

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *VDR* НА ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕНСИВНОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КАРИЕСА ЗУБОВ

С.Н. Тихонова\*, М.В. Козлова, Е.А. Горбатова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## THE EFFECT OF *VDR* GENE POLYMORPHISM AT THE INTENSITY AND PREVALENCE OF DENTAL CARIES

S.N. Tichonova\*, M.V. Kozlova, E.A. Gorbatova

Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russian Federation

\*E-mail: tixonovalana@gmail.com

### Аннотация

В развитии кариеса и минеральной плотности тканей зуба имеет значение показатель витамина D и регулирующий его уровень ген *VDR*. Полиморфизм гена, определяющий чувствительность рецепторов, влияет на результаты стоматологической заболеваемости. **Цель** – изучение влияния полиморфизма гена *VDR* на показатели распространенности, интенсивности кариеса.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 100 человек в возрасте от 20 до 30 лет. При проведении анализа гена *VDR* сформированы группы с полиморфизмом высокой, средней, низкой чувствительности рецепторов. Изучали влияние полиморфизма гена на показатели распространенности, интенсивности кариеса, гигиенический индекс ИГР-У, лабораторный уровень 25(OH) витамина D в каждой группе. **Результаты.** Установлена взаимосвязь между полиморфизмом гена *VDR* и показателями интенсивности, распространенности кариеса.

**Ключевые слова:** полиморфизм *VDR*, распространенность кариеса, интенсивность, гигиенический индекс ИГР-У, 25(OH) витамин D.

### Abstract

Indexes of vitamin D and *VDR* gene, regulating its level, play an important role in the development of caries and mineral density of tooth tissues. The gene polymorphism, which determines receptor sensitivity, influences the incidence of dental morbidity. **Purpose.** To study the effect of *VDR* gene polymorphism at caries prevalence and intensity. **Materials and methods.** 100 patients, aged 20–30, were enrolled in the trial. While analyzing *VDR* gene, groups with polymorphism of high, medium, and low sensitivity of receptors were formed. The researchers assessed the influence of gene polymorphism at the caries prevalence and intensity as well as at the hygienic index OHI-S and laboratory level of 25 (OH) vitamin D in each group. **Results.** The researchers have revealed the relationship between *VDR* gene polymorphism and caries intensity and prevalence.

**Key words:** *VDR* polymorphism, caries prevalence, intensity, hygienic index OHI-S, 25(OH) vitamin D.

**Ссылка для цитирования:** Тихонова С.Н., Козлова М.В., Горбатова Е.А. Влияние полиморфизма гена *VDR* на показатели интенсивности и распространенности кариеса зубов. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2023; 2: 68–72.

### Введение

Кариес зубов – одно из самых распространенных заболеваний среди населения различных географических зон мира [1]. По данным ВОЗ, показатели этой патологии в различных странах находятся в пределах от 80 до 98% [2, 3].

Важную роль в этиопатогенезе кариеса играют в том числе генетические факторы, детерминирующие риск развития и клиническое течение заболевания.

В частности, в ряде исследований поражение твердых тканей зубов связывают с уровнем активного витамина D в крови и полиморфизмом гена рецепторов витамина D (Vitamin D Receptor, *VDR*) [4, 5]. Немногочисленные литературные данные указывают на связь полиморфизма гена *VDR* с предрасположенностью к развитию кариеса зубов [6, 7]. Имеющиеся сведения, посвященные данному вопросу, довольно разноречивы, что можно объяснить генетической разнородностью выборок, а также разнотипными параметрами сравнения. Расширение методов

изучения стоматологической заболеваемости, оценка распространенности и интенсивности кариеса зубов среди взрослого населения с учетом генетических факторов остаются значимыми [8, 9].

В Российской Федерации распространенность дефицита витамина D среди населения составляет 43–63%, в Европе – 57–64%, в США – 36%. В странах с длительным холодным периодом (более полугода) отмечается более высокий уровень содержания витамина D в крови по сравнению со странами с теплым климатом. Данный факт исследователи объясняют различными рационами питания, употреблением значительного количества рыбы с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот омега-3, а также регулярным дополнительным использованием добавок витамина D с дозировкой 1000 МЕ и выше [10, 11].

Витамин D и его биоактивная форма 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> являются важным показателем в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, опосредованно способствуя повышению



**Рис. 1. Клинический этап проведения генетического теста: А – забор биологического материала для исследования; Б – стерильный пакет для сбора генетического материала и транспортировочный конверт**

минеральной плотности костной ткани. Дефицит кальцитриола оказывает неблагоприятное влияние на состояние твердых тканей зубов, создает предпосылки для развития кариеса [12].

