

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-10-687-693>

УДК 616.314-085

© Коллектив авторов, 2020

Зайдуллин И.И.¹, Каримов Д.О.¹, Каримова Л.К.¹, Кабиров М.Ф.², Галимова Р.Р.¹, Валеева Э.Т.¹**Сравнительный анализ полиморфных вариантов генов IL-17A, MMP-1 с риском развития хронического пародонтита у работников нефтехимического производства**¹ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», ул. Степана Кувыкина, 94, Уфа, Республика Башкортостан, Россия, 450106;²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, 3, Уфа, Республика Башкортостан, Россия, 450008

Восприимчивость к развитию и прогрессированию воспалительных заболеваний пародонта, которая зависит от генетических и внешних факторов (курение, стресс, гигиена полости рта), варьируется в широких пределах. В развитии данных заболеваний важную роль играет не только присутствие пародонтопатогенных микроорганизмов, но и наличие врожденного или приобретенного иммунодефицита, иммунорегуляторных дефектов.

Иммунная система играет ключевую роль в физиологических и патологических процессах тканей пародонта. В связи с этим особый интерес в патогенезе пародонтита представляет IL17, продуцируемый CD4+ Th клетками, который обладает как провоспалительной, так и протективной активностью.

Цель исследования — выявить взаимосвязь между полиморфными локусами генов IL-17A (*rs2275913*), MMP-1 (*rs1799750*) и клиническими проявлениями хронического пародонтита у работников нефтехимического производства. Стоматологическое обследование проведено у 92 работников производства оксида этилена с хроническим пародонтитом и 74 пациентов с хроническим пародонтитом, не контактирующих с химическими факторами (контрольная группа). Генотипирование полиморфизмов *rs2275913* гена IL17A и *rs1799750* гена MMP1 проводилось методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени. Гигиеническая оценка степени загрязнения воздуха рабочей зоны вредными веществами проведена методом газовой хроматографии согласно методическим указаниям по определению вредных веществ в воздухе № 5098-89, № 3119-84.

При сравнении результатов исследований обеих групп статистически значимых различий в частотных распределениях аллельных вариантов и генотипов генов IL-17A и MMP-1 не выявлено. Генотипы AA/AG гена IL-17A были ассоциированы с повышенным риском развития тяжелого течения заболевания по сравнению с генотипом GG у работников в основной группе ($OR=6,1$; 95% CI 1,33–28,5; $p=0,021$) и в контрольной группе ($OR=7,26$; 95% CI 1,34–39,25; $p=0,016$). Носительство А аллеля у пациентов контрольной группы в 2,4 раза повышало риск развития тяжелого течения хронического пародонтита по сравнению с носителями G аллели ($OR=2,41$; 95% CI 1,19–4,87; $p=0,014$).

При стоматологическом обследовании работников завода окиси этилена клиническое течение заболеваний пародонта было более тяжелым в сравнении с контрольной группой, и количество пациентов с пародонтитом тяжелой степени было в два раза выше. Установлено, что генотипы AA/AG гена IL-17A и носительство аллеля А ассоциированы с повышенной восприимчивостью к развитию тяжелого течения хронического пародонтита. Связь между полиморфизмом MMP-1 гена и риском развития тяжелых форм хронического пародонтита не установлена. Фактором риска развития воспалительных заболеваний пародонта у работников нефтехимического комплекса является комплекс вредных производственных факторов.

Ключевые слова: хронический пародонтит; полиморфизм; интерлейкин-17A; матриксная металлопротеиназа-1; гигиена труда

Для цитирования: Зайдуллин И.И., Каримов Д.О., Каримова Л.К., Кабиров М.Ф., Галимова Р.Р., Валеева Э.Т. Сравнительный анализ полиморфных вариантов генов IL-17A, MMP-1 с риском развития хронического пародонтита у работников нефтехимического производства. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(10). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-10-687-693>

Для корреспонденции: Искандер Ильдарович Зайдуллин, врач стоматолог-терапевт консультативно-поликлинического отделения, мл. науч. сотр. отдела медицины труда. ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека». E-mail: iskanderdent@yahoo.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 14.07.2020 / Дата принятия к печати: 12.10.2020 / Дата публикации: 03.11.2020

Iskander I. Zaydullin¹, Denis O. Karimov¹, Liliya K. Karimova¹, Milyausha F. Kabirova², Rasima R. Galimova¹, Elvira T. Valeeva¹

Comparative analysis of polymorphic variants of IL-17A and MMP-1 genes with the risk of developing chronic periodontitis in petrochemical workers

¹Ufa Scientific Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, 94, Stepana Kuvykina str., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia, 450106;

²Bashkir State Medical University, 3, Lenin str., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia, 450008

The susceptibility to the development and progression of inflammatory periodontal diseases, which depends on genetic and external factors (smoking, stress, oral hygiene), varies widely. In the development of these diseases, an important role is played not only by the presence of periodontal pathogenic microorganisms, but also by the presence of congenital or acquired immunodeficiency, immunoregulatory defects.

