

**ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ КАРІЕСУ ТА ПАРОДОНТИТУ У
ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ: ВПЛИВ СТРЕСОВИХ ТА
ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ
(огляд літератури)**

Копчак О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3244-2041>
Дмитрашко В.В. <https://orcid.org/0009-0006-3113-0694>
Новіков Р.А. <https://orcid.org/0009-0002-9493-6450>
Яковець О.В. <https://orcid.org/0000-0001-8091-773X>

Київський медичний університет, Київ, Україна

v.dmytrashko@kmu.edu.ua

Актуальність. Найпоширенішими стоматологічними захворюваннями, що призводять до розвитку дисфункції зубощелепного апарату є карієс зубів, його ускладнення та генералізований пародонтит. Серед військовослужбовців ці захворювання значно розповсюджені, що може бути пов'язано як із надзвичайними стресовими навантаженнями, так і з генетичним чинниками.

Ціль: на підставі аналізу літературних даних встановити особливості етіопатогенезу карієсу зубів та генералізованого пародонтиту у військовослужбовців, зокрема вплив стресових та генетичних чинників.

Матеріали та методи. Предметом пошуку були наукові публікації української та іноземної літератури останніх 5 років, що містили ключові слова: стоматологічні захворювання, карієс зубів, ускладнення карієсу, пародонтит, етіологія, патогенез, стрес, кортизол, гени-кандидати, генетичний поліморфізм, мікроРНК, військовослужбовці, учасники бойових дій, ветерани за допомогою відкритої медичної наукової бази PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 250 джерел, з яких для даної статті було відібрано 49.

Результати. Карієс зубів та генералізований пародонтит мають велику соціальну значущість серед населення всього світу. Їх соціальний тягар проявляється в значних світових витратах на охорону здоров'я. Особливо гостро питання захворюваності на карієс зубів, його ускладнення та генералізований пародонтит постає серед особового складу, зокрема Збройних сил України, що проявляється в зниженні боєздатності та збільшенні частоти та тривалості медичної евакуації. Серед численних етіологічних факторів карієсу і пародонтиту у військовослужбовців ключовим є стрес, який носить хронічний характер. Стрес-індуковані порушення нейро-гуморальної регуляції стають специфічними тригерами по відношенню до розвитку карієсу. Встановлено, що і карієс зубів і генералізований пародонтит мають чіткий генетичний детермінізм, який реалізується через взаємодією структурних генів та генів-регуляторів. Окреме місце в метаболізмі тканин пародонту посідає епігенетична регуляція, зокрема вплив мікроРНК. МікроРНК-146a та мікроРНК450b-5p є діагностичним та прогностичним біомаркерами запальних захворювань пародонту та карієсу.

Ключові слова: стоматологічні захворювання, карієс зубів, ускладнення карієсу, пародонтит, етіологія, патогенез, стрес, кортизол, гени-кандидати, генетичний поліморфізм, мікроРНК, військовослужбовці, учасники бойових дій, ветерани.

Актуальність. Безперечно, найпоширенішими захворюваннями в світі, що призводять до втрати зубів є карієс, його ускладнення та генералізований пародонтит [1]. Спираючись на дані ВООЗ, світова захворюваність на карієс та генералізований пародонтит досягає 3,5 мільярдів випадків, що ставить захворювання порожнини рота на 5 місце серед соціально значущих хвороб. При тому, приблизно 2 мільярди дорослого населення страждають саме від карієсу [2]. Хвороби ротової порожнини є хронічними та мають велике соціальне значення, 4,6% світових витрат на охорону здоров'я припадає саме на лікування карієсу та пародонтиту [3]. Стандартизована за віком поширеність тяжкого пародонтиту серед населення планети досягає 12,0% (95% UI: 10,1-11,6) або 743 мільйони людей у віці 15-99 років у всьому світі, що робить пародонтит шостим за поширеністю станом серед найбільш актуальних неінфекційних хвороб [4].

Станом на 2022 рік в Україні зазначені стоматологічні захворювання виявлялися у 75 % усього населення країни. При цьому для вікової категорії 15-19 років ураження складало 85-100% з переважанням легких форм захворювань (карієс, хронічний катаральний гінгівіт), а для вікової категорії 35-44 роки – близько 75%, проте з перевагою більш тяжких нозологій у вигляді генералізованих пародонтиту, ускладнень карієсу тощо. Загальна стоматологічна захворюваність в Україні за останнє десятиліття збільшилась з 50,700 до 51,351 на 100 тисяч населення [5].

