НЕОНАТОЛОГІЯ, ХІРУРГІЯ ТА ПЕРИНАТАЛЬНА МЕДИЦИНА
NEONATOLOGY, SURGERY AND PERINATAL MEDICINE
Т. XV, №4(58), 2025
VOL. XV, №4(58), 2025
ISSN 2226-1230 (PRINT) ISSN 2413-4260 (ONLINE)
KEY TITLE: NEONATOLOGÌÂ, HÌRURGÌÂ TA PERINATAL'NA MEDICINA (ONLINE)
ABBREVIATED KEY TITLE: NEONATOL. HÌR. PERINAT. MED. (ONLINE)

УДК: 616.314-002.2-07:575.174
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.4.58.2025.19

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ВАЖКОСТІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ В ОСІБ ІЗ СУПУТНІМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Г. О. Бабеня, О. В. Дєньга, С. А. Шнайдер

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»
(м. Одеса, Україна)

Резюме.

Генералізований пародонтит є хронічним запальним захворюванням із багатофакторним патогенезом, перебіг якого значною мірою модулюється системними станами, включаючи атеросклероз. Обидві патології мають спільні механізми, такі як хронічне системне запалення, ендотеліальна дисфункція та зміни кісткового ремоделювання. У зв'язку з цим зростає інтерес до вивчення генетичних чинників, здатних впливати на індивідуальну тяжкість перебігу пародонтиту, особливо у пацієнтів із супутніми судинними захворюваннями.

***Мета дослідження** – визначити особливості розподілу поліморфізмів генів VDR (BsmI), CASR (A986S), PTH (rs6256), CALCR (C/T), MTHFR (C677T) та OPN (C/T) у пацієнтів із генералізованим пародонтитом на тлі супутнього атеросклерозу та встановити їх можливий зв'язок із тяжкістю перебігу захворювання пародонта.*

***Матеріали та методи.** У дослідження включено 15 пацієнтів із генералізованим пародонтитом та підтвердженим атеросклерозом. Пацієнтів поділено на групи в залежності від ступеня генералізованого пародонтиту: I, I-II ст. (n = 9) та II, II-III ст. (n = 6). Генотипування поліморфізмів VDR (BsmI), CASR (A986S), PTH (rs6256), CALCR (C/T), MTHFR (C677T) та OPN (C/T) здійснювали методом алель-специфічної трипраймерної ПЛР з подальшим електрофоретичним аналізом. Розподіл генотипів порівнювали між клінічними групами методом аналізу частот. Дослідження має пілотний характер. Дослідження здійснювалося з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація), що підтверджено висновком Комісії з питань біоетики ДУ «ІСЩЛХ НАМН» (протокол № 1011 від 14.04.2022). Розподіл генотипів між групами оцінювали за методом простого порівняння частот. У зв'язку з малою кількістю спостережень дослідження має пілотний характер і спрямоване на виявлення потенційних тенденцій без використання інференційної статистики, що може спотворити результати при малій вибірці. Особливу увагу приділено аналізу генотипів, які потенційно пов'язані з ремоделюванням кісткової тканини та системними запальними процесами, характерними для поєднання пародонтиту й атеросклерозу. Дослідження є фрагментом науково- дослідної роботи «Корекція порушень процесів остеогенезу при лікуванні та профілактиці ускладнень стоматологічних захворювань у воєнний час», державна реєстрація No 0123U103247.*

***Результати.** Серед досліджених генетичних маркерів лише поліморфізм CALCR (C/T) показав чітку асоціацію з тяжкістю перебігу пародонтиту: генотип TT реєстрували у 83,3% пацієнтів із ГП II-III ступеня, тоді як у групі I-II ст. переважав варіант CT. Поліморфізми VDR (BsmI), CASR (A986S), MTHFR (C677T) та OPN (C/T) не продемонстрували значущого зв'язку з клінічними проявами. Поліморфізм PTH rs6256 (G>A) показав тенденцію до більшої частоти генотипу AA у пацієнтів із легшими формами пародонтиту, що може свідчити про потенційно модулювальний ефект алеля A. Усі пацієнти мали атеросклероз, який формує фон системного запалення та може модифікувати генетичні впливи.*

