

ТЕРАПЕВТИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК: 616.314.17-008.1-053.1-007.61-078:575.17.088.7

Гармаш О. В.

ОДНОНУКЛЕОТИДНІ ПОЛІМОРФІЗМИ ГЕНІВ *ESR1* [RS 2234693], *IL-1 β* [RS1143627], *RANKL* [RS9594738] І [RS9594759] ЯК МОЖЛИВІ МАРКЕРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ ПЕРЕБІГУ ХВОРОБ ПАРОДОНТА В ОСІБ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВЕЛИКИМИ ДО ГЕСТАЦІЙНОГО ВІКУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами

Дослідження виконано згідно з планом НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України № 0116U004975 «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань».

Вступ

Гіпотеза «внутрішньоутробного програмування», коли сформовані при поєднанні несприятливих внутрішньоутробних умов і генетичної схильності патерни формують схильність до певних хвороб і порушень у онтогенезі, уже давно стала парадигмою [1]. Представлена робота є фрагментом багатоетапного дослідження стоматологічних порушень, які виникають у онтогенезі в осіб, народжених макросомами (маса тіла при народженні понад або дорівнює 4.000 кг).

Макросомія плоду відома безпосередніми й віддаленими наслідками, серед яких цікавим у аспекті, що ми розглядаємо, є знижена мінеральна щільність кісткової тканини на момент народження [2]. Схильність до ожиріння, гіпертонічної хвороби, метаболічного синдрому, діабету I і II типів у подальшому житті – далеко не повний перелік можливих віддалених наслідків цього внутрішньоутробного стану [3; 4].

Такі стоматологічні порушення як відхилення від регіональних норм термінів прорізування тимчасових зубів [5], висока інтенсивність карієсу й тимчасових, і постійних зубів [6; 7], велика кількість зубоцелепних аномалій [8] притаманні особам, чиї соматометричні параметри при народженні були вищими за норму.

Відомо, що особи, народжені макросомами, є групою, неоднорідною за станом загальносоматичного здоров'я [9]. На експериментальному матеріалі [10; 11] було доведено, що макросоми-при-народженні, які народилися з ознаками внутрішньоутробного ожиріння (їхній індекс маси тіла був вищим за такий у групі порівняння), в онтогенезі мають схильність до так званого ме-

таболічного (або асептичного) запалення, у них спостерігається деструкція тканин пародонта з превалюванням дистрофічного компонента над запальним: рецесії ясен і редукція пародонта, переважно остеосклеротичні зміни кісткової тканини альвеолярного відростка. Макросоми-при-народженні, які на момент народження були гармонійно розвиненими або мали велику довжину тіла й відносну недостатність маси тіла, мають схильність до порушень тканин пародонта з превалюванням запального компонента: порушення зубо-альвеолярного прикріплення, порушення структури кругової зв'язки, процеси утворення кишень і, переважно, остеопоротичні зміни в кістковій тканині альвеолярного відростка. Тобто перебіг захворювань тканин пародонта, за умови народження з макросомією, асоційований із типом внутрішньоутробно сформованого метаболізму.

Згідно з теперішнім уявленням про формування порушень тканин пародонта, в узагальненому вигляді описаного в роботі [12], у відповідь на бактеріальну інфекцію відбувається підвищення концентрації прозапальних цитокінів, а також зниження концентрації протизапальних цитокінів, що призводить до ослаблення механізмів імунного захисту [13] і до деструкції колагенових волокон. Відомо, що *RANKL* (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) є одним із найбільш значимих регуляторів остеокластогенезу [14]. Підвищення рівня цитокінів остеокластогенезу в пацієнтів із пародонтитом стимулює остеорезорбтивні процеси, порушуючи баланс між резорбцією й відновленням [15].

Генетична детермінанта розвитку генералізованого пародонтиту досліджується здавна і є

темою розробленою, проте маркери розвитку пародонтозу молекулярно-генетичними методами практично не досліджувались [16].

Залучення до формування порушень тканин пародонта поліморфізмів генів *IL-1 β* (*Interleukin 1 β*), *IL-6* (*Interleukin 6*), *IL-10* (*Interleukin 10*) і *VDR* (*Vitamin D receptor*) в узагальненому вигляді висвітлили Marja L. і співавтори в роботі [17]. Поліморфізм гена *IL-6*: -174 G>C виявляє активність продукції інтерлейкіну-6 остеобластами. Цей цитокін є активатором остеокластів. Участь *IL-10* у процесах інгібування формування остеокластів і посилення остеобластогенезу дослідили Qian Zhang і співавтори [18]. Асоціація поліморфізму в гені *IL-10* і хвороб тканин пародонта є темою достатньо дослідженою. У роботі Atanasovska-Stojanovska A. і співавторів [19] виявили, що вплив генотипу AG в гені *IL-10*: -1082 на розвиток хронічного пародонтиту був негативним (чи захисним), натомість вплив поліморфізму GG дослідники оцінили як позитивний (або сприйнятливий).

Підтримання рівноваги між резорбцією й відновленням кісткової тканини щелеп є однією з умов здорового пародонта. Процеси ремоделювання кісткової тканини й тканин пародонта відбуваються постійно й особливості цих процесів, викликані метаболічними порушеннями, впливають на мінеральну щільність кісткової тканини [20]. До метаболічних порушень можна зарахувати й макросомію плоду. Віддалений вплив цього внутрішньоутробного стану на формування й ремоделювання тканин пародонта є предметом нашого дослідження.

Про залучення гена *VDR* до процесів формування пародонтиту маємо велику кількість досліджень, проте їхні результати суперечливі [21; 22].

Процеси ремоделювання кісткової тканини залежать від естрогену і його рецепторів. У дослідженнях, проведених на експериментальних тваринах Ejiri S. і співавторами [23], доведено, що дефіцит естрогенів у експериментальних тварин, спричинений оваріоектомією, призводить до мікроструктурних змін у кістковій тканині щелеп і до пришвидшення резорбції альвеолярних відростків. Також автори дійшли висновку, що резорбтивні процеси в щелепах мають прямий зв'язок із системним остеопорозом. Поліморфізми гена ароматази *CYP19A1* асоційовані зі зниженням продукції естрогенів і активацією остеокластів [24].

Поліморфні варіанти гена рецептора естрогену *ESR1* (*Estrogen receptor 1*) є маркерами зниження чутливості клітин кісткової тканини до дії естрогенів і також асоційовані з активацією остеокластів і як наслідок – зниженням мінеральної щільності кісткової тканини. Наявність зв'язку між хронічним пародонтитом і остеопоротичними змінами, а також асоційованість цього зв'язку з варіантами гена *ESR1*: -397 T>C (*PvuII*) [rs 2234693] дослідили Zhang X. і співавтори [25]. Науковці довели, що в жінок – носіїв генотипу

ТТ, хворих на хронічний пародонтит, у післяменопаузальний періоді, порівняно з доменопаузальним, вірогідно знижується мінеральна щільність кісткової тканини трикутника Варда.

Отже, після аналізу літературних джерел, при виборі оптимальних генів-кандидатів, було заплановано вивчення варіантів генів *CYP19A1*, *ESR1*, *RANKL*, *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-10* та *VDR* які, взаємодіючи між собою, регулюють цитокіновий баланс, ремоделювання кісткової тканини щелеп і тканин пародонта.

Метою дослідження було виявлення асоціації між поліморфними варіантами генів *CYP19A1* [rs2414096, rs936306], *ESR1* [rs2234693, rs9340799], *IL-1 β* [rs1143627], *IL-6* [rs1800796], *IL-10* [rs1800896], *RANKL* [rs9594738, rs 9594759] і *VDR* [rs 1544410, rs10735810] та формуванням порушень тканин пародонта з превалюванням запального (пародонтит) чи дистрофічного (пародонтоз) варіантів перебігу в осіб Харківської популяції та прилеглих областей, які були народжені макросомами.

Контингент і методи дослідження

Молекулярно-генетичним методом було обстежено 81 особу різного віку (від 18 до 55 років) і статі (співвідношення осіб чоловічої й жіночої статі складало 3/2), які проживають у Харківській і прилеглих областях (Україна).

Дизайн даного дослідження типу «випадок – контроль» представлено на рис. 1.

Дослідження було проведено відповідно до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р. і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Комітет з етики й біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 5 від 10 травня 2016 року) підтвердив, що методики, які 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 й стандарти проведення біомедичних досліджень. Для участі в дослідженні кожен учасник надав інформовану згоду.

