

## АССОЦИАЦИЯ VNTR-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА 1 (*IL1RN*) И ИНТЕРЛЕЙКИНА 4 (*IL4*) С КАРИЕСОМ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ

© 2021 г. И. Г. Удина<sup>1, \*</sup>, Ю. А. Васильев<sup>2</sup>, В. В. Волобуев<sup>2</sup>, А. С. Грачева<sup>1, 3</sup>, О. В. Гуленко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

<sup>2</sup>Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, 350063 Россия

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского, Москва, 107031 Россия

\*e-mail: irina\_udina@mail.ru

Поступила в редакцию 25.01.2021 г.

После доработки 29.04.2021 г.

Принята к публикации 11.05.2021 г.

Изучали ассоциации VNTR-полиморфизма двух генов цитокинов: гена антагониста рецептора интерлейкина 1 (*IL1RN*) – *rs2234663* и интерлейкина 4 (*IL4*) – *rs8179190* с кариесом зубов у детей в Краснодарском крае ( $N = 159$ ). Проводили статистический анализ распределения генотипов в трех группах детей: с декомпенсированной формой кариеса (ДФК), с субкомпенсированной формой кариеса (СФК) и с компенсированной формой кариеса (КФК), а также у здоровых. Установлены достоверные различия между группами по присутствию в генотипе двух “длинных” аллелей *L/L* по *rs2234663*. К ним относятся аллели *A1* и *A4*, у детей с КФК (и здоровых) и с ДФК, а также с СФК и ДФК:  $OR = 0.33$ ,  $p = 0.014$ ; 95%CI 0.1–0.87 и  $OR = 0.35$ ,  $p = 0.035$ ; 95%CI 0.12–1.00 соответственно. Установлено, что генотипы с двумя “длинными” аллелями *L/L* в генотипе (500 или 410 пн) обуславливают устойчивость к высокоактивной форме кариеса, а составные двухлокусные генотипы по *rs8179190* и по *rs2234663* (*A1/A2 P2/P2* и *A2/A2 P2/P2*) и генотипы, содержащие хотя бы один аллель *P2* или один аллель *A2* (“короткий”) обуславливают чувствительность. Группа детей с СФК аналогично группе детей с КФК (и здоровых) достоверно отличается от ДФК по тому же спектру изученных VNTR-маркеров двух генов цитокинов, что предполагает особую роль изученных маркеров в развитии высокоактивной формы кариеса.

**Ключевые слова:** дети, кариес, Краснодарский край, *IL1RN* (*rs2234663*), *IL4* (*rs8179190*), VNTR, цитокины, ассоциация.

**DOI:** 10.31857/S0016675821100143

Кариес зубов является многофакторным заболеванием, которое ассоциируется с присутствием микроорганизмов, вызывающих кариозное поражение, и ферментируемых сахаров, а также обусловлено генетическими и средовыми факторами, индивидуальной устойчивостью зубов к факторам поражения и длительностью воздействия этих факторов [1, 2]. Установлена взаимосвязь между развитием поражения зубов кариесом и иммунным ответом иммунокомпетентных клеток [3]. Цитокины являются продуктами моноцитов-макрофагов, активированных для контроля воспалительного ответа на бактериальную инфекцию [4]. Показано, что цитокины ассоциируются с патогенезом воспаления не только мягких тканей [5], но и способствуют возникновению и развитию кариеса зубов [6]. Генетические и иммунные различия между индивидуумами обуславливают различия в рисках кариеса зубов [2, 3].

*Streptococcus mutans* – один из основных возбудителей кариеса [2]; было показано, что компоненты *S. mutans* стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов [3]. Интерлейкин 1 (IL-1) является провоспалительным цитокином, который кодируется геном *IL-1*, локализованным в области 2q13–21. Белок I/II, прикрепленный к клеточной стенке *S. mutans*, играет важную роль в колонизации поверхностей зубов и индуцирует синтез моноцитами провоспалительных цитокинов, таких, как IL-1 $\beta$  [5]. Установлено, что IL-1 $\alpha$  (*IL1RN*), напротив, ингибирует активность IL-1 $\beta$  [6].

