічної належності АВО

Еритроцитарні антигени	Частота виділення еритроцитарних антигенів, %		Відносний ризик розвитку карієсу зубів
	хворі карієсом зубів (868 осіб)	здорові особи (48 осіб)	
O(I)	37,6	50,7	0,6
A(II)	38,7	33,2	1,3
B(III)	17,2	8,4	2,8
ABO	6,4	8,4	0,83

Таблиця 3

Показники відносного ризику розвитку карієсу зубів залежно від наявності «протективних» фенотипів еритроцитарних антигенів

Еритроцитарна група, фенотип	Частота виділення еритроцитарних груп, %		Показник відносного ризику
	хворі карієсом зубів	здорові особи	
P_1^-	22,2	37,9	0,47
N	22,2	20,6	0,48
MN	42,6	58,6	0,53
$Rh^+(D)$	85,1	96,5	0,23
$Le^{(a+b-)}$	13,0	24,2	0,49

Таблиця 4

Показники відносного ризику розвитку карієсу зубів залежно від наявності «протективних» фенотипів еритроцитарних антигенів

Еритроцитарна група, фенотип	Частота виділення еритроцитарних груп, %		Показник відносного ризику
	хворі карієсом зубів	здорові особи	
P_1^+	77,8	62,06	2,13
M	46,2	20,6	3,30
Rh^-	14,9	6,5	4,99
$Le^{(a-b+)}$	77,7	65,5	1,83

Таблиця 5

Групоспецифічні фактори крові при різному перебігу карієсу

Група крові системи АВО	Кількість обстежених	Кількість хворих карієсом	Гострий перебіг		Ускладнений карієс		Локалізований карієс	
			абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
O(I)	328	37,7	236	42,7	16	20,0	72	30,5
A(II)	336	38,7	212	38,4	36	45,0	52	22,0
B(III)	148	17,2	80	14,6	24	30,0	96	40,7
ABO	56	6,4	24	4,3	4	5,0	16	6,79

Можливо припустити й інший механізм розвитку асоціативних зв'язків групоспецифічних факторів крові АВО та карієсу зубів (наприклад, структура твердих тканин) (табл. 2, 5).

Встановлено, що присутність антигену В у слині можливо вважати фактором ризику.

Нами був встановлений корелятивний зв'язок карієсу зубів та присутність в слині антигенів системи Lewis. Було показано, що присутність фенотипів $Le^{(a-b+)}$ та $Le^{(a+b-)}$ є негативним показником і спричиняє високу ймовірність

захворювання у людей з категорії «видільники». У «невидільників» не благодійним був фенотип $Le^{(a+b+)}$.

Нами були встановлені генофенотипові комбінації – «критичні», «рівновісні» та «протективні», які впливають на частоту карієсу зубів та відносний ризик цього захворювання.

До критичних фенотипів відноситься анти- P_1^+ , M , Rh^- , $Le^{(a-b+)}$. Вони частіше супроводжували карієс зубів. Ризик захворювання відповідав 3,3, 4,99 та 1,83 (табл. 3).

До «протективних» антигенів, які зумовлюють стійкість до карієсу зубів, були відносні фенотипи $P_1^-, N, MN, Rh(D), Le^{(a+b-)}$, що частіше зустрічалися у здорових людей.

Для рівновісних фенотипів відноситься фенотип $Le^{(a-b-)}$, який зустрічався однаково часто, як у хворих, так і у здорових людей (табл. 4).

В цілому до «критичних» віднесені наступні генофенотипи: $Le^{(a-b+)}P_1^+, Le^{(a-b-)}P_1^+, Le^{(a-b+)}M, Rh^+(D)M, MP_1^+, MP_1^-, Rh^+P_1^+, Rh^-P_1^+$.

Так, при $Le^{(a-b+)}$ відносний ризик захворювання становив 5,28, а при $Rh^-P_1^+$ — 4,14.

До протективних комбінацій еритроцитарних антигенів ми віднесли фенотипи $Le^{(a+b-)}, Le^{(a-b+)}P_1^-, Le^{(a-b-)}P_1^-, Le^{(a+b-)}Rh^+, Le^{(a+b-)}MN, Le^{(a-b-)}N, Rh^+MN,$

$P_1^-MN, Rh^+P_1^-, Le^{(a-b+)}N, P_1^-N$, які у хворих карієсом зубів зустрічалися у 2–4 рази рідше.

Висновки

1. Були встановлені генофенотипи та їхні асоціації, сприятливі, протидійні та не впливові на розвиток каріозної хвороби.

2. Отриманні дані дають змогу науково сформулювати групи ризику для отримання особливого лікувального та профілактичного підходу до різних категорій людей.

3. Отримані дані дали можливість зрозуміти по іншому виникнення та розвиток каріозної хвороби та побачити важливе значення імуногенетичних досліджень у карієсології.