Учасники дослідження були розділені на 3 групи. Патологічні зміни в тканинах пародонта реєстрували із застосуванням класифікації хвороб пародонта (Данилевський М.Ф., 1994). Учасників дослідження макросомів-при-народженні в яких був діагностований хронічний пародонтит (початкового, першого або другого ступеня розвитку), зараховували до загальної групи із превалюванням запальних процесів у тканинах пародонта (ЗГЗП). Ця група складалася з 38 осіб віком 18-52 роки (середній вік – 31.0 рік; медіана *M*, перша *Q1* і третя *Q3* квартилі становлять 29, 23 і 35.25 років відповідно). Учасники дослідження макросоми-при-народженні, в яких був зафіксований пародонтоз (початкового, першого

або другого ступеня розвитку), були зараховані до загальної групи із превалюванням дистрофічних процесів у тканинах пародонта (ЗГДП). Ця група складалася з 28 осіб віком 22-55 років (середній вік – 34.7 роки; M , $Q1$ і $Q3$ становили 32, 23.75 і 46.25 років відповідно). До групи порівняння (ГП), яка складалася з 15 осіб, були відібрані особи віком 18-43 роки (середній вік – 25.2 роки; M , $Q1$ і $Q3$ становили 22, 20 і 31 років відповідно), як нормосоми-, так і макросоми-при-

народженні з умовно здоровим пародонтом. За умовно здоровий пародонт вважали клінічний стан, при якому на момент обстеження відсутні запалення, набряк, кровоточивість ясен і втрата прикріплення. Група була репрезентативною за статтю. За частотою генотипів, які асоціюються з ризиком розвитку хвороб пародонта, учасники ГП нормосоми й макросоми між собою не відрізнялись.

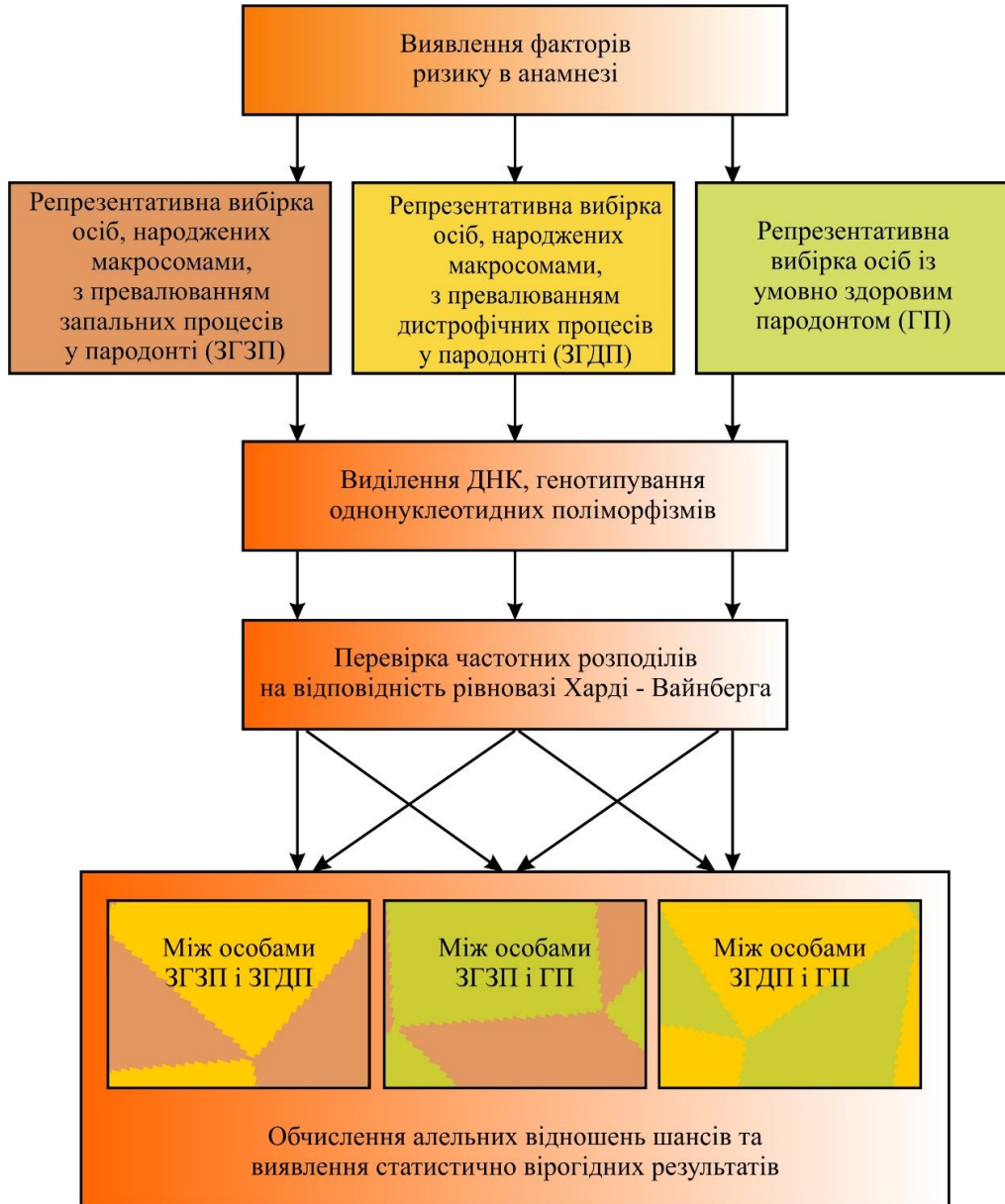


Рис. 1. Дизайн дослідження асоціації між поліморфними варіантами генів і формуванням різних варіантів перебігу хвороб пародонта

Дані про масо-ростові параметри при народженні учасників дослідження було отримано з історій розвитку дітей, медичних карт стаціонарного хворого чи іншої документації, яка зберіглася в архівах медичних закладів, або безпосередньо в учасників дослідження.

Критерії виключення з дослідження: наявність вад і аномалій розвитку; наявність системних захворювань чи патологічних станів (напри-

клад, ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету, туберкульозу, синдрому Кушинга, гіперпаратиреозу чи генералізованого остеопорозу), які можуть впливати на кістковий метаболізм, наявність інших хвороб на стадії декомпенсації; відсутність відомостей про масо-ростові параметри при народженні; передчасне народження, маса тіла при народженні 2.700 кг чи менше. **Критерії включення в дослідження:** осо-

ба віком від 18 до 55 років, яка дала згоду на участь у дослідженні та в якій відсутні вищеозначені критерії виключення.

Дослідження складалося з кількох етапів: забір матеріалу; виділення нуклеїнових кислот із біологічного матеріалу, ампліфікація; аналіз результатів.

Зскрібок епітеліальних клітин, узятий за допомогою одноразового стерильного зонда із внутрішньої поверхні щоки, перенесли в пластикову пробірку з 0.5 мл стерильного фізіологічного розчину. Геномну ДНК виділяли набором «Проба-НК» НПО «ДНК-технологія» (РФ) із букального епітелію згідно з рекомендаціями фірми-виробника. Дотримуючись вимог холодового ланцюга, препарат направляли в МЛ «Аналітика», м. Харків, Україна.

Безпосередньо після виділення ДНК проводили генотипування SNP із використанням набору «Остеопороз» НПО «ДНК-технологія» (РФ) за допомогою ПЦР у реальному часі (Real-Time PCR) на детектуючих ампліфікаторах ДТлайт і ДТ-96 того ж виробника. Реєстрацію сигналів та інтерпретацію результатів флуоресценції ампліфікованих фрагментів геномної ДНК (рис. 2) проводили ампліфікатором у автоматичному режимі за допомогою вбудованого програмного забезпечення (табл. 1).

У дослідженні використовувався набір реагентів «Остеопороз», який включає 16 поліморфізмів. Проводиться одночасна детекція двох алельних варіантів поліморфізму. Наявність внутрішнього контролю кількості ДНК в ампліфікаційній пробірці знижує вірогідність помилок генотипування.

Молекулярно-генетичний аналіз поліморфних варіантів *IL-10*: -1082 G>A [rs1800896] та *IL-1β*: -31 T>C [rs1143627] проводили аналогічним методом із використанням реагентів НВО «Літех» «SNP-ЕКСПРЕСС-РВ» (РФ).

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програми «Microsoft Excel 2016» (ліцензійний номер 67844311, 2016). Частоти генотипів для кожного варіанта генів було переви-

рено 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>). Цей закон описує розподіл генів у сталій популяції і його виконання забезпечує можливість поширювати висновки, одержані для обмеженої групи обстежених осіб у дослідженнях рівня «випадок – контроль», на популяцію в цілому [26].

