

Изучение ассоциации полиморфизма гена IL1A с риском развития рецессии десны у детей

Акишева А. Р.¹, прикрепленная для выполнения диссертационной работы

Валеева И. Х.², д.б.н., старший научный сотрудник

Мамаева Е.В.¹, д. м. н., профессор

Валеева Е. В.², младший научный сотрудник

Ахметов И. И.², д. м. н., профессор

¹Кафедра стоматологии детского возраста

²Центральная научно-исследовательская лаборатория

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме

Актуальность. В настоящее время проблема изучения молекулярно-генетических механизмов предрасположения к возникновению рецессии десны, формирования, распространенности и факторов риска остается весьма актуальной.

Цель. Определение ассоциации полиморфизма rs1800587 C/T гена интерлейкина 1-α (IL1A) с предрасположенностью к рецессии десны у детей.

Материалы и методы. Исследованы 84 пациента (41 девочка, 43 мальчика) с различными степенями тяжести рецессии десны, в возрасте от 6 до 12 лет (средний возраст $8,12 \pm 1,06$ лет) и 159 здоровых пациентов (группа сравнения). Определение полиморфизма rs1800587 C/T гена IL1A проводили методом полимеразной цепной реакции. Выполнена оценка подчинения распределения генотипов выборки равновесию Харди-Вайнберга, χ^2 -тест, а также оценен показатель отношения шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом (CI). Результаты. В настоящем исследовании мы сравнили распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному локусу гена IL-1A C(-889)T (rs1800587) между пациентами с рецессией десны и группой контроля, проживающих на территории г. Казани Республики Татарстан. В изученных выборках детей с рецессией десны и группы сравнения распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров не имели отклонений от равновесия Харди-Вайнберга. При анализе генетической модели мы обнаружили, что частота встречаемости минорного аллеля Т практически не отличалась между больными и здоровыми пациентами (28,6 % против 31%; $\chi^2 = 0,34$, $p = 0,56$).

Выводы. Полиморфизм rs1800587 C/T гена IL1A не ассоциируется с предрасположенностью к развитию рецессии десны у детей. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению роли полиморфизмов гена IL1A в развитии данной патологии.

Ключевые слова: рецессия десны, полиморфизм, ген IL-1A, дети.

Для цитирования: Акишева А.Р., Валеева И.Х., Мамаева Е.В., Валеева Е.В., Ахметов И.И. Изучение ассоциации полиморфизма гена IL1A с риском развития рецессии десны у детей. Стоматология детского возраста и профилактика. 2019;19(2):13-18. DOI: 10.33925/1683-3031-2019-19-2-13-18.

Association of IL-1α gene polymorphism with susceptibility to type gingival recession in children

Akisheva A. R.¹, attached to the Department of Pediatric Dentistry for children dissertational work

I. Kh. Valeeva², PhD, Senior Researcher

E.V. Mamaeva¹, PhD, professor

E. B. Valeeva², junior researcher

I. I. Ahmetov², PhD, professor

Abstract

Relevance. Currently, the problem of studying the molecular genetic mechanisms of predisposition to the occurrence of gum recession, formation, prevalence and risk factors remains highly relevant.

Aim. To determine the association of the rs1800587 C / T polymorphism of the interleukin 1- α (IL-1 α) gene with a predisposition to gum recession in children.

Materials and methods. A total of 84 patients (41 girls, 43 boys) with varying degrees of a gingival recession aged 6 to 12 years (mean age 8.12 ± 1.06 years) and 159 healthy patients (comparison group) have been studied. The definition of the rs1800587 C / T polymorphism of the IL-1 α gene is carried out by the method of polymerase chain reaction. Estimate the subordinate distribution of the Hardy-Weinberg equilibrium sampling genotypes, the X^2 test, and the estimated odds ratio (OR) with a 95% confidence interval (CI).

Results. In the present study, we compared the frequency distribution of alleles and genotypes in the polymorphic locus of the IL-1 α C (-889) T (rs1800587) gene between patients with gingival recession and a control group residing in Kazan, the Republic of Tatarstan. In the studied samples of children with recession, the gingivals and the comparison group of the frequency distribution of alleles and genotypes of polymorphic markers had no deviations from the Hardy-Weinberg equilibrium. When analyzing the genetic model, we found that the frequency of occurrence of the minor T allele practically did not differ between sick and healthy patients (28.6% vs. 31%; $X^2 = 0.34$, $p = 0.56$).

