

Генетические предикторы развития пародонтита: проблемы и перспективы (обзор литературы)

Е.А. Тихомирова

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. На сегодняшний день ведутся активные исследования по поиску генетических маркеров пародонтита, обнаружение которых позволит выявлять пациентов группы риска задолго до появления первых признаков заболевания, прогнозировать течение болезни и интенсивно проводить профилактические мероприятия, направленные на устранение негативных факторов окружающей среды.

Цель – систематизация имеющихся данных по изучению ассоциации генов с развитием агрессивного и хронического генерализованного пародонтита.

Материалы и методы. С помощью поисковых систем PubMed, Google Search и eLIBRARY было найдено 214 публикаций, опубликованных с 2005 по 2020 год. Было отобрано 135 публикаций, среди которых встречались клинические исследования и данные метаанализа.

Результаты. Такие хронические воспалительные заболевания, как пародонтит, являются типично полигенными, а ассоциированные с подобными заболеваниями гены рассматриваются как гены предрасположенности. Наличие связанного с заболеванием аллеля у индивидуума не является абсолютным диагностическим признаком для развития заболевания, однако отражает риск его развития. При поиске генетических маркеров пародонтита ключевая роль отводится тем генам, которые кодируют белки, имеющие важные роли на разных этапах патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Среди них: дефензины, интерлейкины, Толл-подобные рецепторы, $\alpha 1$ -цепь коллагена I типа и другие. На сегодняшний день изучено порядка 300 полиморфизмов и обнаружена ассоциация некоторых из них с развитием пародонтита.

Заключение. Точный генетический маркер пародонтита на данный момент неизвестен. Дальнейший поиск генов-кандидатов должен проходить параллельно с расширением знаний о патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Определение пресимптоматической предрасположенности к болезни позволит повысить качество оказания стоматологической помощи и проведения профилактических мероприятий еще до появления клинических признаков.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, генетический предиктор, пародонтит, предрасположенность к ВЗП.

Для цитирования: Тихомирова ЕА. Генетические предикторы развития пародонтита: проблемы и перспективы (обзор литературы). *Пародонтология*. 2022;27(1):32-59. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-32-59>.

Genetic predictors of periodontitis development: problems and prospects (a literature review)

E.A. Tikhomirova

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Currently, researchers are actively searching for genetic markers of periodontitis. Their detection will allow identifying risk group patients long before the manifestation of the first signs of the disease, predicting the disease course and intensively carrying out preventive measures to eliminate negative environmental factors.

Aim – to classify the available data on the genes associated with the development of aggressive and chronic generalized periodontitis.

Materials and methods. We found 214 publications published from 2005 to 2020 in the electronic databases PubMed, Google Search and eLibrary. One hundred and thirty-five publications were selected, among which are clinical studies and meta-analysis data.

Results. Chronic inflammatory diseases such as periodontitis are typically polygenic. The disease-associated genes are predisposition genes. The presence of an allele associated with the disease in an individual is not an absolute diagnostic sign for the development of the disease. However, it reflects the risk of disease development. The search

for genetic markers of periodontitis assigns a crucial role to genes, which encode proteins significant at different stages of the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. Defensins, interleukins, Toll-like receptors, collagen type I $\alpha 1$ chain and others are among them. To date, the researchers have studied about 300 polymorphisms and have associated some of them with the development of periodontitis.

Conclusion. The exact genetic marker of periodontitis is currently unknown. Further search for the candidate genes and additional knowledge of the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases are necessary. Determining the disease predisposition will improve the quality of dental care and preventive measures even before the manifestation of the disease.

Key words: genetic polymorphism, genetic predictor, periodontitis, susceptibility to inflammatory periodontal diseases.

For citation: Tikhomirova, EA. Genetic predictors of periodontitis development: problems and prospects (a literature review). *Parodontologiya*. 2022;27(1):32-59. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-32-59>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространенность воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) в процентном отношении достигла таких масштабов, что по статистическим критериям они подходят под понятие эпидемии. Согласно эпидемиологическим данным ВОЗ, около 80% детского населения и 95% взрослого населения планеты имеют те или иные признаки заболевания тканей, окружающих и удерживающих зуб в альвеоле, при этом самым распространенным признаком заболевания является кровоточивость десен [1, 2]. Кроме роста распространенности ВЗП, отмечается устойчивая тенденция к росту тяжелых форм воспалительных заболеваний пародонта во всех возрастных группах. В России за последние годы отчетливо ощущается тенденция к снижению возраста пациентов с генерализованными формами воспалительных заболеваний пародонта [3].

Как известно, причиной развития ВЗП является наличие сложных комплексов пародонтопатогенов, которые колонизируют поверхность зуба и участвуют в формировании зубного налета [4]. Однако только присутствия бактерий недостаточно для развития пародонтита. Данное заболевание является многофакторным, в патогенезе которого большее значение имеет иммунный ответ макроорганизма на бактериальное воздействие, наличие общесоматической патологии, а также таких предрасполагающих факторов риска, как курение, плохая гигиена полости рта, стресс [2, 5, 6]. Кроме того, по крайней мере в 50% случаев восприимчивость к воспалительным заболеваниям пародонта определяется наследственностью [7]. Такие хронические воспалительные заболевания, как пародонтит, являются типично полигенными, а ассоциированные с подобными заболеваниями гены рассматриваются как гены предрасположенности. Характер течения пародонтита в каждом клиническом случае определяется индивидуальными особенностями организма человека, которые обуславливают его восприимчивость к развитию болезни. Предполагается, что по меньшей мере 20 генов могут быть связаны с предрасположенностью к пародонтиту, но какие именно гены и в каком количестве – нужно определять в каждом конкретном клиническом случае [8].

Целью данного обзора является систематизация имеющихся данных в отношении поиска генов предрасположенности к агрессивному и хроническому генерализованному пародонтиту.

ПОНЯТИЕ О SNP И МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Большинство заболеваний человека в своей этиологии имеет генетический компонент, однако степень его участия может сильно различаться. Изменения в генах, так называемые поломки, мутации, являющиеся одним из видов биоразнообразия, называются генетическим полиморфизмом. Подобные изменения могут быть результатом спонтанных случайных процессов или могут быть индуцированы воздействием внешних факторов (например, вирусов или излучением). Замена одного нуклеотида (SNP) является наиболее распространенной формой генетического полиморфизма в геноме человека [9]. Многие SNPs широко распространены среди индивидуумов одной популяции.

Полиэтиологические (многофакторные) хронические воспалительные заболевания, такие как пародонтит, являются результатом совокупного влияния на ткани отдельных уникальных генетических последовательностей и факторов окружающей среды (например, диета, стресс, микробные агенты), которые играют важную роль в проявлении дефектных свойств продуктов генов, вовлеченных в предрасположенность к заболеванию [9]. Итогом такого взаимодействия является появление фактического состояния болезни. Взаимосвязи между всеми факторами настолько сложны, что чрезвычайно трудно количественно определить конкретный вклад каждого компонента в развитие заболевания. Кроме того, для большинства хронических состояний требуется много лет, чтобы проявились клинические признаки [7].

В отличие от хромосомных мутаций, которые могут устранить генный продукт или изменить белковый продукт гена настолько, что это значительно повлияет на работу биологических процессов, отдельные точечные мутации обычно работают в пределах нормального диапазона функций и долгое время могут никак не проявлять себя [7]. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с поли-

Таблица 1. Ассоциация SNP предполагаемых генов предрасположенности развития агрессивного и хронического генерализованного пародонтита с данными нозологиями
Table 1. The association of SNP of the putative predisposition genes for the development of aggressive and chronic generalized periodontitis with these nosologies

Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонти- том The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
APOE	Аполипо-протеин E apolipoprotein E, (APOE)	rs429358 rs7412	чешская Czech	нет no	ХГП CGP	Borilova Linhartova P, 2015 [11]
CALCR	Рецептор кальцитонина calcitonin receptor	1340C>T	русская Russian	нет no	АП AP	Зиновьева АИ, 2011 [12] / Zinovieva AI, 2011 [12]
CASP3	Каспаза-3 Caspase-3	rs12108497	корейская Korean	да yes	ХГП CGP	Kang SW, 2015 [13]
		rs4647602	корейская Korean	да yes	ХГП CGP	Kang SW, 2015 [13]
		rs113420705	корейская Korean	да yes	ХГП CGP	Kang SW, 2015 [13]
CCR5	С-С-рецептор хемокина 5 C-C chemokine receptor type 5	rs333	бразильская Brazilian	да* yes*	АП, ХГП AP, CGP	Cavalla F, 2018 [14]
CD14	CD14	rs2569190	смешанная Mixed	нет no	ХГП CGP	Chen C, 2019 [15]
		rs2569190, аллель T, генотип TT allele T, genotype TT	южноиндийская тамильской этнической принадлежности South Indian Tamil ethnicity	нет no	ХГП CGP	Ishaan D, 2017 [16]
		-260C/ T (rs2569190)	европеоидная, азиатская Caucasian, Asian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Han MX, 2015 [17]
		-260C/ T (rs2569190), генотип CC genotype CC	европеоидная, азиатская Caucasian, Asian	да yes	ХГП CGP	Han MX, 2015 [17]
CDKN2BAS	ANRIL	rs496892 G>A, генотипы GA и AG genotypes GA and AG	южноиндийская South Indian	да yes	ХГП CGP	Mangalarapu M, 2019 [18]
		rs7865618 A>G, генотипы GA и AG genotypes GA and AG	южноиндийская тамильской этнической принадлежности South Indian Tamil ethnicity	да yes	ХГП CGP	Mangalarapu M, 2019 [18]
		rs133049	европеоидная (с ИБС) Caucasian (with CAD)	нет no	ХГП CGP	Schulz S, 2018 [19]
		rs3217992	европеоидная (с ИБС) Caucasian (with CAD)	нет no	ХГП CGP	Schulz S, 2018 [19]
COL1A1	α1-цепь коллагена I типа collagen type I alpha-1	104-441G>T, генотип TT genotype TT	русская Russian	да yes	АП AP	Зиновьева АИ, 2011 [12] / Zinovieva AI, 2011 [12]
COL2A1	α1-цепь коллагена II типа Collagen type II alpha-1 chain	rs1635529 C>A	русская Russian	да yes	ХГП CGP	Зорина ОА, 2012 [20] / Zorina OA, 2012 [20]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонти- том The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
COX2 (MT-CO2)	Цикло- оксигеназа-2 cytochrome c oxidase subunit II	-765G/ C	китайская Chinese	да yes	ХГП CGP	Zhang ZS, 2018 [21]
		-765G>C	смешанная mixed	нет no	ХГП CGP	Jiang L, 2014 [22]
		-1195G>A	смешанная mixed	нет no	ХГП CGP	Jiang L, 2014 [22]
		8473T>C	смешанная mixed	нет no	ХГП CGP	Jiang L, 2014 [22]
		rs20417	североиндийская North Indian	нет no	ХГП CGP	Prakash G, 2015 [23]
		rs689466	североиндийская North Indian	нет no	ХГП CGP	Prakash G, 2015 [23]
		rs5275	североиндийская North Indian	нет no	ХГП CGP	Prakash G, 2015 [23]
		rs5275	китайская Chinese	да yes	ХГП CGP	Prakash G, 2015 [23]
		rs20417	китайская Chinese	да* yes*	ХГП CGP	Prakash G, 2015 [23]
CRP	С-реактивный белок C-reactive protein	-757TT (rs3093059)	южноиндийская South Indian	да yes	ХГП CGP	Selvaraj SM, 2019 [24]
		-757T>C (rs3093059), генотип TC genotype TC	южноиндийская South Indian	да yes	ХГП CGP	Selvaraj SM, 2019 [24]
CTLA4	Гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 cytotoxic T-lymphocyte- associated protein 4	rs56102377, генотип GG genotype GG	китайская Chinese	да* yes*	АП AP	He F, 2018 [25]
CXCL12	хемокин CXCL12 C-X-C motif chemokine ligand 12	CXCL12 промотор CXCL12 promoter	сербская (с сахарным диабетом) Serbian (with diabetes mellitus)	нет no	ХГП CGP	Grdović N, 2016 [26]
CXCR2	β-рецептор интерлейкина 8 beta interleukin 8 receptor	785C/ T (rs2230054)	чешская Czech	нет no	ХГП CGP	Kavrikova D, 2019 [27]
		1208T/ C (rs1126579)	чешская Czech	нет no	ХГП CGP	Kavrikova D, 2019 [27]
		1440A/ G (rs1126580)	чешская Czech	нет no	ХГП CGP	Kavrikova D, 2019 [27]
DEFA1A3	α-дефензин-1, 3 human alpha defensin 1, 3	rs2738058	немецкая German	да yes	АП AP	Teumer A, 2013 [28]
		rs2738058	немецкая, голландская, турецкая German, Dutch, Turkish	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Munz M, 2017 [29]
		rs2978951	немецкая, голландская, турецкая German, Dutch, Turkish	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Munz M, 2017 [29]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонтитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
DEFB1	β-дефензин-1 human beta-defensin 1	-20G/ A (rs11362), генотипы AG + AA genotypes AG + AA	азиатская Asian	да** yes**	ХГП CGP	Chen C, 2019 [15]
		-20G/ A (rs11362), генотип GG genotype GG	азиатская Asian	да* yes*	ХГП CGP	Chen C, 2019 [15]
		-20G/ A (rs11362), генотип GG, аллель G genotype GG, allele G	бразильская Brazilian	да*** yes***	ХГП CGP	Chen C, 2019 [15]
		-20G>A (rs11362)	итальянская (северо-восток Италии) Italian (North-Eastern Italy)	да yes	ХГП CGP	Zupin L, 2017 [30]
		-20G>A (rs11362), генотип GA и GG, аллель G genotype GA and GG, allele G	бразильская (северо-восток Бразилии) без и с сахарным диабетом 2 типа Brazilian (North-Eastern Brazil) without and with type 2 diabetes mellitus)	да yes	ХГП CGP	Soraia Aguiar de Melo Dias R, 2018 [31]
		-20A/ G	европеоидная (уральского региона с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей) Caucasian (of the Ural region with inflammatory diseases of the upper respiratory tract)	нет no	ХГП CGP	Саркисян НГ, 2016 [32] / Sarkisyan NG, 2016 [32]
		rs11362	европеоидная Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Chen C, 2019 [15]
		rs11362	европеоидная Caucasian	нет no	ХГП CGP	Shao J, 2019 [33]
		-44C/ G (rs1800972), генотип GC, аллель C genotype GC, allele C	азиатская Asian	да* yes*	ХГП CGP	Chen C, 2019 [15]
		-44C/ G (rs1800972), аллель C / allele C	китайская (Хэнань Хан) Chinese (Henan Han)	да yes	ХГП CGP	Ma X, 2019 [34]
		-44CG, генотип GG, аллель G genotype GG, allele G	китайская (Хэнань Хан) Chinese (Henan Han)	да* yes*	ХГП CGP	Ma X, 2019 [34]
		-44C>G (rs1800972)	итальянская (северо-восток Италии) Italian (North-Eastern Italy)	да yes	ХГП CGP	Zupin L, 2017 [30]
		-44CC (rs1800972)	японская Japanese	да yes	ХГП CGP	Ikuta T, 2015 [35]
		-44G/ C (rs1800972)	европеоидная Уральского региона Caucasian of the Ural region	да yes	ХГП CGP	Саркисян НГ, 2016 [32] / Sarkisyan NG, 2016 [32]
		rs1800972, аллель C allele C	смешанная mixed	да yes	АП AP	Chen C, 2019 [15]
		rs1800972	европеоидная Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Chen C, 2019 [15]
		-52G/ A (rs1799946), генотипы AG+ AA genotypes AG + AA	азиатская Asian	да** yes**	ХГП CGP	Chen C, 2019 [15]
		-52G/ A (rs1799946), генотип GG, genotype GG	азиатская Asian	да* yes*	ХГП CGP	Chen C, 2019 [15]
		-52G/ A (rs1799946), генотип GG, genotype GG	бразильская Brazilian	да*** yes***	ХГП CGP	Chen C, 2019 [15]
		rs1799946	европеоидная Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Chen C, 2019 [15]
		rs1799946, аллель A allele A	смешанная mixed	да yes	АП AP	Chen C, 2019 [15]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонти- том The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
DEFB4A	β-дефензин-2 human beta-defensin 2	rs1339258595	турецкая Turkish	да yes	ХГП CGP	Kurt-Bayrakdar S, 2020 [36]
		rs1339258595, аллель Т / allele T	турецкая Turkish	да* yes*	ХГП CGP	Kurt-Bayrakdar S, 2020 [36]
		rs3762040	турецкая Turkish	нет no	ХГП CGP	Kurt-Bayrakdar S, 2020 [36]
EFCAB4B	EF-hand кальций- связывающий белок EF-hand calcium- binding protein	rs242016	итальянская Italian	да yes	локали- зованный ХГП localized CGP	Bevilacqua L, 2018 [37]
ESR2	Рецептор эстрогена бета Estrogen receptor beta	1730G>A	бразильская (северо-восток Бразилии) Brazilian (North-Eastern Brazil)	нет no	ХГП CGP	Silveira VR, 2016 [38]
ESR1	Эстрогеновый рецептор α Estrogen receptor alpha	гомозиготный (XX) генотип homozygous genotype	китайская (женщины) Chinese (women)	да yes	ХГП CGP	Weng H, 2015 [39]
		PvuII	китайская (женщины) Chinese (women)	нет no	ХГП CGP	Weng H, 2015 [39]
FADS1	Десатураза жирных кислот Fatty acid desaturase 1	rs174537, генотип GG genotype GG	китайская Chinese	да yes	АП AP	Song WL, 2016 [40]
FBXO38	F-бокс белок F-box only protein 38	rs10043775	китайская Chinese	да yes	ХГП CGP	Shang D, 2015 [41]
FCGR2A	Рецептор FcγRIIA1 Low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor II-a	H131R (rs1801274)	азиатская, европеоидная Asian, Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Dimou NL, 2010 [42]
FCGR3A	Рецептор FcγRIIIa Low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor III-a	F158V (rs396991)	смешанная mixed	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Dimou NL, 2010 [42]
FCGR3B	Рецептор FcγRIIIb Low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor III-b	NA1/ NA2	смешанная mixed	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Dimou NL, 2010 [42]
FCGR2A	Рецептор FcγRIIA1 Low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor II-a	131His/ Arg (rs1801274)	южноиндийская South Indian	нет no	ХГП CGP	Lavu V, 2016 [43]
FCGR2B	Fc фрагмент рецептора IgG IIb Fc fragment of IgG receptor IIb	232Ile/ Thr (rs1050501)	южноиндийская South Indian	нет no	ХГП CGP	Lavu V, 2016 [43]
GLT6D1	Гликозил- трансфераза 6 Glycosyl- transferase 6	rs1537415	голландская, германская Dutch, German	да yes	АП AP	Schaefer AS, 2010 [44]
		rs1537415	популяция Судана population of Sudan	да yes	АП AP	Hashim NT, 2015 [45]
		rs1537415	популяция Судана population of Sudan	да yes	АП AP	Hashim NT, 2015 [45]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонтитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
GPR126 (ADGRG6)	G-белковый рецептор 126 G protein-coupled receptor 126	3086G>A (rs536714306)	японская Japanese	да yes	АП AP	Kitagaki J, 2016 [46]
ICAM1	CD54 (Intercellular Adhesion Molecule 1)	rs5498	китайская Chinese	да yes	ХГП CGP	Wang L, 2016 [47]
IFNG	Интерферон γ Interferon γ (IFN γ)	rs2430561, аллель A allele A	европеоидная (с ревматоидным артритом) Caucasian (with rheumatoid arthritis)	да yes	ХГП CGP	Schulz S, 2019 [48]
		874A/ T	европеоидная, азиатская Caucasian, Asian	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Shi Q, 2017 [49]
IL1A	Интерлейкин 1 α Interleukin 1 α (IL-1 α)	rs1800587	японская Japanese	нет no	ХГП CGP	Tanaka K, 2014 [50]
		-889C/ T (rs1800587)	африканская, европейская, американская African, European, American	да yes	ХГП CGP	Feng X, 2020 [51]
		-889C/ T (rs1800587)	индийская Indian	да yes	ХГП CGP	Majumder P, 2019 [52]
		C-889T (rs1800587)	алжирская Algerian	да yes	АП AP	Boukourt KN, 2015 [53]
		C-889T (rs1800587)	алжирская Algerian	нет no	ХГП CGP	Boukourt KN, 2015 [53]
		C-889T (rs1800587)	смешанная mixed	да yes	АП AP	Brodzikowska A, 2019 [54]
		C-889T (rs1800587)	бразильская Brazilian	нет no	ХГП CGP	Trevilatto PC, 2011 [55]
		-899 (+4845) C→T	смешанная mixed	нет no	АП AP	Wang WF, 2014 [56]
		-889 (+4845)	южноиндийская South Indian	нет no	ХГП CGP	Lavu V, 2015 [57]
IL1B	Интерлейкин 1 β Interleukin 1 β (IL-1 β)	rs17561, аллель T, генотипы TC + TT allele T, genotypes TC + TT	смешанная mixed	да yes	ХГП CGP	Yin WT, 2016 [58]
		-511C>T	смешанная (азиатская, европеоидная) mixed (Asian, Caucasian)	нет no	АП AP	Hu YY, 2015 [59]
		C-511T	смешанная mixed	нет no	ХГП CGP	Zeng XT, 2015 [60]
		C-511T, аллель T allele T	афроамериканцы, мулаты African Americans, mulattoes	да yes	ХГП CGP	Trevilatto PC, 2011 [55]
		C-511T	бразильская, азиатская, европеоидная Brazilian, Asian, Caucasian	нет no	ХГП CGP	Zeng XT, 2015 [60]
		-511	южноиндийская South Indian	нет no	ХГП CGP	Lavu V, 2015 [57]
		C-511T	китайская Chinese	да yes	ХГП CGP	Wang HF, 2017 [61]
		-511C/ T, генотип TT genotype TT	североиндийская North Indian	да yes	ХГП CGP	Amirisetty R, 2015 [62]
		rs16944	корейская, азиатская Korean, Asian	нет no	ХГП CGP	Hong SJ, 2018 [63]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
IL1B	Интерлейкин 1β Interleukin 1β (IL-1β)	rs16944	европеоидная Caucasian	да yes	ХГП CGP	Hong SJ, 2018 [63]
		rs16944	японская (женщины) Japanese (women)	да*** yes***	ХГП CGP	Tanaka K, 2014 [50]
		rs16944	европеоидная Caucasian	нет no	ХГП CGP	Mazurek-Mochol M, 2019 [64]
		-511A/ G (rs16944)	индийская Indian	да yes	ХГП CGP	Majumder P, 2019 [52]
		C+3954T	бразильская Brazilian	нет no	ХГП CGP	Trevilatto PC, 2011 [55]
		3954C> T	смешанная (азиатская, европеоидная) mixed (Asian, Caucasian)	нет no	АП AP	Hu YY, 2015 [59]
		3954C/ T (rs1143634)	индийская Indian	да yes	ХГП CGP	Majumder P, 2019 [52]
		3954C/ T (rs1143634)	смешанная mixed	да yes	ХГП CGP	Brodzikowska A, 2019 [54]
		3954 (C>T)	южноиндийская South Indian	да yes	ХГП CGP	Lavu V, 2015 [57]
		3954C/ T, генотип СТ genotype CT	североиндийская North Indian	да yes	ХГП CGP	Amirisetty R, 2015 [62]
		C+3954T (rs1143634)	алжирская Algerian	да yes	АП AP	Boukourt KN, 2015 [53]
		C+3954T (rs1143634)	алжирская Algerian	нет no	ХГП CGP	Boukourt KN, 2015 [53]
		rs1143634	смешанная mixed	нет no	АП AP	Chen YJ, 2015 [65]
		rs1143634	японская Japanese	нет no	ХГП CGP	Tanaka K, 2014 [50]
