

УДК 577.2:616,577.2:579

Ассоциация аллелей генов цитокинов со степенью тяжести воспалительных заболеваний пародонта у человека

А. В. Сафонова¹, А. Н. Петрин¹, С. Д. Арутюнов¹, В. Н. Царев¹, Л. В. Акуленко¹,
О. А. Зорина², Д. В. Ребриков^{3,4}, А. В. Рубанович⁴, С. А. Боринская^{1,4}, Н. К. Янковский⁴

¹Московский государственный медико-стоматологический университет, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

²ЦНИИС и ЧЛХ Росмедтехнологий, 119034, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16

³ЗАО «НПФ ДНК-Технология», 115478, Москва, Каширское ш., 24, корп. 2

⁴Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, 3

*E-mail: safnastia@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.10.2010 г.

РЕФЕРАТ Гингивит и пародонтит – воспалительные заболевания тканей пародонта, на возникновение и течение которых влияют как средовые, так и наследственные факторы. Гены цитокинов, регулирующих иммунный ответ, могут быть важным звеном, опосредующим развитие этих заболеваний. В представленной работе проведен анализ ассоциации аллелей восьми генов цитокинов с различными клиническими проявлениями заболеваний пародонта в этнически гомогенной группе (296 молодых русских мужчин). Выявлены ассоциация минорных аллелей генов *IL1B* и *IL6* со степенью тяжести гингивита, а также ассоциация индекса гигиены полости рта ОНI-S с аллелями гена *IL18*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА гингивит, пародонтит, гены цитокинов, генетический полиморфизм.

ВВЕДЕНИЕ

Гингивит (воспаление десны) и пародонтит (воспаление комплекса тканей, окружающих зуб) – широко распространенные стоматологические заболевания. При этом гингивит может встречаться как в сочетании с пародонтитом, так и независимо. Признаки поражения тканей пародонта проявляются уже у 6–7-летних детей [1], к 15 годам они регистрируются более чем у половины подростков, а распространенность заболеваний пародонта среди взрослого населения г. Москвы и других крупных городов достигает 98%. При этом более чем у 80% населения обнаруживаются симптомы гингивита [2].

Воспалительный процесс и деструкция тканей при заболеваниях пародонта обусловлены нарушением равновесия во взаимодействии клеток пародонта и бактериальных клеток, обитающих в полости рта, в частности в зубном налете. Патогенные процессы, характерные для гингивита и пародонтита, являются результатом иммунопатологической реакции, которую запускают бактерии, присутствующие в зубном налете. Эта реакция ведет к прогрессирующему волнообразному хроническому воспалению с развитием деструктивных процессов.

Известно, что важную роль в патогенезе гингивита и пародонтита играет регуляция воспалительного

ответа [3]. Изучение изменений транскриптома в гингивальных биоптатах при развитии и излечении экспериментального гингивита показало, что при развитии заболевания изменяется уровень экспрессии десятков генов иммунного ответа, в том числе генов интерлейкинов – *IL1A*, *IL1B*, *IL8*, и ряда других [4]. При этом уровень транскрипции одних генов повышается, а других понижается. При излечении заболевания экспрессия этих генов возвращается к исходному уровню.

Роль генетической конституции индивида в предрасположенности к воспалительным заболеваниям пародонта и интенсивности их прогрессии изучена недостаточно. В ассоциативных исследованиях показано, что у носителей определенных аллелей некоторых генов цитокинов повышен риск развития гингивита и/или пародонтита [5–9]. Однако эти данные довольно противоречивы [6, 10, 11].

Цель нашей работы состояла в изучении ассоциации между степенью тяжести заболеваний пародонта и носительством аллелей, влияющих на уровень транскрипции восьми генов цитокинов человека, уровень которых меняется в зависимости от степени тяжести воспалительных и деструктивных процессов тканей пародонта. Предполагается, что полученные результаты позволят выявить потенциальные группы генетического риска воспалительных забо-

