



Журнал медико-биологических исследований. 2023. Т. 11, № 4. С. 381–390.
Journal of Medical and Biological Research, 2023, vol. 11, no. 4, pp. 381–390.

Научная статья

УДК 575.224

DOI: 10.37482/2687-1491-Z158

Взаимосвязь полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы с показателями интенсивности кариеса зубов

Наталья Александровна Бебякова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9346-1898>

Сергей Николаевич Левицкий* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-620X>

Надежда Геннадьевна Давыдова* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-4261>

Александра Сергеевна Галиева* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7037-7730>

*Северный государственный медицинский университет
(г. Архангельск)

Аннотация. Данные о взаимосвязях состояния органов и тканей рта с функционированием системы гемодинамики интересны при изучении заболеваний тканей пародонта, их корреляций с общесоматической патологией, но зачастую исследования проводятся без учета молекулярно-генетических детерминант. **Цель** работы – установление взаимосвязи между полиморфизмами T704C, C521T гена ангиотензиногена (*AGT*), A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (*AGT2R1*) и показателями интенсивности кариеса зубов у молодых жителей Европейского Севера России. **Материалы и методы.** Группа исследования состояла из 57 практически здоровых юношей и девушек (средний возраст – 18,2 года; доверительный интервал – 17,9–19,4 года), постоянно проживающих на территории Архангельской области. Проводили генотипирование изучаемых полиморфизмов методом пиросеквенирования, устанавливали частоты встречаемости аллелей и генотипов. Уровень ангиотензина II в плазме крови определяли иммуноферментным методом. Рассчитывали индекс КПУ (сумма кариозных, пломбированных и удаленных зубов) и выявляли степень интенсивности развития кариеса зубов у людей с наличием и отсутствием мутантных аллелей по каждому варианту генов. **Результаты.** Наличие мутантных аллелей вариантов генов *AGT* и *AGT2R1* в геноме молодых людей сопровождалось увеличением индекса КПУ, однако статистически значимое увеличение отмечено только в варианте T704C. Уровень ангиотензина II у молодых людей статистически значимо не различался по полу, но наблюдалась тенденция к его повышению при наличии в генотипе мутантных аллелей всех изучаемых генов. Среди носителей мутантного аллеля С варианта T704C гена *AGT* чаще встречались люди с декомпенсированной степенью интенсивности кариеса, а у носителей мутантного аллеля Т варианта C521T гена *AGT* наблюдалось увеличение частоты субкомпенсированной степени. У обладателей мутантного аллеля С варианта A1166C гена *AGT2R1* зарегистрирован рост частоты встречаемости компенсированной степени интенсивности кариеса при незначительном снижении частот субкомпенсированной и декомпенсированной степеней.

Ответственный за переписку: Левицкий Сергей Николаевич, адрес: 163069, г. Архангельск, просп. Троцкий, д. 51; e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

Ключевые слова: кариес зубов, тонус кровеносных сосудов, полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система, ген ангиотензиногена, ген рецептора 1-го типа ангиотензина II.

Для цитирования: Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Давыдова Н.Г., Галиева А.С. Взаимосвязь полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы с показателями интенсивности кариеса зубов // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 4. С. 381–390. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z158>

Original article

Relationship Between Gene Polymorphisms of the Renin-Angiotensin System and Dental Caries Experience

Natal'ya A. Bebyakova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9346-1898>

Sergey N. Levitskiy* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2588-620X>

Nadezhda G. Davydova* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-4261>

Aleksandra S. Galieva* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7037-7730>

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russian Federation)

Abstract. When it comes to studying periodontal diseases and their correlation with general physical pathology, the relationship between the state of oral organs and tissues and the haemodynamic system is of interest; however, research is often conducted without taking into account molecular genetic determinants. The **purpose** of this article was to determine the relationship of the T704C and C521C polymorphisms of the angiotensinogen (*AGT*) gene and A1166C polymorphism of the angiotensin II receptor type 1 (*AGT2R1*) gene with dental caries experience in young people living in the European North of Russia. **Materials and methods.** The research included 57 healthy male and female subjects (mean age 18.2 years; confidence interval 17.9–19.4) permanently residing in the Arkhangelsk Region. The polymorphisms under study were genotyped by means of pyrosequencing; their allele and genotype frequencies were determined. Angiotensin II level in blood plasma was measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Decay-missing-filled (DMF) index and forms of caries in subjects with and without mutant alleles for each gene variant were determined. **Results.** Young individuals with mutant *AGT* and *AGT2R1* gene alleles showed high DMF index; however, a statistically significant increase in DMF index was observed only in the case of the T704C polymorphism. Angiotensin II levels in young subjects did not differ statistically significantly by sex; however, a tendency was observed towards increased angiotensin II level in the presence of mutant alleles of all the genes under study in the genotype. Among the carriers of the mutant C allele of the T704C polymorphism of the *AGT* gene, subjects with the decompensated form of caries prevailed, while carriers of the mutant T allele of the C521T polymorphism of the *AGT* gene showed higher frequency of the subcompensated form of caries. Carriers of the mutant C allele of the A1166C polymorphism of the *AGT2R1* gene demonstrated increased frequency of the compensated form of caries with a slight decrease in the frequency of the subcompensated and decompensated forms.

