

DOI 10.35220/2078-8916-2020-35-1-12-17

УДК 575.113:[616.31+616-053.5]

* **С.В. Скульская, к. мед. н.,**
Т.Г. Вербицкая, к. биол. н.,
О.В. Деньга, д. мед. н.

*Национальная медицинская академия
 последиplomного образования имени П. Л. Шупика
 Государственное учреждение «Институт
 стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
 Национальной академии медицинских наук Украины»

**ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ
 СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ
 У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗОНАХ
 РАЗЛИЧНОЙ АНТРОПОГЕННОЙ
 НАГРУЗКИ НА ОСНОВЕ
 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
 ОЦЕНКИ МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЗМА
 СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ COL2A1
 И MMP9**

Актуальность. Антропогенные факторы – экологические факторы, обусловленные различными формами воздействия деятельности человека на природу. Дети в большей степени, чем взрослые, подвергаются воздействию экологических факторов риска. Работы последних лет указывают на возможную взаимосвязь полиморфизма коллагенов с развитием заболеваний соединительной ткани.

Цель данного исследования. Оценка влияния полиморфных вариантов генов COL2A1 (6846 C>A), MMP9 (A-8202G) на показатели твердых тканей постоянных зубов, пародонтальных индексов и индексов гигиены полости рта у детей, проживающих в зонах различной антропогенной нагрузки

Материалы и методы. Исследовали функционально значимые полиморфизмы COL2A1 (6846 C>A), MMP9 (A-8202G), оценивали состояние твердых тканей зубов, гигиены полости рта и тканей пародонта у детей, проживающих в зонах различной антропогенной нагрузки.

Выводы. Исследования стоматологического статуса детей из районов разной антропогенной нагрузки показало, что полиморфизм 6846 C>A гена COL2A1 ассоциирован с нарушением состояния твердых тканей зубов, тканей пародонта и гигиены полости рта, влияние антропогенных факторов не является первостепенным, т.е. преобладает генетическая составляющая в развитии стоматологической патологии твердых тканей зубов, тканей пародонта и гигиены полости рта. Влияние неблагоприятных факторов является преобладающим в развитии стоматологической патологии твердых тканей зубов детей независимо от полиморфизма A-8202G гена MMP9. Не выявлено определенных ассоциаций между полиморфизмом A-8202G гена MMP9, состоянием тканей пародонта и гигиеной полости рта.

Ключевые слова: молекулярно-генетические исследования, антропогенная нагрузка, ротовая полость, дети.

* **С.В. Скульська, Т.Г. Вербицька, О.В. Деньга**

*Національний медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
 Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»

**ЙМОВІРНІСТЬ РОЗВИТКУ
 СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ
 У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ В ЗОНАХ
 РІЗНОГО АНТРОПОГЕННОГО
 НАВАНТАЖЕННЯ НА ОСНОВІ
 МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОЇ ОЦІНКИ
 МАРКЕРІВ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ
 ТКАНИНИ COL2A1 ТА MMP9**

Актуальність. Антропогенні фактори – екологічні фактори, обумовлені різними формами впливу діяльності людини на природу. Діти більшою мірою, ніж дорослі, піддаються впливу екологічних факторів ризику. Роботи останніх років вказують на можливий взаємозв'язок поліморфізму колагену з розвитком захворювань сполучної тканини.

Мета даного дослідження. Оцінка впливу поліморфних варіантів генів COL2A1 (6846 C> A), MMP9 (A-8202G) на показники твердих тканин постійних зубів, пародонтальних індексів і індексів гігієни порожнини рота у дітей, які проживають в зонах різного антропогенного навантаження.

Матеріали та методи. Досліджували функціонально значущі поліморфізм COL2A1 (6846 C> A), MMP9 (A-8202G), оцінювали стан твердих тканин зубів, гігієни порожнини рота і тканин пародонту у дітей, які проживають в зонах різного антропогенного навантаження.

Висновки. Дослідження стоматологічного статусу дітей з районів різного антропогенного навантаження показало, що поліморфізм 6846 C> A гена COL2A1 асоційований з порушенням стану твердих тканин зубів, тканин пародонту і гігієни порожнини рота, вплив антропогенних факторів не є першорядним, тобто переважає генетична складова в розвитку стоматологічної патології твердих тканин зубів, тканин пародонту і гігієни порожнини рота. Вплив несприятливих факторів є переважаючим у розвитку стоматологічної патології твердих тканин зубів дітей незалежно від поліморфізму A-8202G гена MMP9. Не виявлено певних асоціацій між поліморфізмом A-8202G гена MMP9, станом тканин пародонта і гігієною порожнини рота.