Описано переменное количество tandemных повторов (VNTR) с субъединицей в 86 пн (*rs2234663*), присутствующих в интроне 2 гена *IL1RN*, выявлено шесть аллелей. Среди этих шести присутствуют “короткие” (*S*) аллели с одним (VNTR/6) и двумя повторами (VNTR/2) и “длинные” *L*-аллели (VNTR/*L*), содержащие от трех до

шести повторов [7]. Провоспалительный иммунный ответ индивидуумов (гомозиготных по аллелю *VNTR/2* гена *IL1RN*) более продолжительный и сильный в сравнении с носителями других *VNTR*-генотипов по гену *IL1RN* [8]. В этой связи влияние аллеля *VNTR/2* гена *IL1RN* изучали при различных заболеваниях, включая аутоиммунные [9–11]. В результате метаанализа проведенных исследований выявлена роль 86 пн *VNTR*-полиморфизма гена *IL1RN* в развитии сепсиса (комплексного заболевания с нарушенной регуляцией воспалительного ответа и высокой смертностью): в качестве аллеля риска установлен *VNTR/2* [10]. Изучение *VNTR*-полиморфизма в интроне 2 гена *IL1RN* включено в наше исследование по изучению развития кариеса у детей в Краснодарском крае, так как не исключена его роль в кариозном процессе с учетом ранее выявленной роли полиморфизмов этого гена с заболеваниями в ротовой полости и другими инфекционными заболеваниями.

**IL-4** (интерлейкин 4) действует как противовоспалительный агент, ген интерлейкина 4 (*IL4*) локализуется на длинном плече хромосомы 5 (q23-31) вместе с другими генами цитокинов. Этот ген содержит тандемный повтор в 70 пн с вариабельным количеством тандемных повторов *VNTR* или минисателлитный повтор, который находится в интроне 3 и ассоциируется с продукцией IL-4 [12]. Обнаружены два основных аллеля, обусловленные *VNTR*-полиморфизмом *IL4*: один с делецией 70 пн (с двумя повторами), а другой с инсерцией 70 пн (с тремя повторами), которые обозначают как *P1* и *P2* соответственно [12, 13]. Генотипы *P2/P2* гена *IL4* ассоциированы с более низкими концентрациями IL-4; в этой связи предположили, что аллель *P1* индуцирует более высокую экспрессию гена *IL4* по сравнению с *P2*-аллелем [13]. Проведен целый ряд исследований по ассоциации *VNTR*-полиморфизма гена *IL4* с иммунными и аутоиммунными заболеваниями, в том числе с заболеваниями ротовой полости, включая рецидивирующий афтозный стоматит и периодонтит [13]. В нашем исследовании анализировали возможную ассоциацию этого полиморфизма с развитием кариеса зубов у детей в Краснодарском крае.

На базе детской краевой клинической больницы и стоматологической поликлиники Кубанского государственного медицинского университета (КубГМУ) изучены дети ( $N = 159$ ) школьного возраста, проживающие на территории Краснодарского края. Биологические образцы детей собраны преимущественно в виде соскобов буккального эпителия в ротовой полости, частично в виде образцов крови, из которых выделена ДНК с помощью наборов “Изоген” (Москва). У всех детей проведено стоматологическое обследование в амбулаторных условиях в ходе профилактического

осмотра или при поступлении в лечебно-профилактическое учреждение. Исследование одобрено этическим комитетом КубГМУ, что отражено в протоколе № 63 от 21 мая 2018 г.

Стоматологический осмотр проводили согласно рекомендациям ВОЗ. Дети подразделялись по возрасту в соответствии с периодами развития прикуса: 0–6 лет – временный прикус, 7–12 лет – смешанный и 13–17 лет – постоянный прикус. У всех детей была определена степень кариозного процесса, выявлены здоровые дети – не более 15% от выборки. Интенсивность кариозного процесса оценивали с использованием суммарного индекса “кпу/КПУ” (кариес/пломба/удаленный не по смене зуб). В соответствии с полученными значениями “кпу/КПУ” дети в выборках подразделялись на следующие группы: с компенсированной формой кариеса (**КФК**) – значения индекса от 0 до 3, с субкомпенсированной формой кариеса (**СФК**) – значения от 4 до 5, и декомпенсированной формой кариеса (**ДФК**) при значениях от 6 и выше [14]. Средний возраст детей в группах: с КФК (и здоровых) составил  $12.08 \pm 0.38$ , с СФК –  $11.66 \pm 0.46$  и с ДФК –  $10.19 \pm 0.54$ . Таким образом, средний возраст детей в трех изученных группах соответствует смешанному прикусу, что позволяет проводить сравнительные исследования.

