

Резюме

**НЕБЕЗОПАСНОЕ ВЛИЯНИЕ НА
ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА
КСЕНОБИОТИКОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ
СРЕДЫ**

Головкова Т.А.

Химическая агрессия техногенного загрязнения среды обитания человека, по мнению специалистов, является ведущим фактором риска для популяционного здоровья населения. Экологическая ситуация в промышленных районах, характеризуется негативным влиянием на жителей распространенных токсикантов – тяжелых металлов. В связи с этим, в работе проанализированы данные комплексных исследований, посвященных гигиенической диагностики окружающей среды. С целью оцен-

ки влияния свинца и кадмия техногенного происхождения на организм чувствительных групп населения проведен: анализ содержания этих металлов в объектах внешней среды; биомониторинг в крови и моче беременных женщин – жительниц промышленного города Днепропетровска; определение величины их суммарного суточного поступления; расчет коэффициентов конверсии для характеристики возможных взаимосвязей внешних и внутренних экспозиций ксенобиотиков.

Ключевые слова: *тяжелые металлы, техногенная нагрузка, относительные коэффициенты.*

Впервые поступила в редакцию 114.04.2016 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.31:616.716.8-002-018.4-008.9:577.128:575.174.015.3

**СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ IL-1 β И TNFRSF11B С
БИОМАРКЕРАМИ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА И КОСТНОГО
МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ЧЕЛЮСТИ**

Желнин Е.В.

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», e-mail: tana_zv@list.ru

Проведенное исследование посвящено установлению связи полиморфных маркеров генов IL-1 β и TNFRSF11B с биомаркерами минерального обмена кальцием (Ca) и фосфором (P) и костного метаболизма щелочной фосфатазой (ЩФ) и кислой фосфатазой тартратрезистентной (КФТ) при хроническом периодонтите (ХП). У больных ХП установлена связь полиморфизма гена TNFRSF11B с показателями КФТ и ЩФ ($p < 0,05$). Статистически значимых различий связи полиморфизма гена TNFRSF11B с показателями Ca и P не установлено. Статистически значимых различий полиморфизма гена IL-1 β с показателями Ca, P, ЩФ, КФТ не обнаружено.

Ключевые слова: *ген IL-1 β ген TNFRSF11B, маркеры костного метаболизма, хронический периодонтит*

Вступление

В структуре стоматологических заболеваний воспалительного генеза патология пародонта занимает одно из ведущих мест и в настоящее время имеет тенденцию к прогрессирующему

росту. В патогенезе воспалительных заболеваний пародонта большую роль играет состояние местного иммунитета полости рта. Уровни тканевой реактивности закреплены генетически [1-3], следовательно, определяющее значе-

ние имеет полиморфизм генов, кодирующих экспрессию факторов неспецифической резистентности – рецепторов, сорбирующих бактерии, системы макрофагальных клеток, цитокинов. В этой связи дальнейшая разработка методов прогнозирования прогрессирования заболеваний пародонта на основании комплексного молекулярно-генетического анализа факторов тканевой резистентности полости рта представляется перспективной.

Нами изучено распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров –31T>C гена IL-1 β и Lys3Asn гена TNFRSF11B в группе пациентов с хроническим периодонтитом (ХП). Обнаружена ассоциация полиморфных маркеров генов-кандидатов IL-1 β и TNFRSF11B в группе больных с ХП [4].

Для определения роли генетических факторов в процессе формирования и резорбции костной ткани альвеолярного отростка необходимо проследить связь полиморфизмов генов IL-1 β и TNFRSF11B с биомаркерами минерального и костного метаболизма при ХП.

Цель исследования: изучить связь полиморфных маркеров генов IL-1 β и TNFRSF11B с биомаркерами минерального обмена кальцием (Ca), фосфором (P) и костного метаболизма щелочной фосфатазой (ЩФ) и кислой фосфатазой тартратрезистентной (КФТ) при ХП.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 35 человек с диагнозом ХП в возрасте от 27 до 77 лет обоего пола, которые составили 1 группу. Контрольную, или 2 группу, составили 60 человек без признаков деструктивно-воспалительных заболеваний органов ротовой полости. У пациентов обеих групп были исследованы в ротовой жидкости Ca, P, ЩФ, КФТ. Уровень Ca и P исследовали фотометрическим методом по реакции с орто-крезол-фталеин комплексом и по реакции с молибденовокислым аммонием соответственно с использова-

нием тест-систем фирмы «Филисит-Диагностика» (Украина); активность ЩФ и КФТ – кинетическим методом по реакции с p-нитрофенилфосфатом и по скорости образования азокрасителя соответственно с использованием тест-систем фирмы «Ольвекс Диагностика» (Россия).

