

DOI: 10.37988/1811-153X_2021_3_32

О.Е. Бекжанова,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой
факультетской терапевтической
стоматологии

Д.М. Алимова,
д.м.н., доцент кафедры факультетской
терапевтической стоматологии

Ташкентский государственный
стоматологический институт,
100047, Ташкент, Узбекистан

Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена TNF- α G-308A у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом

Реферат. Гетерогенность этиологии и патогенеза хронического рецидивирующего афтозного стоматита (ХРАС) приводят к пониманию многофакторности генетически зависимого заболевания с отсутствием конкретного гена, его вызывающего. В настоящее время установлено, что в патогенезе ХРАС существенна роль дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов с превалированием провоспалительных медиаторов, участвующих в реализации воспаления. Изменение экспрессии цитокинов при различных полиморфных вариантах может влиять на возникновение и уровень генерализации воспаления, определяя в конечном итоге сценарий развития патологии. Сведения о генетических дефектах, определяющих фенотип патологии с наследственной детерминантой, позволят расширить представления об этиопатогенезе заболевания и обеспечить персонализированный подход к его терапии. Вышеизложенное определяет важность исследования индивидуального генетического профиля генов провоспалительных цитокинов у пациентов с ХРАС. **Цель исследования** — оценить роль полиморфизма rs1800629 гена провоспалительного цитокина TNF- α G-308A у пациентов с ХРАС. **Материалы и методы.** Для получения геномной ДНК использовали венозную кровь пациентов, полученную в разгар заболевания. Концентрацию ДНК измеряли по геномно-клеточной технологии. Отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди—Вайнберга оценивали с помощью программы анализа генетических данных GenePop (Genetics of Population). Рассчитывали частоту вариантов аллелей и генотипов. Значимость различий между группами по частотам аллелей и генотипов исследованного полиморфизма G-308A гена TNF- α оценивали по критерию χ^2 . **Результаты.** По результатам проведенного исследования установлена распространенность полиморфизмов

гена противовоспалительного цитокина полиморфного варианта rs1800629 гена TNF- α локуса G-308A. Полученные данные позволили установить ассоциацию полиморфизмов с развитием заболевания и тяжестью клинического течения заболевания. Частоты аллеля A и его гетерозиготного генотипа A/G повышены у пациентов с ХРАС, а частоты аллеля дикого типа G и его гомозиготного генотипа G/G снижены. Расчет относительного риска показал, что высокопродуктивный аллель A и его гетерозиготный вариант (G/A) ассоциированы с ХРАС и его тяжестью, а дикий аллель G и его гомозиготный генотип G/G протекторны в отношении развития заболевания. **Заключение.** Полиморфизм 308 G/A гена TNF- α , кодирующий экспрессию провоспалительного цитокина TNF- α , имеет патогенетическое значение в развитии ХРАС. Полиморфизм 308 G/A rs1800629 гена TNF- α , носительство аллеля A и гомозиготного генотипа G/A можно рассматривать как факторы, указывающие на наследственную предрасположенность к ХРАС и критерию тяжести его клинического течения.

Ключевые слова: рецидивирующий афтозный стоматит, цитокины, противовоспалительный цитокин rs1800629 гена TNF- α локуса G-308A, аллель A, гетерозиготный генотип A/G, гомозиготный генотип G/G

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Бекжанова О.Е., Алимова Д.М. Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена TNF- α G-308A у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом. — *Клиническая стоматология*. — 2021; 24 (3): 32—39. DOI: 10.37988/1811-153X_2021_3_32

О.Е. Bekjanova,
Grand PhD in Medical sciences, professor
of the Therapeutic dentistry Department

Д.М. Alimova,
PhD in Medical sciences, associate professor
of the Therapeutic dentistry Department

Tashkent State Dental Institute,
100047, Tashkent, Uzbekistan

Association of polymorphism rs1800629 of the TNF- α G-308A gene in patients with recurrent aphthous stomatitis

Abstract. The heterogeneity of etiology and pathogenesis leads to the understanding of recurrent aphthous stomatitis (RAS) as a multifactorial pathology with the absence of the gene that causes the disease. Currently, in the pathogenesis of RAS, an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines with a prevalence of the concentration of pro-inflammatory mediators involved in the implementation of the main mechanism of pathogenesis of RAS — inflammation has been proven. Changes in the expression of cytokines in various polymorphic variants can affect the occurrence and level of generalization of inflammation, ultimately determining the scenario for the development of pathology. Information about genetic defects that determine

the phenotype of pathology with a hereditary determinant will help expand the understanding of the etiopathogenesis of the disease and determine the approach to personalized therapy. All of the above determines the importance of studying the individual genetic profile of proinflammatory cytokine genes in patients with RAS. Purpose — to assess the role of the rs1800629 polymorphism of the proinflammatory cytokine gene TNF- α G-308A in patients with RAS. **Methods.** To obtain genomic DNA, we used the venous blood of patients obtained during the height of the disease. DNA concentration was measured using genomic-cell technology. The deviation of the distributions of genotypes of the studied DNA polymorphisms from the canonical Hardy-Weinberg (RHB) distribution was assessed using the GenePop (Genetics of Population) program for analyzing genetic data. The frequency of allele variants and genotypes was calculated. The significance of differences between groups in the frequencies of alleles and genotypes of the studied polymorphism G-308A of the TNF- α gene was assessed using the χ^2 test. **Results.** As a result of the study, the prevalence of polymorphisms in the gene for the anti-inflammatory cytokine of the polymorphic variant rs1800629 of the TNF- α gene of the locus G-308A was established. The data obtained made it possible to establish the association of polymorphisms with the development of the disease and the severity of the clinical course of the multifactorial disease. The frequencies

of the A allele and its and heterozygous A/G genotype are increased in patients with RAS, while the frequencies of the wild-type G allele and its homozygous G/G genotype are reduced. The OR calculation showed that the highly productive A allele and its heterozygous variant (G/A) are associated with RAS and its severity, while the wild G allele and its homozygous G/G genotype are protective against the development of the disease. **Conclusions.** Polymorphism of the 308 G/A TNF- α gene, encoding the expression of the proinflammatory cytokine TNF, is pathogenetically significant in the development of RAS. Polymorphism of 308 G/A rs1800629 of the TNF- α gene, carriage of allele A and homozygous genotype G/A can be considered as a hereditary predisposition to RAS and a criterion for the severity of its clinical course.

