

DOI: 10.37988/1811-153X_2021_1_12

И.К. Лукашевич,
ассистент кафедры детской стоматологии

Г.И. Скрипкина,
д.м.н., доцент, зав. кафедрой детской
стоматологии

И.Л. Горбунова,
д.м.н., ассистент кафедры терапевтической
стоматологии

ОмГМУ

Парадигма назначения средств профилактики кариеса у женщин во время беременности

Реферат. Цель исследования — повышение эффективности профилактики кариеса зубов у женщин в период беременности путем оценки влияния полиморфизма гена калликреина-4 (KLK-4) в мутационных точках G2664153A и G2142A на состояние зубной эмали.

Материалы и методы. Обследованы 322 беременные женщины европеоидной расы, состоящие на учете в женских консультациях Омска. Группу сравнения составила 261 небеременная пациентка аналогичного возраста, обратившаяся на прием к врачу-стоматологу для плановой санации или профилактического осмотра. У пациенток обеих групп проведено изучение стоматологического статуса, исследование ротовой жидкости, определено распределение полиморфизма гена KLK-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A. Состояние зубной эмали беременных после проведения курса карьеро-профилактических мероприятий оценивали по электропроводности. О степени подверженности зубной эмали процессам деминерализации и ее способности к реминерализации после нанесения трехкомпонентного кальций-фторфосфат-содержащего геля у женщин группы сравнения судили по интенсивности прокрашивания и скорости исчезновения очага искусственной деминерализации эмали путем постановки КОСРЭ-теста по методике Т.Л. Рединовой

и соавт. Проведен также опрос и анкетирование 52 врачей-стоматологов об эффективности средств профилактики кариеса у беременных. **Результаты.** Установлены биологически значимые связи между полиморфизмами G/G, G/A и A/A гена KLK-4 и клиническими показателями интенсивности и темпа прироста кариеса. В ходе исследования обосновано оптимальное средство профилактики кариеса — трехкомпонентный кальций-фторфосфат-содержащий гель, а электропроводность зубной эмали подтвердила его клиническую эффективность у беременных различного возраста.

Ключевые слова: полиморфизм, ген калликреина-4, KLK-4, беременные, профилактика кариеса, кальций-фторфосфат-содержащий гель

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Лукашевич И.К., Скрипкина Г.И., Горбунова И.Л. Парадигма назначения средств профилактики кариеса у женщин во время беременности. — *Клиническая стоматология*. — 2021; 1 (97): 12—20.

DOI: 10.37988/1811-153X_2021_1_12

I.K. Lukashevich,
assistant at the Pediatric dentistry
Department

G.I. Skripkina,
Grand PhD in Medical Sciences, assistant
professor and head of the Pediatric dentistry
Department

I.L. Gorbunova,
Grand PhD in Medical Sciences, assistant
professor of the Pediatric dentistry
Department

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

The paradigm of caries prevention remedies administration for pregnant women

Abstract. The aim of this study is to improve the effectiveness of dental caries prevention in women during pregnancy due to the influence of kallikrein-4 gene polymorphism in mutation points G2664153A and G2142A on the state of tooth enamel. **Materials and methods.** The study involved 322 pregnant women of the European race registered in antenatal clinics in Omsk. The comparison group consisted of 261 non-pregnant patients of the same age who applied to a dentist for a planned sanitation or preventive examination. Patients of both groups underwent a study of the dental status, a study of the oral fluid, the distribution of the polymorphism of the kallikrein-4 gene in the mutation points G2664153A and G2142A was determined, and a statistical analysis of the results was carried out. The condition of the tooth enamel of pregnant women after a course of caries-preventive measures was assessed using an electrometric study. The degree of susceptibility of tooth enamel to demineralization processes and its ability to remineralize after application of a three-component calcium-fluorophosphate-containing gel in women of the comparison group was judged by the intensity of staining and the rate of disappearance of the focus of artificial demineralization of the enamel by performing the clinical assessment of enamel remineralization rate according to the T.L. Redinova et al. A survey and questionnaire survey of 52 dentists was also conducted regarding the effectiveness means of caries prevention

in pregnant women. **Results.** Biologically significant links were established between the G/G, G/A and A/A polymorphisms of the KLK-4 gene and clinical indicators of the intensity and rate of caries growth. The study substantiated the optimal means of caries prevention — a three-component calcium-fluorophosphate-containing gel, and the electrical conductivity of tooth enamel confirmed its clinical efficacy in pregnant women of different ages.

Key words: polymorphism, kallikrein-4 gene, KLK-4, pregnant women, caries prevention, calcium-fluorophosphate-containing gel

FOR CITATION:

Lukashevich I.K., Skripkina G.I., Gorbunova I.L. The paradigm of caries prevention remedies administration for pregnant women. — *Clinical Dentistry (Russia)*. — 2021; 1 (97): 12–20.

DOI: 10.37988/1811-153X_2021_1_12

ВВЕДЕНИЕ

Профилактике кариеса во все времена уделялось пристальное внимание. И сегодня эта проблема не утратила своей значимости [1]. В этой связи на государственном уровне разрабатываются и внедряются комплексные программы профилактики кариеса зубов, направленные на охват определенных категорий населения: учащихся школ, работников промышленных предприятий, беременных [2]. Среди последних профилактика кариеса наиболее актуальна, так как направлена на коррекцию стоматологического статуса женщины и антенатальную профилактику кариеса будущего ребенка [3].

Вместе с тем приходится констатировать, что стоматологическая профилактика среди беременных зачастую оказывается малоэффективной, а показатели, характеризующие интенсивность кариеса и темп его прироста во время беременности, находятся на достаточно высоком уровне [4–9]. В этой связи необходимо дальнейшее изучение факторов, определяющих эффективность профилактических воздействий при беременности.

