

## КАРІЄС ТИМЧАСОВИХ ЗУБІВ: АНАТОМІЧНА І ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»

Нині карієс зубів вважають медико-біологічною проблемою, яка далека від остаточного розв'язання. Не викликає сумнівів пандемічне поширення карієсу, незважаючи на досягнення в його лікуванні та профілактиці. Етіологія карієсу зубів ще до кінця не розкрита, що може передбачати наявність ще не використаних можливостей запобігання й управління епідеміологічною ситуацією. І якщо одні вчені вбачають вирішення окремих питань при дослідженні в напрямі антропології, то інші вбачають чутливість до карієсу в «...здобутих в ході онтогенезу властивостей, які зберігаються в наступних поколіннях епігенетично» [1].

Відомо, що карієс зубів - це мультифакторна патологія, поширена хронічна хвороба, що є наслідком специфічних взаємодій між адгезованою на поверхні зубів мікробною біоплівкою, яка демінералізує структуру поверхні зубів шляхом метаболізму харчових цукрів із вивільненням кислот. Ферментовані вуглеводи забезпечують селекцію і накопичення бактерій, у тому числі *Streptococcus Mutans*, *S.sobrinus* і *Lactobacillus* spp. у складі біоплівки, що веде до декальцинації поверхні зубів. Тяжкий ранній дитячий карієс уражує багато гладких зубних поверхонь у дітей віком до 5 років та призводить до багатьох несприятливих наслідків. Хоча всі вікові категорії можуть мати карієс, діти становлять особливу проблему для забезпечення здоров'я. Ранній дитячий карієс пов'язаний із більшою кількістю утворення нових каріозних уражень, позапланових відвідувань, невідкладної допомоги, збільшення витрат на лікування, затримкою розвитку і зниженням здатності до навчання. Поширеність раннього карієсу тимчасових зубів залежить від соціально-економічного статусу родини, екологічних факторів, у тому числі звичок у харчуванні, експозиції фторидів, стоматологічної профілактики й особливостей гігієни рота. Однак фактори макроорганізму-господаря, включаючи склад слини, структуру емалі, смакові переваги й імунні реакції в дітей, дуже індивідуальні та можуть бути генетично детерміновані [2].

Огляд має за мету з'ясувати, яким чином може реалізуватися генетична схильність до карієсу на анатомічному й мікроструктурному рівнях у тимчасових зубах.

Дослідження, присвячені молекулярній генетиці карієсу зубів, розвиваються останні 15 років [3], переважно зосереджені на вивченні ділянок генів структурних білків, які беруть участь

у амелогенезі, а також генів ферментів деструкції цих структурних білків при біомінералізації. Є відомості про аналіз можливого зв'язку поліморфізмів генів анексину A5 (*ANXA5*) і кальбіндину 2 (*CALB2*) (одного з білків, що зв'язують та переносять кальцій) серед дітей 2-6 років із різною інтенсивністю карієсу серед невеликої популяції Сибіру, зв'язок із яким не підтвердився [4]. В Україні недавні публікації присвячені визначенню генетичної схильності до карієсу досить опосередкованими шляхами [5]. Тому ми використали для огляду літератури джерела бази даних «PubMed Central®» (PMC).

Карієс у дитячому віці характеризується сильною спадковою схильністю з найвищим ефектом для тимчасових зубів, що добре продемонстровано в дослідженнях на близнюках [6].

З двох широкогеномних асоціаційних досліджень для постійних зубів одне встановило два істотні локуси: *LYZL2*, який включає антибактеріальний захист, і *AJAP1*, який може впливати на розвиток зубів, усі інші не виявили суттєвих асоціацій, але обидва дослідження визначили кілька нових локусів із недостовірними асоціативними зв'язками. З аналогічних досліджень карієсу тимчасових зубів відомо про достовірний зв'язок між *KPNA4* (NF-κB-асоційований імпортин, один із протеїнів, відповідальних за транслокацію NF-κB до ядра) і відтвореною асоціацією з *AJAP1* [2]. Одне дослідження показало різний ризик для раннього тяжкого карієсу тимчасових зубів із локалізацією на гладких поверхнях зубів і у фісурах, що зосереджує можливості стоматологічного втручання [7], всі інші дослідження не дають чітких клінічних рекомендацій.

