

Наследственные и средовые факторы в развитии кариеса зубов

Савранский Ф. З., доктор медицинских наук, профессор
Иерусалимский университет, Jerusalem, Israel

Чигарина С. Е., кандидат медицинских наук, доцент

Хайкин М. Б., кандидат медицинских наук, ассистент, главврач
ГБУЗ СО Самарской городской стоматологической поликлиники №1
ФГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Гришин П. О., кандидат медицинских наук, доцент

Калинникова Е. А., студентка

ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет г. Казань

Симахов Р. В., ассистент

ГБОУ ВПО Омская Государственная Медицинская Академия Минздрава России, г. Омск,

Аннотация. В настоящей статье представлены результаты изучения с помощью метода электронного парамагнитного резонанса на близнецовой выборке (30 монозиготных и 30 дизиготных пар близнецов) влияния наследственных факторов на физико-химические и морфофункциональные особенности зубной эмали. Полученные результаты с высокой степенью достоверности свидетельствуют о доминирующей роли генетических факторов в формировании структурных особенностей эмали зуба, что дает возможность утверждать о существенной роли наследственности в развитии кариеса зубов.

Abstract. This article presents the results of the study of the effect of hereditary factors on the physicochemical and morphofunctional features of tooth enamel using the method of electron paramagnetic resonance on a twin sample (30 monozygotic and 30 dizygotic pairs of twins). The obtained results with a high degree of reliability testify to the dominant role of genetic factors in the formation of structural features of the enamel of the tooth, which makes it possible to assert the essential role of heredity in the development of dental caries. **Ключевые слова:** электронно-парамагнитный резонанс, ЭПР-дозиметрия, наследственность, близнецовый метод, микрокристаллы, гидроксиапатит.

Keywords: electron-paramagnetic resonance, EPR dosimetry, heredity, twin method, microcrystals, hydroxyapatite.

1. Введение. В связи с высокой распространенностью и малой эффективностью проводимых профилактических мероприятий кариес зубов является одной из наиболее актуальных проблем современной стоматологии. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что лишь влиянием средовых факторов (фтор и другие микроэлементы в воде и продуктах питания, гигиена полости, употребление большого количества углеводов, действие микробов) трудно объяснить индивидуальную предрасположенность к кариесу зубов. Можно предположить, что существенное значение в возникновении кариеса зубов имеет и наследственный фон.

Установлено, что в возникновении кариозного процесса принимают участие множество этиологических факторов, позволяющих считать кариес полиэтиологическим заболеванием.

Результаты появившихся в последние десятилетия публикаций показывают, что в патогенезе кариеса имеют значения и патогенетические механизмы. Для понимания механизмов развития кариеса важно определить степень влияния внешнесредовых и наследственных факторов в развитии этого заболевания. Полученные данные очень важны для практической стоматологии так как позволяют выделить не только группу больных с повышенным риском возникновения кариеса (кариес-восприимчивых), но и лиц невосприимчивых (кариес-резистентных).

Однако по сравнению с влиянием внешнесредовых факторов роль наследственности в развитии и течении кариеса зубов до настоящего времени изучена недостаточно.

2.Обоснование исследования. Литературные данные свидетельствуют, что одной из вероятных причин различной предрасположенности к кариесу являются неодинако-

вые морфологические и химические свойства зубной эмали [1,р.286, 2, р.47]. Эта точка зрения нашла подтверждение в клинико-экспериментальных исследованиях. Также высказывается предположение, что одной из возможных причин различия в кариозном поражении отдельных зубов или их поверхностей является неодинаковый вклад генетических факторов в определении структуры зубной эмали [3, с.54].

Ряд авторов считает, что подверженность зубов к кариесу зависит от структурных особенностей эмали [4,р.2]. По их данным для интактных зубов характерна большая степень упорядоченности микрокристаллов гидроксиапатита в эмали, чем в зубах пораженных кариесом.

Устойчивость зубов к кариесу связывают с составом и свойствами эмали, в частности, ее поверхностного слоя [5,с.25].

