

ОБЗОР

© КОЦЮБИНСКАЯ Ю.В., ЕФИМОВ Е.В., 2025

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОРОФАЦИАЛЬНОЙ БОЛИ И ДИСФУНКЦИИ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ ПРИ СИНДРОМЕ БОЛЕВОЙ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Коцюбинская Ю.В., Ефимов Е.В.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (СБД ВНЧС) представляет собой мультифакторное заболевание опорно-двигательного аппарата, занимающее второе место по частоте встречаемости после хронической боли в пояснице. Современные исследования подтверждают биопсихосоциальную природу заболевания, которое определяется генетической предрасположенностью, приводящей к центральной сенсибилизации, и широкого спектра как психосоциальных, так и физиологических факторов, взаимодействие которых формирует хронический болевой синдром в орофациальной области.

В статье анализируется роль генетических факторов в развитии и хронизации СБД ВНЧС. Ключевыми генетическими маркерами признаны вариации гена COMT (Val158Met, rs4680), влияющие на активность катехол-О-метилтрансферазы и регулирующие дофаминергическую/адренергическую передачу. Низкоактивные аллели COMT (Met/Met) коррелируют с повышенной болевой чувствительностью, риском хронизации болевого синдрома и повышенной тревожностью. Полиморфизмы генов ADRB2 (rs1042713) и HTR1A (rs6295) связаны с миофасциальной болью, аллодинией. Изменения в гене ADRB2 влияют на болевую чувствительность людей, связанную с симптомами соматизации, депрессии и тревоги, то есть с фенотипическими характеристиками, обычно встречающимися у людей с генерализованной хронической болью и СБД ВНЧС.

Исследования, включая масштабный проект OPPERA, демонстрируют, что генетические вариации определяют не только восприимчивость к боли, но и ответ на терапию. В частности, носители миорных аллелей COMT и OPRM1 хуже реагируют на лечение, что указывает на необходимость персонализированного подхода в диагностике и терапии. Полученные данные подчеркивают сложность генетической архитектуры синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, требующую дальнейших исследований, а также наращивания международного сотрудничества для расширения выборки пациентов. Интеграция генетических данных в клиническую практику может улучшить прогнозирование хронизации боли, оптимизировать терапию и разработать превентивные стратегии, снижая социально-экономическое бремя заболевания.

Ключевые слова: тревога, депрессия, коморбидное расстройство, соматоформное расстройство, орофациальная боль, жевательная мускулатура, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, катехол-О-метилтрансфераза, бета-2-адренергический receptor, генетический риск

Для цитирования: Коцюбинская Ю.В., Ефимов Е.В. Генетические факторы риска развития хронической орофациальной боли и дисфункции жевательной мускулатуры при синдроме болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(3):4–12. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-3-4-12

Для корреспонденции: Коцюбинская Ю.В., e-mail: platonk-juliak@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнялось в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг.

Информация об авторах

Коцюбинская Ю.В., <https://orcid.org/0000-0001-9881-5942>; e-mail: platonk-juliak@yandex.ru
Ефимов Е.В., <https://orcid.org/0009-0009-7606-7168>; e-mail: efimov72rus@mail.ru

GENETIC RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF CHRONIC OROFACIAL PAIN AND MASTICATORY MUSCLE DYSFUNCTION IN TEMPOROMANDIBULAR JOINT PAIN-DYSFUNCTION SYNDROME

Kotsiubinskaya Yu.V., Efimov E.V.

The Federal State Institution «V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology» of the Russian Federation Ministry of Health, St. Petersburg, Russia

Abstract

Temporomandibular disorder (TMD) pain represents a multifactorial musculoskeletal condition, ranking as the second most common chronic pain condition after chronic low back pain. Contemporary research confirms its biopsychosocial nature, determined by genetic predisposition leading to central sensitization, and a wide spectrum of interacting psychosocial and physiological factors that shape the chronic orofacial pain syndrome. This article analyzes the role of genetic factors in the development and chronification of TMD pain. Key genetic markers identified include variations in the COMT gene (val158met, rs4680), which influence catechol-O-methyltransferase activity and regulate dopaminergic/adrenergic neurotransmission. Low-activity COMT alleles (met/met) correlate with heightened pain sensitivity, increased risk of pain chronification, and elevated anxiety. Polymorphisms in the ADRB2 (rs1042713) and HTR1A (rs6295) genes are associated with myofascial pain and allodynia. Variations in ADRB2 influence pain sensitivity linked to symptoms of somatization, depression, and anxiety — phenotypic characteristics commonly observed in individuals with generalized chronic pain and TMD. Studies, including the large-scale OPPERA project, demonstrate that genetic variations determine not only pain susceptibility but also treatment response. Specifically, carriers of minor alleles in COMT and OPRM1 exhibit poorer treatment outcomes, highlighting the need for a personalized approach in diagnosis and therapy. These findings underscore the complexity of the genetic architecture underlying Temporomandibular Disorder pain syndrome, necessitating further research and enhanced international collaboration to expand patient cohorts. Integrating genetic data into clinical practice could improve prediction of pain chronification, optimize treatment strategies, and develop preventive measures, thereby reducing the socio-economic burden of the disease.

Keywords: anxiety, depression, comorbid disorder, somatoform disorder, orofacial pain, masticatory muscles, temporomandibular joint dysfunction, catechol-O-methyltransferase, beta-2-adrenergic receptor, genetic risk

For citation: Kotsiubinskaya Yu.V., Efimov E.V. Genetic risk factors for the development of chronic orofacial pain and masticatory muscle dysfunction in temporomandibular joint pain-dysfunction syndrome. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskiy Zhurnal)*. 2025;30(3):4–12. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-3-4-12

For correspondence: Kotsiubinskaya Yu.V., e-mail: platonk-juliak@yandex.ru

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship, was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center of PN” of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024–2026.