The immune system plays a key role in the physiological and pathological processes of periodontal tissues. In this regard, IL17, produced by CD4+ Th cells, which has both Pro-inflammatory and protective activity, is of particular interest in the pathogenesis of periodontitis.

The aim of study was to identify the relationship between polymorphic loci of the IL-17A (rs2275913) and MMP-1 (rs1799750) genes and clinical manifestations of chronic periodontitis in petrochemical workers.

Dental examination was performed in 92 ethylene oxide production workers with chronic periodontitis and 74 patients with chronic periodontitis who did not come into contact with chemical factors (control group). Genotyping of polymorphisms rs2275913 of the IL17A gene and rs1799750 of the MMP1 gene was performed by allele-specific real-time polymerase chain reaction (PCR). Hygienic assessment of the degree of air pollution of the working area with harmful substances was carried out by gas chromatography according to the guidelines for the determination of harmful substances in the air № S098-89, № 3119-84.

When comparing the results of studies of both groups, there were no statistically significant differences in the frequency distributions of allelic variants and genotypes of the IL-17A and MMP-1 genes. The AA/AG genotypes of the IL-17A gene were associated with an increased risk of severe disease compared to the GG genotype in workers in the main group (OR=6.1; 95% CI 1.33–28.5; p=0.021) and in the control group (OR=7.26; 95% CI 1.34–39.25; p=0.016). Carriers of the A allele in the control group increased the risk of severe chronic periodontitis by 2.4 times compared to carriers of the G allele (OR=2.41; 95% CI 1.19–4.87; p=0.014).

During the dental examination of employees of the ethylene oxide plant, the clinical course of periodontal diseases was more severe in comparison with the control group, and the number of patients with severe periodontitis was twice as high. It was found that the AA/AG genotypes of the IL-17A gene and the carrier of the A allele are associated with increased susceptibility to the development of severe chronic periodontitis. The association between the MMP-1 gene polymorphism and the risk of severe forms of chronic periodontitis has not been established. A risk factor for the development of inflammatory periodontal diseases in employees of the petrochemical complex is a complex of harmful production factors.

Keywords: chronic periodontitis; polymorphism; interleukin-17A; matrix metalloproteinase-1; occupational health

For citation: Zaidullin I.I., Karimov D.O., Karimova L.K., Kabirova M.F., Galimova R.R., Valeeva E.T. Comparative analysis of polymorphic variants of IL-17A and MMP-1 genes with the risk of developing chronic periodontitis in petrochemical workers. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(10). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-10-687-693>

For correspondence: Iskander I. Zaidullin, dentist-therapist of the consultative and polyclinic department, junior researcher of occupational health department, Ufa Research Institute of occupational health and human ecology. E-mail: iskanderdent@yahoo.com

Funding: The study has not funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Information about authors: Zaidullin I.I. <https://orcid.org/0000-0002-6031-5683>

Karimov D.O. <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323>

Karimova L.K. <https://orcid.org/0000-0002-9859-8260>

Kabirova M.F. <https://orcid.org/0000-0002-0372-8617>

Galimova R.R. <https://orcid.org/0000-0002-4658-545X>

Valeeva E.T. <https://orcid.org/0000-0002-9146-5625>

Received: 14.07.2020 / Accepted: 12.10.2020 / Published: 03.11.2020

Восприимчивость к развитию и прогрессированию воспалительных заболеваний пародонта, которая зависит от генетических и внешних факторов (курение, стресс, гигиена полости рта), варьируется в широких пределах. [1]. В развитии данных заболеваний важную роль играет не только присутствие пародонтопатогенных микроорганизмов, но и наличие врожденного или приобретенного иммунодефицита, иммунорегуляторных дефектов [2]. В настоящее время исследование факторов восприимчивости к воспалительным заболеваниям пародонта сфокусированы на изучении полиморфизма генов иммунорегуляторных соединений, таких как цитокины, хемокины, поверхностные рецепторы клеток [3].