Таблица 1. Полиморфные сайты генов цитокинов, исследованные в данной работе

Ген	Хромосома	SNP	Идентификатор dbSNP	Функция цитокина	Ссылка
<i>IFNG</i>	12q14	+874 T>A	rs2430561	Увеличение экспрессии HLA II антигенпрезентирующими клетками, увеличение экспрессии молекул межклеточной адгезии, усиление пролиферации Т-клеток и продукции Th1-цитокинов	[14]
<i>IL1A</i>	2q14	-889 C>T	rs1800587	Провоспалительный цитокин. Активация остеокластов, активация Т-клеток, активация матриксных металлопротеаз	[15, 16]
<i>IL1B</i>	2q14	-511 G>A	rs16944		
<i>IL4</i>	5q31.1	-590 C>T	rs2243250	Снижение продукции провоспалительных цитокинов, поддержка дифференцировки В-клеток и продукции антител	[17]
<i>IL6</i>	7p21	-174 G>C	rs1800795	Активация остеокластов, поддержка дифференцировки В-клеток и продукции антител	[18]
<i>IL10</i>	1q31-q32	-592 C>A	rs1800872	Подавляет репликацию Т-клеток и синтез провоспалительных цитокинов, поддерживает пролиферацию и дифференцировку В-клеток и продукцию антител	[18]
<i>IL18</i>	11q22.2-q22.3	-607 G/T	rs1946518	Провоспалительный цитокин. Усиление продукции IFN- γ Т-клетками	[19–21]
<i>TNF</i>	6p21.3	-308 G>A	rs1800629	Активация остеокластов, активация матриксных металлопротеаз, увеличение экспрессии HLA II антигенпрезентирующими клетками, увеличение экспрессии молекул межклеточной адгезии	[19–21]

леваний пародонта, а в дальнейшем могут использоваться в профилактической персонифицированной медицине.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Обследована группа из 296 мужчин-военнослужащих в возрасте от 20 до 52 лет (средний возраст 27.0 ± 6.3 года). Обследование проводилось во время планового медицинского осмотра с соблюдением процедуры «информированного согласия» и сбором данных о национальной принадлежности и месте рождения самих участников и двух поколений их предков. В исследуемую группу вошли преимущественно русские мужчины (доля потомков от смешанных браков русских, украинцев и белорусов составила 6.5%). Всем обследуемым проведен стандартный внешний стоматологический осмотр и инструментальный осмотр полости рта. Описание стоматологического статуса включало оценку интенсивности воспалительных и деструктивных процессов, а также индекса гигиены полости рта.

Для оценки степени тяжести гингивита использовали папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА [12]). С этой целью оценивали в баллах показатели состояния десны у каждого зуба после ее окрашивания красителями, выявляющими воспаленные участки, и вычисляли усредненное значение по всем обследованным зубам. Отсутствию гингивита соответствует значение РМА = 0, значения РМА до 30% включительно соответствуют гингиви-

ту легкой степени, от 31 до 60% – гингивиту средней степени тяжести, а более 60% – гингивиту тяжелой степени.

Обследование глубины пародонтального (зубодесневого) кармана (Probing Pocket Depth, PPD) проводилось с помощью специального пародонтологического зонда. Регистрировали наибольшее значение глубины (мм) зубодесневого кармана, затем все значения суммировали и делили на количество обследованных зубов.

Гигиеническое состояние полости рта (количество зубного камня и зубного налета) оценивали по индексу ОИИ-S (Oral Hygien Indices – Simplified) [13].

Образцы венозной крови собирали в вакуумированные пробирки с EDTA. ДНК из образцов крови выделяли стандартным фенол-хлороформным методом. Аллели анализируемых генов генотипировали дважды с использованием набора «Иммуногенетика» (ООО «НПО ДНК-технология», Москва). ПЦР-амплификацию и генотипирование проводили в 384-луночных плашках на амплификаторе ДТ-384 фирмы «НПО ДНК-технология», Москва. Исследовали восемь генов цитокинов: γ -интерферона (IFN- γ), α - и β -субъединиц интерлейкина 1 (IL-1 α и IL-1 β), интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-10, IL-18) и фактора некроза опухолей α (TNF α) (табл. 1). Для анализа были выбраны полиморфные участки преимущественно в промоторных областях, влияющие на уровень экспрессии указанных генов. Список полиморфных сайтов приведен в табл. 1.