Information about authors

Kotsiubinskaya Yu.V., <https://orcid.org/0000-0001-9881-5942>; e-mail: platonk-juliak@yandex.ru
Efimov E.V., <https://orcid.org/0009-0009-7606-7168>; e-mail: efimov72rus@mail.ru

Received 15.05.2025
Accepted 17.06.2025

Сокращения: СБД ВНЧС — синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава; ОФБ — орофациальная боль; 5-НТ HTR1A — постсинаптический ауторецептор серотонина; ADRB2 — β 2-адренергический receptor; APP — ген, кодирующий белок-предшественник бета-амилоида; COMT — катехол-O-метилтрансфераза; DRD2 — ген кодирующий receptor дофамина; DRD4 — ген receptor дофамина D4; ESR1 — receptor эстрогена; G-1082A — полиморфизм IL-10; HTR1A — ауторецептор серотонина (подтип receptorов серотонина, или receptorов 5-НТ); IL-10 — интерлейкин 10; MOR — мю-опиоидный receptor; MTHFD1 — метилэтилентетрагидрофолатдегидрогеназа 1; NR3C1 — глюокортикоидный receptor; NRM — nucleus raphe magnus; OPPERA — Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment; OPRM1 — кодировка мю-опиоидного receptor; PTGS1 — ген простагландин-эндопероксидситазы 1; SCN1A — потенциалзависимый натриевый канал; SHMT1 — ген серингидроксиметилтрансферазы 1 (кодирует фермент, участвующий в метаболизме фолиевой кислоты); TNF- α — ген фактора некроза опухоли

альфа; TRPV1 — транзиторный receptorный потенциал ваниллоид 1.

Введение. Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (СБД ВНЧС) клинически проявляется орофациальной болью (ОФБ), щелчками и хрустом в области сустава, девиацией нижней челюсти, ограничением движений при открывании рта [1] и является вторым, по частоте встречаемости, заболеванием опорно-двигательного аппарата (после хронической боли в пояснице) — от СБД ВНЧС страдают от 5 до 12% населения. Заболевания, связанные с СБД ВНЧС, представляют серьезную проблему как для страдающих данным расстройством людьми, так и для терапии этих состояний в системе здравоохранения, так как имеют тенденцию к хронизации боли и, не приводя к выраженной инвалидизации, могут значительно ограничивать трудоспособность, снижать качество жизни пациентов, особенно у лиц, чья деятельность связана с речевой нагрузкой. Важную роль в возникновении и поддержании болей и мышечной дисфункции в орофациальной области играют психопатологические факторы — депрессия и тревожность [2, 3], которые повышают

риск развития ОФБ, а также неблагоприятный исход при наличии боли. Тревога и депрессия у пациентов с ОФБ при СБД ВНЧС увеличивает вероятность развития у них хронизации болевого синдрома и мышечно-тонических нарушений жевательной мускулатуры [3]. Установлено, что у пациентов с коморбидными психопатологическими изменениями, например, такими, как высокий уровень тревожности и депрессии, а также склонности к ипохондризации, клинически трудно определить, что развивается раньше: мышечная дисфункция или соматоформная боль [4]. Почти у 80% пациентов с соматоформными расстройствами диагностируется депрессия и тревога по критериям DSM-IV [5].

Роль влияния различных факторов, предрасполагающих к возникновению болевой дисфункции в области жевательной мускулатуры, по-прежнему остаётся темой для множества дискуссий. Среди причин возникновения СБД ВНЧС длительное время гла-венствовала гипотеза, согласно которой данный болевой синдром возникает, в первую очередь, в связи с нарушением закрытия нижней челюсти из-за потери части зубного ряда, приводящей к смещению головки нижней челюсти относительно суставной ямки и хроническому раздражению тройничного нерва. Позднее, с развитием методов визуализации, роль данных изменений в этиопатогенезе СБД ВНЧС была опровергнута [6].

В качестве ведущего этиологического фактора также выдвигались структурные нарушения прикуса, приводящие к неправильной работе жевательной мускулатуры, в результате чего, как полагалось, и возникал хронический болевой синдром. Согласно этой гипотезе, факторы, способствующие «запуску» дисфункционального болевого синдрома, могут включать травму орофациальной области, бруксизм, парафункциональные привычки [7]. Однако последнее исследование не выявили абсолютной взаимосвязи между нарушениями прикуса и возникновением СБД ВНЧС.

Современная концепция этиологии возникновения СБД ВНЧС была представлена в масштабном исследовании «Орофациальная боль: перспективная оценка и оценка риска» (англ. Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment — OPPERA). Это на сегодня самое полное исследование, анализирующее фенотипические и генетические параметры, факторы риска, сопутствующие заболевания, а также ключевые факторы, лежащие в основе перехода острых состояний в хронические [8]. Наиболее значимыми факторами риска были выделены следующие: сопутствующие системные заболевания; неболевые симптомы в орофациальной области; нарушение функции челюсти; психосоциальные факторы; коморбидность с тревогой и депрессией; ухудшение качества сна; генетическая предрасположенность. OPPERA фиксирует множественное влияние этиологических факторов, которые рассматриваются с точки зрения единой биопсихосоциальной концепции. Профиль факторов риска для ВНЧС согласуется с точкой зрения,

согласно которой нарушения в регуляторных процессах ЦНС способствуют повышенной чувствительности к боли и развитию психологической дисфункции, обычно наблюдаемой у пациентов с СБД ВНЧС [8].

Таким образом, этиология СБД ВНЧС многогранна и включает различные факторы риска и факторы, способствующие хронизации болевого синдрома и развитию мышечной дисфункции в орофациальной области. Факторы риска включают: генетическую предрасположенность; анатомические факторы, такие, как морфология суставов, а также стрессогенные психосоциальные факторы [9, 10]. Знание генетических характеристик пациента с хронической болью может помочь определить прогноз. В последнее время все больше исследований свидетельствует о том, что генетические факторы могут играть значительную роль в развитии СБД ВНЧС. На формирование болевого синдрома в орофациальной области влияют множественные генетические варианты, особенно связанные с нарушением обмена катехоламинов, серотонина, опиоидов и цитокинов [11]. В большой степени от генетической предрасположенности зависит степень периферической и центральной сенсибилизации [12]. Периферические механизмы могут играть доминирующую роль в инициировании, а также формировании острых и локализованных форм СБД ВНЧС, тогда как центральные механизмы могут играть решающую роль в поддержании хронического болевого синдрома [13] и формировании соматоформного расстройства. Современные данные свидетельствуют о том, что около 50% факторов риска, в контексте развития хронического болевого синдрома, являются генетическими [14].