Key words: recurrent aphthous stomatitis, cytokines, anti-inflammatory cytokine rs1800629, TNF- α gene locus G-308A, allele A, heterozygous genotype A/G, homozygous genotype G/G

FOR CITATION:

Bekjanova O.E., Alimova D.M. Association of polymorphism rs1800629 of the TNF- α G-308A gene in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2021; 24 (3): 32—39 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X_2021_3_32

ВВЕДЕНИЕ

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) — хроническое заболевание слизистой оболочки рта (СОР), клинически проявляющееся рецидивирующими гетерогенными эрозивно-язвенными (афтозными) высыпаниями на слизистой (код K12.0 по МКБ-10). До настоящего времени этиопатогенез патологии до конца не определен. Афтозные высыпания на СОР обнаруживаются при многих заболеваниях, они могут быть ведущим элементом данного заболевания, а также симптомом отдельных форм системной патологии [12, 20, 23].

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) является наиболее распространенной патологией слизистой оболочки полости рта, которая регистрируется у 5—35% населения. Частота встречаемости афт среди различных популяций колеблется от 5 до 20%. Так, в североамериканских исследованиях при случайных стоматологических скринингах частота афт составила 0,89—1,03%, в Турции — 1,2%, в Германии — 1,4%. Около 30—40% больных имеют генетическую предрасположенность. 10-летние ретроспективные наблюдения Познанского медицинского университета доказывают, что 7,6% от общего количества стационарных больных страдают РАС [5, 10, 12, 18, 21]. Высокая распространенность и низкая эффективность терапии, а также постоянный риск трансформации в более тяжелую форму определяют социальную значимость РАС и необходимость установления новых патогенетических механизмов развития заболевания.

ХРАС — заболевание мультифакторного генеза с неустановленной этиологией. В современной литературе ХРАС рассматривается как заболевание мультифакториального генеза, в развитии которого играют

роль многие системные (неврологического, иммунного, инфекционного и иного генеза) и наследственные факторы. Заболевание развивается на фоне нарушений процессов липопероксидации, дефицита иммунорегуляторных механизмов, аутоиммунных процессов, нарушения гормонального баланса и др. Практически все системы организма вовлекаются в патогенез заболевания, приводя к серьезному дисбалансу системного гомеостаза [4, 10, 12].

В последнее десятилетие проблемы диагностики и лечения пациентов с РАС часто отражаются в работах зарубежных и отечественных ученых. Изучение распространенности РАС весьма актуально за рубежом — ему посвящено значительное число исследований в течение нескольких десятилетий. У пациентов с РАС наблюдается усиленный иммунологический ответ на некоторые триггерные факторы, такие как механическое повреждение, стресс или бактериальные и вирусные антигены. На генетическую детерминированность РАС указывает высокая распространенность афт у родственников [3, 22, 34]. Изучены нарушения внутреннего гомеостаза, возникающие под воздействием различных экзо- и эндогенных факторов, проявляющиеся изменениями морфофункциональных, физико-химических и биохимических показателей, которые приводят к изменениям дифференцировки эпителия СОР, обнаруживаемым по морфологическим изменениям ядер [6, 15]. В настоящее время доказано, что в патогенезе РАС важную роль играют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) и интерлейкин-1 β [3, 28, 29, 32].

Многофакторный генез ХРАС приводит к понижению отсутствия конкретного гена, вызывающего заболевание. В этих условиях исследование генетических факторов патологии сводится к поиску генов,

определяющих предрасположенность к этой мультифакторной патологии. Подобные исследования сфокусированы на изучении ассоциаций ХРАС с полиморфными вариантами генов, продукты экспрессии которых могут участвовать в его патогенезе [13–15].

В сохранении гомеостаза и адекватных реакций важнейших систем организма в ответ на воздействие патогенных стимулов главная роль отводится иммунной системе. В настоящее время в патогенезе ХРАС доказано нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов с превалированием провоспалительных медиаторов, участвующих в реализации ХРАС-ассоциированного воспаления [8]. Основным регулятором поддержания системного гомеостаза является цитокиновая система, функционирование которой регулируется экспрессией генов цитокинов. Таким образом, активность и концентрация цитокинов генетически детерминированы [11]. Изменение экспрессии цитокинов при различных полиморфных вариантах может влиять на возникновение и уровень генерализации воспаления, в конечном итоге определяя сценарий развития патологии [11].

Дисбаланс в генах, контролирующих продукцию про- и противовоспалительных медиаторов иммунного ответа, а также концентрацию кодируемых белков, определяет характер иммунного ответа на те или иные патогенные стимулы. Очевидно, что полиморфизм генов цитокинов определяет уровень иммунного ответа [3]. Степень экспрессии обусловлена индивидуальным полиморфизмом генов, возникающим в результате точечных мутаций. Сведения о генетических дефектах, определяющих фенотип патологии с наследственной детерминантой, поможет расширить представления об этиопатогенезе заболевания и определить персонализированные подходы к назначению терапии.