***Висновки.** Поліморфізм CALCR (C/T) є потенційним молекулярно-генетичним предиктором тяжкого перебігу генералізованого пародонтиту у пацієнтів із супутнім атеросклерозом. В інших генах (VDR, CASR, MTHFR, OPN) асоціацій із тяжкістю перебігу не виявлено. Поліморфізм PTH rs6256 продемонстрував тенденцію до протекторного впливу алеля A. Генетичний вплив на перебіг пародонтиту може змінюватися під впливом системного запалення при атеросклерозі; необхідні подальші дослідження з більшою вибіркою.*

***Ключові слова:** генералізований пародонтит; атеросклероз; генетичні поліморфізми; CALCR; VDR; CASR; PTH; MTHFR; OPN; тяжкість перебігу; кісткова резорбція; системне запалення.*

Вступ

Генералізований пародонтит є одним із найбільш поширених хронічних запальних захворювань у дорослого населення, що, як правило, починається в підлітковому періоді і супроводжується прогресуючою деструкцією пародонтальних тканин та втратою зубів з віком [1-8].

У сучасних дослідженнях особлива увага приділяється взаємозв'язку пародонтиту із системними захворюваннями, зокрема атеросклерозом, який розглядається як коморбідний стан із низкою спільних патогенетичних механізмів. Хронічне системне запалення, ендотеліальна дисфункція, порушення мікроциркуляції та активація остеокластів є ключовими ланками, що одночасно визначають прогресування як атеросклеротичного процесу, так і руйнування пародонтальних тканин [8-15].

Попри значний науковий інтерес до патогенезу пародонтиту, тяжкість перебігу захворювання суттєво варіює між пацієнтами навіть за однакових умов гігієни, способу життя та фонових патологій. Це вказує на важливу роль генетичних чинників, що визначають індивідуальну реактивність організму на мікробний біоплівковий фактор та рівень запальної відповіді [16-18].

Поліморфізми генів, залучених до регуляції імунної відповіді, ремоделювання кістки та судинних процесів, можуть впливати на швидкість прогресування захворювання і тяжкість клінічного перебігу. Особливої уваги потребують молекулярні маркери, здатні пояснити відмінності у резорбції альвеолярної кістки та розвитку глибоких пародонтальних кишень на тлі атеросклерозу, який сам по собі підсилює системне запалення та оксидативний стрес [19-23].

Вивчення генетичних поліморфізмів у пацієнтів з коморбідністю «пародонтит–атеросклероз» є перспективним напрямом, оскільки дозволяє виявити фактори, що визначають тяжчий перебіг захворювання, підвищення ступеня деструкції тканин та ризик більш швидкої втрати зубів. Ідентифікація таких молекулярно-генетичних предикторів створює можливості для персоналізованого підходу у веденні пацієнтів, раннього виявлення груп ризику та запобігання ускладненням [25-27].

З огляду на це, актуальним є дослідження розподілу та клінічного значення поліморфізмів генів VDR (Vitamin D Receptor), CASR (Calcium-Sensing Receptor), PTH (Parathyroid Hormone), CALCR (Calcitonin Receptor), MTHFR (Methylenetetrahydrofolate Reductase) та OPN (Osteopontin) у пацієнтів із генералізованим пародонтитом на тлі супутнього атеросклерозу та встановлення їхнього можливого зв'язку з тяжкістю перебігу захворювання пародонта. Особливий інтерес становлять варіанти генів, що беруть участь у регуляції кальцієво-фосфатного обміну й кісткового ремоделювання, оскільки саме ці механізми найбільш чутливі до комбінованої дії локального запалення і системних судинних порушень.

Мета дослідження

Визначити особливості розподілу поліморфізмів генів VDR (BsmI), CASR (A986S), PTH (rs6256), CALCR (C/T), MTHFR (C677T) та OPN (C/T) у пацієнтів із генералізованим пародонтитом на тлі супутнього атеросклерозу та встановити їх можливий зв'язок із клінічною тяжкістю перебігу захворювання з метою виявлення молекулярно-генетичних предикторів прогресування пародонтальної деструкції.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 15 пацієнтів із генералізованим пародонтитом (ГП) на тлі супутнього атеросклерозу. Усі пацієнти мали встановлений атеросклероз, що є ключовим чинником системного низькорівневого запалення та порушення мікроциркуляції. Такий фоновий стан важливо враховувати при інтерпретації впливу генетичних чинників на локальні запальні процеси у тканинах пародонта. Залежно від клінічної тяжкості захворювання виділяли пацієнтів з ГП I, I-II ступеня важкості (n = 9) та пацієнтів з ГП II, II-III ступеня (n = 6).

