

# Особливості експресії репаративного ензиму Об-метилгуанін-ДНК-метилтрансферази та пошкодження ДНК тканин пародонта при запаленні

## Features of an Expression of Reparative Enzyme O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase and DNA Damage Periodontal Tissues during Inflammation

Кузенко Є.В.<sup>1,2</sup>, к.мед.н., ас.,  
Романюк А.М.<sup>1</sup>, д.мед.н., проф.,  
Політун А.М.<sup>3</sup>, д.мед.н., проф.  
<sup>1</sup>каф. патологічної анатомії,  
Медичний інститут Сумського  
державного університету  
<sup>2</sup>хірург-стоматолог щелепно-лице-  
вого відділення Сумської обласної  
клінічної лікарні  
<sup>3</sup>каф. терапевтичної стоматології,  
Приватний вищий навчальний  
заклад «Київський медичний  
університет Української асоціації  
народної медицини»  
Kuzenko Ye.V.<sup>1,2</sup>, PhD, Prof. Ass.,  
Romaniuk A.M.<sup>1</sup>, DMD, Prof.,  
Politun A.M.<sup>3</sup>, DMD, Prof.  
<sup>1</sup>Department of Pathology, Medical  
Institute of Sumy State University  
<sup>2</sup>Surgeon of Maxillofacial Department  
in Sumy Regional Hospital  
<sup>3</sup>Department of Therapeutic Dentistry,  
Private Higher Education  
Establishment Kyiv Medical University  
of Ukrainian Association of Folk  
Medicine

Адреса для кореспонденції:  
Кузенко Євген Вікторович  
e-mail: kuzenko\_yevhen@rambler.ru

**Мета:** Вивчити особливості експресії репаративного ензиму Об-метилгуанін-ДНК-метилтрансферази та пошкодження ДНК тканин пародонта при запаленні. **Методи:** Об'єктом дослідження були тканини пародонта 56 осіб, які померли від соматичної патології, обстежених гістологічно та імуногістохімічно з антитілами до MGMT. Методом фрагментації провели аналіз ступеня пошкодження ДНК. **Результати:** Рівень експресії репаративного ензиму MGMT у клітинах тканин інтактного пародонта різний. В ядрах клітин кісткової тканини інтактного пародонта експресія MGMT сягає  $98,27 \pm 2,06\%$  ( $p < 0,05$ ). Середнє значення MGMT «+» ядер шарів епітелію ясен становить  $72,72 \pm 3,67\%$  ( $p < 0,05$ ), а MGMT «+» ядер клітин фіброзної тканини періодонтальної щілини –  $43,21 \pm 4,87\%$  ( $p < 0,05$ ). Кількість острівців Мальяссе з MGMT «+» ядрами у межах  $55,09 \pm 4,12\%$  ( $p < 0,05$ ). Рівень репаративного ензиму під час запалення постійно знижувався. На підставі проведеного дослідження морфологічної картини розвитку пародонтиту, фрагментації ДНК та експресії репаративного MGMT, що пов'язані із запаленням, виділили шість стадій альтернативного ушкодження: 1) початкові клітинні ушкодження; 2) глибокі клітинні ушкодження; 3) тканинні ушкодження; 4) деструктивні ушкодження з приєднаним запальним компонентом; 5) тяжкі ушкодження з вторинною альтерацією; 6) прогресуючі некротичні ушкодження. **Висновки:** Виявили кореляційну залежність між рівнем репаративного ензиму MGMT у клітинах пародонта і фрагментацією ДНК  $r = -0,76$  ( $p = 0,05$ ).

