



Доцільність дослідження однонуклеотидних поліморфізмів генів ESR1 [rs2234693], CYP19A1 [rs2414096] та IL10 [rs1800896] як можливих маркерів ризику розвитку зубощелепних порушень в осіб, які народилися макросомами

О. В. Гармаш  *A-D,F, Є. М. Рябоконт  E

Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Наведено аналіз впливу поліморфних варіантів CYP19A1 [rs2414096, rs936306], ESR1 [rs2234693, rs9340799], RANKL [rs9594738, rs9594759], IL1 [rs1143627], IL6 [rs1800796] та IL10 [rs1800896] генів на формування порушень зубощелепної системи в осіб, які народжені макросомами.

Мета роботи – дослідити вплив поліморфних варіантів CYP19A1 [rs2414096, rs936306], ESR1 [rs2234693, rs9340799], RANKL [rs9594738, rs9594759], IL1 [rs1143627], IL6 [rs1800796] та IL10 [rs1800896] генів на розвиток зубощелепних порушень в осіб популяції Харківської та прилеглих областей, які народилися макросомами.

Матеріали та методи. У багатоступеневе дослідження залучили 161 особу (144 особи, макросоми при народженні, 17 осіб, які народились нормосомами). Учасників дослідження поділили на групи за значенням їхнього дентального естетичного індексу (DAI), який характеризує тяжкість зубощелепних порушень і визначає потреби в ортодонтичному лікуванні.

Результати. Помірні порушення прикусу (значення DAI 26–30 балів) в обстежених були асоційовані з варіантами генів ESR1 ([rs 2234693], наддомінантна модель успадкування), CYP19A1 ([rs2414096], адитивна, домінуюча та мультиплікативна моделі успадкування) та IL10 ([rs1800896], наддомінантна модель успадкування). Поліморфізм гена IL10 [rs1800896] значущо пов'язаний із розвитком і помірних, і суттєвих порушень прикусу (наддомінантна модель успадкування). Протекція від істотних порушень прикусу (значення DAI 31–35 балів) асоційована з варіантом гена IL10 ([rs1800896], наддомінантна модель успадкування). За наявності гетерозиготного генотипу GA ризик розвитку порушень зменшувався у 6,7 раза. Аналіз варіантів генів ESR1 [rs 2234693], CYP19A1 [rs2414096] та IL10 [rs1800896], виконаний у дитячому віці, може бути основою для виявлення осіб групи ризику щодо формування порушень стоматогнатичної системи, а також для розроблення персоналізованих профілактичних заходів.

Висновки. В осіб, які народилися макросомами, виявлена залежність стану стоматогнатичної системи від варіантів генів CYP19A1: A > G [rs2414096], ESR1: -397 T > C [PvuII], IL10: -1082 G > A [rs1800896].

Ключові слова:
макросомія плода,
порушення прикусу,
однонуклеотидний
поліморфізм.

Патологія. 2020.
T. 17, № 1(48).
C. 37-45

***E-mail:**
o.v.garmash@gmail.com

Expediency of the study of the ESR1 [rs 2234693], CYP19A1 [rs2414096], and IL10 [rs1800896] single nucleotide polymorphisms as feasible markers of risk that malocclusion develops in persons born macrosomic

O. V. Garmash, Ye. M. Riabokon

The article deals with analyzing the influence of polymorphic variants of CYP19A1 [rs2414096, rs936306], ESR1 [rs2234693, rs9340799], RANKL [rs9594738, rs9594759], IL1 [rs1143627], IL6 [rs1800796] and IL10 [rs1800896] genes on malocclusion development in individuals born macrosomic.

The purpose of this study is to investigate the influence of the polymorphic variants of the CYP19A1 [rs2414096, rs936306], ESR1 [rs2234693, rs9340799], RANKL [rs9594738, rs9594759], IL1 [rs1143627], IL6 [rs1800796] and IL10 [rs1800896] genes on malocclusion development in individuals of the Kharkiv Region and adjacent area population born macrosomic.

Material and methods. In total, one hundred and sixty-one individuals participated in this multi-stage study (144 macrosomic-at-birth individuals and 17 normosomic-at-birth persons). The study participants were divided into groups according to the value of their Dental Aesthetic Index (DAI), which characterizes the severity of dental disorders and defines the need for orthodontic treatment.

Results. Moderate malocclusion (DAI values in the 26–30 point range) in the surveyed persons were associated with the ESR1 gene variants ([rs 2234693], an over-dominant model of inheritance), CYP19A1 ([rs2414096], an additive, dominant, and multiplicative model of inheritance), and IL10 ([rs1800896], dominant model of inheritance). The polymorphism of the IL10 [rs1800896] gene was significantly associated with the development of both the moderate and significant malocclusion (a dominant model of inheritance). Protection against significant malocclusion (DAI values of 31-35 points) was associated with the IL10 variant gene ([rs1800896], the dominant model of inheritance). In the presence of the heterozygous GA genotype, the risk of developing disorders decreased by 6.7 times. Analysis of ESR1 gene variants [rs 2234693], CYP19A1 [rs2414096],

Key words:
fetal macrosomia,
malocclusion,
single nucleotide
polymorphism.

Pathologia
2020; 17 (1), 37-45

and IL10 [rs1800896], performed back in childhood, may be the basis for identifying at-risk individuals to developing dental disorders and for developing personalized preventive measures.

Conclusion. In individuals born macrosomic, the dependence of the dentoalveolar system state on the variants of CYP19A1 genes: A > G [rs2414096], ESR1: -397 T > C [PvuII], and IL10: -1082 G > A [rs1800896] has been revealed.

Ключевые слова: макросомия плода, нарушения прикуса, однонуклеотидный полиморфизм.

Патология. 2020.
Т. 17, № 1(48).
С. 37-45

Целесообразность исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов ESR1 [rs 2234693], CYP19A1 [rs2414096] и IL10 [rs1800896] как возможных маркеров риска развития зубочелюстных нарушений у лиц, родившихся макросомами

О. В. Гармаш, Е. Н. Рябоконе

Проведен анализ влияния полиморфных вариантов CYP19A1 [rs2414096, rs936306], ESR1 [rs2234693, rs9340799], RANKL [rs9594738, rs9594759], IL1 [rs1143627], IL6 [rs1800796] и IL10 [rs1800896] генов на формирование нарушений зубочелюстной системы у лиц, рожденных макросомами.

Цель работы – исследовать влияние полиморфных вариантов CYP19A1 [rs2414096, rs936306], ESR1 [rs2234693, rs9340799], RANKL [rs9594738, rs9594759], IL1 [rs1143627], IL6 [rs1800796] и IL10 [rs1800896] генов на развитие зубочелюстных нарушений у лиц популяции Харьковской области и прилегающих областей, которые родились макросомами.

Материалы и методы. В многоступенчатое исследование включили 161 человека (144 человека, макросомы при рождении; 17 участников, родившихся нормосомами).

Участников исследования поделили на группы по значению их дентального эстетического индекса (DAI), который характеризует тяжесть зубочелюстных нарушений и определяет потребности в ортодонтическом лечении.