Ключові слова: молекулярно-генетичні дослідження, антропогенне навантаження, ротова порожнина, діти.

* S.V. Skulskaya, T.G. Verbitskaya, O.V. Denga

*National Medical Academy of Postgraduate Education
named after P.L. Shupyk
State Establishment «The Institute of Stomatology and
Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medi-
cal Sciences of Ukraine»

**PROBABILITY OF DENTAL PATHOLOGY
DEVELOPMENT IN CHILDREN RESIDING
UNDER VARIOUS ANTHROPOGENIC
LOADS BASED ON THE BASIS
OF MOLECULAR GENETIC EVALUATION
OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM
COL2A1 AND MMP 9**

ABSTRACT

Relevance. Anthropogenic factors – environmental factors caused by various forms of impact of human activities on nature. Children are more likely than adults to be exposed to environmental risk factors. Recent works indicate a possible correlation of collagen polymorphism with the development of connective tissue diseases.

The aim of this study was to assess the effect of polymorphic variants of the COL2A1 (6846 C> A), MMP9 (A-8202G) genes on the hard tissue indices of permanent teeth, periodontal indices, and oral hygiene indices in children living in areas of different anthropogenic stress.

Materials and methods. We studied the functionally significant polymorphisms COL2A1 (6846 C> A), MMP9 (A-8202G), evaluated the state of hard tooth tissues, oral hygiene and periodontal tissues in children living in areas of different anthropogenic stress.

Findings. Studies of the dental status of children from areas of different anthropogenic load showed that 6846 C> A polymorphism of the COL2A1 gene is associated with a violation of the state of hard tissues of teeth, periodontal tissues and oral hygiene, the influence of anthropogenic factors is not paramount, the genetic component predominates in the development of dental pathology of hard tissues teeth, periodontal tissues and oral hygiene. The influence of adverse factors is predominant in the development of dental pathology of hard tissues of children's teeth, regardless of the polymorphism of the A-8202G polymorphism of the MMP9 gene. No definite associations were found between the A-8202G polymorphism of the MMP9 gene, the state of periodontal tissues, and oral hygiene.

Keywords: molecular genetic studies, anthropogenic load, oral cavity, children.

Антропогенные факторы – экологические факторы, обусловленные различными формами воздействия деятельности человека на природу. Факторы окружающей среды являются основными компонентами, определяющими состояние здоровья населения. Дети в большей степени, чем взрослые, подвергаются воздействию экологических факторов риска. Это связано с периодами особой уязвимости в процессе быстрого роста и развития органов и систем, с различиями

в метаболизме и с более высоким потреблением воздуха, воды и пищи относительно массы тела. [1].

Профилактика любых заболеваний, в том числе стоматологических, на современном этапе должна проводиться в первую очередь с учетом генетических и экологических составляющих.

Коллагены составляют основу соединительной ткани организма и обеспечивают ее прочность и эластичность. Работы последних лет указывают на возможную взаимосвязь полиморфизма коллагенов с развитием заболеваний соединительной ткани, таких как остеопороз и остеоартрит. Имеются данные о высокой распространенности при дисплазии соединительной ткани зубочелюстных аномалий, кариеса зубов, заболеваний пародонта, височно-нижнечелюстного сустава [2-5].

Цель данного исследования. Оценка влияния полиморфных вариантов генов COL2A1 (6846 C>A), MMP9 (A-8202G) на показатели твёрдых тканей постоянных зубов, пародонтальных индексов и индексов гигиены полости рта у детей, проживающих в зонах различной антропогенной нагрузки.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 20 детей возраста 6 и 12 лет. Дети были разделены на 2 группы по 10 человек в каждой: 1-я группа - дети, проживающие в зоне подверженной влиянию загрязняющих веществ атмосферного воздуха (г. Белая Церковь, школа № 20); 2-я группа – дети, проживающие в экологически благополучной зоне (г. Тетев, школа №3).