Для изучения генетических аспектов кариеса зубов широко применялся близнецовый метод: изучали соотносительную роль наследственности и среды в возникновении кариеса при сопоставлении конкордантности (частоты встречаемости признака) в близнецовых парах у одно-и разнояйцевых близнецов. [6, с.28, 7,р.185]

На основании изучения 128 пар моно –и дизиготных близнецов [8,с. 42] установили отчетливое влияние генотипа на формирование аномалий структуры твердых тканей зубов, сроков их прорезывания, скученного положения, прикуса. Полученные данные нашли подтверждение в работах [9,р.1]. Известно, что на резистентность к кариесу влияют многие генетические факторы. В частности, в известной степени резистентность зависит от морфологических признаков зубов (наличие и строение бороздок, размеры зуба, его дифференцированность) [10,с.57].

Наследственность влияет как на резистентность зубов к кариесу, так и на их предрасположенность к кариозному

процессу, выраженность которого генетически детерминирована [11,12,р.1047]

В то же время в доступной литературе мы не встретили сведений о степени наследственной обусловленности физико – химических и структурно – функциональных свойств эмали, которые могут в конечном счете предопределять возникновение кариозного процесса.

3.Цель исследования. Установить степень влияния наследственных факторов на физико –химические и морфофункциональные особенности эмали зуба как фактора обуславливающего кариесрезистентность или восприимчивость к кариозному процессу.

4. Материал и методы исследования. Для решения поставленной задачи на зубах, удаленных по показаниям, близнецовой выборки (30 монозиготных и 30 дизиготных пар близнецов в возрасте от 30 до 60 лет) методом электронного парамагнитного резонанса на кафедре теоретической физики Казанского Государственного Федерального Университета с 2014- 2016 гг. проанализирована степень наследственной и средовой обусловленности физико-химических и структурных свойств зубной эмали. Метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) позволяет получить уникальную информацию о микроскопических и макроскопических свойствах вещества, которую нельзя получить с помощью методов рентгеноструктурного, спектрального и других анализов. С помощью ЭПР можно определить, например, природу макропримесей и свободных радикалов, концентрацию парамагнитных частиц до миллионных долей процента; из характеристик спектров ЭПР найти структурные особенности исследуемого вещества.

В каждом зубе эмаль забирали с нескольких участков на резцах – с апроксимальной, режущей и вестибулярной поверхности; на молярах - в области фиссур, бугров, а также пришеечной части зуба. Все образцы были исследованы до и после облучения.

Облучение проводили на рентгеновской установке УРС-55 (трубка с вольфрамовым анодом) при комнатной температуре и при температуре жидкого азота. Доза облучения была одинаковой для всех образцов и составила 10 рентген. Спектры ЭПР исследовали на спектрометре THN-251 фирмы Thomson (Франция), работающем в 3-сантиметровом СВЧ-диапазоне. Температурные исследования спектров в диапазоне 300 - 4,2 К проводили с помощью низкотемпературной приставки Oxford- Instrument. Концентрацию парамагнитных центров оценивали с помощью дифенилпекрилгидразила (ДФПГ), эталоны концентраций были изготовлены в научно-исследовательском институте физико-технических и радиометрических измерений (НИИФТРИ). Упорядочение микрокристаллов гидроксиапатита зубной эмали было определено по форме линий спектров ЭПР (U.Skaleric et al. 1982) За количественную характеристику, определяющую степень упорядоченности была взята величина $R = I_{gix} / I_{gi}$ - интенсивности линий ЭПР для главных значений g- тензора. Величина R зависит от ориентации кристаллов.

Для оценки сходства показателей структуры эмали зуба у близнецов вычисляли парную конкордантность – С, представляющую собой отношение числа конкордантных пар к общему числу пар выборки.

За количественную характеристику внутривидового сходства (коэффициент внутривидовой корреляции) была принята величина, К, представляющая собой отношение максимальной и минимальной степени упорядоченности

микрокристаллов в каждой близнецовой паре. При полном совпадении значений степени упорядоченности микрокристаллов $K=1$.