В свете имеющейся на сегодняшний день тенденции к росту частоты тяжести РАС необходимо разработать современные методы диагностики патогенетических механизмов развития РАС, что требует проведения широкомасштабных углубленных исследований, разработки новых патогенетических персонализированных методов терапии и профилактики РАС.

Все вышеизложенное определяет важность исследования индивидуального генетического профиля генов провоспалительных цитокинов у пациентов с ХРАС.

Цель исследования — оценить роль полиморфизма rs1800629 гена провоспалительного цитокина *TNF-α* G-308A у пациентов с ХРАС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 143 больных ХРАС в возрасте 18–60 лет (63 мужчины и 80 женщин) узбекской национальности, жителей Ташкента, получавших амбулаторное лечение в клинике терапевтической стоматологии с 2014 по 2019 г.

Клинически заболевание проявлялось появлением болезненных округлой, овальной, полигональной или щелевидной формы эрозивно-язвенных элементов

(афт) на типичных для ХРАС участках СОР: язык, щеки, слизистая губ, переходные складки и др.

Критерии исключения из исследования: беременность, наличие системной патологии в острой (обострившейся) форме, включая декомпенсированный сахарный диабет, онкологическую патологию, СПИД, наркоманию.

По тяжести течения заболевания пациентов разделили на 3 группы:

- I — с тяжелым течением болезни — 31 (21,7%) пациент;
- II — со среднетяжелым — 50 (35%) пациентов;
- III — с легким течением — 62 (43,36) пациента.

Критерии тяжести течения патологии, по данным опроса и объективного обследования, — наличие, количество и площадь эрозивно-язвенных элементов, выраженность их клинических проявлений и симптомов интоксикации, а также выявляемые из анамнеза длительность течения заболевания, частота и длительность рецидивов.

Сопоставимую по полу и возрасту группу сравнения (ГС) составили 46 соматически здоровых лиц с интактной полостью рта.

В работе соблюдены этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964, 2013 — поправки) и Правила клинической практики в Республике Узбекистан, утвержденные приказом Минздрава РУз. У пациентов, участвующих в исследовании, получено письменное информированное согласие на участие в нем.

Для получения геномной ДНК использовали венозную кровь пациентов в разгар заболевания. Концентрацию ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop Lite (Thermo Fisher Scientific, США), по геномно-клеточной технологии, разработанной лабораторией геномно-клеточных технологий Института иммунологии и геномики человека Академией наук Республики Узбекистан.

Отклонения распределений генотипов изученных полиморфизмов ДНК от канонического распределения Харди–Вайнберга оценивали с помощью программы анализа генетических данных GenePop (Genetics of Population). Рассчитывали частоту вариантов аллелей и генотипов. Отклонение D ожидаемой гомо- и гетерозиготности от наблюдаемой рассчитывали по формуле: $D = (h_{\text{obs}} - h_{\text{exp}}) / h_{\text{exp}}$, где h_{obs} и h_{exp} — наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность.

Значимость различий между группами по частотам аллелей и генотипов исследованного полиморфизма G-308A гена *TNF-α* оценивали по критерию χ^2 . Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$. Оценки связи генетического маркера (аллеля или генотипа) с развитием ХРАС осуществляли по отношению шансов (ОШ): ОШ > 1 принимали как фактор риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение генотипов у пациентов с ХРАС, лиц с интактной СОР и по популяции в целом соответствовало

ожидаемому по равновесию Харди—Вайнберга. При изучении распределения генотипов в сравниваемых выборках установлено, что гомозиготный генотип А/А не обнаружен ни у пациентов с ХРАС, ни у лиц ГС. Сравнительный анализ частоты обнаружения генотипов и теоретически ожидаемых частот показал, что у пациентов с ХРАС регистрируется увеличение доли гетерозиготного генотипа А/Г до 13,98% и снижение частоты гомозиготного генотипа G/G до 86,01%. Соответствующие частоты обнаружения генотипов G/G и А/Г у лиц ГС были равны 96,65 и 4,35% (табл. 1).

$h_{\text{exp}}=4,25\%$ и по гомозиготному генотипу А/А $h_{\text{obs}}=0$ против $h_{\text{exp}}=0,05\%$, что соответствовало равновесию Харди—Вайнберга ($\chi^2=0,0227$; $p\geq 0,05$).

В целом, по популяции обнаружены закономерно ожидаемые статистически незначимые отклонения частот генотипов от теоретически ожидаемых, а их распределение соответствовало закону Харди—Вайнберга ($\chi^2=0,7210$; $p\geq 0,05$).

У пациентов с ХРАС и у лиц ГС обнаруженная частота гетерозиготного генотипа А/Г превышала теоретически ожидаемую, что определяли по отрицательному

Таблица 1. Частота аллелей и генотипов полиморфных маркеров локуса G-308A гена TNF- α в целом по популяции, у пациентов с ХРАС и в группе контроля
[Table 1. Frequency of alleles and genotypes of polymorphic markers of the G-308A locus of the TNF- α gene in the general population, in patients with HRAS and in the control group]

Генотипы и аллели	В целом по популяции			Пациенты с ХРАС			Группа сравнения		
	обнаруженная		теоретическая	обнаруженная		теоретическая	обнаруженная		теоретическая
	абс.	%	%	абс.	%	%	абс.	%	%
Гомозигота G/G	167	88,36	88,70	123	86,01	86,50	44	96,65	95,70
Гетерозигота А/Г	22	11,64	10,96	20	13,98	13,01	2	4,35	4,25
Гомозигота А/А	40	21,16	0,34	0	0	0,49	0	0	0
Всего		189			143			46	
Аллель G	358	94,71	94,18	268	91,61	93,01	90	97,83	97,83
Аллель А	20	5,29	0,06	24	8,39	6,99	2	2,17	2,17
Всего		378			286			92	
χ^2 Харди—Вайбера		0,7218 ($p>0,05$)			0,8084 ($p>0,05$)			0,0227 ($p>0,05$)	