Conclusions. The rs1800587 C / T polymorphism of the IL-1 α gene is not associated with a predisposition to the development of gingival recession in children. Further research is needed to identify the role of IL-1 α gene polymorphisms in the development of this pathology.

Key words: gingival recession, polymorphism, gene IL-1 α , children.

For citation: A.R. Akisheva, I.Kh. Valeeva, E.V. Mamaeva, E.B. Valeeva, I.I. Ahmetov. Association of IL-1 α gene polymorphism with susceptibility to type gingival recession in children Paediatric Dentistry and Prophylaxis. 2019;19(2):13-18. DOI: 10.33925/1683-3031-2019-19-2-13-18.

В настоящее время проблема изучения молекулярно-генетических механизмов, предрасположения к возникновению рецессии десны, формирования, распространенности и факторов риска ее возникновения остается весьма актуальной. Важность этой проблемы для современной медицины определяется значительной распространенностью мультифакториальных заболеваний (МФЗ). Более 90% от всех болезней человека составляют многофакторные заболевания, в развитии которых играют значительную роль наследственные факторы [1].

Рецессия десны является мультифакториальным заболеванием, которое развивается при взаимодействии наследственных и провоцирующих факторов внешней среды [2]. Рецессия десны представляет собой изменение десневого края относительно зуба (без признаков воспаления), характеризующееся постепенным обнажением поверхности корня зуба, со снижением высоты и объема десны [3-10]. Этим заболеванием страдают около 60% населения Земли [11-13].

Известно, что существенную роль в развитии рецессии десны играют анатомо-топографические особенности строения кортикальной пластинки альвеолярного отростка (части) челюсти. Также тонкий десневой биотип, аномалии положения зубов, скученность зубных рядов массивные слизисто-эпителиальные тяжи, высокое прикрепление уздечки языка; плохая гигиена полости рта, травматизация десневого края во время неправильной чистки зубов, вредные привычки (кусание ногтей и ручек); патология прикуса, бруксизм (скрежетание зубов) и ятрогенные факторы (протекание мышьяка на десны), генетическая предрасположенность [13-23].

Еще более актуальной делают данную проблему эстетические требования пациентов к своему внешнему виду. При наличии рецессии десны существенно занижается самооценка у пациентов, появляются трудности при общении, возникает повышенная чувствительность эмали, клиновидные дефекты и может развиваться кариес [24-26].

В связи с высокой распространенностью данного заболевания, проводится множество исследований ассоциации полиморфизмов генов с риском развития рецессии десны [24, 27-29]. В современном мире все шире развивается медицина прогноза и молекулярной диагностики, которая на основе индивидуального строения генома человека и идентификации генов, мутации (полиморфизмы), могут дать правильный ответ в отношении возможного развития определенных болезней [30, 31]. В клинической практике это проводится методом молекулярного тестирования генов предрасположенности или генов-кандидатов. Ген-кандидат – это ген, который может влиять на характер течения, исход и прогноз заболевания. Молекулярно-генетические исследования позволяют выявить мутации (полиморфизмов) генов, ассоциированных с риском возникновения того или иного заболевания. Мутации – это изменения нуклеотидной последовательности ДНК, приводившие к нарушениям функций кодируемых белков. Нередко различия в структуре

генов возникают в результате замены единичных нуклеотидов (SNP single-nucleotide polymorphism). Однонуклеотидные полиморфные варианты (ОНП) – это отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид [32]. Каждый ОНП имеет свой идентификационный номер (rs – обозначение), который позволяет сопоставить информацию о том или ином полиморфном локусе. В настоящее время для расшифровки генетической природы мультифакториальных заболеваний широко применяются однонуклеотидные полиморфные маркеры [33, 34]. Спектр генетических полиморфизмов зависит от этнической принадлежности и от географических условий, также важную роль играют неблагоприятные экзогенные факторы, такие как условия проживания, питания, образа жизни населения в различных регионах мира [35]. В определенных обстоятельствах они могут предрасполагать или препятствовать развитию специфических заболеваний [36].