Дослідження [8] комплексно врахувало всю доказову базу даних щодо генів-кандидатів і їх можливих взаємодій щодо підвищення схильності до карієсу. Ці відомі гени були проаналізовані сучасними методами, що допомогло окреслити основні кластери так званих «генів карієсу» - це гени цитокінів, родини матриксних металопротеїназ (ММП) і TGF-β-родини (трансформуючий фактор росту бета). Шляхом інтегративного застосування пріоритизації генів та аналізу мережі взаємодій їхніх білків було визначено 53 потенційні гени схильності та взаємодії їхніх білків при захворюванні. Результати підтвердили взаємодію між ММП- та TGF-β-родами генів, що допомагає краще розуміти патологічні процеси при карієсі.

Відомо, що процеси запалення мають місце при карієсі. Бактерії порожнини рота здатні стимулювати запальну відповідь господаря через мережу цитокінів. Два гени цитокінів (*IL8* і *IL1B*), як було показано, відіграють важливу роль у секреції цитокінів зі слиною й одонтобластами людини. Родина генів С-С ліганда хемокінів (CCL), С-С хемокінового рецептора (CCR) та С-Х-С ліганда хемокінів (CXCL), також відомо, підвищують рівні експресії різних цитокінів у пульпі та/або одонтобласти при карієсі. Перелік пов'язаних із карієсом генів CCL, CCR і CXCL включає *CCL2*, *CCL5*, *CCL8*, *CCL3*, *CXCL1*, *CXCL5*, *CCL7*, *CCL4*, *CCR5* та *CCR10* [8].

Інша важлива група генів належить до родини ММП. ММП визнані залученими в каріозний процес на підставі попередніх досліджень, у яких показано їхнє значення в біомінералізації зубних фолікулів, а саме в післясекреторному процесингу органічного матриксу емалі та дентину [9]. Ідентифіковано 4 гени з родини ММП: *MMP2*, *MMP3*, *MMP1* і *MMP9* [8].

І ще один помітний кластер генів із п'яти членів родини TGF- $\beta$  (*TGFB1*, *TGFB2*, *TGFB3*, *TGFB4*), широко вивчений раніше, може впливати на підвищення чутливості до карієсу [8].

Під час прогресування карієсу мінеральна частина дентину розчиняється, що робить органічний матрикс доступним для руйнування бактеріальними і власними ензимами, зокрема ММП, які вже наявні в дентині. ММП, що походять зі слини, також можуть брати участь у деградації дентину, оскільки мають прямий доступ до каріозного дентину [10].

Показано, що в дентині зуба є кілька факторів росту: трансформуючий фактор росту  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), основний ростовий фактор-2 фібробластів (FGF-2) та інсуліноподібні ростові фактори I і II (ILGF I і II). Кілька факторів росту (інсуліноподібний ростовий фактор (IGF-1, IGF-11), фактор росту фібробластів (FGF-1) та члени родини трансформуючих факторів росту (TGF- $\beta$  та BMP-2) синергічно індукують термінальне диференціювання одонтобластів і формування дентинного матриксу; частина з них (наприклад, TGF- $\beta$ 1) проявляють активність протягом усього життя мінералізованого дентину. Можна припустити, що ці фактори здатні вивільнятися при деградації матриксу під час карієсу і стимулювати формування замісного дентину одонтобластами. Фактори росту можуть викликати відбір нових одонтобластоподібних та/або остеобластоподібних клітин і стимулювати їх проліферацію. Важливо, що кілька з цих факторів (TGF- $\beta$ 1, ILGF) здатні активуватися під впливом ММП [11].

