

Conclusion. Thus, taking into account all topographic and anatomical features in the field of prosthetics, a thorough study of the compliance of the mucous membrane and scar tissue, paralleling mandatory in the planning of denture construction and method of introduction, made it possible to achieve a rational designing of the prosthesis and restore the functions of breathing, chewing, swallowing and speech.

Key words: unilateral resection of the upper jaw, beam fixation system, telescopic fixation, paralleling, rehabilitation.

Рецензент – проф. Гасюк П. А.
Стаття надійшла 31.01.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-1-155-354-360

УДК 616.314-002-053.1-007.61-078:57.088.7174.0153

Гармаш О. В.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ RANKL [rs9594738], VDR [rs 1544410] та IL6 [rs1800795] ЯК МОЖЛИВИХ МАРКЕРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ КАРІЕСУ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ОСІБ, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ МАКРОСОМАМИ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

o.v.garmash@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дане дослідження виконане згідно з планом НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0116U004975.

Вступ. Високу інтенсивність карієсу тимчасових [1] та постійних зубів [2] науковці виокремлюють як віддалені наслідки макросомії плоду (маса тіла, яка на момент народження є більшою або дорівнює 4.000г [3]). Метаболічні причини таких відхилень досі не пояснені.

Серед віддалених наслідків макросомії плоду достатньо вивченими є метаболічні розлади та розвиток зниженої мінеральної щільності кісткової тканини. Отже, пошук генетичних предикторів карієсу постійних зубів у осіб, які народились із макросомією, серед поліморфізмів генів відповідальних за формування та ремоделювання кісткової тканини представляє науковий інтерес.

Закладення зачатків постійних зубів починається на початку 5 місяця внутрішньоутробного життя [4]. Отже пренатально сформовані патерни впливають на формування зубів постійного прикусу.

Карієс є мультифакторним захворюванням, але достеменно відомо, що процеси порушення мінералізації кісткового матриксу є запорукою більшої сприйнятливості до карієсу. У наших попередніх дослідженнях було доведено, що на розвиток карієсу тимчасових зубів впливає поліморфізм в гені ароматази (CYP19A1 (*Cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1*): A> G [rs2414096]) [5]. Але існує твердження, що маркери виникнення карієсу тимчасових і постійних зубів різні [6]. Естрогени регулюють ріст кісткової тканини, а поліморфні варіанти гена *ESR1* (*Estrogen receptor 1*), змінюючи транскрипційну активність гена, підвищують ризик естрогензалежних захворювань, і в першу чергу остеопорозу. *ESR1* задіяний в амелогенезі [7]. Варіанти цього гену є асоційованими з мінеральною щільністю кісткової тканини у чоловіків [8] та пов'язані із формуванням некаріозних уражень твердих тканин зубів [9]. Дефіцит естрогенів у жінок сприяє формуванню нестійкості тканин зубів до впливу карієсогенних факторів [10].

Відомо, що поліморфізм rs9594738 в гені RANKL (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) є асоційованим з мінеральною щільністю кісткової тканини [11]. Варіанти гену RANKL, зокрема rs9594738, є асоційованими з процесами ремоделювання кісткової тканини [12]. У цій же роботі [12] досліджена здатність вітаміну D регулювати експресію RANKL та мінеральну щільність кісток. Одна із багатьох відомих функцій вітаміну D – регуляція кальцієвого гомеостазу. Існування асоціації між поліморфізмами у гені рецептора вітаміну D (VDR (*Vitamin D receptor*)) та карієсом постійних зубів у підлітків було визначено в роботі [13].

Гомеостаз кісткової тканини, а отже опосередковано, і тканин зубів, відбувається із залученням прозапальних та протизапальних цитокінів. В остеокластогенезі поряд із іншими цитокінами приймають участь IL1B (*Interleukin 1b*) та IL6 (*Interleukin 6*) та фактор некрозу пухлин, до анти-остеокластогенних цитокінів належить IL10 [14,15].

Обмірковуючи вищевикладену інформацію, ми припустили, що у процес формування карієсу постійних зубів у осіб, які народились макросомами можуть бути залученими поліморфізми генів CYP19A1, RANKL, ESR1, IL6, IL10, IL1b та VDR.

Метою дослідження є дослідження впливу варіантів генів CYP19A1: rs2414096 та rs936306, ESR1: rs2234693 та rs9340799, RANKL: rs9594738 та rs9594759, VDR: rs1544410 та rs10735810, IL6: rs1800795, IL1b: rs1143627 та IL10: rs1800896 на інтенсивність карієсу постійних зубів у осіб Харківської популяції та прилеглих областей, які були народжені макросомами.

Об'єкт і методи дослідження. Молекулярно-генетичним методом було обстежено 99 осіб різного віку (від 11 до 55 років) та статі (співвідношення осіб чоловічої та жіночої статі складало 1.5/1), які мешкають у Харківській та прилеглих областях (Україна).

З метою визначення можливих генетичних передумов розвитку різної інтенсивності каріозного процесу у осіб, які народились макросомами, було проведено розділення учасників дослідження на групи за результатами визначення інтенсивності розвитку карієсу постійних зубів, визначення якої проводилось за загальноприйнятими правилами шляхом підрахунку кількості каріозних пломбованих і видале-

них зубів (КПВ) у кожного учасника дослідження [16].