При исследовании патогенеза различных заболеваний представляет особый интерес изучение патогенетических механизмов, происходящих на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях, в том числе роли генов цитокинов / интерлейкинов. Гены цитокинов / интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма [31]. Изучение генов, контролирующих активность цитокинов, является важной задачей при исследовании механизмов развития многих заболеваний и выявлении предрасположенности к ним. Это имеет большое значение для понимания молекулярных основ патогенеза заболеваний и позволяет подобрать персонализированное лечение [24, 37].

Цитокины – это группа белковых гормонов, участвующих в индукции воспаления и иммунного ответа. Они представляют собой группу полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, участвуют в регуляции различных физиологических функций и процессов регенерации тканей при нарушении их целостности. Все цитокины обладают плейотропными эффектами [24, 38–41]. Интерлейкин 1 (IL-1) включает в себя три гомологичных белка: интерлейкин-1 α и -1 β (IL-1A и IL-1B), которые являются провоспалительными, и рецепторный антагонист IL-1 (IL-1RA) (IL-1 receptor antagonist), молекула

которого обладает противовоспалительным действием. Эти белки кодируются разными генами IL1A, IL1B и IL1RA, но обладают одинаковым свойством биологической активности и связываются одним и тем же рецептором [42, 43]. Гены, кодирующие IL-1A, IL-1B и IL-1RA, расположены на хромосоме 2q13-21. Интерлейкин – IL-1A – цитокин с широким диапазоном физиологических и биологических эффектов, многофункционален, состоит из 271 аминокислотного остатка. Ген, кодирующий IL-1A, картирован на длинном плече хромосомы 2, в промоторной части которого в положении -889 находится однонуклеотидная замена (-889C/T) [42, 43].

В настоящее время проводится большое количество исследований по изучению влияния генотипа на возникновение рецессии десны. Однако в литературе не встречаются работы, которые подтверждали бы результаты молекулярно-генетических исследований о влиянии патогенетической роли отдельных полиморфизмов генов интерлейкинов на возникновение этой патологии. На сегодняшний день не определены ведущие факторы, влияющие на которые, можно было бы эффективно прогнозировать и предупреждать развитие рецессии десны.

Нами была изучена ассоциация полиморфизма -511 C/T, (rs16944) гена интерлейкина-1 α (IL1B) с предрасположенностью к развитию рецессии десны у детей и условно здоровых доноров, проживающих на территории г. Казани Республики Татарстан. Показано, что в группе детей с рецессией десны преимущественно определялся генотип CC (45,2%). Генотип CT в группах сравнения и с рецессией десны были однозначными (39,2% и 39,5% случаев соответственно). Носители T-аллеля встречались чаще в группе сравнения (здоровые) (P = 0,089). Таким образом, полиморфизм (rs16944) гена IL1B -511C/T не ассоциируется с риском развития рецессии десны у детей [44].

Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований в данной области. Для оценки влияния молекулярно-генетических факторов на возникновение рецессии десны мы исследовали полиморфные маркеры гена IL1A C(-899)T (rs1800587).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение ассоциации полиморфизма rs1800587 C/T гена

интерлейкина 1- α (IL1A) с предрасположенностью к рецессии десны у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 84 ребенка (41 девочка, 43 мальчика) с рецессией десны. Возраст обследованных детей от 6 до 12 лет (средний возраст $8,12 \pm 1,06$ лет). Пациентов включали в соответствующую группу после установления диагноза заболевания, подтвержденного с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования; контрольная группа состояла из 159 условно здоровых не имеющих рецессии десны доноров. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Все участники исследования являлись европеоидного происхождения и проживали на территории Республики Татарстан (г. Казань).

Критериями включения в исследование было наличие рецессии десны I, II класса по Миллеру [45]. Класс рецессии десны по Миллеру определялся визуально и/или при помощи рентгенологического метода исследования.

Критерии исключения: отсутствие рецессии десны, наличие пародонтита, пациенты другой этнической группы.

У всех пациентов по данным истории болезни проводился анализ жалоб и анамнеза заболевания.

В работе с исследуемыми лицами соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki; 1964 г., 2013 г. – поправки) и правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава Российской Федерации №266 от 19.06.2003.

Родители всех пациентов перед исследованием подписали добровольное информированное согласие. На проведение исследования получено разрешение Локального этического комитета Казанского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 28 июня 2016 г.).