Установлено, что в регулировании влияния витамина D участвует ген *VDR*, который устанавливает связь с его активной формой, образуя гормон-рецептивный комплекс  $D_3$ -*VDR*, и управляет метаболизмом кальция и фосфора, участвующих в реакциях иммунного ответа [13, 14].

Полиморфизм гена *VDR* представлен следующими вариантами функциональной чувствительности рецепторов:

- G/G – высокая (норма/норма) – генетический вариант, который обеспечивает необходимый уровень усвоения витамина D при его регулярном достаточном поступлении в организм;
- A/G – сниженная (полиморфизм/норма) – обуславливает предрасположенность к нарушению усвоения кальция и снижению минерализации костной ткани;
- A/A – низкая (полиморфизм/полиморфизм) – влияет на риск развития дефицита витамина D.

Изучение взаимосвязи полиморфизма рецепторов гена *VDR* и показателей интенсивности, распространенности кариеса представляет практическое значение для оценки риска развития патологий твердых тканей зубов. Информация о функциональной чувствительности *VDR* позволяет разработать индивидуальные программы профилактики стоматологических заболеваний и подобрать оптимальную дозировку приема витамина D.

*Цель исследования* – провести мониторинг взаимосвязи полиморфизма гена *VDR* с показателями интенсивности и распространенности кариеса зубов у лиц молодого возраста.

### Материалы и методы

На базе кафедры стоматологии Центральной государственной медицинской академии проходили стоматологическое обследование 100 человек в возрасте от 20 до 30 лет (из них 32 мужчины, 68 женщин) в период 2022–2023 гг.

Критерии включения в исследование:

- лица, обращающиеся за оказанием стоматологического обследования (профилактический осмотр и профессиональная гигиена полости рта) не реже одного раза в год, проживающие на территории Москвы и Московской области;

- лица, принимающие регулярно витамин D в дозировке не менее 1000 МЕ;

- лица, находящиеся на полноценном пищевом рационе (включая прием молочных продуктов).

Критерии невключения:

- лица, имеющие соматическую патологию в стадии обострения, аутоиммунные, онкологические, заболевания нервной системы;
- беременные и кормящие женщины;
- пациенты, находящиеся на лечении по поводу остеопенического синдрома.

Обследуемым сообщали об условиях проведения исследования, что подтверждалось письменным информированным согласием.

Генетический тест на полиморфизм рецептора витамина D выполняли в Национальном центре генетических исследований 'MyGenetics' (г. Новосибирск). Генотип определяли методом Real-Time PCR с ДНК-анализом на амплификаторах C1000Touch, CFX от компании BioRaD.

Забор биологического материала проводили в стоматологическом кресле по следующей схеме (рис. 1):

- полоскали рот водой без дополнительных средств;
- через 10 минут ватным тупфером из специального стерильного пакета собирали буккальный эпителий (по внутренней поверхности щеки);
- тупфер просушивали 15 минут на открытой воздушной поверхности;
- упаковывали в транспортировочный конверт комплекта;
- отправляли на исследование в лабораторию.

В лаборатории ватный тупфер с генетическим материалом помещали в раствор детергента, в котором клетки начинали растворяться на составляющие, одним из которых являлась ДНК. Раствор переносили в пробирки с реактивом и помещали в амплификатор. Генотип определяли методом ПЦР в режиме реального времени. Результат генетического анализа обрабатывали и формировали персональный ДНК-отчет.

В зависимости от полиморфизма гена *VDR* пациенты были разделены на три группы: 1 – G/G (33 человека: 10 мужчин, 23 женщины); 2 – A/G (48 пациентов: 15 мужчин, 33 женщины); 3 – A/A (19 обследуемых: 7 мужчин, 12 женщин).

У всех участвующих в исследовании дополнительно утром натощак определяли в сыворотке крови уровень



**Рис. 2. Определение гигиенического статуса пациентов с помощью упрощенного индекса Грина – Вермиллиона**

25(ОН) витамина D (нг/мл) методом иммуноферментного анализа в независимой лаборатории.

На стоматологическом приеме проводили опрос для выяснения жалоб, анамнеза жизни и заболевания. При внешнем обследовании оценивали состояние кожных покровов лица, регионарных лимфатических узлов. В клинический осмотр полости рта включали оценку состояния слизистой оболочки, уздечек верхней и нижней губ, языка, определение прикуса. Отмечали зубную формулу с регистрацией поражений твердых тканей зубов, изменения цвета и кровоточивости десны, наличия мягкого налета, над- и поддесневых зубных отложений.