Иммунная система играет ключевую роль в физиологических и патологических процессах тканей пародонта. В связи с этим особый интерес в патогенезе пародонтита представляет IL17, продуцируемый CD4+ Th клетками, который обладает как провоспалительной, так и протективной активностью [4]. По данным многочисленных исследований цитокин IL17 играет ключевую роль в развитии воспалительных и аутоиммунных заболеваний [5], увеличивая экспрессию медиаторов воспаления фибробластами, макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками [6], участвует в резорбции костной ткани, влияя на остеокластогенез, увеличивая экспрессию RANKL на остеобластах и CD4+ T клетках [7]. Вместе с тем IL17 выполняют и защитную функцию в отношении внеклеточных патогенов, совместно с IL22 стимулируют выработку противомикробных пептидов [8]. При хроническом пародонтите в очаге воспаления обнаруживаются Th17 клетки [9], что ведет к значительному увеличению количества IL17 в ротовой и десневой жидкости [10], и IL-17 mRNA в соединительной и костной ткани [11]. Се-

мейство IL-17 состоит из 6 членов: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, и IL-17F. Ген IL-17A локализован на 6 хромосоме 6p.12.2, к настоящему времени связь полиморфизма данного гена с предрасположенностью к развитию хронического пародонтита остается до конца не изученной. Zacarias J.M.V. и соавторы [12] выявили маркер повышенного риска развития пародонтита — генотип AA IL17A G197A (rs2275913). Correa J.D. и соавторы [13] указывают на достоверные различия в распределении частоты мутантного А аллеля IL17A у больных хроническим пародонтитом и контрольной группой. В то же время по данным некоторых исследований взаимосвязь полиморфного локуса rs2275913 и риска возникновения заболевания не установлена либо незначительна [14].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, которые способны разрушать все компоненты внеклеточного матрикса [15]. MMP-1 — интерстициальная коллагеназа, продуцируемая фибробластами, макрофагами, эндотелиальными клетками, остеобластами, хондроцитами и является основным протеолитическим ферментом, который обладает способностью гидролизовать коллаген I и III типа. Экспрессия MMP-1 находится под контролем различных цитокинов, в том числе IL17, который вызывает ее гиперпродукцию [16]. Нарушение баланса между синтезом MMP-1 и активностью ингибиторов приводит к развитию различных патологических процессов, включая воспалительные заболевания пародонта [14]. У пациентов с хроническим пародонтитом существенно увеличивается уровень MMP-1 в десневой жидкости и в тканях пародонта [17].

В гене MMP-1 описан полиморфный локус -1607 (rs1799750, 1G/2G), расположенный в промоторном регионе, который создает сайт для связывания транскрипци-

онного фактора *Ets* благодаря дополнительному гуанину. Мутантный аллель *2G* обладает повышенной способностью связываться с рекомбинантным фактором *ETS-1* и тем самым повышает индукцию данного гена и вызывает более агрессивную деградацию матрикса [18].

Цель исследования — выявить взаимосвязь между полиморфными локусами генов *IL-17A* (*rs2275913*), *MMP-1* (*rs1799750*) и клиническими проявлениями хронического пародонтита у работников нефтехимического производства.

Объектом исследования были выбраны работники нефтехимического комплекса. Стоматологическое обследование проводилось у 92 работников комплекса по профессии аппаратчик производства оксида этилена с диагнозом хронический пародонтит (основная группа). В группу сравнения включены 74 работника заводоуправления, не имеющие непосредственного контакта с вредными веществами, с хроническим пародонтитом (контрольная группа). Критериями исключения являлось: наличие менее 16 зубов, системные заболевания (сахарный диабет, болезнь Крона, ВИЧ инфекция, онкология), проведение лечения пародонта на протяжении последних 6 месяцев, прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение последнего месяца.

Выделение ДНК произведено с использованием коммерческого набора Проба-НК-Плюс производства ООО «ДНК-Технология» (г. Москва) из плазмы периферической венозной крови. Генотипирование полиморфизмов *rs2275913* гена *IL-17A* и *rs1799750* гена *MMP-1* проводили методом аллель-специфичной ПЦР с интеркалирующим красителем SYBR Green в режиме реального времени с использованием праймеров (табл. 1).

Статистический анализ распределения частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проведен с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса. При малых числах наблюдений применялся точный тест Фишера. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) применялся в расчетах оценки статистически значимых различий: демографических, клинических характеристик и индексов между основной и контрольной группы. Отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) использовали для анализа ассоциации генотипов и аллелей с заболеванием. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Все расчеты проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

В воздушной среде производства оксида этилена постоянно присутствуют этиленоксид, пропиленоксид и этилен. Общий уровень загрязнения воздуха рабочей зоны вредными веществами может быть оценен как срав-

нительно низкий: в 82% отобранных проб концентрации вредных веществ не превышали соответствующие ПДК. Кратковременное (в течение 10–15 минут) повышение концентрации таких вредных веществ как оксиды этилена и пропилена наблюдались при выполнении отдельных технологических операций: ручное регулирование работы оборудования (1,5–2 ПДК), чистка и ремонт оборудования (отбор технологических проб). Этилен присутствовал в воздухе рабочей зоны в концентрации от 2,5 до 30,2 мг/м³, что значительно ниже установленной ПДК, равной 100 мг/м³.