Для изучения полиморфизмов C(-889)T (rs1800587) гена IL-1A использовали образцы геномной ДНК, выделенные из эпителиальных клеток буккального эпителия, полученные с помощью соскоба стерильным универсальным одноразовым

зондом. ДНК выделялись сорбентным способом, в соответствии с прилагаемой инструкцией по применению к комплекту реагентов для экстракции ДНК «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» («НекстБио», Россия). Выделенная ДНК помещалась в морозильную камеру и до проведения ПЦР хранилась при температуре -20°C .

Определение полиморфизма C(-889)T (rs1800587) гена IL-1A проводили методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием двухпраймерной системы с последующим рестрикционным анализом IL-1A C(-889)T (rs1800587) (прямой праймер – ATGGTTTATAGAAATCATCAAGCCTAGGCA, обратный праймер – AATGAAAGGAGGGGAGGATGACAGAAATGA, рестриктаза Fnu4H1 (SkyGene, Россия)). ПЦР проводилась в амплификаторе ДТ-96 («ДНК-технология», Россия). Анализ длин рестрикционных продуктов проводили электрофоретическим разделением в 8%-ном полиакриламидном геле (ПААГ) с последующей окраской бромистым этидием (5 мкг/л) с последующей

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта C (899)T гена IL 1A

Аллели Генотипы	Дети с рецес- сией десны n = 84	Контрольная группа n = 159	Коэффициент Харди – Вайнберга			
			Рецессия десны		Контроль	
IL-1A C(-889)T			Х²	р	Х²	р
Аллели	n = 168	n = 318	0,21	0,65	0,92	0,34
С	120 (71,4%)	219 (68,9%				
Т	48 (28,6%)	99 (31%)				
Генотипы	n = 84	n = 159				
СТ	36 (43%)	63 (40%)				
СС	42(50%)	78 (49%)				
ТТ	6 (7%)	18 (11%)				

Table 1. The frequency distribution of alleles and genotypes of the polymorphic variant C (899) T gene IL 1A

Alleles Genotypes	Children with gum recession n = 84	Control group n = 159	Hardy-Weinberg coefficient			
			Gum recession		Control	
IL-1A C(-889)T			X ²	p	X ²	p
Alleles	n = 168	n = 318	0.21	0.65	0.92	0.34
C	120 (71.4%)	219 (68.9%)				
T	48 (28.6%)	99 (31%)				
Genotypes	n = 84	n = 159				
CT	36 (43%)	63 (40%)				
CC	42(50%)	78 (49%)				
TT	6 (7%)	18 (11%)				