Генетические исследования проведены с учетом информированного согласия пациентов обеих групп. ДНК выделяли из ротовой жидкости с помощью реагента «ДНК-экспресс» НПФ ЛИТЕХ (Россия). Использовали диагностические тест-системы «ДНК-экспресс» T-31C гена IL-1 β и Lys3Asn гена TNFRSF11B, производства НПФ ЛИТЕХ (Россия). Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции 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 χ^2), различия количественных показателей между группами определяли посредством дисперсионного анализа (F-крит) с уровнем значимости $p \leq 0,05$. Ассоциации аллелей и генотипов с признаками ХП 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 [5].

Таблица 1 ложненное костной деструкцией альвеолярной кости.

Сравнительная характеристика показателей минерального обмена и костного метаболизма у пациентов с ХП в зависимости от полиморфизма гена IL1 β

	N	ТТ n=13	ТС n=11	СС n=10	F-крит.
Са общий (ммоль/л)	1,89 ± 0,20	1,26 ± 0,3	1,1 ± 0,18	1,12 ± 0,3	p=0,32
Р (ммоль/л)	3,32 ± 0,36	0,72 ± 0,19	0,85 ± 0,12	0,8 ± 0,14	p=0,19
ЩФ (ед/л)	182 ± 23,0	367,5 ± 135,03	329,9 ± 148,9	258 ± 148,6	p=0,24
КФТ (ед/л)	3,65 ± 049	4,6 ± 2,5	4,46 ± 2,07	4,12 ± 1,9	p=0,88

Таблица 2 ложненное костной деструкцией альвеолярной кости.

Сравнительная характеристика показателей минерального обмена и костного метаболизма у пациентов с ХП зависимости от полиморфизма гена TNFRSF11B

	Lys/Lys n=17	Lys/ Asn n=12	Asn/Asn n=5	F-крит.
Са общий (ммоль/л)	1,176 ± 0,28	1,2 ± 0,31	1,135 ± 0,18	p=0,92
Р (ммоль/л)	0,75 ± 0,2	0,79 ± 0,13	0,82 ± 0,07	p=0,79
ЩФ (ед/л)	346,6 ± 156,9	234,2 ± 114,6	424,75 ± 122,9	p=0,044
КФТ (ед/л)	4,14 ± 1,8	3,52 ± 2,2	6,52 ± 0,75	p=0,039

Результаты и их обсуждение

Связь полиморфизма гена IL1 β с биомаркерами минерального обмена и костного метаболизма представлена в табл. 1. Хотя статистически значимых различий не получено, обращает внимание стойкое снижение уровня Са и Р во всех группах пациентов, свидетельствуя о нарушении процесса минерализации костной ткани.

Содержание ЩФ в группе лиц с ХП как маркера функциональной активности остеобластов и, соответственно, критерия формирования кости, было увеличено в 1,5-2 раза, в сравнении с контролем. При этом отмечалось снижение уровня ЩФ в 1,4 раза у пациентов с генотипом СС в сравнении с генотипом ТТ, что указывало на преобладание резорбции костной ткани и угнетения процессов формирования кости.

Содержание КФТ характеризовалось увеличением у пациентов 1 группы всех вариантов генотипов, указывая на агрессивное течение заболевания, ос-

всех полиморфных вариантов гена TNFRSF11B, свидетельствуя о нарушении процессов минерализации. Статистически достоверные различия были выявлены в показателях формирования кости – ЩФ и костной резорбции – КФТ (p<0,05).

Характерной особенностью явилось то, что у пациентов с генотипом Asn/Asn КФТ увеличена в 1,8 раза в сравнении с показателями в контрольной группе, свидетельствуя о высокой степени костно-резорбтивной деструкции при ХП. Очевидно уменьшение активности гена TNFRSF11B, синтеза OPG сопровождается беспрепятственным соединением RANK с RANK-лигандом и активацией остеокластогенеза с последующим усилением резорбции альвеолярной кости.

Распределение значений ЩФ в группе с ХП показало, что у пациентов с генотипом Lys/Lys и протективной функцией активность фермента остеοформирования увеличивалась почти в 2

раза. Незначительное увеличение показателя ЩФ в 1,3 раза у лиц с генотипом Lys/Asn указывало на замедление остеорепарации при относительно стабильной остеорезорбции по данным КФТ.

В группе с генотипом Asn/Asn и сниженной активностью гена TNFRSF11B (OPG) одновременно с ростом КФТ отмечалось увеличение ЩФ в 2,3 раза, что, вероятно, свидетельствовало об активных процессах ремоделирования костной ткани и высоком остеогенном потенциале.

Выводы

1. У пациентов с ХП установлена связь полиморфизма гена TNFRSF11B с биомаркерами костного метаболизма КФТ и ЩФ ($p < 0,05$). Статистически значимых различий связи полиморфизма гена TNFRSF11B с показателями минерального обмена не установлено.
2. Статистически значимых различий связи полиморфизма гена IL1 α с биомаркерами минерального (Ca, P) и костного (ЩФ, КФТ) не обнаружено.

Выявление аллельных вариантов полиморфных маркеров генов-кандидатов IL1 α и TNFRSF11B, обуславливающих повышенный генетический риск развития ХП, позволит разработать диагностические методы прогнозирования течения заболевания.