Corresponding author: Sergey Levitskiy, address: prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

Keywords: dental caries, vascular tone, gene polymorphism, renin-angiotensin system, angiotensinogen gene, angiotensin II receptor type 1 gene.

For citation: Bebyakova N.A., Levitskiy S.N., Davydova N.G., Galieva A.S. Relationship Between Gene Polymorphisms of the Renin-Angiotensin System and Dental Caries Experience. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 4, pp. 381–390. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z158>

Кариес зубов является одним из самых распространенных мультифакторных заболеваний стоматологического профиля. Установлена роль факторов окружающей среды, образа жизни (особенности диеты, вредные привычки и уровень гигиены полости рта) в формировании данной патологии, однако на индивидуальную предрасположенность к нему оказывают влияние и наследственные факторы. Так, проведенные исследования кариеса зубов у детей с помощью близнецового метода установили значительный вклад генетических маркеров в развитие этого заболевания, выявив границы наследуемости от 60 до 85 % [1, 2].

К настоящему времени в геноме человека обнаружены области (5q13.3, 13q31.1, 14q11.2, 14q 24.3 и Xq27), имеющие ассоциации со стоматологическими заболеваниями. На основе ассоциативных исследований изучено более 50 генов-кандидатов, которые принимают участие в формировании зубов и их поражении кариесом, например гены цитокиновой сети, металлопротеаз матрикса и семейства трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) [3]. Современные экспериментальные и клинические исследования молекулярно-генетических аспектов развития кариеса зубов в основном направлены на изучение генов-кандидатов, непосредственно влияющих на риск развития кариеса: генов-регуляторов состава слюны и скорости слюноотделения (*MUC5B*, *CA6*, *AQP5*, *AMY1*, *PRH1* и *PRH2*, *LTF*), генов-регуляторов формирования эмали зубов, кодирующих белки матрикса эмали и калликреины (*AMBN*, *AMELX*, *ENAM*, *ESRRB*, *KLK4*, *MMP16*, *MMP20*, *TUFT1*, *TFIP11*), генов-регуляторов одонтогенеза, участвующих в формировании зубов и особенностей их морфологии (*MSX2*,

MSX1, *PAX9*, *AXIN2*, *EDA1*, *WNT10A*, *AMEL*, *ENAM*, *MMP20*, *KLK4*, *FAM83H*, *COL1A1*, *COL1A2*), маркеров раннего кариеса (поражения временных зубов) (*ALOX15*, *ENAM*, *KLK4*, *LTF*, *TUFT1*) [4, 5].

Данные о влиянии полиморфизмов генов, детерминирующих тонус периферических кровеносных сосудов, на формирование кариеса зубов отсутствуют, вместе с тем известно, что состояние органов и тканей ротовой полости и физиологическая резистентность твердых тканей зубов и тканей пародонта обусловлены общим состоянием организма. В связи с этим возможно предположить, что генетические полиморфизмы, вызывающие изменение гемодинамических показателей сосудистого тонуса, способны оказывать физиологическое воздействие на микроциркуляцию в полости рта, а такие гены могут использоваться в качестве генов-кандидатов при изучении патологии стоматологического профиля.

В формировании констрикторной реакции периферических кровеносных сосудов особую роль играет ренин-ангиотензиновая система. Ключевым геном данной системы является ген ангиотензиногена (*AGT*), расположенный в локусе 1q42-q43 1-й хромосомы и кодирующий синтез ангиотензиногена. В гене выявлено более 40 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), наиболее изучены два: C521T (T174M, rs4762) и T704C (M235T, rs699). Установлена взаимосвязь данных полиморфных вариантов гена *AGT* с различными патологиями, сопровождающимися констрикторной реакцией сосудов [6–9].