Цель исследования: анализ современных данных, касающихся генетических факторов риска развития хронической ОФБ и дисфункции жевательной мускулатуры при СБД ВНЧС с коморбидными психопатологическими изменениями в виде тревоги и депрессии.

Материал и методы. Мы проанализировали более 50 статей на английском языке, посвященных генетическим факторам риска развития хронической ОФБ и дисфункции жевательных мышц при СБД ВНЧС, коморбидном с тревогой и депрессией. Критерии включения для поиска были следующими: 1) полные оригинальные статьи и обзоры, цитируемые в таких базах данных, как PubMed, MedLine, Web of Science и Scopus, 2) статьи на английском языке, 3) временные рамки поиска 25 лет, 4) ключевые слова: тревога, депрессия, коморбидное расстройство, соматоформное расстройство, ОФБ, жевательные мышцы, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, катехол-О-метилтрансфераза, бета-2-адренергический receptor, генетический риск. Критерии исключения включали рефераты, монографии, руководства и руководства. Обзор проводился в соответствии с заявлением PRISMA 2020.

Результаты. Различные генетические факторы, включая генетические вариации, связанны с развитием и прогрессированием СБД ВНЧС [15]. Несколько

генов участвуют в различных биологических процессах, таких как восприятие и модуляция боли, включая катехол-О-метилтрансферазу (COMT), мю-опиоидный receptor (MOR), кодируемый OPRM1, и транзиторный receptorный потенциал ваниллоид 1 (TRPV1) [16, 17]. Фермент COMT имеет чрезвычайно важные биологические функции, он инактивирует широкий спектр катехолевых субстратов, включая катехоламины и катехолэстрогены, и действует как основной модулятор дофаминергической и адренергической/норадренергической нейротрансмиссии, регулируя восходящие и нисходящие пути боли [18]. COMT — это фермент, участвующий в катаболизме дофамина в межклеточном пространстве головного мозга, способствующий восприятию боли, влияющий на настроение, познавательную активность и эмоциональный ответ на физический и эмоциональный стрессы. Выяснено, что снижение активности COMT приводит к повышению уровня катехоламинов, в частности таких, как адреналин, который способствуют хронизации болевого синдрома посредством стимуляции β 2-адренергических receptorов в периферической и центральной нервной системе.

Эффект полиморфизма генов зависит от локализации receptorа: в периферических отделах ЦНС низкая активность COMT приводит к повышению количества катехоламинов, оказывает проноцицептивное действие. В спинном и головном мозге сниженная активность COMT (высокий катехоламиновый фон) оказывает антиноцицептивное действие [19]. Таким образом, формирование хронической боли в орофациальной области связано с процессами периферической и центральной сенситизации и гипералгезии, аллодинии.

В настоящее время выделено несколько основных генов, участвующих в этиопатогенезе СБД ВНЧС. Полиморфизм гена в кодоне 158 (Val158Met), который кодирует фермент COMT, наиболее изучен на группе пациентов с хронической болью в орофациальной области. COMT регулирует болевую ноцицепцию, и имеющиеся данные свидетельствуют о том, что наблюдаемая связь между генотипом COMT и болью вряд ли имеют причинно-следственную связь. Генетический полиморфизм из-за замены GA в кодоне 158 гена COMT приводит к замене Val на Met и приводит к изменению активности гена [20]. Наличие аллеля Val приводит к высокой ферментативной активности, тогда как наличие аллеля Met приводит к низкой ферментативной активности. Принято считать, что субъекты с генотипом Val/Val проявляют более низкую болевую чувствительность, чем субъекты с генотипом Met/Met, из чего следует, что этот генотип предрасполагает к боли и что генетическая изменчивость в гене, кодирующем Val158/Met, может быть важна для развития гипералгезии [21].

J.K. Zubieta и соавт. [11] обнаружили, что наличие генотипа Val158/Val имеет самую высокую активность COMT и больший риск развития СБД ВНЧС (в 2,3 раза) в этой группе, по сравнению

с гетерозиготами генотипа Val158/Met. Эти результаты также были подтверждены S.B. Smith и соавт. в исследовании OPPERA, которое свидетельствует, что генотип Met/Met был связан с более высоким риском развития СБД ВНЧС [22].

В недавнем исследовании, изучающем роль 23 генов, G.D. Slade и соавт. сообщили, что ни один генетический маркер не предсказывает развитие болевого синдрома в орофациальной области; тем не менее, были обнаружены несколько генетических факторов риска развития СБД ВНЧС [23].

Согласно T.D. Nascimento и соавт., пациенты с хроническим СБД ВНЧС испытывали более высокий уровень боли (измеренный по шкале боли от 0 баллов до 100), чем контрольная группа здоровых добровольцев (59,3 и 37,3 соответственно), во время исследования реакции на болевую стимуляцию методом инъекции гипертонического солевого раствора (5%) в жевательную мышцу [24]. Пациенты с СБД ВНЧС и заменой COMT Val Met показали повышенную чувствительность к боли. Кроме того, статистически значимой разницы между генетическими группами (Val/Val против Val/Met-Met/Met) в модели острой боли не наблюдалось. Напротив, в исследовании S.L. Jounger и соавт. пациенты, обладающие по крайней мере, одной копией редкого аллеля генов HTR2A (rs9316233) и HTR3A (rs1062613), демонстрировали более выраженную уязвимость к хронической боли [25]. Так же авторы высказали предположение о том, что полиморфизмы в серотонинергической системе могут повышать уязвимость как к боли, так и к психосоциальному дистрессу при хроническом СБД ВНЧС.