ПОСИЛАННЯ

1. Abbasoğlu Z, Tanboğal, Küchler EC, et al. Early childhood caries is associated with genetic variants in enamel formation and immune response genes. *Caries Res* 2015; 49(01):70–77. DOI: <https://doi.org/10.1159/000362825>
2. Alotaibi RN, Howe BJ, Chernus JM, Mukhopadhyay N, Sanchez C, Deleyiannis FWB, et al. Genome-Wide Association Study (GWAS) of dental caries in diverse populations. *BMC Oral Health*. (2021) 21(1):1–11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01670-5>
3. Cavallari T, Arima LY, Ferrasa A, et al. Dental caries: Genetic and protein interactions. *Arch Oral Biol* 2019; 108: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.104522>
4. Doetzer AD, Brancher JA, Pecharki GD, et al. Lactotransferrin gene polymorphism associated with caries experience. *Caries Res* 2015; 49(04):370–377 DOI: <https://doi.org/10.1159/000366211>
5. Eckert S, Feingold E, Cooper M, et al. Variants on chromosome 4q21 near PKD2 and SIBLINGs are associated with dental caries. *J Hum Genet* 2017; 62(04):491–496. DOI: <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.161>
6. Gambhir R, Kapoor V, Setia S. Immunology in prevention of dental caries. *Universal Res J Dent*. 2012; 2(2):58. DOI: <https://doi.org/10.4103/2249-9725.114218>.
7. Gulenko OV, Udina IG. Genetic predisposition to dental caries in children with congenital central nervous system development. *Natural and Technical Sciences* 2016; (08):78–83
8. Lemos JA, Palmer SR, Zeng L, Wen ZT, Kajfasz JK, Freires IA, et al. The Biology of Streptococcus mutans. *Microbiol Spectr*. 2019; 7(1). DOI: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.gpp3-0051-2018>.
9. Opal S, Garg S, Jain J, Walia. Genetic factors affecting dental caries risk. *Aust Dent J* 2015; 60(01):2–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/adj.12262>.
10. Peterson SN, Meissner T, Su AI, et al. Functional expression of dental plaque microbiota. *Front Cell Infect Microbiol* 2014; 4(04): 108. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00108>.
11. Riley BT, Ilyichova O, Costa MGS, et al. Direct and indirect mechanisms of KLK4 inhibition revealed by structure and dynamics. *Sci Rep* 2016;6:35385 DOI: <https://doi.org/10.1038/srep35385>.
12. Stanley BOC, Feingold E, Cooper M, et al. Genetic association of MPPED2 and ACTN2 with dental caries. *J Dent Res* 2014;93(07): 626–632 DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034514534688>.
13. Swetha P. Immunology of Dental Caries: A Review. *Int J Curr Adv Res*. 2018;7(6):13117–23. DOI: <https://doi.org/10.24327/ijcar.2018.13123.2326>
14. Tanner AC, Kressirer CA, Faller LL. Understanding caries from the oral microbiome perspective. *J Calif Dent Assoc* 2016;44(07): 437–446. PMID 27514155
15. Udina IG, Gulenko OV. Molecular-genetic mechanisms of caries development. *Russ J Genet* 2018;54(04):415–422. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795418040154>
16. Vieira AR, Modesto A, Marazita ML. Caries: review of human genetics research. *Caries Res* 2014;48(05):491–506. DOI: <https://doi.org/10.1159/000358333>.
17. Wang X, Shaffer JR, Weyant RJ, et al. Genes and their effects on dental caries may differ between primary and permanent dentitions. *Caries Res* 2010;44(03):277–284. DOI: <https://doi.org/10.1159/000314676>

A view on the place and role of blood genetic systems in the etiopathogenesis of caries

Kolenko Y., Zelinska N, Tkach O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relevance. Dental caries remains one of the most common diseases in humans, and is second only to cardiovascular diseases. This is due to the lack of a clear understanding of the etiopathogenetic cause and effect relationships.

Objective: to determine the place of competence of genetic markers of biological substances of blood and saliva in the etiopathogenesis of caries.

Materials and methods. The study of group-specific blood factors as possible genetic markers of dental caries was carried out in 916 people. The determination of genetic markers in blood and saliva was performed in the hemagglutination reaction.

Results of the study. It was found that the risk of dental caries is quite high in $B_0(III)$ carriers. It was found that the presence of B antigen in saliva can be considered a risk factor. We have established a correlation between dental caries and the presence of Lewis antigens in saliva. In general, the following genotypes were classified as 'critical': $Le^{(a-b+)}P_1^+$, $Le^{(a-b-)}P_1^+$, $Le^{(a-b+)}M$, $Rh^+(D)M$, MR_1^+ , MR_1^- , $Rh^+P_1^+$, $Rh^-P_1^+$. The protective combinations of erythrocyte antigens included the phenotypes $Le^{(a+b-)}$, $Le^{(a-b+)}P_1^-$, $Le^{(a-b-)}P_1^-$, $Le^{(a+b-)}Rh^+$, $Le^{(a+b-)}MN$, $Le^{(a-b-)}N$, Rh^+MN , P_1^-MN , $Rh^+P_1^-$, $Le^{(a-b+)}N$, P_1^-N , which were 2–4 times less frequent in patients with dental caries.

Conclusions. The genophenotypes and their associations contributing to, counteracting and not affecting the development of caries were identified. The data obtained make it possible to scientifically form risk groups to obtain a special treatment and preventive approach to different categories of people. The data obtained made it possible to understand the occurrence and development of caries disease in a different way and to see the importance of immunogenetic studies in cariesology.

Keywords: caries, risk factors, genophenotype, genetic markers, blood, saliva.

Колєнко Юлія Геннадіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри терапевтичної стоматології, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1659-3333>

Зелінська Наталія Антонівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9176-692X>

Ткач Оксана Борисівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри терапевтичної стоматології, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3394-9680>

Стаття: надійшла до редакції 20.09.2024 р. – прийнята до друку 12.10.2024 р.