		rs1143634	европеоидная, азиатская, смешанная (за исключением африканской) Caucasian, Asian, mixed (except African)	да yes	ХГП CGP	da Silva FRP, 2018 [66]
		rs1143634	европеоидная Caucasian	нет no	ХГП CGP	Mazurek-Mochol M, 2019 [64]
		rs1143634, аллель Т, генотипы ТС и ТТ allele T, genotypes TC and TT	смешанная mixed	да yes	ХГП CGP	Yin WT, 2016 [58]
		rs1143634	колумбийская Columbian	нет no	ХГП CGP	Isaza-Guzmán DM, 2016 [67]
		rs1143627	смешанная mixed	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Huang W, 2017 [68]
		-31C/ T (rs1143627)	индийская Indian	да yes	ХГП CGP	Majumder P, 2019 [52]
		-31T/ C (rs1143627)	североиндийская North Indian	нет no	ХГП CGP	Amirisetty R, 2015 [62]
		rs16944 rs4848306	европеоидная, афроамериканская, азиатская, испаноязычная Caucasian, African-American, Asian, spanish-speaking	да yes	ХГП CGP	Wu X, 2015 [69]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонтитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
IL1RN	Интерлейкин-1 рецептор антагонист Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA)	rs419598	европейская European	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Mesa F, 2017 [70]
		генотип 2 (интрон) genotype 2 (intron)	бразильская Brazilian	да yes	ХГП CGP	Trevilatto PC, 2011 [55]
IL2	Интерлейкин-2 Interleukin-2 (IL-2)	T-330G	иранская Iranian	нет no	ХГП CGP	Vahabi S, 2018 [71]
IL4	Интерлейкин-4/ Interleukin-4 (IL-4)	-590C/ T	смешанная mixed	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Jia XW, 2017 [72]
		-590C/ T, генотип TT genotype TT	европеоидная Caucasian	да yes	ХГП CGP	Jia XW, 2017 [72]
		-1099T/ G	смешанная mixed	нет no	ХГП CGP	Jia XW, 2017 [72]
		-33C/ T	смешанная mixed	да* yes*	АП AP	Jia XW, 2017 [72]
		-33C/ T	смешанная mixed	нет no	ХГП CGP	Jia XW, 2017 [72]
		rs2070874	китайская Chinese	нет no	ХГП CGP	Chen D, 2016 [73]
		rs2243248	китайская Chinese	да yes	ХГП CGP	Chen D, 2016 [73]
IL4R	Рецептор интерлейкина-4 Interleukin-4 receptor	Q551R, аллель R allele R	европеоидная Caucasian	да yes	ХГП CGP	Jia XW, 2017 [72]
IL4Rα	Рецептор интерлейкина-4α Interleukin-4α receptor (IL-4Rα)	rs1801275, аллель G allele G	европеоидная (с ревматоидным артритом) Caucasian (with rheumatoid arthritis)	да yes	ХГП CGP	Schulz S, 2019 [48]
IL6	Интерлейкин-6 Interleukin-6 (IL-6)	-174G/ C	бразильская Brazilian	да* yes*	ХГП CGP	Zhao B, 2018 [74]
		-174, аллель G, генотип GG allele G, genotype GG	турецкая Turkish	да yes	АП AP	Toker H, 2017 [75]
		rs1800796, G/ G	азиатская, китайская Asian, Chinese	да yes	ХГП CGP	Zhao B, 2019 [76]
IL8	Интерлейкин-8 Interleukin-8 (IL-8)	rs1126579	бразильская, иранская Brazilian, Iranian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Ni XB, 2017 [77]
		rs2227307	бразильская, иранская Brazilian, Iranian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Ni XB, 2017 [77]
		rs2234671	бразильская, иранская Brazilian, Iranian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Ni XB, 2017 [77]
		A2767T	бразильская, иранская Brazilian, Iranian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Ni XB, 2017 [77]
		T11722T2	бразильская, иранская Brazilian, Iranian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Ni XB, 2017 [77]
		C1633T	бразильская, иранская Brazilian, Iranian	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Ni XB, 2017 [77]
		rs1126580 (G1440A)	бразильская, иранская Brazilian, Iranian	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Ni XB, 2017 [77]
		-251A/ T	азиатская, смешанная Asian, mixed	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Yang ZJ, 2016 [78]
		-251A/ T (rs4073), аллель T, генотип TT allele T, genotype TT	бразильская, смешанная Brazilian, mixed	да* yes*	АП, ХГП AP, CGP	Chen X, 2015 [79]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонтитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
IL8	Интерлейкин-8 Interleukin-8 (IL-8)	-251A/ T (rs4073), аллель C, генотипы TC/ CC allele C, genotypes TC/ CC	бразильская, смешанная Brazilian, mixed	да yes	ХГП CGP	Chen X, 2015 [79]
		-251A/ T, аллель T allele T	азиатская Asian	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Chen X, 2015 [79]
		A251T/ T-353A (rs4073)	бразильская, иранская Brazilian, Iranian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Ni XB, 2017 [77]
		A251T/ T-738A (rs4073)	бразильская, иранская Brazilian, Iranian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Ni XB, 2017 [77]
		781C/ T	иранская Iranian	да* yes*	ХГП CGP	Sajadi M, 2018 [80]
		C781T (rs2227306)	бразильская, иранская Brazilian, Iranian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Ni XB, 2017 [77]
		C785T (rs2230054)	бразильская, иранская Brazilian, Iranian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Ni XB, 2017 [77]
		-845T/ C (rs2227532)	бразильская, смешанная Brazilian, mixed	да yes	ХГП CGP	Chen X, 2015 [79]
		-845T/ C, аллель C allele C	иранская Iranian	да yes	ХГП CGP	Sajadi M, 2018 [80]
		T-845C (rs2227532)	бразильская, иранская Brazilian, Iranian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Ni XB, 2017 [77]
IL10	Интерлейкин-10 Interleukin-10 (IL-10)	rs1800872, аллель A, генотип AA/ CC allele A, genotype AA/ CC	европеоидная, азиатская Caucasian, Asian	да yes	ХГП CGP	Wang Z, 2019 [81]
		rs1800872, аллель A, генотип AA allele A, genotype AA	европеоидная, азиатская Caucasian, Asian	да yes	АП AP	Wang Z, 2019 [81]
		-592A>C	неазиатская non-Asian	да yes	АП AP	Wong HC, 2018 [82]
		-592C>A (rs1800872)	латиноамериканская South American	да** yes**	ХГП CGP	Zhang Z, 2019 [83]
		-592C>A (rs1800872)	азиатская Asian	нет no	ХГП CGP	Zhang Z, 2019 [83]
		-592(C/ A)	иранская Iranian	нет no	ХГП CGP	Emampanahi M, 2019 [84]
		-592C>A	бразильская (северо-восток Бразилии) Brazilian (North-Eastern Brazil)	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Silveira VR, 2016 [38]
		-592A/ C (rs1800872)	индийская Indian	да yes	ХГП CGP	Majumder P, 2019 [52]
		-597(C/ A)	китайская Chinese	нет no	ХГП CGP	Yuhui Z, 2017 [85]
		-819C>T (rs1800871)	латиноамериканская South American	да** yes**	ХГП CGP	Zhang Z, 2019 [83]
		-819C>T (rs1800871)	азиатская Asian	нет no	ХГП CGP	Zhang Z, 2019 [83]
		-819C>T	бразильская (северо-восток Бразилии) Brazilian (North-Eastern Brazil)	нет no	ХГП CGP	Silveira VR, 2016 [38]
		-819(C/ T)	иранская Iranian	нет no	ХГП CGP	Emampanahi M, 2019 [84]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
IL10	Интерлейкин-10 Interleukin-10 (IL-10)	-819C/ T (rs1800871)	индийская Indian	да yes	ХГП CGP	Majumder P, 2019 [52]
		rs1800871, генотипы СТ и ТТ genotypes CT and TT	латиноамериканская South American	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Yang SL, 2019 [86]
		rs1800871	азиатская, европеоидная Asian, Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Yang SL, 2019 [86]
		rs1800872	азиатская, европеоидная Asian, Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Yang SL, 2019 [86]
		rs1800872, генотипы СА + АА genotypes CA + AA	латиноамериканская South American	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Yang SL, 2019 [86]
		-1082A>G (rs1800896)	неазиатская non-Asian	да yes	ХГП CGP	Wong HC, 2018 [82]
		-1082A>G (rs1800896)	европеоидная, латиноамериканская Caucasian, South American	да*** yes***	ХГП CGP	Zhang Z, 2019 [83]
		-1082A>G (rs1800896)	азиатская Asian	нет no	ХГП CGP	Zhang Z, 2019 [83]
		-1082G/ A	бразильская Brazilian	нет no	ХГП CGP	Hannum R, 2015 [87]
		-1082G/ A (rs1800896), аллель G, генотип GG allele G, genotype GG	иранская Iranian	да*** yes***	ХГП CGP	Emampanahi M, 2019 [84]
		-1082A/ G	европеоидная Уральского региона Caucasian of the Ural region	нет no	ХГП CGP	Саркисян НГ, 2016 [32] / Sarkisyan NG, 2016 [32]
		rs1800896	латиноамериканская South American	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Yang SL, 2019 [86]
		-1087G>A	бразильская (северо-восток Бразилии) Brazilian (North-Eastern Brazil)	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Silveira VR, 2016 [38]
		rs61815643	немецкая, голландская, немецко-австрийская German, Dutch, German-Austrian	да yes	АП AP	Schaefer AS, 2013 [88]
		rs6667202	немецкая, голландская, немецко-австрийская German, Dutch, German-Austrian	да yes	АП AP	Schaefer AS, 2013 [88]
		-597, генотип АА genotype AA	турецкая Turkish	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Toker H, 2017 [75]
IL12B	Интерлейкин-12B Interleukin-12B (IL-12B)	1188A>C (rs3212227)	смешанная (преимущественно из южной части Бразилии) mixed (mainly from the Southern part of Brazil)	нет no	ХГП CGP	Tsuneto PY, 2019 [89]
IL13	Интерлейкин-13 Interleukin-13 (IL-13)	rs1800925	китайская Chinese	нет no	ХГП CGP	Chen D, 2016 [73]
		-1111C/ T (rs1800925)	индийская Indian	да yes	ХГП CGP	Majumder P, 2019 [52]
		-1112 C/ T	смешанная mixed	да yes	ХГП CGP	Zhang W, 2018 [90]
		-1112 C/ T	смешанная mixed	нет no	АП AP	Zhang W, 2018 [90]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонтизом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
IL16	Интерлейкин-16 Interleukin-16 (IL-16)	T-295C	иранская Iranian	нет no	ХГП CGP	Vahabi S, 2018 [71]
IL17	Интерлейкин-17 Interleukin-17 (IL-17)	A-7383G	иранская Iranian	нет no	ХГП CGP	Vahabi S, 2018 [71]
		A-197G	европеоидная Caucasian	да yes	ХГП CGP	Farmohammadi A, 2019 [91]
		-197A/ G, аллель A allele A	индийская Indian	да yes	локали- зованный АП, ХГП localized AP, CGP	Chaudhari HL, 2016 [92]
IL17A	Интерлейкин-17A Interleukin-17A (IL-17A)	-197A/ G (rs2275913)	смешанная, азиатская, европеоидная mixed, Asian, Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	da Silva FRP, 2017 [93]
		rs2275913, генотип AA genotype AA	европеоидная Caucasian	да yes	ХГП CGP	Zacarias JM, 2015 [94]
		rs2275913, аллель A allele A	европеоидная Caucasian	да yes	ХГП CGP	Zacarias JM, 2015 [94]
		rs2275913, аллель A, генотип AA allele A, genotype AA	южно-бразильская South-Brazilian	да yes	ХГП CGP	Zacarias JM, 2015 [94]
IL17F	Интерлейкин-17F Interleukin-17F (IL-17F)	T7488C	европеоидная, бразильская Caucasian, Brazilian	нет no	ХГП CGP	Zacarias JM, 2015 [94]
		-7488T/ C (rs763780)	смешанная, азиатская, европеоидная mixed, Asian, Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	da Silva FRP, 2017 [93]
IL18	Интерлейкин-18 Interleukin-18 (IL-18)	-137G/ C (rs187238)	смешанная (преимущественно из южной части Бразилии) mixed (mainly from the southern part of Brazil)	да yes	ХГП CGP	Tsuneto PY, 2019 [89]
		-137G/ C (rs187238)	японская Japanese	нет no	ВЗП IPD	Tanaka K, 2017 [95]
		-607 C/ A (rs1946518), генотип CC genotype CC	японская Japanese	да* yes*	ВЗП IPD	Tanaka K, 2017 [95]
		607A>C (rs1946518)	смешанная (преимущественно из южной части Бразилии) mixed (mainly from the southern part of Brazil)	нет no	ХГП CGP	Tsuneto PY, 2019 [89]
IL28B	Интерлейкин-28B Interleukin-28B (IL-28B)	rs8099917, аллель G allele G	иранская Iranian	да yes	ХГП CGP	Heidari Z, 2017 [96]
		rs12979860, аллель T allele T	иранская Iranian	да yes	ХГП CGP	Heidari Z, 2017 [96]
IRF5	Регуляторный фактор интерферона 5 Interferon regulatory factor 5	rs62481981	немецкая, голландская German, Dutch	да yes	АП AP	Schaefer AS, 2014 [97]
IRGM	Связанный с иммунитетом белок семейства М GTPаз Immunity-related GTPase family M protein	rs13361189 rs10065172 rs4958847 rs1000113 rs931058	немецкая German	нет no	ХГП CGP	Folwaczny M, 2018 [98]
		rs11747270, аллель G allele G	немецкая German	да yes	ХГП CGP	Folwaczny M, 2018 [98]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонтитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
LIN28	LIN28 гомолог A Lin-28 homolog A	rs3811463	южноиндийская South Indian	да yes	ХГП CGP	Venugopal P, 2017 [99]
LOC107984137	–	rs729876, аллель T allele T	европейская, немецкая, голландская, американская European, German, Dutch, American	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Munz M, 2019 [100]
LTA	α-лимфотоксин Lymphotoxin-alpha	-rs2857709 -rs2844484 -rs2229094 -rs2229092 -rs1041981	итальянская Italian	нет no	ХГП CGP	Zupin L, 2019 [101]
LTF	Лактоферрин Lactoferrin	T11A A/ G	афроамериканская African-American	да yes	АП AP	Jordan WJ, 2005 [102]
		T11A A/ G	европеоидная Caucasian	нет no	АП AP	Jordan WJ, 2005 [102]
		rs1126478, аллель G, генотип GG allele G, genotype GG	тайваньская Taiwanese	да yes	АП AP	Wu YM, 2009 [103]
		rs1126478	тайваньская Taiwanese	нет no	ХГП CGP	Wu YM, 2009 [103]
		rs1126477	итальянская (северо-восток Италии) Italian (North-Eastern Italy)	да yes	ХГП CGP	Zupin L, 2017 [30]
		rs1126478	итальянская/ Italian (северо-восток Италии/ North-Eastern Italy)	да yes	ХГП CGP	Zupin L, 2017 [30]
LRP5	Белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности Low-density lipoprotein receptor-related protein 5	rs682429	китайская Chinese	да yes	АП AP	Gao H, 2015 [104]
		rs312016	китайская Chinese	да yes	АП AP	Gao H, 2015 [104]
MBL кодон 54/ MBL codon 54	Маннозосвязывающий лектин Mannose binding lectin	rs1800450	европеоидная, азиатская Caucasian, Asian	нет no	ХГП CGP	Han MX, 2015 [17]
		rs1800450, аллель B allele B	европеоидная, азиатская Caucasian, Asian	да yes	ХГП CGP	Han MX, 2015 [17]