Ö. Ekici и соавт. выявили, что полиморфизмы генов COMT (rs9332377) и ADRB2 (rs2053044) также были ассоциированы с развитием СБД ВНЧС [26]. Уточнено, что чем ниже генетически детерминированная ферментативная активность COMT, тем ниже порог болевой чувствительности и тем выше риск развития СБД ВНЧС, особенно после проведения ортодонтического лечения, например, при сложном протезировании, установке брекет-систем. Полиморфизм в гене ADRB2 у пациентов с генерализованной хронической болью и СБД ВНЧС положительно коррелировал с проявлениями тревоги и депрессии [13].

H. Roudgari соавт. у пациентов с дисфункцией жевательной мускулатуры (ограничение открывания рта, девиация нижней челюсти, парофункции) выявили положительную корреляцию полиморфизма гена COMT (rs 9332377) ($p = 0,03$) [27]. J.A. Brancher и соавт. идентифицировали полиморфизм гена COMT (rs6269) у пациентов с миофасциальной болью в области жевательной мускулатуры ($p = 0,08$) [28].

В исследовании L.L. Tesch и соавт. обнаружили, что неполиморфный генотип AA в rs1042713 был более распространен в группе с исключительно болевым вариантом СБД ВНЧС, чем в группе с дисфункцией жевательной мускулатуры с симптомами девиации нижней челюсти и ограничением при открывании рта [29].

Анализ результатов проспективного когортного исследования «Боль в области лица: перспективная оценка и оценка риска» проведенного G.D. Slade и соавт., показал связь клинических проявлений дисфункции жевательной мускулатуры и развитие ОФБ на фоне психологического стресса в зависимости от генотипа COMT [30]. Так, вероятность развития СБД ВНЧС была почти в 2,5 раза выше у участников исследования с низкоактивными гаплотипами COMT и низкий у тех, у кого гаплотипы COMT были высокоактивными [31].

C. Tiwari и соавт. определили, что у пациентов с хронической орофациальной болью при СБД ВНЧС присутствуют мутации в гене, отвечающем за синтез опиорфина (rs1387964) — эндогенного опиоидного пептида, отвечающего за ингибицию метаболизма энкефалинов, нейропептидов с морфиноподобным действием [32].

Появляется все больше доказательств того, что эффекты COMT являются диморфными в зависимости от пола. В префронтальной коре головного мозга человека активность COMT у женщин на 17% ниже, чем у мужчин [18]. Существуют 3 основных сценария половых различий в воздействии гена на признак или поведение: половые специфические эффекты (COMT влияет только на один пол), половые смещения (COMT влияет на оба пола, но в разной степени) и секс-антагонистические эффекты (COMT влияет на оба пола, но в противоположных направлениях) [33]. Кроме того, конкретное генное половое взаимодействие может зависеть от модальности боли. Половые эффекты COMT обычно связывают с его транскрипционной регуляцией эстрогенами [34]: по сравнению с мужчинами, женщины имеют более низкий уровень COMT [35], и активность COMT регулируется уровнем эстрогена. Таким образом, женщины могут быть склонны к большей чувствительности к боли, а мужчины способны стимулировать дополнительный выброс катехоламинов в ответ на стресс и подавлять, таким образом, боль. В исследовании H. Roudgari соавт. обнаружили значимую положительную корреляцию с формированием хронической орофациальной боли при СБД ВНЧС и присутствием рецептора эстрогена — ESR1-генотипы AA и GA ($p = 0,003$) [27]. Несколько доказательств указывают на то, что адренергическая функция дисбалансирована у женщин с орофациальной болью, фибромиалгией, тревогой и депрессией [36], причем генетические изменения в гене COMT являются одним из факторов, ответственных за эти изменения. В исследовании L. Diatchenko и соавт. у пациентов со средней и высокой чувствительностью к боли обнаружено преобладание аллеля A для rs6269 в COMT [13]. Таким образом, считается, что изменение паттерна болевой чувствительности происходит за счет взаимодействия нескольких вариантов одноклостидного полиморфизма, которые связаны с геном COMT, влияя на стабильность белка, продуцируемого или оказывающего воздействие на процесс его трансляции.

Возможная причина формирования боли в орофациальной области заключается также в том, что снижение активности COMT приводит к повышению уровня катехоламинов, таких как адреналин, которые способствуют образованию стойких болевых состояний посредством стимуляции ADRB2 в периферической и центральной нервной системе [37]. Активность рецепторов ADRB2 влияет на болевую чувствительность, преимущественно связанную с развитием миофасциальной боли. Рецептор ADRB2, участвующий в передаче болевой чувствительности, представляет собой лиганд, связанный с G-белком в периферических участках спинного мозга. Стимуляция этого рецептора сенсибилизирует ноцицепторы, вызывая аллодинию через активацию внутриклеточных киназ. Была выявлена корреляция между снижением активности ADRB2 рецепторов и повышением частоты возникновения миофасциальной боли, а также симптомов тревоги и депрессии [13]. Активность ADRB2 обусловливает катехоламиновую активность, влияющую на болевую чувствительность, преимущественно связанную с развитием жевательной миофасциальной боли. Эта гипотеза подтверждается частыми проявлениями аллодинии и гипералгезии у этой группы пациентов [38]. В то же время было выявлено, что люди, которые страдают от боли при СБД ВНЧС, могут иметь генетическую уязвимость к боли и повышенную бдительность к телесным симптомам, не являющуюся уникальной для орофациальной области [39, 40], например, при фибромиалгии.

В настоящее время изучаются полиморфизмы в генах COMT, ADRB2 и HTR1A, которые ассоциированы с развитием орофациальной боли и депрессивных нарушений. Генетический полиморфизм rs1042713 Arg/Arg приводит к повышению чувствительности рецептора ADRB2, в то время как вариант Gly/Gly приводит к снижению чувствительности. Полиморфизм Arg/Arg в данном случае будет отвечать за снижение болевого порога и более яркую эмоциональную реакцию на стресс [41]. Также были предоставлены данные о генетическом полиморфизме rs6295 гена HTR1A, который приводит к снижению экспрессии серотониновых рецепторов, будучи ассоциирован с понижением болевого порога и склонностью к депрессии [42].