Таблица 2. Средние значения стоматологических показателей у носителей различных генотипов полиморфных сайтов восьми генов цитокинов

Генотип		N	Стоматологические показатели (\pm SE)*			Эффект минорного аллеля**
			PMA	PPD	OHI-S	
IFNG (+874)	A/A	67	0.25 \pm 0.02	1.61 \pm 0.10	1.85 \pm 0.09	$p > 0.2$ для всех показателей
	T/A	127	0.22 \pm 0.01	1.42 \pm 0.06	1.74 \pm 0.07	
	T/T	87	0.24 \pm 0.04	1.48 \pm 0.07	1.78 \pm 0.07	
IL1A (-889)	C/C	140	0.22\pm0.01	1.40 \pm 0.06	1.72 \pm 0.06	PMA \downarrow рецессивный $p = 0.026$
	C/T	118	0.26\pm0.02	1.59 \pm 0.07	1.84 \pm 0.07	
	T/T	27	0.20\pm0.02	1.45 \pm 0.11	1.79 \pm 0.12	
IL1B (-511)	A/A	29	0.26 \pm 0.03	1.41 \pm 0.11	1.77 \pm 0.12	PMA \uparrow рецессивный $p = 0.157$
	G/A	122	0.23 \pm 0.02	1.44 \pm 0.07	1.80 \pm 0.07	
	G/G	133	0.22 \pm 0.01	1.49 \pm 0.06	1.76 \pm 0.06	
IL4 (-590)	C/C	171	0.24 \pm 0.01	1.49 \pm 0.06	1.79 \pm 0.05	$p > 0.5$ для всех показателей
	C/T	98	0.23 \pm 0.02	1.45 \pm 0.07	1.78 \pm 0.07	
	T/T	14	0.19 \pm 0.04	1.51 \pm 0.22	1.57 \pm 0.20	
IL6 (-174)	C/C	61	0.25\pm0.02	1.53 \pm 0.10	1.70 \pm 0.07	PMA \uparrow доминантный $p = 0.003$
	G/C	139	0.24\pm0.01	1.48 \pm 0.06	1.83 \pm 0.07	
	G/G	85	0.21\pm0.02	1.46 \pm 0.08	1.74 \pm 0.08	
IL10 (-592)	A/A	23	0.24 \pm 0.03	1.57 \pm 0.15	1.66\pm0.16	OHI-S \downarrow доминантный $p = 0.043$
	C/A	110	0.22 \pm 0.01	1.46 \pm 0.07	1.72\pm0.06	
	C/C	152	0.24 \pm 0.01	1.49 \pm 0.06	1.84\pm0.06	
IL18 (-607)	C/C	85	0.25 \pm 0.02	1.50 \pm 0.08	1.69\pm0.07	OHI-S \uparrow рецессивный $p = 0.022$; PMA \uparrow рецессивный $p = 0.188$
	A/C	140	0.21 \pm 0.01	1.44 \pm 0.06	1.75\pm0.06	
	A/A	57	0.27 \pm 0.02	1.57 \pm 0.09	1.96\pm0.09	
TNF (-308)	A/A	4	0.17 \pm 0.04	1.45 \pm 0.22	1.83 \pm 0.25	$p > 0.2$ для всех показателей
	G/A	68	0.25 \pm 0.02	1.50 \pm 0.08	1.84 \pm 0.09	
	G/G	212	0.23 \pm 0.03	1.48 \pm 0.05	1.76 \pm 0.05	

*Выделены случаи значимых ассоциаций.

**Стрелка указывает на повышенное или пониженное значение показателя у носителей минорного аллеля (доминантный эффект) либо у гомозигот по минорному аллелю (рецессивный эффект). Приведены минимальные уровни значимости, оцененные в перестановочном тесте.

Статистический анализ проводили стандартными методами с помощью пакета WinSTAT 2003.1, интегрированного в Excel. Для межгрупповых сравнений стоматологических индексов применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. При оценке отношения шансов (OR) и значимости отличий частот по точному тесту Фишера использовали свободно распространяемый пакет программ WinPepi: <http://www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html> [22]. Поправки на множественность сравнений вводили с помощью перестановочного теста (100000 симуляций), реализованного в программной среде Mathematica 5.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обследованной когорте (296 мужчин) лишь у 1.0% (три человека) отсутствовали признаки воспаления десны (PMA = 0), у 67.6% (205 человек) выяв-

лен гингивит легкой степени, у 31.4% (93 человека) обнаружен гингивит средней (81 человек) и тяжелой степени (12 человек) (индекс PMA > 30%). Глубина пародонтального кармана варьировала от 0.6 до 4.5 мм, среднее значение в обследованной когорте составило 1.50 ± 0.73 мм (\pm S.D.). Индекс гигиены полости рта OHI-S варьировал от 0 до 3.8 баллов, среднее значение – 1.79 ± 0.73 , что соответствует неудовлетворительному уровню гигиены. Определили генотипы всех обследованных по каждому из восьми локусов. По техническим причинам генотипы по некоторым сайтам установлены не у всех индивидов, поэтому суммарное число генотипов по каждому гену различается.