**Ключові слова:** Об-метилгуанін-ДНК-метилтрансфераза (MGMT), фрагментація ДНК, запалення пародонта.

**Purpose:** Explore features of an expression of reparative enzyme o6-methylguanine-dna methyltransferase and DNA damage periodontal tissues during inflammation. **Methods:** 56 periodontal tissues of patients who died of Sumy Regional Hospital Patients was examined histologically, immunohistochemically (antibodies to MGMT). DNA of patients was examined by fragmentation analysis. **Results:** The intact periodontal tissue cells have different level of the expression of enzyme MGMT. The nuclei bone intact periodontal were  $98,27 \pm 2,06\%$  ( $p < 0,05$ ). Mean MGMT «+» nuclei layer gingival epithelial was  $72,72 \pm 3,67\%$  ( $p < 0,05$ ). MGMT «+» fibrous tissue periodontal –  $43,21 \pm 4,87\%$  ( $p < 0,05$ ). Number of Malyasse MGMT «+» nuclei was  $55,09 \pm 4,12\%$  ( $p < 0,05$ ). Level reparative enzyme during inflammation constantly declining. The trend to increased reparative enzyme MGMT was observed during the initial damage in the parabasal layer of the epithelium of periodontal tissues  $85,71 \pm 5,7$  ( $p < 0,05$ ).

Fibrous tissue periodontal gap throughout the experiment had different expression levels of MGMT «+» nuclei during the initial injury, the upper and middle third were characterized by a decrease in MGMT «+» fibroblast nuclei. Cell damage does not have a clear picture of the drastic changes in the amount of MGMT «+» cell nuclei periodontal tissues. Depending on the expression of MGMT possible separation of the initial tissue damage and heavy. The initial changes were characterized by a constant number of MGMT «+» of cells in the intermediate and upper layers of the epithelium in relation to cellular damage, but compared with intact periodontium has been a significant reduction of MGMT. **Conclusions:** We found the correlation between the level of enzyme MGMT and DNA fragmentation  $r=-0.76$  ( $p=0,05$ ).

**Key words:** O6-Methylguanine-DNA (MGMT), DNA fragmentation, periodontal inflammation.

## Вступ

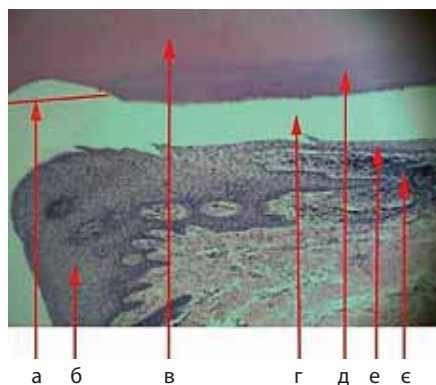
Запалення тканин пародонта нерозривно пов'язане з загальносоматичним станом пацієнта [4]. Одним із механізмів такого взаємозв'язку є виникнення продуктів, що спричиняють утворення алкілувальних агентів. Сучасні дослідники [1–3] стверджують, що перекисне окислення ліпідів та білків сприяє прогресуванню дистрофічно-запальних процесів у тканинах пародонта і є ключовим патогенетичним механізмом його розвитку. Вільні радикали спричиняють пошкодження мембран та часткового перекисного окислення азотистих основ ДНК. Ендогенні алкілувальні речовини у невеликій кількості утворюються в організмі у нормі, але їхнє збільшення спричиняє різні соматично-патологічні стани [4]. Найнебезпечнішим ендогенним алкілувальним агентом є S-аденозинметионін (SAM) [5], що утворюється з амінокислоти метіоніну. SAM – це кофермент, що бере участь у понад 40 метаболічних реакціях перенесення метильних груп на нуклеїнові кислоти, білки та ліпіди [6]. З одного боку, ферментативне метилування ДНК необхідне для регуляції експресії генів, з другого, – може призводити до неензиматичного мутагенезу ДНК [7]. Упродовж доби в одній соматичній клітині S-аденозинметионін здатний утворити кілька тисяч залишків 7-метилгуаніну, сотень – 3-метиладеніну і десятків – про 6-метил-