Безперечно, провідним фактором боєздатності армії є стан здоров'я особового складу, зокрема стоматологічного компоненту. Проте потрібно зазначити, що світова захворюваність на пародонт різного ступеня тяжкості у військовослужбовців строкової служби складає $85,6 \pm 11,3\%$ та серед військовослужбовців контрактної служби – $73,0 \pm 10,1\%$ [6]. В збройних силах Сполучених штатів Америки (США) непридатність до служби, через захворювання ротової порожнини серед військовослужбовців резерву, досягає 40%. Більшість випадків обумовлені карієсом зубів різного ступеня тяжкості та активності. В умовах бойових дій

термінова медична евакуація за цією причиною була необхідною, в середньому, кожні 5 днів протягом 2-річного періоду бойових дій в Іраку [7].

Провідним фактором, який впливає на величину захворюваності на карієс зубів серед військовослужбовців України є її велика питома вага в загальній стоматологічній захворюваності під час часткової мобілізації. Так, у допризовників цей показник реєструється в середньому на рівні 63%, серед яких більше половини (52,4%) потребують стоматологічного лікування через виявлений карієс. Зі збільшенням строку служби відсоток людей, які потребують стоматологічної допомоги збільшується [8].

Серед військовослужбовців збройних сил України (ЗСУ) та бійців територіальної оборони (ТРО) карієс зубів був діагностований у 78,1% випадків, а у 14% – діагностовано загострений перебіг захворювань пародонту. При тому, в 63,7% звернень закінчувались процедурою видалення зуба. Серед нозологічних одиниць стоматологічної захворюваності в 35,2% випадків зустрічався неускладнений карієс, в 44,89% – його ускладнені форми, в 13,26% – захворювання тканин пародонта, в 5,35% – деформації і аномалії прикусу, і в 1,27% – запальні захворювання слизової оболонки ротової порожнини [9].

Отже захворюваність на карієс зубів та генералізований пародонтит представляє глобальну соціально-значущу проблему, яка накладає значний тягар на систему охорони здоров'я. У збройних силах ця медична проблема постає доволі гостро через зниження боєздатності особового складу та медичну евакуацію за потреби.

Ціль: на підставі аналізу літературних даних встановити особливості етіопатогенезу карієсу зубів та генералізованого пародонтиту у військовослужбовців, зокрема вплив стресових та генетичних чинників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Предметом пошуку були наукові публікації української та іноземної літератури за останні

5 років, що містили ключові слова: стоматологічні захворювання, карієс зубів, ускладнення карієсу, пародонтит, етіологія, патогенез, стрес, кортизол, гени-кандидати, генетичний поліморфізм, мікроРНК, військовослужбовці, учасники бойових дій, ветерани за допомогою відкритої медичної наукової бази PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 250 джерел, з яких для даної статті було відібрано 45.

РЕЗУЛЬТАТИ

Карієс – це хронічне інфекційне захворювання, яке виникає в твердих тканинах зубів і є одним із основних захворювань ротової порожнини, яке може бути причиною загострення або виникнення системних захворювань та значно навантажує систему охорони здоров'я [3, 8]. Своєрідність та взаємодія етіологічних чинників виникнення карієсу у військовослужбовців пояснюється особливостями їх діяльності та кумулятивним ефектом. Серед вагомих факторів патогенезу карієсу зубів слід відмітити стрес, як емоційний, так й оксидативний, періоди дегідратації із зменшенням саливації, що може призводити до збільшення кислотності слини та зменшення резистентності до каріогенних бактерій [10]. Не менш значущими факторами ризику виникнення або прогресування карієсу у військовослужбовців є погіршення гігієни ротової порожнини, куріння. При моделюванні екстремальних ситуацій (інтенсивні бойові дії або стихійні лиха) було визначено, значне зменшення частоти чищення зубів серед військовослужбовців з одночасним погіршенням пародонтального індексу і стану раніше пошкоджених зубів [11].

Вплив стресу на розвиток карієсу

Стрес може мати сильніший вплив на розвиток карієсу, ніж інші фактори, особливо в умовах бойових дій [12]. Його можна визначити як реальну чи інтерпретовану загрозу фізіологічної чи психологічної цілісності людини, яка призводить до розвитку загального адаптаційного синдрому та супроводжується

каскадом вегетативних і поведінкових реакцій, що мають на меті підтримку гомеостазу [13]. Підвищене збудження симпатичної нервової системи активує секрецію кортизолу, рівень якого в слині визнаний надійним біомаркером стресу [14]. Існує позитивний зв'язок рівню кортизолу з хронічними захворюваннями серцево-судинної системи, метаболічною патологією, захворюваннями пародонту і карієсом зубів.