Стоматологические индексы можно рассматривать как количественные признаки, поэтому для оценки возможного влияния генов на значение признаков были вычислены средние значения индексов у но-

сителей каждого генотипа по исследуемым генам. Значимые различия между средними значениями какого-либо индекса у носителей разных генотипов указывают на возможное влияние гена на данный признак. При этом различия между носителями рассматриваемого аллеля и теми, у кого аллель отсутствует (гомозиготные носители альтернативного аллеля), указывают на доминантный эффект рассматриваемого аллеля и рецессивный эффект альтернативного аллеля. Возрастание значения признака в зависимости от числа копий аллеля в генотипе (0, 1 или 2) соответствует аддитивной модели (определяется значимость регрессии значения признака на число копий аллеля).

У носителей различных генотипов по восьми генам цитокинов были вычислены средние значения стоматологических показателей (табл. 2). В правом столбце табл. 2 приведены уровни значимости эффектов минорных аллелей, вычисленные с помощью перестановочного теста. В 100 000 перестановок одновременно оценили эффекты минорных аллелей согласно доминантной, рецессивной и аддитивной моделям. Полученные оценки значимости использовали как ориентир для дальнейшей проверки значимости ассоциаций. Рассмотрение модели аддитивного действия аллеля дало не более значимые результаты, чем анализ рецессивного/доминантного эффектов, поэтому данные для аддитивной модели не приведены.

Достоверное повышение среднего значения индекса РМА выявлено у носителей аллеля *IL6*(-174)C* (табл. 2). Величина показателя РМА коррелирует с возрастом обследованных лиц ($r = 0.16$ при $p = 0.004$), поэтому влияние гена проверяли по отдельности в двух возрастных группах (до 30 лет – 215 человек; 30 лет и более – 70 человек). В каждой возрастной когорте выявлена значимая ассоциация аллеля *IL6*(-174)C* с повышенным значением РМА по доминантной схеме (рис. 1). При разбиении каждой возрастной когорты на группы с высоким значением РМА ($\geq 30\%$, соответствует гингивиту средней и тяжелой степени) и низким значением ($< 30\%$, соответствует норме и гингивиту легкой степени) носители аллеля *IL6*(-174)C* имели больший риск оказаться в группе со средним и тяжелым гингивитом. Соответствующие отношения шансов равны: $OR = 2.22$ при $p = 0.031$ в группе лиц моложе 30 лет и $OR = 3.78$ при $p = 0.052$ в группе лиц 30 и более лет. Однородность эффектов в двух возрастных группах (различия OR в возрастных когортах незначимы, $p = 0.469$ по критерию χ^2) позволяет перейти к оценке отношения шансов в объединенной выборке: $OR = 2.56$ при $p = 0.002$ (95%CI = 1.32–5.21).

Аналогичные расчеты для сайта *IL1A*(-889)* показывают, что риск развития гингивита средней

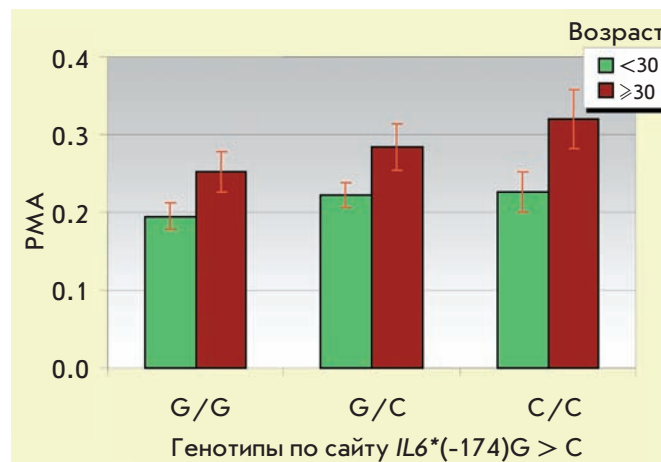


Рис. 1. Средние значения (\pm SE) индекса РМА у носителей различных генотипов по гену *IL6(-174)* в двух возрастных группах (младше 30 лет, 215 человек; 30 и более лет, 70 человек).