Большое внимание исследователей привлекает ген рецептора 1-го типа ангиотензина II (*AGT2R1*), расположенный в локусе 3q21-3q25 3-й хромосомы. Этот рецептор опосредует не

только сосудосуживающее действие ангиотензина II, но и другие эффекты: секрецию альдостерона, эндотелина-1, пролиферацию гладкой мускулатуры. Наиболее изученным является полиморфизм в 3'-нетранслируемой области гена *AGT2R1*, связанный с заменой аденина (A) на цитозин (C), – A1166C (rs5186), повышающий уровень экспрессии гена и количество рецепторов ангиотензина II 1-го типа на поверхности клеток, что ассоциируется с вазоконстрикцией [10, 11].

В связи с вышеизложенным целью данного исследования стало установление взаимосвязи между полиморфизмами T704C, C521T гена *AGT*, A1166C гена *AGT2R1* и показателями интенсивности кариеса зубов у молодых жителей Европейского Севера России.

Материалы и методы. Исследуемая группа состояла из 57 практически здоровых юношей и девушек (средний возраст – 18,2 года; доверительный интервал – 17,9–19,4 года), постоянно проживающих на Европейском Севере России. Исследование одобрено комитетом по этике Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск) и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Концентрацию ангиотензина II в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора AssayMax Human Angiotensin ELISA. Исследование проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск).

Генотипирование полиморфизмов C521T (T174M), T704C (M235T) гена *AGT* и A1166C гена *AGT2R1* осуществляли методом пиросеквенирования с использованием системы «Тоно-скрин» (профиль «Артериальная гипертензия») на секвенаторе PyroMark Q24 (Qiagen, Германия) в лаборатории молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. В соответствии с генотипами по изучаемым генам выделяли две

группы: в 1-ю включали гомозигот по дикому аллелю, во 2-ю – гетерозигот и гомозигот по мутантному аллелю.

Индекс КПУ оценивали как сумму кариозных (K), пломбированных (П) и удаленных (У) зубов (по Т.Ф. Виноградовой, 1972), по нему определяли степень интенсивности кариозного процесса: 1) компенсированная (менее 7); 2) субкомпенсированная (7–9); 3) декомпенсированная (более 9) [12].

Статистическую обработку полученных результатов, оценку распределения показателей, сравнительный анализ выборок проводили с помощью пакета программ Stata (StataCorp, США). Количественные данные подвергали анализу на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данные представляли с указанием среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), а при ненормальном – с указанием медианного значения (Me), 1-го и 3-го квартилей (Q_1 ; Q_3). Статистическую взаимосвязь между количественными данными (индекс КПУ) и вариантами генотипов оценивали путем однофакторного дисперсионного анализа. При множественном сравнении независимых групп применяли тест Краскела–Уоллеса, попарные сравнения проводили с помощью критерия Манна–Уитни в случае отклонения от нормального распределения, при нормальном распределении – с помощью критерия Уилкоксона. Частоту встречаемости генотипов анализировали с использованием критерия χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты. Частоты аллелей и генотипов изучаемых генов в обследуемой выборке не отклонялись от закона Харди–Вайнберга. Анализ показал, что по полиморфизму T704C гена *AGT* частота встречаемости дикого аллеля (T) составляла 0,4758, мутантного (C) – 0,5242; по полиморфизму C521T частота встречаемости дикого аллеля (C) – 0,8902, мутантного (T) – 0,1098; по полиморфизму A1166C гена *AGT2R1* частота встречаемости дикого аллеля (A) – 0,7891, мутантного (C) – 0,2109. Получен-

ные результаты согласуются с данными, представленными в базе частот аллелей¹ для людей европейских популяций, в т. ч. и русских.

Иммуноферментный анализ не установил статистически значимых половых различий в уровне ангиотензина II: у юношей – 72,95 (66,4; 77,8) пг/мл, у девушек – 68,21 (62,4; 76,3) пг/мл ($p = 0,43$). Выявлена тенденция к повышению уровня ангиотензина II у носителей мутантных аллелей всех изучаемых генов (табл. 1).

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что наличие в генотипах мутантных аллелей сопровождается тенденцией к увеличению уровня вазоактивного констриктора и может повлечь за собой

изменение сосудистого тонуса в сторону констрикции.

