DOI: 10.48612/cgma/xet3-1ex8-rpem

СТРУКТУРА ЭМАЛИ РЕТЕНИРОВАННЫХ ЗУБОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *VDR*

С.Н. Тихонова[1*], М.В. Козлова[1], Е.А. Горбатова[1], Л.В. Ржевская[1], С.С. Качкачева[2]
[1] ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва
[2] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва

THE ENAMEL STRUCTURE OF RETENATED TEETH IN YOUNG PEOPLE WITH DIFFERENT TYPES OF *VDR* GENE POLYMORPHISM

S.N. Tichonova[1*], M.V. Kozlova[1], E.A. Gorbatova[1], L.V. Rzhevskaya[1], S.S. Kachkacheva[2]
[1] Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia
[2] Russian University of Medicine, Moscow, Russia

***E-mail:** Tixonovalana@gmail.com

Аннотация

Эпидемиологическое обследование населения России свидетельствует о высокой интенсивности кариеса зубов, достигающей в среднем 80% процентов. В немногочисленных исследованиях поражение твердых тканей зуба связывают с низким уровнем витамина D в крови и его влиянием на минеральный обмен. **Цель –** изучение структуры эмали ретенированных зубов у лиц молодого возраста с различными вариантами полиморфизма гена *VDR* (Vitamin-D receptor). **Материалы и методы.** Обследованы 200 обучающихся ординаторов в возрасте 22–25 лет, которым провели определение варианта строения гена *VDR*. По результатам генетического тестирования обследованные лица были разделены на группы: I – G/G без полиморфизма (74 пациента); II – A/G с гетерозиготным типом (90 пациентов); III – A/A с гомозиготным вариантом (36 пациентов). Из каждой группы выделяли 12 человек, которым удалили ретенированные третьи моляры нижней челюсти по ортодонтическим показаниям. Структуру эмали зубов исследовали методом электронной микроскопии. **Результаты.** У пациентов молодого возраста с гетеро- и гомозиготным вариантами полиморфизма гена *VDR* сравнение микроскопических изображений поверхности эмали зубов показало значительные изменения гистологического строения. **Заключение.** Обследованные с гомозиготным типом полиморфизма A/A имели нарушение архитектуры эмалевых призм, преобладание межпризменного вещества. Данные деструктивные изменения поверхности эмали ретенированных зубов связаны с преобладанием фазы деминерализации, лежащей в основе патогенеза кариеса.

Ключевые слова: полиморфизм гена *VDR*, витамин D, структура эмали зуба.

Abstract

An epidemiological survey of the Russian population has revealed high level of dental caries in it, accounting for 80%, in average. Few trials underline the association between the damage of hard tooth tissues and disorders in minreal metabolism with low levels of vitamin D in the blood. **Purpose.** To study the enamel structure of retained teeth in young people with various variants of *VDR* (Vitamin-D receptor) gene polymorphism. **Materials and methods.** 200 residents, aged 22–25, were examined for the structural variant of their *VDR* gene. By the results of genetic testing, the examined subjects were divided into three groups: I – G/G without polymorphism (74 people); II – A/G with heterozygous type (90 patients); III – A/A with homozygous variant (36 people). From each group, 12 people with retained third molars of the lower jaw removed due to orthodontic indications were taken to a separate group. The structure of tooth enamel was studied by electron microscopy. **Results.** Comparison of microscopic images of tooth enamel surface in young patients with heterozygous and homozygous variants of *VDR* gene polymorphism demonstated significant changes in histological structure. **Conclusion.** Patients with homozygous type of polymorphism A/A had the impaired architecture of enamel prisms and predominance of interprism substance. These destructive changes in the enamel surface of retained teeth are associated with predominating demineralization phase which is the main cause of caries pathogenesis.

Keywords: polymorphism, *VDR* gene, vitamin D, tooth enamel structure.

.

Ссылка для цитирования: Тихонова С.Н., Козлова М.В., Горбатова Е.А., Ржевская Л.В., Качкачева С.С. Структура эмали ретенированных зубов у лиц молодого возраста с различными вариантами полиморфизма гена VDR. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 51–54.