Характеристики пациентов представлены в **таблице 2**. Установлено, что работники основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, полу и наличию вредных привычек. Проведенное исследование выявило статистически значимые различия между группами по следующим клиническим характеристикам: глубина пародонтального кармана (PD), уровень потери эпителиального прикрепления (CAL), пародонтальный индекс CPITN и индекс кровоточивости при зондировании (BOP).

При использовании упрощенного индекса гигиены полости рта было установлено, что уровень гигиены в обеих группах оказался низким, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,18$). В основной группе пациентов хронический пародонтит тяжелой степени встречается в 32,6% случаев, средней степени в 41,3% и легкой у 26,1% лиц. В контрольной группе хронический пародонтит тяжелой степени наблюдался лишь у 16,5% пациентов, средней у 49,3% и легкой у 32,2% обследованных.

Анализ распределения частот полиморфных локусов генов *IL-17A* (*rs2275913*), *MMP-1* (*rs1799750*) у обследованных представлен в **таблице 3**.

У изученных локусов частота распределения генотипов в основной и контрольной группе соответствует теоретически ожидаемому по равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). При сравнении основной и контрольной группы статистически значимых различий в частотных распределениях аллельных вариантов и генотипов генов *IL-17A* и *MMP-1* не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 1 / Table 1

Праймеры, использованные в исследовании Primers used in the study

<i>IL-17A</i>	5'-ATGGTGTTAATCTCATCTGGTGGG-3'; 5'-ATGGTGTTAATCTCATCTGGTGGC-3'; 5'-ATGCCACGGTCCAGAAATAC-3'
<i>MMP-1</i>	5'-CCCTCTTGAACACATGTTATG-3'; 5'-ACTTCTCTCCCTTATGGATTCC-3'

Таблица 2 / Table 2

Характеристика изучаемых групп Characteristics of the studied groups

Показатели	Основная группа (n=92)	Контрольная группа (n=74)	p
Мужской пол (%)	100	100	–
Курение (%)	68,5	67,1	0,854
Возраст (лет)	43,5±11,6	45,8±10,5	0,177
Количество зубов	25,07±4,45	26,03±3,66	0,138
PD (мм)	4,69±1,97	3,81±1,38	0,002
CAL (мм)	6,30±2,50	5,45±1,98	0,018
Упрощенный индекс гигиены (OHI-S)	3,36±1,15	3,14±0,95	0,18
Пародонтальный индекс CPITN	2,45±0,71	2,04±0,60	<0,001
BOP (%)	42,4±16,1	36,15±12,1	0,007

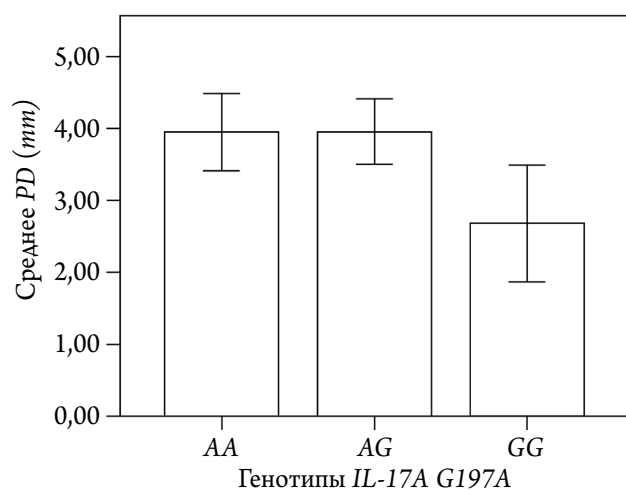


Рис. 1. Зависимость глубины пародонтального кармана от генотипа IL-17A G197A (контрольная группа).

Fig. 1. Dependence of the periodontal pocket depth on the IL-17A G197A genotype (control group).

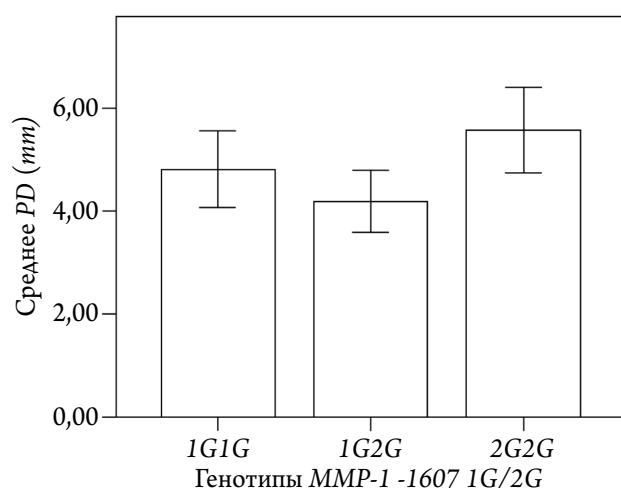


Рис. 2. Зависимость глубины пародонтального кармана от генотипа MMP-1 -1607 1G/2G (основная группа).