или тяжелой степени ($PMA > 30$) повышен у носителей мажорного аллеля С по сравнению с носителями генотипа Т/Т: $OR = 3.86$ при $p = 0.026$ (95%CI = 1.14–13.10).

Помимо оценки эффекта отдельных генов было рассмотрено их попарное действие. Выявлено совместное действие минорных аллелей рассмотренного выше сайта *IL6*(-174)* гена *IL6* и *IL1B*(-511)* гена *IL1B*, значимые эффекты которого не были обнаружены на предыдущем этапе анализа. При рассмотрении совместного действия двух генов, как и на предыдущем этапе, анализировали их влияние на изменение среднего значения РМА и ассоциацию с гингивитом средней и тяжелой степени.

Наименьшие средние значения РМА были характерными для двойных гомозигот по обоим сайтам. По мере увеличения числа минорных аллелей по сайтам *IL1B*(-511)* и *IL6*(-174)* увеличиваются и средние значения показателя РМА (рис. 2). Обнаруженные различия в значении индекса РМА (в 2.3 раза) между крайними классами (двойные гомозиготы по минорным аллелям против гомозигот по мажорным аллелям) значимы по тесту Манна–Уитни ($p = 0.0067$).

На рис. 3 представлены распределения общего числа копий минорных аллелей в сайтах *IL1B*(-511)* и *IL6*(-174)* у больных гингивитом тяжелой и средней степени ($PMA \geq 30$) и в группе с легким гингивитом и здоровых ($PMA < 30$). Видно, что носители хотя бы одного из минорных аллелей генов *IL1B*(-511)* и *IL6*(-174)* чаще встречаются среди индивидов с более тяжелым течением гингивита. Риск развития гингивита средней или тяжелой степени ($PMA \geq 30$) у гомозиготных носителей минорных ал-

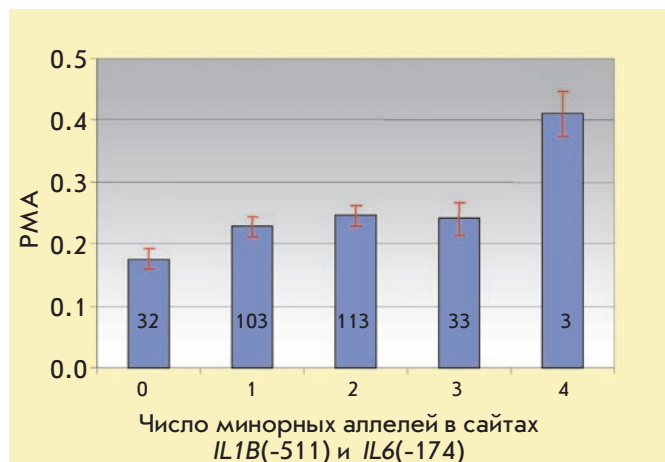


Рис. 2. Средние значения (\pm SE) показателя PMA в зависимости от числа минорных аллелей в сайтах *IL1B*(-511) и *IL6*(-174). На столбиках указано число лиц с данным генотипом.

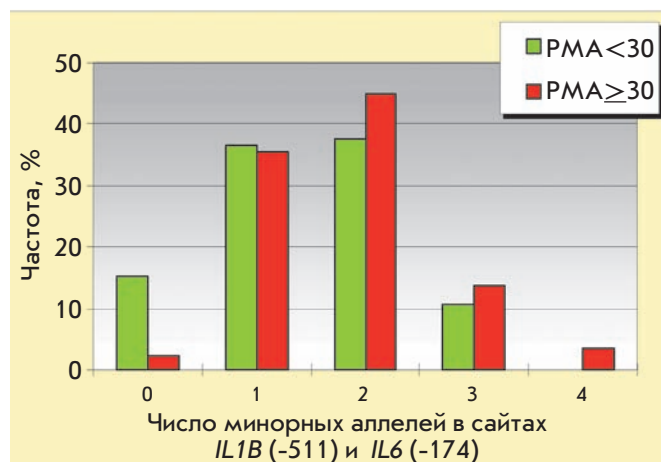


Рис. 3. Распределение общего числа копий минорных аллелей в сайтах *IL1B*(-511) и *IL6*(-174) в зависимости от степени тяжести гингивита. Число индивидов с PMA \geq 30 (гингивит средней и тяжелой степени) составляет 87 человек, с PMA < 30 (гингивит легкой степени и норма) – 197 человек.