Для исследования выбрали минисателлитный (*VNTR* – variable number of tandem repeats – вариабельное число тандемных повторов) маркер гена *IL1RN* (*rs2234663*) и *VNTR*-маркер гена *IL4* (*rs8179190*), который изучали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов реагентов для фирмы “Изоген” (Москва), условия описаны в работах [11] и [13] соответственно. Выявленный спектр полиморфных вариантов гена *IL1RN* представлен следующими фрагментами: фрагмент длиной 410 пн соответствует аллелю *IL1RN1* (*A1*) (содержит четыре повтора субъединицы по 86 пн); фрагмент 240 пн – *IL1RN2* (*A2*) – (две копии повтора); фрагмент 500 пн – *IL1RN4* (*A4*) – (пять копий повтора) и фрагмент 155 пн – *IL1RN6* (*A6*) – (одну копию). В нашей выборке были представлены только аллели *IL1RN1*, *ILRN2* и *ILRN4*. Аллели *IL1RN3* и *IL1RN5* не обнаружены, а аллель *IL1RN6* обнаружен у одного, не вошедшего в исследование индивидуума. Аллели *A1* и *A2* наиболее распространены в различных популяциях [13]. Для аллеля *P1* гена *IL4* ПЦР-продукт был длиной 183 пн и для аллеля *P2* – длиной 253 пн. В изученной выборке выявлен также минорный аллель в 113 пн – *P3* с одной копией субъединицы в 70 пн (индивидуум с *P3* не вошел в рассматриваемые нами выборки). Для надежности типирования и воспроизводимости метода для каждого генотипа включали внутренние контроли.

**Таблица 1.** Распределение генотипов по VNTR *IL4* – *rs8179190* – у детей в Краснодарском крае в зависимости от степени активности кариеса

Генотип	$N_o$	$F_o$	Частота аллеля	$N_e$	$\chi^2$	Параметры гетерозиготности
Дети с ДФК						
<i>P1/P1</i>	2	0.0526	$P1 = 0.1711 \pm 0.0432$	1.11	1.0325, <i>df.</i> = 1, $p > 0.05$	$H_e = 0.2836 \pm 0.0563$ , $H_o = 0.2868 \pm 0.0690$ , $D = -0.1648 \pm 0.1688$ , $t_d = 0.5249$ , $p > 0.05$
<i>P1/P2</i>	9	0.2368		10.78		
<i>P2/P2</i>	27	0.7105	$P2 = 0.8289 \pm 0.0432$	26.11		
$\Sigma$	38	1.0000		$n_e = 1.3958 \pm 0.0563$		
Дети с СФК						
<i>P1/P1</i>	6	0.1224	$P1 = 0.2653 \pm 0.0446$	3.45	3.4956, <i>df.</i> = 1, $p > 0.05$	$H_e = 0.3898 \pm 0.0418$ , $H_o = 0.2857 \pm 0.0645$ , $D = -0.2671 \pm 0.1220$ , $t_d = 1.3540$ , $p > 0.05$
<i>P1/P2</i>	14	0.2857		19.10		
<i>P2/P2</i>	29	0.5919	$P2 = 0.7347 \pm 0.0446$	26.45		
$\Sigma$	49	1.0000		$n_e = 1.6389 \pm 0.0418$		
Дети с КФК (и здоровые)						
<i>P1/P1</i>	3	0.0417	$P1 = 0.2292 \pm 0.0350$	3.78	0.2717, <i>df.</i> = 1, $p > 0.05$	$H_e = 0.3593 \pm 0.0378$ , $H_o = 0.3750 \pm 0.0571$ , $D = 0.0614 \pm 0.1163$ , $t_d = 0.3170$ , $p > 0.05$
<i>P1/P2</i>	27	0.3750		25.44		
<i>P2/P2</i>	42	0.5833	$P2 = 0.7708 \pm 0.0350$	42.78		
$\Sigma$	72	1.0000		$n_e = 1.5463 \pm 0.0378$		
Сравнение детей с КФК (и здоровых) и ДФК: по генотипам $G = 1.7253$ , <i>df.</i> = 2, $p > 0.05$						
Сравнение детей с КФК (и здоровых) и СФК: по генотипам $G = 0.0086$ , <i>df.</i> = 2, $p > 0.05$						
Сравнение детей с СФК и ДФК (и здоровых): по генотипам $G = 1.3021$ , <i>df.</i> = 2, $p > 0.05$						