Анализ популяционно-генетической характеристики изучаемого генетического маркера показал, что у пациентов с ХРАС наблюдаемая гомозиготность по генотипу G/G ($h_{\text{obs}}=0,86$) была незначительно ниже теоретически ожидаемого значения ($h_{\text{exp}}=0,865$), при этом частота гомозиготного генотипа А/А $h_{\text{obs}}=0$ незначимо превышала теоретически ожидаемую величину $h_{\text{exp}}=0,49\%$; обнаруженная частота гетерозиготного генотипа А/Г ($h_{\text{obs}}=13,98\%$) также незначительно превышала теоретически ожидаемый уровень ($h_{\text{exp}}=13,01\%$). В целом, отклонения частот обнаруженных генотипов от теоретически ожидаемого уровня у пациентов с ХРАС были статистически незначимы и соответствовали равновесию Харди—Вайнберга ($\chi^2=0,8081$; $p\geq 0,05$).

У пациентов ГС также установлены статистически незначимые отклонения обнаруженной и теоретически ожидаемой распространенности генотипов: по гомозиготному генотипу G/G — $h_{\text{obs}}=96,65\%$ против $h_{\text{exp}}=95,70\%$; по гетерозиготному генотипу А/Г соответствующие соотношения составили $h_{\text{obs}}=4,35\%$ против

значению индекса фиксации Райта, равного $-0,07$ у пациентов с ХРАС и $-0,02$ в группе сравнения.

Для изучения вклада генетического полиморфизма G-308A гена TNF- α в развитие ХРАС проведен сравнительный анализ частот обнаружения аллелей и генотипов в выборках пациентов ОГ и ГС (табл. 2).

Частота встречаемости аллелей полиморфизма G-308A гена TNF- α у пациентов с РАС имеет достоверные различия по сравнению с пациентами ГС. Так, частота встречаемости мутантного аллеля А и дикого аллеля G у пациентов с ХРАС и в ГС составили 8,39 и 2,17%

Таблица 2. Ассоциация полиморфных участков локуса G-308A гена TNF- α у пациентов с ХРАС
[Table 2. Association of polymorphic regions of the G-308A locus of the TNF- α gene with HRAS]

Генотипы и аллели	Пациенты с ХРАС		Группа сравнения		χ^2	Отношение шансов	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%			
Генотипы							
G/G	123	86,00	44	96,00	1,143*	0,286	0,064—1,275
A/G	20	14,00	2	4,00	2,889*	3,577	0,803—15,933
A/A	0	0	0	0	0		
Всего		143		46			
Аллели							
G	262	91,60	90	97,80	4,201*	0,243	0,056—1,047
A	24	8,40	2	2,20		4,122	0,955—17,790
Всего		286		92			

Примечание: * — межгрупповые различия статистически значимы при $p<0,05$.

($\chi^2=4,201$, $p \leq 0,05$), соответственно, и 91,61% против 97,83% ($\chi^2=4,201$, $p \leq 0,05$). При этом носительство мутантного аллеля увеличивает риск развития ХРАС в 4,122 раза (ОШ=4,122, 95% ДИ — 0,955—17,790). Носительство аллеля G, напротив, оказывает протективный эффект на риск возникновения ХРАС (ОШ=0,243, 95% ДИ — 0,056—1,047).

При анализе частотного распределения генотипов у пациентов с ХРАС установлено статистически незначимое увеличение частоты обнаружения гетерозиготного генотипа A/G — 13,99 против 4,35% в ГС ($\chi^2=2,889$, $p > 0,05$) — и недостоверное снижение частоты носительства гомозиготного генотипа G/G — 86,01 против 95,65% ($\chi^2=2,889$, $p > 0,05$). При этом носительство гетерозиготного генотипа A/G повышало риск ХРАС более чем в 3,5 раза (ОШ=3,577, 95% ДИ 0,803—15,933), а гомозиготный генотип G/G оказывал протективное влияние (ОШ=0,286, 95% ДИ 0,064—1,275). В патогенезе ХРАС важно оценить частоту встречаемости аллелей и генотипов изучаемого полиморфизма при разной тяжести патологии.

При оценке частот генотипов полиморфизма G-308A гена TNF- α у пациентов с ХРАС установлено динамичное нарастание частоты носительства мутантного гетерозиготного генотипа A/G, ассоциированное с тяжестью заболевания клинического течения ХРАС. Так, при ХРАС легкого течения частота носительства мутантного гетерозиготного генотипа A/G составляла 8,06 против 4,35% в ГС ($\chi^2=0,602$, $p > 0,05$); соответствующая частота носительства у пациентов с ХРАС средней тяжести — 12,0% ($\chi^2=1,837$; $p > 0,05$), при тяжелом течении ХРАС — 29,03% ($\chi^2=9,126$, $p \leq 0,05$). Таким образом, носительство мутантного гетерозиготного генотипа A/G увеличивает риск ХРАС у пациентов с легким течением в 1,93 раза (ОШ=3,00, 95% ДИ 0,574—10,421); при течении средней тяжести — в 3 раза (ОШ=3,00, 95% ДИ 0,574—15,683) и при тяжелом течении ХРАС — более чем в 9 раз (ОШ=9,00, 95% ДИ 1,789—45,270). Носительство дикого гомозиготного генотипа G/G было протективным в отношении тяжести патологии.