Fig. 2. Dependence of the periodontal pocket depth on the MMP-1 -1607 1G/2G genotype (main group).

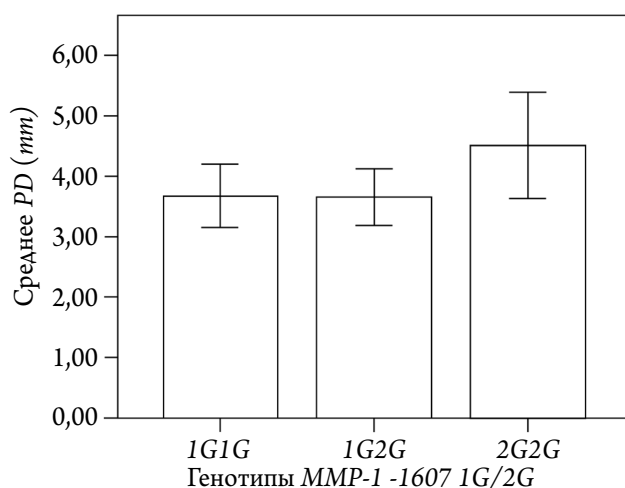


Рис. 3. Зависимость глубины пародонтального кармана от генотипа MMP-1 -1607 1G/2G (контрольная группа).

Fig 3. Dependence of the periodontal pocket depth on the MMP-1 -1607 1G/2G genotype (control group)

Результаты выполненного сравнительного анализа частот генотипов и аллелей полиморфных локусов IL-17A G197A и MMP-1 -1607 1G/2G в группах, распределённых по степени тяжести, представлены в **таблице 4**.

Гомозиготный генотип GG IL-17A встречался у представителей обеих групп с тяжелой и средней степенью пародонтита значительно реже, по сравнению с работниками с легкой степенью заболевания: 4,4% против 21,7% в основной группе и 4,2% против 24% в контрольной. Генотипы AA/AG гена IL-17A были ассоциированы с повышенным риском развития тяжелого течения заболевания по сравнению с генотипом GG у лиц в основной группе ($OR=6,1$; 95% CI 1,33–28,5; $p=0,021$) и в контрольной группе ($OR=7,26$; 95% CI 1,34–39,25; $p=0,016$). У работников со средней и тяжелой степенью пародонтита в обеих группах частота альтернативного аллеля A практически в два раза превышала частоту нормального аллеля G (65% vs 35% и 68% vs 32%). В группах пациентов с легкой степенью пародонтита соотношение нормальных и альтернативных аллелей гена IL-17A отличалось незначительно. Носительство A аллеля у пациентов контрольной группы в 2,4 раза повышало риск развития тяжелого течения хронического пародонтита по сравнению с носителями G аллели ($OR=2,41$; 95% CI 1,19–4,87; $p=0,014$).

Гомозиготный генотип 2G2G MMP-1 встречался у пациентов из группы с тяжелой и средней степенью пародонтита чаще, чем у пациентов с легкой степенью заболевания (24,3% против 4,5% в основной группе и 24,5% против 4,1% в контрольной), но различия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,118$ и $p=0,103$ соответственно). В основной и контрольной группе у лиц с легкой степенью заболевания частота нормальной аллели 1Gкратно превышала частоту альтернативной 2G (68,2% против 31,8% и 75% против 25%). У пациентов с более тяжелым течением заболевания пародонта разница в частотах была существенно меньше (54,2% против 45,8% и 58,2% против 41,8%).

При изучении зависимости клинических показателей от генотипа только в значениях глубины пародонтального кармана установлены статистически значимые внутригрупповые различия (**табл. 5**).

Генотипы AA/AG IL-17A G197A у пациентов контрольной группы были связаны с более высокими показателями глубины пародонтального кармана ($F=3,187$ $p=0,047$) (**рис. 1**). Установлена взаимосвязь генотипа 2G2G MMP-1 гена с высокими значениями глубины патологического кармана в основной группе ($F=7,685$ $p=0,006$) (**рис. 2**) и в контрольной группах ($F=3,456$ $p=0,036$) (**рис. 3**).

Обсуждение. Yoshie H. с соавт. установили, что полиморфизм множества генов, каждый из которых в отдельности вносит свой небольшой вклад, в совокупности повышают относительный риск к восприимчивости и тяжести заболевания [19].