16

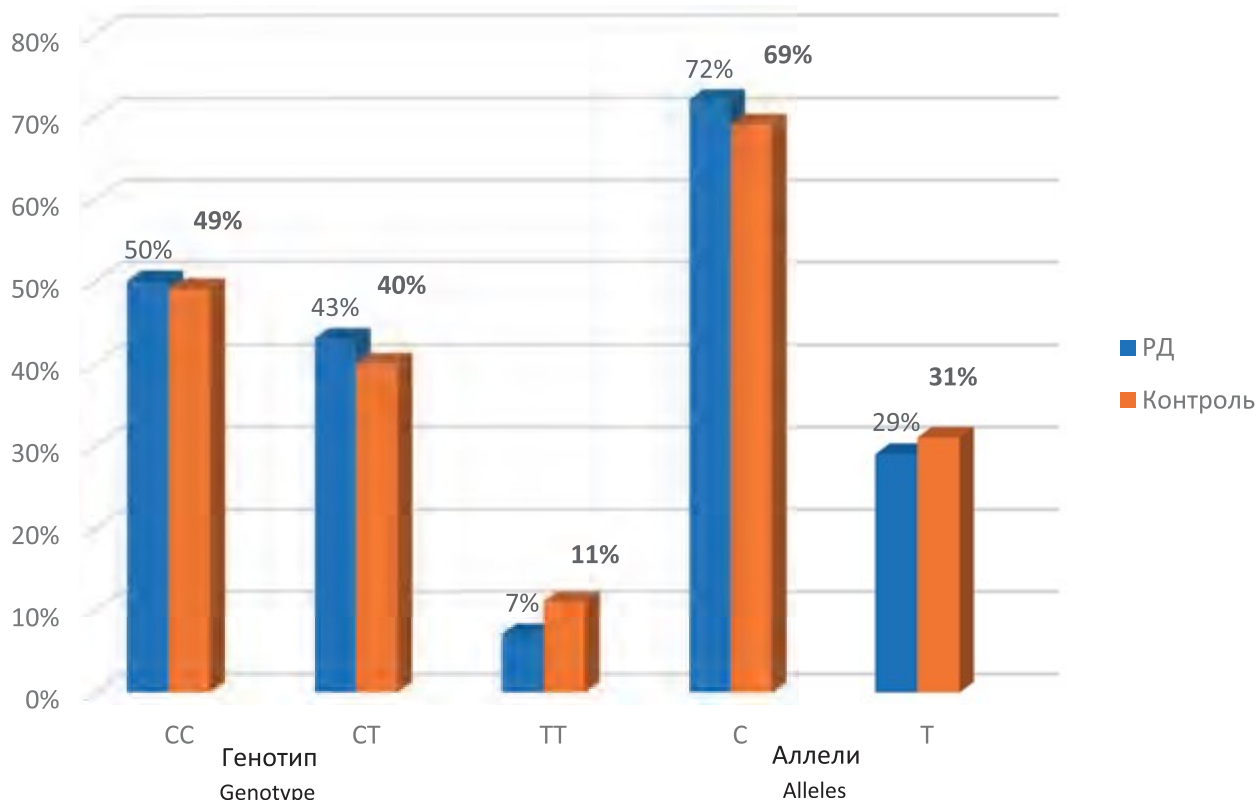


Рис. 1. Распространенность (распределение) частот генотипов и аллелей гена IL 1A у детей с рецессией десны и группы контроля

Fig. 1. Prevalence (distribution) of genotype frequencies and alleles of the IL 1A gene in children with gingival recession and control groups

визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете с использованием трансиллюминатора ETS Vilber Lourmat (Франция) [27].

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета GraphPad InStat. Соответствие распределения генотипов в выборках равновесию Харди – Вайнберга определяли с использованием критерия χ^2 (сравнивали с генотипами контрольной группы). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для оценки связи с развитием рецессии десны рассматривали отношение шансов (OR – oddsratio) с 95% доверительным интервалом (CI) (95% Confidence Interval – 95% CI).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мы сравнили распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному локусу гена IL-1A C(-889) T (rs1800587) между пациентами с рецессией десны и группой контроля. В изученных выборках детей с рецессией десны и группы сравнения распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров не имели отклонений от равновесия Харди – Вайнберга. Для полиморфизма гена IL-1A C(-889)T (rs1800587) получены все генотипы и аллели в подчинении равновесию Харди-Вайнберга ($p \leq 0,05$). Однако частота генотипов с рецессией десны и контрольных (условно здоровых) групп отличалась от частоты равновесия Харди – Вайнберга. Но отклонения не были статистически значимыми.

Результаты определения полиморфизмов C(-889)T гена IL-1A у пациентов из контрольной группы и

с рецессией десны представлены в таблице 1.

Распространенности гомозигот по аллелю С (CC) в группе контроля и детей с рецессией десны достоверно не отличались ($\chi^2 = 1,12$; $p = 0,57$), где данные показатели были 49% и 50% соответственно (рис. 1). Встречаемость гомозигот ТТ в контрольной группе и детей с РД составила соответственно 11,3% и 7% (табл. 1) ($\chi^2 = 0,33$; $p = 0,57$), гетерозигот СТ – 39,6% и 42,9% ($\chi^2 = 0,33$; $p = 0,57$). В обеих группах преобладали гомозиготы CC ($\chi^2 = 1,12$; $p = 0,57$). Соотношение частот аллелей изучаемого маркера в исследуемых группах также не характеризовалось различием. Встречаемость минорного аллеля Т в группе с рецессией десны составила 28,6%, в группе контроля 31 % (табл.1) ($\chi^2 = 0,34$; $p = 0,56$) (в мультипликативной модели наследования).

Таким образом, в ходе исследования не было установлено статистически значимого отличия частот генотипов и аллелей маркера IL-1A C(-889)T (rs1800587) между пациентами из контрольной группы и с рецессией десны. В группе детей с рецессией десны частота аллеля Т составила 28,6%, что достоверно не отличалось от его частоты 31% среди здоровых ($p = 0,65$).

Для оценки ассоциации изучаемых полиморфных вариантов генов с риском развития рецессии десны рассчитывали отношение шансов (OR – oddsRatio) с доверительным интервалом 95%.