MCP1	Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 Monocyte chemoattractant protein-1	-2518A/ G	китайская Chinese	да yes	АП AP	Chang CW, 2018 [105]
		-2518	китайская Chinese	нет no	ХГП CGP	Chang CW, 2018 [105]
MEFV	Пирин pyrin (marennostin)	2080A>G	турецкая (с семейной средиземноморской лихорадкой) Turkish (with familial Mediterranean fever)	да yes	ХГП CGP	Sezer U, 2016 [106]
MIR125A	МикроРНК 125a MicroRNA 125a	rs41275794	южноиндийская South Indian	да yes	ХГП CGP	Venugopal P, 2017 [99]
		rs12976445	южноиндийская South Indian	да yes	ХГП CGP	Venugopal P, 2017 [99]
		rs10404453	южноиндийская South Indian	да yes	ХГП CGP	Venugopal P, 2017 [99]
MIR146A	МикроРНК 146a MicroRNA 146a	rs2910164 (G>C)	индийская Indian	нет no	ХГП CGP	Venugopal P, 2017 [107]
		rs57095329 (A>G)	индийская Indian	нет no	ХГП CGP	Venugopal P, 2017 [107]
		rs73318382 (A>C)	индийская Indian	нет no	ХГП CGP	Venugopal P, 2017 [107]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
MIR196a2	МикроРНК 196a2 MicroRNA 196a	rs11614913 (C>T)	индийская Indian	да* yes*	ХГП CGP	Venugopal P, 2017 [107]
MIR499a	МикроРНК 499a MicroRNA 499a	rs3746444	южноиндийская South Indian	да yes	ХГП CGP	Venugopal P, 2017 [99]
MMP1	Матриксная металло- протеиназа 1 Matrix metallo- proteinase 1	-1607 1G/ 2G	европеоидная Caucasian	нет no	ХГП CGP	Li W, 2016 [108]
		-519A/ G	европеоидная Caucasian	нет no	ХГП CGP	Li W, 2016 [108]
		-422A/ T	европеоидная Caucasian	нет no	ХГП CGP	Li W, 2016 [108]
		-1607 1G/ 2G	азиатская Asian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Li W, 2016 [108]
		-519A/ G	азиатская Asian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Li W, 2016 [108]
		-422A/ T	азиатская Asian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Li W, 2016 [108]
MMP1 + MMP7	Матриксная металло- протеиназа 1+ Матриксная металло- протеиназа 7 Matrix metallo- proteinase 1+ Matrix metallo- proteinase 7	(-519A-G) + (-181A-G)	индийская Indian	да yes	ХГП CGP	Majumder P, 2019 [109]
MMP2	Матриксная металло- протеиназа 2 Matrix metallo- proteinase 2	-1575G/ A -1306C/ T -790T/ G -735C/ T	европеоидная, азиатская Caucasian, Asian	нет no	ХГП CGP	Li W, 2016 [108]
		-1575G/ A -1306C/ T -790T/ G -735C/ T	европеоидная Caucasian	нет no	АП AP	Li W, 2016 [108]
		-753C/ T	европеоидная, азиатская Caucasian, Asian	нет no	ХГП/ CGP	Weng H, 2016 [110]
MMP3	Матриксная металло- протеиназа 3 Matrix metallo- proteinase 3	rs520540 rs639752 rs679620	финская Finnish	да yes	началь- ный АП begin- ning AP	Heikkinen AM, 2017 [111]
		-1171 5A/ 6A	азиатская Asian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Li W, 2016 [108]
		-1171 5A/ 6A	европеоидная, азиатская, смешанная Caucasian, Asian, mixed	да** yes**	ХГП CGP	Weng H, 2016 [110]
		-1171 5A-6A	индийская Indian	да* yes*	ХГП CGP	Majumder P, 2019 [109]
MMP8	Матриксная металло- протеиназа 8 Matrix metallo- proteinase 8	-799C/ T	европеоидная, азиатская Caucasian, Asian	да** yes**	ХГП CGP	Weng H, 2016 [110]
		-799C-T, аллель T allele T	индийская Indian	да yes	ХГП CGP	Majumder P, 2019 [109]
		-799C/ T	азиатская Asian	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Li W, 2016 [108]
		-799C/ T	европеоидная Caucasian	да yes	АП AP	Li W, 2016 [108]
		-799C/ T	европеоидная Caucasian	нет no	ХГП CGP	Li W, 2016 [108]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонтитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
MMP8	Матриксная металло- протеиназа 8 Matrix metallo- proteinase 8	17G-C	индийская Indian	да* yes*	ХГП CGP	Majumder P, 2019 [109]
		17C/ G	европеидная Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Li W, 2016 [108]
		-381A/ G	европеидная Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Li W, 2016 [108]
MMP9	Матриксная металло- протеиназа 9 Matrix metallo- proteinase 9	-753 C/ T	европеидная, азиатская, смешанная Caucasian, Asian, mixed	да* yes*	ХГП CGP	Weng H, 2016 [110]
		1562C/ T, генотип CT genotype CT	китайская Chinese	да yes	ХГП CGP	Ma T, 2017 [112]
		1562C>T (rs3918242)	смешанная (преимущественно из южной части Бразилии) mixed (mainly from South Brazil)	нет no	ХГП CGP	Tsuneto PY, 2019 [89]
		-1562C/ T	европеидная Caucasian	нет no	ХГП CGP	Li W, 2016 [108]
		279R/ Q	европеидная Caucasian	нет no	ХГП CGP	Li W, 2016 [108]
		-1562C/ T	европеидная, азиатская Caucasian, Asian	нет no	АП AP	Li W, 2016 [108]
		279R/ Q	европеидная, азиатская Caucasian, Asian	нет no	АП AP	Li W, 2016 [108]
MMP12	Матриксная металло- протеиназа 12 Matrix metallo- proteinase 12	-357 Asn/ Ser	европеидная Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Li W, 2016 [108]
		-82A-G	индийская Indian	да yes	ХГП CGP	Majumder P, 2019 [109]
MMP13	Матриксная металло- протеиназа 13 Matrix metallo- proteinase 13	-77A/ G, генотипы GG GT genotypes GG GT	индийская Indian	да yes	ХГП CGP	Prasanna JS, 2018 [113]
		11A/ 12A	индийская Indian	нет no	ХГП CGP	Prasanna JS, 2018 [113]
		-77A/ G, 11A/ 12A	европеидная Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Li W, 2016 [108]
SOD2	SOD2 (MnSOD) митохондриальная супероксид- дисмутаза 2 Mitochondrial super- oxide dismutase 2	Val-9Ala	иранская Iranian	да yes	АП AP	Kazemi E, 2015 [114]
MTND1P5	MT-ND1	rs16870060, аллель G allele G	европейская, немецкая, голландская, американская European, German, Dutch, American	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Munz M, 2019 [100]
NIN (SCKL7)	Ninein	rs12883458	китайская Chinese	да yes	ХГП CGP	Tong H, 2019 [115]
NLRC5	NOD-подобный рецептор C5 NOD-like receptor C5	rs289723, генотип AA genotype AA	итальянская Italian	да yes	ХГП CGP	Zupin L, 2017 [116]
NLRP3	Криопирин Cryopyrin	rs4612666	колумбийская Columbian	нет no	ХГП CGP	Isaza-Guzmán DM, 2016 [67]
NOD2	NOD2	328G>A	японская Japanese	да yes	АП AP	Sudo T, 2017 [117]
		931C>T	японская Japanese	да yes	АП AP	Sudo T, 2017 [117]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонтитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
NOS2	Индукцибельная синтаза оксида азота NOS2	-1026A>C (rs2779249)	бразильская (юго-восток Бразилии) Brazilian (South-Eastern Brazil)	нет no	ХГП CGP	Scarel-Caminaga RM, 2017 [118]
		2087A>G (2297518)		нет no	ХГП CGP	
		2087GG		да* yes*	ХГП CGP	
NOS3	Эндотелиальная синтаза оксида азота NOS3	rs2070744, генотип СТ genotype CT	европеоидная, польская Caucasian, Polish	да yes	ХГП CGP	Mazurek-Mochol M, 2018 [119]
P2RX7	P2X-пуриноцептор 7 P2X purinoceptor 7	rs1718119, аллель А allele A	афроамериканская African-American	да yes	локализованный АП localized AP	Harris TH, 2020 [120]
PAI-1	PAI-1	CG и CC CG and CC	североиндийская North Indian	да yes	ХГП CGP	Debnath P, 2019 [121]
PLG	Плазминоген Plasminogen	rs4252120	немецкая, голландская (с ИБС) German, Dutch (with coronary artery disease)	да yes	АП AP	Schaefer AS, 2015 [122]
		rs4252120	немецкая, американская German, American	нет no	ХГП CGP	Munz M, 2017 [123]
PPARG	Рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором γ Peroxisome proliferator-activated receptor γ	Pro12Ala	японская (женщины) Japanese (women)	нет no	ХГП CGP	Wang Y, 2016 [124]
PRDM1	PR domain zinc finger protein 1	rs6923419	немецкая, голландская German, Dutch	да yes	АП AP	Schaefer AS, 2014 [97]
PTH1R	Рецептор паратиреоидного гормона 1 Parathyroid hormone 1 receptor	c.48-360AAAG	русская Russian	нет no	АП AP	Зиновьева АИ, 2011 [12] / Zinovieva AI, 2011 [12]
RAGE	Рецептор продуктов конечного гликирования Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)	Gly82Ser	тайваньская Taiwanese	да yes	ХГП CGP	Wu TL, 2015 [125]
SIGLEC5	Ig-подобный лектин 5, связывающий сиаловую кислоту Sialic acid-binding Ig-like lectin 5	rs4284742	китайская Chinese	да yes	ХГП CGP	Tong H, 2019 [115]
		rs4284742	немецкая, голландская, турецкая German, Dutch, Turkish	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Munz M, 2017 [29]
SLC23A1	SLC23 member 1	rs6596473	немецкая German	да yes	АП AP	de Jong TM, 2014 [126]
TGFB1	Трансформирующий фактор роста β TGF- β 1 (TGF- β 1)	-509C/T (rs1800469), аллель Т allele T	азиатская Asian	да* yes*	ХГП CGP	Huang J, 2015 [127]
		869T/C (rs1800470)	смешанная mixed	нет no	ХГП CGP	Huang J, 2015 [127]
		915G/C (rs1800471), генотип CC genotype CC	европеоидная Caucasian	да yes	ХГП CGP	Huang J, 2015 [127]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
TGFBRAP1	TGF-β рецептор-ассоциированный белок 1 Transforming growth factor beta receptor associated protein 1	rs2679895	немецкая (с ИБС) German (with coronary artery disease)	да yes	АП AP	Schaefer AS, 2015 [122]
TLR2	Толл-подобный рецептор 2 Toll-like receptor 2	2408G/ A (rs5743708)	европеоидная, африканская Caucasian, African	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Han MX, 2015 [17]
		Arg753Gln	европеоидная Уральского региона Caucasian of the Ural region	да yes	ХГП CGP	Саркисян НГ, 2016 [32] / Sarkisyan NG, 2016 [32]
		Arg677Trp	европеоидная уральского региона Caucasian of the Ural region	да yes	ХГП CGP	Саркисян НГ, 2016 [32] / Sarkisyan NG, 2016 [32]
TLR4	Толл-подобный рецептор 4 (CD284) Toll-like receptor 4	896A/ G (rs4986790)	европеоидная Caucasian	нет no	ХГП CGP	Han MX, 2015 [17]
		896A/ G (rs4986790)	европеоидная, африканская Caucasian, African	да yes	АП AP	Han MX, 2015 [17]
		896A/ G (rs4986790), аллель G, генотип GA allele G, genotype GA	европеоидная Caucasian	да yes	ХГП CGP	Han MX, 2015 [17]
		1196C/ T (rs4986791)	европеоидная Caucasian	да yes	ХГП CGP	Han MX, 2015 [17]
		1196C/ T (rs4986791)	европеоидная Caucasian	нет no	АП AP	Han MX, 2015 [17]
		Asp299Gly (rs4986790)	американская, смешанная (с ревматоидным артритом и остеоартритом) American, mixed (with rheumatoid arthritis and osteoarthritis)	да* yes*	ХГП CGP	Sellers RM, 2016 [128]
		Asp299Gly	европеоидная Caucasian	да yes	ХГП CGP	Chrzęszczczyk D, 2015 [129]
		Thr399Ile	европеоидная Caucasian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Chrzęszczczyk D, 2015 [129]
		rs7873784 C>G	азиатская Asian	да yes	ХГП CGP	Jin SH, 2016 [130]
TNF	Фактор некроза опухоли α Tumor necrosis factor α	-238G >A (rs361525)	восточноиндийская East Indian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Majumder P, 2018 [131]
		rs361525, аллель G allele G	европеоидная (с ревматоидным артритом) Caucasian (with rheumatoid arthritis)	да yes	ХГП CGP	Schulz S, 2019 [48]
		-308G/ A (rs1800629)	восточноиндийская East Indian	да yes	АП, ХГП AP, CGP	Majumder P, 2018 [131]
		-308, аллель 2 allele 2	турецкая Turkish	да yes	АП AP	Özer Yücel Ö, 2015 [132]
		G-308A	азиатская, европеоидная Asian, Caucasian	да**** yes****	АП AP	Wei XM, 2016 [133]
		G-308A	бразильская, чилийская Brazilian, Chilean	нет no	АП AP	Wei XM, 2016 [133]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонтитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
TNF	Фактор некроза опухоли α Tumor necrosis factor α	-308G/ A	европеоидная Уральского региона Caucasian of the Ural region	нет no	ХГП CGP	Саркисян НГ, 2016 [32] / Sarkisyan NG, 2016 [32]
		-857C/ T (rs1799724)	восточноиндийская East Indian	да yes	ХГП CGP	Majumder P, 2018 [131]
		-863C>A (rs1800630)	восточноиндийская East Indian	нет no	АП, ХГП AP, CGP	Majumder P, 2018 [131]
		-863C/ A (rs1800630)	южноиндийская South Indian	нет no	ХГП CGP	Lavu V, 2016 [43]
		-1031T/ C (rs1799964)	восточноиндийская East Indian	да yes	ХГП CGP	Majumder P, 2018 [131]
		-1031T/ C	иранская Iranian	нет no	АП AP	Darvishi E, 2016 [134]
		-1031T/ C (rs1799964)	южноиндийская South Indian	нет no	ХГП CGP	Lavu V, 2016 [43]
VCAM-1	VCAM-1 (CD106)	rs1041163	китайская Chinese	да yes	ХГП CGP	Wang L, 2016 [47]
VDBP	Белок, связыва- ющий витамин Д Vitamin D-binding protein	rs4588	иранская Iranian	нет no	ХГП CGP	Nazemisalman B, 2019 [135]
		rs7041	иранская Iranian	нет no	ХГП CGP	Nazemisalman B, 2019 [135]
VDR	Рецептор витамина Д Vitamin D receptor	ApaI-полиморфизм, гетерозиготы polymorphism, heterozygotes (a/ A)	украинская Ukrainian	да yes	ХГП CGP	Fomenko IG, 2019 [136]
		ApaI	тайская Thai	нет no	ХГП CGP	Chantarangsu S, 2016 [137]
		ApaI C/ T (rs731236)	ливийская Libyan	да yes	ХГП CGP	El Jilani MM, 2015 [138]
		ApaI (rs7975232)	иранская Iranian	нет no	ХГП CGP	Nazemisalman B, 2019 [135]
		ApaI G/ T (rs7975232)	ливийская Libyan	нет no	ХГП CGP	El Jilani MM, 2015 [138]
		FokI CC and TC (rs2228570)	западнорумынская Western Romanian	да yes	ХГП CGP	Marian D, 2019 [139]
		FokI (rs2228570)	северобразильская (с сахарным диабетом) North Brazilian (with diabetes mellitus)	нет no	ХГП CGP	Pinho RCM, 2019 [140]
		rs2228570	китайская Chinese	нет no	ХГП CGP	Wang X, 2015 [141]
		rs2228570	финская Finnish	да yes	АП AP	Heikkinen AM, 2017 [111]
		FokI (rs10735810)	индийская Indian	нет no	ХГП CGP	Murthykumar K, 2019 [142]
		FokI CC + CT	тайская Thai	да yes	ХГП CGP	Chantarangsu S, 2016 [137]
		FokI A/ G (rs2228570)	ливийская Libyan	нет no	ХГП CGP	El Jilani MM, 2015 [138]
		BsmI AG (rs1544410)	западнорумынская West Romanian	да yes	ХГП CGP	Marian D, 2019 [139]

