

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-5-18-31>

УДК: 616.314.17-008.1-036.12:575.174.015.3



Мультилокусные модели полиморфных генов и их роль в оценке риска хронического апикального периодонтита: проспективное одноцентровое исследование «случай-контроль»

Н.В. Багрянцева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Хронический апикальный периодонтит — это воспалительное заболевание, ассоциированное с инфекцией корневых каналов, которое представляет значительную проблему в стоматологии. Его распространенность стремительно растет среди взрослого населения. Заболеванию свойственна вариабельность воспалительных реакций и резорбция костной ткани. Генетические факторы играют центральную роль в патогенезе. Однонуклеотидные полиморфизмы оказывают значительное влияние на экспрессию генов и функциональную активность белков. Современные исследования подчеркивают необходимость интеграции генетических данных в клиническую стоматологию. **Цель исследования:** определение роли межгенных ассоциаций ключевых генов модуляции воспалительных и иммунных реакций в наследственной предрасположенности к развитию хронического апикального периодонтита. **Методы.** Проспективное одноцентровое исследование «случай-контроль» проведено с ноября 2024 по апрель 2025 года на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и общества с ограниченной ответственностью «Медицинский центр диагностики и профилактики «Содружество». Участвовали 200 пациентов: 150 с хроническим апикальным периодонтитом и 50 здоровых (контроль). Диагноз подтвержден клинически и рентгенологически. Изучены однонуклеотидные полиморфизмы 8 генов: IL-10, IL-1 β , TNF- α , GSTP1, CYP1A2, TP53, COL1A1, MMP-9 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистический анализ выполнен с использованием программ JMP Pro v.18.0 (SAS Institute Inc., <https://www.jmp.com>, 2024), Haplostats v.1.9.7 (Schaid, D. J., & Sinnwell, J. P., Software for haplotype-based association analysis, США) и MDR v.3.0.2 (Multifactor Dimensionality Reduction, Source Forge, США). Выявлялись наилучшие модели для различных сочетаний полиморфизмов, имеющие наибольший показатель согласованности (CVC) и наименьшую ошибку предсказания (Testing Balanced Accuracy). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. **Результаты.** Исследование выявило значимые межгенные взаимодействия, связанные с развитием хронического апикального периодонтита, с использованием MDR-анализа. Трехлокусная модель IL-1 β ×TNF- α ×MMP-9 показала наибольшую прогностическую ценность (сбалансированная точность 79,8%, перекрестная проверка 10/10), подчеркивая синергию воспалительных цитокинов и протеолитических процессов. Анализ равновесия Харди — Вайнберга выявил отклонения для CYP1A2 и TP53 в группе с хроническим апикальным периодонтитом, указывающие на влияние средовых факторов. Граф Фрюхтермана — Рейнгольда подтвердил сильное взаимодействие между IL-1 β и TNF- α , тогда как COL1A1 демонстрировал умеренную связь. Полученные данные свидетельствуют о мультигенной природе предрасположенности к хроническому апикальному периодонтиту и открывают возможности для персонализированной диагностики и терапии, учитывающей комбинированный эффект генов. **Заключение.** Результаты исследования могут стать основой для разработки персонализированных стратегий диагностики и лечения, учитывающих генетический профиль пациентов. Интеграция таких подходов позволит улучшить прогнозирование течения заболевания, оптимизировать лечебные подходы и снизить риск развития осложнений патологического процесса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: периодонтит, генотипирование, полиморфизм, ассоциации, экстрацеллюлярный матрикс

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Багрянцева Н.В. Мультилокусные модели полиморфных генов и их роль в оценке риска хронического апикального периодонтита: проспективное одноцентровое исследование «случай-контроль». *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(5):18–31. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-5-18-31>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование не имело спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автору неизвестно о каком-либо потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у контактного автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия), протокол № 71/2024 от 28.10.2024.

БЛАГОДАРНОСТИ: автор выражает благодарность за помощь в организации и проведении исследования генеральному директору общества с ограниченной ответственностью «Медицинский центр диагностики и профилактики «Содружество» кандидату медицинских наук Крюковой Татьяне Вадимовне и заместителю генерального директора по науке кандидату медицинских наук Мельниковой Екатерине Владимировне.

© Багрянцева Н.В., 2025

ВКЛАД АВТОРА: Багрянцева Н.В. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, проведение статистического анализа, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта. Автор одобряет финальную версию статьи перед публикацией, выражает согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Багрянцева Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия. E-mail: nbogryantseva@mail.ru

Получена: 17.04.2025 / Получена после доработки: 22.08.2025 / Принята к публикации: 17.09.2029

Multilocus models of polymorphic genes and their role in assessing the risk of chronic apical periodontitis: A prospective single-center case control study

Natalya V. Bagryantseva

Yaroslavl State Medical University, Revolutsionnaya St., 5, Yaroslavl, 150000, Russia

ABSTRACT

Background. Chronic apical periodontitis is an inflammatory disease associated with infection of the root canal and represents a major challenge in dentistry. Its prevalence is rapidly increasing among the adult population. The condition is characterized by variability in inflammatory responses and bone resorption. Genetic factors play a central role in its pathogenesis. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) significantly affect gene expression and protein activity. Recent studies highlight the importance of integrating genetic data into clinical dentistry. **Objective.** To determine the role of intergenic associations of key genes involved in the modulation of inflammatory and immune responses in hereditary predisposition to chronic apical periodontitis. **Methods.** A prospective single-center case control study was conducted from November 2024 to April 2025 at the Yaroslavl State Medical University (Ministry of Health of the Russian Federation) and the Medical Center for Diagnostics and Prevention “Sodruzhestvo.” The study involved 200 participants: 150 patients with chronic apical periodontitis and 50 healthy controls. The diagnosis was confirmed clinically and radiographically. Single-nucleotide polymorphisms of eight genes (IL-10, IL-1 β , TNF- α , GSTP1, CYP1A2, TP53, COL1A1, and MMP-9) were analyzed using real-time polymerase chain reaction (PCR). Statistical analysis was performed using JMP Pro v.18.0 (SAS Institute Inc., <https://www.jmp.com>, 2024), Haplostats v.1.9.7 (Schaid, D.J., & Sinnwell, J.P., Software for haplotype-based association analysis, USA), and MDR v.3.0.2 (Multifactor Dimensionality Reduction, SourceForge, USA). The optimal models were identified based on the highest cross-validation consistency (CVC) and lowest testing balanced accuracy error. The significance level was set at $p < 0.05$. **Results.** MDR analysis revealed significant intergenic interactions associated with the development of chronic apical periodontitis. The three-locus model IL-1 β ×TNF- α ×MMP-9 demonstrated the highest predictive value (balanced accuracy 79.8%, cross-validation consistency 10/10), highlighting the synergistic effect of inflammatory cytokines and proteolytic processes. Hardy–Weinberg equilibrium analysis showed deviations for CYP1A2 and TP53 in the chronic apical periodontitis group, suggesting an influence of environmental factors. The Fruchterman–Reingold graph confirmed a strong interaction between IL-1 β and TNF- α , whereas COL1A1 displayed a moderate association. These findings indicate the multigenic nature of predisposition to chronic apical periodontitis and enable personalized diagnostics and therapy based on the combined genetic effects. **Conclusion.** The results of this study may lay a foundation for developing personalized diagnostic and treatment strategies that account for individual genetic profiles. Integrating such approaches into clinical practice could improve disease outcome prediction, optimize therapeutic interventions, and reduce the risk of complications related to the pathological process.

KEYWORDS: periodontitis, genetic typing, polymorphism, associations, extracellular matrix

FOR CITATION: Bagryantseva N.V. Multilocus models of polymorphic genes and their role in assessing the risk of chronic apical periodontitis: A prospective single-center case control study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(5):18–31. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-5-18-31>

FUNDING: The study was conducted without financial support.

CONFLICT OF INTEREST: The author declares no known conflict of interest connected with this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Yaroslavl State Medical University (Revolutsionnaya str., 4, Yaroslavl, 150000, Russia), Minutes No. 71/2024 of October 28, 2024.