Дослідження в гістології тимчасових зубів при клінічно поверхневому ураженні карієсом емалі встановили утворення в дентині «мертвих трактів» у проекції вогнищ ураження емалі [12]. Як з'ясовано завдяки електронній мікроскопії, при поверхневому карієсі деструкція емалі не

обмежується тільки її поверхневим ушкодженням, а залучає і її глибокий базальний шар, який безпосередньо прилягає до периферичної частини «мертвих трактів». При цьому між базальним і поверхневим ушкодженнями зберігається шар емалі, в якому ознаки альтерації виражені слабо. Це є основним моментом для підозри, що деструкція емалі при карієсі можливо підтримується або навіть починається з боку дентину без прямого впливу на дентин мікроорганізмів чи їхніх продуктів. Опосередковано підтверджує цю гіпотезу відцентровий напрямок обмінних процесів у дентині – від пульпи, яка є джерелом поживних речовин, а шляхами їх транспортування до емалі – дентинні каналці. Тому при альтерації цих каналців, що проявляється у вигляді «мертвих трактів», виникають несприятливі умови для емалі. Крім того, інфільтрація дентинних каналців «мертвих трактів» лімфоїдними клітинними елементами, за характером розташування яких можна судити, що дані клітини проникають сюди по дентинних каналцях, може бути свідченням, що руйнування дентину відбувається власними силами макроорганізму [12] в індивідуальній мірі та може бути зумовлене генетично.

За допомогою трансмісійної електронної мікроскопії продемонстровано, що при демінералізації, зокрема емалі тимчасових зубів, першою руйнується міжпризмона фракція емалі, що узгоджується з розумінням генетично зумовленої щільності укладки емалевих призм, яка досліджена і при патологічній стертості зубів, і при кислотній демінералізації [13]. Деструкція емалі не обмежується тільки її поверхневим ушкодженням, як було показано, альтерація охоплює і її глибокий базальний шар, який безпосередньо прилягає до периферичної частини «мертвих трактів» [12]. Натомість дентин традиційно вважається відносно інертною тканиною, яка складається з колагену і мінералів; також відомо, що він містить різноманітні біоактивні молекули, здатні до клітинної сигналізації [14]. Серед цих біоактивних молекул є ростові фактори і цитокіни, багато з яких мають відношення до сигналізації для наступних подій, включаючи диференціювання одонтобластів. Каріозне розчинення дентинного матриксу вивільняє багато з цих біоактивних молекул і їх дифузія в пульпу може бути імпульсом до диференціювання одонтобластоподібних клітин [15].

Зіставлення відомостей про генетику карієсу зубів і гістологію каріозного ураження тимчасових зубів може опосередковано вказувати на те, що структурні генетичні особливості однакові для тимчасових та постійних зубів, але генетична схильність до карієсу саме тимчасових зубів може бути клінічно більш помітною за рахунок добре охарактеризованих анатомічних особливостей тимчасових зубів, наприклад, меншої товщини

емалі, емалево-дентинної межі та дентину, що може пояснювати і виразнішу реакцію з боку одонтобластів і пульпи при найменшому ураженні емалі.

Очевидно, натеper найбільш реальними методами контролю карієсу тимчасових зубів вважають контроль і боротьбу з мікрофлорою порожнини рота загальноприйнятими методами, такими як гігієна, раціональне харчування і профілактика загальних хвороб. Генетичне прогнозування і корекція каріозного процесу навряд стануть найближчим часом рутинною в стоматологічній практиці.

Необхідні дослідження поширеності генів, які підвищують ризик карієсу зубів серед української популяції.