Введение

Кариес зубов является одним из самых распространенных стоматологических заболеваний [1, 2]. Эпидемиологическое обследование населения России свидетельствует о высокой интенсивности данной патологии, достигающей в среднем 80% [3, 4].

В немногочисленных исследованиях поражение твердых тканей зубов связывают с низким уровнем витамина D в крови и его влиянием на кальций-фосфорный обмен [5–7].

По данным литературы, 75% лиц европейской популяции имеют низкую рецепторную чувствительность к витамину D, обусловленную полиморфизмом гена *VDR* [8, 9]. Одной из наиболее функционально значимых является нуклеотидная замена G > A в области 3-UTR гена *VDR*, имеющего международный шифр bsml rs1544410 [10].

Строение рецепторов гена *VDR* представлено следующими вариантами: G/G – без нуклеотидной замены, A/G – гетерозиготная форма, A/A – гомозиготный вариант [11]. Структурная особенность данного гена влияет на чувствительность рецепторов тканей и клеток к витамину D и обуславливает степень минерализации костной ткани, что может являться одним из факторов, влияющих на развитие кариеса зубов.

Следует отметить, что в группе лиц, имеющих полиморфизм гена *VDR*, достигших пиковой костной массы, показатель индекса интенсивности кариозного процесса значительно увеличен вследствие активного течения [12]. Однако строение поверхности эмали зуба у лиц с полиморфизмом гена *VDR* является неизученным.

Интерес к исследованию микроструктуры твердых тканей зубов и минерального обмена у лиц с полиморфизмом гена *VDR* определен практической необходимостью разработки мер ранней профилактики и диагностики развития кариеса и его осложнений.

Цель исследования – изучение структуры эмали ретенированных зубов у лиц молодого возраста с различными вариантами полиморфизма гена *VDR* (Vitamin-D receptor).

Материалы и методы

В период 2022–2024 гг. на клинической базе кафедры стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» обследовали 500 обучающихся в возрасте от 22 до 25 лет (из них 198 мужчин, 302 женщины), предварительно ознакомив их с правилами исследования.

Критерием включения в исследования были:

- регулярный прием витамина D в дозировке не менее 1000 МЕ;
- хороший уровень гигиены (индекс по Грин-Вермиллиону не более 0,6);
- нахождение на полноценном пищевом рационе (включая прием молочных продуктов);
- отсутствие системных заболеваний (аутоиммунных, желудочно-кишечного тракта, эндокринной, мочевыводящей систем);
- диагностирование при рентгенологическом обследовании ретенированных третьих моляров со сформированными корнями, подлежащих удалению по ортодонтическим показаниям.

Критерий невключения:

- женщины в период беременности и лактации.

Для выявления полиморфизма гена *VDR* отобрали 200 обучающихся (68 мужчин и 132 женщины). Забор генетического материала проводили со слизистой оболочки щеки методом аппликации на тупфер и отправляли в лабораторию MyGenetics (г. Новосибирск). Результаты анализа получали в форме персонального ДНК-отчета, по итогам которого пациентов разделили на группы в зависимости от сочетания аллелей гена *VDR*:

I – G/G без полиморфизма (74 пациента: 24 мужчины, 50 женщин);

II – G/A гетерозиготный тип с частичным полиморфизмом (90 пациентов: 28 мужчин, 62 женщины);

III – A/A гомозиготный вариант с полным полиморфизмом (36 пациентов: 16 мужчин, 20 женщин).

У всех обследуемых выполняли осмотр полости рта с определением индекса КПУ (кариес, пломба, удаленный зуб) зубов, проводили рентгенологическое исследование челюстей (ортопантомограмма).

Для обеспечения чистоты эксперимента и исключения влияния на поверхность эмали зубов местных факторов полости рта (ротовой жидкости и микробного налета) из каждой группы отбирали по 12 человек, которым удалили ретенированные третьи моляры нижней челюсти по ортодонтическим показаниям. Экстракцию зубов проводили под местной анестезией с выкраиванием и отслаиванием слизисто-надкостничного лоскута. Удаленные моляры имели сохраненную анатомическую структуру, без признаков кариозного поражения и травмы. Зубы очищали от остатков биологических тканей, помещали в колбу с физиологическим раствором, размещали в лабораторный суховоздушный термостат при температуре 37,4 °С на срок не более семи суток. После извлечения образцы промывали проточной водой, высушивали воздушным пустером и фиксировали в самотвердеющей полимерной массе.