ACKNOWLEDGEMENTS: The author is grateful to Tatyana Vadimovna Kryukova, Doctor of Medical Science and CEO of the Center for Diagnostics and Prevention “Sodruzhestvo”, Ltd., and to Yekaterina Vladimirovna Melnikova, Doctor of Medical Science and deputy director.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: N.V. Bagryantseva — concept statement and study design, data collection, analysis and interpretation of the results, literature review, statistical analysis, drafting of the manuscript and preparation of its final version. The author approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

***CORRESPONDING AUTHOR:** Natalya V. Bagryantseva, Doctor of Medical Science, associate professor of the Department of Clinical Dentistry and Maxillofacial surgery No 1, Yaroslavl State Medical University. Address: Revolutsionnaya str., 5, Yaroslavl, 150000, Russia. E-mail: nbogryantseva@mail.ru

Received: April 17, 2025 / **Revised:** August 22, 2025 / **Accepted:** September 17, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Хронический апикальный периодонтит (ХАП) — воспалительное заболевание периапикальных тканей, ассоциированное с инфекцией корневых каналов, представляет значительную проблему в стоматологической практике. Его распространенность достигает 52% среди взрослого населения, при этом у 5% пациентов наблюдаются клинически выраженные формы патологии [1, 2]. Заболевание развивается как результат сложного взаимодействия микробной инфекции корневых каналов и генетической предрасположенности, что определяет вариабельность воспалительных реакций, иммунного ответа и резорбции костной ткани. ХАП не только снижает качество жизни пациентов, но и требует комплексных терапевтических подходов, учитывающих индивидуальные особенности патогенеза [3–5].

Генетические факторы играют центральную роль в модуляции патологических процессов при ХАП. Особое внимание уделяется кандидатным генам, таким как провоспалительные цитокины (IL-1 β (интерлейкин), TNF- α (фактор некроза опухоли)), противовоспалительные медиаторы (IL-10), матриксные металлопротеиназы (MMP) и регуляторы костного метаболизма [3, 6]. Например, полиморфизмы в генах IL-1 β и TNF- α ассоциированы с повышенной продукцией провоспалительных маркеров, что усиливает деструкцию тканей [1, 4]. Напротив, вариации в гене IL-10 могут ограничивать избыточный иммунный ответ, замедляя прогрессирование заболевания [7]. Экспериментальные данные на моделях животных подтверждают эти наблюдения: блокировка рецептора IL-17RA приводит к выраженной потере костной массы, что подчеркивает роль цитокинов в регуляции остеокластогенеза [2, 8].

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) — наиболее распространенная форма генетических вариаций, оказывают значимое влияние на экспрессию генов и функциональную активность белков [2, 5, 7]. Так, SNPs в гене CYP2D6, участвующем в метаболизме ксенобиотиков, могут снижать эффективность лекарственной терапии за счет изменения фармакокинетики препаратов [9]. Полиморфизмы TP53, регулирующего апоптоз и репарацию ДНК, ассоциированы с нарушением элиминации поврежденных клеток, что способствует хронизации воспаления [10]. Вариации в гене COL1A1, ответственном за синтез коллагена I типа, влияют на структурную целостность периодонтальной связки и регенерацию костной ткани [11]. Интересен парадоксальный эффект SNPs в гене MMP-9: снижение протеолитической активности фермента может приводить к накоплению поврежденных белков, усиливая воспалительный ответ, несмотря на теоретическое замедление резорбции кости [12].

Современные исследования подчеркивают необходимость интеграции генетических данных в клиническую

практику. Анализ равновесия Харди — Вайнберга (HWE) для SNPs выявил значимые отклонения в контрольных группах, что может отражать влияние внешних факторов, таких как воздействие токсинов, на распределение генотипов [4, 13]. Например, для CYP1A2 отклонения от HWE в контрольной популяции указывают на связь его полиморфизмов с метаболизмом ксенобиотиков, что требует учета при интерпретации данных [14].

Цель исследования — определение роли межгенных ассоциаций ключевых генов модуляции воспалительных и иммунных реакций в наследственной предрасположенности к развитию хронического апикального периодонтита.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное исследование типа «случай-контроль». Исследование включало две группы пациентов: группу пациентов с хроническим апикальным периодонтитом ($n = 150$) и контрольную группу ($n = 50$) здоровых пациентов без признаков воспалительных заболеваний. Лечение ХАП заключалось в удалении пораженного зуба.

Условия проведения исследования

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России) на кафедре клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии № 1 и стоматологического отделения общества с ограниченной ответственностью «Медицинский центр диагностики и профилактики «Содружество» с ноября 2024 по апрель 2025 года.

Критерии соответствия

Критерии включения

Для всех исследуемых групп: пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет; добровольное согласие на участие в исследовании;

— *для основной группы:* наличие верифицированного диагноза «хронический апикальный периодонтит»; возможность удаления пораженного зуба;

— *для контрольной группы:* санированная полость рта (отсутствие зубов с пульпитом или хроническим апикальным периодонтитом).

Критерии исключения

Для всех исследуемых групп: пациенты с острым апикальным периодонтитом; присутствие стоматита или других инфекционных воспалений полости рта; курение; наличие сахарного диабета и/или хронических воспалительных заболеваний; беременность или период лактации; прием антибиотиков, кортикостероидов или нестероидных про-

тивовоспалительных средств (НПВС) за месяц до начала исследования; история химиотерапии или предшествующего облучения головы/шеи; ранее выполненная операция резекции верхушки корня или наличие перелома корня на пораженном зубе, осложнения в процессе заживления.

Критерии исключения

Для всех исследуемых групп: отказ от участия в исследовании; расстройства личности, которые могли затруднить понимание и выполнение рекомендаций врача; пациенты, у которых изменилось состояние здоровья или были проведены хирургические вмешательства на момент исследования.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Отбор пациентов включал наличие диагноза «хронический апикальный периодонтит», который был верифицирован клинически и рентгенологически. Заболевание характеризовалось деструкцией костной ткани в области верхушки одного или нескольких корней пораженного зуба. Пораженный зуб удалялся ввиду невозможности терапевтического лечения. Контрольная группа состояла из пациентов без признаков воспалительных заболеваний периодонта, которые регулярно проходили стоматологические осмотры и имели полностью санированную полость рта.

Подбор участников в группы

В исследование были включены 200 пациентов, которые были разделены на две группы. Основную группу (случай) составили 150 пациентов, которые имели верифицированный хронический апикальный периодонтит (ХАП). Одновременно была сформирована группа контроля (контроль), представленная условно здоровыми добровольцами в количестве 50 человек. В описании критериев соответствия приведена детализация в подборе участников.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Определение роли межгенных ассоциаций ключевых генов модуляции воспалительных и иммунных реакций в наследственной предрасположенности к развитию хронического апикального периодонтита. Выявление наилучших моделей для различных сочетаний полиморфизмов, имеющих наибольший показатель согласованности (CVC) и наименьшую ошибку предсказания (Testing Balanced Accuracy).

Дополнительные показатели исследования

Оценка различий распределения генотипов полиморфных вариантов изучаемых генов.

Методы измерения целевых показателей

Путем венепункции локтевой вены у всех пациентов проводился забор крови в вакуумную пробирку Lab-Vac (Shandong Chengwu Medical Products Factory, Китай) объемом 6 мл. Транспортировка и хранение материала осуществлялись в течение 12 часов после взятия. Далее проводился анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Для анализа выделенной из лейкоцитов

цельной крови геномной ДНК человека использовались наборы реагентов для ПЦР-РВ «ДНК-экспресс-кровь» (ООО НПФ «Литех», Россия) и «ДНК-Экстран 1» (НПК ЗАО «Синтол», Россия). Реакция амплификации проводилась с использованием «Амплификатора детектирующего «ДТпрайм» модификации 5М3» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) без стадии электрофореза. Проводились две реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров для каждого полиморфизма. Для флуоресцентной детекции амплифицированного фрагмента ДНК применялся интеркалирующий асимметричный цианиновый краситель SYBR (Synthetic Bromide) Green I (Molecular Probes Inc., США). Анализ накопления флуоресцентного сигнала по 6-карбоксифлуоресцеин (FAM) каналу осуществляли с использованием программного обеспечения «DT-Master» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). При наличии гомозиготного генотипа сигнал наблюдался только по одному каналу флуоресценции, в то время как гетерозиготный генотип давал сигнал по обоим каналам. Результаты анализа позволяли определить три типа заключений: гомозигота по аллели 1, гетерозигота и гомозигота по аллели 2. Изучались следующие однонуклеотидные полиморфизмы:

- *rs1800896 (c.-1082G>A)* гена интерлейкин-10 (*IL-10*, хромосома 1 в локусе 1q32.1), характеризующийся заменой гуанина на аденин в позиции –1082 относительно транскрипционной стартовой точки (TSS) промоторной области, который ассоциирован с повышенным уровнем экспрессии *IL-10*;

- *rs1143627 (c.-31T>C)* гена интерлейкин-1 β (*IL-1 \beta*, хромосома 2 в локусе 2q14.1), характеризующийся заменой тимина на цитозин в позиции –31 относительно TSS промоторной области, который ассоциирован со снижением транскрипционной активности и уровня экспрессии *IL-1 \beta*;