лелей (*IL1B**(-511)A и *IL6**(-174)C выше, чем у гомозиготных носителей мажорных аллелей (*IL1B**(-511)G и *IL6**(-174)G) и характеризуется отношением шансов, равным $OR = 7.63$ при $p = 0.0009$ (95%CI= 1.80–32.45). Доля гомозиготных носителей минорных аллелей (индивиды с сочетанием генотипов A/A по сайту *IL1B**(-511) и C/C по сайту *IL6**(-174), ассоциированным с более тяжелым течением гингивита) составила в изученной группе 1.1% (три человека из 284, у которых определены генотипы по данным генам), а доля индивидов с «протективным» сочетанием генотипов G/G и G/G по тем же сайтам составила 11.3% (32 человека). Этот эффект должен быть подтвержден на выборках большего размера, но в пользу неслучайности выявленной ассоциации свидетельствует повышение эффекта при увеличении числа минорных аллелей (рис. 2).

Профилактика и лечение болезней пародонта являются одной из актуальных проблем современной стоматологии. Заболевания пародонта встречаются уже в детском возрасте, а к 30 годам почти у половины населения обнаруживаются выраженные клинические проявления этой патологии. При этом проблема профилактики и эффективного лечения поражений пародонта остается нерешенной [23]. Проявление клинических признаков этих заболеваний зависит от возраста, вредных привычек, общего состояния здоровья и тесно связано с гигиеническими навыками. В связи с этим интересным в научном отношении и практически важным представляется обнаруженный нами феномен ассоциации значений индекса гигиены ОНI-S с полиморфными сайтами в генах интерлейкинов. Индекс ОНI-S повышен у го-

мозиготных носителей аллеля *IL10**(-592)C (значение индекса составляет 1.84 ± 0.06 против 1.71 ± 0.06 у носителей аллеля A, однако различия незначимые – $p = 0.092$ по тесту Манна–Уитни). Значимые различия наблюдаются у индивидов с разными генотипами по полиморфизму *IL18**(-607) G > A. У носителей гомозиготного генотипа A/A значение индекса ОНI-S составляет 1.96 ± 0.09 против 1.73 ± 0.05 у носителей аллеля G (различие значимо, $p = 0.018$ по тесту Манна–Уитни). Так как различия в гигиенических навыках вряд ли связаны с генотипом, можно предположить, что у индивидов, гомозиготных по аллелю *IL18**(-607)A, происходит более интенсивное образование бляшек и зубного налета, что отражается на более высоком значении индекса гигиены полости рта.

Не обнаружено ассоциации показателя PPD (глубина пародонтального кармана) с изученными аллелями генов цитокинов.

В нашей работе выявлена ассоциация степени тяжести гингивита с носительством аллелей *IL1A**(-889)C и *IL6**(-174)C, а также усиление эффекта последнего аллеля в присутствии *IL1B**(-511)A. Полиморфизм 511 A \rightarrow G при определенных условиях влияет на уровень экспрессии гена *IL1B* и ассоциирован с воспалительными и онкологическими заболеваниями [11, 24]. Интерлейкин 1 – провоспалительный цитокин, выделяемый моноцитами, макрофагами и дендритными клетками. Ген *IL1* стал одним из первых генов, для которых показали ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов с воспалитель-

ными заболеваниями пародонта [5]. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний пародонта заключается в индукции медиаторов воспаления. Показано, что в линиях иммортализованных гингивальных фибробластов человека в присутствии интерлейкина 1 повышается уровень транскрипции генов воспалительных цитокинов, хемокинов, металлопротеаз, молекул клеточной адгезии и фактора транскрипции NF- κ B, контролирующего экспрессию генов иммунного, антиапоптотического ответа и клеточного цикла. Активация NF- κ B блокирует апоптоз, тем самым вызывая стабилизацию гингивальных фибробластов *in vitro* [25]. Ассоциацию полиморфных маркеров в кластере генов интерлейкина 1 (*IL1A*, *IL1B* и *IL1RN*, ген антагониста рецептора IL1) с пародонтитом и гингивитом удалось выявить лишь в некоторых работах [11].