У всіх хворих проведено генотипування поліморфізмів VDR (BsmI G>A), CASR (A986S), PTH (rs6256 G>A), CALCR (C/T), MTHFR Ala222Val rs1801133 (C677T) та OPN (C/T).

Вибір поліморфізмів генів VDR, CASR, PTH, CALCR, MTHFR та OPN зумовлений їх ключовою роллю у регуляції імунної відповіді, системного запалення та ремоделювання кісткової тканини. VDR визначає чутливість рецепторів до вітаміну D та впливає на протизапальні механізми. CASR і PTH беруть участь у підтриманні кальцієво-фосфатного балансу та активності остеокластів. CALCR є рецептором кальцитоніну, безпосередньо залученим до контролю кісткової резорбції. Поліморфізм MTHFR впливає на рівень гомоцистеїну, який асоціюється з ендотеліальною дисфункцією та системним запаленням. OPN (остеопонтин) є маркером запалення та активним учасником кісткового ремоделювання. Таким чином, дослідження цих генів дозволяє оцінити потенційний генетичний внесок у варіабельність перебігу генералізованого пародонтиту, особливо в умовах супутнього атеросклерозу.

Виділення ДНК із клітин буккального епітелію проводили за модифікованою методикою з використанням Chelex [28]. У пробірку (Eppendorf), що містила аплікатор з зіскрібком епітеліальних клітин, вносили 200 мкл 5%-го розчину Chelex 100 у стерильній дистильованій воді (Chelex у натрієвій формі, 100-200 меш, Bio-Rad). Перед додаванням смолу перемішували до гомогенного стану піпеткою з широким отвором та відбирали аліквоту безпосередньо під час перемішування. Інкубували при 56 °C 30 хв. з постійним перемішуванням на термошейкері. Потім інкубували при 96 °C протягом 8 хв., періодично струшуючи. Після інкубації центрифугували 3 хв. при 12000 g (Eppendorf Centrifuge 5424). Концентрацію та чистоту препарату ДНК визначали спектрофотометрично (Nanophotometr, Implen), відібравши аліквоту 5 мкл безпосередньо із пробірки з розчином ДНК. Відбирали 5 мкл супернатанту для полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Алельні варіанти поліморфізмів VDR (BsmI G>A), CASR (A986S), PTH (rs6256 G>A), CALCR (C/T), MTHFR Ala222Val rs1801133 (C677T) та OPN (C/T) ідентифікували методом аллель-специфічної трипраймерної ПЛР з використанням двох прямих праймерів на 5'- ділянці ланцюга ДНК, один з яких специфічний до мутантного алелю, інший – до нормального алелю, та загального зворотного праймера на 3'-дільниці. Ампліфікацію досліджуваних ділянок генів проводили на термоциклері «Analytik Jena» (Flex Cycler, Німеччина) паралельно в двох пробірках Eppendorf для нормального і мутантного алелю кожного гена в 20 мкл буферного розчину (Fermentas, Литва), 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера (Metabion, Німеччина) та 100-150 нг ДНК.

Фракціонування продуктів ампліфікації та рестрикції проводили в горизонтальному 2% агарозному гелі, приготовленому на одноразовому трис-ацетатному буфері (1xTAE), при напрузі 100В протягом 45 хвилин. Як маркер молекулярної ваги використовували ДНК pUC19: Msp1. Агарозний гель фарбували бромистим етидієм і візуалізували в ультрафіолетовому світлі.

Аналіз даних. Розподіл генотипів між групами оцінювали за методом простого порівняння частот. У зв'язку з малою кількістю спостережень дослідження має пілотний характер і спрямоване на виявлення потенційних тенденцій без використання інференційної статистики, що може спотворити результати при малій вибірці. Особливу увагу приділено аналізу генотипів, які потенційно пов'язані з ремоделюванням кісткової тканини та системними запальними процесами, характерними для поєднання пародонтиту й атеросклерозу.

Результати дослідження

У табл. 1 представлено результати дослідження поліморфізмів генів VDR (BsmI), CASR (A986S), PTH (rs6256), CALCR (C/T), MTHFR (C677T) та OPN (C/T) у 15 осіб з ГП на тлі супутнього атеросклерозу.