- *rs1800629 (c.-308G>A)* гена фактор некроза опухоли альфа (*TNF- α* , хромосома 6 в локусе 6q21.3), характеризующийся заменой гуанина на аденин в позиции –308 относительно транскрипционной стартовой точки промоторной области, который ассоциирован с повышенной экспрессией *TNF- α* ;

- *rs1695 (p.Ile105Val)* гена глутатион-S-трансфераза P1 (*GSTP1*, хромосома 11 в локусе 11q13.2), характеризующийся заменой изолейцина на валин в позиции 105 относительно старт-кодона, который ассоциирован со снижением ферментативной активности *GSTP1*;

- *rs2069522 (c.-2015T>C)* гена, кодирующего цитохром P450 1A2 (*CYP1A2*, хромосома 7 в локусе 7q22.1), характеризующийся заменой тимина на цитозин в позиции 2015 относительно транскрипционной стартовой точки (TSS) промоторной области, который ассоциирован с изменением активности фермента *CYP1A2*, участвующего в метаболизме ксенобиотиков;

- *rs17884159 (c. 215C>T)* гена супрессора опухоли P53 (*TP53*, хромосома 17 в локусе 17q13.1), характеризующийся заменой цитозина на тимин в позиции 215 кодирующей области, что приводит к замене аминокислоты

(p.Pro72Arg) и ассоциировано с нарушением функции белка p53;

- *rs1107946* (с. 1997G>T) гена, кодирующего коллаген тип 1 A1 (*COL1A1*, хромосома 17 в локусе 17q21.33), характеризующийся заменой гуанина на тимин в позиции 1997 кодирующей области, что связано с изменением структуры коллагена;

- *rs17576* (p.Gln279Arg) гена, кодирующего матриксную металлопептидазу 9 (*MMP-9*, хромосома 20 в локусе 20q11.2), характеризующийся заменой глутамина на аргинин в позиции 279, которая ассоциирована со снижением протеолитической активности MMP-9.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Предикторы: неучтенные генетические полиморфизмы.

Конфаундеры: возраст, пол, курение, сопутствующие заболевания.

Модификаторы эффекта: прием лекарственных препаратов, хирургические вмешательства, инфекции полости рта.

Таким образом, переменные, которые бы могли исказить результаты, исходно были отнесены к критериям исключения и отсутствовали в исследуемых группах.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки был рассчитан с учетом мощности исследования, установленной на уровне 80% при $\alpha < 0,05$. Рассчитанный минимальный объем выборки составил 45 наблюдений для каждой из групп, учитывая возможное непосещение или позднее исключение.

Статистические методы

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ JMP Pro Statistical Discovery v. 18.0 (SAS Institute Inc., <https://www.jmp.com>, 2024). Результаты генотипирования были статистически обработаны для проверки их соответствия равновесию Харди — Вайнберга. Категориальные данные описывались через абсолютные и относительные частоты. При многопольной кросс-табуляции для сравнения долей применялся, в зависимости от числа наблюдений, критерий хи-квадрат Пирсона либо точный двусторонний критерий Фишера. Статистическая значимость особенности распределения исследуемых генотипов в изучаемых группах проверялась с помощью оценки показателей отношения шансов (ОШ) и их доверительных интервалов (ДИ). Оценка характера распределения количественных данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро — Уилка. В зависимости от полученного результата оценивания рассчитывали либо среднее арифметическое (*M*), стандартное отклонение (*SD*), либо медиану (*Me*), нижнюю и верхнюю квантили [*LQ*, *HQ*]. Этим же принципом руководствовались при выборе критериев для статистического сопоставления двух исследуемых независимых групп: *t*-теста и теста Манна — Уитни. Для углубленного анализа ассоциаций и уменьшения многофакторной размерности в исследуемых группах было использовано программное обеспечение Haplostats v. 1.9.7 (Schaid, D.J., & Sinnwell,

J. P., Software for haplotype-based association analysis, США) и MDR (Multifactor Dimensionality Reduction, Source Forge, США) v. 3.0.2, предназначенное для статистического анализа гаплотипов с признаками и ковариатами, когда фаза сцепления неоднозначна. Метод MDR дает возможность оценивать ген-генные и генно-средовые взаимодействия, ассоциированные с качественными фенотипами с учетом коррекции на качественные ковариаты и проводить их валидацию с помощью пермутационного теста. Также он позволяет проводить кросс-валидацию моделей, оценивать характер (synergy, additive, redundancy) и силу (доля вклада в энтропию) этих взаимодействий и их визуализировать графически. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки (групп) исследования

С целью повышения обобщающей способности (внешней валидности) результатов исследования, пациенты, обратившиеся за медицинской помощью, включались в исследование после первичного приема на основе случайной выборки. Отбор осуществлялся с использованием компьютерной программы для генерации случайных чисел: из каждых 10 обратившихся в исследование включались 5, отобранных по данному принципу. Всего участники были распределены на две группы – исследуемая (случай) группа с ХАП (*n* = 150) и контрольная (*n* = 50) (рис. 1).

Контрольная группа формировалась из добровольцев, соответствующих критериям включения и не имеющих признаков воспалительных заболеваний полости рта. Такая методология обеспечила строгую стандартизацию выборки и минимизацию потенциальных источников смещения данных. Конфиденциальность данных была обеспечена анонимизацией образцов и шифрованием электронных записей. Информированное согласие участников включало право на отказ от участия в любой момент без объяснения причин.

Характеристики выборки (групп) исследования

Между возрастными показателями двух групп, *t*-критерием, статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Средний возраст в исследуемой группе составил $33,6 \pm 9,2$ года; в контрольной — $31,5 \pm 8,4$ года. Не обнаружено статистически значимых различий в половом составе групп. В исследуемой группе мужчин и женщин было равное количество — по 75 человек. Такая же пропорция наблюдалась в контрольной группе — по 25 человек обоего пола.

Основные результаты исследования

В рамках настоящего исследования, направленного на углубленное понимание сложных молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе развития хронического апикального периодонтита (ХАП), была поставлена задача определить роль специфических межгенных ассоциаций ключевых генов в модуляции воспалительных и иммунных реакций. Хронический апикальный периодонтит представляет собой персистирующее воспалительное заболевание тканей, окружающих верхушку кор-

ня зуба, характеризующееся деструкцией костной ткани и формированием периапикальных очагов поражения. Патогенез этого состояния является многофакторным, где значительное взаимодействие генетической предрасположенности и факторов окружающей среды играет критическую роль. Для решения поставленной задачи был проведен комплексный анализ распределения частот генотипов и аллелей в четко определенных исследуемых группах: группе пациентов с верифицированным диагнозом ХАП и контрольной группе лиц, сопоставимых по основным демографическим параметрам. Анализ охватил восемь предварительно отобранных полиморфных маркеров (однонуклеотидных полиморфизмов, SNP), расположенных в генах, кодирующих белки, непосредственно участвующие в регуляции иммунного ответа, воспалительных каскадах, метаболизме ксенобиотиков и контроле клеточного цикла. Детальные результаты первичного распределения генотипов для всех изученных локусов в сравниваемых группах представлены в сводной таблице 1.

Первым этапом анализа стал традиционный однолокусный анализ, целью которого была оценка потенциальных ассоциаций отдельных исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов с индивидуальным риском развития хронического апикального периодонтита. Этот метод позволяет выявить статистически значимые различия в частоте встречаемости определенных генотипов или аллелей между группой больных и контрольной группой, что может указывать на вклад конкретного генетического варианта в предрасположенность к заболеванию или, наоборот, на его защитную функцию. Среди восьми проанализированных полиморфных маркеров статистически значимые различия в распределении генотипов были надежно установлены для нескольких ключевых генов, что подчеркивает их потенциальную вовлеченность в патогенез ХАП.

Так, при анализе полиморфизма *rs1800896* (с.-1082G>A), расположенного в промоторной области гена интерлейкина-10 (IL-10), кодирующего важнейший противовоспалительный цитокин, было обнаружено, что гомозиготный генотип А/А встречался статистически достоверно чаще в группе пациентов, страдающих хроническим апикальным периодонтитом (10% случаев), по сравнению с лицами из контрольной группы (всего 4% случаев). Статистическая значимость этой разницы была подтверждена критерием хи-квадрат Пирсона ($\chi^2 = 3,92$, $p = 0,048$). Эта находка позволяет предполагать, что генотип А/А полиморфизма *rs1800896* гена IL-10 может ассоциироваться с повышенной восприимчивостью к развитию ХАП. Напротив, гомозиготный генотип G/G для того же самого полиморфного маркера *rs1800896* наблюдался статистически достоверно чаще в контрольной группе здоровых индивидов (78%) по сравнению с группой пациентов с ХАП (51%; $\chi^2 = 5,14$, $p = 0,023$). Такое распределение указывает на возможное протективное значение генотипа G/G, то есть его носители могут иметь сниженный риск развития хронического воспаления периапикальных тканей.