Доля влияния среды и наследственности на изучаемые признаки определялась по формуле Хольцингера в виде:

$$H = \frac{гмз - гдз}{1 - гдз} \qquad H = \frac{Смз - Сдз}{1 - Сдз}$$

где H- доля влияния наследственности; гмз, гдз, Смз, Сдз –коэффициенты корреляции и парные конкордантности для монозиготных и дизиготных близнецов соответственно.

Статистическая обработка результатов измерений проводилась по общепринятой методике (И.В. Поляков, Н. С.Соколова, 1995).Для всех изученных признаков принята модель нормального распределения (В. Ю. Урбах, 1975), в рамках которой произведены вычисления и оценки значимости всех статистических показателей. Сравнение средних значений проводили по критерию Стьюдента.

Результаты исследований Строение эмали постоянных зубов методом электронного парамагнитного резонанса изучено недостаточно. Поэтому возникла необходимость дать структурную характеристику различных участков эмали интактных и кариозных зубов. Анализ экспериментальных данных изучения структурных особенностей эмали позволил установить, что среднее значение степени упорядоченности микрокристаллов эмали различных поверхностей интактных моляров составило: в области бугров $R = 1.05 \pm 0.08$, фиссур $R = 0.98 \pm 0.07$ и пришеечной области $R = 0.95 \pm 0.7$. При этом отмечено, что количество СР (свободные радикалы) достоверно выше в эмали бугров по сравнению с другими участками зуба и соответственно составило 1.43 ± 0.03 ($P < 0.001$). Наименьшее количество концентрации СР отмечено в эмали пришеечной области 0.92 ± 0.02 , что соответственно ниже, чем в эмали фиссур, где количество СР составило 1.16 ± 0.03 ($P < 0.001$).

Изучение спектров ЭПР эмали интактных резцов позволило установить более высокую степень упорядоченности микрокристаллов гидроксиапатита в различных участках эмали по сравнению с эмалью моляров. Так, значение этого показателя эмали резцов составило: в области режущей поверхности $R = 1.07 \pm 0.08$, апроксимальной $R = 1.05 \pm 0.08$ и вестибулярной $R = 1.02 \pm 0.06$.

Спектр ЭПР эмали кариозных зубов аналогичен спектру интактных зубов. Среднее значение степени упорядоченности микрокристаллов гидроксиапатита в различных участках кариозных моляров было несколько ниже, чем в соответствующих участках интактных зубов : в области бугров $R = 1.0 \pm 0.07$, фиссур $R = 0.95 \pm 0.05$ и пришеечной области $R = 0.80 \pm 0.03$ (рис.1).

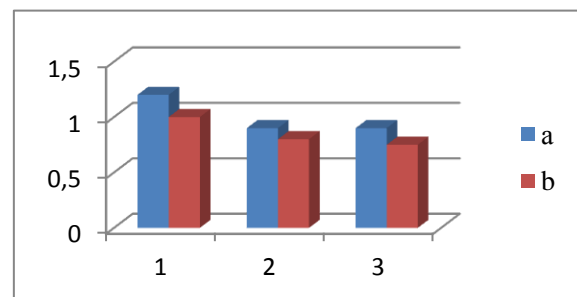


Рис.1. Степень упорядоченности микрокристаллов гидроксиапатита (R) в различных участках эмали: а - интактных моляров; б – кариозных моляров; 1- бугров; 2-фиссура; 3- пришеечная область

Аналогичная тенденция изменений к меньшему значению средней величины степени упорядоченности микрокристаллов гидроксиапатита эмали отмечена для различных участков пораженных кариесом резцов, по сравнению с интактными (рис.2).