### Література

1. Окушко В.Р. Наследственный фактор кариеса в качестве эпигенетического феномена / В.Р. Окушко // Інновації в стоматології. - 2013. - № 1. - С. 43-46.
2. [Kornman K. S.](#) Clinical application of genetics to guide prevention and treatment of oral diseases / [K.S. Kornman](#), [P.J. Polverini](#) // Clin. Genet.-2014.-Vol. 86, N 1.-P. 44-49.
3. [Vieira A.R.](#) Genetics and caries: prospects / A.R. [Vieira](#) // [Braz. Oral. Res.](#)-2012.-Vol.26, Suppl 1.-P.7-9.
4. Волков А.Н. Поиск ассоциации полиморфизмов в генах ANXA5 и CALB2 с повышенным риском развития кариеса у детей дошкольного возраста / А.Н. Волков, Л.Ю. Лошакова, А.Д. Еникеева // Вестник КемГУ.-2012.-№1(49).-С.11-14.
5. Борисенко А.В. До питання щодо генетичної складової в ураженні зубів карієсом різної інтенсивності / А. В. Борисенко, М. М. Шинкарук-Диковицька // Світ медицини та біології.-2014.-№ 4(47).- С. 18-22.
6. Longitudinal Analysis of Heritability for Dental Caries Traits / [W.A. Bretz](#), [P.M. Corby](#), [N.J. Schork](#) [et al.] // J. Dent. Res.-2005.- Vol.84, N 11.-P.1047-1051.
7. Genome-wide association studies of pit-and-fissure-and smooth-surface caries in permanent dentition / [Zeng Z.](#), [Shaffer J.R.](#), [Wang X.](#) [et al.] // [J. Dent. Res.](#)-2013.-Vol.92, N 5.-P.432-437.
8. Multi-Dimensional Prioritization of Dental Caries Candidate Genes and Its Enriched Dense Network Modules / [Q. Wang](#), [P. Jia](#), [K.T. Cuenco](#) [et al.] // PLoS One.-2013.-Vol. 8, N 10: e76666. Doi: [10.1371/journal.pone.0076666](#).
9. Aoba T. Dental fluorosis: chemistry and biology / T. Aoba, O. Fejerskov // Crit. Rev. Oral Biol. Med.-2002.-Vol. 13, N 2.-P.155-170.
10. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Human Caries / [C. Chaussain-Miller, F. Fioretti, M. Goldberg, S. Menashi] // J. Dent. Res.-2006.-Vol. 85, N 1.-P.22-32.
11. Шинкевич В.І. Карієс зубів: навч. посібник [для лікарів-інтернів факультетів післядипломної освіти вищ. мед. закл. III-IV р.а., магістрів, клінічних ординаторів, лікарів-стоматологів] / В.І. Шинкевич, І.П. Кайдашев. – Полтава: АСМІ, 2011.-98 с.
12. Удальцова К.А. Структурные изменения дентина и эмали молочных зубов при кариесе / К.А.

Удальцова // Український стоматологічний альманах.-2009.-№1-С.48-51.

13. Enamel Demineralization in Primary and Permanent Teeth / [L.J. Wang](#), [R. Tang](#), [T. Bonstein](#) [et al.] // [J. Dent. Res.](#)-2006.-Vol. 85, N 4.-P. 359-363.
14. Recruitment of dental pulp cells by dentine and pulp extracellular matrix components / [J.G. [Smith](#), A.J. [Smith](#), R.M. [Shelton](#), P.R. [Cooper](#)] // [Exp. Cell Res.](#)-2012.-Vol.318, N 18.-P.2397-2406.
15. Simon S. Regenerative endodontics / S. Simon, A.J. Smith // [BDJ.](#)-2014.-P.216: E13.-Doi: 10.1038/sj.bdj.2014.243.

Стаття надійшла  
13.05.2015 р.

## Резюме

Серед генів, які ідентифіковані чи підозрюються як такі, що призводять до карієсу зубів, виділено групу тих, що відповідають за структуру емалі та дентину, і проаналізовано, яким чином може реалізуватися цей генетичний вплив на анатомічному і мікроструктурному рівнях у тимчасових зубах. Наразі відсутні дослідження щодо поширеності та значення генів, які підвищують ризик карієсу зубів у дітей української популяції. Такі відомості необхідні для пошуку нових мішеней і стратегій профілактики та лікування.