Результаты большого количества исследований указывают на влияние генетического фактора на течение воспалительных заболеваний пародонта. Идентифицировано значительное количество генетических полиморфизмов, коррелирующих с клиникой хронического пародонтита [20].

В ходе данной работы изучалось влияние полиморфизма генов цитокинов на восприимчивость к развитию хронического пародонтита. Результаты исследования выявили связь полиморфизма гена IL-17A G197A с ухудшением клинических параметров. У работников с генотипами AA и AG и у носителей аллеля A значительно повышаются риски развития средней и тяжелой формы заболевания. Генотип 2G2G MMP-1 статистически значимо ассоцииру-

Таблица 3 / Table 3

Распределение генотипов и аллелей полиморфных локусов генов IL-17A (rs2275913), MMP-1 (rs1799750) у работников основной группы и контрольной группы
Distribution of genotypes and alleles of polymorphic loci of IL-17A (rs2275913) and MMP-1 (rs1799750) genes in workers of the main group and control group

Генотип и аллель	Основная группа (n=92) n (%)	Контрольная группа (n=73) n (%)	χ^2 (p)	OR (95%CI)
IL-17A G197A				
AA	31 (33,7)	24 (32,9)	0,27 (0,61)	1,11 (CI 0,58–2,11)
AG	53 (57,6)	41 (56,2)	0,00 (0,98)	1,06 (CI 0,57–1,97)
GG	8 (8,7)	8 (10,9)	0,05 (0,82)	0,77 (CI 0,28–2,17)
A	115 (62,5)	89 (60,9)	0,03 (0,86)	1,07 (CI 0,68–1,67)
G	69 (37,5)	57 (39,1)	0,03 (0,86)	0,94 (CI 0,61–1,46)
MMP-1 -1607 1G/2G				
1G1G	34 (36,7)	33 (45,2)	0,83 (0,36)	0,71 (CI 0,38–1,33)
1G2G	40 (43,5)	27 (37)	0,47 (0,51)	1,31 (CI 0,71–2,46)
2G2G	18 (19,8)	13 (17,8)	0,01 (0,93)	1,12 (CI 0,51–2,48)
1G	108 (58,7)	93 (63,7)	0,66 (0,42)	0,81 (CI 0,52–1,27)
2G	76 (41,3)	53 (36,3)	0,66 (0,42)	1,23 (CI 0,79–1,93)

ется с ухудшением клинических параметров у пациентов обеих групп. В то же время установить связь между полиморфизмом MMP-1 гена и восприимчивостью к развитию тяжёлых форм хронического пародонтита не удалось, что может быть связано с относительно небольшим объемом выборки. Транскрипционная активность гена MMP-1 регулируется большим количеством факторов внутренней

среды: цитокинами, гормонами, факторами роста, бактериальными метаболитами. Возможно, по этой причине только полиморфизма может быть недостаточно для усиления транскрипционной активности и стимулирования экспрессии MMP-1 и, следовательно, повышенной восприимчивости к хроническому пародонтиту [21]. Результаты исследований ассоциаций полиморфного локуса гена

Таблица 4 / Table 4

Частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов генов IL-17A (rs2275913), MMP-1 (rs1799750) среди работников с хроническим пародонтитом разной степени тяжести
Frequency of genotypes and alleles of polymorphic loci of IL-17A (rs2275913), MMP-1 (rs1799750) genes among workers with chronic periodontitis of varying severity

Генотип и аллель	Основная группа (n=92) n (%)		p	Контрольная группа (n=73) n (%)		p
	Лёгкая степень	Средняя / тяжелая		Лёгкая степень	Средняя / тяжелая	
IL-17A G197A						
AA/AG	18 (78,3)	66 (95,6)	0,021* vs. GG	19 (76)	46 (95,8)	0,016* vs. GG
AA	8 (34,8)	23 (33,8)	0,039*	5 (20)	19 (39,6)	0,021*
AG	10 (43,5)	43 (61,8)		14 (56)	27 (56,2)	
GG	5 (21,7)	3 (4,4)		6 (24)	2 (4,2)	
A	26 (55,3)	89 (65)	0,316	23 (46,9)	66 (68)	0,023**
G	21 (44,7)	48 (35)		26 (53,1)	31 (32)	
MMP-1 -1607 1G/2G						
1G2G/2G2G	13 (59)	45 (64,3)	0,166 vs. 1G1G	11 (45,8)	29 (59,2)	0,323 vs. 1G1G
1G1G	9 (41)	25 (35,7)	0,118	13 (54,2)	20 (40,8)	0,103
1G2G	12 (54,5)	28 (40)		10 (41,7)	17 (34,7)	
2G2G	1 (4,5)	17 (24,3)		1 (4,1)	12 (24,5)	
1G	30 (68,2)	78 (54,2)	0,100	36 (75)	57 (58,2)	0,072
2G	14 (31,8)	66 (45,8)		12 (25)	41 (41,8)	