Кортизол має резорбтивну здатність по відношенню до кісткової тканини та сприяє кальцифікації пульпи [15]. В літературі описані дані, які відображають пряму залежність між рівнем кортизолу в слині та ризиком розвитку карієсу зубів, що включає також суттєве зниження рівня кортизолу в слині після лікування карієсу ($p=0,008$) [16]. Високий рівень кортизолу негативно впливає на локальну імунну відповідь, що обумовлено інгібуванням секреторного IgA в слині, зниженням рівня антимікробних білків, накопиченням зубного нальоту та розвитком запалення ясен [17]. Зміни активності симпатичної та парасимпатичної ланки нервової регуляції під дією стресових факторів призводять до порушення секреції слини зі схильністю до гіпосаливації. Низька швидкість слиновиділення корелює з високим вмістом оксиду азоту у осіб із сильним стресом Є дані про те, що зі збільшенням показників загальної тривожності, кислотність слини змінюється у кислую сторону: з 6,79 до 6,43 [18].

Стрес, що обумовлений розвитком депресії також має опосередкований вплив на розвиток карієсу. Результати Національного дослідження американського способу життя демонструють позитивний взаємозв'язок між хронічним стресом, депресією та погіршенням стану здоров'я порожнини рота [19]. Останнє обумовлено змінами способу життя, нездоровою харчовою поведінкою, палінням, зменшенням частоти та тривалості чищення зубів.

Вплив генів-кандидатів на розвиток карієсу зубів та генералізованого пародонтиту

В літературі існує чимало даних, які описують генетичний детермінізм виникнення та розвитку захворювань пародонту та схильності до карієсу. Широкомасштабні дослідження,

такі як UK Biobank (UKB), the Gene-Lifestyle Interactions in Dental Endpoints (GLIDE) в рамках Genome-wide association studies (GWAS) показують тісний зв'язок між ризиком розвитку карієсу та впливом генетичних факторів [20]. Згідно до новітньої класифікації NGS (Next-generation Sequencing) всі гени за функціональним значенням поділяються на структурні, що відповідають за правильне складання білка та регуляторні, які контролюють та спрямовують їх активність. Окремо, слід зазначити гени-мутатори, мутація яких підвищує частоту виникнення спонтанних мутацій інших генів [21].

Амелогенез є стадійним процесом, в основі якого лежать високо організовані механізми передачі клітинних сигналів, секреції, дозрівання та деградації білків матриксу емалі. Він реалізується шляхом укладання органічного матриксу з одночасним формуванням ділянок аморфного фосфату кальцію на поверхні секреторних гранул амелобластів [22].

Амелогенін (AMELX) – це основний високоспецифічний структурний білок, який синтезується амелобластами матриксу зубної емалі та контролюється відповідним геном – AMELX, що локалізується на р-плечі X-хромосоми (Xp22.31-p22.1). Свої ефекти він реалізує через організацію структури емалі та збільшення довжини існуючих кристалітів, тим самим формуючи специфічний каркас емалі. Мутації, які вибивають копію гена AMELX з X-хромосоми людини, призводять до мальформації емалі у вигляді появи гіпопластичних дефектів та зон гіпомінералізації. Особливістю біосинтезу цього гену є альтернативний сплайсинг первинного РНК-транскрипта з пропуском екзонів і утилізацією альтернативних 3'-акцепторних сайтів. Саме цим пояснюється велика різноманітність мікроРНК AMELX [23].

Амелобластин (AMBN) представляє фосфорилюваний глікопротеїн, що входить до білків матриксу емалі. Ген AMBN має 13 екзонів, що кодують кислий поліпептид з 447 амінокислотними залишками. Його функція полягає у стабілізації білків матриксу емалі до альфа-спіралей та бета-листів [24].

Енамелін (ENAM) належать до суперродини секретованих кальцій-зв'язуючих фосфопрот

теїнів, особливістю яких є наявність Ser-x-Glu/pSer (SxE/pS) мотивів. Фосфорилювання залишків серину в мотиві SxE/pS опосередковано первинною кіназою FAM20C, сприяє зв'язуванню пептиду з гідроксиапатитом [25].

На протигагу процесу активації білків матриксу, для оптимальної ремінералізації емалі, паралельно відбувається процес протеолітичного їх руйнування. Так, існує ряд матриксних металопротеїназ (ММР), які приймають безпосередню участь в дентиногенезі. Найбільш вагомими серед них є ММР-9, ММР-13 та ММР-20, які кодуються окремими генами [26]. При постійно низькому рівні рН ротового середовища та впливі реактивних форм кисню відбувається аллостерична активація ММР. Навпаки, нейтралізація гідрокарбонатом слини призводить до стабілізації молекули ММР. Їх особливістю є здатність розщеплювати proTNF-альфа для вивільнення активного TNF-альфа з макрофагів [27]. Крім того, ММР-9 здатні модифікувати попередник IL-1 β до активної 17-KDa-форми через IL-1 β -конвертуючий фермент [28].