Таблиця 1

Індивідуальні генотипи пацієнтів за поліморфізмами VDR, CASR, PTH, CALCR, MTHFR та OPN залежно від тяжкості перебігу генералізованого пародонтиту

Ds	№ пацієнта	Гени, поліморфізм																					
		VDR BsmI G>A			CASR A986S			PTH Rs 6256 G>A			OPN C/T			CALCR C/T			MTHFR Ala222Val rs1801133 (C677T)		
		норма	гетерозигота	мутація	норма	гетерозигота	мутація	норма	гетерозигота	мутація	норма	гетерозигота	мутація	норма	гетерозигота	мутація	норма	гетерозигота	мутація
ГП I, I-II ст.	1		GA		AA			GG			CC					TT	CC		
	2	GG			AA					AA	CC				CT				TT
	3			AA		AS				AA	CC				CT		CC		
	4					AS				AA	CC				CT		CC		
	5		GA		AA			GG			CC				CT			CT	
	6	GG			AA					AA	CC				CT			CT	
	7		GA		AA					AA	CC					TT			TT
	8			AA	AA					AA	CC				CT		CC		
	9	GG				AS			GA		CC				CT			CT	
ГП II, II-III ст.	1	GG			AA			GG			CC				CT		CC		
	2	GG			AA				GA		CC					TT		CT	
	3			AA	AA					AA	CC					TT	CC		
	4	GG				AS		GG			CC					TT		CT	
	5		GA		AA			GG			CC					TT		CT	
	6			AA	AA				GA		CC					TT		CT	

VDR (BsmI G>A). У вибірці виявлено всі три генотипи (GG, GA, AA), проте їхній розподіл не демонстрував відмінностей між групами. У пацієнтів як з ГП I, I-II ст., так і з ГП II, II-III ст. зустрічалися однотипні комбінації генотипів. Поліморфізм VDR BsmI не показав асоціації з тяжкістю перебігу захворювання в умовах супутнього атеросклерозу.

CASR (A986S). Більшість пацієнтів мали генотип AA, гетерозиготний варіант AS траплявся в обох клінічних групах без значущих відмінностей (ГП I, I-II ст. – AA 67%, AS 33%; ГП II, II-III ст. – AA 83%, AS 17%). Варіанту SS у вибірці не виявлено. Поліморфізм CASR A986S не впливав на ступінь тяжкості ГП.

PTH (rs6256 G>A). Розподіл генотипів PTH rs6256 виявив тенденцію: гомозиготний варіант AA частіше реєстрували у пацієнтів з ГП I, I-II ст. (66,7%), тоді як у хворих з ГП II, II-III ст. переважали генотипи GG і GA (50% і 33,3% відповідно). Хоча ці дані не дають змоги встановити однозначну асоціацію, отримана тенденція може свідчити про потенційно модулювальний або частково протекторний вплив алеля A, який потребує підтвердження у більших когортних дослідженнях.

CALCR (C/T). Найбільш виразну асоціацію з тяжкістю перебігу генералізованого пародонтиту встановлено для поліморфізму CALCR (C/T). Гомозиготний генотип TT значно частіше зустрічали у пацієнтів із ГП II, II-III ст. (83,3%), тоді як у хворих з ГП I, I-II ступенем переважав варіант CT (77,7%).

Такий розподіл дозволяє розглядати генотип TT CALCR як потенційний генетичний маркер підвищеної схильності до тяжчого клінічного перебігу пародонтиту, що, ймовірно, пов'язано з більшою активністю кальцитонінового рецептора у регуляції кісткової резорбції.

MTHFR (C677T). Поліморфізм MTHFR C677T не продемонстрував чіткої асоціації з тяжкістю перебігу. Гетерозиготний генотип CT зустрічали як у легких, так і в тяжких випадках. Гомозигота TT виявлялася лише у пацієнтів з ГП I, I-II ст. і не реєструвалася в групі з ГП II, II-III ст. З огляду на те, що всі пацієнти мали атеросклероз (що само по собі може супроводжуватися підвищенням рівня гомоцистеїну), генетичний вплив MTHFR у цій когорті міг бути значною мірою згладжений системними судинними факторами.

OPN (C/T). Поліморфізм OPN був мономорфним: у всіх пацієнтів виявлено лише генотип CC, що унеможливлює аналіз його впливу на тяжкість перебігу захворювання в межах даної вибірки.