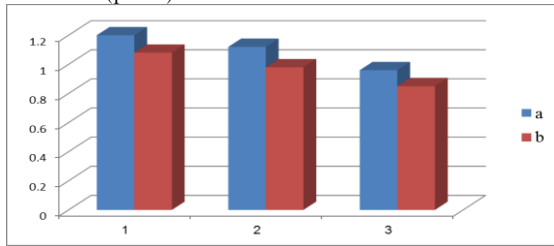


Рис. 2. Степень упорядоченности микрокристаллов гидроксиапатита (R) в различных участках эмали:

а – интактных резцов; б – кариозных резцов 1-режущая; 2- апроксимальная; 3- вестибулярная поверхности

Установлено, что концентрация СР в непораженных участках эмали кариозных моляров существенно выше, чем в эмали соответствующих поверхностей интактных зубов (рис. 3).

Измерение сигналов ЭПР эмали различных поверхностей резцов выявило также значительное повышение содержания СР в кариозных зубах по сравнению с интактными (рис.4).

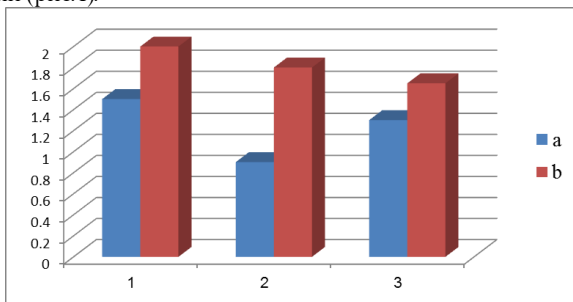


Рис. 3. Содержание СР в эмали различных участков:

а - интактных моляров; б – кариозных моляров; 1- бугор; 2- пришеечная область; 3- фиссура

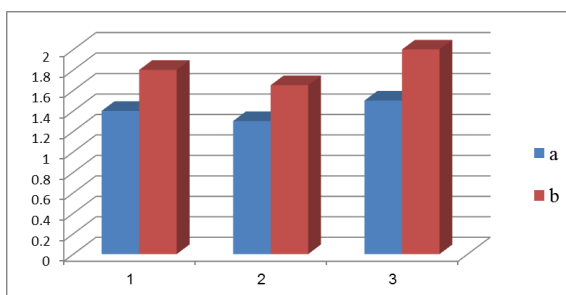


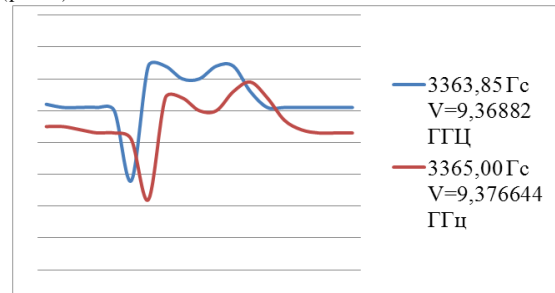
Рис. 4. Содержание СР в эмали различных поверхностей:

а - интактных резцов; б – кариозных резцов 1- вестибулярная; 2- апроксимальная; 3- режущая поверхность

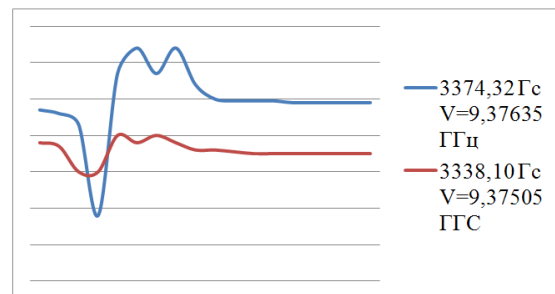
Концентрация парамагнитных центров, образующихся после облучения в полтора-два раза выше в эмали кариозных зубов, чем в интактных.