Результаты. Умеренные нарушения прикуса (значение DAI 26–30 баллов) у обследованных ассоциированы с вариантами генов ESR1 ([rs 2234693], наддоминантная модель наследования), CYP19A1 ([rs2414096], аддитивная, доминантная и мультипликативная модели наследования) и IL10 ([rs1800896], наддоминантная модель наследования). Полиморфизм гена IL10 [rs1800896] был значимо связан с развитием и умеренных, и значительных нарушений прикуса (наддоминантная модель наследования). Протекция от значительных нарушений прикуса (значение DAI 31–35 баллов) ассоциирована с вариантом гена IL10 ([rs1800896], наддоминантная модель наследования). При наличии гетерозиготного генотипа GA риск развития нарушений уменьшался в 6,7 раза. Анализ вариантов генов ESR1 [rs 2234693], CYP19A1 [rs2414096] и IL10 [rs1800896], проведенный еще в детском возрасте, может служить основой для установлений группы риска по формированию нарушений стоматогнатической системы, а также для разработки персонализированных профилактических мероприятий.

Выводы. У лиц, родившихся макросомами, установлена зависимость состояния стоматогнатической системы от вариантов генов CYP19A1: A > G [rs2414096], ESR1: -397 T > C [PvuII], IL10: -1082 G > A [rs1800896].

Останнім часом науковці приділяють увагу особливостям перебігу внутрішньоутробного періоду для пояснення станів чи хвороб, що виникають в онтогенезі. Макросомія плода (маса тіла, яка на момент народження є більшою або дорівнює 4 кг [1]), має численні безпосередні та віддалені наслідки. Так, макросомам при народженні притаманна висока поширеність стоматологічних порушень [2,3]. Ця стаття є продовженням багатоетапного дослідження стану стоматогнатичної системи в осіб, чиї параметри при народженні були вищими за норму.

У таких осіб у період постійного прикусу порівняно з особами, чиї параметри при народженні відповідали нормі, виявили вірогідно більший процент аномальних видів прикусу [2]. Навіть під час стоматологічного огляду дітей дошкільного віку, які народжені макросомами [3], зафіксований більший відсоток порушень прикусу, ніж у дітей із нормальною масою тіла при народженні. Відомо, що для формування більшості порушень потрібен певний проміжок часу, виникає питання, які фактори спричиняють настільки швидке формування порушень прикусу в осіб, які народжені макросомами.

Формування та розвиток стоматогнатичної системи залежить не тільки від зовнішніх факторів (як-от шкідливих звичок), але й від генетичної складової [4]. Тому пошук генетичних предикторів формування пору-

шень стоматогнатичної системи в осіб, які народилися із макросомією, становить науковий інтерес. На основі аналізу джерел фахової літератури як оптимальні гени-кандидати обрали варіанти генів CYP19A1, ESR1, RANKL, IL1, IL6 та IL10, що у взаємодії регулюють зростання кісткової тканини.

Вплив статевих гормонів на метаболізм кісткової тканини і жінок, і чоловіків вивчено добре [5]. Від впливу цих гормонів, зокрема ароматази, залежить не тільки щільність та якість кісткової тканини [6]. Ген CYP19A1 (*Cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1*) кодує ензим ароматазу. Ароматаза починає діяти під час внутрішньоутробного періоду, у клітині вона знаходиться в ендоплазматичному ретикулумі та відповідає за біосинтез білка, зокрема за етап процесингу та транспорту. Цей ензим перетворює андрогени на різні форми естрогену.

Естрогени регулюють зростання та ремоделювання кісткової тканини [7], а поліморфні варіанти гена ESR1 (*Estrogen receptor 1*), змінюючи транскрипційну активність гена, є факторами виникнення естроген-залежних захворювань (як-от остеопороз). Варіанти цього гена асоційовані з мінеральною щільністю кісткової тканини [8], ESR1 залучений в амелогенезі [9] та пов'язаний із формуванням некаріозних уражень твердих тканин зубів [10]. Дефіцит естрогенів у жінок

спричиняє формування нестійкості тканин зубів до впливу карієсогенних факторів [11]. У дослідженні О. С. Барила та співавт. [12] доведено, що при дефіциті естрогену спостерігають значну втрату кісткової тканини щелеп. Крім того, за результатами наших попередніх досліджень [13], мутацію в гені ароматази можна використати як маркер раннього дитячого карієсу в осіб, які були народжені макросомами.

Ремоделювання кісткової тканини відбувається також із залученням багатьох цитокінів. У продукуванні остеокластів поряд з іншими цитокінами беруть участь IL1B (Interleukin 1B) та IL6 (Interleukin IL6), до анти-остеокластогенних цитокінів належить IL10 (Interleukin 10). Узагальнено ця проблема викладена в роботі [7].

IL10-білок, кодований однойменним геном, – цитокін, який впливає на імунорегуляцію та відповідає за «придушення» запального процесу. В статті Qian Zhang et al. [14] узагальнено показано протективну роль цього протизапального цитокіна при хворобах тканин пародонта. IL10 бере участь в інгібуванні продукції прозапальних цитокінів, як-от IL1B та IL6.

RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) – цитокін із родини фактора некрозу пухлин. RANKL відіграє важливу роль у ремоделюванні кісткової тканини, сприяючи остеокластогенезу [15]. До утворення остеокластів може бути причетним і IL1 [15]. У регулювання секреції RANKL залучені статеві гормони [16] та інтерлейкіни, як-от IL1 [17].

Мета роботи

Дослідити вплив поліморфних варіантів CYP19A1 [rs2414096, rs936306], ESR1 [rs2234693, rs9340799], RANKL [rs9594738, rs9594759], IL1 [rs1143627], IL6 [rs1800796] та IL10 [rs1800896] генів на розвиток зубощелепних порушень в осіб популяції Харківської та прилеглих областей, які народилися макросомами.

Матеріали і методи дослідження

Молекулярно-генетичним методом обстежили 161 особу різного віку (від 4 до 55 років) і статі (співвідношення чоловіків і жінок – 3 : 2), які проживають у Харківській і прилеглих областях (Україна). Зауважимо, що через обмежений об'єм взятого букального епітелію не вдалося виконати випробування за обраними генами для всіх осіб. Тому в таблицях, що наведені, кількість варіантів для різних генів дещо відрізняється.

Учасників дослідження поділили на групи за значенням їхнього дентального естетичного індексу (DAI), який характеризує тяжкість зубощелепних порушень і визначає потреби в ортодонтчному лікуванні. Вважали, що при значеннях DAI, які дорівнюють або менші за 25 балів, порушення прикусу незначні, а лікування або не потрібне, або пацієнт потребує незначного втручання. При значеннях DAI 26–30 балів наявні очевидні порушення прикусу та потреба в лікуванні. При значеннях індексу 31–35 балів є нагальна потреба в лікуванні, а при значеннях понад 36 балів лікування є обов'язковим.

Кількість осіб, які народилися з макросомією та в яких DAI оцінений 26–30 балами, дорівнювала 79.