Для определения гигиенического статуса использовали упрощенный индекс Грина – Вермиллиона (ИГР-У). Полость рта ополаскивали жидким красителем на основе пищевых пигментов и оценивали налет на зубах 16, 11, 26, 31 с вестибулярной поверхности, на зубах 36, 46 – с язычной (рис. 2).

Уровень ИГР-У анализировали в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2013) (табл. 1).

Интенсивность поражения зубов кариесом оценивали с помощью индекса КПУ, который представлял сумму: «К» – кариозных, «П» – пломбированных и «У» – удаленных зубов.

Показатель индекса КПУ интерпретировали по рекомендациям ВОЗ (2013) (табл. 2).

**Таблица 1**

**Уровень ИГР-У в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2013)**

| Показатель  | Уровень       | Гигиена              |
|-------------|---------------|----------------------|
| 0.6         | Низкий        | Хорошая              |
| 0.7–1.6     | Средний       | Удовлетворительная   |
| 1.7–2.5     | Высокий       | Неудовлетворительная |
| 2.6 и более | Очень высокий | Плохая               |

**Таблица 2**

**Индекс КПУ по рекомендациям ВОЗ (2013)**

| Значения   | Уровень       |
|------------|---------------|
| 0.2–1.5    | Очень низкий  |
| 6.0–6.2    | Низкий        |
| 6.3–12.7   | Средний       |
| 2.8–16.2   | Высокий       |
| 6.3 и выше | Очень высокий |

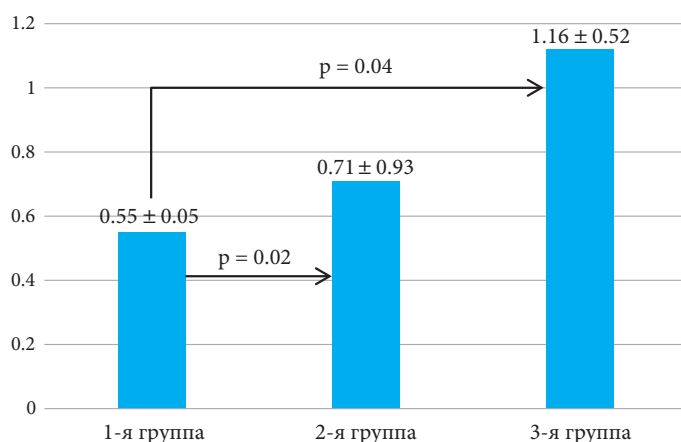


Рис. 3. Показатели упрощенного индекса гигиены полости рта ИГР-У

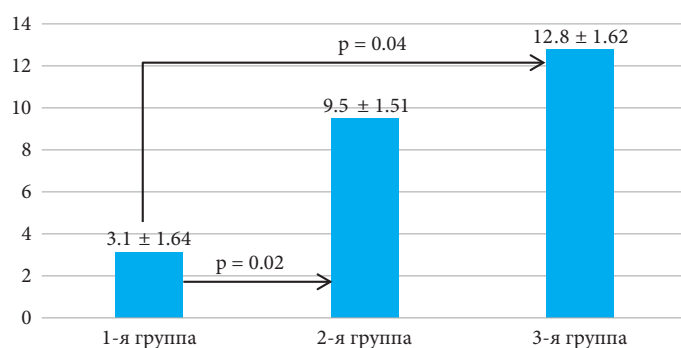


Рис. 4. Показатели интенсивности кариеса в группах

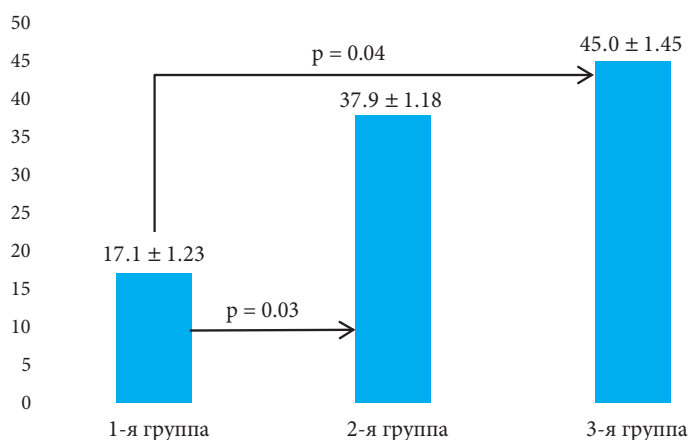


Рис. 5. Распространенность кариеса по группам

Распространенность кариеса рассчитывали в процентном соотношении по формуле: число лиц, имеющих кариес, к общему количеству обследованных, умноженное на 100.