Резистентность зубов к кариесу определяется физико-химическими особенностями строения эмали, которые, в свою очередь, закреплены генетически [10–12].

За формирование зубной эмали отвечает множество генов, которые кодируют матричные белки и протеиназы, необходимые для управления процессами минерализации и кристаллизации созревающей эмали [13]. Ген калликреина-4 (KLK-4) — основной фермент стадии созревания зубной эмали; он отвечает за замещение белковой матрицы на минералы и формирование правильной организации кристаллов [14]. Влияние мутаций гена KLK-4 проявляется в нарушении минерализации кристаллов гидроксиапатита и увеличении остаточного количества белка в эмали [15–17].

Цель настоящего исследования — повышение эффективности профилактики кариеса зубов у женщин в период беременности путем оценки влияния полиморфизма гена KLK-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A на состояние зубной эмали.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен опрос 52 врачей (23 мужчины и 29 женщин) — стоматологов-терапевтов, врачей-стоматологов общей практики Омска и Омской области со стажем работы от 5 лет. Врачи указывали применяемое средство профилактики кариеса у беременных, высказывали субъективное мнение об основных причинах низкой эффективности программ профилактики кариеса зубов у беременных. Средний возраст опрашиваемых составил $39,4 \pm 4$ года.

Кроме того, были изучены 298 медицинских карт беременных, состоящих на учете в женских консультациях, с целью выявления наиболее часто используемых кариес-профилактических средств, применяемых врачами-стоматологами во время беременности.

Обследованы 322 беременных женщины, на 13–36-й неделе беременности (II и III триместры), в возрасте 25–35 лет (средний возраст — 29,9 года), европеоидной расы, состоящих на учете в женских консультациях Омска. Динамическое наблюдение проводили в период с 23-й по 34-ю неделю беременности (III триместр). Группу сравнения составила 261 небеременная пациентка аналогичного возраста, обратившаяся на прием к врачу-стоматологу для плановой санации или профилактического осмотра (табл. 1). Количество пациентов, необходимых для исследования, было рассчитано с учетом численности генеральной совокупности и ожидаемого уровня распространенности изучаемого явления.

В обеих группах встречались кариесподверженные пациентки, у которых индекс КПУ на момент осмотра

Таблица 1. Характеристика групп наблюдения
[Table 1. Characteristics of observation groups]

Возраст	Беременные	Небеременные	Всего
До 30 лет	178 (55,3%)	141 (54,0%)	319 (54,7%)
После 30 лет	144 (44,7%)	120 (46,0%)	264 (45,3%)
Всего	322	261	583

был больше 0, и кариесрезистентные пациентки, с индексом КПУ, равным 0.

Оценку гигиенического состояния полости рта проводили с помощью упрощенного индекса гигиены (ОИ-С) по методике Грина—Вермиллона. Интенсивность поражения зубов кариесом определялась путем подсчета индексов КПУ зубов и КПУ полостей. Структура индекса КПУ и КПУп рассматривалась в процентах. По изменению этих индексов в динамике беременности (ΔКПУ и ΔКПУп) судили о темпе прироста кариеса. Кариесогенность мягкого зубного налета (КЗН) определяли по методике Hardwick и Manley в модификации В.Б. Недосеко и соавт.

Исследование ротовой жидкости проводили на базе научной лаборатории стоматологического факультета ОмГМУ. В надосадочной жидкости определяли рН, концентрацию общего кальция, неорганического фосфора, активного кальция, активного калия, активного натрия. Также изучали утилизирующую способность и деминерализующую активность осадка ротовой жидкости.

Определяли распределение полиморфизма гена KLK-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A, при этом носительство аллеля А в мутационных точках G2664153A и G2142A расценивали как предиктор высокого риска развития кариеса у конкретной пациентки. Образцы ДНК получали из венозной крови. Для определения точечных мутаций G2664153A и G2142A гена KLK-4 использовали наборы SNP-Экспресс («Литех», Россия).

Состояние зубной эмали беременных после проведения курса кариес-профилактических мероприятий оценивали в ходе электрометрического исследования на приборе «ДентЭст» («Геософт», Россия), так как процессы реминерализации эмали обусловлены ее проницаемостью. Измерение проводили при постоянном напряжении 4,26 В, а полученные результаты в микроамперах говорили об электропроводности твердых тканей зуба.

Таблица 2. Сравнительная характеристика основных показателей ротовой жидкости беременных и женщин группы сравнения [Table 2. Comparative characteristics of the main indicators of oral fluid of pregnant women and women of the comparison group]

Показатель	Группа		p
	основная	сравнения	
Скорость секреции, мл/мин	0,57±0,03	0,26±0,04	0,001
рН	6,62±0,02	7,04±0,01	0,01
Са, г/л	0,054±0,001	0,057±0,003	—
Р, г/л	0,1508±0,0042	0,1222±0,0039	0,01
Са/Р	0,36±0,01	0,47±0,04	0,01
Са ²⁺ , ммоль/л	0,34±0,09	0,24±0,06	0,01
К ⁺ , ммоль/л	1,77±0,03	1,22±0,07	0,001
Na ⁺ , ммоль/л	0,109±0,024	0,074±0,033	0,01
Na/К	0,06±0,03	0,06±0,05	—

О степени подверженности зубной эмали процессам деминерализации и ее способности к реминерализации после нанесения трехкомпонентного СаРФ-геля у женщин группы сравнения судили по интенсивности прокрашивания и скорости исчезновения очага искусственной деминерализации эмали путем постановки КОСРЭ-теста по методике Т.Л. Рединовой и соавт.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости *p* принимали равным 0,05. При этом значения *p* могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: *p*<0,05; *p*<0,01; *p*<0,001. В исследовании применяли методы анализа таблиц сопряженности, корреляционный анализ. Направление и силу связи между явлениями определяли с помощью коэффициента Пирсона (или Спирмена, при распределении, отличном от нормального). Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы. Для сравнения числовых данных двух независимых групп — *U*-критерий Манна—Уитни, числовых данных более чем двух групп — *H*-критерий Краскела—Уоллиса. Показатель силы влияния наблюдаемых факторов на результативные признаки (η^2) рассчитывали в ходе одно- и двухфакторного дисперсионного анализа качественных и количественных признаков для пропорциональных и неравномерных комплексов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении корреляционных связей между интенсивностью кариеса и индексом КЗН было выявлено, что как в группе беременных, так и в группе небеременных женщин интенсивность кариеса в некоторой степени определяется качественными характеристиками налета на зубах (в частности его кариесогенностью). В обеих группах обнаружена корреляционная связь умеренной силы, определяющая статистическую значимость, между индексами КПУп и КЗН (*p*<0,01).