Анализ частоты носительства аллелей у пациентов с различной тяжестью заболевания ожидаемо продемонстрировал наличие ассоциации тяжести с носительством мутантного аллеля A и протективное влияние дикого аллеля G. Так, при легком течении ХРАС частота мутантного аллеля A составила 4,83% ($\chi^2=0,846$, $p > 0,05$); у пациентов со средней тяжести — 6,00% ($\chi^2=1,757$, $p > 0,05$), при тяжелом течении ХРАС — 19,35% ($\chi^2=13,229$, $p \leq 0,001$) против 2,17% в контрольной группе. Таким образом, носительство мутантного аллеля A увеличивает риск развития ХРАС при легком течении в 2,109 раза (ОШ=2,109, 95% ДИ 0,416—10,690); при среднетяжелом течении — в 2,872 раза (ОШ=2,872, 95% ДИ 0,565—10,605) и при тяжелом течении ХРАС — более чем в 10 раз (ОШ=10,800, 95% ДИ 2,324—50,195).

В результате проведенного исследования была установлена распространенность полиморфизмов гена противовоспалительного цитокина полиморфного

варианта rs1800629 гена TNF- α локуса G-308A у пациентов с ХРАС. Полученные данные позволили установить ассоциацию полиморфизмов с развитием заболевания и тяжестью клинического течения мультифакториального заболевания. Частоты аллеля A и его гетерозиготного генотипа A/G повышены у пациентов с ХРАС, а частоты аллеля дикого типа G и его гомозиготного генотипа G/G снижены. Расчет OR показал, что высокопродуктивный аллель A и его гетерозиготный вариант G/A ассоциирован с ХРАС и его тяжестью, а дикий аллель G и его гомозиготный генотип G/G протекторны в отношении развития заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология и патогенез ХРАС до настоящего времени до конца не выяснены. С развитием заболевания связывают многочисленные гетерогенные факторы, в том числе наследственность (семейный анамнез), аллергические реакции на некоторые пищевые продукты, отказ от курения, психологический стресс и иммунные нарушения [17, 23]. В патогенезе ХРАС продемонстрирована роль аутоиммунных процессов. Установлен факт взаимного отягощения, при этом развитие ХРАС ассоциировано с отдельными системными заболеваниями. Доказывается патогенетическая роль заболеваний органов пищеварения, мочеполовой, воспалительной и дыхательной систем, заболеваний опорно-двигательного аппарата и т.д. с развитием и прогрессированием ХРАС [10, 12, 14, 16].

В многочисленных исследованиях, посвященных триггерным механизмам развития ХРАС, как правило, отсутствуют статистически убедительные доказательства и анализ риска. Тем не менее, несмотря на большое количество изученных факторов, первопричину, вызывающую клинический эпизод, еще предстоит выяснить. Поэтому в настоящее время весьма проблематично избежать рецидивов заболевания.

Нарушения иммунной регуляция, инициированные различными триггерами, являются важнейшими элементами патогенеза заболевания. В развитии воспалительной реакции на СОР и системного воспаления при ХРАС важную роль играет иммунная система [28, 34]. Установлено, что гипериммунный ответ Th1-типа способствует появлению воспалительных реакций, которые предшествуют изъязвлениям [27, 29]. Кроме того, генетические факторы риска могут определять индивидуальную восприимчивость к ХРАС, в частности некоторые полиморфизмы ДНК NOD-подобного рецептора 3 [31], Toll-подобного рецептора 4 [26], интерлейкина-6 [25], E-селектина [15], IL-1 β и TNF- α гены [24].

Генетически обусловленная дисрегуляция цитокинов ассоциирована с развитием и усугублением воспалительных процессов и их генерализацией, при этом дисбаланс в продукции белков семейства провоспалительных цитокинов детерминирует характер протекания воспалительных заболеваний и является одним из пусковых механизмов патологических состояний [11]. Эти

процессы приводят к нарушениям структурно-функциональной целостности эпителия СОР. Таким образом, анализ генетических маркеров важен для понимания процессов регуляции и активации иммунной системы у пациентов с ХРАС, он может объяснить характер и тяжесть течения патологии у отдельного пациента.

Ген TNF- α — один из самых полиморфных генов цитокинов; он характеризуется высоким количеством SNPs в промоторной области, самое известное положение — 308. Продукт гена TNF- α — цитокин TNF- α — белок, синтезируемый активированными макрофагами при развитии активного воспалительного процесса под воздействием различных стимулов. Полиморфизм гена TNF- α G-308A заключается в замене гуанина (G) на аденин (A), он ассоциирован с ростом экспрессии провоспалительного цитокина TNF- α [7, 9].

Продукция TNF- α увеличивается под воздействием бактериальных эндотоксинов [2]. Биологические эффекты TNF- α зависят от его концентрации. Данный цитокин может быть медиатором защитной реакции, а его избыточные концентрации оказывают пагубное влияние на организм [1]. TNF- α инициирует воспалительный процесс различного генеза, усугубляя иммунодефицит, приводя к развитию системной воспалительной реакции, увеличивая восприимчивость к инфекциям, способствуя инфицированию иммунокомпетентных клеток и вирусной репликации, а также участвуя в гибели неинфицированных Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ по механизму апоптоза [3].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что генетический полиморфизм G-308A гена TNF- α ассоциирован с предрасположенностью

к ХРАС. У пациентов с ХРАС обнаружено статистически значимое увеличение частоты носительства мутантного аллеля А и его гетерозиготного варианта G/A. При этом носительство аллеля G и гомозиготного варианта G/G протективно в отношении наличия патологии и ее тяжести. Очевидно, что протективный характер носительства аллеля G и гомозиготного варианта G/G ассоциирован с более низким уровнем экспрессии цитокина TNF- α , а значит, с менее выраженными пагубными эффектами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований можно сделать заключение о том, что полиморфизм G-308A гена TNF- α , кодирующий экспрессию провоспалительного цитокина TNF- α , патогенетически значим в развитии ХРАС. Полиморфизм 308 G/A rs1800629 гена TNF- α , носительство аллеля А и гомозиготного генотипа G/A можно рассматривать как наследственную предрасположенность к ХРАС и критерий тяжести его клинического течения.