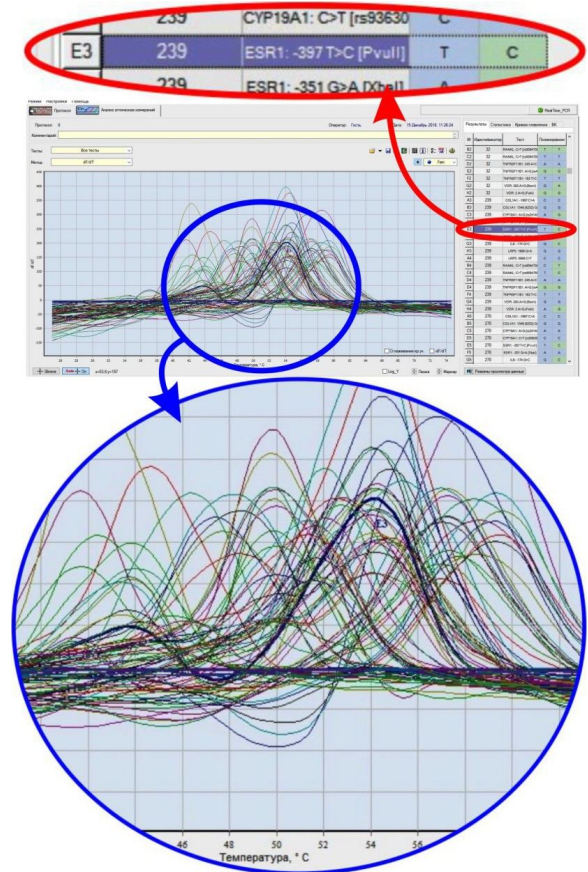


Рис. 2. Фрагменти робочого файлу. Червоним кольором виділено результат ампліфікації зразка № 239 (ЗГЗП), одержаний по ESR1: -397 T>C (PvuII) [rs 2234693]. Ширшою кривою на вставці блакитного кольору позначено графік залежності флуоресценції від температури плавлення зразка

Таблиця 1
Програма ампліфікації фрагментів ДНК для детектуючого ампліфікатора

| № блоку | Температура, °C | Хв. | Сек. | Кількість циклів | Режим оптичних вимірювань | Δt, °C | 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°C | «Крива плавлення», Δt=1°C; T _{кон} =75°C |
| 6 | 10.0 | | | Зберігання | | | Зберігання |

Аналіз моделей пенетрантності захворювання («test models for disease penetrance», далі просто – моделі успадкування) – це сучасний стандарт генетичного дослідження [27]. Моделі розраховують для того, щоб виявити генотип (мінорний, мажорний чи гетерозиготний), найбільш важливий для клінічного прогнозу ризику або протекції. Було розглянуто такі стандартні тестові моделі: адитивна, рецесивна, домінантна, наддомінантна й мультиплікативна. Клінічно-прогностичний сенс цих моделей пояснюється таким чином. Якщо з певним мінорним алелем *A* асоційоване захворювання з параметром генетичної пенетрантності (чи успадкування) $\gamma > 1$, то мультиплікативна модель указує на те, що ризик захворювання підвищується γ -кратно з кожним додатковим алелем *A* у порівнянні із ризиком, який є за мажорного генотипу. Адитивна модель установлює, що ризик захворювання підвищується в γ разів для гетерозиготного генотипу і в 2γ разів для генотипу *AA*. Для рецесив-

ної моделі підвищення ризику захворювання в γ разів відбувається тільки за наявності двох екземплярів алелі *A*, а в разі домінантної моделі – як за наявності однієї, так і двох алелей *A* [26].

Найкращу модель вибирали на основі порівняння показників χ^2 із поправкою Йєтса. Для порівняння ризиків розвитку захворювання в групах використовували показник «відношення шансів» (ВШ) і його 95% довірчий інтервал (ДІ).

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані для різних груп учасників дослідження частоти розподілу генотипів частини проаналізованих генів, які могли б мати певний вплив, представлено в табл. 2. Перед обробкою даних і аналізом результатів порівнянь між обраними групами було перевірено відповідність розподілу генотипів кожного з досліджуваних генів закону Харді-Вайнберга для об'єднаної групи учасників.

Таблиця 2
Частоти розподілу генотипів для різних груп учасників дослідження

| Ген | Поліморфні варіанти | ЗГЗП | | ЗГДП | | ГП | |
|--|---------------------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|
| | | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % |
| <i>CYP19A1: A>G</i> [rs2414096] | AA | 7 | 18.42 | 8 | 28.58 | 5 | 33.33 |
| | AG | 23 | 60.53 | 10 | 35.71 | 8 | 53.34 |
| | GG | 8 | 21.05 | 10 | 35.71 | 2 | 13.33 |
| <i>CYP19A1: C>T</i> [rs936306] | CC | 28 | 73.68 | 17 | 62.97 | 11 | 73.34 |
| | CT | 8 | 21.05 | 9 | 33.33 | 4 | 26.66 |
| | TT | 2 | 5.26 | 1 | 3.70 | 0 | 0.00 |
| <i>ESR1: -397 T>C</i> (<i>PvuII</i>) [rs 2234693] | TT | 11 | 29.73 | 9 | 33.33 | 1 | 6.67 |
| | TC | 24 | 64.86 | 12 | 44.45 | 9 | 60.00 |
| | CC | 2 | 5.41 | 6 | 22.22 | 5 | 33.33 |
| <i>ESR1: -351 G>A</i> (<i>XbaI</i>) [rs 9340799] | GG | 0 | 0.00 | 1 | 3.85 | 1 | 6.67 |
| | GA | 18 | 48.65 | 13 | 50.00 | 10 | 66.66 |
| | AA | 19 | 51.35 | 12 | 46.15 | 4 | 26.67 |
| <i>IL-6: -174 G>C</i> [rs1800795] | GG | 14 | 36.84 | 7 | 25.00 | 7 | 46.67 |
| | GC | 16 | 42.11 | 17 | 60.71 | 6 | 40.00 |
| | CC | 8 | 21.05 | 4 | 14.29 | 2 | 13.33 |
| <i>RANKL: C>T</i> [rs9594738] | CC | 8 | 21.05 | 13 | 46.43 | 6 | 40.00 |
| | CT | 18 | 47.37 | 9 | 32.14 | 4 | 26.67 |
| | TT | 12 | 31.58 | 6 | 21.43 | 5 | 33.33 |
| <i>RANKL: C>T</i> [rs9594759] | CC | 7 | 18.42 | 12 | 44.45 | 6 | 40.00 |
| | CT | 18 | 47.37 | 9 | 33.33 | 4 | 26.67 |
| | TT | 13 | 34.21 | 6 | 22.22 | 5 | 33.33 |
| <i>IL-1β: -31 T>C</i> [rs1143627] | TT | 10 | 26.32 | 9 | 39.13 | 10 | 71.43 |
| | TC | 19 | 50.00 | 10 | 43.48 | 1 | 7.14 |
| | CC | 9 | 23.68 | 4 | 17.39 | 3 | 21.43 |
| <i>IL-10: -1082</i> <i>G>A</i> [rs1800896] | GG | 14 | 37.84 | 8 | 33.33 | 5 | 38.46 |
| | GA | 20 | 54.05 | 12 | 50.00 | 6 | 46.16 |
| | AA | 3 | 8.11 | 4 | 16.67 | 2 | 15.38 |
| <i>VDR: 283 A>G</i> (<i>BsmI</i>) [rs 1544410] | AA | 5 | 13.16 | 4 | 14.82 | 2 | 13.33 |
| | AG | 15 | 39.47 | 9 | 33.33 | 6 | 40.00 |
| | GG | 18 | 47.37 | 14 | 51.85 | 7 | 46.67 |
| <i>VDR: 2 A>G (FokI)</i> [rs 10735810] | AA | 11 | 28.95 | 5 | 17.86 | 2 | 13.33 |
| | AG | 11 | 28.95 | 10 | 35.71 | 7 | 46.67 |
| | GG | 16 | 42.11 | 13 | 46.43 | 6 | 40.00 |

Далі детально розглянемо тільки поліморфізми, які демонструють вірогідну асоціацію із

захворюванням. У таблиці 3 представлено результати порівняння розподілу поліморфних

варіантів за генами *ESR1*: -397 T>C [PvuII] та *IL-1* у осіб ЗГЗП і ГП. Статистично вірогідні

($p < 0.05$) результати в ній і далі виділено жирним шрифтом.

Таблиця 3
Порівняння розподілу поліморфних варіантів за генами *ESR1*: -397 T>C [PvuII] та *IL-1* у осіб ЗГЗП і ГП

| Ген | Поліморфні варіанти | Результати статистичного аналізу | | | |
|---|---------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| | | χ^2 (Йетс) | ВШ | 95% ДІ | P |
| <i>ESR1</i> : -397 T>C [PvuII] [rs 2234693] | Адитивна модель | | | | |
| | ТТ | 5.846 | 5.923 | 0.691-50.736 | 0.054 |
| | ТС | | 1.231 | 0.358-4.227 | |
| | СС | | 0.114 | 0.019-0.680 | |
| | Рецесивна модель | | | | |
| | ТТ+ТС | 4.950 | 8.750 | 1.470-52.100 | 0.026 |
| | СС | | 0.114 | 0.019-0.680 | |
| | Домінантна модель | | | | |
| | ТТ | 2.031 | 5.923 | 0.691-50.736 | 0.154 |
| | ТС+СС | | 0.169 | 0.020-1.446 | |
| Наддомінантна модель | | | | | |
| ТТ+СС | 0.000 | 0.813 | 0.237-2.791 | 0.990 | |
| ТС | | 1.231 | 0.358-4.227 | | |
| Мультиплікативна модель | | | | | |
| Т | 5.602 | 2.838 | 1.179-6.833 | 0.018 | |
| С | | 0.352 | 0.146-0.849 | | |
| <i>IL-1β</i> : -31 T>C [rs1143627] | Адитивна модель | | | | |
| | ТТ | 8.170 | 0.143 | 0.036-0.560 | 0.017 |
| | СТ | | 13.000 | 1.543-109.511 | |
| | СС | | 1.138 | 0.259-4.997 | |
| | Рецесивна модель | | | | |
| | ТТ +ТС | 0.040 | 0.879 | 0.200-3.859 | 0.842 |
| | СС | | 1.138 | 0.259-4.997 | |
| | Домінантна модель | | | | |
| | ТТ | 6.994 | 0.143 | 0.036-0.560 | 0.008 |
| | ТС+СС | | 7.000 | 1.786-27.437 | |
| Наддомінантна модель | | | | | |
| ТТ +СС | 6.232 | 0.077 | 0.009-0.648 | 0.013 | |
| ТС | | 13.000 | 1.543-109.511 | | |
| Мультиплікативна модель | | | | | |
| Т | 4.702 | 0.351 | 0.134-0.924 | 0.030 | |
| С | | 2.846 | 1.083-7.482 | | |