Примечание: * статистически значимые различия ($p < 0,05$, точный тест Фишера); ** статистически значимые различия ($p < 0,05$, χ^2 с поправкой Йейтса)

Note: * statistically significant differences ($p < 0,05$, Fisher's exact test); ** statistically significant differences ($p < 0,05$, χ^2 with Yates correction)

Таблица 5 / Table 5

Взаимосвязь полиморфных локусов генов *IL-17A* (*rs2275913*), *MMP-1* (*rs1799750*) и средних значений клинических показателей у пациентов с хроническим пародонтитом

Association of polymorphic loci of *IL-17A* (*rs2275913*), *MMP-1* (*rs1799750*) genes and average values of clinical parameters in patients with chronic periodontitis

Генотип и аллель	PD (mm)		CAL (mm)		BOP (%)		CPITN	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
<i>IL-17A G197A</i>								
AA	4,73	3,95	6,42	5,72	45,0	37,4	2,31	2,08
AG	4,72	3,96	6,29	5,51	41,1	36,8	2,52	2,06
GG	4,35	2,69*	5,94	4,32	40,9	29,0	2,52	1,81
A	4,72	3,95	6,34	5,71	42,5	37,4	2,44	2,08
G	4,35	3,75	5,94	5,31	40,9	35,5	2,51	2,04
<i>MMP-1 -1607 1G/2G</i>								
1G1G	4,81	3,68	6,39	5,46	44,6	36,1	2,53	2,0
1G2G	4,19	3,66	5,83	5,13	39,6	36,3	2,31	2,0
2G2G	5,57*	4,51*	7,18	6,08	44,7	35,9	2,6	2,2
1G	4,62	3,68	6,25	5,46	44,6	36,1	2,53	2,02
2G	4,81	3,93	6,39	5,44	41,2	36,2	2,4	2,06

Примечания: * статистически значимые внутригрупповые различия ($p < 0,05$, ANOVA).

Note: * statistically significant intra-group differences ($p < 0.05$, ANOVA)

MMP-1 -1607 G1/G2 с воспалительными заболеваниями пародонта немногочисленны и противоречивы — в ряде исследований авторы указывают на выявленную взаимосвязь полиморфизма с восприимчивостью к развитию заболевания и его тяжестью [4], по данным других исследований такая зависимость отсутствует [17].

При стоматологическом обследовании работников клиническое течение заболеваний пародонта было более тяжелым в сравнении с контрольной группой и количество пациентов с пародонтитом тяжелой степени было в два раза выше.

Несмотря на технологический прогресс, химический фактор остаётся ведущим во многих отраслях промышленности, концентрация химических соединений в воздухе рабочей зоны может превышать установленные допустимые уровни. Оценка риска развития различных заболеваний при воздействии производственных факторов остаётся одной из приоритетных задач [22]. Полость рта является одним из звеньев между организмом и внешней средой, вследствие чего подвержена воздействию вредных производственных факторов [23]. В изученном производстве оксида этилена имеет место комбинированное воздействие вредных веществ 2–4 классов опасности. В воздухе одновременно может присутствовать от 6 до 10 химических соединений, из которых пары оксида этилена и этиленгликоля оказывают наиболее вредное влияние на здоровье работающих, в том числе стоматологическую

заболеваемость. Данные вещества обладают общетоксическим, нейротоксическим, мутагенным, канцерогенным эффектами, а также раздражающим воздействием на верхние дыхательные пути. Выявленные изменения клинической картины вызваны воздействием комплекса токсических веществ, которые в свою очередь снижают защитно-компенсаторные функции организма и приводят к усугублению клиники поражения пародонта.

При стоматологическом обследовании работников клиническое течение заболеваний пародонта было более тяжелым в сравнении с контрольной группой и количество пациентов с пародонтитом тяжелой степени было в два раза выше.

Выявлены различия между работниками производства оксида этилена и контрольной группой по следующим клиническим характеристикам: глубина пародонтального кармана, уровень потери эпителиального прикрепления, пародонтальный индекс *CPITN* и индекс кровоточивости при зондировании.