Эмаль на уровне экватора коронки зуба с контактной поверхности изучали методом электронной микроскопии Tescan Mira LMU с энергодисперсионным рентгеновским детектором Oxford X-MAX. Исследование осуществляли в режимах топографического (SE) и композиционного (BSE) контрастов. Сканировали поле 20 мм с различными техническими характеристиками:

- ширина кадра (viewn field): 12 мм, 500 мкм, 200 мкм, 50 мкм;
- режим увеличения в тысячах крат: × 53, × 1.26, × 3.16, × 12.6;
- масштаб: 2 мм, 100 нм, 50 нм, 10 нм.

Результаты и обсуждение

В образцах группы I без полиморфизма рецепторов гена *VDR* (G/G) при электронной микроскопии в режиме увеличения × 53, масштабе 2 мм визуализировали перикиматии, образующие параллельные ряды валиков, опоясывающих коронку зуба и выступающих над поверхностью (рис. 1А).

При изменении режима увеличения × 1.26, масштабе 100 нм наблюдали характерную для неповрежденной эмали структуру с равномерным чередованием темных и светлых полос. Светлые участки соответствуют плотно расположенным поперечным эмалевым призмам. Перечисленные структуры отражали процесс минерализации эмали при активном созревании и в периоде покоя (рис. 1Б).

На режиме увеличения × 3.16, масштабе 50 нм наблюдали более детализированную мелкопористую структуру плотно расположенных эмалевых призм в виде полос сот светлого цвета (рис. 1 В).

При режиме увеличения × 12.6 в масштабе 10 нм поверхность зуба выглядела как рисунок симметрично расположенных эмалевых призм, гексагональной и аркадообразной форм, внутренняя поверхность которых плотно заполнена кристаллами гидроксиапатита, имеющими упорядоченную структуру. Наблюдали однородную сглаженность межпризматического пространства, которое менее минерализовано, чем эмалевые призмы, и выглядело как участки темного цвета. Оптически эмаль зуба представляла собой четкую, правильную поверхность благодаря тому, что кристаллы в межпризматическом веществе располагаются перпендикулярно по отношению к кристаллам гидроксиапатитов эмалевых призм (рис. 1Г).

В группу II (G/A) с гетерозиготным полиморфизмом, характеризующимся сниженной чувствительностью рецепторов гена *VDR*, вошли 45% обследованных от общего числа. При электронной микроскопии в режиме увели-