гуаніну, 7-метилгуаніну, що слабо репаруються [8]. Перші два аддукти сприяють утворенню АП-сайтів або блокуванню реплікації ДНК. Рідко виникають мутагенні модифікації O4-метилтиміну і O4-етилтиміну. Їжа з надлишковим вмістом нітратів та нітритів, тютюновий дим, бактерії та макрофагальна інфільтрація в інфікованих чи запалених ділянках призводять до появи шкідливих алкілувальних агентів у клітинах. O6-метилгуанін і O4-метилтимін утворюють N-нітрозодиметиламін, що є потужними алкілятором [9]. SAM також призводить до утворення мінорних перимідинів: 3-метилтиміну, блокує реплікацію ДНК і 3-метилцитозину, що є сильним інгібітором синтезу ДНК [8].

Ендогенними метилувальними агентами також є бетаїн і холін. Холін належить до вітамінів групи B (вітамін B<sub>4</sub>), проте клітини ссавців здатні його синтезувати [10]. Він є попередником нейромедіатора ацетилхоліну, а також входить до складу мембранних фосfolіпідів (лецитину, сфінгомеліну), разом з лецитином сприяє транспорту та обміну ліпідів у печінці. Його відсутність в їжі призводить до відкладення жиру в печінці, ураження нирок і кровотеч. Однак побічним ефектом холіну є метилування азотистих основ ДНК, тобто мутагенез. Метилуванню ДНК сприяє похідне холіну – бетаїн, головна функція якого в організмі – зниження рівня гомоцистеїну, потенційно токсичного агента. Бетаїн також

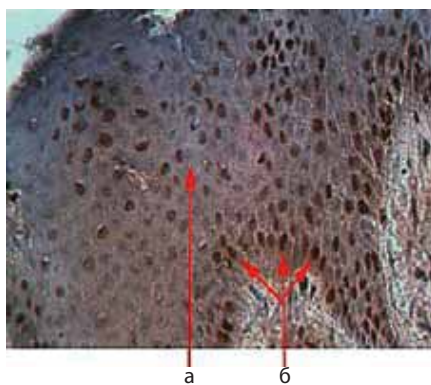
стимулює перекисне окислення жирів, має гепатопротекторну і жовчогінну дію [11]. При перекисному окисленні ненасичених ліпідів, вільного метіоніну та гема утворюється етилен. Його похідне – оксид етилену призводить до утворення аддукту 7-2-гідроксиметил гуаніну, що має алкілувальні властивості, відповідно до IARC та BOO3, де доведено шкідливий вплив оксиду етилену на ДНК клітин [12]. Екзогенними алкілувальними агентами слугують органічні продукти хімічного, бактеріального синтезу, здатні вводити алкільні радикали (метил-, етил-, бензил-, n-пропил-, n-бутил-, ізо-пропил-, ізо-бутил-, 2-хлоретил-, 2-гідроксіетил-, піріділокси-бутил) у молекули азотистих основ, водночас змінюючи експресію генів та спричиняючи їхній мутагенез.

Сучасна стоматологія довела значний вплив зубних відкладень бактеріального генезу на розвиток гінгівіту та пародонтиту [13]. Хронічне запалення тканин, спричинене *Campylobacter rectus* та *Helicobacter pylori*, призводить до посилення метилування промотора Igf2, hMLH1. Аналіз даних, отриманих дослідниками, свідчить про зменшення експресії гена COX-2, PTGS2 (циклооксигеназа-2 або постогландин-ендопероксидсинтетаза-2) внаслідок метилування [14]. Фермент COX-2 каталізує синтез простагландину, зокрема простагландинів, простацикліну і тромбоксану. Інгібування циклооксигенази послаблює симпто-



**Мал. 1.** Морфологічна картина при запаленні. 10×3Мр камера: а — некаріозне ураження; б — епітелій ясен; в — дентин; г — пародонтальна кишеня; д — цемент; е — епітелій патологічної зубоясенної кишені; є — змішана клітинна інфільтрація. Забарвлення гематоксилін — еозином