Основные параметры ротовой жидкости беременных и женщин группы сравнения представлены в табл. 2. Выявлено, что в группе беременных такие показатели, как скорость секреции ротовой жидкости, общая концентрация неорганического фосфора и концентрация растворимого кальция, были статистически достоверно выше, чем в группе сравнения. Отмечается статистически достоверное увеличение активных концентраций калия и натрия в ротовой жидкости беременных. Количество осадка ротовой жидкости также было статистически значимо больше в группе беременных пациенток, чем у пациенток группы сравнения. Деминерализующая активность осадка ротовой жидкости была статистически значимо выше у беременных пациенток по сравнению с небеременными (табл. 3).

При проведении вероятностной оценки влияния изучаемых факторов на индексы КПУп и ΔКПУп, установлено, что у беременных в возрасте до 30 лет индекс КПУп находится в прямой зависимости от кальций-фосфорного мольного коэффициента, кариесогенности

мягкого зубного налета, количества осадка ротовой жидкости, скорости ее секреции и утилизирующей способности осадка ротовой жидкости. У беременных после 30 лет индекс КПУп находится в прямой зависимости от деминерализующей активности и утилизирующей способности осадка ротовой жидкости, его количества, состояния гигиены полости рта, мольного соотношения кальция и фосфора в ротовой жидкости, скорости ее секреции.

Из приведенных данных следует, что для каждой группы беременных, ранжированных по возрасту, один и тот же фактор оказывает неодинаковое вероятностное влияние на индекс КПУп.

При изучении записей в медицинских картах беременных из женских консультаций выявлено, что наиболее часто используемыми кариес-профилактическими средствами являются глубокое фторирование препаратом «Эмаль-герметизирующий ликвид» (Humanchemie, ФРГ) и нанесение на эмаль фторсодержащего геля (рис. 1) [18, 19]. В 2017–2019 гг. указанные средства профилактики кариеса встречались приблизительно с одинаковой частотой. По результатам анкетирования 90,9% опрошенных врачей считают эти средства достаточно эффективными, отмечая в то же время, что в некоторых случаях использование этих препаратов малоэффективно и в динамике беременности отмечается прирост кариеса.

Нами была проведена сравнительная оценка эффективности двух наиболее популярных средств профилактики кариеса у беременных — «Эмаль-герметизирующий ликвид» (ЭГЛ) и трехкомпонентного кальций-фторфосфат-содержащего геля (СаPF-гель) с соотношением Са:Р:Ф=2:1:1.

В динамике наблюдения состояния зубной эмали беременных статистически значимые различия показателей электропроводности зафиксированы как после применения ЭГЛ по методике Кнаррвост, так и при использовании СаPF-гель, разработанного группой ученых на кафедре детской стоматологии ОмГМУ (рис. 2).

Однако значения электропроводности зубной эмали в группе, где применялся ЭГЛ по стандартной методике Кнаррвост, статистически значимо превосходили аналогичный показатель в группе, где использовался СаPF-гель. Повторная оценка электропроводности зубной эмали осуществлялась по истечении 6 и 12 месяцев после курса кариес-профилактики. Значения электропроводности зубной эмали в группе женщин, где в качестве средства профилактики кариеса использовался ЭГЛ, значимо превосходило аналогичный показатель в группе женщин, где применялся СаPF-гель в обеих контрольных точках. При этом показатели электропроводности зубной эмали в группе женщин, где в качестве средства профилактики кариеса применялся СаPF-гель, имели статистически значимое снижение по отношению к исходному уровню (до проведения кариес-профилактических мероприятий при первичном стоматологическом обследовании во II триместре беременности) (табл. 5).

Таблица 3. Сравнительная характеристика некоторых показателей осадка ротовой жидкости беременных и женщин группы сравнения [Table 3. Comparative characteristics of some indicators of oral fluid sediment in pregnant women and women of the comparison group]

Показатель	Группа		p
	основная	сравнения	
Количество осадка, г/л	112,5±9,1	75,0±6,8	0,01
Утилизирующая способность (ДрН)	4,51±0,02	4,48±0,04	—
Деминерализующая активность (ΔСа)	18,4±0,07	9,6±0,09	0,001

Таблица 4. Распределение пациенток основной группы на подгруппы в зависимости от используемого кариес-профилактического средства и возраста [Table 4. Distribution of patients of the main group into subgroups, depending on the caries prophylactic agent used and age]

Возраст	ЭГЛ	СаPF-гель
До 30 лет	132	131
После 30 лет	126	123

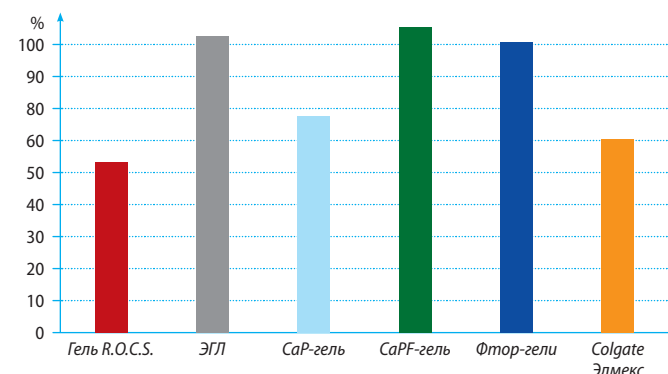


Рис. 1. Рейтинг основных средств профилактики кариеса у беременных, применяемых врачами-стоматологами женских консультаций [Fig. 1. Rating of the main means of prevention of caries in pregnant women, used by dentists of women's consultations]