Цю групу умовно назвали групою з помірними порушеннями прикусу (ГПП 26–30). Група макросомів при народженні, чий DAI був у межах 31–35 балів складалася з 14 осіб, умовна названа групою зі значними порушеннями прикусу (ГЗП 31–35). У рамках цього дослідження осіб, чий DAI був понад 35 балів, не виявили. Макросоми при народженні (51 особа), в яких значення DAI було меншим або дорівнювало 25 (умовна норма), утворили групу порівняння 1 (ГП I). Група порівняння 2 (ГП II) складалася з 17 осіб, які народжені нормосомами, їхній DAI також дорівнював або був меншим за 25 балів.

Оскільки цей індекс розроблений для оцінювання тяжкості зубощелепних порушень в осіб у період постійного та змінного прикусу, його не можна використовувати для оцінювання порушень у дітей в період тимчасового прикусу. Дітей-макросомів при народженні з фізіологічними видами прикусу класифікували в ГП I, а дітей-макросомів при народженні, які мали зубо-щелепні порушення, – в ГПП 26–30. Оскільки значення індексу понад 30 передбачають значущі порушення зубо-щелепної системи, які в тимчасовому прикусі ще не встигають сформуватися, дітей у групу ГЗП 31–35 не включали. Значущі порушення можуть бути виявлені, наприклад, у дітей із уродженою патологією, але таких дітей не залучали в дослідження. Діти, які народжені нормосомами і в період тимчасового прикусу не мали зубо-щелепних порушень, класифіковані в ГП II.

Особи, які залучені в дослідження, або їхні законні представники (щодо дітей віком до 18 років), надали інформовану письмову згоду на участь. Комітет з етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 5 від 10 травня 2016 р.) підтвердив: методики, які використані, застосовували, враховуючи права людини відповідно до чинного законодавства України; методики відповідають вимогам міжнародних етичних стандартів і не порушують етичні норми в науці та стандарти здійснення біомедичних досліджень.

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

Критерії виключення з дослідження: наявність вад та аномалій розвитку, наявність системних захворювань чи патологічних станів (ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету, туберкульозу, синдрому Кушинга, гіперпаратиреозу чи генералізованого остеопорозу), які можуть впливати на кістковий метаболізм, наявність інших хвороб у стадії декомпенсації; відсутність відомостей про масо-ростові параметри при народженні; передчасне народження, маса тіла при народженні 2700 г чи менше.

Критерії залучення в дослідження: вік від 4 до 55 років; наявність згоди на участь у дослідженні; відсутність критеріїв виключення.

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

Таблиця 1. Програма ампліфікації фрагментів ДНК для детектувального 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

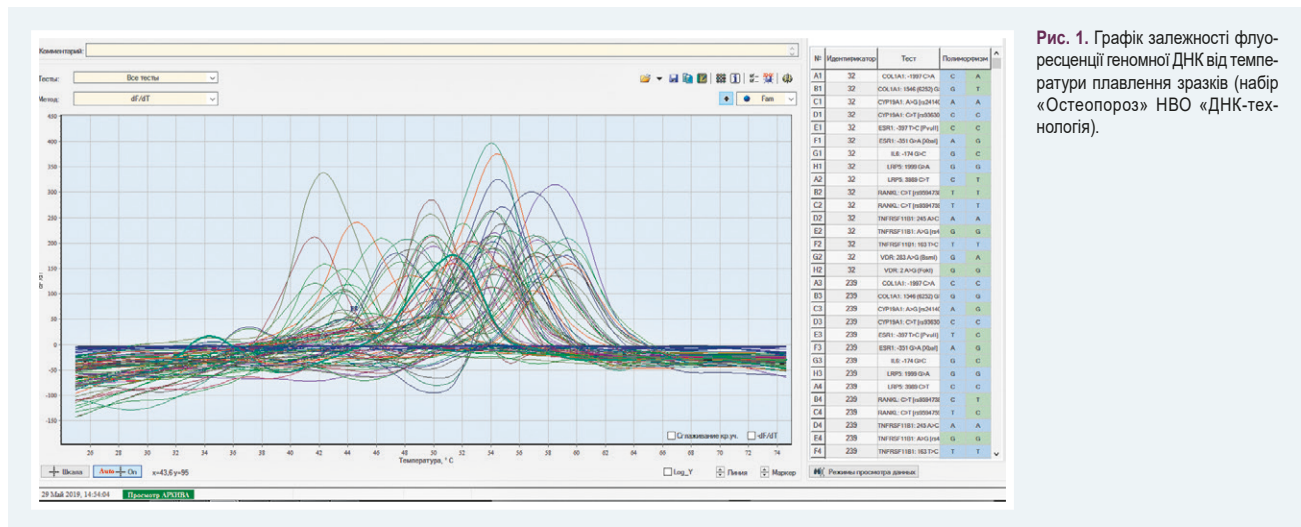


Рис. 1. Графік залежності флуоресценції геномної ДНК від температури плавлення зразків (набір «Остеопороз» НВО «ДНК-технологія»).

Зішкріб епітеліальних клітин, що взятий за допомогою одноразового стерильного зонда з внутрішньої поверхні щоки, перенесли у пластикову пробірку з 0,5 мл стерильного фізіологічного розчину. Після цього, дотримуючись вимог холодового ланцюга, препарат передавали в Медичну лабораторію «Аналітика» (договір про науково-практичне співробітництво між Харківським національним медичним університетом і приватним підприємством Медична лабораторія «Аналітика» № 64/0318н, від 26 березня 2018 р). Зішкріб епітеліальних клітин одразу брали в роботу. ДНК виділяли набором «Проба-НК» НПО ДНК-технологія (РФ) із букального епітелію за рекомендаціями фірми-виробника.

Безпосередньо після виділення ДНК виконували генотипування однонуклеотидних поліморфізмів (SNP), використовуючи набори «Остеопороз» (серійні номери: C0409U-2, D1104U-2) НПО ДНК-технологія (РФ) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (Real-Time PCR).

У дослідженні використовували такі засоби вимірювальної техніки: термостат «Гном» (ДНК-технологія) № T1ZN18; центрифуга лабораторна «MiniSpin» (Eppendorf) №5452BK-465439; центрифуга Вортекс «Microspin FV-2400» №010201-1004-0106; ампліфікатор «ДТ-96» № А5У201; ампліфікатор «ДТлайт» № А7А905; дозатор одноканальний «Колор» 5-50 мкл № ВК 52843; дозатор одноканальний «Колор» 20-200 мкл № ВК 40793; дозатор одноканальний «Колор» 100-1000 мкл № ВК 86162.

Реєстрацію сигналів та інтерпретацію результатів флуоресценції ампліфікованих фрагментів геномної ДНК виконано ампліфікатором автоматично за допомогою вбудованого програмного забезпечення. Режими ампліфікації наведені в таблиці 1.