Генотипы AA/AG гена *IL-17A* и носительство аллеля A ассоциированы с повышенной восприимчивостью к развитию тяжелого течения хронического пародонтита. Установлена статистически значимая зависимость между высокими показателями глубины пародонтальных карманов и генотипов AA/AG полиморфного локуса *rs2275913* гена *IL-17A*, генотипа 2G2G полиморфного локуса *rs1799750* гена *MMP-1*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Genco R.J., Borgnakke W.S. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013; 62: 59–94.
- Darveau R.P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nature Reviews Microbiology*. 2010; 8, 481–90.
- Carinci F., Palmieri A., Girardi A., Cura F., Scapoli L. Genetic risk assessment of periodontal disease in healthy patients. *Journal of Forensic Research*. 2015; 6(260): 1000260. <https://doi.org/10.4172/2157-7145.1000260>
- Li D., Cai Q., Ma L., Wang M., Ma J., Zhang W., et al. Association between *MMP-1* g-1607dupG polymorphism and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *PloS one*. 2013; 8(3): e59513. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059513>
- Wang G., Bao M., Zhang X., Majtan J., Chen, K. Th17 Cytokines and Barrier Functions. *Mediators of inflammation*. 2016;

7179214. <https://doi.org/10.1155/2016/7179214>
6. Benedetti G., Miossec P. Interleukin-17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2014; 44: 339–57.
7. Di Benedetto, Gigante A., Colucci I., Grano M. Periodontal disease: linking the primary inflammation to bone loss. *Clinical & developmental immunology*. 2013; 503754. <https://doi.org/10.1155/2013/503754>
8. Liang S.C., Tan X.Y., Luxenberg D.P., Karim R., Dunussi-Joannopoulos K., Collins M., Fouser L.A. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*. 2006; 203: 2271–9.
9. Cardoso C.R., Garlet G.P., Crippa G.E., Rosa A.L., Júnior W.M., Rossi M.A. et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral microbiology and immunology*. 2009; 24(1): 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2008.00463.x>
10. Awang R.A., Lappin D.F., MacPherson A., Riggio M., Robertson D., Hodge P. et al. Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflammation research*. 2014; 63(12): 1001–12. <https://doi.org/10.1007/s00011-014-0776-7>
11. Buduneli N., Buduneli E., Kütükçüler N. Interleukin-17, RANKL, and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid from smoking and non-smoking patients with chronic periodontitis during initial periodontal treatment. *Journal of periodontology*. 2009; 80(8): 1274–80. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090106>
12. Zacarias J.M., Sippert E.Â., Tsuneto P.Y., Visentainer J.E., de Oliveira e Silva C., Sell A.M. The Influence of Interleukin 17A and IL17F Polymorphisms on Chronic Periodontitis Disease in Brazilian Patients. *Mediators of inflammation*. 2015; 147056. <https://doi.org/10.1155/2015/147056>
13. Corrêa J.D., Madeira M.F., Resende R.G., Correia-Silva J., Gomez R.S., de Souza D. Association between polymorphisms in interleukin-17A and -17F genes and chronic periodontal disease. *Mediators of inflammation*. 2012; 846052. <https://doi.org/10.1155/2012/846052>
14. Sorsa T., Tjäderhane L., Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral diseases*. 2004; 10(6): 311–8. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2004.01038.x>
15. Nagase H., & Woessner J. F. Matrix metalloproteinases. *The Journal of biological chemistry*. 1999; 274(31): 21491–4. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21491>
16. Gaffe S.L., Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *Journal of dental research*. 2008; 87(9): 817–28. <https://doi.org/10.1177/154405910808700908>
17. Li W., Zhu Y., Singh P., Ajmera D.H., Song J., Ji P. Association of Common Variants in MMPs with Periodontitis Risk. *Disease markers*. 2016; 1545974. <https://doi.org/10.1155/2016/1545974>
18. Rutter J.L., Mitchell T.I., Buttice G., Meyers J., Gusella J.F., Ozelius L.J., Brinckerhoff C.E. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription. *Cancer research*. 1998; 58(23): 5321–25.
19. Yoshie H., Kobayashi T., Tai H., Galicia J.C. The role of genetic polymorphisms in periodontitis. *Periodontology* 2000. 2007; 43, 102–32. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00164.x>
20. Loos B.G., John R.P., Laine M.L. Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. *Journal of clinical periodontology*. 2005; 32 Suppl 6, 159–179. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00806.x>
21. Sorsa T., Tjäderhane L., Kontinen Y.T., Lauhio A., Salo T., Lee H.M., Golub L.M., Brown D.L., Mäntylä P. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Annals of medicine*. 2006; 38(5): 306–21.
22. Hartwig A., Arand M., Epe B., Guth S., Jahnke G., Lampen A., et al. Mode of action-based risk assessment of genotoxic carcinogens. *Archives of toxicology*. 2020; 94(6): 1787–877. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02733-2>
23. Chaturvedi, Pulkit et al. Assessment of Tooth Wear Among Glass Factory Workers: WHO 2013 Oral Health Survey. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015; 9,8: ZC63–6. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13904.6352>