Фундаментальна роль в процесі формування тканини пародонта належить вітаміну D. Його біологічні ефекти регулюються взаємодією із мембранним рецептором (VDR), що сприяє адекватній мінералізації. Ген VDR розташований на хромосомі 12q13.11, має дві промоторні області, вісім кодуючих і шість нетрансльованих екзонів. Поліморфізм TaqI (rs731236 T>C), заміна цитозину на тимідин, асоційований з пародонтитом, карієсом та остеопорозом [29].

Активація генетично-детермінованих регуляторних механізмів реалізується шляхом активації білків внутрішньоклітинного сигналіну, таких як TAS1R1. Він відноситься до семиспіральних рецепторів смаку з сайтом зв'язування в межах трансмембранної області та реалізує прямий сигналінг між смаковими рецепторами та ольфакторною ямкою. Його алостерична гіперактивація на поверхні зуба опосередкована реакцією між кислотами та органічним фосфатом дентину при його оголенні, що призводить до гіперекспресії гена TAS1R1 та підвищення швидкості передачі

внутрішньоклітинних сигналів [30]. В свою чергу високий рівень трансдукції сигналів, обумовлений порушенням цілісності емалі та дентину сприяє активації остеобластів.

Гени інтерлейкінів (IL) IL-1 β , IL-1 і фактора некрозу пухлин (TNF- α) детермінують секрецію та активність прозапальних цитокінів. Стимулятором їх гіперекспресії є екзополісахарид, що секретується *Streptococcus mutans* у процесі формування біоплівки [31]. Поверхнево-активний лейкоцитарний рецептор Fc γ RIIa є ключовим фактором клітинної активації та зв'язування IgG2, що повною мірою реалізує бактеріостатичний ефект слини. Він експресує дві гомологічні алелі з однієї основи; заміна гуаніну на аланін у 494 положенні призводить до нечутливості до імуноглобулінів [32]. Протеїнкіназа mTOR, маючи подвійну кіназну активність, здатна фосфорилувати залишок тирозину. Ця властивість дозволяє підтримувати клітинний метаболізм на достатньому рівні в стресових умовах [33]. Поліморфізми у генах, пов'язаних з mTOR або шляхами стресу ендоплазматичного ретикулулу мали зв'язок із супутнім карієсом, пародонтитом і періапікальною патологією [34].

Вплив епігенетичних механізмів на розвиток карієсу зубів, його ускладнень та пародонтиту

Запальна відповідь пульпи зуба може регулюватися не тільки генетичними, але й епігенетичними подіями [35]. Останні відіграють ключову роль в регуляції експресії генів, зокрема, при розвитку запалення у процесі пошкодження пульпи зуба. Основні епігенетичні події включають метилювання та ацетилювання гістонів і регуляторних факторів, метилювання ДНК і малих некодуючих РНК (мікроРНК). Особливістю мікроРНК є здатність виступати в ролі генів-мутаторів у розвитку численних захворювань [36].

Загалом мікроРНК це група некодуючих РНК довжиною 18-25 нуклеотидів, які пригнічують експресію цільового гена шляхом деградації матричної РНК і інгібування трансляції [37]. Вони транскрибуються на ДНК (в основному з інтронів або з власних генів), модифікуються від попередників до зрілих форм

такими ензимами як Drosha, Dicer, Argonaute, стабілізуються і дестабілізуються GLD-2 і PUP-2 відповідно, руйнуються MSCP1, XRN2, PNP-азою [38]. Механізм їхньої дії в основному полягає у взаємодії з 3'-UTR мРНК-мішені і індукції деградації останньої або репресії трансляції (відбувається декепування мРНК, інгібуються фактори ініціації трансляції та ін.), втім було виявлено взаємодію і з 5'-UTR, кодуєчими послідовностями мРНК, промоторами генів. МікроРНК за певних обставин також можуть активувати трансляцію і регулювати транскрипцію [39]. Взаємодія динамічна і залежить від таких факторів як: внутрішньоклітинна локалізація мікроРНК, кількість мікроРНК і мРНК, афінність мікроРНК-мРНК зв'язків та ін.