Усі учасники дослідження були розділені на групи із низькою, середньою та високою інтенсивністю карієсу зубів. Яка оцінювалась в різні вікові періоди. Для оцінювання стану стоматологічного здоров'я ВООЗ пропонує два загальноприйняті вікові періоди, це 12 років та 34-44 роки [17], для яких показники КПВ відповідають певним рівням розвитку каріозного процесу. Приймаючи до уваги те, що при оцінюванні інтенсивності каріозного процесу для неіндексних вікових періодів, науковцями опубліковані діаметрально різні значення індексів КПВ, [18,19] для визначення рівня інтенсивності карієсу у осіб різного віку ми орієнтувались на округлені до цілих значення лінійної інтерполяції загальноприйнятих даних про інтенсивність карієсу в осіб для вікових груп 12 та 35-45 років. А також в кожному віковому періоді враховували середнє квадратичне відхилення (σ) від середнього значення інтенсивності карієсу (КПВ) [18]. Градація «дуже низький рівень» була об'єднана нами із градацією «низький рівень», а градація «дуже високий» – з градацією «високий рівень інтенсивності карієсу». Значення, які у цьому дослідженні відповідали «низькому», «середньому» та «високому рівню інтенсивності карієсу» для відповідних вікових періодів наведені в **табл. 1**.

Відмітимо, що такі інтерпольовані значення погоджуються з оцінками рівня інтенсивності карієсу в осіб, які вік яких не відповідав загальноприйнятим групам для епідеміологічних досліджень, одержаними іншими українськими науковцями [20,21,22,23].

Були сформовані 3 групи учасників. До загальної групи з високою інтенсивністю карієсу постійних зубів (ЗГВІ) відібрано 49 осіб (середній вік 31 рік), які народились макросомами. До загальної групи з середньою інтенсивністю карієсу зубів (ЗГСІ) відібрані 30 осіб (середній вік 26 років), які народились макросомами. Двадцять осіб (середній вік 22 роки) макросомів-при-народженні які мали низьку інтенсивність карієсу зубів було віднесено до групи порівняння (ГП). Очевидно, що з віком інтенсивність карієсу збільшується. Як зазначалось вище, ВООЗ в своїх рекомендаціях визначає шкали для оцінки інтенсивності карієсу в вікових періодах 12 і 35-45 років. Для періодів всередині зазначених кордонів логічно скористатися лінійно інтерпольованими значеннями. Таким чином, при аналізі впливу деякого фактору на каріозний процес в різних групах, вдається виключити можливий вплив відмінності у віці учасників.

На момент включення у дослідження усі учасники, за даними лікарів інших спеціальностей, не мали виявленої супутньої патології та їх індекс маси тіла знаходився у межах між 18,5-30 кг/м², тобто вони не мали ні дефіциту маси тіла ні ожиріння.

Всі учасники дослідження, або їхні батьки, якщо мова йшла про участь неповнолітньої дитини, письмово погодились прийняти участь у дослідженні. Комітет з етики та біоетики Харківського національного медич-

Таблиця 1 – Інтерпретація результатів індексу КПВ залежно від віку учасника дослідження

Рівень інтенсивності карієсу	Показник інтенсивності карієсу (КПВ)						
	12-14 років	14-17 років	18-24 роки	25-29 років	30-34 роки	35-44 роки	44-55 років
Низький	2 та нижче	3 та нижче	5 та нижче	5 та нижче	6 та нижче	6 та нижче	8 та нижче
Середній	3-4	4-6	6-9	6-10	7-11	7-13	9-15
Високий	5 та вище	7 та вище	10 та вище	11 та вище	12 та вище	13 та вище	16 та вище

ного університету (протокол № 5 від 10 травня 2016 року) підтвердив, що методики, що використовуються в цьому дослідженні, застосовувалися з урахуванням прав людини відповідно до чинного законодавства України, відповідають вимогам міжнародних етичних стандартів і не порушують етичні норми в науці та стандарти проведення біомедичних досліджень.

Дані про масо-ростові параметри при народженні у учасників дослідження були отримані з історій розвитку дітей, медичних карт стаціонарного хворого або іншої документації, яка зберігалася в архівах медичних закладів або, безпосередньо, у учасників дослідження.

Дослідження складалось з декількох етапів:

1. Визначення інтенсивності каріозного процесу.
2. Забір біологічного матеріалу.
3. Виділення нуклеїнових кислот із біологічного матеріалу.
4. Ампліфікація.
5. Аналіз результатів.

Зішкряб епітеліальних клітин, взятий за допомогою одноразового стерильного зонда із внутрішньої поверхні щок, переносився в пластикову пробірку із 0.5 мл стерильного фізіологічного розчину. ДНК, виділялась набором «Проба-НК» НПО ДНК-технологія (Р.Ф.) із букального епітелію згідно із рекомендаціями фірми-виробника.

Безпосередньо після виділення ДНК проводилось генотипування SNP із використанням набору «Остеопороз» НПО ДНК-технологія (Р.Ф.), за допомогою ПЦР в реальному часі (Real-Time PCR) на детектуючих ампліфікаторах ДТлайт та ДТ-96 (**табл. 2**) того ж виробника. Реєстрація сигналів та інтерпретація результатів флуоресценції ампліфікованих фрагментів геномної ДНК проводилась ампліфікатором автоматично за допомогою вбудованого програмного забезпечення.

Таблиця 2 – Програма ампліфікації фрагментів ДНК для детектуючого ампліфікатора

№ блоку	Температура, °	Хв	Сек	Кількість циклів	Режим оптичних вимірювань	Δt , °	Тип блоку
1	80.0	02	00	1			Цикл
	94.0	05	00				
2	94.0	00	30	5	√		Цикл
	67.0	00	15				
3	94.0	00	05	45	√		Цикл
	67.0	00	15				
4	25.0	00	30	1			Цикл
5	25.0	00	15	50	√	1,0°	«Крива плавлення», $\Delta t=1^\circ$
6	10.0			Зберігання			Зберігання

Проводиться одночасна детекція двох алельних варіантів поліморфізму. Наявність внутрішнього контролю кількості ДНК в ампліфикаційній пробірці знижує вірогідність помилок генотипування.

Молекулярно-генетичний аналіз поліморфних варіантів *IL10*: -1082 G>A [rs1800896] та *IL1b*: -31 T>C [rs1143627] проводився аналогічним методом із використанням реагентів НВО «Літех» «SNP-ЕКСПРЕСС-РВ» (Р.Ф.).