Аналогично, значимые ассоциации были выявлены и для полиморфизма *rs1143627* (с.-31T>C) гена интерлейкина-1

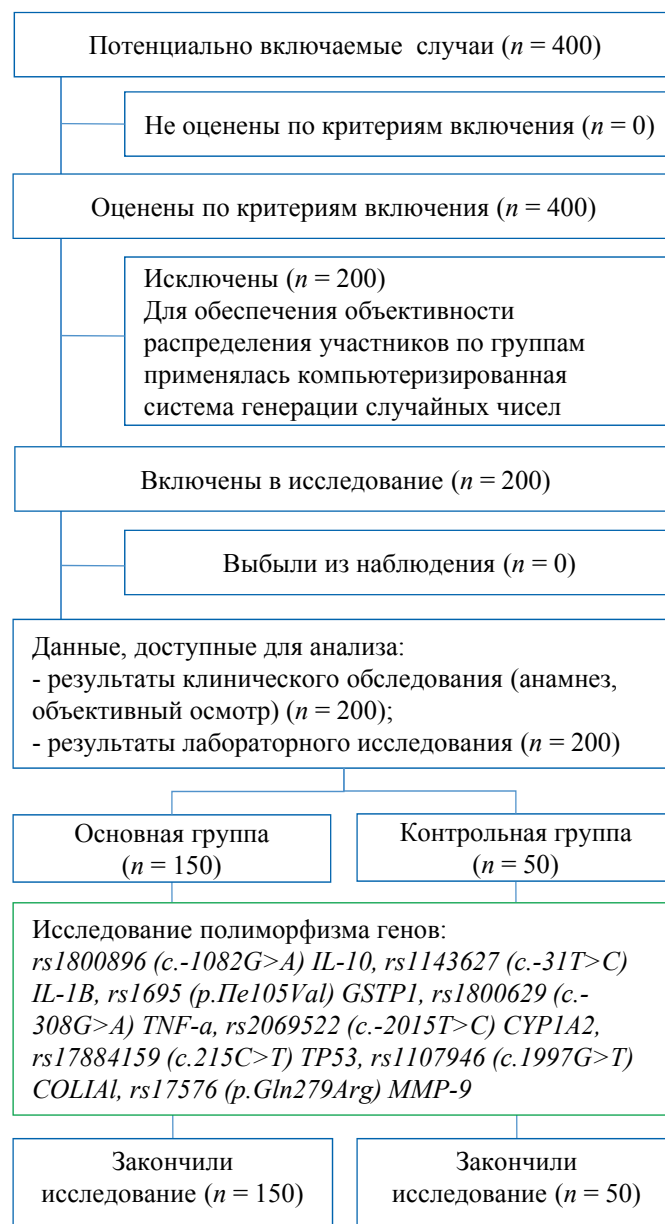


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена автором (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: rs — эталонный однонуклеотидный полиморфизм; с. — позиция относительно стартового кодона гена; p. — изменение на уровне белка; IL-10 — интерлейкин-10; IL-1β — интерлейкин-1 бета; GSTP1 — глутатион-S-трансфераза III; TNF-α — фактор некроза опухоли-альфа; CYP1A2 — цитохром P450 1A2; TP53 — опухолевый супрессор P53; COL1A1 — коллаген тип I A1; MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9.

Fig. 1. Study design

Notes: The flow diagram was made by the author (with accordance with STROBE guidelines). Abbreviations: rs — reference single nucleotide polymorphism; c. — position relative to start codon; p. — protein polymorphism; IL-10 — interleukin-10; IL-1β — interleukin-1β; GSTP1 — glutathione-S-transferase P1; TNF-α — tumor necrosis factor α; CYP1A2 — cytochrome P450 1A2; TP53 — tumor suppressor P53; COL1A1 — type I A1 collagen; MMP9 — matrix metal peptidase 9.

Таблица 1. Распределение генотипов по полиморфным маркерам в исследуемых группах
Table 1. Distribution of genotypes across polymorphic markers in trial groups

Полиморфизм	Генотип	Все наблюдения		Группа			
		n	%	Контроль		Случай	
				n	%	n	%
rs1800896 (c.-1082G>A) IL-10	A/A	17	8	2	4	15	10
	G/A	68	34	9	18	59	39
	G/G	115	57	39	78	76	51
rs1143627 (c.-31T>C) IL-1 β	C/C	23	12	4	8	19	13
	T/C	82	41	12	24	70	47
	T/T	95	48	34	68	61	41
rs1800629 (c.-308G>A) TNF- α	A/A	75	38	30	60	45	30
	A/G	95	48	14	28	81	54
	G/G	30	15	6	12	24	16
rs1695 (p.Ile105Val) GSTP1	A/A	80	40	12	24	68	45
	A/G	75	38	21	42	54	36
	G/G	45	22	17	34	28	19
rs2069522 (c.-2015T>C) CYP1A2	C/C	12	6	0	0	12	8
	T/C	10	5	2	4	8	5
	T/T	178	89	48	96	130	87
rs17884159 (c. 215C>T) TP53	C/C	174	87	47	94	127	85
	C/T	20	10	3	6	17	11
	T/T	6	3	0	0	6	4
rs1107946 (c. 1997G>T) COL1A1	A/A	10	5	3	6	7	5
	C/A	45	22	10	20	35	23
	C/C	145	72	37	74	108	72
rs17576 (p.Gln279Arg) MMP-9	A/A	80	40	23	46	57	38
	A/G	82	41	21	42	61	41
	G/G	38	19	6	12	32	21

Примечание: таблица составлена автором. Сокращения: rs — эталонный однонуклеотидный полиморфизм; c. — позиция относительно стартового кодона гена; p. — изменение на уровне белка; IL-10 — интерлейкин-10; IL-1 β — интерлейкин-1 бета; GSTP1 — глутатион-S-трансфераза П1; TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа; CYP1 A2 — цитохром P450 1 A2; TP53 — опухолевый супрессор P53; COL1A1 — коллаген тип 1 A1; MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9.

Note: The table is compiled by the author. Abbreviations: rs — reference single nucleotide polymorphism; c. — position relative to start codon; p. — protein polymorphism; IL-10 — interleukin-10; IL-1 β — interleukin-1 β ; GSTP-1 — glutathione-S-transferase P1; TNF- α — tumor necrosis factor α ; CYP1A2 — cytochrome P450 1A2; TP53 — tumor suppressor P53; COL1A1 — type 1A1 collagen; MMP9 — matrix metal peptidase 9.

бета (IL-1 β), кодирующего мощный провоспалительный цитокин, играющий центральную роль в инициации и поддержании воспалительной реакции, в том числе в тканях пародонта. Гомозиготный вариант T/T данного SNP был статистически достоверно чаще распространен среди здоровых лиц контрольной группы (68% против 41% в группе ХАП; $\chi^2 = 6,87$, $p = 0,009$), что также позволяет рассматривать его как потенциально защитный генотип. В противоположность этому гетерозиготный вариант T/C полиморфизма rs1143627 наблюдался статистически достоверно чаще у пациентов с установленным диагнозом хронического апикального периодонтита (47% против 24% в контроле;

$\chi^2 = 5,93$, $p = 0,015$), что свидетельствует о его возможной ассоциации с повышенным риском развития данного заболевания. Полученные данные хорошо согласуются с обширным массивом литературных сведений, подчеркивающих провоспалительную активность IL-1 β как фактора, способствующего деструкции костной ткани, и противовоспалительный, иммуносупрессивный эффект IL-10. Эта конвергенция результатов независимых исследований существенно подтверждает фундаментальную важность дисбаланса в системе этих цитокинов в сложном патогенезе хронических воспалительных заболеваний пародонта, включая и апикальный периодонтит [4, 15].

Для получения более целостной картины взаимосвязей между изучаемыми генетическими факторами и их потенциальным взаимодействием с факторами окружающей среды (условно обозначенными как Disease), была применена современная методика визуализации сетей ген-средовых и ген-генных связей. Эта визуализация была реализована с использованием силового алгоритма Камада и Кавай (Kamada—Kawai algorithm), который эффективно размещает узлы (гены, факторы) на плоскости таким образом, чтобы длины связей между ними максимально соответствовали заданным силам притяжения или отталкивания, отражающим силу взаимодействия. Результирующая графическая модель, представленная на рисунке 2, во многом подтверждает и наглядно отражает закономерности, установленные в ходе предшествующего однолокусного анализа, демонстрируя относительную близость или удаленность ключевых генетических маркеров друг от друга и от узла Disease.