Интерлейкин 6 – мультифункциональный цитокин, играющий важную роль в воспалительном ответе на инфекционные агенты (особенно грамотрицательные бактерии) [26]. У носителей минорного аллеля С в позиции -174 регуляторного участка гена *IL6* снижена продукция цитокина, что может нарушать иммунную защиту [27]. При изучении ассоциации обоих генов с заболеваниями пародонта получены противоречивые данные. Так, анализ ассоциации хронического пародонтита с полиморфизмом *IL6*(-174), выполненный в шести европеоидных популяциях, выявил существование ассоциации в трех из них [11]. Участие генов интерлейкинов может проявляться как в регуляции воспалительного ответа, так и в различиях в спектре патогенов ротовой полости у носителей разных генотипов. Показано, что у носителей определенных генотипов по полиморфизму *IL6*(-174) в сублингвальных биопленках чаще обнаруживаются патогенные бактерии *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis* [8]. Противоречия результатов, полученных разными авторами, могут объясняться изменением связи между изучаемыми факторами в зависимости от возраста, этнической гомогенности и других особенностей использованных когорт.

Образование зубного налета и зубного камня представляет собой сложный процесс, зависящий

от уровня гигиены полости рта, микробиоты и локального иммунитета. Генетически детерминированные особенности иммунного ответа могут влиять на образование зубного налета и соответственно на индекс гигиены полости рта (ОHI-S). Интерлейкин 18 – провоспалительный цитокин, а возможно, и один из основных цитокинов, вовлеченных в развитие патологических процессов и деструкцию тканей пародонта, синтезируется макрофагами/моноцитами и клетками эпителия ротовой полости, стимулирует клеточный иммунитет и индуцирует продукцию IFN- γ . Уровень интерлейкина 18 повышен при различных хронических воспалительных заболеваниях. Содержание интерлейкина 18 в десневой жидкости увеличивается пропорционально тяжести воспаления пародонта и снижается до исходного уровня после излечения [28, 29]. Полиморфизм -607 C \rightarrow A в регуляторном участке гена *IL18* локализован в сайте связывания фактора транскрипции CREB (cAMP response-element binding protein) [30]. В культуре клеток от доноров, несущих аллель А, показано значительное увеличение как спонтанной, так и индуцированной липополисахаридами продукции интерлейкина 18 [31]. Насколько известно авторам, ассоциация индекса гигиены ОHI-S с аллелями генов интерлейкинов ранее не описана. Выявленные ассоциации значимы для исследованной нами этнически однородной выборки (русские). К настоящему времени ясно, что степень выраженности воспалительных и деструктивных процессов при заболеваниях пародонта имеет генетическую компоненту, и эти заболевания должны рассматриваться как мультифакторные [11]. Однако вклад определенных генов в формирование предрасположенности или устойчивости к воспалительным заболеваниям пародонта требует дальнейшего изучения, особенно на различном генетическом фоне, который может быть этнически специфичным. Поэтому практическая значимость выявленных ассоциаций делает особенно интересной проверку данных наблюдений на независимых выборках иной этнической специфичности. ●

Работа поддержана Программой Президиума РАН «Фундаментальные науки медицины».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грудянов А.И., Кирюхина С.А., Воробьев В.С. // Стоматология. 1995. № 6. С. 16.
2. Артюшкевич А.С. Заболевания периодонта. М.: Мед. лит., 2006. 328 с.
3. Дмитриева Л.А., Романов А.Е., Царев В.Н. Клинические и микробиологические аспекты применения реставрационных материалов и антисептиков в комплексном лечении заболеваний пародонта. М: МЕДпресс-информ, 2002. 96 с.
4. Offenbacher S., Barros S.P., Paquette D.W., Winston J.L., Biesbrock A.R., Thomason R.G., Gibb R.D., Fulmer A.W., Tiesman J.P., Juhlin K.D., Wang S.L., Reichling T.D., Chen K.S., Ho B. // J. Periodontol. 2009. V. 80 (1). P. 1963–1982.
5. Kornman K.S., Crane A., Wang H.Y., di Giovine F.S., Newman M.G., Pirk F.W., Wilson T.G., Higinbottom F.L., Duff G.W. // J. Clin. Periodontol. 1997. V. 24 (1). P. 72–77.
6. Kinane D.F., Shiba H., Hart T.C. // Periodontol. 2005. V. 39. P. 91–117.