При использовании общей модели наследования установлено, что генотип С/С в группе у пациентов с рецессией десны встречался в 1,02 раза чаще, а генотип Т/Т – в 1,59 раза реже, чем у здоровых ($\chi^2 = 1,12$, $p = 0,57$), где анализируемые

показатели составили 7,1 % против 11,3%. Исходя из полученных данных, возможно, шанс развития рецессии десны будет ниже у носителей протективного аллеля Т (ОШ = 0,88, 95% доверительный интервал 0.59 – 1.33) и генотипа Т/Т (ОШ=0,60, 95% доверительный интервал 0.23 – 1.58) SNP гена IL-1A G(-889)T (rs1800587).

Таким образом, результаты наших исследований показали, что при сравнении распределения полиморфизмов гена IL-1A C(-889) T (rs1800587) между пациентами с рецессией десны и группой контроля мы не обнаружили достоверных различий. Возможно, это связано с недостаточной выборкой здоровых и больных индивидов для выявления ген, участвующих в проявлении полигенных признаков. Учитывая отсутствие достоверного различия частоты SNP гена IL-1A C(-889) T (rs1800587) у пациентов с РД и здоровых мы не можем утверждать, что отдельные аллельные варианты этого генетического полиморфизма определяют предрасположенность к рецессии десны. В то же время нами было обнаружено, что у пациентов с рецессией десны аллель Т выявлялся реже в 1,1 раза $OR > 1 = 0,88$, а генотип Т/Т – в 1,59 раза реже $OR > 1 = 0,60$, чем у здоровых, это, возможно, позволяет думать, что аллель Т выполняет функцию «протективного» аллеля Т.

ВЫВОД

Полиморфизм rs1800587 C/T гена IL1A не ассоциируется с предрасположенностью к развитию рецессии десны у детей. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению роли полиморфизмов гена IL1A в развитии данной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с. [Bochkov N. P., Puzyrev V. P., Smirnikha S. A. Clinical Genetics. – M.: GEOTAR-Media, 2011. – 592 p.]
2. Lohmueller K. E., Mauney M. M., Reich D. Variants Associated with Common Disease Are Not Unusually Differentiated in Frequency across Populations // The American J of Human Genetics. 2006; 78: 130-136.
3. Закиров Т. В. К вопросу об этиологии рецессий десны // Проблемы стоматологии. 2005. №1. С. 9-13. [Zakirov T. V. To the question of the etiology of gingival recessions // Problems of Dentistry. 2005. №1. P. 9-13]
4. Фомичева Е. А. Профилактика и лечение рецессий тканей пародонта: Автореф. дис.

- ...канд. мед. наук. – Ставрополь, 2005. – 23 с. [Fomicheva E. A. Prevention and treatment of periodontal tissue recessions: Abstract. dis. cand. med. sciences. – Stavropol, 2005. – 23 p.]
5. Ганжа И. Р., Модина Т. Н., Хамадеева А. М. Рецессия десны. Диагностика и методы лечения: учебное пособие для врачей. – Самара: Содружество, 2007. – 84 с. [Ganzha I. R., Modina T. N., Khamadeeva A. M. Recessions of the gums. Diagnosis and treatment methods: a training manual for doctors. – Samara: Commonwealth, 2007. – 84 p.]
6. Февралева А. Ю., Давидян А. Л. Устранение рецессии десны: планирование, современные методы лечения, прогноз. – М.: Поли Медиа Пресс, 2007. – 152 с. [Fevraleva A. Yu, Davidyant A. L. Elimination of the gum recession: planning,

- modern treatment methods, prognosis. – M.: Poly Media Press, 2007. – 152 p.]
7. Вольф Г. Ф., Ратейцхак Э. М., Ратейцхак К. Пародонтология / пер. с нем. под ред. проф. Г.М. Барера. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с. [Wolf G. F., Rateitszhak E. M., Rateitszhak K. Parodontologia / per. with him. by ed. prof. G.M. Barer. – M.: MEDpress-inform, 2008. – 548 p.]
8. Коэн Э. С. Атлас косметической и реконструктивной хирургии. – М.: Практическая медицина, 2011. – 512 с. [Cohen E. S. Atlas of cosmetic and reconstructive surgery. – M.: Practical medicine, 2011. – 512 p.]
9. Зукелли Д. Пластическая хирургия мягких тканей полости рта. – М.: Азбука, 2014. – 816 с. [Sukelli D. Plastic surgery of soft tissues of the oral cavity. – M.: Azbuka, 2014. – 816 p.]