ми запалення та біль [15, 16]. Експериментально створені радикалярні кісти та гранульоми у щурів мали патологічне алкілювання гена IFNG епітеліальної вистилки [17]. Аналогічними дослідженнями гена IFNG [18] доведено наявність патологічного метилювання при гострих гінгівітах. М. Батіз та співавт. [19] на 34 зразках тканин пародонта після кюретажу показали патологічне метилювання гуаніну гена IL-10 у позиціях 373, -352, -350, -320 та -185. Епігенетичні зміни (фізіологічне метилювання) у генах є природним для соматичних клітин. Зняття метильних груп із промоторної ділянки спричиняє її експресію. Гостре запалення пародонта призводить до деметилювання гена IL-6 та збільшення білкового продукту [20]. Гіперметилювання азотистих основ генів E-Cadherin та COX-2 у хворих на пародонтит наведено у роботі В. Лу [21]. Дослідники пропонують використовувати метил специфічну ПЛР для діагностики та, у перспективі, лікування пародонтиту. Беззаперечним є факт патологічного впливу продуктів горіння цигарок на тканини пародонта [22]. У сучасних базах літератури (Google Scholar, PubMed) існує тільки одне фундаментальне дослідження впливу тютюнового диму на статус патологічного метилювання геному епітелію порож-



**Мал. 2.** Експресія MGMT в епітелії. 40×3Мр камера: а — ядра з відсутністю експресії MGMT; б — експресія MGMT у клітинах базального шару багат шарового епітелію ясен

нини рота — розвиток патологічного метилювання гена IL8 [23]. Об-метилгуанін-ДНК-метильтрансфераза (MGMT, АГТ) — основний ензим, що видаляє метильні та алкільні групи від нуклеотидів ДНК, які утворюються під впливом різних алкілювальних речовин. Вони призводять до хибного розпізнавання таких нуклеотидів під час подальшої реплікації і виникнення мутацій. Якщо останні перебувають у генах-протоонкогенах чи генах-онкосупресорах, то відбувається онкотрансформація клітини, але переважно мутації активують механізми апоптозу і вони гинуть [24, 25]. Іони металів, таких як  $Cd^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ag^{2+}$  і  $Pb^{2+}$ , інгібують активність MGMT та призводять до пошкоджень ДНК [26, 27]. Порушення процесу реплікації ДНК, що відбувається при модифікації азотистих основ, спричиняє генетичну нестабільність та прогресування патологічного процесу [28]. Одноланцюгові розриви виникають внаслідок ендogenous та екзогенного патологічного алкілювання. Якщо вони розташовані близько, то спостерігається дволанцюговий розрив [29]. У сучасній стоматологічній літературі питання щодо стану пошкодження ДНК та експресії репаративного ензиму MGMT у хворих на пародонтит не

висвітлені. Мета дослідження: вивчити пошкодження ДНК тканин пародонта у хворих на пародонтит та зіставити їх з рівнем експресії MGMT.