Продолжение / Continuation



Ген Gene	Продукт гена Gene product	SNP	Популяция Population	Наличие ассоциации с пародонтитом The association with periodontitis	Диагноз Diagnosis	Авторы и год публикации Authors and year of publication
VDR	Рецептор витамина D Vitamin D receptor	BsmI	тайская Thai	нет no	ХГП CGP	Chantarangsu S, 2016 [137]
		BsmI	южнокитайская Chinese	да yes	ХГП CGP	Cai T, 2017 [143]
		BsmI A/ G (rs1544410)	ливийская Libyan	нет no	ХГП CGP	El Jilani MM, 2015 [138]
		rs4516035 (GATA), аллель C, генотип CC allele C, genotype CC	северобразильская (с сахарным диабетом) North Brazilian (with diabetes mellitus)	да* yes*	ХГП CGP	Pinho RCM, 2019 [140]
		CDX2 (rs47908762)	северобразильская (с сахарным диабетом) North Brazilian (with diabetes mellitus)	нет no	ХГП CGP	Pinho RCM, 2019 [140]
		TaqI	китайская Chinese	нет no	ХГП CGP	Ji XW, 2016 [144]
		TaqI	этническая тамильская Tamil ethnicity	нет no	ХГП CGP	Ratheesh V, 2018 [145]
		TaqI	тайская Thai	нет no	ХГП CGP	Chantarangsu S, 2016 [137]
		Taq1 (rs731236)	иранская Iranian	нет no	ХГП CGP	Nazemismalman B, 2019 [135]

(*) – защитный генотип / (*) – protective genotype;

(**) – повышенный риск развития пародонтита / (**) – increased risk of periodontitis;

(***) – сниженный риск развития пародонтита / (***) – reduced risk of periodontitis;

(****) – слабая корреляция с пародонтитом / (****) – weak correlation with periodontitis;

АП – агрессивный пародонтит / AP – aggressive periodontitis;

ХГП – хронический генерализованный пародонтит / CGP – chronic generalized periodontitis;

ВЗП – воспалительные заболевания пародонта / IPD – inflammatory periodontal diseases;

ИБС – ишемическая болезнь сердца / CAD – coronary artery disease

этиологическими заболеваниями, такими как пародонтит, часто не напрямую с ними связаны и не являются определяющим фактором в проявлении клинических признаков в большинстве случаев. Они в значительной мере отражают лишь риск развития болезни [7, 8]. Важно понимать, что аллели, ассоциированные с заболеванием, также найдены у здоровых людей (но реже, чем у больных), а некоторые пациенты с болезнью не имеют аллеля, связанного с заболеванием. Кроме того, стоит отметить, что многофакторные заболевания появляются не из-за дефекта одного гена, в их этиологии участвуют генетические варианты сразу нескольких локусов хромосом, что ведет к их сочетанному влиянию.

Таким образом, наличие связанного с заболеванием аллеля у индивидуума не является абсолютным диагностическим признаком для развития заболевания, а знание о присутствии одной аллели у индивидуума, связанной с заболеванием, не является достаточной информацией для постановки клинического диагноза. Корреляция между генетическим полиморфизмом и клиническими проявлениями болезни, как правило, гораздо слабее, чем между хромосомными мутациями и болезнью (фенотипом) [7]. Тем не менее, измененные функции белков в различных струк-

турных и иммунных путях показывают, что даже точечные генетические изменения различных генов при определенных условиях могут влиять на клеточные реакции, повышая тем самым восприимчивость организма к негативному воздействию окружающих факторов, что ведет к появлению патологических изменений в тканях пародонта. При этом экспрессия генов в различных тканях может варьироваться [7]. При изменении нуклеотида в последовательности ДНК продукт (белок), кодируемый геном, либо остается прежним, либо меняется его структура (за счет изменения аминокислоты) и функция, либо меняется продукция данного белка, что также отражается на течении биологических процессов. Если функции белка изменены в биологическом процессе, например при воспалительном ответе на конкретный микробный агент, определенные полиморфизмы могут увеличивать или уменьшать риск прогрессирования болезни для человека [10].

Важно иметь информацию о частоте аллелей в тестируемой популяции, а также иметь возможность количественно оценить величину эффекта ассоциированного с заболеванием аллеля на патологические процессы, то есть во сколько раз присутствие данного SNP повышает риск развития заболевания.

Измерение чувствительности и специфичности аллеля важно для расчета вероятности развития заболевания. Для этого применяют популяционный подход обнаружения ассоциированного с болезнью аллеля, основанный на стандартной схеме «случай-контроль» [7]. При этом частоты аллелей изучаемых SNP сравниваются между группой пациентов с фенотипическими проявлениями заболевания и группой контроля (клинически здоровыми людьми или отдельными лицами, случайно выбранными из населения). Частоты полиморфизмов генов-кандидатов, чьи белковые продукты играют важную роль в иммунной реакции, могут быть сопоставлены между исследуемой и контрольной группами. Значимые различия в частоте конкретных полиморфизмов между этими двумя группами свидетельствуют о том, что ген-кандидат имеет значение в определении предрасположенности к болезни [7]. Если связь аллеля с заболеванием найдена, то возможны несколько интерпретаций полученного результата [10]:

1. Ассоциированный аллель является или, наоборот, не является болезнью-предрасполагающим аллелем.
2. Ассоциированный аллель находится в неравновесном сцеплении с фактическим локусом, предрасполагающим к болезни.
3. Ассоциация обусловлена особенностями выборки, обусловленной делением по расе, этнической принадлежности, полу и т.д.
4. Ассоциация является артефактом (возможно, статистическим).

Таким образом, описанный популяционный метод может помочь выявить патогенез заболеваний, выявить причинно-следственные связи и, в конечном итоге, выявить лиц, наиболее подверженных риску заболевания.

Изученные гены предрасположенности к пародонтиту

Гены-кандидаты и соответствующие им белки, для которых были исследованы генные полиморфизмы, как предполагаемые факторы риска для агрессивного и хронического генерализованного пародонтита, представлены в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день существует около 307 «пародонтит связанных» генов человека [146]. Тем не менее, ни один из них не оказался существенным диагностическим или прогностическим маркером для выявления пациентов, которые подвергаются риску появления тяжелых форм пародонтита [7]. Это происходит потому, что, во-первых, как уже было сказано выше, важное значение для исследования генов, ассоциированных с болезнью, имеет тот факт, является ли заболевание моногенным или мультифакториальным. Гораздо сложнее выявить и строго продемонстрировать этиологическую роль конкретных генов в мультифакториаль-

ных нозологиях. В отличие от моногенных заболеваний, которые могут быть вызваны одной мутацией, суммарный эффект множественных генов является определяющим в восприимчивости к болезни в таких комплексных заболеваниях, как хронический пародонтит [7]. Во-вторых, при поиске генов предрасположенности может оказаться, что на риск развития пародонтита одномоментно оказывает влияние большое количество SNP, обнаружение и изучение каждого из которых займет немало времени. Стоит учитывать, что в ходе исследования также могут быть получены ложноположительные результаты, поэтому для обнаружения значимой связи генов с болезнью популяционные исследования желательно проводить на больших выборках не менее 1000 человек. В-третьих, сложности возникают из-за высокой этнической неоднородности изучаемой популяции. И, наконец, исследователи нередко сталкиваются с проблемой отсутствия четких критериев дифференциации нозологических форм ВЗП при постановке диагноза вследствие проведения нестандартизованных научных исследований.

Кроме того, большая часть генетических исследований была сосредоточена на изучении полиморфизмов генов белков, которые участвуют в клеточном и гуморальном иммунитете или метаболизме, таких как цитокины, рецепторы распознавания антигена, рецепторы клеточной поверхности, ферменты и прочее. Однако стоит учитывать, что цитокины участвуют не только в воспалительных реакциях полости рта, а имеют много других функций в организме, участвуют в системных реакциях. Так, например, цитокины ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-8 не только играют центральную роль в регуляции иммунных и воспалительных реакций организма на инфекции, но и опосредуют межклеточные взаимодействия при кроветворении, участвуют в межсистемных коммуникациях. ИЛ-1 и ФНО- α опосредуют общие гематологические сдвиги, характерные для ответа макроорганизма на инфекцию (лихорадка, уменьшение массы тела, синтез острофазных белков, увеличение проницаемости сосудов). ИЛ-1 обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем. В свою очередь ИЛ-8 стимулирует ангиогенез, а ИЛ-10 угнетает продукцию провоспалительных цитокинов. Поскольку их роль в качестве цитокинов и регуляторов воспаления является настолько многогранной, то любое изменение биологического баланса между агонистическими и антагонистическими сигналами может вызвать заболевание. Поэтому логично, что мутации в генах этих цитокинов, скорее всего, будут приводить к развитию системных заболеваний, и их проявления не ограничатся только полостью рта. В связи с этим мы предполагаем, что нужно изучать мутации в генах белков первой линии защиты эпителия полости рта. Это позволит выявить наличие дефектов в белках первой линии защиты и понять, почему прорывается этот барьер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы вступаем в эру персонифицированной медицины и несмотря на все имеющиеся трудности поиск генетических маркеров является актуальным. Генетические исследования могут привести к пониманию факторов, опосредующих иммунный ответ, что может объяснить, почему этот ответ часто заметно отличается у людей со схожим экологическим фоном и сопоставимыми привычками образа жизни. На фундаментальном уровне персонифицированная медицина может быть определена как принятие решения о методе лечения заболевания человека, основанное на вероятностях событий, данных взаимодействия между генетическими, клиническими особенностями и факторами окружающей среды, затрагивающими конкретного человека [146]. Применений знаний о генетическом профиле человека в стоматологии позволит повысить качество оказания медицинской помощи, проведения

профилактических мероприятий, инновационной диагностики и терапии, сделает возможным идентификацию пресимптоматической предрасположенности к болезни, а также позволит создать новые биоматериалы для восстановления структур полости рта и зубов [9]. В случаях, когда существует высокая генетическая вероятность заболевания, могут быть приняты интенсивные меры профилактики до развития типичной болезни, направленные на устранение факторов окружающей среды, вызывающих болезнь [5]. Для того чтобы применить эти потенциальные новые знания о роли генов для улучшения лечения и профилактики заболеваний пародонта, мы должны не только уметь идентифицировать генетические детерминанты, но и знать, как безопасно контролировать или модулировать реакцию хозяина, вызывая желаемый иммунный ответ, или даже блокировать прогрессирование заболевания за счет отключения факторов, активирующих резорбцию кости [7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. World Health Organization. Regional office for Europe. Data and statistics. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/oral-health/data-and-statistics>
2. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*. 2017;11(2):72-80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426403/>
3. Кузьмина ЭМ. Стоматологическая заболеваемость населения России / Кузьмина ЭМ, Янушевич ОО, Кузьмина ИИ. – М.: Авторский тираж, 2019. – 304 с.
Kuzmina EM. Dental morbidity of the population of Russia / Kuzmina EM, Yanushevich OO, Kuzmina IN. – М.: Author's edition, 2019. – 304 p.
4. Holt SC, Ebersole JL. Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia: the «red complex», a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontology 2000*. 2005;38(1):72-122. doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00113.x.
5. Bali D, Pandit N, Kathuria R, Bali A. Genetics and Aggressive Periodontal Disease: An Update Review. *Journal of Oral Health and Community Dentistry*. 2012;6(2):97-101. doi: 10.5005/johcd-6-2-97
6. Indriolo A, Greco S, Ravelli P, Fagioli S. What can we learn about biofilm/host interactions from the study of inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;38:36-43. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01680.x.
7. Taba MJ, Souza SLS de, Mariguela VC. Periodontal disease: a genetic perspective. *Brazilian Oral Research*. 2012;26(1):32-38. doi: 10.1590/s1806-83242012000700006
8. Toy VE, Uslu MO. Do genetic polymorphisms affect susceptibility to periodontal disease? A literature review. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019;22(4):445-453. doi: 10.4103/njcp.njcp_462_18.
9. Gupta K.K., P. Tondon SK. Role of human genes on the periodontium. *E-Journal of Dentistry*. 2012; 2(3): 187-192. Available from: <https://www.oalib.com/paper/2778198#.YT-XOk5R1PZ>
10. Kinane D, Hart T. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the american association of oral biologists*. 2003;14:430-449. doi: 10.1177/154411130301400605
11. Borilova Linhartova P, Bartova J, Poskerova H, Machal J, Vokurka J, Fassmann A, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms in relation to chronic periodontitis, periodontopathic bacteria, and lipid levels. *Archives of Oral Biology*. 2015;60(3):456-462. doi:10.1016/j.archoralbio.2014.10.003
12. Зиновьева АИ, Атрушкевич ВГ, Поляков АВ, Щагина ОА. Генетические параллели в мультифакторных моделях пародонтита с агрессивным течением и остеопороза. *Российская стоматология*. 2011;4(6):34-40. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2011/6/032072-6406201168>
13. Zinovieva AI, Atrushkevich VG, Polyakov AB, Shchagina OA. Genetic parallels in multifactorial models of aggressive periodontitis and osteoporosis. *Russian dentistry*. 2011;4(6):34-40. Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2011/6/032072-6406201168>
14. Kang SW, Kim SK, Chung JH, Ban JY. Assessment of CASP gene polymorphisms in periodontal disease. *Genetics and Molecular Research: GMR*. 2015;14(4):18069-18077. doi:10.4238/2015.December.22.33
15. Cavalla F, Biguetti CC, Dionisio TJ, Azevedo MCS, Martins WJ, Santos CF, et al. CCR5Δ32 (rs333) polymor-

phism is associated with decreased risk of chronic and aggressive periodontitis: A case-control analysis based in disease resistance and susceptibility phenotypes. *Cytokine*. 2018;103:142-149.

doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.022

15. Chen C, Fan X, Yu S, Liu P, Pan Y, Lin L, et al. Association between periodontitis and gene polymorphisms of HBD-1 and CD14: a meta-analysis. *Archives of Oral Biology*. 2019;104:141-149.

doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.05.029

16. Ishaan D, Parthasarathy H, Ponnaiyan D, Tade-palli A. The CD14 rs2569190 TT genotype is associated with chronic periodontitis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2017;21(9):560-564.

doi: 10.1089/gtmb.2017.0029

17. Han M xuan, Ding C, Kyung HM. Genetic polymorphisms in pattern recognition receptors and risk of periodontitis: Evidence based on 12,793 subjects. *Human Immunology*. 2015;76(7):496-504.

doi: 10.1016/j.humimm.2015.06.006

18. Mangalarapu M, Vinukonda S, Komaravalli P, Nagula P, Koduganti R, Korripally P, et al. Association of CDKN2BAS gene polymorphism with periodontitis and coronary artery disease from South Indian population. *Gene*. 2019;710.

doi: 10.1016/j.gene.2019.06.002

19. Schulz S, Seitter L, Werdan K, Hofmann B, Schaller HG, Schlitt A, et al. Single nucleotide polymorphisms in long noncoding RNA, ANRIL, are not associated with severe periodontitis but with adverse cardiovascular events among patients with cardiovascular disease. *Journal of Periodontal Research*. 2018;53(5):714-720.

doi: 10.1111/jre.12555

20. Зорина ОА, Борискина ОА. Взаимосвязь полиморфизма генов некоторых коллагенов с развитием заболеваний пародонта. *The Scientific & Educational Bulletin «Health & Educational Millennium»*. 2012;14(5):1-3. Режим доступа:

<https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-polimorfizma-genov-nekotoryh-kollagenov-s-razvitiem-zabolevaniy-parodonta>

Zorina OA, Boriskina OA. The relationship of gene polymorphism of some collagens with the development of periodontal diseases. *The Scientific & Educational Bulletin „Health & Educational Millennium”*. 2012;14(5):1-3. Available from:

<https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-polimorfizma-genov-nekotoryh-kollagenov-s-razvitiem-zabolevaniy-parodonta>

21. Zhang ZS. Association between COX2 -765G/C polymorphism and periodontitis in Chinese population: a meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):32.

doi: 10.1186/s12903-018-0483-9

22. Jiang L, Weng H, Chen MY, Zhang C, Zeng XT. Association between cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and risk of periodontitis: a meta-analysis involving 5653 individuals. *Molecular Biology Reports*. 2014;41(7):4795-4801.

doi: 10.1007/s11033-014-3350-z

23. Prakash G, Umar M, Ajay S, Bali D, Upadhyay R, Gupta KK, et al. COX-2 gene polymorphisms and risk of chronic periodontitis: a case-control study and meta-analysis. *Oral Diseases*. 2015;21(1):38-45.

doi: 10.1111/odi.12203

24. Selvaraj SM, Christina JJ, Gurumoorthy S, Jayaraman BG, Vellaichamy A. Association of - 757T > C polymorphism of C-reactive protein gene with chronic periodontitis of South Indian population. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society*. 2019;68(5):347-349.

doi: 10.1007/s00011-019-01230-2

25. He F, Zhou Y, Wang X, Li L, Geng Y, Wang Z, et al. Functional Polymorphisms of CTLA4 associated with aggressive periodontitis in the Chinese Han Population. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*. 2018;50(3):1178-1185.

doi: 10.1159/000494544

26. Grdović N, Rajić J, Petrović SM, Dinić S, Uskoković A, Mihailović M, et al. Association of CXCL12 gene promoter methylation with periodontitis in patients with diabetes mellitus type 2. *Archives of Oral Biology*. 2016;72:124-133.

doi:10.1016/j.archoralbio.2016.08.025

27. Kavrikova D, Borilova Linhartova P, Lucanova S, Poskerova H, Fassmann A, Izakovicova Holla L. Chemokine Receptor 2 (CXCR2) Gene Variants and Their Association with Periodontal Bacteria in Patients with Chronic Periodontitis. *Mediators of Inflammation*. 2019;2019:2061868.

doi:10.1155/2019/2061868

28. Teumer A, Holtfreter B, Völker U, Petersmann A, Nauck M, Biffar R, et al. Genome-wide association study of chronic periodontitis in a general German population. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40(11):977-985.

doi: 10.1111/jcpe.12154

29. Munz M, Willenborg C, Richter GM, Jockel-Schneider Y, Graetz C, Staufenberg I, et al. A genome-wide association study identifies nucleotide variants at SIGLEC5 and DEFA1A3 as risk loci for periodontitis. *Human Molecular Genetics*. 2017;26(13):2577-2588.

doi:10.1093/hmg/ddx151

30. Zupin L, Robino A, Navarra CO, Pirastu N, Di Lenarda R, Gasparini P, et al. LTF and DEFB1 polymorphisms are associated with susceptibility toward chronic periodontitis development. *Oral Diseases*. 2017;23(7):1001-1008.

doi:10.1111/odi.12689

31. Soraia Aguiar de Melo Dias R, Carlos Mourão Pinho R, Almeida FR de, Alfredo Farias Bandeira F, Celerino da Silva R, Crovella S, et al. Evaluation of DEFB1 polymorphisms in individuals with chronic periodontitis and diabetes mellitus type 2 in a population of north-eastern Brazil. *Special Care in Dentistry: Official Publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. 2018;38(4):227-233.

doi: 10.1111/scd.12296

32. Саркисян НГ, Ганковская ЛВ, Тузанкина ИА, Свитич ОА, Ронь ГИ, Шершнева ВН и др. Ассоциация

полиморфных маркеров в генах врожденного иммунитета у больных пародонтитом и воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016(1):67-71. Режим доступа:

<https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-polimorfnyh-markerov-v-genah-vrozhdennogo-immuniteta-u-bolnyh-parodontitom-i-vospalitelnymi-zabolevaniyami-verhnyh>

Sarkisyan NG, Gankovskaya LV, Tuzankina IA, Svitich OA, Ron GI, Shershnev VN, etc. Association of polymorphic markers in the genes of innate immunity in patients with periodontitis and inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016(1):67-71. Available from:

<https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-polimorfnyh-markerov-v-genah-vrozhdennogo-immuniteta-u-bolnyh-parodontitom-i-vospalitelnymi-zabolevaniyami-verhnyh>

33. Shao J, Zhang M, Wu L, Jia XW, Jin YH, Zeng XT. DEFB1 rs11362 polymorphism and risk of chronic periodontitis: a meta-analysis of unadjusted and adjusted data. *Frontiers in Genetics*. 2019;10:179.

doi: 10.3389/fgene.2019.00179

34. Ma X, Li H, Chou H. Correlation of DEFB1 polymorphisms with chronic periodontitis in Henan Han population. *Chinese journal of medical genetics*. 2019;36(4):371-375.

doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.04.020

35. Ikuta T, Inagaki Y, Tanaka K, Saito T, Nakajima Y, Bando M, et al. Gene polymorphism of β -defensin-1 is associated with susceptibility to periodontitis in Japanese. *Odontology*. 2015;103(1):66-74.

doi: 10.1007/s10266-013-0139-9

36. Kurt-Bayrakdar S, Ozturk A, Kara N. DEFB4A promoter polymorphism is associated with chronic periodontitis: a case-control study. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2020;24(3):113-119.

doi: 10.1089/gtmb.2019.0218

37. Bevilacqua L, Navarra CO, Pirastu N, Lenarda R Di, Gasparini P, Robino A. A genome-wide association study identifies an association between variants in EFCAB4B gene and periodontal disease in an Italian isolated population. *Journal of Periodontal Research*. 2018;53(6):992-998.

doi:10.1111/jre.12598

38. Silveira VRS, Pigossi SC, Scarel-Caminaga RM, Cirelli JA, Rêgo R, Nogueira NAP. Analysis of polymorphisms in Interleukin 10, NOS2A, and ESR2 genes in chronic and aggressive periodontitis. *Brazilian Oral Research*. 2016; 30(1):e105.

doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0105

39. Weng H, Zhang C, Hu YY, Yuan RX, Zuo HX, Yan JZ, et al. Association between estrogen receptor- α gene XbaI and PvuII polymorphisms and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *Disease Markers*. 2015;2015:741972.

doi: 10.1155/2015/741972

40. Song W li, Tian Y, Wang X e, Zhang L, Xu L, Shi D, et al. Association between FADS1 rs174537 polymorphism and serum proteins in patients with aggressive

periodontitis. *Journal of Peking University Health sciences*. 2016;48(1):10-15. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26885902/>

41. Shang D, Dong L, Zeng L, Yang R, Xu J, Wu Y, et al. Two-stage comprehensive evaluation of genetic susceptibility of common variants in FBXO38, AP3B2 and WHAMM to severe chronic periodontitis. *Scientific Reports*. 2015;5:17882.

doi: 10.1038/srep17882

42. Dimou NL, Nikolopoulos GK, Hamodrakas SJ, Baggos PG. Fc γ receptor polymorphisms and their association with periodontal disease: a meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010;37(3):255-265.

doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01530.x

43. Lavu V, Venkatesan V, Bhaskar LVKS, Priyanka V, Kumarasamy P, Durairaj Paul SF, et al. Polymorphic regions in fc gamma receptor and tumor necrosis factor- α genes and susceptibility to chronic periodontitis in a cohort from South India. *Journal of Periodontology*. 2016;87(8):914-922.

doi:10.1902/jop.2016.150743.

44. Schaefer AS, Richter GM, Nothnagel M, Manke T, Dommisch H, Jacobs G, et al. A genome-wide association study identifies GLT6D1 as a susceptibility locus for periodontitis. *Human Molecular Genetics*. 2010;19(3):553-562.

doi: 10.1093/hmg/ddp508

45. Hashim NT, Linden GJ, Ibrahim ME, Gismalla BG, Lundy FT, Hughes FJ, et al. Replication of the association of GLT6D1 with aggressive periodontitis in a Sudanese population. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015;42(4):319-324.

doi:10.1111/jcpe.12375

46. Kitagaki J, Miyauchi S, Asano Y, Imai A, Kawai S, Michikami I, et al. A putative association of a single nucleotide polymorphism in gpr126 with aggressive periodontitis in a Japanese population. *Plos one*. 2016;11(8):e0160765.

doi: 10.1371/journal.pone.0160765

47. Wang L, Li XH, Ning WC. Evaluation of ICAM-1 and VCAM-1 gene polymorphisms in patients with periodontal disease. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2016;22:2386-2391.

doi: 10.12659/msm.896979

48. Schulz S, Pütz N, Jurianz E, Schaller HG, Reichert S. Are There any common genetic risk markers for rheumatoid arthritis and periodontal diseases? a case-control study. *Mediators of Inflammation*. 2019;2019:2907062.

doi: 10.1155/2019/2907062

49. Shi Q, Cai C, Xu J, Liu J, Liu H, Huo N. Is there an association between IFN- α +874A/T polymorphism and periodontitis susceptibility?: A meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(25):e7288.

doi: 10.1097/MD.00000000000007288

50. Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Arakawa M. Relationship between IL1 gene polymorphisms and periodontal disease in Japanese women. *DNA and Cell Biology*. 2014;33(4):227-233.

doi: 10.1089/dna.2013.2202

51. Feng X, Liu J. Association between IL-1A (-889C/T) polymorphism and susceptibility of chronic periodontitis: a meta-analysis. *Gene*. 2020;729:144227.