10. Chrysanthakopoulos N. A. Aetiology and Severity of Gingiva I Recessioninan Adult Population Samplein Greece // Dent. Res. J. 2011; 8 (2): 64-70.
11. Смирнова С. С. Оптимизация лечения рецессии десны (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Екатеринбург, 2010. – 21 с. [Smirnova S.S. Optimization of the treatment of gingival recession (experimental and clinical research): Author. dis. ... Cand. Med. Sciences. – Ekaterinburg, 2010. – 21 p.]
12. Dominiak M., Gedrange T. New perspectives in the diagnostic of gingival recession // Adv. Clin. Exp. Med. 2014; 23(6): 857-863.
13. Зулькина Л. А., Кобринчук К. Ю., Иванов П. В. др. Механизмы возникновения и методы устранения рецессии десны // Современные проблемы науки и образования. 2017. №1. С. 1-7. [Zulkina L. A., Kobrinchuk K. Yu., Ivanov P. V. et al. Other mechanisms of occurrence and methods of eliminating gingival recession // Modern problems of science and education. 2017. №1. P. 1-7.]
14. Салихова Л. И. Факторы риска и характер изменений зубочелюстной системы у детей и подростков при рецессии десны: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2013. – 19 с. [Salikhova L. I. Risk factors and the nature of changes in the dental system in children and adolescents during gingival recession: Abstract. dis. cand. med. sciences. – Kazan, 2013. – 19 p.]
15. Рунова Г. С., Гудкаева З. Д., Выборная Е. Н. и др. Ликвидация рецессий, современный подход к пластической периодонтальной хирургии // Медицинский совет. 2018. №7-8. С. 107-109. [Runova G. S., Gudkaeva Z. D., Vybornaya Ye. N. et al. Elimination of recessions, modern approach to plastic periodontal surgery // Medical Council. 2018. №7-8. P. 107-109.]
16. Волкова В. В., Рунова Г. С., Балацкий А. В. и др. Значение IL-1 β , IL-6, TNF- α и MMP-9. в регенерации структур пародонта при ликвидации рецессии десны // Институт стоматологии. 2015. №3. С. 66-68. [Volkova V. V., Runova G. S., Balatsky A. V. et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and MMP-9. in the regeneration of periodontal structures in the elimination of gum recession // Institute of Dentistry. 2015. №3. P. 66-68.]
17. Волкова В. В., Рунова Г.С., Балацкий А.В. и др. Значение генов IL-1 β , IL-6, TNF- α , MMP-9, иРА и иРАv регенерации структур пародонта при ликвидации рецессии десны // Клиническая стоматология. 2017. №3. С. 60-63. [Volkova V. V., Runova G. S., Balatsky A. V. and others. The value of the genes IL-1 β , IL-6, TNF- α , MMP-9, IRA and PAR in the regeneration of periodontal structures in the elimination of gingival recession // Clinical dentistry. 2017. №3. P. 60-63.]
18. Орехова Л. Ю., Кудрявцева Т. В., Чеминава Н. Р. и др. Проблемы стоматологического здоровья у лиц молодого возраста (обзор литературы) // Пародонтология. 2014. Т. 19. №2 (71). С. 3-5. [Orekhova L. Yu., Kudryavtseva T. V., Chemina N. R. et al. Problems of dental health in young people (literature review) // Periodontology. 2014. T. 19. №2 (71). P. 3-5.]
19. Shyu K. G., Choy C. S., Wang D. C. et al. Change of scaling-induced proinflammatory cytokine on the clinical efficacy of periodontitis treatment // ScientificWorldJornal. 2015; 2015: 289647.
20. Zucchelli G. Mounssiff. Periodontal plastic surgery // Periodontol 2000. 2014; 68(1): 333-368.
21. Модина Т. Н., Мамаева Е. В., Салехова Л. И. Характер изменений зубочелюстной системы при рецессии десны у детей и подростков // Стоматология детского возраста и профилактика. 2013. №1. С. 8-12. [Modina T. N., Mamaeva E. V., Salekhova L. I. The nature of changes in the dentition during gum recession in children and adolescents // Pediatric dentistry and prevention. 2013. №1. P. 8-12.]