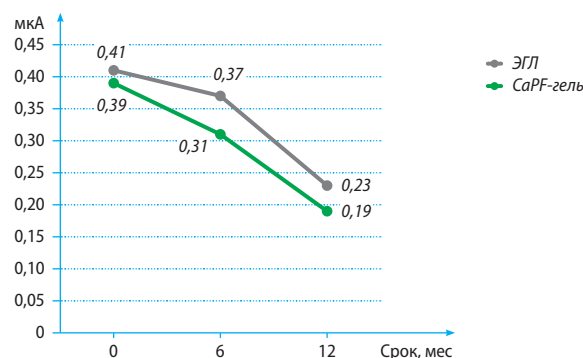


Рис. 2. Электропроводность зубной эмали в динамике профилактики кариеса у беременных, мкА [Fig. 2. Electrical conductivity of tooth enamel in the dynamics of caries prevention in pregnant women, μA]

Таблица 5. Электропроводность эмали зубов 58 беременных при использовании «Эмаль-герметизирующего ликвида» и кальций-фторфосфат-содержащего геля (в мкА)

[Table 5. Electrical conductivity of tooth enamel of 58 pregnant women when using “Enamel-sealing liquid” and calcium-fluorophosphate-containing gel (in μA)]

Срок наблюдения	ЭГЛ	СаPF-гель
После процедуры	0,41±0,03	0,39±0,02
Через 6 месяцев	0,37±0,01*	0,31±0,01*
Через 12 месяцев	0,23±0,02*	0,19±0,01*†

Примечание. * – различия статистически достоверны по сравнению с начальным значением ($p < 0,01$); † – различие статистически достоверно в сравнении с ЭГЛ ($p < 0,01$).

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о более высокой клинической эффективности СаPF-геля. Сочетание этих трех компонентов в геле демонстрирует очевидные преимущества перед использованием метода глубокого фторирования в его классическом варианте (Кнаррвост), что подтверждается электрометрией зубов обследуемых. В связи с этим препаратом выбора при назначении средств профилактики кариеса при беременности можно считать СаPF-гель. При этом истинные механизмы противокариозного действия фторидов остаются предметом дискуссий до настоящего времени. В этой связи разработка и научное обоснование новых подходов к своевременной донозологической профилактике кариеса у беременных фторсодержащими гелями продолжает оставаться актуальной.

В нашем исследовании мы предлагаем новую парадигму проведения профилактики кариеса у беременных с использованием СаPF-геля, основанную на том утверждении, что реализация кариеса во многом зависит от устойчивости зубной эмали к процессам деминерализации, закрепленной генетически [26]. Поэтому именно с генетических позиций должна быть интерпретирована эффективность профилактики кариеса у беременных.

При анализе генотипов гена KLK-4 среди некоторых беременных в мутационных точках G2664153A и G2142A, ответственных за формирование белковой матрицы зубной эмали, зафиксировано статистически

значимое преобладание патологического аллеля А, а также частот генотипов А/А по отношению к генотипам G/G и G/A, в то время как у других беременных была значимо выше частота генотипа G/G (нормальная гомозигота) и преобладание нормального аллеля G (табл. 6).

Так, при анализе генотипов аллельного полиморфизма гена KLK-4 у 96 (30%) беременных в мутационной точке 1 (G2664153A) не зафиксировано статистически значимых различий между частотами генотипов А/А, G/G и G/A, а также между аллелями А и G. В то же время у 226 (70%) беременных в мутационной точке 1 (G2664153A) отмечаются статистически значимые различия полиморфизмов G/G и А/А ($p < 0,01$), а также частот генотипов А/А и G/A ($p_1 < 0,05$).

В мутационной точке 2 (G2142A) аллельного полиморфизма гена KLK-4 у 296 (92%) беременных отмечается статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение не только патологических гомозигот А/А, но и значительное преобладание патологического аллеля А. У 26 (8%) обследованных, напротив, отмечается статистически значимое увеличение полиморфизма G/G (нормальная гомозигота) по сравнению с полиморфизмами G/A и А/А.

При оценке частоты выявления аллелей G и А (мутация 1, G2664153A) величина относительного риска развития кариеса (OR, OP) составила 1,374 (CI95%: 1,062–1,776), величина отношения шансов (ОШ) составила 1,778 (1,122–2,816). При оценке частоты выявления аллелей G и А (мутация 2, G2142A) величина относительного риска (OR, OP) составила 2,517 (CI95%: 1,902–3,333), величина отношения шансов развития кариеса (ОШ) – 6,014 (3,65–9,91).

Клиническими исследованиями были установлены существенные различия в интенсивности, распространенности и темпе прироста кариеса у беременных, являющихся носителями патологического аллеля А, и беременных с преобладанием нормального аллеля G гена KLK-4 (рис. 3).