Статистична обробка результатів здійснювалась за допомогою програми Microsoft Excel 2016 (ліцензійний номер 67844311, 2016). Частоти генотипів для кожного варіанта генів були перевірені на відповідність рівновазі Харді – Вайнберга за критерієм χ^2 при $p < 0.05$ (<https://www.icalculator.info/health/hardy-weinberg-equilibrium-for-two-alleles-calculator.html>).

Вибір найкращої моделі здійснювався на основі порівняння показників χ^2 із поправкою Йєтса. Для порівняння ризиків розвитку захворювання у групах використовували показник «відношення шансів» (ВШ) і його 95% довірчий інтервал (ДІ).

Результати дослідження та їх обговорення. Перед початком порівнянь за принципом випадок-контроль та аналізу отриманих результатів, оцінили розподіл генотипів за обраними генами у об'єднаних групах та на відповідність закону Харді-Вайнберга (табл. 3).

Таблиця 3 – Частоти розподілу генотипів для різних груп учасників дослідження

Ген	Поліморфні варіанти	ЗГСІ		ЗГВІ		ГП	
		N	%	N	%	N	%
<i>CYP19A1</i> : A>G [rs2414096]	AA	8	26.67	9	18.37	6	27.78
	AG	16	53.33	26	53.06	9	50.00
	GG	6	20.00	14	28.57	5	22.22
<i>CYP19A1</i> : C>T [rs936306]	CC	20	66.67	36	73.47	14	70.59
	CT	9	30.00	11	22.45	5	29.41
	TT	1	3.33	2	4.08	0	0.00
<i>ESR1</i> : -397 T>C (<i>PvuII</i>) [rs 2234693]	TT	4	14.29	17	34.69	2	11.76
	CT	17	60.71	21	42.86	13	70.60
	CC	7	25.00	11	22.45	4	17.65
<i>ESR1</i> : -351 G>A (<i>XbaI</i>) [rs 9340799]	GG	3	10.34	3	6.25	2	5.88
	AG	17	58.63	21	43.75	13	70.59
	AA	9	31.03	24	50.00	4	23.53
<i>IL6</i> : -174 G>C [rs1800795]	GG	7	23.33	16	32.65	8	44.45
	CG	13	43.34	28	57.15	8	33.33
	CC	10	33.33	5	10.20	4	22.22
<i>RANKL</i> : C>T [rs9594738]	CC	12	40.00	16	32.65	4	22.22
	CT	12	40.00	23	46.94	5	27.78
	TT	6	20.00	10	20.41	11	50.00
<i>RANKL</i> : C>T [rs9594759]	CC	14	46.67	14	28.57	4	23.53
	CT	10	33.33	22	44.90	7	35.29
	TT	6	20.00	13	26.53	8	41.18
<i>IL1b</i> : -31 T>C [rs1143627]	TT	12	40.00	17	38.64	8	47.06
	TC	13	43.33	21	47.72	7	35.29
	CC	5	16.67	6	13.64	3	17.65
<i>IL10</i> : -1082 G>A [rs1800896]	GG	14	46.67	14	32.56	7	35.29
	GA	13	43.33	22	51.16	10	58.83
	AA	3	10.00	7	16.28	2	5.88
<i>VDR</i> : 283 A>G (<i>BsmI</i>) [rs 1544410]	AA	3	10.00	3	6.12	7	41.18
	AG	11	36.67	22	44.90	1	5.88
	GG	16	53.33	24	48.98	11	52.94
<i>VDR</i> : 2 A>G (<i>FokI</i>) [rs 10735810]	AA	8	26.67	11	22.44	9	45.00
	AG	9	30.00	19	38.78	5	25.00
	GG	13	43.33	19	38.78	6	30.00

Таблиця 4 – Розподіл поліморфних варіантів за генами *RANKL*: C>T [rs9594738] та *VDR*: 283 A>G (*BsmI*) у осіб ЗГСІ та ГП

Ген	Поліморфні варіанти	Результати статистичного аналізу				
		c	BP	95% ДІ	p	
<i>RANKL</i> : C>T [rs9594738]	Адитивна модель					
	CC	2.667	0.715-9.951	0.095		
	CT	4.710	2.000			0.574-6.968
	TT	0.205	0.058-0.718			
	Рецесивна модель					
	CC+CT	5.084	4.889	1.393-17.159	0.024	
	TT	0.205	0.058-0.718			
	Домінантна модель					
	CC	1.383	2.667	0.715-9.951	0.240	
	CT+TT	0.375	0.100-1.399			
Наддомінантна модель						
CC+TT	0.628	0.500	0.144-1.742	0.428		
CT	2.000	0.574-6.968				
Мультиплікативна модель						
C	7.263	3.115	1.346-7.212	0.007		
T	0.321	0.139-0.743				
<i>VDR</i> : 283 A>G (<i>BsmI</i>) [rs 1544410]	Адитивна модель					
	AA	0.190	0.042-0.866	0.041		
	AG	6.387	10.421			1.218-89.130
	GG	0.831	0.261-2.649			
	Рецесивна модель					
	AA+AG	0.000	1.203	0.377-3.835	0.986	
	GG	0.831	0.261-2.649			
	Домінантна модель					
	AA	3.640	0.190	0.042-0.866	0.056	
	AG+GG	5.250	1.155-23.857			
Наддомінантна модель						
AA+GG	4.622	0.096	0.011-0.821	0.032		
AG	10.421	1.218-89.130				
Мультиплікативна модель						
A	1.313	0.606	0.257-1.432	0.252		
G	1.650	0.699-3.896				

У наступній таблиці 4 наведено виявлені значущі відмінності при порівнянні ЗГСІ та ГП. Серед осіб із ЗГСІ було виявлене значуще підвищення частоти розповсюдження генотипів CC та CT за геном *RANKL*: C>T [rs9594738], а серед осіб ГП переважало розповсюдження генотипу TT. Значущими були рецесивна та мультиплікативна моделі успадкування, серед яких остання мала найкращу цінність.