doi: 10.1016/j.gene.2019.144227

52. Majumder P, Panda SK, Ghosh S, Dey SK. Interleukin gene polymorphisms in chronic periodontitis: a case-control study in the Indian population. *Archives of Oral Biology*. 2019;101:156-164.
doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.03.015
53. Boukourt KN, Saidi-Ouahrani N, Boukerzaza B, Ouhaibi-Djellouli H, Hachmaoui K, Benaissa FZ, et al. Association analysis of the IL-1 gene cluster polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the Algerian population. *Archives of Oral Biology*. 2015;60(10):1463-1470.
doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.06.018
54. Brodzikowska A, Górski R, Kowalski J. Interleukin-1 Genotype in Periodontitis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2019;67(6):367-373.
doi: 10.1007/s00005-019-00555-4
55. Trevilatto PC, de Souza Pardo AP, Scarel-Caminaga RM, de Brito RBJ, Alvim-Pereira F, Alvim-Pereira CC, et al. Association of IL1 gene polymorphisms with chronic periodontitis in Brazilians. *Archives of Oral Biology*. 2011;56(1):54-62.
doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.09.004
56. Wang WF, Shi J, Chen SJ, Niu YM, Zeng XT. Interleukin-1 α -899 (+4845) C \rightarrow T polymorphism is not associated with aggressive periodontitis susceptibility: A meta-analysis based on 19 case-control studies. *Bio-medical Reports*. 2014;2(3):378-383.
doi: 10.3892/br.2014.240
57. Lavu V, Venkatesan V, Venkata Kameswara Subrahmanya Lakkakula B, Venugopal P, Paul SFD, Rao SR. Polymorphic regions in the interleukin-1 gene and susceptibility to chronic periodontitis: a genetic association study. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2015;19(4):175-181.
doi: 10.1089/gtmb.2014.0275
58. Yin WT, Pan YP, Lin L. Association between IL-1 β rs17561 and IL-1 α rs1143634 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *Genetics and Molecular Research: GMR*. 2016;15(1).
doi: 10.4238/gmr.15017325
59. Hu YY, Liu JH, Jiang GB, Yuan RX, Niu YM, Shen M. Association between interleukin-1 β Gene -511C \rightarrow T/+3954C \rightarrow T polymorphisms and aggressive periodontitis susceptibility: evidence from a meta-analysis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2015;21:1617-1624.
doi: 10.12659/MSM.894402
60. Zeng XT, Liu DY, Kwong JSW, Leng WD, Xia LY, Mao M. Meta-analysis of association between interleukin-1 β C-511T polymorphism and chronic periodontitis susceptibility. *Journal of Periodontology*. 2015;86(6):812-819.
doi: 10.1902/jop.2015.140698
61. Wang HF, He FQ, Xu CJ, Li DM, Sun XJ, Chi YT, et al. Association between the interleukin-1 β C-511T polymorphism and periodontitis: a meta-analysis in the Chinese population. *Genetics and Molecular Research: GMR*. 2017;16(1).
doi: 10.4238/gmr16019315
62. Amirisetty R, Patel RP, Das S, Saraf J, Jyothy A, Munshi A. Interleukin 1 β (+3954, -511 and -31) polymorphism in chronic periodontitis patients from North India. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2015;73(5):343-347.
doi: 10.3109/00016357.2014.961958
63. Hong SJ, Kang SW, Kim SK, Kim YS, Ban JY. Lack of association between interleukin-1 β gene polymorphism (rs16944) and chronic periodontitis: from a case-control studies to an updated meta-analysis. *Disease Markers*. 2018;2018:8287026.
doi: 10.1155/2018/8287026
64. Mazurek-Mochol M, Dembowska E, Malinowski D, Safranow K, Pawlik A. IL-1 β rs1143634 and rs16944 polymorphisms in patients with periodontal disease. *Archives of Oral Biology*. 2019;98:47-51.
doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.11.004
65. Chen YJ, Han Y, Mao M, Tan YQ, Leng WD, Zeng XT. Interleukin-1 β rs1143634 polymorphism and aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(2):2308-2316. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932167/>
66. da Silva FRP, Vasconcelos ACCG, de Carvalho França LF, Di Lenardo D, Nascimento HMS, Vasconcelos DFP. Association between the rs1143634 polymorphism in interleukin-1B and chronic periodontitis: results from a meta-analysis composed by 54 case/control studies. *Gene*. 2018;668:97-106.
doi: 10.1016/j.gene.2018.05.067
67. Isaza-Guzmán DM, Hernández-Viana M, Bonilla-León DM, Hurtado-Cadavid MC, Tobón-Arroyave SI. Determination of NLRP3 (rs4612666) and IL-1B (rs1143634) genetic polymorphisms in periodontally diseased and healthy subjects. *Archives of Oral Biology*. 2016;65:44-51.
doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.01.013
68. Huang W, He BY, Shao J, Jia XW, Yuan YD. Interleukin-1 β rs1143627 polymorphism with susceptibility to periodontal disease. *Oncotarget*. 2017;8(19):31406-31414.
doi: 10.18632/oncotarget.15612
69. Wu X, Offenbacher S, López NJ, Chen D, Wang HY, Rogus J, et al. Association of interleukin-1 gene variations with moderate to severe chronic periodontitis in multiple ethnicities. *Journal of Periodontal Research*. 2015;50(1):52-61.
doi: 10.1111/jre.12181
70. Mesa F, Lanza E, García L, Marfil-Alvarez R, Magan-Fernandez A. Polymorphism IL-1RN rs419598 reduces the susceptibility to generalized periodontitis in a population of European descent. *PloS One*. 2017;12(10):e0186366.
doi: 10.1371/journal.pone.0186366
71. Vahabi S, Nazemisalman B, Hosseinpour S, Salavitarab S, Aziz A. Interleukin-2, -16, and -17 gene polymorphisms in Iranian patients with chronic periodontitis. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2018;9(2):e12319.
doi: 10.1111/jicd.12319
72. Jia XW, Yuan YD, Yao ZX, Wu CJ, Chen X, Chen XH, et al. Association between IL-4 and IL-4R polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis. *Disease Markers*. 2017;2017:8021279.
doi:10.1155/2017/8021279

73. Chen D, Zhang TL, Wang X. Association between Polymorphisms in Interleukins 4 and 13 genes and chronic periodontitis in a Han Chinese population. *BioMed Research International*. 2016;2016:8389020. doi: 10.1155/2016/8389020
74. Zhao B, Li R. The association between periodontitis and interleukin-6 genetic polymorphism -174 G/C: A meta-analysis. *Archives of Oral Biology*. 2018;96:13-20. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.08.007
75. Toker H, Görgün EP, Korkmaz EM. Analysis of IL-6, IL-10 and NF- κ B gene polymorphisms in aggressive and chronic periodontitis. *Central European Journal of Public Health*. 2017; 25(2): 157-162. doi: 10.21101/cejph.a4656
76. Zhao B, Li X, Li R. Genetic relationship between IL-6 rs1800796 polymorphism and susceptibility to periodontitis. *Immunological Investigations*. 2019;48(3):268-282. doi: 10.1080/08820139.2018.1517365
77. Ni XB, Jia C, Yu HD, Li YQ, Zeng XT, Leng WD. Comprehensive analysis of interleukin-8 gene polymorphisms and periodontitis susceptibility. *Oncotarget*. 2017;8(30):48996-49004. doi: 10.18632/oncotarget.16922
78. Yang ZJ, Tang XP, Lai QG, Ci JB, Yuan KF. Interleukin-8 -251A/T polymorphism and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *Genetics and Molecular Research: GMR*. 2016;15(4). doi: 10.4238/gmr15047379
79. Chen X, Huang J, Zhong L, Ding C. Quantitative assessment of the associations between interleukin-8 polymorphisms and periodontitis susceptibility. *Journal of Periodontology*. 2015;86(2):292-300. doi: 10.1902/jop.2014.140450
80. Sajadi M, Shahmohammadi A, Mahmazi S, Bashiri H, Bavandpour M, Yari K. Study of association between interleukin-8 - 845 T/C and + 781 C/T polymorphisms with periodontitis disease among population from Western Iran. *Molecular Biology Reports*. 2018;45(5):1263-1268. doi: 10.1007/s11033-018-4282-9
81. Wang Z, Li Y, Zhou Y, Qiao Y. Association between the IL-10 rs1800872 polymorphisms and periodontitis susceptibility: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(40):e17113. doi: 10.1097/MD.00000000000017113
82. Wong HC, Ooi Y, Pulikkotil SJ, Naing C. The role of three interleukin 10 gene polymorphisms (-1082 A>G, -819 C>T, -592 A>C) in the risk of chronic and aggressive periodontitis: a meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):171. doi: 10.1186/s12903-018-0637-9
83. Zhang Z, Zheng Y, Li X. Interleukin-10 gene polymorphisms and chronic periodontitis susceptibility: Evidence based on 33 studies. *Journal of Periodontal Research*. 2019;54(2):95-105. doi: 10.1111/jre.12612
84. Emampanahi M, Masoudi Rad S, Saghaeian Jazi M, Mansour Samaei N, Behnampour N, Mohammadi S, et al. Association between interleukin-10 gene polymorphisms and severe chronic periodontitis. *Oral Diseases*. 2019;25(6):1619-1626. doi: 10.1111/odi.13114
85. Yuhui Z, Ping H, Jing L, Jin Z. Correlation between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to chronic periodontitis among Uygur adults in the Moyu area. *West China journal of stomatology*. 2017;35(5):514-519. doi: 10.7518/hxkq.2017.05.014
86. Yang SL, Huang SJ. Interleukin-10 polymorphisms (rs1800871, rs1800872 and rs1800896) and periodontitis risk: a meta-analysis. *Archives of Oral Biology*. 2019;97:59-66. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.10.012
87. Hannum R, Godoy FR, da Cruz AS, Vieira TC, Mina-si LB, de M E Silva D, et al. Lack of association between IL-10 -1082G/A polymorphism and chronic periodontal disease in adults. *Genetics and Molecular Research: GMR*. 2015;14(4):17828-17833. doi: 10.4238/2015.December.22.7
88. Schaefer AS, Bochenek G, Manke T, Nothnagel M, Graetz C, Thien A, et al. Validation of reported genetic risk factors for periodontitis in a large-scale replication study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40(6):563-572. doi: 10.1111/jcpe.12092
89. Tsuneto PY, de Souza VH, de Alencar JB, Zacarias JMV, Silva CO, Visentainer JEL, et al. IL18 polymorphism and periodontitis susceptibility, regardless of IL12B, MMP9, and smoking habits. *Mediators of Inflammation*. 2019;2019:9585964. doi: 10.1155/2019/9585964
90. Zhang W, Xu P, Chen Z, Cheng Y, Li X, Mao Q. IL-13 -1112 polymorphism and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):21. doi: 10.1186/s12903-018-0481-y
91. Farmohammadi A, Tavangar A, Ehteram M, Karimian M. Association of A-197G polymorphism in interleukin-17 gene with chronic periodontitis: Evidence from six case-control studies with a computational biology approach. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2019;10(4):e12424. doi: 10.1111/jicd.12424
92. Chaudhari HL, Warad S, Ashok N, Baroudi K, Tarakji B. Association of Interleukin-17 polymorphism (-197G/A) in chronic and localized aggressive periodontitis. *Brazilian Oral Research*. 2016;30. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0026
93. da Silva FRP, Pessoa LDS, Vasconcelos ACCG, de Aquino Lima W, Alves EHP, Vasconcelos DFP. Polymorphisms in interleukins 17A and 17F genes and periodontitis: results from a meta-analysis. *Molecular Biology Reports*. 2017;44(6):443-453. doi: 10.1007/s11033-017-4128-x
94. Zacarias JMV, Sippert EÂ, Tsuneto PY, Visentainer JEL, de Oliveira e Silva C, Sell AM. The influence of interleukin 17A and IL17F polymorphisms on chronic periodontitis disease in brazilian patients. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:147056. doi: 10.1155/2015/147056