Примечание.  $N_o$  – наблюдаемое число генотипов,  $N_e$  – теоретически ожидаемое число генотипов,  $F_o$  – наблюдаемая частота генотипов,  $H_e$  – ожидаемая гетерозиготность,  $H_o$  – наблюдаемая гетерозиготность, *df.* – число степеней свободы,  $D = (H_o - H_e)/H_e$ ,  $n_e$  – эффективное число аллелей.

Для статистической обработки данных использовали алгоритмы программы Statistica 6.0 и алгоритм WinPeri (для определения OR (odds ratio)), определяли 95%-ный интервал разброса величины при вероятности  $p < 0.05$  по точному тесту Фишера (two-tailed – для двух распределений). С помощью программы “Statistica” определяли частоты аллелей, равновесие Харди–Вайнберга, ожидаемую и наблюдаемую гетерозиготности, а также проводили сравнение выборок с использованием  $G$ -критерия.

Частоты аллелей для *IL4* (*rs8179190*) и *IL1RN* (*rs2234663*) в группах детей с различной степенью кариеса зубов (КФК, СФК и ДФК), а также оценки наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготностей представлены соответственно в табл. 1 и 2. Для *IL4* (*rs8179190*) и *IL1RN* (*rs2234663*) во всех трех группах рассчитывали равновесие Харди–Вайнберга – не установлено достоверных различий по распределению генотипов при попарном сравнении групп. Тем не менее, установлены достоверные различия по присутствию генотипа *A1/A1* попарно между группами детей с КФК (и здоровых)

и ДФК, а также с СФК и ДФК, причем генотип *A1/A1* выступает как генотип, обуславливающий устойчивость к декомпенсированной форме кариеса (табл. 2).

В трех изученных группах выявлено девять двухлокусных генотипов по *rs2234663* и *rs8179190*. Наиболее распространенными были: *A1/A1 P2/P2* и *A1/A1 P1/P2* – с частотами 43.1 и 30.6% в группе детей с КФК, 47.0 и 22.5% в группе детей с СФК, а также 39.5 и 13.2% в группе детей с ДФК. При проведении статистического анализа по особенностям распределения генотипов установлены следующие достоверные различия между группами по присутствию в генотипе двух “длинных” аллелей *L/L* по *rs2234663*, к которым относятся выявленные аллели *A1* и *A4*: детей с КФК (и здоровых) и с ДФК, а также с СФК и ДФК –  $OR = 0.33$ ,  $p = 0.01$ , 95%CI 0.13–0.87 и  $OR = 0.35$ ,  $p = 0.035$ , 95%CI 0.12–1.00 соответственно. Таким образом, *L/L* выступает как генотип устойчивости к декомпенсированной форме кариеса зубов.