Серед осіб ЗГСІ на відміну від осіб ГП підвищеною була частота розповсюдження генотипів AG за геном *VDR*: 283 A>G (*BsmI*) [rs 1544410], а серед осіб з ГП, на відміну від осіб ЗГСІ, значуще підвищеною була частота розповсюдження генотипів AA. При розрахунку моделей ризику значущими були адитивна, та наддомінантна моделі успадкування, серед яких найкращу цінність мала наддомінантна модель. Отже наявність алелю А є протективним фактором при формуванні каріозних уражень у осіб народжених макросомами.

У таблиці 5 наведено виявлені значущі відмінності при порівнянні ЗГВІ та ГП. У осіб із ЗГВІ фіксується підвищення частоти розповсюдження генотипів CC та CT за геном *RANKL*: C>T [rs9594738], а серед осіб ГП спостерігалось значиме підвищення розповсюдження генотипу TT. Значущими були адитивна рецесивна та мультиплікативна моделі успадкування, серед яких рецесивна мала найкращу цінність. Отже наявність алелю С є ризиковим фактором при формуванні як середньої так і високої інтенсивності карієсу, а наявність алелю Т навпаки є протектив-

Таблиця 5 – Розподіл поліморфних варіантів за генами RANKL: C>T [rs9594738] та VDR: 283 A>G (BsmI) в осіб ЗГВІ та ГП

Ген	Поліморфні варіанти	Результати статистичного аналізу			
		с	BP	95% ДІ	p
RANKL: C>T [rs9594738]	Аддитивна модель				
	CC	6.101	1.939	0.557-6.754	0.047
	CT		2.654	0.834-8.442	
	TT		0.210	0.068-0.644	
	Рецесивна модель				
	CC+CT	6.476	4.767	1.552-14.637	0.011
	TT		0.210	0.068-0.644	
	Домінантна модель				
	CC	0.575	1.939	0.557-6.754	0.448
	CT+TT		0.516	0.148-1.796	
Наддомінантна модель					
CC+TT	1.998	0.377	0.118-1.199	0.157	
CT		2.654	0.834-8.442		
Мультиплікативна модель					
C	6.342	2.657	1.227-5.753	0.012	
T		0.376	0.174-0.815		
VDR: 283 A>G (BsmI) [rs 1544410]	Аддитивна модель				
	AA	12.136	0.112	0.025-0.498	0.002
	AG		14.667	1.812-118.687	
	GG		0.698	0.240-2.034	
	Рецесивна модель				
	AA+AG	0.152	1.432	0.492-4.172	0.697
	GG		0.698	0.240-2.034	
	Домінантна модель				
	AA	7.997	0.112	0.025-0.498	0.005
	AG+GG		8.944	2.007-39.859	
Наддомінантна модель					
AA+GG	7.920	0.068	0.008-0.552	0.005	
AG		14.667	1.812-118.687		
Мультиплікативна модель					
A	1.505	0.613	0.280-1.344	0.220	
G		1.630	0.744-3.572		

ним фактором попереджувачим формування каріозних уражень у осіб, які народились макросоматами.

У якості обговорення отриманих результатів слід вказати, що за нещодавно опублікованими відомостями [24], поліморфізм rs9594738 в гені RANKL (наявність у осіб хоча б одного алелю T) пов'язаний із зниженням ризику виникнення такого ускладнення карієсу як персистуючий апікальний періодонтит. Поліморфізм rs9594738 в гені RANKL є асоційованим із затримкою формування та прорізування постійних зубів [25] та є асоційованим із зниженням вірогідності переламів кісток при остеопоротичних процесах [11].

Серед осіб з ЗГВІ, як і серед осіб із ЗГСІ, на відміну від осіб ГП підвищеною була частота розповсюдження генотипів AG за геном VDR: 283 A>G (BsmI) [rs 1544410], а серед осіб з ГП, на відміну від осіб ЗГВІ, значуще підвищеною була частота розповсюдження генотипів AA. При розрахунку моделей ризику значущими були аддитивна, та домінантна та наддомінантна моделі успадкування, серед яких найкращу цінність мала аддитивна модель. Отже, наявність алелю A за геном VDR: 283 A>G (BsmI) є протективним фактором при розвитку як середньої так і високої інтенсивності карієсу постійних зубів.

Як видно із **табл. 3** наявність гетерозиготного варіанту rs1544410 підвищена відносно групи порівняння у осіб із середньою та високою інтенсивністю карієсу. Згідно з раніше опублікованими даними існує залежність між гетерозиготним варіантом ге-

Таблиця 6 – Розподіл поліморфних варіантів за геном IL6: -174 G>C у осіб ЗГСІ та ЗГВІ

Ген	Поліморфні варіанти	Результати статистичного аналізу			
		с	BP	95% ДІ	p
IL6: -174 G>C [rs1800795]	Аддитивна модель				
	GG	4.820	0.628	0.223-1.768	0.090
	GC		0.574	0.229-1.435	
	CC		4.400	1.330-14.559	
	Рецесивна модель				
	GG+GC	5.055	0.227	0.069-0.752	0.025
	CC		4.400	1.330-14.559	
	Домінантна модель				
	GG	0.397	0.628	0.223-1.768	0.529
	GC+CC		1.593	0.566-4.487	
Наддомінантна модель					
GG+CC	0.922	1.744	0.697-4.364	0.337	
GC		0.574	0.229-1.435		
Мультиплікативна модель					
G	3.959	0.518	0.270-0.994	0.047	
C		1.930	1.006-3.700		

нотипу rs1544410 та схильністю до карієсу постійних [26] та тимчасових зубів [27].