Определение индекса КПУ в изучаемой выборке показало, что компенсированная стадия развития кариеса встречается у 20,75 % лиц, субкомпенсированная – у 32,08 %, декомпенсированная – у 47,17 %. Средние значения индекса КПУ у обследуемых с различными генотипами представлены в табл. 2.

Анализ полученных результатов показал, что наличие мутантных аллелей 704C и 521T гена *AGT* у молодых людей сопровождается повышением индекса КПУ, однако статистически значимое увеличение наблюдалось только в первом варианте. Наличие полиморфизма rs699 сопровождалось повышением индекса

Таблица 1

Уровни ангиотензина II у молодых людей с различными полиморфными вариантами генов ренин-ангиотензиновой системы, $Me (Q_1; Q_3)$, пг/мл
 Angiotensin II level in young people with different gene polymorphisms of the renin-angiotensin system, $Me (Q_1; Q_3)$, pg/ml

Полиморфизм	1-я группа	2-я группа	p
T704C (rs699)	65,95 (61,20; 68,35)	72,20 (64,30; 77,20)	0,1208
C521T (rs4762)	68,40 (64,60; 77,20)	74,70 (62,20; 76,50)	0,8866
A1166C (rs5186)	67,65 (63,15; 74,00)	71,50 (64,30; 76,80)	0,4518

Примечание. Здесь и далее группы обследуемых: 1-я – гомозиготы по дикому аллелю; 2-я – гетерозиготы и гомозиготы по мутантному аллелю.

Таблица 2

Индексы КПУ у молодых людей с различными полиморфными вариантами генов ренин-ангиотензиновой системы, $M \pm SD$
 DMF index in young people with different gene polymorphisms of the renin-angiotensin system, $M \pm SD$

Полиморфизм	1-я группа	2-я группа	p
T704C (rs699)	7,58±2,35	9,83±3,59	0,039
C521T (rs4762)	9,24±3,67	9,64±2,66	0,843
A1166C (rs5186)	9,39±3,61	9,20±3,29	0,678

Примечание. Полу жирным выделены статистически значимые различия.

¹The Allele Frequency Net Database. URL: <http://allelefrequencys.net> (дата обращения: 02.04.2023).

КПУ на 29,68 %, а rs4762 – только на 4,33 %. У молодых людей с полиморфизмом A1166C (rs5186) гена *AGT2R1* не отмечалось изменения индекса КПУ. Предположив, что наличие мутантных аллелей в генотипе может быть фактором риска, вызывая констрикторную реакцию микрососудов в ротовой полости и приводя к увеличению индекса КПУ, мы провели анализ частот встречаемости различных степеней интенсивности кариеса (КПУ) при наличии определенных аллелей генов с использованием критерия χ^2 Пирсона (табл. 3).

степень интенсивности кариеса (на 6,82 %) по сравнению с генотипом AA при незначительном снижении встречаемости субкомпенсированной и декомпенсированной степеней.

Обсуждение. Имеется достаточное число публикаций о взаимосвязях различных полиморфных вариантов генов с формированием кариеса зубов, пародонтита и др. [13–15]. В развитии и прогрессировании этих патологий большую роль играет кровоснабжение пульпы, т. к. микрососудистое русло обладает адаптационно-компенсаторными возмож-

Таблица 3

Частота встречаемости степеней интенсивности кариеса у молодых людей в зависимости от генотипа, %

Frequency of forms of caries in young people depending on the genotype, %

Генотипы	Степень интенсивности кариеса			Критерий Пирсона
	1	2	3	
<i>Полиморфизм T704C</i>				
ТТ	25,00	50,00	25,00	$\chi^2 = 3,3048$ $p = 0,192$
ТС + СС	19,52	26,83	53,65	
<i>Полиморфизм C521T</i>				
СС	23,81	28,57	47,62	$\chi^2 = 1,6921$ $p = 0,429$
СТ + ТТ	9,10	45,45	45,45	
<i>Полиморфизм A1166C</i>				
AA	18,18	33,33	48,49	$\chi^2 = 0,3541$ $p = 0,838$
АС + СС	25,00	30,00	45,00	