Было выявлено, что и в группе беременных с преобладанием генотипа G/G и аллеля G гена KLK-4, и в группе беременных с преобладанием генотипа А/А

Таблица 6. Распределение полиморфизмов гена KLK-4 среди беременных (в %)

[Table 6. Distribution of kallikrein-4 gene polymorphisms among pregnant women (in percent)]

Полиморфизм	Беременные с преобладанием патологического аллеля А				Беременные с преобладанием нормального аллеля G			
	аллель	распространенность аллеля	генотип	распространенность генотипа	аллель	распространенность аллеля	генотип	распространенность генотипа
Мутация 1 (G2664153A)	G	37,9*	G/G	13,5	G	52,0	G/G	19,7
	A	61,2	G/A	48,6	A	48,0	G/A	64,5
			A/A	27,8*			A/A	15,8
Мутация 2 (G2142A)	G	27,7†	G/G	10,8*	G	69,7†	G/G	47,4*
	A	72,3	G/A	33,8	A	30,3	G/A	44,7
			A/A	55,4			A/A	7,9

Примечание: * – различия статистически достоверны по сравнению с генотипами G/A и А/А ($p < 0,01$); † – различия статистически достоверны в сравнении с аллелем А ($p < 0,01$).

и аллеля А как на момент первичного осмотра, так и после проведения курса карие-профилактики с использованием СаРФ-геля показатели, характеризующие состояние гигиены полости рта и кариеогенность зубного налета, не имели статистически значимых различий (см. табл. 4, 5). При этом было установлено, что величина индекса КПУп в группе беременных, являющихся носителями патологического аллеля А гена KLK-4, имела тенденцию к увеличению показателя по сравнению с первичным осмотром, несмотря на проведение карие-профилактических мероприятий. Этого, очевидно, не произошло в группе пациенток с преобладанием нормального аллеля G гена KLK-4 (табл. 7).

При сравнении основных показателей ротовой жидкости беременных с преобладанием патологического аллеля А и беременных с преобладанием нормального аллеля G гена KLK-4 после нанесения СаРФ-геля установлено наибольшее значение активной концентрации кальция в группе беременных с преобладанием нормального аллеля G гена KLK-4, которое имело статистически значимые различия с аналогичным показателем в группе беременных с преобладанием патологического аллеля А гена KLK-4 (табл. 8).

Концентрация фосфора в ротовой жидкости женщин с преобладанием аллеля G составила 0,0791 г/л и было значимо ниже, чем аналогичный показатель у беременных с преобладанием аллеля А — 0,2224 г/л. Соотношение Са/Р среди беременных с преобладанием нормального аллеля G было значимо выше по сравнению с аналогичными показателями в группе беременных с преобладанием патологического аллеля А. Исходя из вышеизложенного следует, что максимальный кариеостатический эффект при использовании СаРФ-геля достигается у беременных женщин — носительниц нормального аллеля G и генотипа G/G.

В ходе клинического исследования выявлено, что статистически значимое снижение интенсивности прокрашивания очага искусственной деминерализации эмали в динамике проведения карие-профилактики СаРФ-гелем, отмечается у пациенток с генотипом G/G гена KLK-4. У пациенток с генотипом G/A и A/A гена KLK-4 по истечении курса карие-профилактики регистрируется снижение интенсивности прокрашивания очага искусственной деминерализации эмали с меньшей степенью статистической значимости (табл. 9).

Таким образом, максимальный эффект от профилактики карие-профилактики с помощью СаРФ-геля достигается у пациенток с генотипом G/G гена KLK-4. В данной группе беременных для профилактики карие-профилактики достаточно

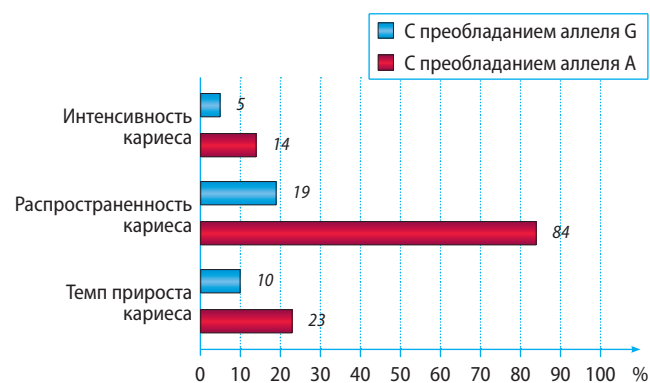


Рис. 3. Сравнение интенсивности, распространенности и темпов прироста карие-са у беременных с преобладанием в гене KLK-4 аллеля А и аллеля G

[Fig. 3. Comparison of the intensity, prevalence, and growth rate of caries in pregnant women with a predominance of the A and G alleles in the KLK4 gene]

Таблица 7. Клинические показатели состояния полости рта беременных с носительством аллелей А и G гена KLK-4 до и после нанесения СаРФ-геля

[Table 7. Clinical indicators of the oral cavity of pregnant women with the A and G alleles of the KLK-4 gene before and after applying the СаРФ-containing gel]

Показатель	До обработки		После обработки	
	A	G	A	G
ОНИ-S, баллы	1,59±0,13	1,49±0,22	1,44±0,09	1,52±0,17
КЗН, баллы	1,87±0,25	1,74±0,19	2,11±0,13	1,93±0,12
КПУп, %	7,77±0,29	5,24±0,33	10,14±0,53*	5,43±0,28

Примечание. * — отличие статистически достоверно по сравнению со значением до обработки ($p < 0,05$).

Таблица 8. Сравнение показателей реминерализующей активности ротовой жидкости у беременных с преобладанием в гене KLK-4 аллеля А и аллеля G

[Table 8. Comparison of indicators of the remineralizing activity of oral fluid in pregnant women with a predominance of the A and G alleles in the KLK-4 gene]

	С преобладанием аллеля А	С преобладанием аллеля G
Активная концентрация кальция, моль/л	0,0145	0,0700
Концентрация неорганического фосфора, г/л	0,2620	0,0795
Са/Р-мольный коэффициент	0,43	1,77

Таблица 9. Показатели КОСРЭ-теста у пациенток с разными генотипами гена KLK-4

[Table 9. Indicators of enamel remineralization rate in patients with different genotypes of the KLK-4 gene]

Показатель	Сразу после карие-профилактики			По истечении 2 месяцев		
	G/G	G/A	A/A	G/G	G/A	A/A
Интенсивность окрашивания, %	20,00±1,16	23,09±1,38	24,83±1,24	15,25±2,11*	16,12±1,29*	20,15±4,87*
Скорость реминерализации, сутки	3,00±1,11	3,54±1,29	3,70±1,16	1,50±1,18*	3,35±1,56	3,47±1,22

Примечание. * — отличие статистически достоверно по сравнению со значением до обработки ($p < 0,05$).