Наше дослідження свідчить (**табл. 6**), що серед осіб з ЗГВІ, на відміну від осіб ЗГСІ, значуще підвищеною була частота розповсюдження генотипів GG за геном IL6: -174 G>C [rs1800795]. Значущими є рецесивна та мультиплікативна моделі успадкування. Тобто, виявлений модулюючий вплив поліморфізму цього гена на інтенсивність карієсу постійних зубів у осіб, які народились макросоматами. При наявності генотипу GG та алелю G зростає вірогідність розвитку високої інтенсивності карієсу постійних зубів у таких осіб.

Значна частина досліджень присвячена впливу поліморфізму rs1800795 на розвиток захворювань тканин пародонту. Про вплив цього поліморфізму на формування каріозних уражень дослідження автору невідомі. Однак існують відомості про кореляцію рівня IL6 із карієсом та його ускладненнями [28,29]. Також відомо, що інтраназальне введення IL6 підвищує протикаріозний ефект ДНК вакцини [30].

Отже, у осіб, чий параметри при народженні були вищими за норму виявлена залежність інтенсивності карієсу постійних зубів від варіантів генів RANKL: C>T [rs9594738], VDR: 283A>G (BsmI) [rs 1544410] та IL6: -174 G>C [rs1800795].

Зроблена нами спроба проаналізувати отримані дані про деякі особливості генетичної складової формування карієсу постійних зубів у осіб, народжених макросоматами, і пов'язати їх із одержаними нами раніше [1,2] відомостями низький, високий чи середній рівень інтенсивності каріозного процесу у дослідженого контингенту дала позитивні результати. Наведені результати можуть бути використані із метою передбачення стану твердих тканин постійних зубів у осіб, народжених макросоматами, та покращення стану їх стоматологічного здоров'я.

Висновки

1. Дослідження виявило, що поліморфізм гену VDR: 283 A>G (BsmI) [rs 1544410] – аддитивна, та наддомінантна моделі успадкування асоційований із зростанням ризику розвитку середньої інтенсивності карієсу постійних зубів, а поліморфізм гену RANKL: C>T [rs9594738] рецесивна та мультиплікативна моделі успадкування є протективним фактором для

розвитку середньої інтенсивності карієсу у осіб, які народились макросомами.

2. Поліморфізм гену *VDR: 283 A>G (BsmI)* [rs1544410] – адитивна, домінантна та наддомінантна моделі успадкування асоційований із зростанням ризику розвитку високої інтенсивності карієсу постійних зубів, а поліморфізм гену *RANKL: C>T* [rs9594738] адитивна рецесивна та мультиплікативна моделі успадкування є протективним фактором для розвитку високої інтенсивності карієсу у осіб, які народились макросомами.

3. У осіб, народжених макросомами з середньою інтенсивністю карієсу, порівняно з особами з високою інтенсивністю карієсу, виявлена вища частота генотипу *CC* за геном *IL6: -174 G>C* [rs1800795]. Тобто

виявлено протективний вплив поліморфізму за геном *IL6: -174 G>C* [rs1800795] – рецесивна та мультиплікативна моделі успадкування, спрямований на зниження ризику розвитку високої інтенсивності карієсу постійних зубів у осіб, які народились макросомами.

4. Особам, чії параметри при народженні були вищими за норму необхідно впроваджувати методи профілактики карієсу, які базуються на предикції спадкової схильності до каріозних уражень.

Перспективи подальших досліджень вбачаємо у вивченні генетичних предикторів захворювань тканин пародонта серед поліморфізмів генів відповідальних за формування та ремоделювання кісткової тканини у осіб, які народились макросомами.