Выявлено, что наличие мутантного аллеля 704C гена *AGT* приводило к увеличению частоты встречаемости декомпенсированной степени интенсивности кариеса на 28,65 %, при этом частота встречаемости компенсированной и субкомпенсированной степеней у людей с данным аллелем была ниже на 17,52 и 23,17 % соответственно (по сравнению с генотипом ТТ). Носители мутантного аллеля 521Т гена *AGT* демонстрировали более высокую частоту встречаемости субкомпенсированной степени интенсивности кариеса (на 16,88 % по сравнению с генотипом СС). У лиц с мутантным аллелем 1166С гена *AGT2R1* чаще встречалась компенсированная

ностями. Установлено, что на ранних стадиях заболеваний пародонта изменяется и состояние гемодинамики пульпы, что может быть одной из причин развития кариеса [16], а анализ параметров микроциркуляции в сосудах пульпы зуба позволил выявить изменения гемодинамики в ответ на воздействие различных раздражителей [17, 18]. В то же время известно, что нарушения, возникающие в полости рта, в ряде случаев утяжеляют течение основного заболевания, поэтому роль врача-стоматолога в процессе профилактики и лечения сочетанных заболеваний слизистой оболочки рта и внутренних органов неоспорима [19]. Общность звеньев этиологии и па-

тогенеза сочетанных поражений полости рта с вазоконстрикторными реакциями сосудистого тонуса может послужить обоснованием для разработки комплексных программ диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистой патологии [20–22]. Многочисленные обзоры отечественных и зарубежных авторов о взаимосвязи состояния полости рта и системы гемодинамики противоречивы и не учитывают молекулярно-генетические детерминанты [23].

В ранее проведенных исследованиях [10, 11] было установлено влияние изучаемых

полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы на формирование дисбаланса вазоактивных факторов эндотелия в сторону вазоконстрикторных у молодых северян без выявленной кардиоваскулярной патологии. Поскольку ренин-ангиотензиновая система способна оказывать локальное воздействие на тонус сосудов [24], возможно предположить наличие ее констрикторных эффектов и в полости рта, а полиморфизм T704C гена *AGT* в совокупности с другими факторами может являться фактором риска развития кариеса зубов и его осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы

1. Bretz W.A., Corby P.M., Melo M.R., Coelho M.Q., Costa S.M., Robinson M., Schork N.J., Drewnowski A., Hart T.C. Heritability Estimates for Dental Caries and Sucrose Sweetness Preference // Arch. Oral Biol. 2006. Vol. 51, № 12. P. 1156–1160. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2006.06.003>
2. Савранский Ф.З., Чижарина С.Е., Хайкин М.Б., Гришин П.О., Калинин Е.А., Симахов П.В. Наследственные и средовые факторы в развитии кариеса зубов // Евраз. Науч. Объединение. 2018. № 5-4(39). С. 212–216.
3. Wang Q., Jia P., Cuenco K.T., Feingold E., Marazita M.L., Wang L., Zhao Z. Multi-Dimensional Prioritization of Dental Caries Candidate Genes and Its Enriched Dense Network Modules // PLoS One. 2013. Vol. 8, № 10. Art. № e76666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076666>
4. Opal S., Garg S., Jain J., Walia I. Genetic Factors Affecting Dental Caries Risk // Aust. Dent. J. 2015. Vol. 60, № 1. P. 2–11. <https://doi.org/10.1111/adj.12262>
5. Udina I.G., Gulenko O.V. Molecular-Genetic Mechanisms of Caries Development // Russ. J. Genet. 2018. Vol. 54, № 4. P. 415–422. <https://doi.org/10.1134/S1022795418040154>
6. Li Y.-Y., Wang H., Wang H., Zhang Y.-Y. Myocardial Infarction and *AGT* p.Thr174Met Polymorphism: A Meta-Analysis of 7657 Subjects // Cardiovasc. Ther. 2021. Vol. 2021. Art. № 6667934. <https://doi.org/10.1155/2021/6667934>
7. El-Garawani I.M., Shaheen E.M., El-Seedi H.R., Khalifa S.M.A., Mersal G.A.M., Emara M.M., Kasemy Z.A. Angiotensinogen Gene Missense Polymorphisms (rs699 and rs4762): The Association of End-Stage Renal Failure Risk with Type 2 Diabetes and Hypertension in Egyptians // Genes (Basel). 2021. Vol. 12, № 3. Art. № 339. <https://doi.org/10.3390/genes12030339>
8. Akbarzadeh M., Riahi P., Kolifarhood G., Lanjanian H., Alipour N., Najd Hassan Bonab L., Reza Moghadas M., Sabour S., Azizi F., Daneshpour M.S. The *AGT* Epistasis Pattern Proposed a Novel Role for *ZBED9* in Regulating Blood Pressure: Tehran Cardiometabolic Genetic Study (TCGS) // Gene. 2022. Vol. 831. Art. № 146560. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146560>
9. Dong M.Z., Lin Z.H., Liu S.S., Xin Y.N., Xuan S.Y. *AGT* rs5051 Gene Polymorphism Increases the Risk of Coronary Heart Disease in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Han Chinese Population // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2021. Vol. 29, № 11. P. 1095–1100. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20210106-00008>
10. Бебякова Н.А., Первухина О.А., Фадеева Н.А., Хромова А.В. Полиморфизм генов *AGT*, *AGT2R1* и *NOS3* как фактор риска развития дисбаланса вазоактивных факторов // Экология человека. 2020. № 10. С. 4–9. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-4-9>

11. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Первухина О.А., Шабалина И.А. Роль полиморфизма A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (*AGT2R1*) в формировании факторов сердечно-сосудистого риска у юношей и девушек Европейского Севера // Журн. мед.-биол. исследований. 2019. Т. 7, № 4. С. 371–380. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.371>
12. Леус П.А. Совершенствование классификаций кариеса зубов и их значение в практике врача-стоматолога // Современ. стоматология. 2019. № 2. С. 4–12.
13. Гречихин С.С. Анализ генетических факторов в развитии кариеса у подростков // Регион. вестн. 2020. № 6(45). С. 8–9.
14. Саркисян Н.Г., Ронь Г.И., Тузанкина И.А., Свитич О.А., Долгих М.А. Генетические маркеры пародонтита: обзор литературы // Пародонтология. 2016. Т. 21, № 1(78). С. 3–9.
15. Тихомирова Е.А. Генетические предикторы развития пародонтита: проблемы и перспективы (обзор литературы) // Пародонтология. 2022. Т. 27, № 1. С. 32–59. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-32-59>
16. Орехова Л.Ю., Кучумова Е.Д., Стюф Я.В. Кровоснабжение пульпы зуба. Методы исследования состояния пульпы зуба. Ч. 2 // Пародонтология. 2007. № 1(42). С. 55–60.
17. Чистякова Г.Г. Ближайшие и отдаленные результаты состояния кровотока в сосудах пульпы зуба при лечении кариеса дентина по данным лазерной спекл-оптической диагностики // Современ. стоматология. 2020. № 1. С. 66–72.
18. Чистякова Г.Г. Функциональные методы диагностики гемодинамики и нервно-рецепторного аппарата пульпы зуба // Стоматология. Эстетика. Инновации. 2020. Т. 4, № 1. С. 98–113. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.4.1.009>
19. Заидуллина И.И., Якупова Е.Р., Янгирова Э.В. Состояние полости рта у больных ИБС // Вестн. Башкир. гос. мед. ун-та. 2018. № S2-1. С. 92–96.
20. Зубкова А.А., Фелькер Е.В., Гүйтер О.С., Митин Н.Е., Олейников А.А., Тишкина Л.Н. Оценка распространенности основных стоматологических заболеваний у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15, № 3. С. 34–40. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-3-34-40>
21. Зубкова А.А., Фелькер Е.В. Индексная оценка состояния тканей полости рта у пациентов кардиологического профиля // Междунар. журн. приклад. и фундам. исследований. 2017. № 3-2. С. 183–185. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11422> (дата обращения: 19.03.2023).
22. Зубкова А.А., Морозов А.Н., Саламатина О.А. Многофакторный анализ состояния тканей полости рта у пациентов кардиологического профиля // Науч. вед. Белгор. гос. ун-та. Сер.: Медицина. Фармация. 2016. № 12(233). С. 78–87.
23. Галонский В.Г., Сурдо Э.С., Чернов В.Н., Градобоев А.В., Чернова А.А. Ассоциативные параллели взаимосвязи и взаимообусловленности клинических особенностей стоматологической патологии с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Проблемы стоматологии. 2021. Т. 17, № 1. С. 12–19. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-17-1-12-19>
24. Salminen L.E., Schofield P.R., Pierce K.D., Conturo T.E., Tate D.F., Lane E.M., Heaps J.M., Bolzenius J.D., Baker L.M., Akbudak E., Paul R.H. Impact of the *AGTR1* A1166C Polymorphism on Subcortical Hyperintensities and Cognition in Healthy Older Adults // Age (Dordr.). 2014. Vol. 36, № 4. Art. № 9664. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9664-x>