Обговорення

Дані дослідження свідчать, що у пацієнтів з ГП та супутнім атеросклерозом генетичні фактори можуть відігравати різну роль у визначенні індивідуальної тяжкості перебігу хвороби. Серед проаналізованих поліморфізмів лише CALCR (C/T) продемонстрував виразну та стабільну асоціацію з клінічною картиною. Гомозиготний варіант TT виявився значно частішим у пацієнтів з ГП із тяжкими формами, що може свідчити про підвищену реактивність кальцитонінового рецептора та більш інтенсивну резорбцію альвеолярної кістки.

На відміну від CALCR, інші досліджені поліморфізми – VDR, CASR, MTHFR та OPN – не продемонстрували зв'язку з тяжкістю перебігу, а PTH rs6256 проявив лише тенденцію до меншої тяжкості при наявності алеля A.

Усі пацієнти мали супутній атеросклероз, що є важливим модифікатором запальної відповіді. Атеросклероз формує фон системного запалення, ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу, які потенційно можуть «маскувати» або нівелювати вплив окремих генетичних поліморфізмів на локальний пародонтальний процес. У такому контексті CALCR може виявляти більш виразний вплив завдяки своїй участі у кальцитонін-залежній регуляції кісткового ремоделювання – механізму, що є спільним для пародонтиту й атеросклеротичних змін.

Генетичні поліморфізми, зокрема CALCR (C/T), у поєднанні із системним запаленням, характерним для атеросклерозу, впливають на інтенсивність кісткової резорбції та тяжкість перебігу генералізованого пародонтиту. Гомозиготний генотип TT CALCR може зумовлювати підвищену чутливість кальцитонінового рецептора та посилену активність остеокластів, що сприяє пришвидшеному руйнуванню альвеолярної кістки. В умовах супутнього атеросклерозу, який супроводжується хронічним системним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та оксидативним стресом, локальна пародонтальна відповідь стає більш агресивною: зростає продукція прозапальних цитокінів (IL-6, TNF-α, CRP), порушується мікроциркуляція, підвищується проникність тканин та знижується їхня здатність до ремоделювання. Таким чином, взаємодія генетично зумовленого підвищення резорбтивної активності та системних судинних порушень створює умови для більш тяжкого, деструктивного перебігу генералізованого пародонтиту.

Висновки

1. Серед досліджених поліморфізмів лише CALCR (C/T) продемонстрував виразний зв'язок із тяжкістю перебігу генералізованого пародонтиту у пацієнтів із супутнім атеросклерозом: генотип TT частіше реєстрували у хворих зі ступенем II-III.

2. Поліморфізми VDR (BsmI), CASR (A986S), MTHFR (C677T) та OPN (C/T) не виявили достовірних асоціацій із тяжкістю перебігу в межах даної вибірки.

3. Для поліморфізму PTH rs6256 (G>A) відзначено тенденцію до частішої присутності варіанта AA у пацієнтів з легшими формами, що може мати модулювальний або протекторний характер.

4. Вплив генетичних факторів на перебіг пародонтиту в умовах супутнього атеросклерозу потребує подальшого вивчення у більш великих когортних дослідженнях.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження мають бути спрямовані на розширення вибірки пацієнтів для підтвердження встановленої асоціації поліморфізму CALCR (C/T) з тяжкістю генералізованого пародонтиту та уточнення ролі інших генетичних маркерів. Перспективним є аналіз комбінованих генетичних профілів, оцінка взаємодії генетичних факторів із системним запаленням і судинними порушеннями при атеросклерозі, а також використання сучасних молекулярно-генетичних методів для виявлення додаткових предикторів прогресування пародонтальної деструкції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без фінансової підтримки.

Література:

1. Мартовлос ОІ, Скибчик ОВ, Скибчик ВА, Шевчук ММ, Гірчак ВГ. Поширеність і структура захворювань тканин пародонта в пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Via Stomatologiae. 2024;1(3):71-8. DOI: http://doi.org/10.32782/3041-1394.2024-3.8

2. Мазур ІП, Добровинська ОВ, Венцурик ЮО. Взаємозв'язок генералізованого пародонтиту та підвищеного рівня продукції паратиреоїдного гормону. Oral and General Health. 2024;5(1):10-3. DOI: https://doi.org/10.22141/ogh.5.1.2024.181

3. Гонта ЗМ, Шилівський ІВ, Немеш ОМ, Слаба ОМ, Кордіяк ОЙ. Сучасні патогенетичні концепції розвитку генералізованого пародонтиту. Огляд літератури. Імплантологія. Періодонтологія. Остеологія. 2021;62(2-3):50-5.