По некоторым данным [3], уровень инфицированности *S. mutans* положительно коррелиро-

**Таблица 2.** Распределение генотипов по VNTR гена *IL1RN* – *rs2234663* – у детей в Краснодарском крае в зависимости от степени активности кариеса

Генотип	$N_o$	$F_o$	Частота аллеля	$N_e$	$\chi^2$	Параметры гетерозиготности
Дети с ДФК						
<i>A1/A1</i>	21	0.5526	$P_{A1} = 0.7236 \pm 0.0513$	19.91	1.5702, $d.f. = 3,$ $p > 0.05$	$H_e = 0.4069 \pm 0.0488,$ $H_o = 0.3421 \pm 0.0270,$ $D = -0.1591 \pm 0.1478,$ $t_d = 0.7106, p > 0.05$
<i>A1/A2</i>	12	0.3158		14.47		
<i>A2/A2</i>	4	0.1053	$P_{A2} = 0.2632 \pm 0.0505$	2.63		
<i>A1/A4</i>	1	0.0263	$P_{A4} = 0.0132 \pm 0.0131$	0.72		
<i>A2/A4</i>	0	0		0.26		
<i>A4/A4</i>	0	0		0.01		
$\Sigma$	38	1.0000		$n_e = 1.6859 \pm 0.0488$		
Дети с СФК						
<i>A1/A1</i>	38	0.7755	$P_{A1} = 0.8878 \pm 0.0319$	38.62	0.7833, $d.f. = 3,$ $p > 0.05$	$H_e = 0.2014 \pm 0.0502,$ $H_o = 0.2245 \pm 0.0596,$ $D = 0.1148 \pm 0.1667,$ $t_d = 0.2966, p > 0.05$
<i>A1/A2</i>	10	0.2041		8.88		
<i>A2/A2</i>	0	0	$P_{A2} = 0.1020 \pm 0.0306$	0.51		
<i>A1/A4</i>	1	0.0204	$P_{A4} = 0.0102 \pm 0.0102$	0.89		
<i>A2/A4</i>	0	0		0.10		
<i>A4/A4</i>	0	0		0.01		
$\Sigma$	49	1.0000		$n_e = 1.2522 \pm 0.0502$		
Дети с КФК (и здоровые)						
<i>A1/A1</i>	55	0.7638	$P_{A1} = 0.8681 \pm 0.0282$	54.25	2.0808, $d.f. = 3,$ $p > 0.05$	$H_e = 0.2337 \pm 0.0433$ $H_o = 0.2083 \pm 0.0479$ $D = -0.1085 \pm 0.1306$ $t_d = 0.3931, p > 0.05$
<i>A1/A2</i>	12	0.1667		13.89		
<i>A2/A2</i>	2	0.0278	$P_{A2} = 0.1111 \pm 0.0262$	0.89		
<i>A1/A4</i>	3	0.0417	$P_{A4} = 0.0208 \pm 0.0119$	2.60		
<i>A2/A4</i>	0	0		0.33		
<i>A4/A4</i>	0	0		0.04		
$\Sigma$	72	1.0000		$n_e = 1.3050 \pm 0.0433$		
Сравнение детей с КФК (и здоровых) и СФК: по генотипам $G = 0.6347, d.f. = 3, p > 0.05;$ по доле генотипа <i>A1/A1</i> $G = 0.0219, d.f. = 1, p > 0.05$						
Сравнение детей с КФК (и здоровых) и ДФК: по генотипам $G = 6.2564, d.f. = 3, p > 0.05;$ по доле генотипа <i>A1/A1</i> $G = 4.9851, d.f. = 1, p < 0.05;$ OR = 0.38, $p = 0.030, 95\%CI = 0.15-0.96$						
Сравнение детей с СФК и ДФК: по генотипам $G = 4.8181, d.f. = 3, p > 0.05;$ по доле генотипа <i>A1/A1</i> $G = 4.7693, d.f. = 1, p < 0.05;$ OR = 0.36, $p = 0.038, 95\%CI = 0.13-0.99$						

вал с уровнем концентрации IL-1 $\beta$  в слюне и отрицательно коррелировал с концентрацией IL-1 $\alpha$ . Выявленные в настоящей работе ассоциации для *IL1RN* L/L с ДФК согласуются ранее полученным литературным данным [3], так как у носителей этого генотипа установлена более высокая концентрация IL1RN. Установлены также достоверные различия по присутствию суммарной группы генотипов, гомозиготных по *P2* и содержащих хотя бы один аллель *A2*: *A1/A2 P2/P2* и *A2/A2 P2/P2* – попарно между группами детей с ДФК и КФК (и здоровых) и с ДФК и СФК: OR = 3.26,  $p = 0.031, 95\%CI 1.05-10.36$  и OR = 3.59,  $p =$