References

1. Bretz W.A., Corby P.M., Melo M.R., Coelho M.Q., Costa S.M., Robinson M., Schork N.J., Drewnowski A., Hart T.C. Heritability Estimates for Dental Caries and Sucrose Sweetness Preference. *Arch. Oral Biol.*, 2006, vol. 51, no. 12, pp. 1156–1160. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2006.06.003>
2. Savranskiy F.Z., Chigarina S.E., Khaykin M.B., Grishin P.O., Kalinnikova E.A., Simakhov R.V. Nasledstvennyye i sredovye faktory v razvitiy kariesa zubov [Hereditary and Environmental Factors in the Development of Dental Caries]. *Evrayskoe Nauchnoe Ob"edinenie*, 2018, no. 5-4, pp. 212–216.
3. Wang Q., Jia P., Cuenco K.T., Feingold E., Marazita M.L., Wang L., Zhao Z. Multi-Dimensional Prioritization of Dental Caries Candidate Genes and Its Enriched Dense Network Modules. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 10. Art. no. e76666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076666>

4. Opal S., Garg S., Jain J., Walia I. Genetic Factors Affecting Dental Caries Risk. *Aust. Dent. J.*, 2015, vol. 60, no. 1, pp. 2–11. <https://doi.org/10.1111/adj.12262>
5. Udina I.G., Gulenko O.V. Molecular-Genetic Mechanisms of Caries Development. *Russ. J. Genet.*, 2018, vol. 54, no. 4, pp. 415–422. <https://doi.org/10.1134/S1022795418040154>
6. Li Y.-Y., Wang H., Wang H., Zhang Y.-Y. Myocardial Infarction and *AGT* p.Thr174Met Polymorphism: A Meta-Analysis of 7657 Subjects. *Cardiovasc. Ther.*, 2021, vol. 2021. Art. no. 6667934. <https://doi.org/10.1155/2021/6667934>
7. El-Garawani I.M., Shaheen E.M., El-Seedi H.R., Khalifa S.M.A., Mersal G.A.M., Emara M.M., Kasemy Z.A. Angiotensinogen Gene Missense Polymorphisms (rs699 and rs4762): The Association of End-Stage Renal Failure Risk with Type 2 Diabetes and Hypertension in Egyptians. *Genes (Basel)*, 2021, vol. 12, no. 3. Art. no. 339. <https://doi.org/10.3390/genes12030339>
8. Akbarzadeh M., Riahi P., Kolifarhood G., Lanjanian H., Alipour N., Najd Hassan Bonab L., Reza Moghadas M., Sabour S., Azizi F., Daneshpour M.S. The *AGT* Epistasis Pattern Proposed a Novel Role for *ZBED9* in Regulating Blood Pressure: Tehran Cardiometabolic Genetic Study (TCGS). *Gene*, 2022, vol. 831. Art. no. 146560. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146560>
9. Dong M.Z., Lin Z.H., Liu S.S., Xin Y.N., Xuan S.Y. *AGT* rs5051 Gene Polymorphism Increases the Risk of Coronary Heart Disease in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Han Chinese Population. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2021, vol. 29, no. 11, pp. 1095–1100. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20210106-00008>
10. Bebyakova N.A., Pervukhina O.A., Fadeeva N.A., Khromova A.V. Polymorphism of *AGT*, *AGT2R1* and *NOS3* Genes as a Risk Factor for Imbalance in Vasoactive Factors. *Hum. Ecol.*, 2020, no. 10, pp. 4–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-4-9>
11. Bebyakova N.A., Levitskiy S.N., Pervukhina O.A., Shabalina I.A. The Role of the A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Receptor Type 1 (*AGT2R1*) Gene in the Formation of Cardiovascular Risk Factors. *J. Med. Biol. Res.*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 371–380. <https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.371>
12. Leus P.A. Sovershenstvovanie klassifikatsiy kariesa zubov i ikh znachenie v praktike vracha-stomatologa [Traditional and Modern Systems for Dental Caries Classification and Their Significance in Practice]. *Sovremennaya stomatologiya*, 2019, no. 2, pp. 4–12.
13. Grechikhin S.S. Analiz geneticheskikh faktorov v razvitii kariesa u podrostkov [Analysis of Genetic Factors in the Development of Caries in Adolescents]. *Regional'nyy vestnik*, 2020, no. 6, pp. 8–9.
14. Sarkisyan N.G., Ron' G.I., Tuzankina I.A., Svitch O.A., Dolgikh M.A. Geneticheskie markery parodontita: obzor literatury [Genetic Markers of Periodontal Disease: A Literature Review]. *Parodontologiya*, 2016, vol. 21, no. 1, pp. 3–9.
15. Tikhomirova E.A. Genetic Predictors of Periodontitis Development: Problems and Prospects (a Literature Review). *Parodontologiya*, 2022, vol. 27, no. 1, pp. 32–59. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2022-27-1-32-59>
16. Orekhova L.Yu., Kuchumova E.D., Styuf Ya.V. Krovosnabzhenie pul'py zuba. Metody issledovaniya sostoyaniya pul'py zuba. Ch. 2 [Blood Supply of Dental Pulp. Methods of Research of a Condition of Dental Pulp. Part 2]. *Parodontologiya*, 2007, no. 1, pp. 55–60.
17. Chistyakova G.G. Blizhayshie i otdalennye rezul'taty sostoyaniya krovotoka v sosudakh pul'py zuba pri lechenii kariesa dentina po dannym lazernoy spekl-opticheskoy diagnostiki [The Nearest and Remote Results of the Status of the Blood in the Vases of the Tooth Pulpa in Treatment of Dentin Caries on the Data of Laser Specles-Optical Diagnostics]. *Sovremennaya stomatologiya*, 2020, no. 1, pp. 66–72.
18. Chistyakova G.G. Funktsional'nye metody diagnostiki gemodinamiki i nervno-retseptornogo apparata pul'py zuba [Functional Methods for the Diagnosis of Hemodynamics and Neuroreceptor System of Tooth Pulp]. *Stomatologiya. Estetika. Innovatsii*, 2020, vol. 4, no. 1, pp. 98–113. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.4.1.009>
19. Zagidullina I.I., Yakupova E.R., Yangirova E.V. Sostoyanie polosti rta u bol'nykh IBS [Oral Status in Patient with Ischemic Heart Disease]. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2018, no. S2-1, pp. 92–96.
20. Zubkova A.A., Fel'ker E.V., Guyter O.S., Mitin N.E., Oleynikov A.A., Tishkina L.N. Otsenka rasprostranennosti osnovnykh stomatologicheskikh zabolevaniy u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Prevalence Estimate of Major Dental Diseases in Patients with Cardiovascular Diseases]. *Problemy stomatologii*, 2019, vol. 15, no. 3, pp. 34–40. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-3-34-40>