## Матеріал і методи

Використали тканини пародонта 56 осіб, які померли від соматичної патології та яким гістологічно встановлювали стоматологічний діагноз. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні у Сумській обласній клінічній лікарні з довготривалим ліжковим режимом, тому гігієна порожнини рота була поганою. Тяжка соматична патологія та мікрофлора порожнини рота призводить до переважання запалення у тканинах пародонта. 56 осіб, які померли від соматичної патології, при госпіталізації мали такі діагнози: інфаркт головного мозку — 12 осіб, інфаркт міокарда — 8 осіб, аневризма аорти — 1 особа, одонтогенний медіастиніт — 4 особи, одонтогенна флегмона лівої підщелепної ділянки — 1 особа, рак простати — 1 особа, сечокам'яна хвороба — 1 особа, аденома простати — 3 особи, хронічний гломерулонефрит — 1 особа, рак нирки — 1 особа, виразкова хвороба шлунку — 2 особи, змішаний цироз печінки — 5 осіб, панкреонекроз — 3 особи, злоякісне новоутворення товстого кишківника — 2 особи, двостороння пневмонія — 1 особа, гострий недиференційований лейкоз — 3 особи, грибоподібний мікоз — 1 особа, геморагічний васкуліт — 1 особа, агранулоцитоз — 1 особа, енцефаліт — 1 особа, енцефаломієліт — 1 особа, короста — 1 особа, артеріовенозна мальформація — 1 особа. Для вивчення морфологічних змін тканин пародонта препарати після декальцинації забарвлювали гематоксилін-еозином [30]. Імуногістохімічним методом виявляли наявність певного білка на зрізах тканин, встановлювали особливості його локалізації у клітинах і тканинах. У роботі використали моноклональні антитіла до MGMT.

Досліджувані зразки тканин фіксували упродовж 18 год. у нейтральному формаліні (рН 7,4) для зберігання максимального прижиттєвого стану. Далі проводили декальцинацію у 17% ЕДТА рН 7,4. Виготовляли парафінові зрізи товщиною 3-5 мкм за методом Сант-Марі, депарафінізували за стандартною методикою з подальшим промиванням у PBS (рН 7,4). Демаскування здійснювали протягом 30 хв. у цитратному буфері. Для блокування ендогенної пероксидази зрізи інкубували упродовж 10 хв. у 1% розчині  $H_2O_2$  і промивали у PBS. Після чого їх інкубували у вологій камері при температурі +37 °С протягом 30 хв. із сироваткою для блокування неспецифічного зв'язування антитіл. У роботі використовували первинні антитіла проти MGMT (1:100) «Дако», США. Далі зрізи інкубували з вторинними видоспецифічними кон'югованими з пероксидазою хрому антитілами (1:200) «Jackson Immuno Research», США, у вологій камері при температурі +37 °С протягом 30 хв. Від первинних та вторинних антитіл зрізи промивали тричі у PBS з додаванням 0,1% Tween-20. Візуалізацію комплексу антиген-антитіло здійснювали активатором пероксидази 3,3'-діамінобензидину (DAB), в якому зрізи інкубували 2-3 хв. Ядра з негативною реакцією забарвлювали гематоксиліном Майєра. Результати реакції з антигенами, що мають ядерну локалізацію, MGMT оцінювали методом підрахунку кількості ядер з позитивною реакцією на 1000 клітин у трьох полях зору, яку визначали у відсотках. Мікрофотографування препаратів проводили на мікроскопі Micro-Med (об'єктиви 25x, 40x та 100x, цифровий фотоапарат SEO).

ДНК виділяли з тканин пародонта з використанням лізуючого буферу (30 mM Tris-Cl; 10 mM EDTA; 1% SDS;

протеїназа-К). ДНК очищали стандартним фенольно-хлороформним методом з подальшим осадженням в абсолютному етанолі. Отриманий ДНК-продукт оцінювали методом гель-електрофорезу у 2% агарозному гелі на основі 10x TBE буферу (1340 mM Tris-HCl рН 8,1, 45 mM борної кислоти та 25 mM EDTA). Для візуалізації продуктів використовували акридиновий оранжевий барвник. Аналіз гелів проводили за допомогою комп'ютерної програми Quantity One 1-D Analysis («BioRad», США), а статистичну обробку – у програмі Статистика 8.0.