Виявилось, що в осіб, які народилися макросомами, при виникненні захворювань тканин пародонта шанс формування пародонтиту за наявності генотипу СС в гені *ESR1* [rs 2234693] у 8.8 рази нижчий, ніж у разі наявності генотипу ТТ або ТС (рецесивна модель успадкування). Наявність алелі С є протекцією до розвитку запального варіанту перебігу патологічного процесу в пародонті. Тобто шанс виникнення пародонтиту в 2.8 раза нижчий у разі наявності цієї алелі (табл. 3). Наявність алелі Т є фактором ризику виникнення пародонтиту в обстежених учасників, які народилися макросомами.

За наявності генотипу ТТ у гені *IL-1β*: -31 [rs1143627] шанс розвитку запального варіанта перебігу захворювання тканин пародонта нижчий у 7.0 разів, ніж за наявності генотипу ТС або СС (домінантна модель успадкування). Протективні властивості має алель Т (мультиплікатив-

на модель успадкування) – шанс того, що дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонта матимуть перебіг із превалюванням запального процесу в носіїв цієї алелі знижується практично у 2.8 разів, порівняно з носіями алелі С. Відповідно, за наявності алелі С шанс формування порушень зі схильністю до запальних процесів у стільки ж разів підвищується.

Також виявилось, що саме наявність гетерозиготного варіанта ТС гена *IL-1β*: - 31 [rs1143627] (наддомінантна модель успадкування) є фактором ризику розвитку захворювання тканин пародонта з превалюванням запального варіанта перебігу – шанси підвищуються в 13 разів.

Значущі відмінності в розподілі поліморфних варіантів для гена *IL-1* при порівнянні ЗГДП і ГП ілюструє таблиця 4.

Таблиця 4
Порівняння розподілу поліморфних варіантів за генами в осіб ЗГДП і ГП

| Ген | Поліморфні варіанти | Результати статистичного аналізу | | | |
|---|----------------------|----------------------------------|---------------------------------|---|--------------|
| | | χ^2 (Йетс) | ВШ | 95% ДІ | P |
| <i>IL-1β</i> : -31 T>C [rs1143627] | Адитивна модель | | | | |
| | ТТ ТС СС | 3.947 | 0.257 10.000 0.772 | 0.062-1.075 1.114-89.774 0.145-4.105 | 0.139 |
| | Рецесивна модель | | | | |
| | ТТ + ТС СС | 0.017 | 1.295 0.772 | 0.244-6.889 0.145-4.105 | 0.898 |
| | Домінантна модель | | | | |
| | ТТ ТС + СС | 2.456 | 0.257 3.889 | 0.062-1.075 0.930-16.256 | 0.117 |
| | Наддомінантна модель | | | | |
| | ТТ + СС ТС | 3.898 | 0.100 10.000 | 0.011-0.898 1.114-89.774 | 0.048 |
| Мультиплікативна модель | | | | | |
| Т С | 1.554 | 0.519 1.929 | 0.183-1.468 0.681-5.458 | 0.213 | |

В осіб із ЗГДП, як і в осіб ЗГЗП, фіксується підвищення частоти розповсюдження гетерозиготного варіанта гена *IL-1 β* [rs1143627]. Шанси розвитку захворювання тканин пародонта зі схильністю до дистрофічних процесів за наявності генотипу ТС у 10 разів вищі, ніж за наявності гомозиготних варіантів цього гена (наддомінантна модель успадкування). Отже, домінантний гомо-

зиготний варіант ТТ гена *IL-1 β* [rs1143627] виявився протективним до розвитку захворювань тканин пародонта як зі схильністю до запального процесу (ЗГЗП), так і зі схильністю до дистрофічного процесу (ЗГДП).

Виявлені значущі відмінності в розподілі поліморфних варіантів генів при порівнянні ЗГЗП і ЗГДП ілюструє таблиця 5.

Таблиця 5
Розподіл поліморфних варіантів за генами RANKL: C>T [rs9594738] і RANKL: C>T [rs9594759] у осіб ЗГЗП і ЗГДП

| Ген | Поліморфні варіанти | Результати статистичного аналізу | | | |
|-------------------------|----------------------|----------------------------------|--|--|--------------|
| | | χ^2 (Йетс) | ВШ | 95% ДІ | P |
| RANKL: C>T [rs9594738] | Адитивна модель | | | | |
| | СС СТ ТТ | 3.387 | 0.308 1.900 1.692 | 0.105-0.903 0.687-5.254 0.545-5.252 | 0.184 |
| | Рецесивна модель | | | | |
| | СС + СТ ТТ | 0.404 | 0.591 1.692 | 0.190-1.834 0.545-5.252 | 0.525 |
| | Домінантна модель | | | | |
| | СС СТ + ТТ | 3.687 | 0.308 3.250 | 0.105-0.903 1.107-9.541 | 0.055 |
| | Наддомінантна модель | | | | |
| | СС + ТТ СТ | 0.980 | 0.526 1.900 | 0.190-1.455 0.687-5.254 | 0.322 |
| Мультиплікативна модель | | | | | |
| С Т | 4.078 | 0.486 2.059 | 0.240-0.983 1.017-4.167 | 0.043 | |
| RANKL: C>T [rs9594759] | Адитивна модель | | | | |
| | СС СТ ТТ | 3.690 | 0.282 1.800 1.820 | 0.092-0.863 0.647-5.005 0.589-5.623 | 0.158 |
| | Рецесивна модель | | | | |
| | СС + СТ ТТ | 0.594 | 0.549 1.820 | 0.178-1.698 0.589-5.623 | 0.441 |
| | Домінантна модель | | | | |
| | СС СТ + ТТ | 3.986 | 0.282 3.543 | 0.092-0.863 1.159-10.832 | 0.046 |
| | Наддомінантна модель | | | | |
| | СС + ТТ СТ | 0.768 | 0.556 1.800 | 0.200-1.545 0.647-5.005 | 0.381 |
| Мультиплікативна модель | | | | | |
| С Т | 4.561 | 0.463 2.161 | 0.227-0.943 1.060-4.403 | 0.033 | |

За наявності гомозиготного варіанта СС гена *RANKL* [rs9594738] спостерігається тенденція (домінантна модель успадкування) до того, що в пародонті осіб, які народилися макросомами, будуть превалювати дистрофічні процеси, а не запальні, шанс зростає в 3.3 раза. Підвищення ризику розвитку хвороб пародонта з переважанням дистрофічних процесів фіксується й за наявності алелі С (мультиплікативна модель успадкування). Шанс того, що в пародонті будуть переважати дистрофічні процеси, вищий у 2.1 раза в тих, хто є носієм цієї алелі, порівняно з особами, які її не мають. Відповідно, за наявності алелі Т підвищується ризик розвитку патологічного процесу в пародонті зі схильністю до запального варіанта перебігу.

За наявності гомозиготного варіанта СС гена *RANKL* [rs9594759] (домінантна модель успадкування) також у 3.5 раза зростають шанси розвитку переважно дистрофічних процесів у пародонті, порівняно з наявністю мутантного гомозиготного чи гетерозиготного варіантів цього гена. Ризиковим по розвитку хвороб пародонта з переважанням дистрофічних процесів є алель С (мультиплікативна модель успадкування). Шанс того, що в пародонті будуть переважати дистрофічні процеси, вищий у 2.2 раза в тих, хто є носієм цієї алелі. І навпаки – у носіїв алелі Т підвищується ризик розвитку патологічного процесу в пародонті зі схильністю до запального варіанта перебігу.

Отже, наявність чи відсутність дистрофічно-запальних процесів у пародонті в осіб, народжених макросомами, контролюється генами *ESR1* [rs 2234693] та *IL-1β* [rs1143627]. Варіанти гена *RANKL* [rs9594738] і [rs9594759] відповідальні за те, зі схильністю до якого варіанта перебігу відбудеться порушення тканин пародонта в таких осіб – із превалюванням запалення (пародонтит) чи дистрофічних змін (пародонтоз).