Так, наприклад, мікроРНК, що знаходяться в ядрі можуть змінювати стан хроматину, модифікувати хід сплайсингу мРНК, а локалізовані в цитозолі і гранулярному ER – впливати на ініціацію і хід трансляції, накопичення і деградацію мРНК. МікроРНК можуть бути секретовані в позаклітинному матриксі і транспортовані до клітин-мішеней везикулами (екзосомами) або білками. Позаклітинні мікроРНК діють як хімічні месенджери міжклітинної комунікації [40]. Некодуючі РНК специфічно впливають на метилювання генома, ацетилювання (модифікацію) гістонів, чому сприяють еволюційно запрограмовані особливості активації транспозонів. МікроРНК приймає важливу роль в регуляції метаболізму клітини, включаючи проліферацію, диференціацію, міграцію, апоптоз та зокрема реакцію на стрес.

Показана можливість використання мікроРНК як біомаркерів у стоматологічних дослідженнях для пояснення взаємозв'язків з такими патологічними процесами, як захворювання пародонту, передракові новоутворення або стани, такі як ожиріння чи метаболічні порушення тощо [41]. МікроРНК по різному експресуються в слині пацієнтів з карієсом порівняно зі здоровими людьми і можуть використовуватися як діагностичні біомаркери при захворюваннях порожнини рота, що потребує подальших досліджень [42].

Так, експресія мікроРНК-125a-3p була знач-

но знижена при розвитку запальних реакції у стовбурових клітинах пульпи зуба через сигнальні шляхи ядерного фактора κB , що свідчило про її важливу роль в регуляції одонтобластній диференціації [43]. Хронічне захворювання пародонту було пов'язане з модифікаціями моделей метилування Toll-подібного рецептора-2, простагландинсинтази-2, E-кадгерину та деяких запальних цитокінів, а також із надмірною експресією мікроРНК-146а та мікроРНК-155 [44].

МікроРНК-146а розташована у другому екзоні гена LOC285628 на хромосомі 5 людини, є негативним регулятором імунної відповіді та пов'язана з патогенезом запальних і аутоімунних захворювань [45].

Селективна регуляція експресії мікроРНК може бути новим варіантом для лікування хронічного запалення. Показано, що мікроРНК 146а-5р, яка є ключовим регулятором запальної відповіді, є перспективним цільовим геном для лікування хронічного запалення [46]. Більш того, встановлення значення мікроРНК-146а та мікроРНК-155 як гарних предикторів пародонтиту дозволило вважати рівень їх експресії у слині надійним, неінвазивним, діагностичним та прогностичним біомаркером [47].

Іншою мікроРНК, яка може мати важливе значення у патогенезі хронічного запалення є 450b-5р, ген якої локалізований в екзоні q26.2 на хромосомі 10 [48]. МікроРНК-450b-5р діє через регуляцію трансформуючого фактора росту β (TGF- β), який є важливим стимулятором рекрутингу стовбурових клітин пульпи за умов хронічного запалення.

Також за умов пародонтиту в зразках гінгівального епітелію, міжзубних проміжків, сполучної тканини ясен було виявлено зростання експресії мікроРНК-22, -30e, -106b, -130a у 3,4-5,3 разів відповідно [49]. Усі вони приймають участь в регуляції імунних і запальних процесів, деякі з них – процесів метаболізму колагену, ліпідів, вуглеводів.

ВИСНОВОК

Карієс зубів та генералізований пародонтит мають велику соціальну значущість серед

населення всього світу. Їх соціальний тягар проявляється в значних світових витратах на охорону здоров'я, тимчасовому зниженні працездатності персоналу та зниженні емоційного фону в колективі. Особливо гостро питання захворюваності на карієс та пародонтит постає серед особового складу, зокрема ЗСУ, що проявляється в зниженні боєздатності та збільшенні частоти та тривалості медичної евакуації. Серед численних етіологічних факторів карієсу зубів і генералізованого пародонтиту у військовослужбовців ключовим є стрес, який носить хронічний характер. Стрес-індуковані порушення нейро-гуморальної регуляції стають специфічними тригерами по відношенню до розвитку зазначених стоматологічних захворювань. Встановлено, що карієс та пародонтит мають чіткий генетичний детермінізм, який реалізується через взаємодію структурних генів та генів-регуляторів, які можуть ставати мутаторами за певних умов середовища. Окреме місце в метаболізмі пародонтиту посідає генетична та епігенетична регуляція, зокрема вплив мікроРНК. МікроРНК-146а та мікроРНК-450b-5р можуть бути діагностичним та прогностичним біомаркерами таких запальних захворювань, як карієс зубів та генералізований пародонтит.