Нами проведен анализ степени влияния наследственных и средовых факторов на показатели, характеризующие прочность зубной эмали. Для сравнения концентраций СР в каждой паре близнецов использовали величину η , представляющую собой соотношение максимального и минимального значения концентрации СР в образцах одной пары. Установлено, что внутрипарные различия в кон-

центрации СР соответствующих участков эмали зубов в монозиготных парах были значительно ниже, чем в идентичных участках эмали зубов в парах дизиготной близнецовой выборки. Так, внутрипарные различия концентрации СР в монозиготных парах в среднем составили 1,6, в дизиготных, соответственно 7,0. В то же время коэффициент внутрипарной корреляции относительно концентрации СР в эмали зубов близнецов из монозиготных пар составил 0,89, в дизиготных – 0,43, а коэффициент наследуемости $H=0,81$ (рис.1)



а



б

Рис.1. Спектры ЭПР СР F-центра эмали зубов моно – (а) и дизиготных (б) близнецовых пар

Коэффициент внутрипарной корреляции для степени упорядоченности микрокристаллов гидроксиапатита эмали зубов в монозиготных парах составил 0,97, в дизиготных – 0,44, а коэффициент наследуемости – $H=0,95$.

Обсуждение результатов исследования

Анализ результатов экспериментальных исследований, проведенных на зубах удаленных по показаниям выявил, что подавляющее большинство

образцов эмали до облучения не показали спектров ЭПР. Лишь в некоторых случаях отмечен сигнал ЭПР. После предварительного облучения при 300К в образцах наблюдали спектры ЭПР, обусловленные различными типами парамагнитных центров. Нами идентифицированы два типа центров: H^0 и F – центр, образованный ассоциацией центра CO_3^{3-} и $(CO_3 OH)^{\cdot-}$.

Спектр второго типа отражает присутствие в гидроксиапатитах дефектов решетки, связанных с изоморфизмом $CO_3-PO_4^{3-}$. Кроме того отмечено, что присутствие в спектре ЭПР F –центра является доказательством существования двух параллельных механизмов замещения карбокситом фосфора в структуре апатита. Результаты эксперимента дают основание полагать, что появление иона CO_3^{3-} происходит в результате замены в гидроксиапатите иона PO_4^{3-} ионом карбоната. Вторым механизмом является замещение иона PO_4^{3-} ионом карбоната, связанным с гидроксильным $PO_4^{3-} - (CO_3 OH)^{\cdot-}$. Отметим, что вхождение в структуру апатита карбонатных групп «расшатывает» ее, увеличивая растворимость» эмали (Bacquet et al., 1982).

Нами выявлено, что концентрация парамагнитных центров, образующихся после облучения, как правило, в

1.5- 2 раза выше в эмали кариозных зубов, чем в интактных. Величина K , характеризующая кариевосприимчивость, наиболее выражена при сопоставлении концентрации свободных радикалов в эмали здоровых и кариозных зубов; у резцов на вестибулярной поверхности (1,35), у моляров в пришеечной области (1,97). Степень упорядоченности микрокристаллов эмали на этих поверхностях кариозных и интактных зубов существенно ниже. Как известно, радиационную стойкость твердых тел можно характеризовать концентрацией парамагнитных центров, образованных после облучения. Эта устойчивость, в свою очередь, связана со структурой, химическим составом, прочностью химических связей.

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что одной из причин более высокого содержания CP в эмали кариозных зубов является ослабление химических связей, большая мобильность фрагментов, составляющих ее структуру. Надо полагать, что высокое содержание CP в эмали кариозных зубов является результатом нарушения процесса минерализации, который сопровождается заменой фосфатных групп на ионы карбоната, находящихся в свободнорадикальном состоянии. Большее количество свободных радикалов в здоровых участках эмали кариозных зубов по сравнению с интактными зубами свидетельствует, что кариозный процесс носит общий, а не локальный характер. Это явление объясняет большую подверженность кариозных зубов вторичному кариесу.

Следует отметить, что образующийся после облучения в эмали зубов F – центр, представляющий собой ассоциацию $CO_3^{\cdot-}$ и $(CO_3 OH_2)^{\cdot-}$ радикалов благодаря своей интенсивности и стабильности может быть использован для определения различных физико-химических особенностей строения зубной эмали. Эти параметры нами были использованы при изучении роли наследственных и средовых факторов в формировании структурных особенностей эмали зуба. Анализ результатов близнецовых исследований показал, что внутрипарные различия в концентрации свободных радикалов F - центра соответствующих участков эмали

зубов в монозиготных парах были достоверно ниже (1.6), чем в идентичных участках эмали зубов дизиготных близнецовых пар (7.0). Коэффициент внутривариационной корреляции относительно концентрации свободных радикалов в монозиготных близнецовых парах составил 0.89, а у дизиготных – 0.43. Высокие значения показателя наследуемости ($H=0.81$) дают основания сделать заключение о существенном вкладе наследственных факторов на изучаемый показатель.