Література

- Garmash OV. Pokaznyky kariiesu zubiv u ditei kharkivskoi populiacii, yaki narodylisia iz makrosomiieiu. Retrospektyvno-statystychno doslidzhennia. Vistnyk problem biolohii i medytsyny. 2019;1(2/149):341-5. [in Ukrainian].
- Garmash OV. Zalezhnist intensyvnosti kariiesu u osib populiacii kharkivskoi oblasti ta prylehlykh oblastei, shcho narodylisia z makrosomiieiu, vid indeksu masy tila pry narodzhenni. Svit Medytsyny ta Biolohii. 2019;3(69):043-048. [in Ukrainian].
- Morikawa M, Cho K, Yamada T, Yamada T, Sato S, Minakami H. Fetal macrosomia in Japanese women. J Obstet Gynaecol Res. 2013;39(5):960-5. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.02059.x
- Gemonov VV, Lavrova EN, Falin LI. Gistologiya i embriologiya organov polosti rta i zubov: ucheb. posobiye. M.: GEOTAR-Media; 2016. 312 s.: il. [in Russian].
- Garmash OV. Obruntuvannia dotsilnosti doslidzhennia odnonukleotydnoho polimorfizmu v heni aromatazy yak mozhlyvoho markeru ryzyku rozvytku rannoho dytiachoho kariiesu u osib, yaki narodylis iz makrosomiieiu. «Modern aspects of the molecular-biochemical studies and laboratory screening in the clinical and experimental medicine» 11-12 April 2019. s. 15-6. [in Ukrainian].
- Wang X, Shaffer JR, Weyant RJ, Cuenco KT, DeSensi RS, Crout R, et al. Genes and their effects on dental caries may differ between primary and permanent dentitions. Caries Res. 2010;44(3):277-84. DOI: 10.1159/000314676
- Jedeon K, Loiodice S, Marciano C, Vinel A, Canivenc Lavier MC, Berdal A, et al. Estrogen and bisphenol A affect male rat enamel formation and promote ameloblast proliferation. Endocrinology. 2014 Sep;155(9):3365-75. DOI: 10.1210/en.2013-2161
- Hong X, Hsu YH, Terwedow H, Arguelles LM, Tang G, Liu X, et al. CYP19A1 polymorphisms are associated with bone mineral density in Chinese men. Hum Genet. 2007 May;121(3-4):491-500. DOI: 10.1007/s00439-006-0303-1
- Arid J, Oliveira DB, Evangelista SS, Vasconcelos KRF, Dutra ALT, de Oliveira SS, et al. Oestrogen receptor alpha, growth hormone receptor, and developmental defect of enamel. Int J Paediatr Dent. 2019 Jan;29(1):29-35. DOI: 10.1111/ipd.12434
- Aleksandrov EI, Agafonova GYu, Aleksandrov IN, Korzh VI, Ushich OA. Kariyes zubov. Khronicheskiiy generalizovannyi parodontit i defitsit estrogenov i elektrolitov u zhenshchin. Medyko-sotsialni problemy simi. 2013;3:81-5. [in Russian].
- Paternoster L, Lorentzon M, Vandenput L, Karlsson MK, Ljunggren O, Kindmark A, et al. Genome-wide association metaanalysis of cortical bone mineral density unravels allelic heterogeneity at the RANKL locus and potential pleiotropic effects on bone. PLoS Genet. 2010 Nov 18;6(11):e1001217. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001217
- Yu M, Jiang QZ, Sun ZY, Kong YY, Chen Z. Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Permanent Tooth Caries Susceptibility to Permanent Tooth Caries in Chinese Adolescent. Biomed Res Int. 2017;2017:4096316. DOI: 10.1155/2017/4096316
- Yoskovitz G, Garcia-Giralt N, Rodriguez-Sanz M, Urreiziti R, Guerri R, Ariño-Ballester S, et al. Analyses of RANK and RANKL in the post-GWAS context: functional evidence of vitamin D stimulation through a RANKL distal region. J Bone Miner Res. 2013 Dec;28(12):2550-60. DOI: 10.1002/jbmr.2001
- Amarasekara DS, Yun H, Kim S, Lee N, Kim H, Rho J. Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks. Immune Netw. 2018 Feb;18(1):e8. DOI: 10.4110/in.2018.18.e8
- Zhao B, Jin C, Li L, Wang Y. Increased expression of TNF-α occurs before the development of periodontitis among obese Chinese children: a potential marker for prediction and prevention of periodontitis. Oral Health Prev Dent. 2016;14(1):71-5. DOI: 10.3290/j.ohpd.a35006
- Khomenko LA, Ostapko EI, Bidenko NV. Terapevticheskaya stomatologiya detskogo vozrasta. Kiyev: Kniga plus; 2010. 813 s. [in Russian].
- Kuzmina EM. Profilaktika stomatologicheskikh zabolevaniy: uchebnoye posobiye. Moskva: Tonga-print; 2001. 216 s. [in Russian].
- Mikhailchenko DV, Mikhailchenko AV, Korneyeva NM. Kriterii dlya razrabotki kompleksnoy programmy profilaktiki zabolevaniy tverdykh tkaney zubov u studentov vuzov. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. [Internet]. 2014 Jul. [cited 2019 Nov 01];3. Dostupno: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13773> [in Russian].
- Shvartsnau EG, Kovach IV. Sostoyaniye tverdykh tkaney zubov i parodonta u studentov meditsinskikh uchebnykh zavedeniy. Sovremennaya stomatologiya. 2015;3:9-12. [in Russian].
- Sovyak OO. Osoblyvosti perebihu mnozhynnoho kariiesu postiiynykh zubiv u shkoliariv. Novyny stomatolohiyi. 2014;1(78):80-3. [in Ukrainian].
- Kutsevlyak UV, Lakhtin YuV. Intensyvnist kariiesu zubiv sereд naselennia, shcho prozhyvaie v umovakh pidvyshchenoho vmistu solei vazhkykh metaliv. Novyny stomatolohii. 2013;3:58-60. [in Ukrainian].
- Smolyar NI, Chukhraj NL. Otsinka vyznachennia stupeniu aktyvnosti kariiesu zubiv u ditei shkilnoho viku, yak odnogo iz pokaznykiv sanatsii. Visnyk stomatolohii. 2012;4:97-100. [in Ukrainian].
- Lagoda LS, Musiy-Semetsyan HG. Urazhennia zubiv kariiesom u ditei, yaki prozhyvaiut na terytoriakh iz riznym ekolohichnym zabrudnenniam. Klinichna stomatolohiia. 2017;4:66-70. [in Ukrainian].
- Petean IBF, Küchler EC, Soares IMV, Segato RAB, Silva LABD, Antunes LAA, et al. Genetic Polymorphisms in RANK and RANKL are Associated with Persistent Apical Periodontitis. J Endod. 2019 May;45(5):526-31. DOI: 10.1016/j.joen.2018.10.022
- Arid J, Xavier TA, da Silva RAB, De Rossi A, da Silva LAB, de Queiroz AM, et al. RANKL is associated with persistent primary teeth and delayed permanent tooth emergence. Int J Paediatr Dent. 2019 May;29(3):294-300. DOI: 10.1111/ipd.12467
- Eken BF, Sercan C, Gezmiş H, Moufti Chousen Ö, Kırac D, Akyüz S, et al. Effect of Vitamin D Receptor rs1544410 Polymorphism on Tooth Decays. European Journal of Research in Dentistry. 2018;2-1:1-5. DOI: 10.12990/MJ.2018.13
- Kong YY, Zheng JM, Zhang WJ, Jiang QZ, Yang XC, Yu M, et al. The relationship between vitamin D receptor gene polymorphism and deciduous tooth decay in Chinese children. BMC Oral Health. 2017 Jul 11;17(1):111. DOI: 10.1186/s12903-017-0398-x
- Garrido M, Dezerega A, Bordagaray MJ, Reyes M, Vernal R, Melgar-Rodríguez S, et al. C-reactive protein expression is up-regulated in apical lesions of endodontic origin in association with interleukin-6. J Endod. 2015;41:464-9.