REFERENCES

1. Wen PY, Chen MX, Zhong YJ, Dong QQ, Wong HM. Global burden and inequality of dental caries, 1990 to 2019. J Dent Res. 2022;101(4):392-399. DOI:10.1177/00220345211056247
2. Oral health. Report of World Health Organization. [Internet] 2023. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
3. Peres MA, Macpherson LM, Weyant RJ. Oral diseases: a global public health challenge. Lancet. 2019;394(10194):249-260. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31146-8
4. Frencken JE, Sharma P, Stenhouse L, Green D, Lavery D et al. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review. Journal of clinical periodontology. 2017;44(18):94-105. DOI: 10.1111/jcpe.12677

5. Дмитренко ІА, Толстанов ОК. Стоматологічне здоров'я населення громади: проблеми та можливості покращення (на прикладі Івано-Франківської області). [Інтернет]. Український медичний часопис. 2020;4(138):65-67. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.138.186891
6. Anderson Q. Military dentistry themed issue. Br Dent J. 2021; 230:383. DOI: 10.1038/s41415-021-2843-0
7. Lloro V, Lozano-de Luaces V, Lloro I, Manzanares MC. The incidence of dental needs during isolated missions compared to non-isolated missions: a systematic review and implications for future prevention strategies. Military medicine. 2019;184(3/4):e148-55. Available on: 9999999
8. Лаврін ОЯ. Аналіз поширеності основних стоматологічних захворювань та структури надання стоматологічної допомоги військовослужбовцям Збройних сил України Клінічна стоматологія. 2021;4:20–28. DOI: 10.11603/2311-9624.2021.4.12665.
9. Канюра ОА, Біденко НВ, Коленко ЮГ, Філоненко ВВ, Хрол НС, Шпак ДЮ. Досвід надання стоматологічної допомоги в умовах військового стану. Сучасна стоматологія. 2022;3–4 :38-44. DOI: 10.33295/1992-576X-2022-3-38
10. Jingyang Z, Edward C, Man L. Epidemiology of dental root caries: a review of risk factors. Frontiers of Oral and Maxillofacial Medicine. 2020; 2:2-5. DOI: 10.21037/fomm.2020.03.02
11. Hauschild V. Don't take oral health for granted. [Internet]. Army Public Health Center. 2021. Available on: www.army.mil/article/243428/dont_take_oral_health_for_granted
12. Nakano R, Ohshima T, Mukai Y, Tsurumoto A, Maeda N. Association between dental caries prevalence and stress levels in Japanese children. Cureus. 2022;14(11): e31074. DOI: 10.7759/cureus.31074
13. Chaudhuri A. Pathophysiology of stress: a review. International Journal of Research & Review. 2019;6(5):199-213. Available on: www.researchgate.net/publication/333446271_Pathophysiology_of_Stress_A_Review
14. Meurs JA, Rossi AM, Perrewé PL, Kolinski MJ. Physiological reactions to and recovery from acute stressors: the roles of chronic anxiety and stable resources. Health Psychol Rep. 2022;11(3):223-40. DOI: 10.5114/hpr/153968
15. Piekoszewska-Ziętek P, Olczak-Kowalczyk D, Pańczyk-Tomaszewska M, Gozdowski D. Developmental abnormalities of teeth in children with nephrotic syndrome. Int Dent J. 2022;72(4):572-7. DOI: 10.1016/j.identj.2021.11.014
16. Padmanabhan V, Islam MS, Habib M, Abdulaziz Z, Goud M, Chaitanya NC et al. Association between salivary cortisol levels, dental anxiety, and dental caries in children: a cross-sectional study. Dentistry Journal. 2023;11(9):205. DOI: 10.3390/dj11090205
17. Corridore D, Saccucci M, Zumbo G. Impact of stress on periodontal health: literature revision. healthcare (Basel). 2023;11(10):1516. DOI: 10.3390/healthcare11101516
18. Al-Moosawi RI, Qasim AA. The impact of dental environment stress on dentition status, salivary nitric oxide and flow rate. J Int Soc Prev Community Dent. 2020;10(2):163-70. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_427_19
19. Raskin SE, Thakkar-Samtani M, Santoro M, Fleming EB, Heaton LJ, Tranby EP. Discrimination and dignity experiences in prior oral care visits predict racialized oral health inequities among nationally representative US adults. J Racial Ethn Health Disparities. [Internet]. 2023. DOI: 10.1007/s40615-023-01821-0
20. Haworth S, Kho PF, Holgerson PL, Hwang LD, Timpson NJ, Rentería ME et al. Assessment and visualization of phenome-wide causal relationships using genetic data: an application to dental caries and periodontitis. Eur J Hum Genet. 2021;29(2):300-308. DOI: 10.1038/s41431-020-00734-4
21. Qin D. Next-generation sequencing and its clinical application. Cancer Biol Med. 2019;16(1):4-10. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055
22. Ohshima H, Mishima K. Oral biosciences: The annual review 2022. J Oral Biosci. 2023;65(1):1-12. DOI: 10.1016/j.job.2023.01.008
23. Butera A, Maiorani C, Morandini A. Assessment of genetical, pre, peri and post natal risk factors of