Набір «Остеопороз» включає 16 поліморфізмів: COL1A1: -1997 C > A; COL1A1: 1546 (6252) G > T; CYP19A1: A > G [rs2414096]; (CYP19A1: C > T [rs936306]; ESR1: -397 T > C [PvuII]; ESR1: -351 G > A [XbaI]; IL6: -174 G > C; LRP5: 1999 G>A; LRP5: 3989 C > T; RANKL: C > T [rs9594738]; RANKL: C > T [rs9594759]; TNFRSF11B1: 245 A > C; TNFRSF11B1: A > G [rs4355801]; TNFRSF11B1: 163 T > C; VDR: 283 A > G (BsmI) та VDR: 2 A > G (FokI). Виконана одночасна детекція двох алейних варіантів поліморфізму. Наявність внутрішнього контролю кількості ДНК в ампліфікаційній пробірці знижує ймовірність помилки генотипування. На рис. 1 наведені результати флуоресцентної детекції продуктів ПЛР.

Молекулярно-генетичний аналіз поліморфних варіантів IL10, [rs1800896] та IL1b, [rs1143627] виконали тим самим методом, використовуючи набори реагентів для аналізу однонуклеотидних поліморфізмів «G: -1082 A в гені IL10» (серійні номери: 02/S186/18) та «T-31 C в гені IL1b» (серійні номери: 07/S277/17, 03/S277/18) НВО «Літех» «SNP-ЕКСПРЕСС-РВ» (РФ).

Статистичне опрацювання результатів здійснили за допомогою програми Microsoft Excel 2016 (ліцензійний номер 67844311, 2016) та пакету STATISTICA 13

(тріал-версія, URL: <http://statsoft.ru/products/trial/>, дата звернення 18.06.2019).

Частоти генотипів для кожного варіанта генів перевірені на відповідність рівновазі Харді–Вайнберга за критерієм χ^2 при ймовірності помилки $p < 0,05$ (<https://www.icalculator.info/health/hardy-weinberg-equilibrium-for-two-alleles-calculator.html>). Вибір найкращої моделі успадкування обґрунтований порівнянням показників χ^2 . Для оцінювання ризиків використовували показник OR – «відношення шансів» і його 95 % довірчий інтервал (ДІ).

Результати

Перед початком порівнянь частот розподілу генотипів у різних парах груп та аналізом результатів оцінили поділ генотипів за генами *CYP19A1*, *ESR1*, *IL1*, *IL6*, *IL10* та *RANKL* у групах (табл. 2).

У таблиці 3 наведені значущі відмінності, які встановили під час порівняння ГП I та ГП II. Серед осіб ГП I значущо підвищеною була частота поширення генотипів GG і AG за геном *CYP19A1* [rs2414096] на відміну від осіб ГП II, а під час розрахунку моделей ризику значущими були адитивна, рецесивна, домінантна й мультиплікативна моделі успадкування, серед яких найбільшу цінність мали домінантна й мультиплікативна моделі. Отже, підтвердили відомості, що отримані протягом попередніх досліджень [18]: наявність алелю G за геном *CYP19A1* є фактором ризику розвитку макросомії плода. Але в попередній роботі йшлося про терміни прорізування тимчасових зубів, і групи порівняння ГП I і ГП II склалися з осіб, які не мали порушень у термінах їх прорізування. У цьому дослідженні наявність алелю G за геном *CYP19A1* (табл. 3) також визначена як фактор ризику народження з великою масою тіла до гестаційного віку (макромомія плода), але тепер серед осіб зі збереженням у межах норми станом стоматогнатичної системи.

Порівнюючи ГПП 26–30 та ГП I (табл. 4), з'ясували: наявність гетерозиготного варіанта гена *ESR1*: -397 T > C [PvuII] [rs2414096] (наддомінантна модель успадкування) вірогідно ($p < 0,05$) зменшує ризик розвитку помірних порушень зубо-щелепної системи в осіб, які народжені макросомами, в 2,7 раза.

Порівнюючи ГПП 26–30 і групою нормосомів при народженні без порушень прикусу (ГП II), виявили: генотип AA гена *CYP19A1*: A > G [rs2414096] (адитивна та домінантна модель успадкування) забезпечує зменшення ризику виникнення порушень зубощелепної системи майже у 8 разів (табл. 5). Протективні властивості має також алель A цього гена (мультиплікативна модель успадкування). Наявність цього алелю зменшує ризик виникнення порушень зубо-щелепної системи в 5,2 раза порівняно з наявним алелем G.

Вірогідні відмінності визначили також для гена *IL10*: -1082 G > A [rs1800896]. У носіїв гетерозиготного варіанта цього гена (наддомінантна модель успадкування) серед макросомів при народженні зменшений ризик виникнення порушень в 4,6 раза порівняно з нормосомами при народженні.

Таблиця 2. Частоти поділу генотипів для різних груп учасників дослідження

Ген	Поліморфні варіанти	ГПП 26–30		ГЗП 31–35		ГП I		ГП II	
		n	%	n	%	n	%	N	%
<i>CYP19A1</i> : A > G [rs2414096]	AA	17	21,52	5	35,71	10	19,61	12	70,59
	AG	42	53,16	7	50,00	26	50,98	5	29,41
	GG	20	25,32	2	14,29	15	29,41	0	0,00
<i>CYP19A1</i> : C > T [rs936306]	CC	57	72,15	13	92,86	37	74,00	14	82,35
	CT	20	25,32	1	7,14	12	24,00	2	11,76
	TT	2	2,53	0	0,00	1	2,00	1	5,89
<i>ESR1</i> : -397 T > C (PvuII) [rs 2234693]	TT	24	31,58	4	28,57	9	18,00	1	5,88
	TC	32	42,11	9	64,29	33	66,00	11	64,71
	CC	20	26,32	1	7,14	8	16,00	5	29,41
<i>ESR1</i> : -351 G > A (XbaI) [rs 9340799]	GG	7	9,21	0	0,00	4	8,16	3	17,65
	GA	36	47,37	9	69,23	29	59,19	9	52,94
	AA	33	43,42	4	30,77	16	32,65	5	29,41
<i>IL6</i> : -174 G > C [rs1800795]	GG	28	35,44	4	28,57	14	27,45	5	29,41
	GC	34	43,04	6	42,86	30	58,82	9	52,94
	CC	17	21,52	4	28,57	7	13,73	3	17,65
<i>RANKL</i> : C > T [rs9594738]	CC	28	35,44	5	35,71	16	31,37	7	41,18
	CT	30	37,97	5	35,71	22	43,14	5	29,41
	TT	21	26,58	4	28,58	13	25,49	5	29,41
<i>RANKL</i> : C > T [rs9594759]	CC	21	26,58	4	28,58	19	38,00	5	29,42
	CT	36	45,57	5	35,71	19	38,00	6	35,29
	TT	22	27,85	5	35,71	12	24,00	6	35,29
<i>IL1b</i> : -31 T > C [rs1143627]	TT	25	35,71	2	53,85	20	42,55	10	62,50
	TC	30	42,86	4	30,77	19	40,43	4	25,00
	CC	15	21,43	7	15,38	8	17,02	2	12,50
<i>IL10</i> : -1082 G > A [rs1800896]	GG	25	37,31	6	42,86	17	34,69	3	18,75
	GA	30	44,78	5	35,71	27	55,10	13	81,25
	AA	12	17,91	3	21,43	5	10,21	0	0,00