Было показано, что хроническая боль имеет более сильную связь с генетическим полиморфизмом rs6276 в гене DRD2, кодирующем рецептор дофамина ($p = 0,033$), тогда как другие генетические полиморфизмы и фенотипы не показали статистически значимых ассоциаций [43].

Функциональное и фармакологическое значение дофаминового рецептора D4 (D4R) остаётся наименее изученным из всех подтипов дофаминовых рецепторов. Ещё более загадочной была роль очень распространенных полиморфизмов человеческого гена DRD4 в области, кодирующей третью внутриклеточную петлю рецептора.

Ген рецептора дофамина D4 (DRD4), отвечающий за нейротрансмиссию в префронтальной коре

и стриатуме, связан с модуляцией боли [44]. Наиболее распространённые полиморфизмы кодируют D4R с 4 или 7 повторами богатой пролином последовательности из 16 аминокислот (D4.4R и D4.7R) и могут влиять на тяжесть симптомов боли при СБД ВНЧС.

G.D. Slade и соавт. выделили наиболее важные однонуклеотидные полиморфизмы, влияющие на восприятие боли и способствующие ее хронизации [45]. В глюкокортикоидном рецепторе NR3C1 обнаружен полиморфизм (rs2963155, минорный аллель — G) статистически связанный с развитием хронического СБД ВНЧС. От активности рецептора NR3C1 зависит краткосрочный и долгосрочный процесс адаптации в ответ на стресс.

Полиморфизм гена альфа-субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала SCN1A был связан с неспецифическими орофациальными симптомами: усталости жевательной мускулатуры, как, например, после длительного публичного выступления, и скованности челюсти. Ген простагландин-эндопроксидсингтазы 1 (PTGS1) способствовал развитию болевой дисфункции через воспалительные и ноцицептивные механизмы. Мутация гена, кодирующего белок-предшественник бета-амилоида (APP), приводила к снижению нейрональной пластичности и образованию синапсов.

M. Zlendić и соавт. выявили, что лица, несущие минорный аллель rs2227307, кодирующий синтез интерлейкина-8, чаще подвержены возникновению СБД ВНЧС, чем в группе здорового контроля [46]. Также среди носителей этого же минорного аллеля было значительно больше пациентов с артритом, по сравнению с контрольной группой. Более того, некоторые исследования показали, что полиморфизмы генов, связанных с воспалением, увеличивают риск развития СБД ВНЧС [47].

На основании результатов, полученных B.D. Furquim и соавт., была обнаружена положительная корреляция между однонуклеотидным полиморфизмом гена фактора некроза опухоли альфа (rs1800629) (TNF- α 308) и возникновением и поддержанием боли в орофациальной области [48]. Было отмечено, что 26,97% пациентов с СБД ВНЧС имели редкий аллель A, тогда как в популяции здоровых исследуемых — 13,18%. Уровни TNF- α значительно повышаются в синовиальной жидкости пациентов с поражением ВНЧС. У пациентов с СБД ВНЧС вероятность наличия генотипа GA в 2,87 раза выше, чем в контрольной группе. Гомозиготы, по редкому аллелю A, продемонстрировали пониженную болевую чувствительность ВНЧС и переднего пучка височной мышцы в ходе теста на болевой порог при давлении и, таким образом, обнаружили высокий риск орофациальной хронической боли.

Исследование C.P. Campanello и соавт. обнаружило значительную корреляцию между полиморфизмом IL-10 (полиморфизма G-1082A в промоторе гена IL-10) и СБД ВНЧС ($p = 0,020$) [49]. Кроме того, наблюдалось заметное различие между генотипами людей с постоянной орофациальной болью

и мышечной дисфункцией жевательной мускулатуры и людей без нее, в частности, в отношении полиморфизма гена-фактора некроза опухоли —308G/A TNF ($p = 0,025$).

Ген серингидроксиметилтрансферазы 1 (SHMT1) кодирует фермент, участвующий в метаболизме фолиевой кислоты, который необходим для синтеза и метилирования ДНК. Эти полиморфизмы могут существенно влиять на метаболизм фолиевой кислоты, влияя на развитие СБД ВНЧС [50]. В следующем исследовании была выявлена статистическая связь генетического полиморфизма в аллелях, участвующих в синтезе фолатов SHMT1 (rs1979277), MTHFD (rs2236225) и MTRR (rs1801394) у пациентов с СБД ВНЧС [51].

В последнее время интенсивно изучается роль вещества Р и его аналогов в регуляции центральных процессов — порога болевого воздействия, обучения, сна, устойчивости к стрессу. В головном мозге вещество Р участвует в процессах, связанных с функцией другого нейрорегулятора — дофамина. При повреждении дофаминергических волокон выявлено снижение экспрессии мРНК, кодирующих образование вещества Р, энкефалинов, динорфина. Нейропептиды (эндогенные опиоиды, энкефалины) представляют собой так называемую третью группу высокоактивных медиаторов. Они широко представлены в ЦНС, особенно в задних рогах спинного мозга, базальных ганглиях и автономной нервной системе. Несколько областей, таких как периаквадукальное серое вещество, ядро Raphe Magnus (nucleus raphe magnus (NRM)), боковые ядра ретикулярной формации и locus coeruleus непосредственно участвуют в синтезе и высвобождении нисходящих веществ, которые модулируют восходящую болевую информацию. Нисходящий путь контролируется двумя системами, модулирующими ноцицептивную передачу: серотонинергической системой и катехоламинергической системой. Обе системы ингибируют высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров, что приводит к общему снижению болевой чувствительности. Нисходящая активация стимулирует активность нейротрансмиттеров энкефалина и гамма-аминомасляной кислоты, которая в конечном счёте снижает высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров путем уменьшения возбуждения нейронов второго порядка и частичным подавлением передачи информации о боли. Этот механизм реализуется при многих патологических состояниях, таких как фибромиалгия, хроническая головная боль напряжения и миофасциальная боль [20].