- deciduous molar hypomineralization (DMH), hypomineralized second primary molar (HSPM) and molar incisor hypomineralization (mih): a narrative review. *Children* (Basel). 2021;8(6):432. DOI: 10.3390/children8060432
24. Hany U, Watson CM, Liu L, Nikolopoulos G, Smith CE, Poulter JA et al. Novel ameloblastin variants, contrasting amelogenesis imperfecta phenotypes. *J Dent Res*. 2024;103(1):22-30. DOI: 10.1177/00220345231203694
 25. Alotaibi RN, Howe BJ, Moreno Uribe LM. Multivariate GWAS of structural dental anomalies and dental caries in a multi-ethnic cohort. *Front Dent Med*. 2021; 2:771116. DOI:10.3389/fdmed.2021.77111
 26. Anshida VP, Kumari RA, Murthy CS, Samuel A. Extracellular matrix degradation by host matrix metalloproteinases in restorative dentistry and endodontics: an overview. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2020;24(2):352-60. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_34_20
 27. Duan C, Yu X, Feng X, Shi L, Wang D. Expression profiles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in nasal polyps. *J Inflamm Res*. 2024; 17:29-39. DOI: 10.2147/JIR.S438581
 28. Costa D, Scalise E, Ielapi N, Bracale UM, Andreucci M, Serra R. Metalloproteinases as biomarkers and sociomarkers in human health and disease. *Biomolecules*. 2024;14(1):96. DOI: 10.3390/biom14010096
 29. Lei W, Tian H, Xia Y. Association between the TaqI (rs731236 T>C) gene polymorphism and dental caries risk: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2021;25(5):368-75. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0263
 30. Xi R, Zheng X, Tizzano M. Role of taste receptors in innate immunity and oral health. *J Dent Res*. 2022 Jul;101(7):759-768. DOI: 10.1177/00220345221077989
 31. Han KI, Jung EG, Kwon HJ. Gene expression analysis of inflammation-related genes in macrophages treated with α -(1 $\rightarrow$ 3, 1 $\rightarrow$ 6)-D-glucan extracted from *Streptococcus mutans*. *Int J Biol Macromol*. 2021; 166:45-53. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.10.054
 32. Wines BD, Trist HM, Esparon S, Impey RE, Mackay GA, Andrews RK et al. Fc binding by Fc γ RIIa is essential for cellular activation by the Anti-Fc γ RIIa mAbs 8.26 and 8.2. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:666813. DOI: 10.3389/fimmu.2021.666813
 33. Panwar V, Singh A, Bhatt M. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. *Sig Transduct Target Ther*. 2023; 8:375. DOI: 10.1038/s41392-023-01608-z
 34. Bezamat M, Deeley K, Khaliq S, Letra A, Scariot R, Silva RM et al. Are mTOR and endoplasmic reticulum stress pathway genes associated with oral and bone diseases? *Caries Res*. 2019;53(3):235-241. DOI: 10.1159/000492675
 35. Maqbool M, Syed NH, Rossi-Fedele G, Shatriah I, Noorani TY. MicroRNA and their implications in dental pulp inflammation: current trends and future perspectives. *Odontology*. 2023;111(3):531-40. DOI: 10.1007/s10266-022-00762-0
 36. Laberge S, Akoum D, Wlodarczyk P, Massé JD, Fournier D, Semlali A. The potential role of epigenetic modifications on different facets in the periodontal pathogenesis. *Genes* (Basel). 2023;14(6):1202. DOI: 10.3390/genes14061202
 37. Gilyazova I, Asadullina D, Kagirowa E, Sikka R, Mustafin A, Ivanova E et al. MiRNA-146a—a key player in immunity and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(16):12767. DOI: 10.3390/ijms241612767
 38. Sen CK, Ghatak S. miRNA control of tissue repair and regeneration. *Am J Pathol*. 2015 Oct;185(10):2629-40. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.04.001
 39. Sadakierska-Chudy A. MicroRNAs: Diverse Mechanisms of Action and Their Potential Applications as Cancer Epi-Therapeutics. *Biomolecules*. 2020 Sep 7;10(9):1285. DOI: 10.3390/biom10091285
 40. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 3;9:402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
 41. Kapoor P, Chowdhry A, Bagga DK, Bhargava D, Aishwarya S. MicroRNAs in oral fluids (saliva and gingival crevicular fluid) as biomarkers in orthodontics: systematic review