4. Помпій О, Помпій Е. Аналіз поширеності та структури захворювань тканин пародонта серед осіб похилого віку в Рівненській області. Український стоматологічний альманах. 2024;4:28-32. DOI: https://doi.org/10.31718/2409-0255.4.2024.05

5. Hashim NT, Babiker R, Padmanabhan V, Ahmed AT, Chaitanya NCSK, Mohammed R. et al. The Global Burden of Periodontal Disease: A Narrative Review on Unveiling Socioeconomic and Health Challenges. Int J Environ Res Public Health. 2025;22(4):624. DOI: http://doi.org/10.3390/ijerph22040624. PMID: 40283848; PMCID: PMC12027323.

6. Ripetska O, Hrynovets V, Deneha I, Hrynovets I, Potapchuk A, Almashi V. Cytological and microbiological investigations of professional hygiene efficiency in patients with generalized periodontitis. Wiad Lek. 2024;77(3):429-36. DOI: http://doi.org/10.36740/WLek202403109

7. Мазур ІП, Левченко АОЮ, Слободяник МВ, Мазур ПВ. Сучасні підходи до лікування захворювань пародонта з використанням препарату місцевої дії з протизапальними та антибактеріальними властивостями. Oral and General Health. 2022;3(3):47-51. DOI: https://doi.org/10.22141/ogh.3.3.2022.124

8. Godovanets OI, Kitsak TS, Kuzniak BV. Clinical characteristics of chronic catarrhal gingivitis in children aged 12-15 years. Ukrainian Dental Almanac. 2025;3: 72-77 DOI: https://doi.org/10.31718/2409-0255.3.2025.12

9. Aarya A, Bharti S. A Clinico-Epidemiological Assessment of Systemic Diseases in Individuals with Chronic Generalized Periodontitis. International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance. 2025;16(2):298-304. DOI: http://doi.org/10.25258/ijpqa.16.2.44

10. Chang H, Wang Y, Zhang Z, Mi Z, Qiu X, Zhao M, et al. Association between periodontal disease and atherosclerosis: a bibliometric analysis. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1448125. DOI: http://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1448125. PMID: 39610974; PMCID: PMC11602474.

11. Kim JY, Lee K, Lee MG, Kim SJ. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. Mol Cells. 2024;47(12):100146. DOI: http://doi.org/10.1016/j.mocell.2024.100146. PMID: 39515611; PMCID: PMC11612374.

12. Carra MC, Rangé H, Caligiuri G, Bouchard P. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: A critical appraisal. Periodontol. 2000;2023. DOI: http://doi.org/10.1111/prd.12528 PMID: 37997210.

13. Zardawi F, Gul S, Abdulkareem A, Sha A, Yates J. Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Revisited Front Cardiovasc Med. 2021;7:625579. DOI: http://doi.org/10.3389/fcvm.2020.625579

14. Адубецька АЮ, Шнайдер СА, Скиба ВЯ, Скульська СВ, Годованець ОІ, Новікова ЖО, Ходорчук КВ. Дослідження вмісту холестерину у ротовій рідині пацієнтів з періімплантитами на тлі лікувально-профілактичного комлексу. Світ медицини та біології. 2025;1:7-10. DOI: http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2025-1-91-7-10

15. Leng Y, Hu Q, Ling Q, Yao X, Liu M, Chen J, et al. Periodontal disease is associated with the risk of cardiovascular disease independent of sex: A meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1114927. DOI: http://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1114927. PMID: 36923959; PMCID: PMC10010192.

16. Modafferi C, Grippaudo C, Corvaglia A, Cristi V, Amato M, Rigotti P, et al. Genetic Testing in Periodontitis: A Narrative Review on Current Applications, Limitations, and Future Perspectives. Genes (Basel). 2025;16(11):1308. DOI: http://doi.org/10.3390/genes16111308. PMID: 41300760; PMCID: PMC12652003.