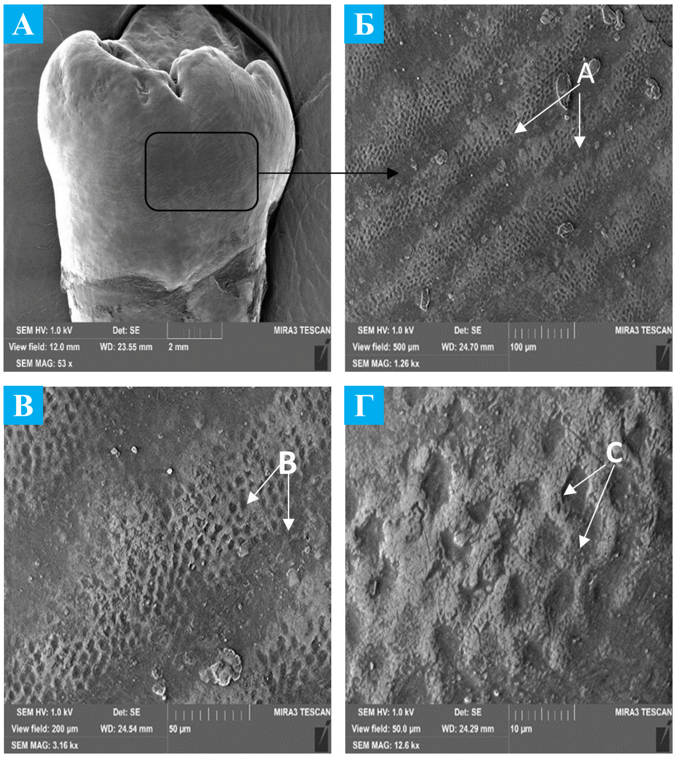

Рис. 1. Поверхность эмали ретенированного третьего моляра нижней челюсти пациента группы I (G/G, без полиморфизма гена *VDR*): А – перикиматии, × 53; Б – эмалевые призмы, × 1.26; В – мелкопористая структура плотно расположенных эмалевых призм, × 3.16; Г – межпризматическое вещество, × 12.6

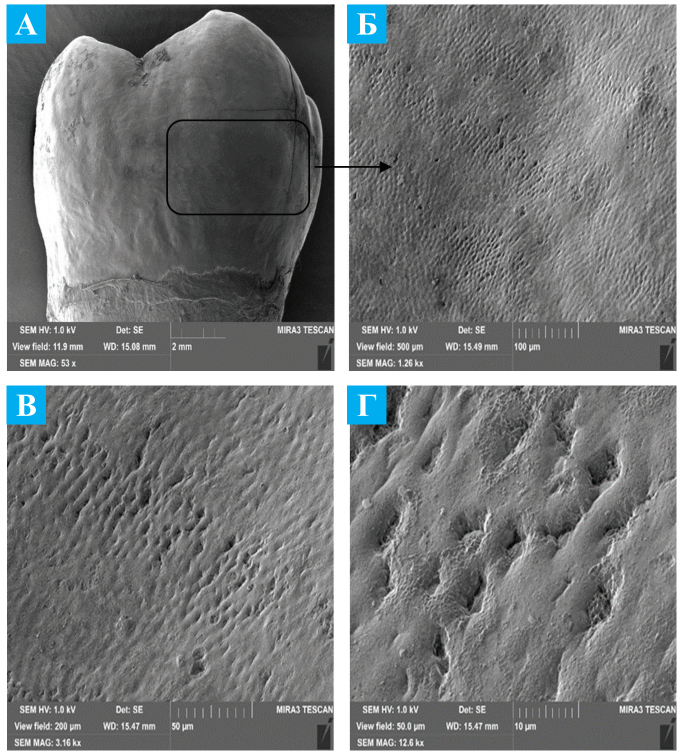

Рис. 2. Поверхность эмали ретенированного третьего моляра нижней челюсти пациента группы II (G/A – гетерозиготный полиморфизм гена *VDR*): А – увеличение × 53; Б – увеличение × 1.26; В – увеличение × 3.16; Г – увеличение × 12.6

чения × 53, масштабе 2 мм поверхность эмали выглядела как однородная, структурные образования не визуализировали (рис. 2А).

В образцах зубов пациентов группы II при режиме увеличения × 1.26, в масштабе 100 нм наблюдали сглаженную, неравномерно уплощенную структуру эмали (рис. 2Б).

При изменении режима увеличения × 3.16 в масштабе 50 нм визуализировали хаотичный сотовый рисунок с образованием пор, расположенных вне уровня основного рисунка (рис. 2В).

В режиме увеличения × 12,6 и масштабе 10 нм эмалевые призмы располагались неравномерно, имели неправильные формы, округлую или полуовальную, внутри которых присутствовали пустоты. Различная форма и величина эмалевых призм объясняется неравномерностью минерализации кристаллов гидроксиапатита. Отмечали широкое расстояние между призмами, заполненное межпризматическим веществом (рис. 2Г).

При мониторинге полиморфизма гена *VDR* выявили наименьшее количество обследуемых с гомозиготным вариантом аллелей А/А, которые составили 18% и вошли в третью группу.

В образцах зубов пациентов группы III при электронной микроскопии в режиме увеличения × 53, масштабе 2 мм поверхность эмали имела пористую структуру и измененное гистологическое строение (рис. 3А).