Однако важно подчеркнуть, что одноранговое (попарное) взаимодействие, на котором фокусируется однолокусный анализ, зачастую не способно дать полного и исчерпывающего представления о всей сложности существующих взаимосвязей в рамках изучаемых биологических явлений, особенно когда речь идет о многофакторных заболеваниях, таких как ХАП, где вероятны сложные эпистатические эффекты и нелинейные взаимодействия между множеством генов и средовыми триггерами.

Важным этапом в любом генетико-ассоциативном исследовании является проверка соответствия наблюдаемых частот генотипов в изучаемых популяциях ожидаемым частотам, предсказываемым законом равновесия Харди — Вайнберга (Hardy—Weinberg Equilibrium, HWE). Это фундаментальное правило популяционной генетики гласит, что при отсутствии влияния внешних факторов (мутаций, миграций, отбора, дрейфа генов и неслучайного скрещивания) частоты генотипов по одному аутосомному локусу остаются постоянными из поколения в поколение. Отклонения от HWE в контрольной группе могут указывать на проблемы с качеством генотипирования или на нерепрезентативность выборки, в то время как отклонения только в группе пациентов могут сигнализировать о влиянии самого заболевания на структуру популяции. Результаты данного анализа для всех восьми исследованных однонуклеотидных полиморфизмов представлены в таблице 2.

Анализ показал, что в контрольной группе здоровых индивидов все исследуемые однонуклеотидные полиморфизмы находились в состоянии равновесия Харди — Вайнберга ($p > 0,05$ для всех тестов). Это является важным индикатором репрезентативности контрольной выборки и отсутствия существенных систематических ошибок при проведении генотипирования. В группе пациентов с хроническим апикальным периодонтитом ситуация была иной. Статистически значимые отклонения от ожидаемого равновесия Харди — Вайнберга были надежно выявлены для трех конкретных полиморфных маркеров:

— *rs1695* (*p.Ile105Val*) в гене глутатион-S-трансферазы Пи 1 (GSTP1), фермента, играющего ключевую роль в детоксикации реактивных кислородных видов и ксенобиотиков;

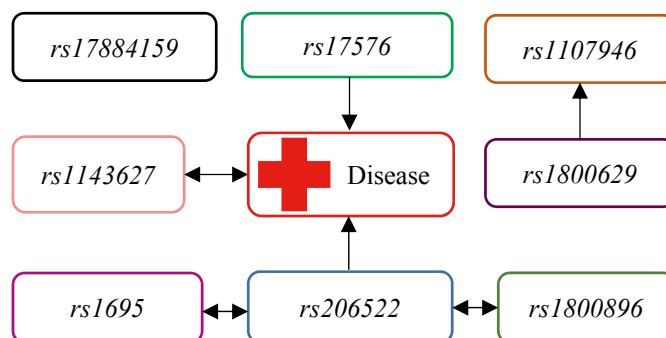


Рис. 2. Одноранговое ген-средовое и ген-генное взаимодействие по алгоритму Камада — Кавай

Примечание: рисунок выполнен автором. Сокращение: rs — эталонный однонуклеотидный полиморфизм.

Fig. 2. Single-layer gene-environment and gene-gene interaction using Kamada—Kawai algorithm

Note: the figure is made by the author. Abbreviation: rs — reference single nucleotide polymorphism.

— *rs2069522* (*c.-2015T>C*) в промоторной области гена цитохрома P450 1A2 (CYP1A2), важного фермента метаболизма различных веществ, включая потенциально токсичные;

— *rs17884159* (*c.215C>T*) в гене опухолевого супрессора p53 (TP53), белка — «стража генома», регулирующего клеточный цикл, апоптоз и ответ на повреждение ДНК.

Обнаруженные отклонения от HWE исключительно в группе больных ХАП для этих специфических локусов не могут быть объяснены артефактами генотипирования или неслучайным подбором выборки, учитывая соблюдение HWE в контроле по этим же маркерам. Следовательно, наиболее вероятными причинами таких отклонений являются либо влияние специфических факторов окружающей среды (например, курение, особенности питания, воздействие токсинов), которые могут по-разному влиять на носителей определенных генотипов в условиях хронического воспаления, либо действие селективного давления со стороны самого персистирующего воспалительного процесса в периапикальных тканях. Такое давление может опосредованно влиять на жизнеспособность или репродуктивный успех носителей определенных генетических вариантов на протяжении времени, хотя для подтверждения этого требуются специальные популяционно-генетические исследования. Этот результат подчеркивает принципиальную необходимость учета статуса равновесия Харди — Вайнберга и, в частности, выявленных отклонений для полиморфизмов генов GSTP1, CYP1A2 и TP53 при последующей интерпретации данных ассоциаций и взаимодействий в контексте ХАП [2, 16].

Учитывая ограниченность информации, которую можно получить из анализа отдельных локусов, и высокую вероятность сложных нелинейных взаимодействий между множественными генетическими факторами и средой в развитии многофакторных заболеваний, для углубленного изучения этих взаимосвязей при хроническом апикальном периодонтите был применен метод Multifactor

Таблица 2. Результаты точного теста на равновесие Харди — Вайнберга
Table 2. Sensitive test results for Hardy—Weinberg equilibrium

Полиморфизм	Группа	Гетерозиготы		Гомо- зиготы	Общее кол-во		<i>p</i> - уровень
		1-й аллель	2-й аллель		1-й аллель	2-й аллель	
<i>rs1800896</i> (<i>c.</i> -1082G>A) <i>IL-10</i>	Все	115	17	68	298	102	0,1400
	Контроль	39	2	9	87	13	0,1700
	Случай	76	15	59	211	89	0,5600
<i>rs1143627</i> (<i>c.</i> -31T>C) <i>IL-1β</i>	Все	95	23	82	272	128	0,4200
	Контроль	34	4	12	80	20	0,0830
	Случай	61	19	70	192	108	1,0000
<i>rs1800629</i> (<i>c.</i> -308G>A) <i>TNF-α</i>	Все	75	30	95	245	155	1,0000
	Контроль	30	6	14	74	26	0,0650
	Случай	45	24	81	171	129	0,2500
<i>rs1695</i> (<i>p.</i> Ile105Val) <i>GSTP1</i>	Все	80	45	75	235	165	0,0014
	Контроль	12	17	21	45	55	0,2700
	Случай	68	28	54	190	110	0,0079
<i>rs2069522</i> (<i>c.</i> -2015T>C) <i>CYP1A2</i>	Все	178	10	12	366	34	0,0001
	Контроль	48	2	0	98	2	1,0000
	Случай	130	8	12	268	32	0,0001
<i>rs17884159</i> (<i>c.</i> 215C>T) <i>TP53</i>	Все	174	20	6	368	32	0,0004
	Контроль	47	3	0	97	3	1,0000
	Случай	127	17	6	271	29	0,0006
<i>rs1107946</i> (<i>c.</i> 1997G>T) <i>COL1A1</i>	Все	145	45	10	335	65	0,0190
	Контроль	37	10	3	84	16	0,0890
	Случай	108	35	7	251	49	0,0760
<i>rs17576</i> (<i>p.</i> Gln279Arg) <i>MMP-9</i>	Все	80	82	38	242	158	0,0540
	Контроль	23	21	6	67	33	0,7500
	Случай	57	61	32	175	125	0,0450

Примечание: таблица составлена автором. Сокращения: *rs* — эталонный однонуклеотидный полиморфизм; *c.* — позиция относительно стартового кодона гена; *p.* — изменение на уровне белка; *IL-10* — интерлейкин-10; *IL-1β* — интерлейкин-1 бета; *GSTP1* — глутатион-S-трансфераза П1; *TNF-α* — фактор некроза опухоли-альфа; *CYP1 A2* — цитохром P450 1 A2; *TP53* — опухолевый супрессор P53; *COL1A1* — коллаген тип 1 A1; *MMP-9* — матриксная металлопротеиназа 9.

Note: The table is compiled by the author. Abbreviations: *rs* — reference single nucleotide polymorphism; *c.* — position relative to start codon; *p.* — protein polymorphism; *IL-10* — interleukin-10; *IL-1β* — interleukin-1β; *GSTP-1* — glutathione-S-transferase P1; *TNF-α* — tumor necrosis factor α; *CYP1A2* — cytochrome P450 1A2; *TP53* — tumor suppressor P53; *COL1A1* — type 1A1 collagen; *MMP9* — matrix metal peptidase 9.

Dimensionality Reduction (MDR). MDR представляет собой непараметрический и модельно-свободный подход, специально разработанный для выявления и характеристики сложных взаимодействий высокого порядка в данных с высокой размерностью (множеством переменных) при ограниченном размере выборки. Суть метода заключается в редукции размерности данных путем объединения комбинаций многоуровневых переменных (генотипов, факторов среды) в новые бинарные переменные (высокий/низкий риск), что позволяет эффективно визуализировать и оценивать многомерные паттерны взаимодействий.