95. Tanaka K, Miyake Y, Hanioka T, Furukawa S, Miyatake N, Arakawa M. The IL18 promoter polymorphism, rs1946518, is associated with the risk of periodontitis in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2017;243(3):159-164.
doi: 10.1620/tjem.243.159
96. Heidari Z, Moudi B, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Moudi M. The association between interleukin-28B gene polymorphisms as a potential biomarker and the risk of chronic periodontitis in an Iranian population. *Head & Face Medicine*. 2017;13(1):16.
doi: 10.1186/s13005-017-0148-y
97. Schaefer AS, Jochens A, Dommisch H, Graetz C, Jockel-Schneider Y, Harks I, et al. A large candidate-gene association study suggests genetic variants at IRF5 and PRDM1 to be associated with aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2014;41(12):1122-1131.
doi: 10.1111/jcpe.12314
98. Folwaczny M, Tsekeri E, Glas J. A haplotypic variant at the IRGM locus and rs11747270 are related to the susceptibility for chronic periodontitis. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society*. 2018;67(2):129-138.
doi: 10.1007/s00011-017-1101-z
99. Venugopal P, Lavu V, Rao SR, Venkatesan V. Association of microRNA-125a and microRNA-499a polymorphisms in chronic periodontitis in a sample South Indian population: A hospital-based genetic association study. *Gene*. 2017;631:10-15.
doi: 10.1016/j.gene.2017.07.053
100. Munz M, Richter GM, Loos BG, Jepsen S, Divaris K, Offenbacher S, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of aggressive and chronic periodontitis identifies two novel risk loci. *European Journal of Human Genetics: EJHG*. 2019;27(1):102-113.
doi: 10.1038/s41431-018-0265-5
101. Zupin L, Moura Rodrigues R, Navarra CO, Bevilacqua L, Catamo E, Di Lenarda R, et al. Association of LTA gene haplotype with periodontal disease in Italian adults. *Journal of Periodontal Research*. 2019;54(2):128-133.
doi: 10.1111/jre.12609
102. Jordan WJ, Eskdale J, Lennon GP, Pestoff R, Wu L, Fine DH, et al. A non-conservative, coding single-nucleotide polymorphism in the N-terminal region of lactoferrin is associated with aggressive periodontitis in an African-American, but not a Caucasian population. *Genes and Immunity*. 2005;6(7):632-635.
doi: 10.1038/sj.gene.6364239
103. Wu YM, Juo SH, Ho YP, Ho KY, Yang YH, Tsai CC. Association between lactoferrin gene polymorphisms and aggressive periodontitis among Taiwanese patients. *Journal of Periodontal Research*. 2009;44(3):418-424.
doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01120.x
104. Gao H, Tian Y, Meng H, Hou J, Xu L, Zhang L, et al. Associations of apolipoprotein E and low-density lipoprotein receptor-related protein 5 polymorphisms with dyslipidemia and generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. *Journal of Periodontal Research*. 2015;50(4):509-518.
doi: 10.1111/jre.12237
105. Chang CW, Lin HH, Wu SY, Wu CY, Lai YL, Hung SL. Association between monocyte chemoattractant protein-1 -2518 A/G gene polymorphism and the outcome of the nonsurgical periodontal treatment. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018;117(3):191-196.
doi: 10.1016/j.jfma.2017.03.013
106. Sezer U, Şenyurt SZ, Özdemir EÇ, Zengin O, Üstün K, Erciyas K, et al. Relationship between periodontal destruction and gene mutations in patients with familial Mediterranean fever. *Clinical Rheumatology*. 2016;35(7):1841-1847.
doi: 10.1007/s10067-015-3078-8
107. Venugopal P, Lavu V, RangaRao S, Venkatesan V. Evaluation of a panel of single-nucleotide polymorphisms in miR-146a and miR-196a2 genomic regions in patients with chronic periodontitis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2017;21(4):228-235.
doi: 10.1089/gtmb.2016.0358
108. Li W, Zhu Y, Singh P, Ajmera DH, Song J, Ji P. Association of common variants in MMPs with periodontitis risk. *Disease Markers*. 2016;2016: 545974.
doi: 10.1155/2016/1545974
109. Majumder P, Ghosh S, Dey SK. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms in chronic periodontitis: a case-control study in the Indian population. *Journal of Genetics*. 2019;98. Available from:
<https://www.ias.ac.in/article/fulltext/jgen/098/0032>
110. Weng H, Yan Y, Jin YH, Meng XY, Mo YY, Zeng XT. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and periodontitis susceptibility: a meta-analysis involving 6,162 individuals. *Scientific Reports*. 2016;6:24812.
doi: 10.1038/srep24812
111. Heikkinen AM, Raivisto T, Kettunen K, Kovanen L, Haukka J, Pakbaznejad Esmaeili E, et al. Pilot study on the genetic background of an active matrix metalloproteinase-8 test in Finnish adolescents. *Journal of Periodontology*. 2017;88(5):464-472.
doi: 10.1902/jop.2016.160441
112. Ma T, Li DD, Huang P, Zhao J. Correlation of matrix metalloproteinase-9 polymorphisms with chronic periodontitis in Uyghur adults. *Chinese journal of stomatology*. 2017;52(6):360-366.
doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2017.06.008
113. Prasanna JS, Aishwarya MD, Karunakar P, Rekharani K, Vijayalakshmi B, Jharna P. Evaluation of collagenase-3 matrix metalloproteinase-13 gene-associated polymorphisms 11A/12A and -77A/G and its associated alleles with and without periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2018;22(6):474-479.
doi: 10.4103/jisp.jisp_333_18
114. Kazemi E, Moradi MT, Yari K, Mousavi SAR, Kahrizi D. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD Val-9Ala) genotypes with the risk of generalized aggressive periodontitis disease. *Cellular and Molecular Biology*. 2015;61(8):49-52. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718428/>

115. Tong H, Wei Z, Yin J, Zhang B, Zhang T, Deng C, et al. Genetic susceptibility of common polymorphisms in NIN and SIGLEC5 to chronic periodontitis. *Scientific Reports*. 2019;9(1):2088.
doi: 10.1038/s41598-019-38632-5
116. Zupin L, Navarra CO, Robino A, Bevilacqua L, Di Lenarda R, Gasparini P, et al. NLR5 polymorphism is associated with susceptibility to chronic periodontitis. *Immunobiology*. 2017;222(5):704-708.
doi: 10.1016/j.imbio.2017.01.001
117. Sudo T, Okada Y, Ozaki K, Urayama K, Kanai M, Kobayashi H, et al. Association of NOD2 mutations with aggressive periodontitis. *Journal of Dental Research*. 2017;96(10):1100-1105.
doi: 10.1177/0022034517715432.
118. Scarel-Caminaga RM, Cera FF, Pigossi SC, Finotti LS, Kim YJ, Viana AC, et al. Inducible nitric oxide synthase polymorphisms and nitric oxide levels in individuals with chronic periodontitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(6).
doi: 10.3390/ijms18061128
119. Mazurek-Mochol M, Kozak M, Sawczuk M, Maciejewska A, Malinowski D, Safranow K, et al. Nos3 Gene Rs1799983 and Rs2070744 polymorphisms in patients with periodontal disease. *Folia Biologica*. 2018;64(2):59-64. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30338757/>
120. Harris TH, Wallace MR, Huang H, Li H, Mohiudeen A, Gong Y, et al. Association of P2RX7 functional variants with localized aggressive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2020;55(1):32-40.
doi: 10.1111/jre.12682
121. Debnath P, Dewangan J, Tandon D, Govila V, Sharma M, Kumar V, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphisms as a risk factor for chronic periodontitis in North Indian population. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2019;9(2):226-229.
doi: 10.1016/j.jobcr.2018.04.003
122. Schaefer AS, Bochenek G, Jochens A, Ellinghaus D, Dommisch H, Güzeldemir-Akçakanat E, et al. Genetic evidence for PLASMINOGEN as a shared genetic risk factor of coronary artery disease and periodontitis. *Circulation Cardiovascular Genetics*. 2015;8(1):159-167.
doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000554
123. Munz M, Chen H, Jockel-Schneider Y, Adam K, Hoffman P, Berger K, et al. A haplotype block downstream of plasminogen is associated with chronic and aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017;44(10):962-970.
doi: 10.1111/jcpe.12749
124. Wang Y, Sugita N, Yoshihara A, Iwasaki M, Miyazaki H, Nakamura K, et al. PPAR γ gene polymorphism, C-reactive protein level, BMI and periodontitis in post-menopausal Japanese women. *Gerodontology*. 2016;33(1):44-51.
doi: 10.1111/ger.12110.
125. Wu TL, Tsai CC, Wang YY, Ho KY, Wu YM, Hung HC, et al. The association between the RAGE G82S polymorphism, sRAGE and chronic periodontitis in Taiwanese individuals with and without diabetes. *Journal of Periodontal Research*. 2015;50(6):881-889.
doi: 10.1111/jre.12282
126. de Jong TMH, Jochens A, Jockel-Schneider Y, Harks I, Dommisch H, Graetz C, et al. SLC23A1 polymorphism rs6596473 in the vitamin C transporter SVCT1 is associated with aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2014;41(6):531-540.
doi: 10.1111/jcpe.12253
127. Huang J, Ding C, Chen X, He R, Chen N. Association of TGF- β 1 -509C/T, +869T/C, and +915G/C polymorphisms with periodontitis susceptibility. *Oral Diseases*. 2015;21(4):443-450.
doi: 10.1111/odi.12297
128. Sellers RM, Payne JB, Yu F, LeVan TD, Walker C, Mikuls TR. TLR4 Asp299Gly polymorphism may be protective against chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. 2016;51(2):203-211.
doi: 10.1111/jre.12299
129. Chrzęszczczyk D, Konopka T, Ziętek M. Polymorphisms of Toll-Like receptor 4 as a risk factor for periodontitis: meta-analysis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*. 2015;24(6):1059-1070.
doi: 10.17219/acem/47394
130. Jin SH, Guan XY, Liang WH, Bai GH, Liu JG. TLR4 polymorphism and periodontitis susceptibility: A meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(36):e4845.
doi: 10.1097/MD.00000000000004845
131. Majumder P, Thou K, Bhattacharya M, Nair V, Ghosh S, Dey SK. Association of tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene promoter polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the eastern Indian population. *Bioscience Reports*. 2018;38(4).
doi: 10.1042/BSR20171212
132. Özer Yücel Ö, Berker E, Mesci L, Eratalay K, Tepe E, Tezcan İ. Analysis of TNF- α (-308) polymorphism and gingival crevicular fluid TNF- α levels in aggressive and chronic periodontitis: A preliminary report. *Cytokine*. 2015;72(2):173-177.
doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.001
133. Wei XM, Chen YJ, Wu L, Cui LJ, Hu DW, Zeng XT. Tumor necrosis factor- α G-308A (rs1800629) polymorphism and aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis of 16 case-control studies. *Scientific Reports*. 2016;6:19099.
doi: 10.1038/srep19099
134. Darvishi E, Aziziam Z, Yari K, Bagheri Dehbaghi M, Kahrizi D, Karim H, et al. Lack of association between the TNF- α -1031 genotypes and generalized aggressive periodontitis disease. *Cellular and Molecular Biology*. 2016;62(11):63-66. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27755954/>
135. Nazemisalman B, Vahabi S, Sabouri E, Hosseinpour S, Doaju S. Association of vitamin D binding protein and vitamin D receptor gene polymorphisms in Iranian patients with chronic periodontitis. *Odontology*. 2019;107(1):46-53.
doi: 10.1007/s10266-018-0383-0.

136. Fomenko IG, Harbuzova VY, Obukhova OA, Pohmura VV, Plakhtienko IA, Piven SN. The association of apai-polymorphism of vitamin D receptor gene (VDR) with development of generalized parodontitis in Ukrainian population. *Wiadomosci Lekarskie*. 2019;72(7):1253-1257. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31398151/>

137. Chantarangsu S, Sura T, Mongkornkarn S, Don-sakul K, Torrungruang K. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Smoking in the Risk of Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2016;87(11):1343-1351.

doi: 10.1902/jop.2016.160222

138. El Jilani MM, Mohamed AA, Zeglam H Ben, Al-hudiri IM, Ramadan AM, Saleh SS, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and chronic periodontitis among Libyans. *The Libyan Journal of Medicine*. 2015;10(1):26771.

doi: 10.3402/ljm.v10.26771

139. Marian D, Rusu D, Stratul SI, Calniceanu H, Sculean A, Anghel A. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic periodontitis in a population in Western Romania. *Oral Health & Preventive Dentistry*. 2019;17(2):157-165.

doi: 10.3290/j.ohpd.a39738

140. Pinho RCM, Dias RSA de M, Bandeira F, Farias Rodrigues JK, da Silva RC, Crovella S, et al. Polymorphisms of the vitamin D receptor gene (FOKI, CDX2, and GATA) and susceptibility to chronic periodontitis in diabetic and non-diabetic individuals: A case-control study. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2019;10(1):e12370.

doi: 10.1111/jicd.12370

141. Wang X, Zhang TL, Chen D. Lack of association between the vitamin D receptor polymorphism rs2228570 and chronic periodontitis in a Han Chinese population. *Genetics and Molecular Research: GMR*. 2015;14(4):12299-12305.

doi: 10.4238/2015.October.9.18.

142. Murthykumar K, Arjunker R, Jayaseelan VP. Association of vitamin D receptor gene polymorphism (rs10735810) and chronic periodontitis. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2019;10(4):e12440.

doi: 10.1111/jicd.12440

143. Cai T, Yang ZY, Nie L, Zhen JX, Deng L, Zhou Z. Association between vitamin D receptor BsmI gene polymorphism and periodontitis: a meta-analysis in a single ethnic group. *Cellular and Molecular Biology*. 2017;63(11):1-4.

doi:10.14715/cmb/2017.63.11.1

144. Ji XW, Wang Y, Cao C, Zhong LJ. Assessment of the link between Vitamin D receptor TaqI gene polymorphism and periodontitis: a meta-analysis in a Chinese population. *Genetics and Molecular Research: GMR*. 2016;15(4).

doi: 10.4238/gmr.15048883.

145. Ratheesh V, Subramanian S, Prakash PSG, Victor DJ. Evaluation of association of vitamin D receptor genetic polymorphism with severe chronic periodontitis in an Ethnic Tamilian Population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2018;22(10):615-621.

doi: 10.1089/gtmb.2018.0190

146. Glurich I, Acharya A, Shukla SK, Nycz GR, Brilliant MH. The oral-systemic personalized medicine model at Marshfield Clinic. *Oral Diseases*. 2013;19(1):1-17.

doi: 10.1111/j.1601-0825.2012.01921.x

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Тихомирова Екатерина Александровна, аспирант кафедры пародонтологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Для переписки: lukaly1990@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-9661>

Ekaterina A. Tikhomirova, PhD student, Department of Periodontology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

For correspondence: lukaly1990@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-9661>

Конфликт интересов:

Автор декларирует отсутствие

конфликта интересов/

Conflict of interests:

The author declare no conflict of interests

Поступила / Article received 12.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 24.12.2021

Принята к публикации / Accepted 10.01.2022

Справимся с заболеваниями дёсен Вместе

- Размягчает налет для легкого удаления¹⁻³ благодаря уникальной формуле, содержащей 67% бикарбоната натрия
- Уменьшает образование зубного налета в труднодоступных местах,^{2,3,5,6} улучшая чистку зубов в домашних условиях
- Значительно улучшает состояние кровоточащих участков^{2,3}



Ещё больше
для здоровья дёсен