В работе изучали полиморфизм генов COL2A1(6846 C>A) (ген, кодирующий коллаген II типа), MMP9 (A-8202G) rs11697325 (ген, иницирующий физиологические процессы ремоделирования тканей). Выделение ДНК из клеток буккального эпителия проводили по модифицированной методике Chelex [6].

Аллельные варианты генов COL2A1 (6846 C>A), MMP9 (A-8202G) оценивали методом аллель специфической полимеразной цепной реакцией (ПЦР), которую проводили на амплификаторе BIO-RAD (США). Продукты амплификации анализировали в 2 % агарозном геле.

Состояние твёрдых тканей зубов оценивалось с помощью индексов КПУз, КПУп и их составляющих. Состояние гигиены полости рта оценивалось с помощью индексов Silness-Loe и Stallard, а тканей пародонта – индексов Parma, кровоточивости Мюллеманна и пробы Шиллера-Писарева [7].

Статистический анализ полученных результатов производился с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение. В таблицах 1-2 приведены результаты исследования функционально-значимых полиморфизмов генов COL2A1 6846 C>A и MMP9 A-8202G, входящих в генную сеть метаболизма со-

единительной ткани у детей при сравнении показателей твёрдых тканей постоянных зубов, пародонтальных индексов и индексов гигиены полости рта у детей, проживающих в зонах различной антропогенной нагрузки.

Таблица 1

Результаты исследования полиморфизма генов метаболизма соединительной ткани COL2A1 и MMP9 при сравнении показателей твёрдых тканей постоянных зубов у детей, проживающих в зонах различной антропогенной нагрузки, M±m

| | COL2A1 6846 C>A | | | | MMP9 A-8202G | | | | | |
|---------|----------------------|---|----------------------|-----|------------------------|--|-----|----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | 1-я группа, n =10 | | 2-я группа, n =10 | | 1-я группа, 2-n =10 | | | 2-я группа, n =10 | | |
| Генотип | C/C | C/A | C/C | C/A | A/A | A/G | G/G | A/A | A/G | G/G |
| n | 6 | 4 | 10 | | 4 | 6 | | 2 | 4 | 6 |
| % | 60 | 40 | 100 | | 40 | 60 | | 20 | 40 | 60 |
| КПУз | 1.67± 1.17 | 4.00± 2.00 p>0.1 p ₃ >0.1 | 2.2± 0.88 | | 4.25± 2.02 | 1.50± 1.07 p>0.1 p ₁ >0.1 p ₂ >0.1 | | 1.00± 1.00 | 1.50± 1.84 p ₃ >0.1 | 3.50± 1.62 p ₃ >0.1 |
| КПУп | 1.67± 1.17 | 4.00± 2.00 p>0.1 p ₃ >0.1 | 2.2± 0.88 | | 4.25± 2.02 | 1.50± 1.07 p>0.1 p ₁ >0.1 p ₂ >0.1 | | 1.00± 1.00 | 1.50± 1.84 p ₃ >0.1 | 3.50± 1.62 p ₃ >0.1 |
| Карисес | 1.67± 1.17 | 2.50± 1.27 p>0.1 p ₃ >0.1 | 2.0± 0.85 | | 3.00± 1.50 | 1.33± 0.98 p>0.1 p ₁ >0.1 p ₂ >0.1 | | 0.50± 0.50 | 1.50± 1.84 p ₃ >0.1 | 3.25± 1.53 p ₃ >0.05 |
| Пломба | 0 | 1.50± 0.79 p>0.05 p ₃ >0.05 | 0.2± 0.14 | | 1.25± 0.92 | 0.17± 0.19 p>0.1 p ₁ >0.1 p ₂ >0.1 | | 0.50± 0.50 | 0 p ₃ >0.1 | 0.25± 0.31 p ₃ >0.1 |

Примечание: p – показатель достоверности отличий от детей группы 1 без полиморфизма генов; p₁ – показатель достоверности отличий от детей группы 2 с гетерозиготным полиморфизмом генов; p₂ – показатель достоверности отличий от детей группы 2 с мутационным полиморфизмом генов; p₃ – показатель достоверности отличий от детей группы 2 без полиморфизма генов.