= 0.048, 95%CI 1.00–14.44 соответственно. Следовательно эти генотипы выступают как факторы риска по наибольшей активности кариеса (декомпенсированной формы). Установлены достоверные различия по присутствию генотипов хотя бы с одним аллелем *P2* по *rs8179190* и с одним аллелем *A2* (“коротким”) по *rs2234663* между группами с ДФК и КФК (и здоровых) и с ДФК и СФК: OR = 2.96,  $p = 0.021; 95\%CI 1.11-7.88$  и OR = 3.34,  $p = 0.026; 95\%CI 1.11-10.46$  соответственно. Итак, генотипы, содержащие одновременно *P2* по *rs8179190* и *A2* по *rs2234663* являются генотипами риска по декомпенсированной форме кариеса.

Итак можно заключить, что генотипы с двумя “длинными” аллелями *L/L* в генотипе (500 или 410 пн) обуславливают устойчивость к ДФК, и что составные двухлокусные генотипы по *rs8179190* и по *rs2234663* (*A1/A2 P2/P2* и *A2/A2 P2/P2*) и генотипы, содержащие *P2* по *rs8179190* и *A2* (“короткий”) по *rs2234663*, обуславливают чувствительность к ДФК. Группа детей с СФК аналогично группе с КФК (и здоровых) достоверно отличается от группы с ДФК по тому же спектру маркеров изученных генов цитокинов. Выявленные особенности распространения полиморфных вариантов VNTR двух изученных генов цитокинов *IL1RN* и *IL4* в группах детей с ДФК, СФК и КФК (и здоровых) предполагают роль этих маркеров в развитии кариеса с максимальной степенью активности процесса (декомпенсированной формы кариеса). Ассоциации с кариесом по генотипам гена *IL-4* выявлены только для составных двухлокусных генотипов с участием аллелей *IL1RN*, что предполагает вероятную ассоциацию *IL-4* с высокой активностью кариозного поражения только в составе генотипов с геном *IL1RN*. При сравнении группы детей с СФК с группой КФК (и здоровых) не выявлено достоверных различий по распределению генотипов по *IL-4* и *IL1RN*. Группа СФК аналогично группе КФК (и здоровых) достоверно отличается от ДФК по тому же спектру маркеров изученных генов цитокинов. Это позволяет заключить, что изученные маркеры цитокинов вносят наибольший вклад в развитие кариозного процесса с высокой активностью поражения (ДФК) и не оказывают выраженного эффекта на кариозное поражение средней и низкой интенсивности (КФК и СФК), что предполагает возможные отличия в механизмах развития кариеса с разной активностью поражения. Полученные результаты могут служить доказательством о вовлеченности VNTR-локусов генов цитокинов *IL1RN* (*rs2234663*) и *IL4* (*rs8179190*) в ассоциацию с развитием высокоактивного поражения кариесом.