28. Gornowicz A, Bielawska A, Bielawski K, Grabowska SZ, Wójcicka A, Zalewska M, et al. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(4):711-6.
29. Su LK, Yu F, Li ZF, Zeng C, Xu QA, Fan MW. Intranasal co-delivery of IL-6 gene enhances the immunogenicity of anti-caries DNA vaccine. *Acta Pharmacol Sin.* 2014 May;35(5):592-8. DOI: 10.1038/aps.2013.184

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ПОЛІМОРФІЗМІВ *RANKL* [rs9594738], *VDR* [rs 1544410] та *IL6* [rs1800795] ЯК МОЖЛИВИХ МАРКЕРІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ КАРІЕСУ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ОСІБ, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ МАКРОСОМАМИ

Гармаш О. В.

Резюме. Стаття присвячена пошуку генетичних предикторів карієсу постійних зубів у осіб, які народились із макросомією, серед поліморфізмів генів відповідальних за формування та ремоделювання кісткової тканини.

Мета: дослідження впливу варіантів генів *CYP19A1*: rs2414096 та rs936306, *ESR1*: rs 2234693 та rs 9340799, *RANKL*: rs9594738 та rs9594759, *VDR*: rs 1544410 та rs 10735810, *IL6*: rs1800795, *IL1b*: rs1143627 та *IL10*: rs1800896 на інтенсивність карієсу постійних зубів у осіб Харківської популяції та прилеглих областей, які були народжені макросомами.

Об'єкт і методи. Молекулярно-генетичним методом було обстежено 99 осіб різного віку (від 11 до 55 років) та статі, які народились макросомами та мешкають у Харківській та прилеглих областях (Україна). Усі учасники дослідження були розділені на групи із низькою, середньою та високою інтенсивністю карієсу зубів. Яка оцінювалась в різні вікові періоди.

Для визначення рівня інтенсивності карієсу у осіб різного віку ми орієнтувались на округлені до цілих значення лінійної інтерполяції загальноприйнятих даних про інтенсивність карієсу в осіб для вікових груп 12 та 35-45 років. А також в кожному віковому періоді враховували середнє квадратичне відхилення (σ) від середнього значення інтенсивності карієсу.

ДНК виділялась набором «Проба-НК» НПО ДНК-технологія із букального епітелію. Генотипування SNP проводилось із використанням набору «Остеопороз» НПО ДНК-технологія та із використанням реагентів НВО «Літех» «SNP-ЕКСПРЕСС-РВ» за допомогою ПЦР в реальному часі (Real-Time PCR) на детектуючих ампліфікаторах ДТлайт та ДТ-96.

Висновки. 1. Дослідження виявило, що поліморфізм гену *VDR*: 283 A>G (BsmI)[rs 1544410] – адитивна, та наддомінантна моделі успадкування асоційований із зростанням ризику розвитку середньої інтенсивності карієсу постійних зубів, а поліморфізм гену *RANKL*: C>T [rs9594738] рецесивна та мультиплікативна моделі успадкування є протективним фактором для розвитку середньої інтенсивності карієсу у осіб, які народились макросомами. 2. Поліморфізм гену *VDR*: 283 A>G (BsmI) [rs 1544410] – адитивна, домінантна та наддомінантна моделі успадкування асоційований із зростанням ризику розвитку високої інтенсивності карієсу постійних зубів, а поліморфізм гену *RANKL*: C>T [rs9594738] адитивна рецесивна та мультиплікативна моделі успадкування є протективним фактором для розвитку високої інтенсивності карієсу у осіб, які народились макросомами. 3. У осіб, народжених макросомами з середньою інтенсивністю карієсу, порівняно з особами з високою інтенсивністю карієсу, виявлена вища частота генотипу CC за геном *IL6*: -174 G>C [rs1800795]. Тобто виявлено протективний вплив поліморфізму за геном *IL6*: -174 G>C [rs1800795] – рецесивна та мультиплікативна моделі успадкування, спрямований на зниження ризику розвитку високої інтенсивності карієсу постійних зубів у осіб, які народились макросомами. 4. Особам, чії параметри при народженні були вищими за норму необхідно впроваджувати методи профілактики карієсу, які базуються на предикції спадкової схильності до каріозних уражень.

Ключові слова: макросомія плода, карієс постійних зубів, генетичні поліморфізми: *RANKL* [rs9594738], *VDR* [rs 1544410] та *IL6* [rs1800795].

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ *RANKL* [rs9594738], *VDR* [rs1544410] и *IL6* [rs1800795] КАК ВОЗМОЖНЫХ МАРКЕРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРИЕСА ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ У ЛИЦ, РОДИВШИХСЯ МАКРОСОМАМИ

Гармаш О. В.

Резюме. Статья посвящена поиску генетических предикторов кариеса постоянных зубов у лиц, родившихся с макросомией, среди полиморфизмов генов ответственных за формирование и ремоделирования костной ткани.

Цель: исследование влияния вариантов генов *CYP19A1*: rs2414096 и rs936306, *ESR1*: rs 2234693 и rs 9340799, *RANKL*: rs9594738 и rs9594759, *VDR*: rs 1544410 и rs 10735810, *IL6*: rs1800795, *IL1b*: rs1143627 и *IL10*: rs1800896 на интенсивность кариеса постоянных зубов у лиц популяции Харьковской области и прилегающих областей, которые были рождены макросомами.

Объект и методы. Молекулярно-генетическим методом было обследовано 99 человек разного возраста (от 11 до 55 лет) и пола, которые родились макросомами и проживают в Харьковской и близлежащих областях (Украина). Все участники исследования были разделены на группы с низкой, средней и высокой интенсивностью кариеса зубов. Которая оценивалась в разные возрастные периоды.

Для определения уровня интенсивности кариеса у лиц разного возраста мы ориентировались на округленные до целых значение линейной интерполяции общепринятых данных об интенсивности кариеса у лиц для возрастных групп 12 и 35-45 лет. А также в каждом возрастном периоде учитывали среднее квадратическое отклонение (σ) от среднего значения интенсивности кариеса.