Полученные результаты целесообразно использовать в диагностических целях, для оценки тяжести клинического течения, прогнозирования рецидива и назначения специфической персонализированной терапии.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 17.05.2021 **Принята в печать:** 13.08.2021

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.
Received: 17.05.2021 **Accepted:** 13.08.2021

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Робакидзе Н.С., Барановский А.Ю.** Анализ течения рецидивирующего афтозного стоматита у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. — *Институт стоматологии*. — 2016; 1 (70): 58—9. eLIBRARY ID: 25844124
2. **Chavan M., Jain H., Diwan N., Khedkar S., Shete A., Durkar S.** Recurrent aphthous stomatitis: a review. — *J Oral Pathol Med*. — 2012; 41 (8): 577—83. PMID: 22413800
3. **Guimarães A.L., Correia-Silva Jde F., Sá A.R., Victória J.M., Diniz M.G., Costa Fde O., Gomez R.S.** Investigation of functional gene polymorphisms IL-1beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha in individuals with recurrent aphthous stomatitis. — *Arch Oral Biol*. — 2007; 52 (3): 268—72. PMID: 17052682
4. **Гажва С.И., Степанян Т.Б., Горячева Т.П.** Распространенность стоматологических заболеваний слизистой оболочки полости рта и их диагностика. — *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2014; 5-1: 41—4. eLIBRARY ID: 21477097
5. **Косюга С.Ю., Кленина В.Ю., Ашкинази В.И.** Анализ структуры сопутствующей общесоматической патологии у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом. — *Современные проблемы науки и образования*. — 2015; 1 (1): 1292. eLIBRARY ID: 25325025
6. **Al-Omiri M.K., Karasneh J., Alhijawi M.M., Zwiri A.M., Scully C., Lynch E.** Recurrent aphthous stomatitis (RAS): a preliminary within-subject study of quality of life, oral health impacts and personality profiles. — *J Oral Pathol Med*. — 2015; 44 (4): 278—83. PMID: 25154862

REFERENCES:

1. **Robakidze N.S., Baranovsky A.Yu.** The analysis of recurrent aphthous stomatitis of the patients with inflammatory bowel disease. *The Dental Institute*. 2016; 1 (70): 58—9. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25844124
2. **Chavan M., Jain H., Diwan N., Khedkar S., Shete A., Durkar S.** Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med*. 2012; 41 (8): 577—83. PMID: 22413800
3. **Guimarães A.L., Correia-Silva Jde F., Sá A.R., Victória J.M., Diniz M.G., Costa Fde O., Gomez R.S.** Investigation of functional gene polymorphisms IL-1beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha in individuals with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Oral Biol*. 2007; 52 (3): 268—72. PMID: 17052682
4. **Gazhva S.I., Stepanyan T.B., Goryacheva T.P.** Prevalence of stomatologic diseases of the mucous membrane of the oral cavity and their diagnostics. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014; 5-1: 41—44 (In Russ.). eLIBRARY ID: 21477097
5. **Kosyuga S.Yu., Klenina V.Yu., Ashkinazi V.I.** Analysis of the structure of concomitant general somatic pathology in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Modern problems of science and education*. 2015; 1 (1): 1292 (In Russ.). eLIBRARY ID: 25325025
6. **Al-Omiri M.K., Karasneh J., Alhijawi M.M., Zwiri A.M., Scully C., Lynch E.** Recurrent aphthous stomatitis (RAS): a preliminary within-subject study of quality of life, oral health impacts and personality profiles. *J Oral Pathol Med*. 2015; 44 (4): 278—83. PMID: 25154862
7. **Edgar N.R., Saleh D., Miller R.A.** Recurrent aphthous stomatitis: A review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017; 10 (3): 26—36. PMID: 28360966