Таблиця 3. Порівняння частот поділу генотипів між ГП I і ГП II

Ген	Поліморфні варіанти	Результати статистичного аналізу			
		χ^2 (Йєтс)	OR	95 % ДІ	p
<i>CYP19A1</i> : A > G [rs2414096]	Аддитивна модель				
	AA	12,226*	0,112*	0,033–0,380*	0,002*
	AG		2,600	0,804–8,406	
	GG		14,167	0,798–251,388	
	Рецесивна модель				
	AA+AG	3,841*	0,071	0,004–1,253	0,050*
	GG		14,167	0,798–251,388	
	Домінантна модель				
	AA	12,170*	0,112*	0,033–0,380*	<0,0005*
AG+GG		8,945*	2,632–30,400*		
Наддомінантна модель					
AA+GG	1,814	0,385	0,119–1,244	0,178	
AG		2,600	0,804–8,406		
Мультиплікативна модель					
A	14,996*	0,170*	0,065–0,445*	<0,0005*	
G		5,884*	2,249–15,393*		

Значення ймовірності помилки p гіпотези про значущість відмінностей між частотами поширення генотипів у групах для кожної моделі відповідають значенню χ^2 , що розраховане для відповідної таблиці спряженості; значення 95 % довірчих інтервалів (95 % ДІ) наведені для розрахованих за цими таблицями відношень шансів OR; *: вірогідні значення.

На відміну від ГПП 26–30, у ГЗП 31–35 порівняно з ГП I не виявили значущі відмінності за поширеністю генотипів. Під час порівняння ГЗП 31–35 і ГП II також виявили, що гетерозиготний варіант гена *IL10*: -1082 G > A [rs1800896] (наддомінантна модель успадкування) зменшує ризик виникнення значних порушень прикусу в 6,7 раза (табл. 6).

Таблиця 4. Поділ поліморфних варіантів за генами ESR1: -397 T > C (Pvull) [rs 2234693] у осіб ГПП 26–30 і ГП I

Ген	Поліморфні варіанти	Результати статистичного аналізу			
		χ^2 (Йєтс)	OR	95 % ДІ	p
ESR1: -397 T > C (Pvull) [rs 2234693]	Аддитивна модель				
	TT	5,545	2,103	0,882–5,012	0,063
	TC		0,375*	0,178–0,786*	
	CC		1,875	0,753–4,669	
	Рецесивна модель				
	TT+TC	1,308	0,533	0,214–1,328	0,253
	CC		1,875	0,753–4,669	
	Домінантна модель				
	TT	2,217	2,103	0,882–5,012	0,136
	TC+CC		0,476	0,200–1,134	
	Наддомінантна модель				
	TT+CC	6,895*	2,669*	1,272–5,602*	0,009*
	TC		0,375*	0,178–0,786*	
	Мультиплікативна модель				
T	0,064	1,068	0,644–1,769	0,800	
C		0,937	0,565–1,552		

Значення ймовірності помилки p гіпотези про значущість відмінностей між частотами поширення генотипів у групах для кожної моделі відповідають значенню χ^2 , що розраховане для відповідної таблиці спряженості; значення 95 % довірчих інтервалів (95 % ДІ) наведені для розрахованих за цими таблицями відношень шансів OR; *: вірогідні значення.

Таблиця 5. Розподіл поліморфних варіантів за генами CYP19A1: A > G [rs2414096] та IL10: -1082 G > A [rs1800896] в осіб ГПП 26–30 та ГП II

Ген	Поліморфні варіанти	Результати статистичного аналізу			
		χ^2 (Йєтс)	OR	95 % ДІ	p
CYP19A1: A > G [rs2414096]	Аддитивна модель				
	AA	12,783*	0,126*	0,040–0,394*	0,002*
	AG		2,838	0,919–8,762	
	GG		11,525	0,662–200,786	
	Рецесивна модель				
	AA+AG	3,081	0,087	0,005–1,512	0,079
	GG		11,525	0,662–200,786	
	Домінантна модель				
	AA	12,933*	0,126*	0,040–0,394*	<0,0005*
	AG+GG		7,957*	2,537–24,956*	
	Наддомінантна модель				
	AA+GG	2,554	0,352	0,114–1,088	0,110
	AG		2,838	0,919–8,762	
	Мультиплікативна модель				
A	13,953*	0,192*	0,075–0,487*	<0,0005	
G		5,215*	2,052–13,254*		
IL10: -1082 G > A [rs1800896]	Аддитивна модель				
	GG	4,372	2,679	0,698–10,285	0,112
	GA		0,218*	0,061–0,781*	
	AA		6,982	0,391–124,784	
	Рецесивна модель				
	GG+GA	1,282	0,143	0,008–2,560	0,257
	AA		6,982	0,391–124,784	
	Домінантна модель				
	GG	1,401	2,679	0,698–10,285	0,237
	GA+AA		0,373	0,097–1,434	
	Наддомінантна модель				
	GG+AA	4,846*	4,581*	1,280–16,390*	0,028*
	GA		0,218*	0,061–0,781*	
	Мультиплікативна модель				
G	0,050	1,092	0,504–2,362	0,824	
A		0,916	0,423–1,982		

Значення ймовірності помилки p гіпотези про значущість відмінностей між частотами поширення генотипів у групах для кожної моделі відповідають значенню χ^2 , що розраховане для відповідної таблиці спряженості; значення 95 % довірчих інтервалів (95 % ДІ) наведені для розрахованих за цими таблицями відношень шансів OR; *: вірогідні значення.

Обговорення

Є відомості, що ген ESR1 залучений у формування аномалій прикусу у вертикальному та сагітальному напрямках [19]. Це підтверджує адекватність результатів, що одержали.

Виявили, що частота гетерозиготного варіанта гена ESR1: -397 T > C (Pvull) [rs2234693] у групі ГПП 26–30 в 1,5 раза менша, ніж у групах ГП I та ГП II. В осіб із зубо-щелепними порушеннями спостерігали тенденцію до збільшення частоти поширення генотипу TT, але відмінності невірогідні (табл. 2).

Відомо, що гомозиготний варіант CC цього гена пов'язаний із підвищеною мінеральною щільністю кісткової тканини у пізньому пубертаті [20]. Інформація про те, що генотип CC гена ESR1 (Pvull) пов'язаний із більшою мінеральною щільністю шийки стегна, викладена в роботі T. D. Sowers et al. [21]. Апель T гена ESR1 Pvull [rs2234693] (C > T) пов'язаний зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини у жінок у післяменопаузальному періоді [22,23].

Гетерозиготний варіант CT гена ESR1 (Pvull) пов'язаний із збільшеною мінеральною щільністю та мінеральним складом кісткової тканини в іранських дітей і підлітків [20]. Про підвищену щільність кісткової тканини у носіїв CT варіанта цього гена серед жінок у післяменопаузальному періоді повідомили H. Zhu et al. [21]. Апель T гена ESR1 Pvull [rs2234693] (C > T) пов'язаний зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини в жінок у післяменопаузальному періоді [22,23].