17. Li M, Zhang Y, Zhang A, Cai H, Zhang R, Cheng R, et al. Association between polymorphisms of anti-inflammatory gene alleles and periodontitis risk in a Chinese Han population. Clin Oral Investig. 2023;27(11):6689-700. DOI: https://doi.org/10.1007/s00784-023-05278-7. PMID: 37775583.

18. Bezamat M, Baxter DJ, Mukhopadhyay N, Saeed A, Liu L, de Las Fuentes L, et al. Genetic susceptibility to oral and atherosclerotic cardiovascular diseases based on dental and heart SCORE studies. Sci Rep. 2025;15(1):33257. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-18651-1. PMID: 41006734; PMCID: PMC12475168.

19. Zeng Y, Cao S, Chen M. Integrated analysis and exploration of potential shared gene signatures between carotid atherosclerosis and periodontitis. BMC Med Genomics. 2022;15(1):227. DOI: http://doi.org/10.1186/s12920-022-01373-y. PMID: 36316672; PMCID: PMC9620656.

20. Omar M, Alexiou M, Rekhi UR, Lehmann K, Bhardwaj A, Delyea C, et al. DNA methylation changes underlie the long-term association between periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1164499. DOI: http://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1164499. PMID: 37153468; PMCID: PMC10160482.

21. Yadalam PK, Ramadoss R, Anegundi RV. Variational Autoencoders for Generative Drug-Gene Interactions in Periodontal Bone Resorption. Cureus. 2024;16(7): e65886. DOI: http://doi.org/10.7759/cureus.65886. PMID: 39219951; PMCID: PMC11364490.

22. Asquino N, Vigil G, Prado VP, Bueno Rossy LA, Molina RB. Bone resorption in periodontal disease: the role of RANK, RANKL and OPG. A literature review. Odontoestomatología. 2022;24:1-12. DOI: http://doi.org/10.22592/ode2022n40e316

23. Zhu ZX, Liu Y, Wang J, Xie Y, Li RY, Ma Q, et al. A novel lncRNA-mediated epigenetic regulatory mechanism in periodontitis. Int J Biol Sci. 2023;19(16):5187-203. DOI: http://doi.org/10.7150/ijbs.87977. PMID: 37928259; PMCID: PMC10620817.

24. Czerniuk MR, Surma S, Romanczyk M, Nowak JM, Wojtowicz A, Filipiak KJ. Unexpected Relationships: Periodontal Diseases: Atherosclerosis-Plaque Destabilization? From the Teeth to a Coronary Event. Biology (Basel). 2022;11(2):272. DOI: http://doi.org/10.3390/biology11020272. PMID: 35205138; PMCID: PMC8869674.

25. Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. Periodontol 2000. 2020;83(1):90-106. DOI: http://doi.org/10.1111/prd.12304. PMID: 32385879.

26. Duenas S, McGee Z, Mhatre I, Mayilvahanan K, Patel KK, Abdelhalim H, et al. Computational approaches to investigate the relationship between periodontitis and cardiovascular diseases for precision medicine. Hum Genomics. 2024;18(1):116. DOI: http://doi.org/10.1186/s40246-024-00685-7. PMID: 39427205; PMCID: PMC11491019.

27. Zhan P, Feng Z, Huang X, Xu H, Xu S, Wang S. Shared pyroptosis pathways and crosstalk genes underpin inflammatory links between periodontitis and atherosclerosis. Immunobiology. 2025 Mar;230(2):152880. doi: http://doi.org/10.1186/10.1016/j.imbio.2025.152880. Epub 2025 Feb 13. PMID: 39978305.

28. Walsh PS, Metzger DA, Higushi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. Biotechniques. 2013;54(3):134-9. DOI: http://doi.org/10.2144/000114018. PMID: 23599926.

MOLECULAR-GENETIC PREDICTORS OF SEVERITY OF GENERALIZED PERIODONTITIS IN INDIVIDUALS WITH CONCOMITANT ATHEROSCLEROSIS

H. Babenia, O. Dienha, S. Shnaider

State Establishment «Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Odesa, Ukraine)

Summary.

Generalised periodontitis is a chronic inflammatory disease with a multifactorial pathogenesis, the progression of which is substantially modulated by systemic comorbidities, including atherosclerosis, with which it exhibits shared pathobiological pathways, including chronic systemic inflammation, endothelial dysfunction, and alterations in bone remodelling. Consequently, there is growing interest in investigating genetic factors that may influence the individual severity of periodontitis, particularly in patients with concomitant vascular diseases.