- and integrated bioinformatic analysis. *Prog Orthod.* 2021;22(1):31. DOI: 10.1186/s40510-021-00377-1
42. Safari Z, Firouzi A, Rezaeikalantari N, Mohammadi S, Ranjbar N, Shahpori H et al. The salivary exosomal microRNA as a potential biomarker in patients with periodontitis and oral cancers. *Chem Biol Drug Des.* 2023;101(5):1204-15. DOI: 10.1111/cbdd.14159
43. Wang J, Zheng Y, Bai B, Song Y, Zheng K, Xiao J et al. MicroRNA-125a-3p participates in odontoblastic differentiation of dental pulp stem cells by targeting Fyn. *Cytotechnology.* 2020;72(1):69-79. DOI: 10.1007/s10616-019-00358-7
44. Masunova N, Tereschenko M, Alexandrov G, Spirina L, Tarasenko N. Crucial role of micrnas as new targets for amelogenesis disorders detection. *Curr Drug Targets.* 2023;24(14):1139-49. DOI: 10.2174/0113894501257011231030161427
45. Săsăran MO, Meliț LE, Dobru ED. MicroRNA modulation of host immune response and inflammation triggered by *Helicobacter pylori*. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3):1406. DOI: 10.3390/ijms22031406
46. Yin L, Zhang M, He T, Chen S. The expression of miRNA-146a-5p and its mechanism of treating dry eye syndrome. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(1):e23571. DOI: 10.1002/jcla.23571
47. Al-Rawi NH, Al-Marzooq F, Al-Nuaimi AS, Hachim MY, Hamoudi R. Salivary microRNA 155, 146a/b and 203: A pilot study for potentially non-invasive diagnostic biomarkers of periodontitis and diabetes mellitus. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237004. DOI: 10.1371/journal.pone.0237004.
48. Wang Q, Xie X, Li H, Hao S. Discovery of microRNA expression profiles involved in regulating TGF- β 2 expression in the tears of dry eye patients. *Annals of Clinical Biochemistry.* 2020;57(6):420-8. DOI: 10.1177/0004563220961746.
49. Perri R, Nares S, Zhang S, Barros SP, Offenbacher S. MicroRNA modulation in obesity and periodontitis. *J Dent Res.* 2012 Jan;91(1):33-8. DOI: 10.1177/0022034511425045

FEATURES OF ETIOPATHOGENESIS OF CARIES AND PERIODONTITIS IN MILITARY PERSONNEL: INFLUENCE OF STRESS AND GENETIC FACTORS (literature review)

Kopchak O.V., Dmytrashko V.V., Novikov R.A., Yakovets O.V.

Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

v.dmytrashko@kmu.edu.ua

Background. The most common diseases that lead to tooth loss are caries and periodontitis. Among military personnel, these processes are quite common, which can be related to both extreme stress and genetic factors.

Aim: to establish the features of the etiopathogenesis of tooth caries and generalized periodontitis in military personnel, in particular, the influence of stress and genetic factors, based on the analysis of literary data.

Materials and methods. The subject of the search was scientific publications of the Ukrainian and foreign literature of the last 5 years, containing the keywords: dental diseases, dental caries, complications of caries, periodontitis, etiology, pathogenesis, stress, cortisol, candidate genes, genetic polymorphism, miRNA, military personnel, combatants, veterans using the open medical scientific database PubMed of the National Center for Biotechnology Information (NCBI) at the National Medical Library USA (NLM). At the first stage, 250 sources were selected, of which 49 were selected for this article.

Results. Caries and generalized periodontitis have great social significance among the population of the whole world. Their social burden is manifested in significant global costs for health care, which reach 5%. The incidence of caries and periodontitis is a particularly acute issue among personnel, in particular the Armed Forces, which is manifested in a decrease in combat effectiveness and an increase in the frequency and duration of medical evacuation. Among the numerous etiological factors of caries and periodontitis in military personnel, the key is stress, which is of a chronic nature. Stress-induced disorders of neuro-humoral regulation become specific triggers in relation to the development of caries. It has been established that caries and periodontitis have a clear genetic determinism, which is realized through the interaction of structural genes and regulatory genes. A special place in the metabolism of periodontal tissues is occupied by epigenetic regulation, in particular the influence of miRNA. MiRNA-146a and miRNA450b-5p are diagnostic and prognostic biomarkers of inflammatory periodontal diseases and caries.

Key words: dental diseases, dental caries, complications of caries, periodontitis, etiology, pathogenesis, stress, cortisol, candidate genes, genetic polymorphism, miRNA, military personnel, combatants, veterans.