MDR-анализ был последовательно проведен для всех исследуемых однонуклеотидных полиморфизмов и узла

Disease (Заболевание), представляющего совокупность средовых факторов. Этот анализ позволил выявить и охарактеризовать несколько статистически значимых многофакторных моделей, описывающих комбинированное действие ключевых генов и их взаимодействие со средой, ассоциированное с риском развития ХАП. Процесс построения и валидации моделей в MDR включает следующие ключевые шаги: 1) разделение исходных данных на обучающую и тестовую части (кросс-валидация); 2) оценку всех возможных комбинаций факторов (вплоть до заданного порядка взаимодействия, например 2-факторные, 3-факторные модели); 3) выбор оптимальной комбинации факторов на обучающей выборке; 4) оценка

предсказательной способности выбранной модели на тестовой выборке. Все полученные модели были тщательно отобраны и оценены по строгим наглядным критериям.

Основными критериями качества модели в MDR являются согласованность при кросс-валидации и сбалансированная точность тестирования. Согласованность при кросс-валидации (Cross-Validation Consistency — CVC): показатель, отражающий, насколько стабильно данная комбинация факторов выбирается как лучшая в разных подвыборках при кросс-валидации (максимальное значение 10 при 10-fold CV). Высокий CVC (близкий к 10) указывает на надежность и воспроизводимость модели. Сбалансированная точность тестирования (Testing Balanced Accuracy — TBA): среднее значение чувствительности (доля верно предсказанных больных) и специфичности (доля верно предсказанных здоровых) на тестовой выборке. Высокое значение TBA (близкое к 1,0, или 100%) и, соответственно, низкая ошибка предсказания свидетельствуют о хорошей предсказательной силе модели.

Одновременно с этим для оценки информативности и силы выявленных взаимодействий в рамках построенных моделей оценивался уровень энтропии (I). В контексте теории информации энтропия измеряет степень неопределенности или количество информации, содержащейся во взаимодействии. В MDR-анализе энтропийный анализ позволяет количественно определить вклад каждой отдельной переменной (гена, фактора) и их парных взаимодействий в общую предсказательную способность модели. Чем выше значение энтропии для взаимодействия, тем больший вклад оно вносит в объяснение фенотипической изменчивости (в данном случае риска ХАП). Детальные результаты MDR-анализа, включая лучшие модели, их CVC, TBA и значения энтропии для отдельных эффектов и взаимодействий, представлены в таблице 3.

Для наглядного представления сложной структуры выявленных взаимосвязей между генетическими факторами и их комбинациями были использованы два типа специализированных визуализаций, построенных на основе результатов MDR-анализа и энтропийных оценок.

Первой была дендрограмма (рис. 3). Эта визуализация отображает иерархическую структуру связей между различными однонуклеотидными полиморфизмами и их многокомпонентными сочетаниями. Дендрограмма, построенная с использованием алгоритма, учитывающего значения энтропии из MDR-анализа, позволяет увидеть

«близость» факторов с точки зрения их взаимодействия в контексте риска заболевания. Основная информация представлена на дендрограмме в виде узлов (листьев) и ветвей (линий). Каждый лист дендрограммы представляет собой один конкретный однонуклеотидный полиморфизм или средовый фактор (в данном случае узел Disease). Высота ветвей, соединяющих листья, является ключевым показателем: она указывает на степень связи (силу взаимодействия) между соответствующими генетическими факторами. Короткие ветви свидетельствуют о том, что однонуклеотидные полиморфизмы расположены близко друг к другу в иерархии взаимодействий, что предполагает более тесную функциональную или эпистатическую связь между ними в патогенезе ХАП. Более длинные ветви, напротив, указывают на слабую связь или отсутствие значимого взаимодействия между данными факторами в рамках построенной модели.

Для более детального отображения характера и направления взаимодействий был построен граф ген-средовых и межгенных связей (рис. 4), ассоциированных с развитием хронического апикального периодонтита. Этот граф визуализирует не только факт наличия связи, но и ее силу, выраженную через долю вклада в общую энтропию (информативность) модели. Граф был сконструирован с использованием алгоритма Фрюхтермана — Рейнгольда (Fruchterman—Reingold algorithm). Этот алгоритм позиционирует узлы графа (представляющие гены/SNP или фактор Disease) на плоскости таким образом, чтобы минимизировать пересечение связей и равномерно распределить узлы, притягивая связанные узлы и отталкивая несвязанные. Ребра графа (связи между узлами) могут быть направленными или ненаправленными (в зависимости от модели) и часто имеют толщину, пропорциональную силе взаимодействия (вкладу в энтропию). Ключевым преимуществом алгоритма Фрюхтермана — Рейнгольда является его способность хорошо справляться с «шумом» в данных и эффективно визуализировать даже сложные графы, содержащие большое количество узлов и разнообразных связей, при этом сохраняя относительную читаемость и наглядность.

Таким образом, рисунок 4 предоставляет комплексное графическое представление паттернов взаимодействий, выявленных MDR-анализом, показывая, какие гены наиболее тесно координируют свое действие друг с другом и с факторами среды, формируя предрасположенность к ХАП.

Таблица 3. Основные характеристики MDR-моделей
Table 3. Characteristics of MDR-models

Модель	CVC	TBA	I
rs1143627 × rs1800629	9/10	73,2	4,5 %
rs1143627 × rs1800629 × rs17576	10/10	79,8	6,2 %
rs1143627 × rs1800629 × rs17576 × rs1107946	8/10	71,4	5,1 %

Примечание: таблица составлена автором. Сокращения: rs — эталонный однонуклеотидный полиморфизм; CVC — согласованность перекрестной проверки; TBA — тест сбалансированной точности; I — доля вклада в энтропию.

Note: the table is compiled by the author. Abbreviations: rs — reference single nucleotide polymorphism; CVC — cross-validation comparison; TBA — test for balanced accuracy; I — entropy contribution.

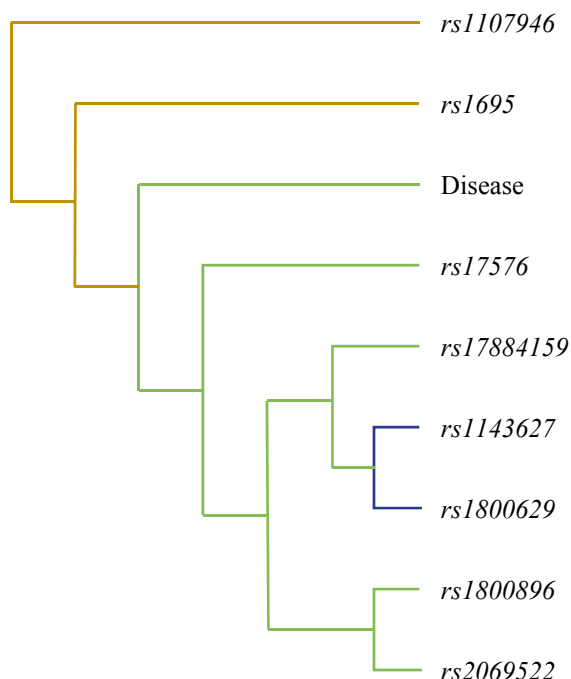


Рис. 3. Дендрограмма ген-средовых и межгенных взаимодействий при хроническом апикальном периодонтите

Примечания: рисунок выполнен автором; названия узлов, представленных на дендрограмме в последовательности сверху-вниз — rs1107946 (c. 1997G>T) COL1A1, rs1695 (p.Ile105Val) GSTP1, Disease, rs17576 (p.Gln279Arg) MMP-9, rs17884159 (c. 215C>T) TP53, rs1143627 (c.-31T>C) IL-1 β , rs1800629 (c.-308G>A) TNF- α , rs1800896 (c.-1082G>A) IL-10, rs2069522 (c.-2015T>C) CYP1A2. Сокращение: rs — эталонный однонуклеотидный полиморфизм.

Fig. 3. Tree diagram of gene-environment and gene-gene interaction in chronic apical periodontitis

Notes: The figure is made by the author. Tree node labels from top to bottom: rs1107946 (c. 1997G>T) COL1A1, rs1695 (p.Ile105Val) GSTP1, Disease, rs17576 (p.Gln279Arg) MMP-9, rs17884159 (c. 215C>T) TP53, rs1143627 (c.-31T>C) IL-1 β , rs1800629 (c.-308G>A) TNF- α , rs1800896 (c.-1082G>A) IL-10, rs2069522 (c.-2015T>C) CYP1A2. Abbreviation: rs — reference single nucleotide polymorphism.