чистки зубов в рамках проведения гигиенических мероприятий по стандартной методике и однократного применения СаPF-геля во II триместре беременности.

При генотипах G/A и A/A гена KLK-4 рекомендуется многократное применение СаPF-геля во II и в III триместрах беременности для постоянного замедления процесса деминерализации зубной эмали беременных, влияния на кинетику реминерализованной эмали и оптимизации кристаллического состава эмали за счет фторида кальция и фторапатита на протяжении всего периода беременности.

В этой связи мы рекомендуем включить в спектр обследования беременных женщин определение полиморфизмов гена KLK-4 для выяснения высокой или низкой степени податливости зубной эмали процессам деминерализации и дальнейшего построения стратегии профилактики кариеса с помощью СаPF-геля для максимального эффекта создания среды, содержащий ионизированный фторид, вокруг зубной эмали в динамике беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время предложен ряд методов диагностики и предиагностики кариеса зубов, основанных на определении состава и свойств ротовой жидкости. Так, предлагается оценивать индивидуальную предрасположенность к развитию кариеса по ряду физико-химических показателей смешанной слюны, среди которых удельная электропроводность, вязкость, pH, количество общего белка, активная концентрация калия и натрия, концентрация общего кальция и фосфора у кариес-резистентных лиц. Подобные тесты позволяют судить о состоянии различных сторон системы «слюна — зубной налет — эмаль» и наличии факторов риска, свидетельствующих о предрасположенности к развитию кариеса. Выявление таких прогностических параметров ротовой жидкости и изучение их в динамике на фоне кариес-профилактических мероприятий имеет высокую практическую значимость, особенно применительно к беременным женщинам.

Большое количество исследований посвящено изучению концентрации кальция и неорганического фосфора в ротовой жидкости. Интерес к данным параметрам обусловлен тем, что именно количество Ca^{2+} и PO_4^{3-} в ротовой жидкости, а также ее ионная сила и pH определяют минерализующий потенциал и степень пересыщенности относительно гидроксиапатита. Высокая вариабельность содержания кальция и фосфора в слюне может оказывать выраженное влияние на интенсивность процессов минерализации и реминерализации в полости рта, обуславливая индивидуальную резистентность к кариесу.

В результате проведенного исследования установлены существенные различия содержания некоторых неорганических компонентов в ротовой жидкости беременных. При этом сам факт беременности и прием беременными витаминных комплексов, содержащих

микроэлементы, на наш взгляд, не приводит к уменьшению концентрации одних компонентов и увеличению других в ротовой жидкости. Вероятно, это связано с тем, что с возрастом нарушается функция слюнных желез, в частности симпатическая иннервация их секреторных элементов.

При сравнении основных показателей беременных с преобладанием патологического аллеля A и беременных с преобладанием нормального аллеля G гена KLK-4 установлено, что концентрация общего кальция в ротовой жидкости не имела статистически значимых различий. Концентрация фосфора в ротовой жидкости женщин с преобладанием аллеля G составила 0,0791 г/л и была значимо ($p < 0,0001$) ниже, чем аналогичный показатель у беременных с преобладанием аллеля A — 0,2224 г/л. Соотношение Са/Р среди беременных с преобладанием нормального аллеля G было значимо ($p < 0,0001$) выше по сравнению с аналогичными показателями в группе беременных с преобладанием патологического аллеля A.

Значение активной концентрации кальция было наибольшим в группе беременных с преобладанием нормального аллеля G гена KLK-4 (0,49 ммоль/л) и имело статистически значимые различия с аналогичным показателем в группе беременных с преобладанием патологического аллеля A гена KLK-4 (0,19 ммоль/л; $p < 0,001$).

При изучении активных концентраций натрия и калия в ротовой жидкости обследуемых групп установлено статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение активной концентрации калия в группе беременных с преобладанием патологического аллеля A гена KLK-4 по сравнению с аналогичным показателем в группе женщин с преобладанием нормального аллеля G гена KLK-4. Активная концентрация натрия в ротовой жидкости обеих обследованных подгрупп не имеет статистически значимых различий. Na^+/K^+ — коэффициент в группе женщин с преобладанием нормального аллеля G гена KLK-4 был значимо выше, чем у женщин с преобладанием патологического аллеля A гена KLK-4 ($p < 0,001$).

При изучении осадка ротовой жидкости стоматологических обследуемых беременных удалось установить, что деминерализующая активность осадка ротовой жидкости была значимо ($p < 0,001$) выше у беременных с преобладанием нормального аллеля G гена KLK-4 по сравнению с деминерализующей активностью осадка беременных с преобладанием патологического аллеля A гена KLK-4.

Результаты исследования свидетельствуют об информативности полиморфизма гена KLK-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A.

Отсутствие прямой связи между частотой генотипа A/A и заболеваемостью кариесом в группах беременных с различным преобладанием аллелей G и A гена KLK-4 позволяет предполагать, что реализация патогенного потенциала аллеля A зависит от внешних факторов. Нельзя также исключать возможность влияния других компонентов генома, сцепленных или не сцепленных с полиморфизмами G2664153A и G2142A. Присутствие

аллеля А, по-видимому, следует рассматривать как необходимый, но недостаточный фактор для развития кариеса. В этом контексте можно объяснить отсутствие менделевского наследования этого заболевания.