ДНК выделялась набором «Проба-НК» НПО ДНК-Технология с букального эпителия. Генотипирование SNP проводилось с использованием набора «Остеопороз» НПО ДНК-Технология и с использованием реагентов НПО

«Литех» «SNP-ЭКСПРЕСС-РВ» с помощью ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR) на детектирующих амплификаторах ДТлайт и ДТ-96.

Выводы. 1. Исследование выявило, что полиморфизм гена VDR: 283 A> G (BsmI) [rs1544410] – аддитивная, и наддоминантная модели наследования ассоциированный с ростом риска развития средней интенсивности кариеса постоянных зубов, а полиморфизм гена RANKL: C> T [rs9594738] рецессивная и мультипликативная модели наследования является эффективным фактором предикции развития средней интенсивности кариеса у лиц, родившихся макросомами. 2. Полиморфизм гена VDR: 283 A> G (BsmI) [rs1544410] – аддитивная, доминантная и наддоминантная модели наследования ассоциированный с ростом риска развития высокой интенсивности кариеса постоянных зубов, а полиморфизм гена RANKL: C> T [rs9594738] аддитивная рецессивная и мультипликативная модели наследования является эффективным фактором предикции развития высокой интенсивности кариеса у лиц, родившихся макросомами. 3. У лиц, родившихся макросомами со средней интенсивностью кариеса по сравнению с лицами с высокой интенсивностью кариеса, обнаружена высокая частота генотипа CC в гене IL6: -174 G> C [rs1800795]. То есть обнаружено протективное влияние полиморфизма в гене IL6: -174 G> C [rs1800795] – рецессивная и мультипликативная модели наследования, направленное на снижение риска развития высокой интенсивности кариеса постоянных зубов у лиц, родившихся макросомами. 4. Лицам, чьи параметры при рождении были выше нормы необходимо внедрять методы профилактики кариеса, основанные на предикции наследственной предрасположенности к кариозным поражениям.

Ключевые слова: макросомия плода, кариес постоянных зубов, генетические полиморфизмы: RANKL [rs9594738], VDR [rs1544410] и IL6 [rs1800795].

STUDY OF THE RANKL [rs9594738], VDR [rs1544410], AND IL6 [rs1800795] GENE POLYMORPHISMS AS FEASIBLE MARKERS OF THE RISK THAT PERMANENT TEETH CARIES DEVELOPS IN PERSONS BORN MACROSOMIC

Garmash O. V.

Abstract. The article is devoted to the search for genetic dental caries predictors among gene polymorphisms responsible for bone formation and remodeling in persons born with macrosomia.

The aim is to study the influence of the CYP19A1 [rs2414096, rs936306], ESR1 [rs2234693, rs9340799], IL1 [rs1143627], IL6 [rs1800796], IL10 [rs1800896], RANKL [rs9594738 and rs9594759] IL6 [rs1800795], IL1b [rs1143627] and IL10 [rs1800896] gene polymorphic variants on the intensity of permanent tooth caries in the Kharkiv Province and adjacent area populations who were born macrosomic.

Object and methods. Ninety-nine macrosomic-at-birth persons of different gender and age (from 11- to 55-year-old) living in the Kharkiv and adjacent provinces of Ukraine were examined with a molecular genetic method. The data on the weight-height at-birth parameters of the participants involved in the study were obtained from the child development records, patient medical records, or from other documentation stored in medical archives or available from the participants involved in the study. All participants involved in the study were divided into groups of permanent teeth caries low, moderate, and high intensity, which was evaluated at different age periods.

Taking into account the fact that the scientists have published diametrically opposite values of indices when they were evaluating the intensity of the carious process for non-indexed age periods, we have first linearly interpolated the generally accepted 12- and 35-45-year-old data to the level of the caries intensity in persons of different ages and then rounded them to the whole values. Also, the root-mean-square deviation (σ) from the mean value of caries intensity was taken into account in each age period.

The DNA was extracted out of the buccal epithelial cell by the «Proba-NK» set produced by the Scientific Production Association «DNA Technology». The polymerase chain reaction (PCR) was used to analyze the gene polymorphism with real-time records using the «Osteoporosis» set of the «DNA Technology» and the «Litekh» SNP-EXPRESS-RV reagents. The amplification reaction was performed in the «DNA Technology» Devices: DTLight and DT-96 amplifiers.

Conclusions. 1. The research revealed that the 283 A> G (BsmI) [rs 1544410] VDR gene polymorphism is an additive and over-dominant model of inheritance associated with an increased risk of the moderate level of caries intensity of permanent teeth, and the C > T [rs9594738] RANKL gene polymorphism, a recessive and multiplicative model of inheritance, is an effective factor in predicting the formation of the moderate level of caries intensity in individuals born with macrosomic. 2. The 283 A> G (BsmI) [rs 1544410] VDR gene polymorphism is an additive, dominant, and over-dominant model of inheritance associated with an increased risk of high level of caries intensity of permanent teeth, and the C> T [rs9594738] RANKL gene polymorphism, an additive recessive multiplicative model of inheritance, is an effective predictor of the high intensity of caries in individuals born with macrosomic. 3. Individuals born macrosomic with a level of caries intensity moderate as compared to individuals with a high level of caries intensity disclose a high rate in the 174 G> C [rs1800795] IL6 gene CC genotype. That is, the protective effect of polymorphism in the IL6 gene was detected: -174 G> C [rs1800795], a recessive and a multiplicative model of inheritance, aimed at reducing the risk of developing high-intensity permanent teeth caries in individuals born macrosomic. 4. Individuals whose parameters at birth were higher the normal level need to implement caries prevention methods based on the prediction of hereditary predisposition to carious lesions.

Key words: fetal macrosomia, permanent teeth caries, RANKL [rs9594738], VDR [rs1544410] and IL6 [rs1800795] gene polymorphism.

Рецензент – проф. Ткаченко І. М.
Стаття надійшла 14.01.2020 року