Таблица 2

Результаты исследования полиморфизма генов метаболизма соединительной ткани COL2A1 и MMP9 при сравнении пародонтальных индексов и индексов гигиены полости рта у детей, проживающих в зонах различной антропогенной нагрузки, M±m

| | COL2A1 6846 C>A | | | | MMP9 A-8202G | | | | | |
|---------|----------------------|--|----------------------|-----|----------------------|--|-----|----------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| | 1-я группа, n =10 | | 2-я группа, n =10 | | 1-я группа, n =10 | | | 2-я группа, n =10 | | |
| 1 | 2 | | 3 | | 4 | | | 5 | | |
| Генотип | C/C | C/A | C/C | C/A | A/A | A/G | G/G | A/A | A/G | G/G |
| n | 6 | 4 | 10 | | 4 | 6 | | 2 | 4 | 6 |
| % | 60 | 40 | 100 | | 40 | 60 | | 20 | 40 | 60 |
| PMA % | 0.67± 0.24 | 2.50± 0.35 p<0.001 p ₁ >0.05 | 1.6± 0.28 | | 1.5± 0.34 | 1.33± 0.62 p>0.1 p ₁ >0.1 p ₂ >0.1 | | 2.5± 0.50 | 1 p ₃ <0.01 | 1.75± 0.59 p ₃ >0.1 |

Продолжение таблицы 2

| 1 | 2 | | 3 | | 4 | | | 5 | | |
|------------------------------|---------------|--|---------------|--|---------------|---|--|-----------------|--|---------------------------------------|
| Кровото чивость, баллы | 0.67± 0.24 | 1.34± 0.24 p>0.05 p ₁ >0.1 | 1.03± 0.09 | | 1 | 0.89± 0.34 p>0.1 p ₁ >0.1 p ₂ >0.1 | | 1.25± 0.25 | 0.84± 0.12 p ₃ >0.05 | 1.13± 0.15 p ₃ >0.1 |
| Проба Ш-П, баллы | 0.45± 0.16 | 1.17± 0.24 p>0.05 p ₁ >0.1 | 0.97± 0.13 | | 0.67 | 0.78± 0.34 p>0.1 p ₁ >0.1 p ₂ >0.1 | | 1.415± 0.085 | 0.59± 0.10 p ₃ <0.001 | 1.13± 0.13 p ₃ >0.05 |
| З.камень, баллы | 0 | 0.25± 0.18 p>0.1 p ₁ >0.1 | 0.1± 0.07 | | 0 | 0.17± 0.12 p>0.05 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05 | | 0.5 | 0 p ₃ =0 | 0 p ₃ =0 |
| Silness- Loe, баллы | 0.67± 0.24 | 1.34± 0.24 p>0.05 p ₁ >0.1 | 1.1± 0.07 | | 1 | 0.89± 0.34 p>0.1 p ₁ >0.1 p ₂ >0.1 | | 1.25± 0.25 | 1 p ₃ >0.1 | 1.13± 0.15 p ₃ >0.1 |
| Stallard, баллы | 0.28± 0.10 | 1 p<0.001 p ₁ <0.05 | 0.62± 0.16 | | 0.71± 0.21 | 0.47± 0.20 p>0.1 p ₁ >0.1 p ₂ >0.1 | | 1.25± 0.25 | 0.25± 0.06 p ₃ <0.001 | 0.67± 0.29 p ₃ >0.1 |

Примечание: p – показатель достоверности отличий от детей группы 1 без полиморфизма генов; p₁ – показатель достоверности отличий от детей группы 2 с гетерозиготным полиморфизмом генов; p₂ – показатель достоверности отличий от детей группы 2 с мутационным полиморфизмом генов; p₃ – показатель достоверности отличий от детей группы 2 без полиморфизма генов.

Ген COL2A1 кодирует коллаген II типа. Мутации в этом гене связаны с дисплазией соединительной ткани как дифференцированной, так и не дифференцированной. У лиц с дисплазией соединительной ткани в 100% случаях установлен широкий спектр патологии пародонта: от гингивитов, различных форм пародонтита до глубоких нарушений костной ткани челюсти со значительным снижением регенераторных возможностей тканей пародонта и снижением реакции на местное лечение [8]. Выявлена взаимосвязь варианта C (rs1635529) в гене коллагена второго типа COL2A1 с развитием хронического генерализованного пародонтита [9].