Высокая распространенность и большая интенсивность поражения кариесом зубов женщин во время беременности выдвигает проблему профилактики именно среди этой категории населения в число особо актуальных и первостепенных. Вместе с тем приходится констатировать, что назначаемые во время беременности средства профилактики кариеса зачастую оказываются малоэффективными.

В настоящее время в арсенале врачей-стоматологов имеется большое количество средств и методов профилактики кариеса зубов. Они основаны на местном применении препаратов фтора, кальций-фосфат-содержащих соединений, соблюдении гигиены полости рта, рационализации питания и культуры потребления углеводов.

При этом во время беременности в полости рта наряду с типичными физиологическими процессами могут иметь место и патологические изменения, что подтверждено многими исследователями. Так, С.В. Тармаевой (1989) отмечена значительная активизация кариозного процесса. Причину этого И.К. Луцкая (1990) видит в снижении кислотоустойчивости эмали зубов во время беременности. О.Б. Левахина (2004) отмечает, что даже при физиологическом течении беременности распространенность кариеса зубов составляет 91,4%, а поражение ранее интактных зубов с преимущественным острым течением кариозного процесса встречается у 38% беременных пациенток. Все эти особенности развития кариеса при беременности объясняются влиянием функциональных изменений организма женщины на состояние органов и тканей полости рта, поэтому проведение стереотипных профилактических мероприятий среди беременных не дает возможности надеяться на высокий конечный результат.

Клиническая эффективность методики глубокого фторирования эмали зубов как средства профилактики кариеса доказана и многократно подтверждена на практике. Последовательное нанесение двух жидкостей позволяет создать между эмалевыми призмами депо фтора, обеспечивая его оптимальную концентрацию от полугода до года. Это в свою очередь приводит к тому, что скорость процесса реминерализации эмали превышает скорость деминерализации.

Омскими учеными разработаны и широко внедрены в стоматологическую практику кальций-фосфат-содержащие гели на основе агар-агара. Гели очень эффективны для процесса реминерализации твердых тканей зубов благодаря диффузии активных ионов кальция и фосфора в слюну и зубные ткани непосредственно.

Нами предпринята сравнительная оценка эффективности средств экзогенной профилактики кариеса, назначаемых беременным.

Установлено, что электропроводность зубной эмали беременных до проведения профилактических

мероприятий статистически значимо превосходит электропроводность зубной эмали после курса кариес-профилактики как в случае использования ЭГЛ, так и в случае аппликации СаPF-геля. При этом наилучшие показатели электропроводности зубной эмали беременных зарегистрированы после применения СаPF-геля. Этот препарат демонстрирует очевидные преимущества перед остальными, обуславливая более глубокое проникновения в зубную эмаль, что подтверждается электрометрией зубов обследуемых. Это обстоятельство позволяет считать СаPF-гель препаратом выбора при назначении средств профилактики беременным.

Оценка эффективности кариес-профилактических средств среди беременных с различной частотой носительства патологических аллелей гена KLK-4 осуществлялась по истечении 1 года после проведения курса кариес-профилактики по окончании беременности.

В группе женщин с низкой частотой носительства патологических аллелей гена KLK-4 показатели электропроводности зубной эмали имели статистически значимое снижение по отношению к исходному уровню после нанесения СаPF-геля и процедуры глубокого фторирования.

Электропроводность зубной эмали женщин с высокой частотой носительства патологических аллелей гена KLK-4 после 1 года кариес-профилактических мероприятий статистически значимо снизились по сравнению с исходным уровнем исключительно только в случае использования СаPF-геля.

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости отказа от шаблонного подхода к профилактике кариеса зубов среди беременных и требует обязательной оценки потенциальной эффективности того или иного средства.

ВЫВОДЫ

1. Установлена сильная корреляционная связь полиморфизма гена KLK-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A с клиническими показателями, характеризующими интенсивность и темп прироста кариеса зубов: у беременных с генотипами A/A и G/A гена KLK-4 увеличивается риск развития кариеса даже при исходно высоком уровне резистентности, полиморфизм G/G гена KLK-4 ассоциирован с устойчивостью зубной эмали к реализации кариозного процесса.
2. Эффективность кариес-профилактических препаратов при их использовании у беременных зависит от генотипического разнообразия полиморфизма гена KLK-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A. В случае применения в качестве средства профилактики кариеса СаPF-геля показатели, характеризующие интенсивность и темп прироста кариеса зубов, не имеют значимых различий в динамике беременности и через 1 год после проведения первичного курса кариес-профилактики. У беременных с генотипами G/G, G/A и A/A гена KLK-4 при использовании в качестве средства

профилактики кариеса СаPF-геля наблюдается значимое увеличение активной концентрации кальция, электролитного состава ротовой жидкости и утилизирующей способности осадка ротовой жидкости, а также снижение деминерализующей активности осадка ротовой жидкости.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