21. Zubkova A.A., Fel'ker E.V. Indeksnaya otsenka sostoyaniya tkaney polosti rta u patsientov kardiologicheskogo profilya [Index Assessment of Oral Tissues in Patients with Cardiac Profile]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2017, no. 3-2, pp. 183–185. Available at: <https://applied-research.ru/article/view?id=11422> (accessed: 19 March 2023).

22. Zubkova A.A., Morozov A.N., Salamatina O.A. Mnogofaktornyy analiz sostoyaniya tkaney polosti rta u patsientov kardiologicheskogo profilya [Multifactorial Analysis of the State of Oral Cavity Tissues in Cardiac Patients]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Meditsina. Farmatsiya*, 2016, no. 12, pp. 78–87.

23. Galonskiy V.G., Surdo E.S., Chernov V.N., Gradoboev A.V., Chernova A.A. Assotsiativnye paralleli vzaimosvyazi i vzaimoobuslovlennosti klinicheskikh osobennostey stomatologicheskoy patologii s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Associative Parallels, Interrelations and Interdependencies Between Clinical Features of Dental Pathology and Cardiovascular Diseases]. *Problemy stomatologii*, 2021, vol. 17, no. 1, pp. 12–19. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-17-1-12-19>

24. Salminen L.E., Schofield P.R., Pierce K.D., Conturo T.E., Tate D.F., Lane E.M., Heaps J.M., Bolzenius J.D., Baker L.M., Akbudak E., Paul R.H. Impact of the *AGTRI* A1166C Polymorphism on Subcortical Hyperintensities and Cognition in Healthy Older Adults. *Age (Dordr.)*, 2014, vol. 36, no. 4. Art. no. 9664. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9664-x>

Received 7 April 2023
Accepted 24 July 2023
Published 30 November 2023

Поступила 07.04.2023
Принята 24.07.2023
Опубликована 30.11.2023