Аналогичная закономерность выявлена также при сопоставлении степени упорядоченности микрокристаллов гидроксиапатита в зубной эмали моно - и дизиготных близнецов. Так коэффициент внутривариационной корреляции степени упорядоченности микрокристаллов у монозиготных близнецов был значительно выше (0.97), чем у дизиготных (0.44), а показатель наследуемости этого признака составил 0.95. Таким образом, данные близнецовых исследований свидетельствуют о том, что физико-химические и морфологические свойства эмали высоконаследуемы.

Выводы

1. Физико-химические и морфологические свойства эмали обуславливают восприимчивость или устойчивость зубов к кариозному поражению и испытывают высокую степень наследственных влияний ($H=0.81$, $H=0.95$).

2. На основании результатов исследования можно сделать вывод, что структура эмали генетически детерминирована.

3. Полученные результаты иллюстрируют подходы и возможности медицинской генетики, указывая на необходимость изучения не патологии как таковую, а взаимодействия факторов внешней среды с наследственными факторами, проявляющимися в виде определенных признаков, которые в одном случае способствуют развитию той или иной патологии, а в другом могут быть причиной повышенной устойчивости к заболеванию.

4. Полученные данные указывают на необходимость индивидуального подхода к проведению профилактических мероприятий с выделением групп риска к кариесу зубов.

Литература:

1. Cevc P., Schara M., Ravnic C. Electron paramagnetic resonance study of human teeth in deterrminal hyspatial agangement of hydroxyapatite microcrystals in the enamel// Nature.- London. 1980.- 286.-P.524-526.
2. Scaleric U., Ravnic C., Cevc P., Schara M. Microcrystal arrangement in human deciduous dental enamel studies by electron paramagnetic resonance.-Caries Res. -1982. –V.16. –P. 47 -50.
3. Темирбаев М.А., С. П. Пивоваров А. Б. Рухин, Т. А. Середовина, Н. С. Сушкова. Методика изучения образцов эмали интактных зубов для экспериментального изучения возможностей ЭПР-дозиметрии в Q-диапазоне. Вестник АГИУВ 2017. №4, с. 54-61
4. Opal S., Garn S., Jain J. Walia I. Genetic factors affecting dental caries risk. Aust Dent J 2015.- Mar 60(1): P.-2-11
5. Гадаева М. В. Клинико-экспериментальное обоснование использование медикаментозных схем лечения флюороза зубов. Диссертация канд. мед. наук. Нижний Новгород. 2015.
6. Гликман М. Л. Роль наследственности в этиологии кариеса зубов. Автореф. дис. канд. мед. наук. – Рига, 1978.- 28с.
7. Wolter A. Bretz, Patricia Corby, Nicholas Schork, Thomas C. Hart//J Evid Based Dent Pract 2003.- Dec. 3(4): P. 185-189.
8. Демнер Л. М., Шарафутдинова А. Г. Роль наследственности и среды в формировании зуболицевых аномалий // Стоматология.- 1984. –Т.56. - №3.- С. 42-46.
9. Pearn J. Lage J. Genetics and oral health //Austr. Dent. J. -1987.-32. №1. – P.1-10.
10. Гуленко О.В. Генетическая детерминация кариеса зубов у детей с врожденными пороками развития ЦНС (литературный обзор). Ж-л. Успехи современной науки и образования. 2016,3. №6. С 57-63.
11. Тактаров В. Г. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов: учебник для вузов. /Под редакцией Янушевича О.О. 2009. 400с
12. Bretz W.A., Corly P. M., Short D. et al. Longitudinal Analysis of Heritability for Dental Caries Traits //J.Dent res.- 2005. November 84; P. 1047 -1051.