**Ключові слова:** карієс зубів, генетика, гени, тимчасові зуби.

## Резюме

Среди генов, которые идентифицированы или подозреваются в качестве предрасполагающих к кариесу зубов, выделена группа ответственных за структуру эмали и дентина, и проанализировано, каким образом может реализоваться это генетическое влияние на анатомическом и микроструктурном уровнях во временных зубах. В настоящее время отсутствуют исследования распространенности и значения генов, которые повышают риск кариеса зубов у детей украинской популяции. Такие сведения необходимы для поиска новых мишеней и стратегий профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** кариес зубов, генетика, гены, временные зубы.

UDC 616-022.7

## **ANATOMICAL AND GENETIC PREDISPOSITION FOR CARIES IN PERMANENT DENTITION. REVIEW**

***K.A. Udaltsova, E.O. Pisarenko***

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy

### **Summary**

Dental caries results from specific tooth-adherent microbial biofilms that demineralize tooth structure by metabolizing dietary sugars to produce acid. Fermentable carbohydrates enrich cariogenic bacteria, including *Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, and *Lactobacillus* species, in the biofilm leading to dental decalcification. Severe-early childhood caries, affecting multiple smooth tooth surfaces before age 5, can lead to pain, abscess formation, and loss of teeth; associated with more new carious lesions and emergency room visits, increased treatment costs, delayed development, and diminished ability to learn. Childhood caries prevalence varies by socio-economic status, environmental factors, including dietary composition, access to fluoride and dental care, and oral hygiene practices influence. But host factors including salivary composition, enamel structure, taste preferences, and immune responses vary among children and may be genetically determined.

Review aims to literature analyzing how can be realized a genetic predisposition to caries on anatomical and micro structural organization level of temporary teeth.

Database PubMed Central® (PMC) was used as a source for literature review because of analogues studying lack among Ukrainian population.

Childhood caries has strong heritability, with strongest effect in primary dentitions as revealed. Human models, including studies with twins, provide evidence that caries has a genetic component.

Of two genome-wide association studies (GWAS) of permanent dentition caries, one found two significant loci, LYZL2 which involves anti-bacterial defenses, and AJAP1 which may influence tooth development, and the other found no significant associations but both studies identified several novel loci with non-significant associations. One of two GWAS childhood caries found no variants with significant associations, and suggestive associations did not replicate in independent populations, and the other found significant association between KPNA4 and replicated the association with AJAP1. Inconsistent associations have been reported for childhood caries and genetic variants involved in enamel/dentin mineralization, salivary composition, and matrix metalloproteinases. Although one may envision risk stratification for S-ECC at diagnosis of first smooth surface lesions to guide intervention opportunities, investigators have appropriately questioned the clinical utility of genetic information in management of at-risk populations.

Another study by multi-dimensional prioritization of dental caries candidate genes and its enriched dense network modules provided insights into the molecular mechanisms underlying dental caries. Candidate genes were prioritized according to the magnitude of evidence related to dental caries, then authors searched for dense modules enriched with the prioritized candidate genes through their protein-protein interactions (PPIs). They identified 23 modules comprising of 53 genes. Functional analyses of these 53 genes revealed three major clusters: cytokine network relevant genes, matrix metalloproteinases (MMPs) family, and transforming growth factor-beta (TGF-β) family, all of which have been previously implicated to play important roles in tooth development and carious lesions.

Comparison of data from genetic and histological studies of primary dentition caries can indirectly indicate that structural genetic features are identical to both, but a genetic predisposition to caries is primary teeth

can be clinically more visible through anatomical features of these teeth, e.g. thinner enamel, dentine, enamel-dentin junction, that can explain more expressive reaction of pulp cells at the slightest enamel injury.

Obviously, primary dentition caries genetic management unlikely could be routine of clinical practice in the near future.

Genetic studies to finding dental caries candidate genes among Ukrainian population are needed.

**Key words:** dental caries, genetics, genes, primary dentition.