Жінки японської та афроамериканської популяції, які були носіями генотипу CC гена ESR1 (Pvull), мали вірогідно більшу щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта, ніж їхні однолітки з генотипом TT [24]. Відомості про те, що генотип CC названого гена пов'язаний із більшою мінеральною щільністю шийки стегна, викладені в роботі T. D. Sowers et al. [25]. Отже, тенденція до зменшення частоти поширення генотипу CC в осіб із ГЗП 31–35, що виявлена в нашому дослідженні, може впливати на порушення морфогенезу кісткової тканини та формування порушень прикусу за умови народження з макросомією.

Виявили, що поліморфізм гена CYP19A1: A > G [rs2414096] асоційований із помірними порушеннями прикусу в осіб, які народилися макросомами. Цікавими є відомості, вигляді викладені в [26]. Автори показали, що варіанти гена ароматази [rs2470144] впливають на зростання нижньої та верхньої щелеп. Доведено також, що ген ароматази CYP19A1 пов'язаний із темпами зростання і верхньої, і нижньої щелепи в сагітальній площині. Генотипи [rs2470144], [rs2445761] і галотипи вірогідно асоційовані із середньорічними темпами зростання щелеп у хлопців пубертатного віку.

У попередніх дослідженнях [2,3], оцінюючи стан стоматогнатичної системи осіб популяції Харківської та прилеглих областей (тобто під час обстеження тих самих учасників дослідження, про яких йдеться в цій статті), виявили вірогідно більший процент аномалій прикусу, сформованих саме у сагітальній площині в осіб, які народилися макросомами, порівняно з нормосомами при народженні відповідного віку.

Результати свідчать, що за наявності гетерозиготного варіанта гена IL10 [rs1800896] в осіб із макросомією при народженні ризик розвитку зубо-щелепних порушень значущо зменшувався. Так, ризик розвитку помірних зубо-щелепних порушень зменшувався в 4,6 раза, а значущих порушень – у 6,7 раза. Із підвищенням рівня тяжкості зубо-щелепних порушень спостерігали невірогідне збільшення частоти поширення мутантного гомозиготного варіанта цього гена (табл. 2).

У роботі [27] показано, що вплив алелю G у гені IL10 -1082 A/G на розвиток хронічного пародонтиту позитивний або сприятливий, що відповідає нашим результатам.

Спроба проаналізувати результати щодо особливостей генетичної складової метаболізму кісткової тканини в осіб, які народжені макросоміями, та пов'язати їх із попередніми [2,3] відомостями про формування зубо-щелепних порушень у дослідженого контингенту дала позитивні результати. В осіб, які народилися макросоміями, виявлена залежність стану стоматогнатичної системи від варіантів генів CYP19A1: A > G [rs2414096], ESR1: -397 T > C [PvuII] та IL10: -1082 G > A [rs1800896].

Результати дослідження можуть бути використані для передбачення формування порушень прикусу та зубних рядів у осіб, які народжені макросоміями, а також допоможуть під час розроблення персоналізованих профілактичних заходів і планування ортодонтичного лікування.

Висновки

1. Помірні порушення прикусу (значення DAI 26–30 балів) в обстежених осіб асоційовані з варіантами генів ESR1 ([rs 2234693], наддомінантна модель успадкування), CYP19A1 ([rs2414096], адитивна, домінантна й мультиплікативна моделі успадкування) та IL10 ([rs1800896], наддомінантна модель успадкування).

2. Поліморфізм гена IL10 [rs1800896] значущо пов'язаний із розвитком і помірних, і значних порушень прикусу (наддомінантна модель успадкування).

3. Протекція від значних порушень прикусу (значення DAI 31–35 балів) асоційована з варіантом гена IL10 ([rs1800896], наддомінантна модель успадкування). За наявності гетерозиготного генотипу GA ризик розвитку порушень зменшувався у 6,7 раза.

4. Аналіз варіантів генів ESR1 [rs 2234693], CYP19A1 [rs2414096] та IL10 [rs1800896], виконаний у дитячому віці, може бути основою для виявлення осіб групи ризику щодо формування порушень стоматогнатичної системи, а також для розроблення персоналізованих профілактичних заходів.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України за темою: «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань», № держреєстрації 0116U004975.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Таблиця 6. Поділ поліморфних варіантів за геном IL10: -1082 G > A [rs1800896] в осіб ГЗП 31–35 і ГП II

Ген	Поліморфні варіанти	Результати статистичного аналізу			
		χ^2 (Йстс)	OR	95 % ДІ	p
IL10: -1082 G > A [rs1800896]	Аддитивна модель				
	GG	3.464	3.375	0.655–17.377	0.177
	GA		0.150*	0.030–0.747*	
	AA		8.727	0.397–191.954	
	Рецесивна модель				
	GG +GA	1.038	0.115	0.005–2.520	0.308
	AA		8.727	0.397–191.954	
	Домінантна модель				
	GG	1.189	3.375	0.655–17.377	0.275
	GA+AA		0.296	0.058–1.526	
Наддомінантна модель					
GG +AA	4.165*	6.686*	1.338–33.408*	0.041*	
GA		0.150*	0.030–0.747*		
Мультиплікативна модель					
G	0.062	1.139	0.408–3.176	0.804	
A		0.878	0.315–2.449		

Значення ймовірності помилки p гіпотези про значущість відмінностей між частотами поширення генотипів у групах для кожної моделі відповідають значенню χ^2 , що розраховане для відповідної таблиці спряженості; значення 95 % довірчих інтервалів (95 % ДІ) наведені для розрахованих за цими таблицями відношень шансів OR; *: вірогідні значення.

Надійшла до редакції / Received: 12.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 03.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 07.02.2020

Відомості про авторів:

Гармаш О. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7935-9371

Рябоконець Є. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапевтичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3961-4782

Information about authors:

Garmash O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Therapeutic Dentistry Department, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Riabokon Ye. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Therapeutic Dentistry Department, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Гармаш О. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Рябоконец Е. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. терапевтической стоматологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, N 216. *Obstetrics and Gynecology*. 2020. Vol. 135, Iss. 1. P. e18-e35. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003606>
- [2] Гармаш О. В. Стан стоматогнатичної системи осіб популяції Харківської області та прилеглих областей, які народилися макросоміями. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 3. С. 347-359. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-347-359>
- [3] Гармаш О. В. Особливості стоматологічного статусу дітей, які народилися з макросомією, у період тимчасового прикусу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 4. С. 246-253. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-1-146-246-253>