Обговорення результатів дослідження

Наше дослідження свідчить, що генотип СС і алель С у гені *ESR1*: -397 T>C [Pvull], rs 2234693 виявлялися вірогідно рідше в осіб ЗГЗП, ніж у осіб групи порівняння. Алель С є протективною, а алель Т – ризиковим фактором розвитку захворювань пародонта зі схильністю до запалення.

Аналіз наукових публікацій щодо впливу розподілу алельних варіантів гена *ESR1* за поліморфізмом Pvul на мінеральну щільність кісткової тканини виявив, що такий зв'язок існує. Tobias J.H. і співавтори в роботі [28] довели, що гомозиготний варіант СС цього гена пов'язаний із підвищеною мінеральною щільністю кісткової тканини в пізньому пубертаті. Однак низка інших дослідників не підтвердили вірогідність таких результатів [29].

Цікавим є дослідження Xing L. і співавторів [30], в якому доведено, що дівчата-підлітки китайської популяції, що є носіями мінорного генотипу СС за поліморфізмом *ESRα* Pvul, мали вищі значення мінеральної щільності кісткової тка-

нини і всього тіла, і стегового інтертрохантера, порівняно з дівчатами з гетерозиготним і мажорним варіантом.

На думку Zhang L. і співавторів [31], асоціація *ESR1* із хронічним пародонтитом існує тільки для Xbal. Проте генетичний поліморфізм *ESR1*: -397 T>C [Pvull], rs 2234693 є одним із 7 поліморфізмів, які, за дослідженнями L. Не і співавторів [32], асоційовані і з діабетом, і з хронічним пародонтитом.

Відомо, що в клінічній практиці випадки дистрофічно-запальних захворювань пародонта з окремо представленим тільки запальним чи тільки дистрофічним компонентом у чистому вигляді не трапляються, а навпаки – при будь-якій патології тканин пародонта обидва варіанти наявні з превалюванням одного з них. Це, на нашу думку, пояснює той факт, що в осіб із ознаками дистрофії пародонта (пародонтоз) також було виявлено відмінності в гені *IL-1β*: -31 C/T [rs1143627], який відповідає за розвиток запальних процесів. Проте більш значимі відмінності все ж таки мають місце в осіб зі схильністю саме до запальних процесів у пародонті (у чотирьох моделях – адитивна, домінантна наддомінантна й мультиплікативна моделі успадкування, табл. 3). До того ж, як видно з таблиці 2, частотний розподіл варіантів цього гена для осіб із ЗГЗП більш суттєво відрізняється від групи порівняння, ніж у осіб із ЗГДП: менший процент протективного гомозиготного варіанта ТТ (26 % у осіб зі схильністю до запальних процесів у пародонті проти 39 % зі схильністю до дистрофічних при нормі 71 %), і вищий процент ризикового гетерозиготного варіанта ТС (50 % проти 44 % відповідно при нормі 7 %).

У ряді робіт [33] не було виявлено зв'язку між поліморфізмом *IL-1β* [rs1143627] і хронічним пародонтитом. Роль генів *IL-1α* та *IL-1β* у формуванні захворювань тканин пародонта дослідили Aniela Brodzikowska і співавтори [34]. Одним із висновків авторів цієї роботи є те, що географічні й етнічні фактори суттєво впливають на перелік генів-кандидатів.

На асоціацію генетичного поліморфізму *IL-1β*: -31C/T, [rs1143627] з розвитком пародонтиту в індійській популяції вказали Majumder P. і співавтори [35]. Авторами доведено протективні властивості алелі Т щодо сприйнятливості до хронічного пародонтиту, що узгоджується з результатами нашого дослідження.

Ми виявили, що макросоми-при-народженні носії гомозиготного варіанта СС генів *RANKL* [rs9594738] і [rs9594759] мають у понад 3 рази вищий ризик того, що швидкість формування порушень у їхньому пародонті буде повільнішою та будуть превалювати дистрофічні, а не запальні процеси, в порівнянні з носіями інших варіантів.

У дослідженнях Stykarsdottir U. і співавторів [36] розкрито асоціацію *RANKL* [rs9594738] із мінеральною щільністю кісткової тканини. Зв'язок

варіантів генів сигнального шляху *RANKL / RANK / OPG* із мінеральною щільністю кісткової тканини і схильністю до переламів проаналізовано в роботах [37]. На асоціацію між ризиком травматичних переломів і збільшеною кількістю несприятливих алелей у гені *RANKL* [rs9594738], яка не залежить від мінеральної щільності кісткової тканини, указують Garcia-Giralt N. і співавтори [38].

Дослідження вітчизняних науковців також доводять, що для одонуклеотидного поліморфізму rs9594738 у носіїв алелі Т підвищується ризик остеопоротичних процесів, натомість алель С і генотип СС мають протективний ефект [39]. Протективність цієї алелі до розвитку запального варіанта перебігу процесів у пародонті, а отже, і до резорбції альвеолярних відростків щелеп, виявлена і в нашому дослідженні.

Зазначимо, що при ортодонтичному навантаженні в носіїв генотипу ТТ у поліморфізмі [rs9594738] спостерігалася вища експресія *RANKL* у фібробластах періодонтальної зв'язки [40]. Про асоціацію мінорної алелі [rs9594759] С з підвищеною мінеральною щільністю на п'ятковій кістці в європейських чоловіків повідомили в роботі [41].

Відомості про слабкі сторони власного організму, одержані вчасно, надають людині чудову можливість запобігти захворюванням тканин пародонта.

Висновки

1. Ризик виникнення дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта з превалюванням і дистрофічного (пародонтоз; ВШ=10.00, 95% ДІ=1.114 – 89.774, $p=0.048$), і запального (пародонтит; ВШ=13.00, 95% ДІ=1.543 – 109.511, $p=0.013$) варіантів перебігу в осіб, які народилися макросомами, асоційований із гетерозиготним варіантом гена *IL-1 β* [rs1143627] (наддомінантна модель успадкування).

2. Протекторний ефект при захворюваннях тканин пародонта зі схильністю до запального варіанта перебігу був асоційований із варіантами гена *ESR1* [rs 2234693] – рецесивна (ВШ=0.114, 95% ДІ=0.019 – 0.68, $p=0.026$) і мультиплікативна (ВШ=0.352, 95% ДІ=0.146 – 0.849, $p=0.018$) модель успадкування та *IL-1 β* : -31 [rs1143627] – доміантна (ВШ=0.143, 95% ДІ=0.036 – 0.56, $p=0.008$), наддомінантна (ВШ=0.077, 95% ДІ=0.009 – 0.648, $p=0.013$) і мультиплікативна – (ВШ=0.351, 95% ДІ=0.134 – 0.924, $p=0.030$) модель успадкування.

3. Зафіксовано більш виражений вплив варіанта гена *IL-1 β* [rs1143627] на розвиток процесів зі схильністю до запального варіанта перебігу в тканинах пародонта – адитивна, доміантна, наддомінантна й мультиплікативна моделі успадкування проти наддомінантної моделі для розвитку процесів зі схильністю до дистрофічного варіанта перебігу.

4. Ризик розвитку патологічних процесів у пародонті зі схильністю до дистрофічного варіанта

перебігу, а не до запального, асоційований із варіантами гена *RANKL* [rs9594738] – доміантна (ВШ=3.250; 95% ДІ=1.107 – 9.541) і мультиплікативна (ВШ=2.059; 95% ДІ=1.017 – 4.167, $p=0.043$) моделі успадкування, та *RANKL* [rs9594759] – доміантна (ВШ=3.543; 95% ДІ=1.159 – 10.832, $p=0.046$) і мультиплікативна (ВШ=2.161; 95% ДІ=1.060 – 4.403, $p=0.033$) модель успадкування.

5. Аналіз варіантів генів *ESR1* [rs 2234693], *IL-1 β* [rs1143627] і *RANKL* [rs9594738], [rs9594759] пропонуємо використовувати в ДНК-діагностиці на доклінічному етапі захворювання з метою виокремлення групи ризику по розвитку порушень тканин пародонта в осіб, які народилися макросомами, і підвищення ефективності персоналізованих заходів профілактики.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямі вбачаємо в збільшенні клінічного матеріалу й аналізі асоціації поліморфізму генів, стану тканин пародонта й індексу маси тіла учасника дослідження при народженні.