22. Модина Т. Н., Мамаева Е.В., Салихова Л. И. и др. Изучение этиологии и патогенеза рецессии десны у детей и подростков // Пародонтология. 2009. №3 (51). С. 8-14. [Modina T. N., Mamaeva E. V., Salikhova L. I. et al. Studying the etiology and pathogenesis of gum recession in children and adolescents // Periodontology. 2009. №3 (51). P. 8-14.]
23. Модина Т. Н., Мамаева Е.В., Акишева А. Р. Вестибулопластика у детей младшего школьного возраста // Пародонтология. 2016. №2. С. 48-51. [Modina T. N., Mamaeva E. V., Akisheva A. R. Vestibuloplasty in children of primary school age // Periodontology. 2016. №2. P. 48-51.]
24. Волкова В. В., Рунова Г.С., Самоходская Л.М. и др. Значение полиморфизма генов IL-1 β , IL-6, TNF- α , MMP9, uPA, uPAR в возникновении рецессии десны // Институт стоматологии. 2016. №4. С. 73, 76-79. [Volkova V. V., Runova G. S., Samokhodskaya L. M. et al. The significance of the polymorphism of the IL-1 β , IL-6, TNF- α , MMP9, uPA, and uPAR genes in the occurrence of gingival recession // Institute of Dentistry. 2016. №4. P. 73, 76-79.]
25. Carranza N., Zogbi C. Reconstruction of the interdental papilla with an underlying subepithelial connective tissue graft: technical considerations and case reports // Int. J. Periodontics Restorative Dent. 2011; 31(5): 45-50.
26. Calvo M. R., Grasu R. S., Haupt E. A multidisciplinary team approach improves outcomes: treatment of an aesthetically conscious patient with gingival recession // Dent. Today. 2014; 33(7): 142-147.
27. Loo W. T., Fan C. B., Bai L. J. et al. Gene polymorphism and protein of human pro- and anti-inflammatory cytokines in Chinese healthy subjects and chronic periodontitis patients // J Transl Med. 2012; 10(1): 8.
28. Hu Y. Y., Liu J. H., Jiang G. B. et al. Association between Interleukin-1 β Gene -511C>T/+3954C>T Polymorphisms and Aggressive Periodontitis Susceptibility: Evidence from a Meta-Analysis // Med Sci Monit. 2015; 21: 1617-1624.
29. Zeng X.T., Liu D.Y., Kwong J.S. et al. MetaAnalysis of Association Between Interleukin-1 β C-511T Polymorphism and Chronic Periodontitis Susceptibility // J Periodontol. 2015; 86. 6: 812-819.
30. Баранов В. С. Геном человека и молекулярная медицина. Бреслеровские чтения. Молекулярная генетика, биофизика и медицина сегодня. – СПб., 2002. – С. 95-105. [Baranov V. S. The human genome and molecular medicine. Bresler readings. Molecular genetics, biophysics and medicine today. – SPb., 2002. – P. 95-105.]
31. Баранов В. С., Глотов А.С., Иващенко Т. Э. Генетический паспорт-основа индивидуальной и предикативной медицины. – Н-Л., 2009. – 527 с. [Baranov V. S., Glotov A. S., Ivashchenko T. E. Genetic passport-basis of individual and predictive medicine. – N.-L., 2009. – 527 p.]
32. Miller M. B., Basu S., Cunningham J. et al. The Minnesota Center for Twin and Family Research genome-wide association study // Twin Res Hum Genet. 2012; 15. 6: 767-774.
33. Stower H. Human genetics: Pleotropic mutations // Nature Reviews Genetics. – 2012 Access Mode: <http://www.nature.cjm.nrg/journal/v 13n1 / full nrg 3132.htm>.

• Полный список литературы находится в редакции

Благодарность. Авторы благодарят коллектив ГАУЗ ДСП №5 г. Казань и выражают признательность коллегам за помощь.

Конфликт интересов:
Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/
Conflict of interests:
The authors declare no conflict of interests

Поступила/Article received
23.03.2019

Координаты для связи с авторами/
Coordinates for communication with
the authors:

E-mail:
Акишева А.Р./A.R. Akisheva
aigul.akisheva@gmail.com
Валеева И.Х./I.H. Valeevavaleeva
ildaria@yandex.ru
Мамаева Е.В./E.V.Mamaeva
mamaeva49.49@mail.ru
Ахметов И. И./I.I.Ahmetov
genoterra@mail.ru
Валеева Е.В./E.V.Valeeva
vevaleeva@ya.ru