Заключение. Стойкая орофациальная боль (ОФБ) относится к болевым состояниям недентального происхождения, оказывающим существенное влияние на качество жизни. ОФБ трудно диагностируема и с трудом поддаётся терапевтической медикаментозной коррекции. Предоставленные данные подчеркивают растущую важность изучения генетического полиморфизма для более полного понимания разнообразных клинических проявлений хронической ОФБ и дисфункции жевательной мускулатуры,

в том числе с коморбидно существующими психопатологическими изменениями.

Указанный подход может привести к разработке более точных и эффективных методов диагностики, а также потенциально помочь в разработке эффективной этиотропной терапии. Генетика СБД ВНЧС очень сложна и требует дальнейших исследований. Новые технологии секвенирования генома, направленные на изучение индивидуальной оценки риска, могут позволить проводить раннюю диагностику предрасположенности к СБД ВНЧС, что позволит снизить риск развития хронической боли, а также начать своевременное лечение острого болевого синдрома. Тревожные расстройства не обусловлены каким-то одним геном, а являются многогенными; вклад одиночных генов является лишь небольшим.

В результате комплексного подхода к осмыслению феномена СБД ВНЧС стало ясно, что целостную оценку клинического состояния пациентов с СБД ВНЧС необходимо проводить в рамках многомерной биopsихосоциальной концепции и с учетом влияния хронической боли и мышечной дисфункции, которые облигатны при этом расстройстве, на эмоциональное состояние больного, его повседневную активность и приверженность к злоупотреблению лекарственными средствами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнялось в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Palmer J., Durham J. Temporomandibular disorders. *BJA Education*. 2021;21 (2):44–50. doi: 10.1016/j.bjae.2020.11.001
2. Wieckiewicz M., Jenga A., Seweryn P., Orzeszek S., Petrasova A., Grychowska N., Winocur-Arias O., Emodi-Perlman A., Kujawa K. Determination of Pain Intensity, Pain-Related Disability, Anxiety, Depression, and Perceived Stress in Polish Adults with Temporomandibular Disorders: A Prospective Cohort Study. *Front Integr Neurosci*. 2022; Nov 2(16):1026781. doi: 10.3389/fnint.2022.1026781
3. Aggarwal V.R., Macfarlane G.J., Farragher T.M., McBeth J. Risk factors for onset of chronic oro-facial pain—results of the North Cheshire oro-facial pain prospective population study. *Pain*. 2010;149:354–359. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.040
4. Brandini D.A., Benson J., Nicholas M.K., Murray G.M., Peck C.C. Chewing in temporomandibular disorder patients: an exploratory study of an association with some psychological variables. *J Orofac Pain*. 2011;25(1):56–67.
5. Henningsen P., Jakobsen T., Schiltenwolf M., Weiss M.G. Somatization revisited: diagnosis and perceived causes of common mental disorders. *Nerv Ment Dis*. 2005;193:85–92. doi: 10.1097/01.nmd.0000152796.07788.b6.
6. Sato S., Kawamura H., Nagasaka H., Motegi K. The natural course of anterior disc displacement without reduction in the temporomandibular joint: Follow-up at 6, 12, and 18 months. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55:234–2. doi: 10.1016/s0278-2391(97)90531-0
7. Karkazi F., Ozdemir F. Temporomandibular disorders: Fundamental questions and answers. *Turkish J of Orthodontics*. 2020;33 (4):246–252. doi: 10.5152/turkjorthod.2020.20031
8. Slade G.D., Ohrbach R., Greenspan J.D., Fillingim R.B., Bair E., Sanders A.E., Dubner R., Diatchenko L., Meloto C.B., Smith S., Maixner W. Painful temporomandibular disorder: Decade of discovery from OPPERA studies. *J Dent Res*. 2016;95:1084–1092. doi: 10.1177/0022034516653743
9. Beaumont S., Garg K., Gokhale A., Heaphy N. Temporomandibular disorder: A practical guide for dental practitioners in diagnosis and management. *Aust Dent J*. 2020;65 (3):172–180. doi: 10.1111/adj.12785
10. Saini R.S., Ibrahim M., Khader M.A., Kanji M.A., Mo-saddad S.A., Heboyan A. The role of physiotherapy interventions in the management of temporomandibular joint ankylosis: a systematic review and meta-analysis: Running title: Physiotherapy in TMJ ankylosis. *Head Face Med*. 2024;20 (1):15. doi: 10.1186/s13005-024-00416-2
11. Zubieti, J.K., Heitzeg M.M., Smith Y.R., Bueller J.A., Xu K., Xu Y., Koepp R.A., Stohler S.C., Goldman D. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003 Feb 21;299(5610):1240–3. doi: 10.1126/science.1078546
12. Kalladka M., Ananthan S., Viswanath A., Thomas D., Young A., Singh S., Khan J. Musculoskeletal disorders and orofacial pain: a narrative review. *Front Oral Maxillofac Med*. 2024;6:17. doi: 10.21037/fomm-21-103
13. Diatchenko L., Anderson A.D., Slade G.D., Fillingim R.B., Shabalina S.A., Higgins T.J., Sama S., Belfer I., Goldman D., Max M., Weir B., Maixner, W. Three major haplotypes of the β 2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2006;141 B (5):449–462. doi: 10.1002/ajmg.b.30324
14. Fillingim R.B., Wallace M.R., Herbstman D.M., Ribeiro-Dasilva M., Staud R. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral Dis*. 2008;14:673–682. doi: 10.1111/j.1601-0825.2008.01458.x.
15. Doepper Da-Cas C., Figueiredo Valesan L., Pereira do Nascimento A.C.L., Denardin S., Januzzi E., Fernandes G., Stuginski-Barbosa J., Dulcinea Mendes de Souza D. Risk factors for temporomandibular disorders: a systematic review of cohort studies. Author links open overlay panel. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2024 Oct;138(4):502–515. doi: 10.1016/j.oooo.2024.06.007
16. Qayyum A., Zai C.C., Hirata Y., Tiwari A.K., Cheema S., Behdin N., Beitchman J.H., Kennedy L. The role of the catechol-o-methyltransferase (COMT) GeneVal158Met in aggressive behavior, a review of genetic studies. *Curr Neuropharmacol*. 2023;13 (6):802–814. doi: 10.2174%2F1570159X13666150612225836
17. Shuba Y.M. Beyond neuronal heat sensing: Diversity of TRPV1 heat-capsaicin receptor-channel functions. *Front Cell Neurosci*. 2021;5(14):612480. doi: 10.3389/fncel.2020.612480
18. De Souza Tesch R., Ladeira Bonato L., Quinelato V., Ladeira Casado P., Rezende V.A., Granjeiro J.M., Góes C. Evaluation of genetic risk related to catechol-O-methyltransferase (COMT) and β 2-adrenergic receptor (ADRB2) activity in different diagnostic subgroups of temporomandibular disorder in Brazilian patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019; Jul 5:1–7. doi: 10.1016/j.ijom.2019.06.027
19. Belfer I. Nature and Nurture of Human Pain. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:415279. doi: 10.1155/2013/415279
20. Bonato L., Quinelato V., de Felipe Cordeiro P.C., Vieira A.R., Granjeiro J.M., Tesch R., Casado P.L. Polymorphisms in COMT, ADRB2 and HTR1A genes are associated with temporomandibular disorders in individuals with other arthralgias. *CRANIO®*. 2019;1–11. doi: 10.1080/08869634.2019.1632406
21. Zubieti J.K., Heitzeg M.M., Smith Y.R., Bueller J.A., Xu K., Xu Y., Koepp R.A., Stohler S.C., Goldman D. COMT val-158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003;299:1240–1243. doi: 10.1126/science.1078546
22. Smith S.B., Mir E., Bair E., Gary D Slade, Ronald Dubner, Roger B Fillingim, Greenspan J.D., Ohrbach R., Knott C., Weir B.,