Поступила/Accepted: 15.10.2020

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- 1. Reich E.** Профилактика кариеса сегодня. — *Новое в стоматологии*. — 2011; 6 (178): 6—15 [Reich E. Prevention of dental caries today. — *New in dentistry*. — 2011; 6 (178): 6—15 (In Russ.)].
- 2. Якубова И.И., Кузьмина В.А.** Опыт внедрения программы профилактики стоматологических заболеваний у беременных женщин в условиях большого города. — *Пародонтология*. — 2016; 2 (79): 76—9 [Yakubova I.I., Kuzmina V.A. Experience introduction of the program for prevention of dental diseases in pregnant women in the big city. — *Parodontologiya*. — 2016; 2 (79): 76—9 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 26140012
- 3. Волошина И.М.** Взаимосвязь состояния здоровья беременных женщин и стоматологического статуса их детей. — *Стоматология детского возраста и профилактика*. — 2013; 1 (44): 26—9 [Voloshina I.M. The relationship of health of pregnant women and their children's dental status. — *Pediatric dentistry and prophylaxis*. — 2013; 1 (44): 26—9 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 19034137
- 4. Бахмудов Б.Р., Алиева З.Б., Бахмудов М.Б.** Анализ распространенности кариеса зубов среди беременных женщин Дербента в динамике за 10 лет наблюдения. — *Стоматология*. — 2012; 4: 60—2 [Bakhmudov B.R., Alieva Z.B., Bakhmudov M.B. 10-years caries incidence and intensity dynamics in pregnant women of Dербent city. — *Stomatology*. — 2012; 4: 60—2 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 18022681
- 5. Бахмудов Б.Р., Муртузалиев Г.М., Бахмудов Б.Б.** Динамика нуждаемости в лечении кариеса зубов у беременных женщин. — *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. — 2014; 3 (12): 52—6 [Bakhmudov B.R., Murtuzaliyev G.G., Bakhmudov M.B. Dynamics of rehabilitation needs in dental caries pregnant women for 2003—2012 years. — *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. — 2014; 3 (12): 52—56 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 22589176
- 6. Курязов А.К., Рустамова Х.Е.** Показатели заболеваемости кариесом зубов у беременных. — *Уральский медицинский журнал*. — 2012; 1: 64—7 [Kuryazov A.K., Rustamova H.E. The prevalence and intensity of dental caries among pregnant women living. — *Ural Medical Journal*. — 2012; 1: 64—7 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 17334890
- 7. Леонова Л.Е., Омигова Е.Ю.** Заболеваемость кариесом у беременных. — *Пермский медицинский журнал*. — 2006; 1: 105—7 [Leonova L.E., Omigova E.Yu. Caries morbidity in pregnant women. — *Perm Medical Journal*. — 2006; 1: 105—7 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 15100592
- 8. Максюков С.Ю., Проходная В.А., Новосядлая Н.В.** Особенности течения кариеса у беременных женщин и кормящих матерей в Ростовской области. — *Российский стоматологический журнал*. — 2014; 6: 55—7 [Maksjukov S.J., Prohodnaja V.A., Novosjadlaja N.V. Features of dental caries in pregnant women and nursing mothers in the rostov region. — *Russian Journal of Dentistry*. — 2014; 6: 55—7 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 22801199
- 9. Данилина Т.Ф., Ткаченко Л.В., Касибина А.Ф., Денисенко Л.Н.** Поражаемость зубов кариесом у беременных женщин. — В сб. тр. конф. «Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии». — Волгоград, 2005. — С. 49—52 [Danilina T.F., Tkachenko L.V., Kasibina A.F., Denisenko L.N. The incidence of dental caries in pregnant women. — Proceedings of the "Topical issues of experimental, clinical and preventive dentistry" conference. — Volgograd, 2005. — Pp. 49—52 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 23228142
- 10. Steinberg B.J., Hilton I.V., Iida H., Samelson R.** Oral health and dental care during pregnancy. — *Dent Clin North Am.* — 2013; 57 (2): 195—210. PMID: 23570802
- 11. Горбунова И.Л.** Молекулярно-генетические аспекты реализации кариеса зубов. — *Стоматология для всех*. — 2006; 1: 6—9 [Gorbunova I.L. Molecular genetic aspects of the implementation of dental caries. — *International Dental Review*. — 2006; 1: 6—9 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 12516235
- 12. Короленкова М.В.** Молекулярные механизмы одонтогенеза. — *Стоматология*. — 2016; 2: 79—83 [Korolenkova M.V. Molecular mechanisms of odontogenesis. — *Stomatology*. — 2016; 2: 79—83 (In Russ.)]. eLIBRARY ID: 26094179
- 13. Wright J.T., Hart T.C., Hart P.S., Simmons D., Suggs C., Daley B., Simmer J., Hu J., Bartlett J.D., Li Y., Yuan Z.-A., Seow W.K., Gibson C.W.** Human and mouse enamel phenotypes resulting from mutation or altered expression of AMEL, ENAM, MMP20 and KLK4. — *Cells Tissues Organs*. — 2009; 189 (1—4): 224—9. PMID: 18714142
- 14. Микаелян Н.П., Комаров О.С.** Биохимия твердых тканей полости рта в норме и при патологии. — М., 2019. — 71 с. [Mikaelyan N.P., Komarov O.S. Biochemistry of oral hard tissues in norm and pathology. — Moscow, 2019. — 71 p. (In Russ.)].
- 15. Hart P.S., Hart T.C., Michalec M.D., Ryu O.H., Simmons D., Hong S., Wright J.T.** Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. — *J Med Genet.* — 2004; 41 (7): 545—9. PMID: 15235027
- 16. Gerreth K., Zaorska K., Zabel M., Borysewicz-Lewicka M., Nowicki M.** Chosen single nucleotide polymorphisms (SNPs) of enamel formation genes and dental caries in a population of Polish children. — *Adv Clin Exp Med.* — 2017; 26 (6): 899—905. PMID: 29068589
- 17. Кнаппвост А.** О роли системного и локального фторирования в профилактике кариеса. Метод глубокого фторирования. — *Новое в стоматологии*. — 2004; 1: 39—42 [Knappvost A. On the role of systemic and local fluoridation in the prevention of caries. Deep fluoridation method. — *New in dentistry*. — 2004; 1: 39—42 (In Russ.)].
- 18. Голочалова Н.В., Дистель В.А., Жорова Т.Н.** Применение лечебно-профилактических гелей в стоматологической практике. — Омск: ОмГМА, 2007. — 164 с. [Golochalova N.V., Distel' V.A., Zhorova T.N. The use of therapeutic and prophylactic gels in dental practice. — Омск: Omsk State Medical University, 2007. — 164 p. (In Russ.)].