При исследовании в режиме увеличения × 1.26, в масштабе 100 нм наблюдали полное отсутствие архитектоники эмали зуба, поверхность была нарушена до потери характерного рисунка, выглядела порозной с пустотами различных форм и размеров (рис. 3Б).

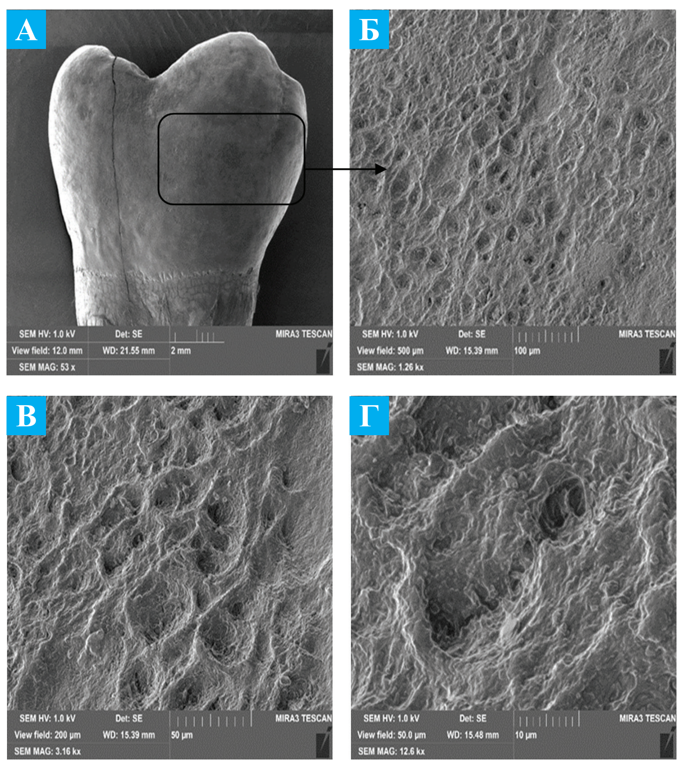

Рис. 3. Поверхность эмали ретенированного третьего моляра нижней челюсти пациента группы III (A/A – гомозиготный полиморфизм гена *VDR*): А – увеличение × 53; Б – увеличение × 1.26; В – увеличение × 3.16; Г – увеличение × 12.6

При увеличении изображения до × 3.16 и в масштабе 50 нм структура эмали представляла бесформенную, деформированную поверхность с отсутствием характерного сотового рисунка и объемными участками с зонами деструкции (рис. 3В).

В режиме максимального разрешения × 12.6, масштабе 10 нм форма призм была нарушена, межпризменное вещество занимало значительный объем поверхности. Отмечались обширные пустоты, которые преобладали по отношению к межпризменному веществу. Данная гистологическая картина характерна для структуры деминерализованной эмали зуба (рис. 3Г).

Заключение

Функция кальцитриола (активного метаболита витамина D) состоит во взаимодействии с одноименными рецепторами, располагающимися на мембранах клеток-мишеней кишечника, почек, костной ткани. Данная взаимосвязь регулируется геном*VDR* (Vitamin-D receptor), что способствует всасыванию кальция, играющего важную роль в формировании структуры твердых тканей зуба.

Полиморфизм гена *VDR* вызывает гипокальцемический эффект с активацией фазы резорбции в костной ткани. Ретенированные моляры нижней челюсти имеют единый метаболизм с окружающей костной тканью, что отражается на структуре эмали в виде нарушения баланса между процессами де- и реминерализации.

У пациентов молодого возраста с разными вариантами строения гена *VDR* сравнение микроскопических изображений поверхности эмали зубов показало значительные различия гистологического строения. У обследованных с гомозиготным типом полиморфизма A/A наблюдали нарушение архитектуры эмалевых призм, преобладание межпризменного вещества. Данные деструктивные изменения поверхности эмали ретенированных зубов связаны с преобладанием фазы деминерализации, лежащей в основе патогенеза кариеса.