- Maixner W., Diatchenko L. Genetic variants associated with development of TMD and its intermediate phenotypes: the genetic architecture of TMD in the OPPERA prospective cohort study. *J Pain*. 2013;14:T91–101.e1-3. doi: 10.1016/j.jpain.2013.09.004
23. Slade G.D., Diatchenko L., Bhalang K., Sigurdsson A., Fillingim R.B., Belfer I., Max M.B., Goldman D., Maixner W. Influence of psychological factors on risk of temporomandibular disorders. *J Dent Res*. 2007 Nov;86(11):1120–5. doi: 10.1177/154405910708601119
24. Nascimento T.D., Yang N., Salman D., Jassar H., Kaciroti N., Bellile E., Danciu T., Koeppe R., Stohler C., Zubieta J.K., Ellingrod V., DaSilva A.F. μ -opioid activity in chronic TMD pain is associated with COMT polymorphism. *J of Dental Research*. (2019;98 (12):1324–1331. doi: 10.1177/0022034519871938
25. Jounger S.L., Christidis N., Hedenberg-Magnusson D., List T., Svensson P., Schalling M., Ernberg M. Polymorphisms in the HTR2A and HTR3A Genes Contribute to Pain in TMD Myalgia. *Front Oral Health*. 2021; Mar 2:2:647924. doi: 10.3389/froh.2021.647924
26. Ekici Ö., Suna Arkan Söylemez E. The association of gene polymorphisms in catechol-O'methyltransferase (COMT) and β 2-adrenergic receptor (ADRB2) with temporomandibular joint disorders. *Arch Oral Biol*. 2024;158:105859. doi: 10.1016/j.archoralbio.2023.105859
27. Roudgari H., Najafi S., Khalilian S., Ghafarzadeh Z., Hahakzadeh A., Behazin S., Sheykhbahaie N. Association of Catechol-O-methyl-transferase and estrogen receptors polymorphism with severity of temporomandibular disorder in Iranian patients. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2023;49(2):245–252. doi: 10.18502/ajmb. v15i4.13498.
28. Brancher J.A., Spada P.P., Meger M.N., Fatturri A.L., Dalledone M., Bertoli F.M. d P., Deeley K., Scariot R., Vieira A.R., Küchler E.C., de Souza J.F. The association of genetic polymorphisms in serotonin transporter and catechol-O-methyltransferase on temporomandibular disorders and anxiety in adolescents. *J Oral Rehabil*. 2019;46(7):597–604. doi: 10.1111/joor.12783
29. Tesch L.L. Bonato V., Quinelato P.L., Casado A.R., Vieira J.M., Granjeiro C. Góes. Evaluation of genetic risk related to Catechol-O-methyltransferase (COMT) and β 2-adrenergic receptor (ADRB2) activity in different diagnostic subgroups of temporomandibular disorder in Brazilian patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49 (2):237–243. doi: 10.1016/j.ijom.2019.06.027
30. Slade G.D., Sanders A.E., Ohrbach R., Bair E., Maixner W., Greenspan J.D., Fillingim R.B., Smith S., Diatchenko L. COMT diplotype amplifies effect of stress on risk of temporomandibular pain. *J Dent Res*. 2015;94 (9):1187–1195. doi: 10.1177/0022034515595043
31. Nackley A.G., Diatchenko L. Assessing Potential Functionality of Catechol-O-methyltransferase (COMT) Polymorphisms Associated with Pain Sensitivity and Temporomandibular Joint Disorders. Arpad Szallas (ed.), *Analgesia: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, © Springer Science + Business Media, LLC 2010;617:375–393. doi: 10.1007/978-1-60327-323-7_28
32. Tiwari C., Khan H., Grewal A.K., Dhankhar S., Chauhan S., Dua K., Gupta G., Singh T.G. Opiorphin: an endogenous human peptide with intriguing application in diverse range of pathologies. *Inflammopharmacology*. 2024 Oct;32(5):3037–3056. doi: 10.1007/s10787-024-01526-8.
33. Anholt R.R., Mackay T.F.C. Quantitative genetic analyses of complex behaviours in *Drosophila*. *Nat Rev Genet*. 2004;5:838–849. doi: 10.1038/nrg1472
34. Jiang H., Xie T., Ramsden D.B., Ho S.L. Human catechol-O-methyltransferase down-regulation by estradiol. *Neuropharmacology*. 2003;45:1011–8. doi: 10.1016/s0028-3908(03)00286-7
35. Gogos J.A., Morgan M., Luine V., Santha M., Ogawa S., Pfaff D., Karayiorgou M. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behaviour. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:9991–6. doi: 10.1073/pnas.95.17.9991
36. Light K.C., Bragdon E.E., Grewen K.M., Brownley K.A., Girdler S.S., Maixner W. Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. *J Pain*. 2009;10:542–52. doi: 10.1016/j.jpain.2008.12.006
37. Khasar S.G., Green P.G., Miao F.J., Levine, J.D. Vagal modulation of nociception is mediated by adrenomedullary epinephrine in the rat. *Eur J Neurosci*. 2003;17:909–915. doi: 10.1046/j.1460-9568.2003.02503.x