Aim: To determine the distribution of of polymorphisms in VDR (BsmI), CASR (A986S), PTH (rs6256), CALCR (C/T), MTHFR (C677T), and OPN (C/T) in patients presenting with generalized periodontitis and concomitant atherosclerosis, and to assess association of these variants with clinical severity of periodontal disease.

Materials and Methods. A total of fifteen patients diagnosed with generalized periodontitis and confirmed atherosclerosis were included. Participants were classified according to clinical severity into stages I-II (n = 9) and stages II, II-III (n = 6) periodontitis subgroups. Genotyping of VDR (BsmI), CASR (A986S), PTH (rs6256), CALCR (C/T), MTHFR (C677T), and OPN (C/T) was performed by means of allele-specific triprimer polymerase chain reaction with agarose gel electrophoresis. Genotype frequencies were compared between the two clinical subgroups. This study has a pilot character. The study was conducted in compliance with the principles of the World Medical Association's Ethical Code (Declaration of Helsinki), as confirmed by the conclusion of the Bioethics Committee of the State Institution «Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery of the NAMS» (Protocol No. 1011 dated 14 April 2022). The study forms part of the research project entitled «Correction of Impairments in Osteogenesis Processes in the Treatment and Prevention of Complications of Dental Diseases During Wartime», State Registration No. 0123U103247.

Results. A statistically significant association with disease severity was observed exclusively for the CALCR (C/T) polymorphism. The TT genotype was detected in 83.3% of individuals with severe periodontitis, whereas the CT genotype predominated in the I-II stage subgroup. The polymorphisms VDR (BsmI), CASR (A986S), MTHFR (C677T), and OPN (C/T) did not demonstrate a significant association with clinical manifestations. The PTH rs6256 (G>A) polymorphism exhibited a trend towards a higher frequency of the AA genotype in patients with milder forms of periodontitis, which may indicate a potential modulatory effect of the A allele. The universal presence of atherosclerosis across the cohort may have exerted a systemic inflammatory influence capable of modifying the phenotypic expression of genetic variants.

Conclusions. The CALCR (C/T) polymorphism may serve as a potential genetic marker predictive of severe generalized periodontitis in patients with concomitant atherosclerosis. No clinically meaningful associations were demonstrated for polymorphisms in VDR, CASR, MTHFR, or OPN. The PTH rs6256 polymorphism demonstrated a trend towards a protective effect of the A allele. The genetic influence on the course of periodontitis may be modified by systemic inflammation associated with atherosclerosis; further studies with larger sample sizes are required.

Keywords: Atherosclerosis; Bone Resorption; Disease Severity; Genetic Polymorphisms; Inflammation, Systemic; Periodontitis, Generalized; CALCR; VDR; CASR; PTH; MTHFR; OPN.

Контактна інформація:
Бабеня Ганна Олександрівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (м. Одеса, Україна)
e-mail annababenya@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5772-5828
Scopus ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59501037500
ResearcherID: http://www.researcherid.com/rid/OYE-6155-2025

Дєньга Оксана Василівна – доктор медичних наук, професор, завідувач відділу епідеміології і профілактики основних стоматологічних захворювань, стоматології дитячого віку та ортодонтії Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (м. Одеса, Україна)
e-mail oksanadenga@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8630-9943
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506724149
ResearcherID: http://www.researcherid.com/rid/F-6264-2019

Шнайдер Станіслав Аркадієвич – доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (м. Одеса, Україна)
e-mail androdental@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8857-5826
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57199274321

Contact information:
Hanna Babenia – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Deputy Director for Scientific Work of the State Establishment " Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Odessa, Ukraine)
e-mail annababenya@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-5772-5828
Scopus ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59501037500
ResearcherID: http://www.researcherid.com/rid/OYE-6155-2025

Oksana Dienha – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Prevention of Major Dental Diseases, Pediatric Dentistry and Orthodontics of the State Establishment " Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Odessa, Ukraine)
e-mail oksanadenga@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-8630-9943
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6506724149
ResearcherID: http://www.researcherid.com/rid/F-6264-2019

Stanislav Shnaider – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the State Establishment " Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" (Odessa, Ukraine)
e-mail androdental@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-8857-5826
Scopus Author ID: https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57199274321

CC BY

Надійшло до редакції 15.09.2025 р.
Підписано до друку 27.11.2025 р.