Дополнительные результаты исследования

В ходе выполнения данного комплексного исследования, помимо описанных выше основных результатов, связанных с выявлением ассоциаций отдельных полиморфизмов, анализом HWE, применением MDR-метода и визуализацией взаимодействий, проводился поиск других потенциальных закономерностей или значимых эффектов. Это включало, помимо прочего, анализ распределения аллельных частот, проверку ассоциаций в подгруппах (например, по полу) и оценку других статистических моделей. Однако на основании проведенного анализа и примененных статистических критериев значимости дополнительных результатов, выходящих за рамки уже представленных основных результатов, в ходе данного исследования выявлено не было. Все

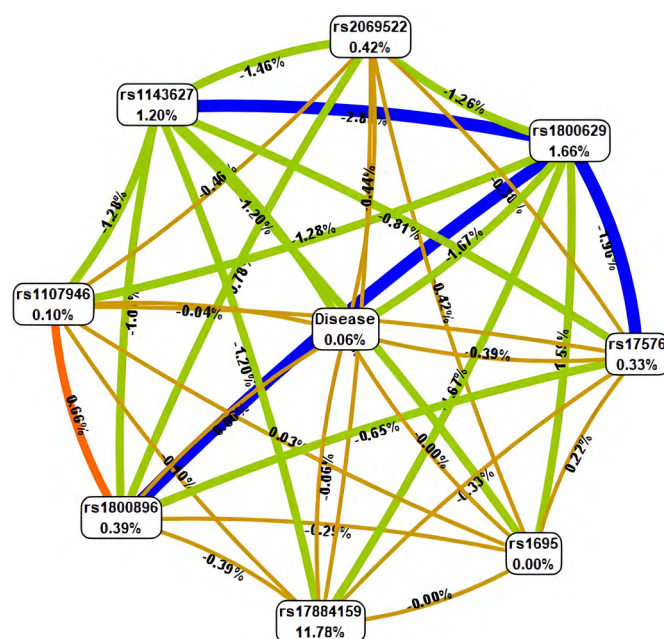


Рис. 4. Граф ген-генных и генно-средовых взаимодействий полиморфных локусов изучаемых генов с наличием хронического апикального периодонтита

Примечания: рисунок выполнен автором; направленность взаимодействий между генами-кандидатами и наличием хронического апикального периодонтита (Disease) обозначаются линиями разного цвета: синего — выраженный синергизм, зеленого — умеренный синергизм, оранжевого — выраженный антагонизм, красного — умеренный антагонизм, коричневого — аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействий представлены в % энтропии. Сокращение: rs — эталонный однонуклеотидный полиморфизм.

Fig. 4. Gene-gene and gene-environment interactions of polymorphic loci of the analyzed genes in chronic apical periodontitis

Notes: The figure is made by the author. Interactions between candidate genes and the presence of chronic apical periodontitis (Disease) are marked by different color lines: blue stands for pronounced synergism; green represents moderate synergism; orange denotes pronounced antagonism; red moderate antagonism; brown additive interaction. Force and direction of interactions are represented in entropy ratios (%). Abbreviation: rs — reference single nucleotide polymorphism.

значимые ассоциации и взаимодействия были описаны в предыдущем разделе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Исследование выявило значимые межгенные взаимодействия, связанные с развитием хронического апикального периодонтита (ХАП), с использованием MDR-анализа. Трехлокусная модель IL-1 β ×TNF- α ×MMP-9 показала наибольшую прогностическую ценность (сбалансированная точность 79,8%, перекрестная проверка 10/10), подчеркивая синергию воспалительных цитокинов и протеолитических процессов. Анализ равновесия Харди — Вайнберга выявил отклонения для CYP1A2 и TP53 в группе ХАП, указывающие на влияние средовых факторов. Граф Фрюхтермана — Рейнгольда подтвердил сильное взаи-

модействие между IL-1 β и TNF- α , тогда как COL1A1 демонстрировал умеренную связь. Полученные данные свидетельствуют о мультигенной природе предрасположенности к ХАП и открывают возможности для персонализированной диагностики и терапии, учитывающей комбинированный эффект генов.

Ограничения исследования

В исследовании анализировался лишь определенный набор однонуклеотидных полиморфизмов, выбранных на основе предыдущих знаний. Это означает, что исследование не охватывает все генетические варианты, которые могут влиять на риск возникновения ХАП. Относительно небольшой размер выборки может ограничить статистическую мощность исследования и затруднить выявление слабых ассоциаций. Хотя метод MDR выявляет важные комбинации SNP, понимание биологических механизмов, лежащих в основе этих взаимодействий, может быть сложным.

Интерпретация результатов исследования

Полученные данные демонстрируют мультигенную природу наследственной предрасположенности к хроническому апикальному периодонтиту (ХАП), где ключевую роль играют не отдельные полиморфизмы, а их комбинированное действие. Наиболее информативной моделью стал трехлокусный вариант IL-1 β ×TNF- α ×MMP-9, характеризующийся идеальной перекрестной проверкой (10/10) и высокой сбалансированной точностью (79,8%). Этот результат подчеркивает синергию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) и протеолитического фермента MMP-9, участвующих в деструкции внеклеточного матрикса и периапикальной кости. Такая комбинация согласуется с данными литературы, где аналогичные взаимодействия описаны при воспалительных заболеваниях пародонта [2, 5, 7].

Анализ равновесия Харди — Вайнберга (HWE) показал стабильность генетического фона в контрольной группе, что подтверждает репрезентативность выборки. В группе ХАП отклонения наблюдались для полиморфизмов CYP1A2 (*rs2069522*) и TP53 (*rs17884159*) ($p < 0,001$), что может быть связано с влиянием воспалительного процесса или экзогенных факторов, модифицирующих метаболизм ксенобиотиков [2, 4]. Эти наблюдения перекликаются с исследованиями, где отклонения от HWE в основной группе указывали на ген-средовые взаимодействия при перинатальных осложнениях гестационного сахарного диабета [13].

Подобные эффекты ранее описывались при анализе генов, связанных с перинатальными осложнениями, что подчеркивает общие механизмы ген-средовых взаимодействий при мультифакторных патологиях [1, 6, 17].

Граф Фрюхтермана — Рейнгольда позволил визуализировать силу межгенных взаимодействий. Самые толстые линии (синий цвет) соответствовали выраженному синергизму между IL-1 β и TNF- α , что согласуется с их ролью в запуске воспалительной реакции. Зеленые линии (умеренный синергизм) связывали TNF- α с MMP-9, усиливая деструкцию тканей, тогда как оранжевые (антагонизм) от-

ражали противовоспалительное действие IL-10, ограничивающее чрезмерную активацию TNF- α . Коричневые линии (аддитивное взаимодействие) касались генов структурных белков, таких как COL1A1, что коррелирует с их меньшим влиянием на воспалительный процесс по сравнению с цитокинами. Визуализация подтверждает, что синергия между IL-1 β и TNF- α является критической для патогенеза ХАП, что согласуется с данными других исследований, демонстрирующих аналогичные закономерности при воспалительных заболеваниях пародонта [3, 8, 18].

Трехлокусная модель IL-1 β ×TNF- α ×MMP-9 превосходит двух- и четырехлокусные варианты по всем метрикам (чувствительность 79,8%, специфичность 84,4%), что делает ее предпочтительной для клинического применения. Ее эффективность сопоставима с трехлокусной моделью ESR1×FSHR×CYP19A1, разработанной в исследовании для прогнозирования снижения овариального резерва [11].

Это свидетельствует об универсальности MDR-анализа в выявлении эпистатических эффектов при сложных заболеваниях [6, 19]. Четырехлокусная модель (IL-1 β ×TNF- α ×MMP-9×COL1A1) продемонстрировала снижение прогностической ценности (сбалансированная точность 71,4%), вероятно, из-за меньшего вклада COL1A1, ответственного за структурную целостность коллагена I типа, в воспалительный ответ по сравнению с активацией цитокинов и металлопротеиназ [10, 11]. Подобная тенденция наблюдалась в работе, где добавление генов регуляторов ангиогенеза (VEGF-A, eNOS) в модель PPAR γ ×eNOS×TCF7L2 повысило чувствительность, но усложнило интерпретацию [5].

Особого внимания заслуживает парадоксальный эффект снижения активности MMP-9, который теоретически должен замедлять резорбцию кости, но в реальности способствует накоплению поврежденных белков и усугублению воспаления [1, 4, 20]. Эта закономерность перекликается с наблюдениями, где снижение протеолитической активности ассоциировалось с повышенным риском аутоиммунных реакций [10].

Практическая значимость исследования заключается в возможности создания персонализированных алгоритмов диагностики и терапии ХАП. Генетический скрининг, включающий комбинации SNP (например, IL-1 β ×TNF- α), позволит заранее выявлять пациентов с высоким риском, как это уже применяется в репродуктивной медицине для прогнозирования перинатальных осложнений. Интеграция таких данных в клиническую практику может улучшить исходы лечения за счет раннего вмешательства и коррекции факторов риска, например метаболизма ксенобиотиков (CYP1A2) или апоптоза (TP53) [1, 5].