Работа выполнена в рамках Государственного задания “Геномные исследования и генетический полиморфизм клетки, организма и популяции” № 0112-2019-0001 и гранта РФФИ № р\_а 16-44-230636.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ballantine J.L., Carlson J.C., Ferreira A.G. et al. Exploring the genomic basis of early childhood caries: A pilot study // Int. J. Paediatric Dentistry. 2018. V. 28. P. 217–225. <https://doi.org/10.1111/ipd.12344>
2. Удина И.Г., Гуленко О.В. Молекулярно-генетические механизмы развития кариеса // Генетика. 2018. № 4. С. 426–434. <https://doi.org/10.7868/S0016675818040045>
3. Cogulu D., Onay H., Ozdemir Y. et al. Associations of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-1 receptor antagonist, and IL-10 with dental caries // J. Oral Sci. 2015. V. 57. P. 31–36.
4. Izumi T., Kobayashi I., Okamura K., Sakai H. Immunohistochemical study on the immunocompetent cells of the pulp in human non-cariou and cariou teeth // Arch. Oral Biol. 1995. V. 40. P. 609–614.
5. Arend W.P., Palmer G., Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines // Immunol. Rev. 2008. V. 223. P. 20–38.
6. Kim C.H., Kang B.S., Lee T.K. et al. IL-1 $\beta$  regulates cellular proliferation, prostaglandin E2 synthesis, plasminogen activator activity, osteocalcin production, and bone resorptive activity of the mouse calvarial bone cells // Immunopharmacol Immunotoxicol. 2002. V. 24. P. 395–407.
7. Dinarello C.A. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism // Blood. 1991. V. 77. P. 1627–1652.
8. Tarlow J.K., Blakemore A.I., Lennard A. et al. Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat // Hum. Genet. 1993. V. 91. P. 403–404.
9. Witkin S.S., Gerber S., Ledger W.J. Influence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism on disease // Clin. Infect. Dis. 2002. V. 15. № 34(2). P. 204–209.
10. Fang F., Jian Pan J., Yiping Li Y. et al. Association between interleukin 1 receptor antagonist gene 86-bp VNTR polymorphism and sepsis: A meta-analysis // Human Immunology. 2016. V. 76. P. 1–5.
11. Nair R.R., Khanna A., Singh K. Association of interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN) gene polymorphism with recurrent pregnancy loss risk in the North Indian population and a meta-analysis // Mol. Biol. Rep. 2014. V. 41. P. 5719–5727. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3443-8>
12. Konwar R., Bid H.K. Location of the 70bp VNTR polymorphic site is in third intron of IL-4 gene // Indian J. Clin. Biochem. 2008. V. 23. P. 204–205.
13. Kalkan G., Yigit S., Karakus N. et al. Association between interleukin 4 gene intron 3 VNTR polymorphism and recurrent aphthous stomatitis in a cohort of Turkish patients // Gene. 2013. V. 527. P. 207–210.
14. Виноградова Т.Ф. Диспансеризация детей у стоматолога. М.: Медицина, 1988. 256 с.

## Association of VNTR Polymorphisms of the Genes Antagonist of Receptor of Interleukine 1 (*IL1RN*) and Interleukine 4 (*IL4*) with Dental Caries in Children

I. G. Udina<sup>a,\*</sup>, Yu. A. Vasiliev<sup>b</sup>, V. V. Volobuyev<sup>b</sup>, A. S. Gracheva<sup>a,c</sup>, and O. V. Gulenko<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

<sup>b</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, 350063 Russia

<sup>c</sup>Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, 107031 Russia

\*e-mail: irina\_udina@mail.ru

In children of Krasnodar krai ( $N = 159$ ), association of VNTR polymorphisms of two cytokine genes – antagonist of receptor of interleukine 1 (*IL1RN*) *rs2234663* and interleukine 4 (*IL4*) *rs8179190* with dental caries was studied in three groups of children with DFC (decompensated form of caries), with SFC (subcompensated form of caries) and with CFC (compensated form of caries), and healthy, statistically significant differences were observed between groups by the presence of two “long” alleles *L/L* by *rs2234663*, including found alleles *A1* and *A4*, between groups of children with CFC and DFC and between SFC and DFC using statistical analysis: OR = 0.33,  $p = 0.014$ ; CI 95% 0.13–0.87 and OR = 0.35,  $p = 0.035$ ; CI 95% 0.12–1.00 correspondingly. The genotypes with two “long” alleles *L/L* in genotype (500 or 410 bp) were demonstrated mediating resistance to highly active form of caries, and composed two loci genotypes by *rs8179190* and by *rs2234663*: *A1/A2 P2/P2* and *A2/A2 P2/P2* and genotypes, including at least one allele *P2* and one allele *A2* (“short”) – susceptibility. Group of children with SFC analogous to the group of children with CFC (and healthy) statistically significantly differs from DFC by the same spectrum of the studied VNTR markers of two cytokine genes that suppose special role of the studied markers of two cytokine genes in the development of highly active form of caries.

**Keywords:** children, caries, Krasnodar krai, *IL1RN* (*rs2234663*), *IL4* (*rs8179190*), VNTR, cytokine, association.