38. Younger J.W., Shen Y.F., Goddard G., Mackey S.C. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. *Pain*. 2010 May;149(2):222–228. doi: 10.1016/j.pain.2010.01.006
39. Le Resche L., Mancl L.A., Drangsholt M.T., Huang G., Von Korff M. Predictors of Onset of Facial Pain and Temporomandibular Disorders in Early Adolescence. *Pain*. 2007 Jun;129(3):269–278. doi: 10.1016/j.pain.2006.10.012
40. Спасова А.П., Барышева О.Ю., Тихова Г.П. Полиморфизм гена катехол-О-метилтрансферазы и боль. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017;11(1):6–12. doi: 10.18821/1993-6508-2017-11-1-6-12
Spasova A.P., Barysheva O.Y., Tikhova G.P. The polymorphism of cathechol-O-methyltransferase gene and pain. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management) 2017;11(1):6–12. (In Russ.). doi: 10.18821/1993-6508-2017-11-1-6-12
41. Bonato L.L., Quinelato V., de Cordeiro F.P.C., Vieira A.R., Granjeiro J.M., Tesch R., Casado P.L. Polymorphisms in COMT, ADRB2 and HTR1A genes are associated with temporomandibular disorders in individuals with other arthralgias. *Cranio*. 2021 Jul;39(4):351–361. doi: 10.1080/08869634.2019.1632406
42. Hernández-Díaz Y., Tovilla-Zárate C.A., Castillo-Avila R.G., Juárez-Rojop I.E., Genis-Mendoza A.D., López-Narváez M.L., Villar-Juárez G.E., González-Castro T.B. Association between the HTR1A rs6295 gene polymorphism and suicidal behavior: an updated meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Feb;273(1):5–14. doi: 10.1007/s00406-022-01500-x
43. Schaffer S., Meger M.N., Camargo V., Maria G., Henrique N., Roskamp L., Stechman-Neto J., Madalena I.R., Küchler E.C., Baratto-Filho F. Temporomandibular disorder in construction workers associated with ANKK1 and DRD2 genes. *Braz Dent J*. 2022;33 (4):12–20. doi: 10.1590/0103-6440202204963
44. Ferré S., Belcher A.M., Bonaventura J., Quiroz C., Sánchez-Soto M., Casadó-Anguera V., Cai N.S., Moreno E., Boateng C.A., Keck V., Florán B., Earley C.J., Ciruela F., Casadó V., Rubinstein M., Volkow N.D. Functional and pharmacological role of the dopamine D4 receptor and its polymorphic variants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 30:13:1014678. doi: 10.3389/fendo.2022.1014678
45. Slade G.D., Ohrbach R., Greenspan J.D., Fillingim R.B., Bair E., Sanders A.E., Dubner R., Diatchenko L., Meloto C.B., Smith S., Maixner W. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *J Dent Res*. 2016 Sep;95(10):1084–92. doi: 10.1177/0022034516653743
46. Zlendić M., Đuričić V.E., Trošelj G.K., Tomljanović M., Đerfi V.K., Alajbeg I.Z. Genetic Influences of Proinflammatory Cytokines on Pain Severity in Patients with Temporomandibular Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 8730. Doi.:10.3390/ijms25168730.
47. Alshahrani A.A., Saini R.S., Okshah A., Alshadidi A.A.F., Kanji M.A., Vyas R., Binduhayim R.I.H., Ahmed N., Mo-saddad S.A., Heboyan A. The association between genetic factors and temporomandibular disorders: A systematic literature review. *Arch Oral Biol*. 2024;166:106032. doi: 10.1016/j.archoralbio.2024.106032
48. Furquim B.D., Flamengui L.M.S.P., Repeke C.E.P., Cavalla F., Garlet G.P., Conti P.C.R. Influence of TNF- α -308 G/A gene polymorphism on temporomandibular disorder. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2016;149(5):692–698. doi: 10.1016/j.ajo.2015.10.026

ОБЗОРЫ

49. Campello C.P., Lima S., Silva R., Lemos A., Tereza M. Genetic polymorphisms of TNF- α , IL-6, and IL-10 in female elderly patients with chronic temporomandibular disorder pain. *Spec Care Dent.* 2022;43 (2):144–151. doi: 10.1111/scd.12757
50. Wang J., Gu J., Huang Y., Fang Y., Lin J. The association between serine hydroxymethyl transferase 1 gene hypermethylation and ischemic stroke. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;21 (4):454–460. doi: 10.17305/bjbm.2020.5188
51. Aneiros-Guerrero A., Lendinez A.M., Palomares A.R., Perez-Nevot B., Aguado L., Mayor-Olea A., Ruiz-Galdon M., Reyes-Engel A. Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes, DRD4 and GSTM1 are related to temporomandibular disorder. *BMC Med Genet.* 2011 May 26;12:75. doi: 10.1186/1471-2350-12-75

Поступила 15.05.2025

Принята к печати 17.06.2025