Литература

1. Шевченко О.В. Влияние программ первичной профилактики стоматологических заболеваний на основные тенденции развития стоматологической службы // Стоматология. – 2023. – Т. 102. – № 2. – С. 91–96. [Shevchenko O.V. The impact of primary prevention programs of dental diseases on the main trends in the development of dental services // Stomatology. – 2023. – V. 102. – No 2. – P. 91–96. In Russian]. DOI: 10.17116/stomat202310202191.
2. Кузьмина Э.М. и др. Стоматологическая заболеваемость населения России. – М.: МГМСУ. – 2019. – 304 с. [Kuzmina E.M. et al. Dental morbidity of the population of Russia. – Moscow: MSUMD. – 2019. – P. 304. In Russian].
3. Кузьмина Э.М. и др. Профилактическая стоматология. – Москва: Практическая медицина – 2024. – 540 с. [Kuzmina E.M. et al. Preventive dentistry. – Moscow: Practical medicine – 2021. – 540 p. In Russian].
4. Бутова В.Г. и др. Объективная возможность достижения цели ОМС по результатам анализа потенциала врачей по профилю стоматология // Стоматология. – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 64–67. [Butova V.G. et al. Objective possibility of achieving the goal of compulsory medical insurance based on the results of the analysis of the potential of doctors in the field of dentistry // Dentistry. – 2020. – No 6. – P. 64–67. In Russian]. DOI: 10.17116/stomat20209906164.
5. Громова О.А. и др. Витамин D – смена парадигмы. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2021. – 736 с. [Gromova O.A. et al. Vitamin D is a paradigm shift. – Moscow: GEOTAR Media. – 2021. – P. 736. In Russian].
6. Вавилова Т.П. и др. Биологическая химия. Биохимия полости рта: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 560 с. [Vavilova T.P. et al. Biological chemistry. Oral Biochemistry: textbook. – Moscow: GEOTAR Media. – 2016. – 560 p. In Russian].
7. Коденцова В.М. и др. Способы коррекции недостаточности витамина D у населения // РМЖ. – 2020. – Т. 28. – № 1. – С. 29–34. [Kodentsova V.M. et al. Methods of correction of vitamin B deficiency in the population // RMZH. – 2020. – Т. 28. – No 1. – P. 29–34. In Russian].
8. Hujoel P.P. et al. Nutrition, dental caries and periodontal disease:a narrative review // J. Clin. Periodontol. – 2019. – Т. 44. – No 18. – P. 79–84. DOI: 10.1111/jcpe.12672.
9. Коденцова В.М. и др. Обеспеченность витамином D детей. Сравнительный анализ. Способ коррекции // Лечащий врач. – 2020. – № 2. – С. 35–43. [Kodentsova V.M. et al. Vitamin D provision for children. Comparative analysis of the correction method // The Attending Physician. – 2020. – No 2. – P. 35–43. In Russian]. DOI: 10.26295/OC.2020.95.40.007.
10. Волков А.Н. и др. Популяционно-генетическое исследование полиморфизма гена VDR // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – № 4 (2). – С. 72–77. [Volkov A.N. et al. Population-genetic study of polymorphism of the VDR gene // Fundamental and Clinical Medicine. – 2019. – No 4 (2). – P. 72–77. In Russian]. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-2-72-77.
11. Протас В.В. и др. Характеристика полиморфизмов гена рецептора витамина D // Bulletin of the Karaganda University “Biology medicine geography Series”. – 2021. – Т. 104. – № 4. – С. 60–70. [Protas V.V. et al. Characteristics of polymorphisms of the vitamin D receptor gene // Bulletin of Karaganda University. Series: Biology. Medicine. Geography. – 2021. – V. 104. – No 4. – P. 60–70. In Russian]. DOI: 10.31489/2021BMG4/60-70.
12. Вагнер В.Д. и др. Исследование структуры минерального компонента эмали зубов при дисплазии соединительной ткани методами денситометрии и атомно-силовой микроскопии в раннем постнатальном периоде онтогенеза // Стоматология. – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 7–12. [Wagner V.D. et al. Investigation of the structure of the mineral component of tooth enamel in connective tissue dysplasia by densitometry and atomic force microscopy in the early postnatal period of ontogenesis // Dentistry. – 2020. – No 99. – P. 7–12. In Russian]. DOI: 10.17116/stomat2020990617.