Литература

1. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study / J.B. Richards, F. Rivadeneira, M. Inouye [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 1505–1512.
2. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures / U. Styrkarsdottir, B.V. Halldorsson, S. Gretarsdottir [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – V.358. – P. 2355–2365.
3. New sequence variants associated with bone mineral density / U. Styrkarsdottir, B.V. Halldorsson, S. Gretarsdottir, [et al.] // *Nat. Genet* – 2009. – Vol .41. – P. 15–17.

4. Желнин Е. В. Роль полиморфизмов генов IL-1 β и TNFRSF11B в развитии хронического периодонтита / Е. В. Желнин // *Актуальные проблемы современной медицины: Вестник Украинської медичної стоматологічної академії*. – 2015. – Т. 15, № 2 (50). – С. 57–61.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

References

1. Richards, J.B., Rivadeneira F., Inouye M., Pastinen T.M., Soranzo N., Wilson S.G., Andrew T., Falchi M., Gwilliam R., Ahmadi K.R., Valdes A.M., Arp P., Whittaker P., Verlaan D.J., Jhamai M., Kumanduri V., Moorhouse M., Meurs J.B. van, Hofman A, Pols H.A, Hart D., Zhai G., Kato B.S., Mullin B.H., Zhang F., Deloukas P., Uitterlinden A.G., Spector T.D. 2008, «Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study», *Lancet*, Vol. 371, pp. 1505–1512.
2. Styrkarsdottir U., Halldorsson B.V., Gretarsdottir S., Gudbjartsson D.F., Walters G.B., Ingvarsson T., Jonsdottir T., Saemundsdottir J., Center J.R., Nguyen T.V., Bagger Y., Gulcher J.R., Eisman J.A., Christiansen C., Sigurdsson G., Kong A., Thorsteinsdottir U., Stefansson K. 2008, «Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures», *N Engl J Med*, Vol. 358, pp. 2355–2365.
3. Styrkarsdottir U., Halldorsson B.V., Gretarsdottir S., Gudbjartsson D.F., Walters G.B., Ingvarsson T., Jonsdottir T., Saemundsdottir J., Snorrado'ttir S., Center J.R., Nguyen T.V, Alexandersen P, Gulcher J.R., Eisman J.A, Christiansen C., Sigurdsson G., Kong A, Thorsteinsdottir U., Stefansson K. 2009, «New sequence variants associated with bone mineral density», *Nat. Genet*, Vol. 41, pp. 15–17.
4. Zhelnin Ye.V. 2015, «Role of polymorphism of genes IL-1 β and TNFRSF11B in chronic periodontitis», *Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy*, Vol. 15, No 2 (50), pp. 57–61. (in Russian).
5. Rebrova O.Yu. 2003, «Statistical assessment of medical data. Employment of application software STATISTICA», M.: Mediasphera, 312 p. (in Russian).

Резюме

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ IL-1 β ТА TNFRSF11B З БІОМАРКЕРАМИ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ І КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩЕЛЕПИ

Желнін Є.В.

Проведене дослідження присвячене встановленню зв'язку поліморфних маркерів генів IL-1 β і TNFRSF11B з біомаркерами мінерального обміну кальцієм (Ca) і фосфором (P) і кісткового метаболізму лужною фосфатазою (ЛФ) і кислую фосфатазою тартратазистентною (КФТ) при хронічному періодонтиті (ХП). У хворих на ХП встановлено зв'язок поліморфізму гена TNFRSF11B з показниками КФТ і ЛФ ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей зв'язку поліморфізму гена TNFRSF11B з показниками Ca і P не встановлено. Статистично значущих відмінностей поліморфізму гена IL-1 β з показниками Ca, P, ЛФ, КФТ не виявлено.

Ключові слова: ген IL-1 β , ген TNFRSF11B, маркери кісткового метаболізму, хронічний періодонтит

Summary

THE RELATIONSHIP BETWEEN IL-1 β AND TNFRSF11B GENE POLYMORPHISM AND MINERAL EXCHANGE BIOMARKERS AND BONE METABOLISM IN INFLAMMATORY DISEASES OF THE JAW

Zhelnin Ye.V.

The study deals with the establishment of the relationship between polymorphic markers of IL-1 β and TNFRSF11B genes and mineral calcium (Ca) and phosphorus (P) exchange biomarkers and bone metabolism with alkaline phosphatase (AP) and tartrate resistant acid phosphatase (TRAP) in chronic periodontitis (CP). Patients with CP were shown to have a relationship of TNFRSF11B gene polymorphism with TRAP and AP indices ($p < 0.05$). The study did not show any statistically significant differences in the connection between TNFRSF11B gene polymorphism and Ca and P indices. There were also no statistically significant differences in IL-1 β gene polymorphism with Ca, P, AP, TRAP indices.

Keywords: *IL-1 β gene, TNFRSF11B gene, markers of bone metabolism, chronic periodontitis*

*Впервые поступила в редакцию 10.05.2016 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*