Результаты анализа полиморфизма гена Col2A1 6846 C>A и стоматологического статуса твердых тканей зубов детей из районов с разной антропогенной нагрузкой представлены в таблице 1. Функционально полноценные аллели гена (C/C) соединительной ткани Col2A1 имеют 60% детей из экологически неблагоприятного района (г. Белая Церковь), а у 40% подростков из исследуемой группы г. Белая Церковь аллельный вариант гена Col2A1 6846 C>A представлен гетерозиготной формой (C/A), что может быть связано с недифференцированной дисплазией соеди-

нительной ткани. Все дети второй группы из экологически благополучного района имеют функционально полноценные аллели гена соединительной ткани COL2A1 (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что у детей первой группы с гетерозиготным полиморфизмом (C/A) гена COL2A1 были самые высокие значения показателей твердых тканей зубов. Значения индексов твердых тканей зубов – КПУз и КПУп были выше, чем у детей первой и второй группы без полиморфизма гена в 2.4 и 1.82 раза соответственно. Значения показателя «Кариес» были выше в 1.5 и 1.25 раз соответственно. Значения показателя «Пломба» были достоверно выше, чем у детей обеих групп (p>0.05; p₁>0.05). Значения данных показателей у детей с нормальным генотипом (C/C) во второй группе несколько выше по сравнению с первой группой, что указывает на то, что антропогенные факторы не являются первостепенными, что преобладает генетическая составляющая в развитии стоматологической патологии твердых тканей зубов.

Такая же закономерность наблюдается и с пародонтальными индексами и индексами гигиены полости рта у детей из районов разной антропогенной нагрузки (табл. 2).

Значения пародонтальных индексов и индексов гигиены полости рта у детей первой группы с гетерозиготным полиморфизмом (С/А) значительно превышали эти значения у детей первой и второй группы с нормальным генотипом (С/С). Индекс РМА % у таких детей был выше в 3.73 и 1.56 раз, индекс «Кровоточивость» – в 2 и 1.3 раза, «Проба Шиллера-Писарева» – в 2.6 и 1.2 раза, «Зубной камень» – отсутствовал у детей первой группы без полиморфизма гена и превышал в 2.5 раза значения второй, «Silness-Loe» – в 2 и 1.21 раза, «Stallard» – в 3.57 и 1.61 раза соответственно (табл. 2)

Так же, как и с кариесогенными показателями, пародонтальные индексы и индексы гигиены у детей с нормальным гомозиготным генотипом (С/С) гена соединительной ткани не в полной мере зависят от влияния неблагоприятных факторов окружающей среды, т.е. генетическая составляющая является преобладающей. У лиц с дисплазией соединительной ткани в 100% случаях установлен широкий спектр патологии пародонта: от гингивитов, различных форм пародонтита до глубоких нарушений костной ткани челюсти со значительным снижением регенераторных потенциалов тканей пародонта, снижением реакции на местное лечение и торпидным течением воспалительных процессов [8].

Показано также, что у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани наблюдаются отклонения частот аллелей и генотипов ферментов детоксикации ксенобиотиков в форме накопления функционально активных аллелей генов некоторых ферментов 1 фазы, и функционально неполноценных аллельных вариантов и генотипов генов нескольких ферментов 2 фазы детоксикации эндо- и ксенобиотиков [10]. В нашем исследовании дети, у которых выявлен полиморфизм гена соединительной ткани, также являются носителями функционально неполноценных аллельных вариантов одного из генов глутатион-трансферазы (неопубликованные данные). Таким детям должны быть уделено особое внимание, они должны быть отобраны в группы «риска» для персонализированного подхода к профилактике и лечению заболеваний полости рта.

Матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9) является мощной эндопептидазой, вовлеченной в широкий спектр воспалительных и опухолевых заболеваний, включая хронический периодонтит [11], постоянное воспаление слизистой оболочки полости рта [12]. В биопсиях пораженных тканей периодонта обнаруживаются ММР – 1, 2, 3, 8, 9, в то время как здоровая десна содержит только ММР – 2, а ткани периодонта защищены тканевым ингибитором металлопротеиназ [13].

В нашем исследовании у детей первой группы нормальный генотип гена ММР встречается у 40 % детей и 20 % детей второй группы имеют также нормальный генотип А/А (табл. 1). Гетерозиготный полиморфизм (А/Г) гена ММР9 выявлен у 60 % детей в группе из экологически неблагоприятного района, в группе из экологически благоприятного района мутантный аллель (G) представлен как в гетерозиготной, так и гомозиготной форме у 80 % детей.