Для оценки распространенности кариеса применяли параметры ВОЗ (1995): уровень от 0 до 30% считали низким, от 31 до 80% – средним, от 81 до 100% – высоким.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений ( $M$ ), ошибки средней арифметической ( $m$ ) и  $t$ -критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при  $p < 0.05$ .

## Результаты и обсуждение

В первой группе с высокой функциональной чувствительностью рецепторов гена *VDR* (G/G) выявлено 34% человек от общего числа пациентов. При первичном обследовании региональные лимфатические узлы были не увеличены, слизистая оболочка рта бледно-розовая, влажная.

Показатель индекса ИГР-У составил  $0.55 \pm 0.05$ , что соответствовало высокому уровню и свидетельствовало о соблюдении пациентами правил индивидуальной гигиены (рис. 3).

Индекс интенсивности кариеса был равен  $3.1 \pm 0.84$ , оценочный параметр соответствовал низкой степени поражения. В данной группе по индексу КПУ критерий «К» характеризовался начальными формами поражения твердых тканей зубов. Число «П», то есть пролеченных зубов, включая ортопедические конструкции, а также «У» (удаленных) было минимальным (рис. 4).

Распространенность кариеса в группе 1 составила  $17.1 \pm 1.23$ , данный показатель интерпретировали как низкий (рис. 5).

Концентрация 25(OH) витамина D в крови составила  $30.2 \pm 2.05$  нг/мл и свидетельствовала о достаточной обеспеченности организма холекальциферолом (рис. 6).

В группу 2 (A/G) со сниженной чувствительностью рецепторов гена *VDR* вошли 49% от общего числа обследованных.

При осмотре полости рта патологических изменений выявлено не было, величина индекса гигиены ИГР-У соответствовала удовлетворительному уровню, но была в 1.2 раза выше, чем в группе 1 ( $p < 0.05$ ). Данный факт свидетельствовал об ускоренном образовании зубного налета, несмотря на высокую мотивацию пациентов к соблюдению индивидуальной гигиены полости рта (рис. 3).

При расчете КПУ выявлено увеличение показателя интенсивности кариеса в три раза в сравнении с группой 1 (пациенты с высокой чувствительностью рецепторов гена *VDR* (G/G)). Высокую степень индекса объясняли приростом показателя «К» на 20%, «П» возрос на 15% из-за увеличения количества зубов, запломбированных и восстановленных различными ортопедическими конструкциями, показатель «У» оказался выше на 10% (рис. 4).

Аналогичную динамику повышения индекса распространенности в 2.2 раза отмечали при сравнении с данными первой группы ( $p < 0.05$ ) и обозначали как среднюю (рис. 5).

Уровень 25(OH) витамина D в крови находился ниже контрольных значений, что связывали с влиянием полиморфизма рецепторов гена *VDR* на показатель лабораторной диагностики, независимо от дополнительного регулярного приема витамина в стандартных дозировках (рис. 6).

При мониторинге полиморфизма гена *VDR* установили наименьшее количество обследуемых с низким уровнем чувствительности рецепторов витамина D (A/A), которые вошли в группу 3 и составили 17% от общего числа.

В результате первичного клинического осмотра выявлено увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов, они были подвижны, слизистая оболочка рта – бледно-розового цвета, хорошо увлажненная.

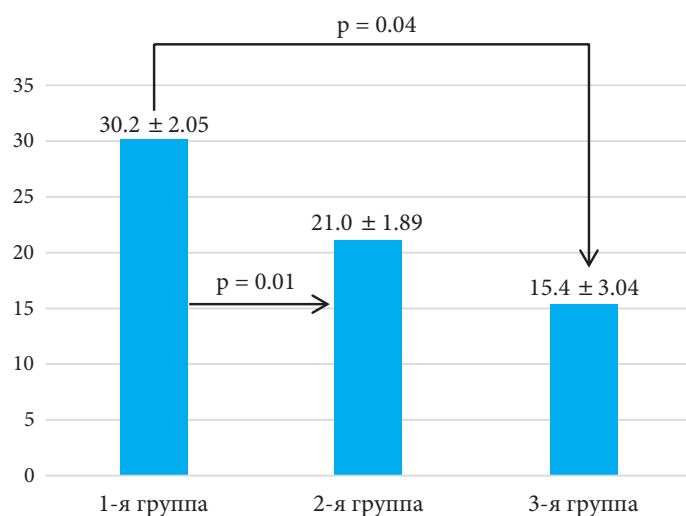


Рис. 6. Уровень 25(OH) витамина D в крови

Индекс гигиены ИГР-У в 2.3 раза превышал показатель группы 1 ( $p < 0.05$ ), несмотря на соблюдение правил индивидуальной гигиены рта. У обследованных пациентов из-за нарушения минерального обмена отмечался усиленный рост зубного налета и зубного камня (рис. 3).