Список літератури

- Marciniak A, Patro-Majysza J, Kimber-Trojnar Ż, Marciniak B, Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017 Apr;56(2):133-138. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.01.001.
- Littner Y, Mandel D, Mimouni F.B. et al. Decreased bone ultrasound velocity in large-for-gestational-age infants. *J. Perinatol.* 2004;24(1):21–3. DOI: 10.1038/sj.jp.7211013.
- Hermann GM, Dallas LM, Haskell SE, Roghair RD. Neonatal macrosomia is an independent risk factor for adult metabolic syndrome. *Neonatology.* 2010; 98: 238-44. <https://doi.org/10.1159/000285629>.
- Gu S, An X, Fang L, Zhang X, Zhang C, Wang J., et al. Risk factors and long-term health consequences of macrosomia: A prospective study in Jiangsu Province, China. *Journal of Biomedical Research.* 2012 Jul; 26(4): 235-40. <https://doi.org/10.7555/JBR.26.20120037>.
- Garmash O. Dependence of Deciduous Tooth Eruption Terms and Tooth Growth Rate on the Weight-Height Index at Birth in Macrosomic Children over the First Year of Life. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2019; 62(2): 62–68. DOI: 10.14712/18059694.2019.48.
- Yokomichi, H, Tanaka, T, Suzuki K, Akiyama T, Okinawa Child Health Study Group, Yamagata, Z. Macrosomic Neonates Carry Increased Risk of Dental Caries in Early Childhood: Findings from a Cohort Study, the Okinawa Child Health Study, Japan. *PLoS ONE.* 2015 Jul; 10 (7): e0133872. DOI: 10.1371/journal.pone.0133872.
- Julihn, A, Molund U, Drevsäter E, Modéer T. High birth weight is a risk factor of dental caries increment during adolescence in Sweden. *Dentistry Journal.* 2014 November; 2(4): 118–133. <https://doi.org/10.3390/dj2040118>.
- Гармаш ОВ. Стан стоматогнатичної системи осіб популяції Харківської області та прилеглих областей, які народилися макросомами. State of the stomatognathic system in the kharkiv region and the adjacent areas population, born macrosomic «Bic-

- ник проблем біології і медицини». 2019; 3(152): 347-359. DOI:10.29254/2077-4214-2019-3-152-347-359.
9. Яковцова АФ, Сорокина ИВ, Алещенко ИЕ. Им-мунная система плода человека при крупнопло-дии и ЗВРП [Immune system of the human fetus in large and IUGR fetuses]. Харьков: Kharkov: Антик-ва; 2004. 218 с.
 10. Гармаш ОВ, Губіна-Вакулік ГІ. Стан пульпи, твер-дих тканин зубів та тканин пародонта у дванад-цяти- та вісімнадцятимісячних щурів, які народи-лись із макросомією. Український журнал меди-цини, біології та спорту. 2020;5(3): 43-49.
 11. Гармаш ОВ, Губіна-Вакулік ГІ. Стан пульпи, твер-дих тканин зубів та тканин пародонта у трьох-та шестимісячних щурів, які народились із мак-росомією. Вісник проблем біології і медицини. 2019; 4 (2). 365-372. DOI:10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-365-372.
 12. Теблєва ЛМ, Гуревич КГ. Остеоиммунология и пародонтит. Патологическая физиология и экс-периментальная терапия. 2014;3:67-72. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2014.03.67-72>.
 13. Парахонский АП, Перова НЮ. Роль цитокинов в патогенезе пародонтита. Естественно-гуманитарные исследования. 2015; 7:75–81.
 14. Zhao S, Kato Y, Zhang Y, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002;17(11):2068–2079. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.11.2068.
 15. Вавилова ТП, Пашкова ГС, Гринин ВМ. Исследо-вание растворимого остеокластактивирующего фактора и остеопротегерина в смешанной слюне пациентов с пародонтитом. Российский стмато-логический журнал. 2010;2:11-14.
 16. Мельничук ГМ, Політун АМ, Ковальчук ЛЄ, Ер-стенюк ГМ. Алгоритм виникнення й розвитку гене-ралізованого пародонтиту та пародонтозу схема комплексного лікування генералізованого пародонтиту. *Современная стоматология*. 2013;1:35-40. Доступно: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2013_1_10.
 17. Laine ML, Loos BG, Crielaard W. Gene Polymor-phisms in Chronic Periodontitis *Int. J. Dent*. 2010 Feb; 2010: 324719. doi: 10.1155/2010/324719.
 18. Zhang Q, Chen B, Yan F, Guo J, Zhu X, Ma S et al. Interleukin-10 Inhibits Bone Resorption: A Potential Therapeutic Strategy in Periodontitis and Other Bone Loss Diseases. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 284836. DOI: 10.1155/2014/284836.
 19. Atanasovska-Stojanovska A, Trajkov D, Popovska M, Spiroski M. IL10 -1082, IL10 -819 and IL10 -592 polymorphisms are associated with chronic periodontitis in a Macedonian population. *Hum Immunol*. 2012 Jul;73(7):753-8. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.04.009.
 20. Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, Thomas N, Paul TV. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2016; 20: 846–852. DOI: 10.7860/JCDR/2018/37917.12389.
 21. Wan QS, Li L, Yang SK, Liu ZL, Song N. Role of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms on the Susceptibility to Periodontitis: A Meta-Analysis of a Controversial Issue. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2019 Sep;23(9):618-633. DOI: 10.1089/gtmb.2019.0021.
 22. Mashhadiabbas F, Neamatzadeh H, Nasiri R, Foroughi E, Farahnak S, Piroozmand P et al. Association of vitamin D receptor BsmI, TaqI, FokI, and Apal polymorphisms with susceptibility of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis based on 38 case-control studies. *Dent Res J (Isfahan)*. 2018 May-Jun;15(3):155-165.
 23. Ejiri S, Tanaka M, Watanabe N, Anwar RB, Yamashita E, Yamada K et al. Estrogen deficiency and its effect on the jaw bones. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2008 Febr; 26(5):409-15. DOI: 10.1007/s00774-008-0870-4.
 24. Mullin BH, Zhu K, Xu J, Brown SJ, Mullin S, Tickner J et al. Expression Quantitative Trait Locus Study of Bone Mineral Density GWAS Variants in Human Osteoclasts *J. Bone Miner Res*. 2018 Jun;33(6):1044-1051. DOI: 10.1002/jbmr.3412.
 25. Zhang X, Dai J, Long Y, Wu H, Li X et al. Correlation of estrogen receptor alpha gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women with chronic periodontitis. *Chin Med J*. 2010; 123(22): 3262- 3267.
 26. Clarke GM, Anderson CA, Pettersson FH, Cardon LR, Morris AP, Zondervan KT. Basic statistical analysis in genetic case-control studies *Nat Protoc*. 2011 Feb; 6(2): 121–133. DOI: 10.1038/nprot.2010.182.
 27. Россоха ЗІ, Кир'яченко СП, Горовенко НГ. Порівняльна оцінка моделей генетичного ризику репродуктивних розладів, зумовлених поліморфізмом генів MTHFR, MTRR, MTR1. *Медичні перспективи*. 2018;23(2):85-91. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2018_23_2_14.
 28. Tobias JH, Steer CD, Vilarino-Güell C, Brown MA. Estrogen Receptor α Regulates Area-Adjusted Bone Mineral Content in Late Pubertal Girls. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Febr.;92(2):641-7. DOI: 10.1210/jc.2006-1555.
 29. Zhou XG, Liu YZ, Li MX, Jian WX, Lei SF, Qin YJ et al. Parathyroid hormone gene with bone phenotypes in Chinese. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Aug 1;307(3):666-71. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)01261-0.
 30. Xing L, He GP, Chen YM, Su YX Interaction of interleukin-6 and estrogen receptor gene polymorphisms on bone mass accrual in Chinese adolescent girls. *J. Bone Miner Metab*. 2008; 26:493–498. DOI: 10.1007/s00774-007-0844-y.
 31. Zhang L, Meng H, Zhao H, Li Q, Xu L et al. Estrogen receptor- α gene polymorphisms in patients with periodontitis. *J. Periodont Res*. 2004; 39(5): 362-366. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2004.00736.x
 32. He L, Cao X, Meng H, Li P, Chen Z, Sha Y et al. Gene polymorphisms in related to both chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *European Federation of Periodontology. Poster Abstracts*. First published: 14 May 2012;14. DOI: 10.1111/j.1600-051x-2012.01891.x
 33. Huang W, He BY, Shao J, Jia XW, Yuan YD *Oncotarget*. 2017 May 9;8(19):31406-31414. DOI: 10.18632/oncotarget.15612.
 34. Brodzikowska A, Górska R, Kowalski J. Interleukin-1 Genotype in Periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019; 67(6): 367–373. Published online 2019 Jul 19. DOI: 10.1007/s00005-019-00555-4.