Анализ стоматологического статуса детей, проживающих в регионе с неблагоприятными экологическими факторами показал, что независимо от полиморфизма гена ММР9, показатели твердых тканей зубов в данной группе выше. Общие показатели КПУз и КПУп составляют – 2.6 против 2.2 в экологически благоприятном районе, показатель «П» (пломбированные зубы) – 0.6 против 0.2, только показатель «К», равный 2.0 одинаков в обеих группах. Из этого можно сделать вывод, что влияние неблагоприятных факторов является преобладающим в развитии стоматологической патологии твердых тканей зубов детей независимо, в данном случае, от полиморфизма гена ММР. Данное предположение подтверждается при исследовании группы детей из экологически благоприятного района. В отсутствии влияния вредных факторов окружающей среды проявляется генетическая составляющая. Видна четкая зависимость показателей твердых тканей зубов от наличия мутантной аллели G гена ММР9 (табл. 1). Так, например, общие показатели КПУз и КПУп при гомозиготном нормальном генотипе (А/А) равны $1,00 \pm 1,00$, при гетерозиготном генотипе (А/Г) эти показатели равны $1,50 \pm 1,84$. Наличие мутантного гомозиготного генотипа (G/G) обуславливает еще более высокие показатели КПУз и КПУп – $3,50 \pm 1,62$. Наличие полиморфизма приводит к повышенному расщеплению белков межклеточного матрикса и как следствие происходит деструкция тканей поддерживающего аппарата зуба (табл. 1).

В таблице 2 приведены результаты исследования полиморфизма генетического маркера метаболизма соединительной ткани ММР9 при сравнении пародонтальных индексов и индексов гигиены у детей, проживающих в зонах различной антропогенной нагрузки. Анализ результатов не выявил определенных ассоциаций между полиморфизмом гена ММР9, состоянием тканей пародонта и гигиеной полости рта.

Выводы. Исследования стоматологического статуса детей из районов разной антропогенной нагрузки показало, что полиморфизм 6846 С>А гена COL2A1 ассоциирован с нарушением состояния твердых тканей зубов, тканей пародонта и гигиены полости рта. Влияние антропогенных

факторов не является первостепенным, то есть преобладает генетическая составляющая в развитии стоматологической патологии твердых тканей зубов, тканей пародонта и гигиены полости рта.

Влияние неблагоприятных факторов является преобладающим в развитии стоматологической патологии твердых тканей зубов детей независимо от полиморфизма А-8202G гена MMP9. Не выявлено определенных ассоциаций между полиморфизмом А-8202G гена MMP9, состоянием тканей пародонта и гигиеной полости рта.

Список литературы

1. **Nemer L. L.** Children's health and environment: developing action plans / Nemer L. L., Tamburlini G. – WHO Regional Office for Europe. Copenhagen. 2006. – 100 p.
2. **Кадурина Т. И.** Наследственные коллагенопатии / Т. И. Кадурина. СПб.: Лань, 2000. – 271 с.
3. **Сулимов А. Ф.** Дисплазия соединительной ткани в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / А. Ф. Сулимов, Р. К. Савченко, Э. Ш. Григорович. -М.: Спец. лит., 2004. – 134 с.
4. **Куприянов И. А.** Роль дисплазии соединительной ткани в развитии патологии системы окклюзии челюстно-лицевой области: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / И. А. Куприянов. Новосибирск, 2006. – 38 с.
5. **Baldioceda E.** Relationship of condular bone profiles and dental factors to articular soft tissue thickness / E. Baldioceda, A. L. Pulhner, A. Bib // J Craniomandib Disord Phasial Oral Pain – 1990. – №4. – P. 71-79.
6. **Sean Walsh P.** 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. / P. Sean Walsh, David A Metzger, Russell Higuchi Chelex // BioTechniques – 2013. Vol. 54, – №3. – P 134–139
7. **Терапевтична стоматологія дитячого віку** / Хоменко Л.О., Чайковський Ю. Б., Смоляр Н. І. [та ін.]. – Київ: Книга плюс, 2014. – 432 с.
8. **Кирова Е. Г.** Спектр патологии пародонта у больных с дисплазией соединительной ткани: клиника, диагностика, лечение и профилактика. автореферат дисс. на соискание учен. степени к.м.н.: спец 14.01.14 «Стоматология», Омск, – 2010, – 24 с.
9. **Зорина О. А.** Взаимосвязь полиморфизма генов некоторых коллагенов с развитием заболеваний пародонта / Зорина О. А., Борискина О. А // Здоровье и образование в XXI веке. –2012. том 14. – С. 9-10.
10. **Генова О. А.** Распространенность и некоторые клинико-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков: автореферат дис. на соискание учен. степени к.м.н.: спец. 14.1.08 «Педиатрия» / Генова О. А. – Хабаровск. – 2011. – 24 с.
11. **Slomiany B.** Proinflammatory Pathways Engaged by Oral Pathogen Porphyromonas gingivalis in Upregulation of Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Periodontal Disease / B. Slomiany, A. Slomiany // Journal of Biosciences and Medicines, 2018. – №6. – P. 77-94. doi: 10.4236/jbm.2018.66006.
12. **Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients** / T. Ingman [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 1996. – Vol. 23. – P.