Полученные результаты открывают перспективы для внедрения MDR-анализа в стоматологическую практику, обеспечивая переход от массового подхода к персонализированной медицине. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение роли COL1A1 и TP53 в ремоделировании тканей, а также на интеграцию средовых факторов в прогностические модели, чтобы повысить их клиническую релевантность. Полученные данные подтвер-

ждают, что ХАП развивается вследствие сложных ген-генных и ген-средовых взаимодействий, недоступных для анализа классическими методами, и открывают новые пути для управления этой патологией [2, 3, 18, 20].

Клиническая значимость трехлокусной модели IL-1 β ×TNF- α ×MMP-9 заключается в ее способности учитывать не только воспалительные, но и деструктивные процессы, что особенно важно при планировании комплексного лечения ХАП. Интеграция таких данных в стоматологическую практику может улучшить прогнозирование течения ХАП, оптимизировать терапевтические схемы и снизить риск развития тяжелых форм заболевания. Полученные результаты согласуются с современными тенденциями в биомедицинских исследованиях, где акцент делается на персонализированный подход, учитывающий

комбинированный эффект генов и средовых факторов [1, 3, 16, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование подтверждает, что ХАП развивается вследствие сложных ген-генных и ген-средовых взаимодействий, недоступных для анализа классическими методами. Полученные данные открывают перспективы для внедрения MDR-анализа в стоматологическую практику, обеспечивая переход от массового подхода к персонализированной медицине. Интеграция таких моделей в клиническую практику может улучшить исходы лечения за счет раннего выявления пациентов с высоким риском развития хронического воспаления и коррекции факторов риска, таких как метаболизм ксенобиотиков (CYP1A2) или апоптоз (TP53).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Inchingolo F, Martelli FS, Gargiulo Isacco C, Borsani E, Cantore S, Corcioli F, Boddi A, Nguyễn KCD, De Vito D, Aityan SK, Pham VH, Dipalma G, Ballini A. Chronic Periodontitis and Immunity, Towards the Implementation of a Personalized Medicine: A Translational Research on Gene Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Linked to Chronic Oral Dysbiosis in 96 Caucasian Patients. *Biomedicines*. 2020;8(5):115. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050115>
- Liu X, Li H. A Systematic Review and Meta-Analysis on Multiple Cytokine Gene Polymorphisms in the Pathogenesis of Periodontitis. *Front Immunol*. 2022;12:713198. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.713198>
- Heidari Z, Moudi B, Mahmoudzadeh-Sagheb H. Immunomodulatory factors gene polymorphisms in chronic periodontitis: an overview. *BMC Oral Health*. 2019;19:29. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0715-7>
- Руденкова Т.В., Костюк С.А., Полуян О.С., Юдина Н.А., Яковлева-Малых М.О. Оптимизация молекулярно-биологического анализа для идентификации нуклеотидных последовательностей генетических детерминант IL-1 β , COL2A1, MMP-8 у пациентов с заболеваниями пародонта. *Современная стоматология*. 2020;3:54–59. Rudenkova T, Kostyuk S, Poluyan O, Yudina N, Yakovleva-Malykh M. Optimization of molecular biological analysis to identify the nucleotide sequences of the genetic determinants of IL-1 β , COL2A1, MMP-8 in patients with periodontal diseases. *Sovremennaya Stomatologiya*. 2020;3:54–59 (In Russ.).
- Kriauciunas A, Zekonis G, Liutkeviciene R. Periodontitis association with IL-8 gene polymorphisms. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2022;166(1):28–39. <https://doi.org/10.5507/bp.2021.066>
- Falatah AM, Alturki SA, Aldahami AI, Alrashidi NA, Sinnah Y, Aldgeel RM, Alanazi KZ, Alkhaled AS, Aljuaid TS, Alotaibi NH, Altwijri WJ. Exploring the Influence of Genetic Single-Nucleotide Polymorphism (SNPs) on Endodontic Pathologies: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024;16(11):e74389. <https://doi.org/10.7759/cureus.74389>
- Saremi L, Esmaili S, Ghaffari ME, Shahbazi S, Lotfipour S, Kadkhodazadeh M. Evaluation of matrix metalloproteinase-1, -2, -3, -7, and -13 gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis and healthy controls. *Clin Oral Invest*. 2023;27(12):7417–7423. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05331-5>
- Юдина Н.А., Яковлева-Малых М.О., Костюк С.А., Руденкова Т.В. Микробный фактор, генетическая предрасположенность и новая классификация заболеваний пародонта. *Современная стоматология*. 2021;1:43–50. Yudina N, Yakovleva-Malykh M, Kostyuk S, Rudenkova T. Microbial factor, genetic predisposition and a new classification of periodontal diseases. *Sovremennaya stomatologiya*. 2021;1:43–50 (In Russ.).
- da Silva FRP, Pessoa LDS, Shin JI, Alves EHP, Koga RS, Smith CV, Vasconcelos DFP, Pereira ACTDC. Polymorphisms in the interleukin genes and chronic periodontitis: A field synopsis and reevaluation by Bayesian approaches. *Cytokine*. 2021;138:155361. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2020.155361>
- Brodzikowska A, Górski B. Polymorphisms in Genes Involved in Inflammation and Periodontitis: A Narrative Review. *Biomolecules*. 2022;12(4):552. <https://doi.org/10.3390/biom12040552>
- Тихомирова Е.А. Генетические предикторы развития пародонтита: проблемы и перспективы (обзор литературы). *Пародонтология*. 2022;27(1):32–60. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-32-59> Tikhomirova EA. Genetic predictors of periodontitis development: problems and prospects (a literature review). *Parodontologiya*. 2022;27(1):32–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-32-59>
- Казеко Л.А., Бенеш Ю.Д. Матриксные металлопротеиназы как потенциальный диагностический маркер воспалительных и неопластических процессов в полости рта. *Современная стоматология*. 2019;2:17–20. Kazeko L, Benesh J. Matrix metalloproteinases as a potential diagnostic marker of inflammatory and neoplastic processes in the oral cavity. *Sovremennaya stomatologiya*. 2019;2:17–20 (In Russ.).
- Chatterjee S, Rajasekar A. Association Analysis of MMP-13 (rs2252070) Gene Polymorphism and the Susceptibility to Chronic Periodontitis. *Cureus*. 2024;16(4):e57426. <https://doi.org/10.7759/cureus.57426>
- Alotaibi DH, Altalhi AM, Sambawa ZM, Koppolu P, Alsinaidi AA, Krishnan P. The association of matrix metalloproteinase gene polymorphisms and periodontitis: an overview. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020;12(Suppl 1):S37–S42. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_136_20
- Loka AM, Ponnaiyan D, Parthasarathy H, Tadepalli A, Victor DJ. Association of the CASP3 rs4647602 Gene Polymorphism with Periodontitis in South Indians of Tamil Ethnicity. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2022;26(7-8):391–397. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2022.0018>
- Sarfaraz D, Karimian M, Farmohammadi A, Yaghini J. The -592C>A variation of IL-10 gene and susceptibility to chronic periodontitis: A genetic association study and in-silico analysis. *J Oral Biosci*. 2021;63(4):378–387. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.09.005>
- Abasiyang J, Lin J, Ma T, Zhao J. Evaluation of the Genetic Association and Methylation of Immune Response Pathway Genes with the Risk of Chronic Periodontitis in the Uighur Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2021;25(5):317–324. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2020.0334>
- Lee CY, Chang CH, Teng NC, Chang HM, Huang WT, Huang YK. Associations between the phenotype and genotype of MnSOD and catalase in periodontal disease. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):201. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0877-3>
- Peteian IBF, Silva-Sousa AC, Maraño-Vásquez GA, Paula-Silva FWG, Küchler EC, Antunes LS, Segato RAB, da Silva LAB, Mazzi-Chaves JF, Lopes-Olhê FC, Sousa-Neto MD. Interaction between polymorphisms in TNF- α and RANKL genes is associated with the development of persistent apical periodontitis, in Brazilian subjects. *Arch Oral Biol*. 2025;169:106106. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2024.106106>
- Majumder P, Panda SK, Ghosh S, Dey SK. Interleukin gene polymorphisms in chronic periodontitis: A case-control study in the Indian population. *Arch Oral Biol*. 2019;101:156–164. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.03.015>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Багрянцева Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0008-9627-8184>

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Natalya V. Bagryantseva — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Clinical Dentistry and Maxillofacial surgery No 1, Yaroslavl State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0008-9627-8184>