- [4] General and craniofacial development are complex adaptive processes influenced by diversity / A. H. Brook, M. B. O'Donnell, A. Hone et al. *Australian Dental Journal*. 2014. Vol. 59. P. 13-22. <https://doi.org/10.1111/adj.12158>
- [5] Narla R. R., Ott S. M. Bones and the sex hormones. *Kidney International*. 2018. Vol. 94, Iss. 2. P. 239-242. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.03.021>
- [6] Long-term effect of aromatase inhibitors on bone microarchitecture and macroarchitecture in non-osteoporotic postmenopausal women with breast cancer / A. R. Hong, J. H. Kim, K. H. Lee et al. *Osteoporosis International*. 2017. Vol. 28, Iss. 4. P. 1413-1422. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3899-6>
- [7] Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks / D. S. Amarasekara, H. Yun, S. Kim et al. *Immune Network*. 2018. Vol. 18, Iss. 1. P. e8. <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e8>
- [8] Bone mineral density is associated with vitamin D related rs6013897 and estrogen receptor polymorphism rs4870044: The Tromso study / I. Martinaityte, R. Jorde, N. Emaus et al. *Plos One*. 2017. Vol. 12, Iss. 3. P. e0173045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173045>
- [9] Estrogen and Bisphenol A Affect Male Rat Enamel Formation and Promote Ameloblast Proliferation / S. Loiodice, C. Marciano, A. Vinel et al. *Endocrinology*. 2014. Vol. 155, Iss. 9. P. 3365-3375. <https://doi.org/10.1210/en.2013-2161>
- [10] Oestrogen receptor alpha, growth hormone receptor, and developmental defect of enamel / J. Arid, D. B. Oliveira, S. S. Evangelista et al. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2019. Vol. 29, Iss. 1. P. 29-35. <https://doi.org/10.1111/ipd.12434>
- [11] Карієс зубів, хронічний генералізований пародонтит і дефіцит естрогенів і електролітів у жінок / Е. І. Александров, Г. Ю. Агафонова, І. Н. Александров і др. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2013. Т. 18, № 3. С. 81-85.
- [12] Баріло О. С., Агафонов К. В., Фурман Р. Л. Рівень мінералізації щелеп у хворих з дисбалансом естрогенів за даними комп'ютерної томографії. *Сучасна стоматологія*. 2019. № 4. С. 24-28. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2019-4-24>
- [13] Гармаш О. В. Обґрунтування доцільності дослідження одонуклеотидного поліморфізму в гені ароматази як можливого маркера ризику розвитку раннього дитячого карієсу у осіб, які народились із макросомією. *Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині*: зб. тез всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 11-12 квітня. Запоріжжя, 2019. С. 15-16.
- [14] Interleukin-10 Inhibits Bone Resorption: A Potential Therapeutic Strategy in Periodontitis and Other Bone Loss Diseases / Q. Zhang, B. Chen, F. H. Yan et al. *Biomed Research International*. 2014. Vol. 2014. P. 284836. <https://doi.org/10.1155/2014/284836>
- [15] Feng W., Guo J., Li M. Q. RANKL-independent modulation of osteoclastogenesis *Journal of Oral Biosciences*. 2019. Vol. 61, Iss. 1. P. 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.01.001>
- [16] Estrogen Regulates Bone Turnover by Targeting RANKL Expression in Bone Lining Cells / C. Streicher, A. Heyny, O. Andrukhova et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 6460. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06614-0>
- [17] Walsh J. S. Normal bone physiology, remodelling and its hormonal regulation. *Surgery*. 2015. Vol. 33, Iss. 1. P. 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2014.10.010>
- [18] Garmash O. V., Rossokha Z. I., Gorovenko N. G. Association between rankl [RS9594759] and IL10 [RS1800896] genes polymorphism and deciduous tooth eruption terms in ukrainians born macrosomic. *Wiadomosci lekarskie*. 2020. Vol. 73, Iss. 2. P. 342-351.
- [19] ENPP1 and ESR1 genotypes influence temporomandibular disorders development and surgical treatment response in dentofacial deformities / R. Nicot, A. R. Vieira, G. Raoul et al. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2016. Vol. 44, Iss. 9. P. 1226-1237. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.07.010>
- [20] Influence of Estrogen Receptor Alpha Polymorphism on Bone Mineral Density in Iranian Children / N. Montazeri-Najafabady, M. H. Dabbaghmanesh, R. M. Amiri et al. *Human Heredity*. 2019. Vol. 84, Iss. 2. P. 82-89. <https://doi.org/10.1159/000502230>
- [21] Associations between ER α / β gene polymorphisms and osteoporosis susceptibility and bone mineral density in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis / H. Zhu, J. Jiang, Q. Wang et al. *BMC Endocrine Disorders*. 2018. Vol. 18, Iss. 1. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0230-x>
- [22] The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women / V. Mondockova, M. Adamkovicova, M. Lukacova et al. *BMC Medical Genetics*. 2018. Vol. 19, Iss. 1. P. 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0684-8>
- [23] Estrogen receptor alpha gene polymorphisms contribute to fragility fracture susceptibility in elderly postmenopausal women with heart failure / Y. Zhu, J. Chen, H. Cheng et al. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017. Vol. 10, Iss. 2. P. 3435-3444.
- [24] The Association of Bone Mineral Density with Estrogen Receptor Gene Polymorphisms / G. A. Greendale, J. Chu, R. Ferrell et al. *American Journal of Medicine*. 2006. Vol. 119, Iss. 9, suppl. 1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.07.011>
- [25] Estrogen Receptor Genotypes and Their Association with the 10-Year Changes in Bone Mineral Density and Osteocalcin Concentrations / M. Sowers, M. L. Jannausch, W. Liang, M. Willing. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004. Vol. 89, Iss. 2. P. 733-739. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030691>
- [26] Orthodontics: Current Principles and Techniques / L. W. Graber, R. L. Vanarsdall, K. W. L. Vig, G. J. Huang. 6th ed. St. Louis: Elsevier, 2017. 928 p.
- [27] Analysis of interleukin 10 gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis and healthy controls / B. Moudi, Z. Heidari, H. Mahmouzdadeh sagheb, M. Moudi. *Dental Research Journal*. 2018. Vol. 15, Iss. 1. P. 71-79. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.223614>