Следует отметить, что в данной группе у лиц, только что достигших пиковой костной массы, с полиморфизмом чувствительности рецепторов гена *VDR* (A/A) индекс КПУ был в четыре раза выше вследствие активного течения кариозного процесса в стадии «белого пятна», появления значительного количества скрытых форм, рецидивов кариеса и удаленных зубов (рис. 4).

Показатель распространенности кариеса в группе 3 увеличился практически в три раза по сравнению с пациентами группы 1, у которых был выявлен высокий уровень чувствительности рецепторов (G/G) гена *VDR* (рис. 5).

Концентрация 25(OH) витамина D в крови была в два раза ниже показателя референсных значений, что указывало на крайний дефицит витамина D, несмотря на ежедневный дополнительный прием (рис. 6).

### Заключение

На стоматологическом приеме пациентам с высокими показателями интенсивности и распространенности кариеса при удовлетворительном уровне гигиены необходима разработка индивидуальной программы профилактики.

У лиц с множественными поражениями твердых тканей зубов, независимо от проведения регулярных осмотров и профессиональной гигиены полости рта, следует определять уровень лабораторного показателя 25(OH) витамина D в крови с оценкой полиморфизма чувствительности рецепторов гена *VDR*.

### Литература

1. Токмакова С.И. и др. Оценка распространенности и интенсивности кариеса и некариозных поражений у взрослого населения города Барнаула //

Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 226. [Tokmakova S.I. et al. Evaluation of the prevalence and intensity of caries and non-caries lesions in the adult population of the city of Barnaul // Modern problems of science and education. – 2018. – № 4. – P. 226. (In Russ.)].

2. Янушевич О.О. и др. Стоматологическая заболеваемость населения России. Заболевания пародонта и слизистой оболочки рта. – М.: МГСМУ. – 2009. – 120 с. [Yanushevich O.O. et al. Dental morbidity in the population of Russia. Diseases of the periodontal and oral mucosa. – Moscow: MGSU. – 2009. – 120 p. (In Russ.)].
3. Ланец И.Е. и др. Современные взгляды на роль витамина D в организме человека // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2022. – № 5. – С. 39–45. [Lanets I.E. et al. Modern views on the role of vitamin D in the human body // Scientific review. Medical sciences. – 2022. – № 5. – P. 39–45. (In Russ.)].
4. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцитол: медицинские, молекулярно-биологические и фармакологические аспекты // Травма. – 2009. – Т. 10. – № 4. – С. 63. [Schwartz G.Ya. et al. Vitamin D, D-hormone and alfacalcidol: medical, molecular biological and pharmacological aspects // Trauma. – 2009. – V. 10. – № 4. – P. 63. (In Russ.)].
5. Cogulu D. et al. The role of vitamin D receptor polymorphisms on dental caries // J Clin Pediatr Dent. – 2016. – V. 40. – № 3. – P. 211–214.
6. Holla L.I. et al. Vitamin D receptor TaqI gene polymorphism and dental caries in Czech children // Caries Res. – 2017. – V. 51. – № 1. – P. 7–11.
7. Vieth R. et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective // Am J Clin Nutr. – 2007. – V. 85. – № 3. – P. 649–650.
8. Palacios C. et al. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2014. – V. 144. – P. 138–145.
9. Potrokhova E.A. et al. Vitamin D and autoimmune diseases // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2017. – V. 62. – № 1. – P. 26–31.
10. Powe C.E. et al. Vitamin D – binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans // N Engl J Med. – 2013. – V. 369. – № 21. – P. 1991–2000.
11. Cannell J.J. et al. Use of vitamin D in clinical practice // Altern Med Rev. – 2008. – V. 13. – № 1. – P. 6.
12. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // РМЖ. – 2009. – Т. 17. – № 7. – С. 477–486. [Schwartz G.Ya. Vitamin D deficiency and its pharmacological correction // RMJ. – 2009. – V. 17. – № 7. – P. 477–486. (In Russ.)].
13. Holick M.F. Vitamin D deficiency // N Engl J Med. – 2007. – V. 357. – № 3. – P. 266–281.
14. Vieth R. et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective // Am J Clin Nutr. – 2007. – V. 85. – № 3. – P. 649–650.