1127–1132.

13. **Шинкевич В. І.** Роль поліморфізмів матричних металопротеїназ при системних хронічних запальних захворюваннях і хронічному пародонтиті / В. І. Шинкевич // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, №1-2. – С. 26–31.

REFERENCES

1. **Nemer L. L., Tamburlini G.** Children's health and environment: developing action plans. – WHO Regional Office for Europe. Copenhagen. 2006:100.
2. **Kadurina T. I.** *Nasledstvennye kollagenopatii* [Hereditary Collagenopathies]. Saint Petersburg.: Lan', 2000: 271.
3. **Sulimov A. F.** *Displazija soedinitel'noj tkani v stomatologii i cheljustno-licevoj hirurgii* [Connective tissue dysplasia in dentistry and maxillofacial surgery - Moscow: Spec. lit., 2004:134/
4. **Kupriyanov I. A.** *Rol' displazii soedinitel'noj tkani v razvitiu patologii sistemy okkluzii cheljustno-licevoj oblasti* [The role of connective tissue dysplasia in the development of pathology of the maxillofacial region occlusion system] Extended abstract of candidate's thesis. Novosibirsk 2006 [in Russian].
5. **Baldioceda E., Pulhner A. L., Bib A.** Relationship of condular bone profiles and dental factors to articular soft tissue thickness. J Craniomandib Disord Phasial Oral Pain. 1990 4:71-79.
6. **P. Sean Walsh, David A. Metzger, Russell Higuchi Chelex.** 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. BioTechniques, Vol. 54, No. 3, March 2013, pp. 134–139
7. **Khomenko L. O., Chaykovskyy Y. B., Smolyar N. I. et al.** *Terapevtychna stomatolohiya dytyachoho viku* [Therapeutic dentistry for childhood] – Kyiv: Knyha plus, 2014. 432p.
8. **Kirova E. G.** (2010) *Spektr patologii parodonta u bol'nyh s displaziej soedinitel'noj tkani: klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika* [The spectrum of periodontal pathology in patients with connective tissue dysplasia: clinic, diagnosis, treatment and prevention] Abstract of a doctoral thesis of medical sciences. Omks. 2010:24.
9. **Zorina O. A., Boriskina O. A.** Interrelation of polymorphism of certain collagen genes with the development of periodontal diseases. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2012; 14(2): 9-10
10. **Genova O. A.** *Rasprostranennost i nekotorye kliniko-patogeneticheskie aspekty nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u podrostkov* [Prevalence and some clinical and pathogenetic aspects of undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents]. Abstract of a candidate's thesis of medical sciences. *Habarovsk.* 2011:24.
11. **Slomiany B., Slomiany, A.** Proinflammatory Pathways Engaged by Oral Pathogen Porphyromonas gingivalis in Upregulation of Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Periodontal Disease. Journal of Biosciences and Medicines. 2018;6:77-94. doi: 10.4236/jbm.2018.66006.
12. **Ingman T. et al.** Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. J. Clin. Periodontol. 1996; 23: 1127–1132.
13. **Shinkevich V. I.** The role of polymorphisms of matrix metalloproteinases in systemic chronic inflammatory diseases and chronic periodontitis. *Problemi ekologii i medicini.* 2013; 17(1-2): 26–31

Поступила 10.02.2020