7. Holla L.I., Musilova K., Vokurka J., Klapusová L., Pantuckova P., Kukletova M., Kukla L., Znojil V. // *Acta Odontol. Scand.* 2008. V. 66 (2). P. 105–112.
8. Nibali L., Tonetti M.S., Ready D.R., Parkar M., Brett P.M., Donos N., D'Aiuto F. // *J. Periodontol.* 2008. V. 79. P. 677–683.
9. Trombelli L., Scapoli C., Carrieri A., Giovannini G., Calura G., Farina R. // *J. Clin. Periodontol.* 2010. V. 37(8). P. 697–704.
10. Nibali L., Donos N., Henderson B. // *J. Med. Microbiol.* 2009. V. 58. P. 1269–1274.
11. Laine M.L., Loos B.G., Crielaard W. // *Internat. J. Dentistry.* 2010. Article ID 324719, 22 p.
12. Parma C. *Parodontopathien.* Leipzig: C Parma, 1960. 203 p.
13. Greene J.C., Vermillion J.R. // *J. Am. Dent. Assoc.* 1964. V. 68. P. 7–13.
14. Okamura H., Tsutsui H., Komatsu T., Yutsudo M., Hakura A., Tanimoto T., Torigoe K., Okura T., Nukada Y., Hattori K., et al. // *Nature.* 1995. V. 378. P. 88–91.
15. Micallef M.J., Ohtsuki T., Kohno K., Tanabe F., Ushio S., Namba M., Tanimoto T., Torigoe K., Fujii M., Ikeda M., et al. // *Eur. J. Immunol.* 1996. V. 26. P. 1647.
16. Gleichmann E., Pals S.T., Rolink A.G., Radaszkiewicz T., Gleichmann H. // *Immunol. Today.* 1984. V. 5. P. 324.
17. Romas E., Martin T.J. // *Osteoporos Int.* 1997. V. 7. P. 47–53.
18. Dayer J.M., Arend W.P. // *Philadelphia: Saunders.* 1997. V. 5. P. 267–286.
19. Schett G., Tohidast-Akrad M., Smolen J.S., Schmid B.J., Steiner C.W., Bitzan P., Zenz P., Redlich K., Xu Q., Steiner G. // *Arthritis Rheum.* 2000. V. 43. P. 2501–2512.
20. Kobayashi K., Takahashi N., Jimi E., Udagawa N., Takami M., Kotake S., Nakagawa N., Kinosaki M., Yamaguchi K., Shima N., et al. // *J. Exp. Med.* 2000. V. 191. P. 275–285.
21. Fuller K., Owens J.M., Jagger C.J., Wilson A., Moss R., Chambers T.J. // *J. Exp. Med.* 1993. V. 178. P. 1733–1744.
22. Abramson J.H. WINPEPI (PEPI-for-Windows): computer programs for epidemiologists. *Epidemiologic Perspectives & Innovations.* 2004. V. 1. P. 6.
23. Грудянов А.И., Овчинникова В.В. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 80 с.
24. Rogus J., Beck J.D., Offenbacher S., Huttner K., Iacoviello L., Latella M.C., de Gaetano M., Wang H.Y., Kornman K.S., Duff G.W. // *Hum. Genet.* 2008. V. 123 (4). P. 387–398.
25. Vardar-Sengul S., Arora S., Baylas H., Mercola D. // *J. Periodontol.* 2009. V. 80 (5). P. 833–849.
26. Dalrymple S.A., Slattery R., Aud D.M., Krishna M., Lucian L.A., Murray R. // *Infect. Immun.* 1996. V. 64 (8). P. 3231–3235.
27. Fishman D., Faulds G., Jeffrey R., Mohamed-Ali V., Yudkin J.S., Humphries S., Woo P. // *J. Clin. Investigation.* 1998. V. 102 (7). P. 1369–1376.
28. Pradeep A.R., Hadge P., Chowdhry S., Patel S., Happy D. // *J. Oral Sci.* 2009. V. 51. P. 261–266.
29. Orozco A., Gemmell E., Bickel M., Seymour G.J. // *Oral Microbiol. Immunol.* 2006. V. 21 (4). P. 256–260.
30. Giedraitis V., He B., Huang W.-X., Hillert J. // *J. Neuroimmunol.* 2001. V. 112 (1–2). P. 146–152.
31. Khripko O.P., Sennikova N.S., Lopatnikova J.A., Khripko J.I., Filipenko M.L., Khrapov E.A., Gelfgat E.L., Yakushenko E.V., Kozlov V.A., Sennikov S.V. // *Mediators Inflamm.* 2008. Article ID 309721. 6 p.