35. Majumder P, Panda SK, Ghosh S, Dey SK. Interleukin gene polymorphisms in chronic periodontitis: A case-control study in the Indian population. *Arch Oral Biol.* 2019 May;101:156-164. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.03.015.
36. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DF, Walters G.B., Ingvarsson T. et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *Engl. J. Med.* 2008 May 29; 358(22):2355-65. DOI: 10.1056/NEJMoa0801197.
37. Zupan J, Mencej-Bedrac S, Jurkovic-Mlakar S, Prezelj J, Marc J. Gene-gene interactions in RANK/RANKL/OPG system influence bone mineral density in postmenopausal women. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 2010 Jan;118(1-2):102-6. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2009.10.013.
38. Garcia-Giralt N, Yoskovitz G, Rodriguez-Sanz M, Urreiziti R, Sarrion P, Güerri R et al. SNPs in the 3'utr of rank determine site-specific low trauma fractures independently of BMD. *Rev Osteoporos Metab Miner* [online]. 2013; 5(2):85-92. <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2013000200005>.
39. Maylyan EA. Assotsiatsii polimorfizma RS9594738 (C>T) gena TNFSF11 s osteoporozom v zavisimosti ot dlitelnosti postmenopauzy. *Ulianovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2017;3:53-61. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.27.7076.
40. Kuchler EC, Schröder A, Corso P, Scariot R, Spanier G, Proff P et al. Genetic polymorphisms influence gene expression of human periodontal ligament fibroblasts in the early phases of orthodontic tooth movement. *Odontology.* 2019 Nov 18. DOI: 10.1007/s10266-019-00475-x.
41. Roshandel D, Holliday KL, Pye SR, Boonen S, Borghs H, Vanderschueren D et al. Genetic variation in the RANKL/RANK/OPG signaling pathway is associated with bone turnover and bone mineral density in men. *J. Bone Miner Res.* 2010 Aug;25(8):1830-8. DOI: 10.1002/jbmr.78.
6. Yokomichi, H, Tanaka, T, Suzuki K, Akiyama T, Okinawa Child Health Study Group, Yamagata, Z. Macrosomic Neonates Carry Increased Risk of Dental Caries in Early Childhood: Findings from a Cohort Study, the Okinawa Child Health Study, Japan. *PLoS ONE.* 2015 Jul; 10 (7): e0133872. DOI: 10.1371/journal.pone.0133872.
7. Julihn, A, Molund U, Drevsäter E, Modéer T. High birth weight is a risk factor of dental caries increment during adolescence in Sweden. *Dentistry Journal.* 2014 November; 2(4): 118–133. <https://doi.org/10.3390/dj2040118>.
8. Garmash OV. Stan stomatohnatychnoi systemy osib populiatsii kharkivskoi oblasti ta prylehlykh oblastei, yaki narodylysia makrosomamy. [State of the stomatognathic system in the kharkiv region and the adjacent areas population, born macrosomic]. «*Vistnyk problem biologii i medytsyny*». 2019; 3(152): 347-359. DOI:10.29254/2077-4214-2019-3-152-347-359. [Ukrainian].
9. Yakovtsova AF, Sorokina IV, Aleshchenko IE. Imunnaya sistema ploda cheloveka pri krupnoplodii i ZVRP [Immune system of the human fetus in large and IUGR fetuses]. Kharkov: BSF "Antiqua"; 2004. 218 s. [Russian].
10. Garmash OV, Gubina-Vakulik GI. Stan pulpy, tverdykh tkanyv zubiv ta tkanyv parodonta u dvanadtsiaty- ta visimnadsiatymisiachnykh shchuriv, yaki narodylys iz makrosomiieiu. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biologii ta sportu.* 2020;5(3): 43-49.
11. Гармаш О. В., Губіна-Вакулік Г. І. Стан пульпи, твердих тканин зубів та тканин пародонта у трьох- та шестимісячних щурів, які народились із макросомією. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019; 4 (2). 365-372. DOI:10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-365-372.
12. Tebloyeva LM, Gurevich KG. Osteoimmunologiya i parodontit. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2014;3:67-72. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2014.03.67-72>. [Russian].
13. Parakhonskiy. AP, Perova NYu. Rol tsitokinov v patogeneze parodontita *Estestvenno-gumanitarnyye issledovaniya.* 2015; 7:75–81. [Russian].
14. Zhao S, Kato Y, Zhang Y, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF. MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2002;17(11):2068–2079. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.11.2068.
15. Vavilova TP, Pashkova GS, Grinin VM. Issledovaniye osteoklastaktiviruyushchego faktora i osteoprotegerina v smeshannoy slyune patsiyentov s parodontitom. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal.* 2010;2:11-14. [Russian].
16. Melnychuk HM, Politun AM, Kovalchuk LIe, Ersteniuk HM. Alhorytm vynyknennia y rozvytku heneralizovanoho parodontytu ta parodontozu skhema kompleksnoho likuvannia heneralizovanoho parodontytu. *Sovremenniaia stomatohlogiya.* 2013;1:35-40. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2013_1_10. [Ukrainian].
17. Laine ML, Loos BG, Crielaard W. Gene Polymorphisms in Chronic Periodontitis *Int J Dent.*

References

- 2010 Feb; 2010: 324719. Doi: 10.1155/2010/324719.
18. Zhang Q, Chen B, Yan F, Guo J, Zhu X, Ma S, et al. Interleukin-10 Inhibits Bone Resorption: A Potential Therapeutic Strategy in Periodontitis and Other Bone Loss Diseases. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 284836. DOI: 10.1155/2014/284836.
 19. Atanasovska-Stojanovska A, Trajkov D, Popovska M, Spiroski M. IL10 -1082, IL10 -819 and IL10 -592 polymorphisms are associated with chronic periodontitis in a Macedonian population. *Hum Immunol.* 2012 Jul;73(7):753-8. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.04.009.
 20. Shetty S, Kapoor N, Bondu JD, Thomas N, Paul TV. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2016; 20: 846–852. DOI: 10.7860/JCDR/2018/37917.12389.
 21. Wan QS, Li L, Yang SK, Liu ZL, Song N. Role of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms on the Susceptibility to Periodontitis: A Meta-Analysis of a Controversial Issue. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2019 Sep;23(9):618-633. DOI: 10.1089/gtmb.2019.0021.
 22. Mashhadiabbas F, Neamatzadeh H, Nasiri R, Foroughi E, Farahnak S, Piroozmand P, et al. Association of vitamin D receptor Bsm1, TaqI, FokI, and Apal polymorphisms with susceptibility of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis based on 38 case-control studies. *Dent Res J (Isfahan).* 2018 May-Jun;15(3):155-165.
 23. Ejiri S, Tanaka M, Watanabe N, Anwar RB, Yamashita E, Yamada K, et al. Estrogen deficiency and its effect on the jaw bones. *Journal of Bone and Mineral Metabolism.* 2008 Febr; 26(5):409-15. DOI: 10.1007/s00774-008-0870-4.
 24. Mullin BH, Zhu K, Xu J, Brown SJ, Mullin S, Tickner J, et al. Expression Quantitative Trait Locus Study of Bone Mineral Density GWAS Variants in Human Osteoclasts. *J Bone Miner Res.* 2018 Jun;33(6):1044-1051. DOI: 10.1002/jbmr.3412.
 25. Zhang X, Dai J, Long Y, Wu H, Li X, et al. Correlation of estrogen receptor alpha gene polymorphisms and bone mineral density in Chinese women with chronic periodontitis. *Chin Med J.* 2010; 123(22): 3262- 3267.
 26. Clarke GM, Anderson CA, Pettersson FH, Cardon LR, Morris AP, Zondervan KT. Basic statistical analysis in genetic case-control studies *Nat Protoc.* 2011 Feb; 6(2): 121–133. DOI: 10.1038/nprot.2010.182.
 27. Rossokha ZI, Kyriachenko SP, Gorovenko NH. Porivnialna otsinka modelei henetychnoho ryzkyu reproduktyvnykh rozladiv, zumovlenykh polimorfizmom henviv MTHFR, MTRR, MTR1. *Medychni perspektyvy.* 2018;23(2):85-91. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2018_23_2_14.
 28. Tobias JH, Steer CD, Vilarino-Güell C, Brown MA. Estrogen Receptor α Regulates Area-Adjusted Bone Mineral Content in Late Pubertal Girls. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007 Febr.;92(2):641-7. DOI: 10.1210/jc.2006-1555.
 29. Zhou XG, Liu YZ, Li MX, Jian WX, Lei SF, Qin YJ et al. Parathyroid hormone gene with bone phenotypes in Chinese. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Aug 1;307(3):666-71. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)01261-0.
 30. Xing L, He GP, Chen YM, Su YX. Interaction of interleukin-6 and estrogen receptor gene polymorphisms on bone mass accrual in Chinese adolescent girls. *J Bone Miner Metab.* 2008;26:493–498. DOI: 10.1007/s00774-007-0844-y.
 31. Zhang L, Meng H, Zhao H, Li Q, Xu L, et al. Estrogen receptor- α gene polymorphisms in patients with periodontitis. *J Periodont Res.* 2004; 39(5): 362-366. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2004.00736.x
 32. He L, Cao X, Meng H, Li P, Chen Z, Sha Y., et al. Gene polymorphisms in related to both chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *European Federation of Periodontology. Poster Abstracts.* First published: 14 May 2012;14. DOI: 10.1111/j.1600-051x-2012.01891.x
 33. Huang W, He BY, Shao J, Jia XW, Yuan YD. *Oncotarget.* 2017 May 9;8(19):31406-31414. DOI: 10.18632/oncotarget.15612.
 34. Brodzikowska A, Górska R, Kowalski J. Interleukin-1 Genotype in Periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2019; 67(6): 367–373. Published online 2019 Jul 19. DOI: 10.1007/s00005-019-00555-4.
 35. Majumder P, Panda SK, Ghosh S, Dey SK. Interleukin gene polymorphisms in chronic periodontitis: A case-control study in the Indian population. *Arch Oral Biol.* 2019 May;101:156-164. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.03.015.
 36. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DF, Walters GB, Ingvarsson T, et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *Engl J Med.* 2008 May 29; 358(22):2355-65. DOI: 10.1056/NEJMoa0801197.
 37. Zupan J, Mencej-Bedrac S, Jurkovic-Mlakar S, Prezelj J, Marc J. Gene-gene interactions in RANK/RANKL/OPG system influence bone mineral density in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Jan;118(1-2):102-6. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2009.10.013.
 38. Garcia-Giralt N, Yoskovitz G, Rodriguez-Sanz M, Urreiziti R, Sarrion P, Güerri R, et al. SNPS in the 3'utr of rank determine site-specific low trauma fractures independently of BMD. *Rev Osteoporos Metab Miner [online].* 2013; 5(2):85-92. <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2013000200005>.
 39. Maylyan EA. Assotsiatsii polimorfizma RS9594738 (C>T) gena TNFSF11 s osteoporozom v zavisimosti ot dlitelnosti postmenopauzy. *Ulianovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2017;3:53-61. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.27.7076.
 40. Küchler EC, Schröder A, Corso P, Scariot R, Spanier G, Proff P, et al. Genetic polymorphisms influence gene expression of human periodontal ligament fibroblasts in the early phases of orthodontic tooth movement. *Odontology.* 2019 Nov 18. DOI: 10.1007/s10266-019-00475-x.
 41. Roshandel D, Holliday KL, Pye SR, Boonen S, Borghs H, Vanderschueren D, et al. Genetic variation in the RANKL/RANK/OPG signaling pathway is associated with bone turnover and bone mineral density in men. *J Bone Miner Res.* 2010 Aug;25(8):1830-8. DOI: 10.1002/jbmr.78.