7. **Edgar N.R., Saleh D., Miller R.A.** Recurrent aphthous stomatitis: A review. — *J Clin Aesthet Dermatol.* — 2017; 10 (3): 26—36. PMID: 28360966
8. **Булкина Н.В., Токмакова Е.В., Мелешина О.В., Ломакина Д.О.** Современные аспекты патогенеза и комплексной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита. — *Фундаментальные исследования.* — 2012; 4—1: 30—3. eLIBRARY ID: 17866369
9. **Бодиенкова Г.М., Титова Ж.В.** Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор). — *Успехи современного естествознания.* — 2015; 1-4: 616—20. eLIBRARY ID: 24398402
10. **Gallo Cde B., Mimura M.A., Sugaya N.N.** Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. — *Clinics (Sao Paulo).* — 2009; 64 (7): 645—8. PMID: 19606240
11. **Zhang M., Xu J., Bao X., Niu W., Wang L., Du L., Zhang N., Sun Y.** Association between genetic polymorphisms in interleukin genes and recurrent pregnancy loss — A systematic review and meta-analysis. — *PLoS One.* — 2017; 12 (1): e0169891. PMID: 28103273
12. **Гасюк Н.В., Клитинская О.В., Радчук В.Б., Цуканов Д.В., Бородач В.А.** Некоторые особенности процессов дифференциации буккального эпителия в гендерном аспекте. — *Україна. Здоров'я нації.* — 2017; 4/1 (46): 114—9.
13. **Успенская О.А., Казарина Л.Н., Шевченко Е.А.** Изменения местного иммунитета полости рта у пациенток с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне урогенитальной инфекции. — *Современные проблемы науки и образования.* — 2015; 1-1: 1365. eLIBRARY ID: 25325102
14. **Ślebioda Z., Krawiecka E., Szponar E., Dorocka-Bobkowska B.** Evaluation of serum zinc levels in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS). — *BMC Oral Health.* — 2017; 17 (1): 158. PMID: 29262804
15. **Ślebioda Z., Szponar E., Kowalska A.** Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. — *Postepy Dermatol Alergol.* — 2013; 30 (2): 96—102. PMID: 24278055
16. **Wu D., Xin J., Liu J., Zhou P.** The association between interleukin polymorphism and recurrent aphthous stomatitis: A meta-analysis. — *Arch Oral Biol.* — 2018; 93: 3—11. PMID: 29800802
17. **Skakodub A.A., Geppe N.A., Admakin O.I., Mamedov A.A., Shpintonkova O.V.** Analysis of the etiopathogenetic and clinical features of the course of chronic recurrent aphthous stomatitis in children with rheumatic diseases. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019; 64 (4): 76—82 (In Russ.). eLIBRARY ID: 39575831
18. **Tityuk S.Yu., Pikhur O.L., Tishkov D.S., Iordanishvili A.K.** Morphological and functional features of oral mucosa in persons with chronic inflammatory bowel diseases. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2016; 3: 49—55 (In Russ.). eLIBRARY ID: 26943281
19. **Klenina V.Yu.** Clinical and laboratory substantiation of the use of nanotechnological anti-inflammatory gel and EHF-therapy in the complex treatment of recurrent aphthous stomatitis: master's thesis abstract. Nizhny Novgorod, 2016. 25 p. (In Russ.). eLIBRARY ID: 30416027
20. **Puzyreva L.V., Safonov A.D.** Genetic polymorphism of cytokines: past and future. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2016; 6 (2): 103—8. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26192454
21. **Alkhateeb A., Karasneh J., Abbadi H., Hassan A., Thornhill M.** Association of cell adhesion molecule gene polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42 (10): 741—6. PMID: 23772946
22. **Akintoye S.O., Greenberg M.S.** Recurrent aphthous stomatitis. — *Dent Clin North Am.* — 2014; 58 (2): 281—97. PMID: 24655523
23. **Rivera C.** Immune system and zinc are associated with recurrent aphthous stomatitis. An assessment using a network-based approach. *Journal of Oral Research.* — 2017; 6 (9): 245—51. DOI: 10.17126/joralres.2017.069
24. **Wang H., He F., Xu C., Fang C., Peng J.** [Clinical analysis for oral mucosal disease in 21 972 cases]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018; 43 (7): 779—83 (In Chinese). PMID: 30124215
25. **Mimura M.A.M., Borra R.C., Hirata C.H.W., de Oliveira Penido N.** Immune response of patients with recurrent aphthous stomatitis
8. **Bulkina N.V., Tokmakova E.V., Meleshina O.V., Lomakina D.O.** Modern aspects of pathogenesis and complex therapy of chronic recurrent aphthous stomatitis. *Fundamental research.* 2012; 4—1: 30—3 (In Russ.). eLIBRARY ID: 17866369
9. **Bodyenkova G.M., Titova Zh.V.** The role of polymorphism and expression of individual cytokine genes in the formation of pathology (review). *Advances in Current Natural Sciences.* 2015; 1-4: 616—20 (In Russ.). eLIBRARY ID: 24398402
10. **Gallo Cde B., Mimura M.A., Sugaya N.N.** Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2009; 64 (7): 645—8. PMID: 19606240
11. **Zhang M., Xu J., Bao X., Niu W., Wang L., Du L., Zhang N., Sun Y.** Association between genetic polymorphisms in interleukin genes and recurrent pregnancy loss A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0169891. PMID: 28103273
12. **Gasyuk N.V., Klitinskaya O.V., Radchuk V.B., Tsukanov D.V., Borodach V.A.** Some features of the processes of differentiation of buccal epithelium in a gender aspect. *Ukraine. Health of the nation.* 2017; 4/1 (46): 114—9 (In Russ.).
13. **Uspenskaya O.A., Kazarina L.N., Shevchenko E.A.** Changes in the local immunity of the oral cavity in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis on the background urogenital infection. *Modern problems of science and education.* 2015; 1-1: 1365 (In Russ.). eLIBRARY ID: 25325102
14. **Ślebioda Z., Krawiecka E., Szponar E., Dorocka-Bobkowska B.** Evaluation of serum zinc levels in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS). *BMC Oral Health.* 2017; 17 (1): 158. PMID: 29262804
15. **Ślebioda Z., Szponar E., Kowalska A.** Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013; 30 (2): 96—102. PMID: 24278055
16. **Wu D., Xin J., Liu J., Zhou P.** The association between interleukin polymorphism and recurrent aphthous stomatitis: A meta-analysis. *Arch Oral Biol.* 2018; 93: 3—11. PMID: 29800802
17. **Skakodub A.A., Geppe N.A., Admakin O.I., Mamedov A.A., Shpintonkova O.V.** Analysis of the etiopathogenetic and clinical features of the course of chronic recurrent aphthous stomatitis in children with rheumatic diseases. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019; 64 (4): 76—82 (In Russ.). eLIBRARY ID: 39575831
18. **Tityuk S.Yu., Pikhur O.L., Tishkov D.S., Iordanishvili A.K.** Morphological and functional features of oral mucosa in persons with chronic inflammatory bowel diseases. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2016; 3: 49—55 (In Russ.). eLIBRARY ID: 26943281
19. **Klenina V.Yu.** Clinical and laboratory substantiation of the use of nanotechnological anti-inflammatory gel and EHF-therapy in the complex treatment of recurrent aphthous stomatitis: master's thesis abstract. Nizhny Novgorod, 2016. 25 p. (In Russ.). eLIBRARY ID: 30416027
20. **Puzyreva L.V., Safonov A.D.** Genetic polymorphism of cytokines: past and future. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2016; 6 (2): 103—8. (In Russ.). eLIBRARY ID: 26192454
21. **Alkhateeb A., Karasneh J., Abbadi H., Hassan A., Thornhill M.** Association of cell adhesion molecule gene polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42 (10): 741—6. PMID: 23772946
22. **Akintoye S.O., Greenberg M.S.** Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2014; 58 (2): 281—97. PMID: 24655523
23. **Rivera C.** Immune system and zinc are associated with recurrent aphthous stomatitis. An assessment using a network-based approach. *Journal of Oral Research.* 2017; 6 (9): 245—51. DOI: 10.17126/joralres.2017.069
24. **Wang H., He F., Xu C., Fang C., Peng J.** [Clinical analysis for oral mucosal disease in 21 972 cases]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018; 43 (7): 779—83 (In Chinese). PMID: 30124215
25. **Mimura M.A.M., Borra R.C., Hirata C.H.W., de Oliveira Penido N.** Immune response of patients with recurrent aphthous stomatitis challenged with a symbiotic. *J Oral Pathol Med.* 2017; 46 (9): 821—28. PMID: 28776757