References

- [1] Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. (2020). *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003606>
- [2] Garmash, O. V. (2019). Stan stomatohnatychnoi systemy osob populatsii Kharkivskoi oblasti ta prylyehkyh oblastei, yaki narodylysia makrosomamy [State of the stomatognathic system in the Kharkiv region and the adjacent areas population, born macrosomic]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (3), 347-359. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-347-359> [in Ukrainian].
- [3] Garmash, O. V. (2018). Osoblyvosti stomatolohichnoho statusu ditei, yaki narodylysia z makrosomieiu, u period tymchasovoho prykusu [Features of the dental status of children with fetal macrosomia in the period of the temporary dentition]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (4), 246-253. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-1-146-246-253> [in Ukrainian].
- [4] Brook, A. H., O'Donnell, M. B., Hone, A., Hart, E., Hughes, T. E., Smith, R. N., & Townsend, G. C. (2014). General and craniofacial development are complex adaptive processes influenced by diversity. *Australian Dental Journal*, 59, 13-22. <https://doi.org/10.1111/adj.12158>
- [5] Narla, R. R., & Ott, S. M. (2018). Bones and the sex hormones. *Kidney International*, 94(2), 239-242. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.03.021>
- [6] Hong, A. R., Kim, J. H., Lee, K. H., Kim, T. Y., Im, S. A., Moon, H. G., Han, W. S., Noh, D. Y., Kim, S. W., & Shin, C. S. (2017). Long-term effect of aromatase inhibitors on bone microarchitecture and macroarchitecture in non-osteoporotic postmenopausal women with breast cancer. *Osteoporosis International*, 28(4), 1413-1422. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3899-6>
- [7] Amarasekara, D. S., Yun, H., Kim, S., Lee, N., Kim, H., & Rho, J. (2018). Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks. *Immune Network*, 18(1), Article UNSP e8. <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e8>
- [8] Martinaityte, I., Jorde, R., Emaus, N., Eggen, A. E., Joakimsen, R. M., & Kamycheva, E. (2017). Bone mineral density is associated with vitamin D related rs6013897 and estrogen receptor polymorphism rs4870044: The Tromso study. *Plos One*, 12(3), Article e0173045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173045>
- [9] Loiodice, S., Marciano, C., Vinel, A., Lavier, M. C. C., Berdal, A., & Babajko, S. (2014). Estrogen and Bisphenol A Affect Male Rat Enamel Formation and Promote Ameloblast Proliferation. *Endocrinology*, 155(9), 3365-3375. <https://doi.org/10.1210/en.2013-2161>
- [10] Arid, J., Oliveira, D. B., Evangelista, S. S., Vasconcelos, K. R. F., Dutra, A. L. T., de Oliveira, S. S., de Queiroz, A. M., Nelson, P., Vieira, A. R., & Kuchler, E. C. (2019). Oestrogen receptor alpha, growth hormone receptor, and developmental defect of enamel. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 29(1), 29-35. <https://doi.org/10.1111/ipd.12434>
- [11] Alexandrov, Ye. I., Agafonova, G. Yu., Alexandrov, I. N., Korzh, V. I., & Ushich, O. A. (2013). Kariєs zubov, khronicheskii generalizovannyi parodontit i defitsit estrohenov i elektrolitov u zhenshchin [Caries, chronic generalized periodontitis, deficiency of estrogen and electrolytes in women]. *Medyko-sotsialni problemy simi*, 18(3), 81-85. [in Russian].
- [12] Barilo, O., Agafonov, K., & Furman, R. (2019). Riven mineralizatsii shchelep u khvorykh z dysbalansom estroheniv za danymy kompiuternoi tomografii [Level of jaw mineralization in patients with estrogen imbalance according to computed tomography data]. *Suchasna stomatolohiia*, (4), 24-28. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2019-4-24>
- [13] Garmash, O. V. (2019). Obgruntuвання dotsilnosti doslidzhennia odonukleotydnoho polimorfizmu v heni aromatazy yak mozlyvoho markeru ryzkyku rozvytku rannoho dytyachoho kariєsu u osob, yaki narodylysi iz makrosomieiu. *Modern aspects of the molecular-biochemical studies and laboratory screening in the clinical and experimental medicine*. Proceedings of the Conference (pp.15-16). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].

- [14] Zhang, Q., Chen, B., Yan, F. H., Guo, J. B., Zhu, X. F., Ma, S. Z., & Yang, W. R. (2014). Interleukin-10 Inhibits Bone Resorption: A Potential Therapeutic Strategy in Periodontitis and Other Bone Loss Diseases. *Biomed Research International*, Article 284836. <https://doi.org/10.1155/2014/284836>
- [15] Feng, W., Guo, J., & Li, M. Q. (2019). RANKL-independent modulation of osteoclastogenesis. *Journal of Oral Biosciences*, 61(1), 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.job.2019.01.001>
- [16] Streicher, C., Heyny, A., Andrukhova, O., Haigl, B., Slavic, S., Schuler, C., Kollmann, K., Kantner, I., Sexl, V., Kleiter, M., Hofbauer, L. C., Kostenuik, P. J., & Erben, R. G. (2017). Estrogen Regulates Bone Turnover by Targeting RANKL Expression in Bone Lining Cells. *Scientific Reports*, 7, Article 6460. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06614-0>
- [17] Walsh, J. S. (2015). Normal bone physiology, remodelling and its hormonal regulation. *Surgery (United Kingdom)*, 33(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2014.10.010>
- [18] Garmash, O. V., Rossokha, Z. I., & Gorovenko, N. G. (2020). Association between rankl [RS9594759] and IL10 [RS1800896] genes polymorphism and deciduous tooth eruption terms in ukrainians born macrosomic. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 73(2), 342-351.
- [19] Nicot, R., Vieira, A. R., Raoul, G., Delmotte, C., Duhamel, A., Ferri, J., & Sciote, J. J. (2016). ENPP1 and ESR1 genotypes influence temporomandibular disorders development and surgical treatment response in dentofacial deformities. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44(9), 1226-1237. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.07.010>
- [20] Montazeri-Najafabady, N., Dabbaghmanesh, M. H., Amiri, R. M., & Mirzai, Z. (2019). Influence of Estrogen Receptor Alpha Polymorphism on Bone Mineral Density in Iranian Children. *Human Heredity*, 84(2), 82-89. <https://doi.org/10.1159/000502230>
- [21] Zhu, H., Jiang, J., Wang, Q., Zong, J., Zhang, L., Ma, T., Xu, Y., & Zhang, L. (2018). Associations between ER α / β gene polymorphisms and osteoporosis susceptibility and bone mineral density in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0230-x>
- [22] Mondockova, V., Adamkovicova, M., Lukacova, M., Grosskopf, B., Babosova, R., Galbavy, D., Martiniakova, M., & Omelka, R. (2018). The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women. *BMC Medical Genetics*, 19(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0684-8>
- [23] Zhu, Y., Chen, J., Cheng, H., & Cai, W. (2017). Estrogen receptor alpha gene polymorphisms contribute to fragility fracture susceptibility in elderly postmenopausal women with heart failure. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 10(2), 3435-3444.
- [24] Greendale, G. A., Chu, J., Ferrell, R., Randolph, J. F., Johnston, J. M., & Sowers, M. F. R. (2006). The Association of Bone Mineral Density with Estrogen Receptor Gene Polymorphisms. *American Journal of Medicine*, 119(9 SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.07.011>
- [25] Sowers, M., Jannausch, M. L., Liang, W., & Willing, M. (2004). Estrogen Receptor Genotypes and Their Association with the 10-Year Changes in Bone Mineral Density and Osteocalcin Concentrations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(2), 733-739. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030691>
- [26] Graber, L. W., Vanarsdall, R. L., Vig, K. W. L., & Huang, G. J. (2017). *Orthodontics: current principles and techniques*. St. Louis, MO: Elsevier.
- [27] Moudi, B., Heidari, Z., Mahmoudzadeh sagheb, H., & Moudi, M. (2018). Analysis of interleukin 10 gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis and healthy controls. *Dental Research Journal*, 15(1), 71-79. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.223614>