Стаття надійшла: 03.02.2020 року

Резюме

Мета роботи – виявити асоціації між поліморфними варіантами генів *CYP19A1* [rs2414096, rs936306], *ESR1* [rs2234693, rs9340799], *IL-1 β* [rs1143627], *IL-6* [rs1800796], *IL-10* [rs1800896], *RANKL* [rs9594738, rs 9594759] і *VDR* [rs 1544410, rs10735810] і формуванням порушень тканин пародонта з превалюванням запального (пародонтит) чи дистрофічного (пародонтоз) варіантів перебігу в осіб Харківської популяції та прилеглих областей, які були народжені макросомами.

Об'єкт і методи. Молекулярно-генетичним методом було обстежено 81 особу різного віку (від 18 до 55 років), які проживають у Харківській і прилеглих областях (Україна). Патологічні зміни в тканинах пародонта реєстрували із застосуванням класифікації хвороб пародонта (Данилевський М.Ф., 1994). ДНК виділяли з букального епітелію. Генотипування SNP проводили за допомогою ПЦР у реальному часі (Real-Time PCR).

Висновки. Наявність чи відсутність дистрофічно-запальних процесів у пародонті в осіб, народжених макросомами, контролюється генами *ESR1* [rs 2234693] і *IL-1 β* [rs1143627]. Варіанти гена *RANKL* [rs9594738] і [rs9594759] відповідальні за те, зі схильністю до якого варіанта перебігу відбудеться порушення тканин пародонта в таких осіб, – із превалюванням запалення (пародонтит) чи дистрофічних змін (пародонтоз).

Ключові слова: макросомія плода, захворювання тканин пародонта, генетичні поліморфізми: *ESR1* [rs 2234693], *IL-1 β* [rs1143627], *RANKL* [rs9594738], [rs9594759].

Резюме

Цель исследования – выявить ассоциации между полиморфными вариантами генов *CYP19A1* [rs2414096, rs936306], *ESR1* [rs2234693, rs9340799], *IL-1 β* [rs1143627], *IL-6* [rs1800796], *IL-10* [rs1800896], *RANKL* [rs9594738, rs 9594759] и *VDR* [rs 1544410, rs10735810] и формированием нарушений тканей пародонта с преобладанием воспалительного (пародонтит) или дистрофического (пародонтоз) вариантов течения у лиц популяции Харьковской области и прилегающих областей, которые были рождены макросомами.

Объект и методы. Молекулярно-генетическим методом был обследован 81 человек разного возраста (от 18 до 55 лет), проживающие в Харьковской и близлежащих областях (Украина). Патологические изменения в тканях пародонта регистрировали с применением классификации болезней пародонта (Данилевский Н.Ф., 1994). Генотипирование SNP проводили с помощью ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR).

Выводы. Наличие или отсутствие дистрофически-воспалительных процессов в пародонте у лиц, родившихся макросомами, контролируется генами *ESR1* [rs 2234693] и *IL-1 β* [rs1143627]. Варианты гена *RANKL* [rs9594738] и [rs9594759] ответственны за то, со склонностью к какому варианту течения произойдет нарушение тканей пародонта у таких лиц, – с превалированием воспаления (пародонтит) или дистрофических изменений (пародонтоз).

Ключевые слова: макросомия плода, заболевание тканей пародонта, генетические полиморфизмы: *ESR1* [rs 2234693], *IL-1 β* [rs1143627], *RANKL* [rs9594738], [rs9594759].

UDC 616.314.17-008.1-053.1-007.61-078:575.17.088.7

SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF THE *ESR1* [RS 2234693], *IL-1 β* [RS1143627], *RANKL* [RS9594738] AND [RS9594759] GENES AS POSSIBLE RISK MARKERS FOR VARIOUS VARIANTS OF THE COURSE OF PERIODONTAL DISEASE IN PATIENTS BORN MACROSOMIC

Garmash O.V.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Summary

The article is concerned with the research for genetic predictors of periodontal tissue diseases in individuals born to macrosomic.

Purpose of this study is to identify the association between the polymorphic variants of the *CYP19A1* [rs2414096, rs936306], *ESR1* [rs2234693, rs9340799], *IL-1 β* [rs1143627], *IL-6* [rs1800796], *IL-10* [rs1800896], *RANKL* [rs9597575] and *VDR* [rs 1544410, rs10735810] genes and the formation of periodontal tissue disorders with a predominance of inflammatory (periodontitis) or dystrophic (paradontosis) flow patterns in of Kharkiv and the population of adjacent district who were born by macrosomic delivery.

Object and Methods. The molecular genetic method was used to examine 81 persons of different ages

(from 18 to 55 years old) who live in the Kharkiv and adjacent districts (Ukraine). The participants in the study were divided into 3 groups. The pathological changes in periodontal tissues were recorded by the classification of periodontal diseases (M.F. Danylevskiy, 1994).

The macrosomic-at-birth participants who were diagnosed with chronic periodontitis (of the initial, first, or second degree) were assigned to the general group with a predominance of inflammatory processes in periodontal tissues. The macrosomic-at-birth participants who were diagnosed with parodontosis (of the initial, first or second degree), were assigned to the general group with a predominance of dystrophic processes in periodontal tissues. The comparison group consisted of the individuals with a conventionally healthy periodontium.

The DNA was isolated from the buccal epithelium. The genotyping of SNP was carried out by Real-Time PCR.

Conclusions. 1. The risk of dystrophically-inflammatory diseases of periodontal tissues with prevalence of both dystrophic (parodontosis) and inflammatory (periodontitis) flow patterns is associated with variants of the *IL-1 β* gene: [rs1143627] (an over-dominant model of inheritance) in individuals born macrosomic. 2. The protective effect during periodontal tissue diseases with a tendency to inflammatory course was associated with the ESR gene variants [rs 2234693] (recessive model of inheritance) and *IL-1 β* [rs1143627] (dominant and multiplicative model of inheritance). 3. A more pronounced effect of the *IL-1 β* gene variant: [rs1143627] on the development of processes with a tendency to inflammatory course in the periodontal tissues (additive, dominant, over-dominant and multiplicative models of inheritance versus over-dominant model of the tendency to dystrophic flow) was recorded. 4. The risk of developing of pathological processes in periodontal tissues with a tendency to a dystrophic course rather than to an inflammatory course, associated with the *RANKL* [rs9594738] gene variants (dominant and multiplicative models of inheritance) and *RANKL* [rs9594759] variant (dominant model of inheritance). 5. Analysis of variants of the ESR1 [rs 2234693], *IL-1 β* [rs1143627] and *RANKL* [rs9594738], [rs95944738], [rs95944738] gene variants is proposed to be used for DNA diagnostics at the preclinical stage of the disease in order to highlight the risk group for the development of periodontal tissue disorders and increase the effectiveness of personalized preventive measures in individuals born macrosomic.

Key words: fetal macrosomia, periodontal disease, genetic polymorphisms: *ESR1* [rs 2234693], *IL-1 β* [rs1143627], *RANKL* [rs9594738], [rs9594759].