- challenged with a symbiotic. — *J Oral Pathol Med.* — 2017; 46 (9): 821—28. PMID: 28776757
26. **Karasneh J., Bani-Hani M., Alkhateeb A., Hassan A., Alzoubi F., Thornhill M.** TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis. — *J Oral Pathol Med.* — 2015; 44 (10): 857—63. PMID: 25482673
27. **Karakus N., Yigit S., Rustemoglu A., Kalkan G., Bozkurt N.** Effects of interleukin (IL)—6 gene polymorphisms on recurrent aphthous stomatitis. — *Arch Dermatol Res.* — 2014; 306 (2): 173—80. PMID: 23982631
28. **Емельянов А.С., Емельянова А.Н., Пушкарев Б.С., Витковский Ю.А.** Полиморфизм промоторного региона rs1800629 гена TNF-α и его влияние на содержание фактора некроза опухолей альфа в крови здоровых лиц и больных рожей. — *Медицинская иммунология.* — 2018; 20 (3): 411—6. eLIBRARY ID: 32716505
29. **Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Тополян А.А.** Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С. — *Инфекция и иммунитет.* — 2012; 2 (4): 687—98. eLIBRARY ID: 18078020
30. **Акмалова Г.М., Чуйкин С.В., Ронь Г.И., Чернышева Н.Д., Галимова Э.С., Гилязова И.Р., Хуснутдинова Э.К.** Генетические маркеры предрасположенности к развитию рецидивов красного плоского лишая слизистой оболочки рта. — *Проблемы стоматологии.* — 2016; 12 (1): 62—9. eLIBRARY ID: 25781406
31. **Slezakova S., Borilova Linhartova P., Masopustova L., Bartova J., Petanova J., Kuklinek P., Fassmann A., Dusek L., Izakovicova Holla L.** Association of the NOD-like receptor 3 (NLRP3) gene variability with recurrent aphthous stomatitis in the Czech population. — *J Oral Pathol Med.* — 2018; 47 (4): 434—9. PMID: 29430721
26. **Karasneh J., Bani-Hani M., Alkhateeb A., Hassan A., Alzoubi F., Thornhill M.** TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2015; 44 (10): 857—63. PMID: 25482673
27. **Karakus N., Yigit S., Rustemoglu A., Kalkan G., Bozkurt N.** Effects of interleukin (IL)—6 gene polymorphisms on recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol Res.* 2014; 306 (2): 173—80. PMID: 23982631
28. **Emelyanov A.S., Emelyanova A.N., Pushkarev B.S., Vitkovsky Yu.A.** Polymorphism of the rs1800629 promoter region of the TNF-α gene and its effect on the content of tumor necrosis factor alpha in the blood of healthy individuals and patients with erysipelas. *Medical Immunology (Russia).* 2018; 20 (3): 411—6 (In Russ.). eLIBRARY ID: 32716505
29. **Arsentieva N.A., Semenov A.V., Totolian A.A.** The role of cytokine genes polymorphism in hepatitis c virus infection. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2012; 2 (4): 687—98 (In Russ.). eLIBRARY ID: 18078020
30. **Akmalova G.M., Chuikin S.V., Ron G.I., Chernysheva N.D., Galimova E.S., Gilyazova I.R., Khusnutdinova E.K.** Genetic markers of predisposition to the development of relapses of lichen planus of the oral mucosa. *Actual Problems in Dentistry.* 2016; 12 (1): 381—8 (In Russ.). eLIBRARY ID: 25781406
31. **Slezakova S., Borilova Linhartova P., Masopustova L., Bartova J., Petanova J., Kuklinek P., Fassmann A., Dusek L., Izakovicova Holla L.** Association of the NOD-like receptor 3 (NLRP3) gene variability with recurrent aphthous stomatitis in the Czech population. *J Oral Pathol Med.* 2018; 47 (4): 434—9. PMID: 29430721