### Результати та їх обговорення

Альтеративні процеси у тканинах пародонта підсилюються загальносоматичною патологією. Основні варіанти розвитку деструкції тканин пародонта викладені у фундаментальних роботах Колесової [31], зокрема первинно запальні, первинно дистрофічні з вторинним запаленням та взаємообтяжуючі дистрофічно запальні зміни [32]. Проведене спостереження отриманих морфологічних змін дозволило стверджувати про початок ушкодження клітин, що починаються на молекулярному рівні та призводять до змін, які залишаються у тканинах упродовж тривалого часу. На підставі дослідження морфологічної картини (мал. 1) розвитку пародонтиту та експресії репаративного MGMT (мал. 2), пов'язаних із запаленням, виділили шість стадій альтеративного ушкодження:

- 1) початкові клітинні ушкодження
- 2) глибокі клітинні ушкодження
- 3) тканинні ушкодження
- 4) деструктивні ушкодження
- 5) тяжкі ушкодження з вторинною альтерацією
- 6) прогресуючі некротичні ушкодження.

Рівень експресії репаративного ензиму MGMT у клітинах тканин інтактного пародонта різний. Ядра клітин кісткової тканини інтактного пародонта експресували MGMT –  $98,27 \pm 2,06\%$ . Середнє значення MGMT «+» ядер шарів епітелію ясен становило  $72,72 \pm 3,67\%$  ( $P < 0,05$ ). MGMT «+» ядер клітин фіброзної тканини періодонтальної щілини виявили лише у  $43,21 \pm 4,87\%$ . Кількість острівців Маляссе з MGMT «+» ядрами становила  $55,09 \pm 4,12\%$ . Рівень репаративного ензиму у випадку запалення постійно знижувався.

1) Початкові клітинні ушкодження у парабазальному шарі епітелію тканин пародонта мали тенденцію до підвищення репаративного ензиму MGMT, рівень якого сягав  $85,71 \pm 5,7\%$  ( $P < 0,05$ ). Кількість MGMT «+» ядер клітин проміжного шару залишилася сталою, порівняно з інтактним пародонтом, та становила  $71,32 \pm 3,73\%$  ( $P > 0,05$ ). Поверхневий шар ясенного епітелію мав знижені показники MGMT «+» ядер, що дорівнювали  $61,22 \pm 2,71\%$  ( $P < 0,05$ ). Кількість MGMT «+» ядер клітин кісткової тканини не змінилася та зберігалася на високому рівні ( $95,89 \pm 1,82\%$   $P < 0,001$ ). Фіброзна тканина періодонтальної щілини під час спостереження мала різні рівні експресії MGMT «+» ядер початкових пошкоджень. Верхня та середня третина пародонта характеризувалися зменшенням MGMT «+» ядер фібробластів. У клітинах верхньої третини періодонтальної щілини цей показник становив  $12,47 \pm 3,57\%$  ( $P < 0,05$ ). У клітинах середньої третини пародонта –  $32,47 \pm 5,24\%$  ( $P < 0,05$ ) MGMT «+» ядер. Підвищений рівень MGMT «+» ядер спостерігали у нижній третині періодонтальної щілини –  $57,86 \pm 10,86\%$ . Епітеліальні острівці Маляссе мали сталий рівень MGMT клітин з «+» ядрами –  $51,26 \pm 7,33\%$ .

*Продовження у наступному номері*

Список  
використаної літератури

- Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита / И.А. Омаров С.Б. Болевич Т.Н. Саватеева-Любимова [и др.] // *Стоматология*. — 2011. — № 1. — С. 10—17.
- Карпенко И.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита / И.Н. Карпенко, Н.В. Булкина, Е.В. Понукалина // *Архив патологии*. — 2009. — №1. — С. 57—59.
- Грудянов А.И. Соотношение между перекисным окислением липидов слюны и местное лечение пародонтита гелем Диклоран / А.И. Грудянов, В.В. Овчинникова, Л.Е.Серебрякова // *Стоматология*. — 2002. — №4. — С. 31—34.
- Propylene oxide and epichlorohydrin induce DNA strand breaks in human diploid fibroblasts, / A. Kolman, M. Duiinsha, B. Cedervall [et al] // *Mol. Mutagen*. — 1997. — Vol. 30. — P. 40—46.
- «S-adenosyl methionine: A connection between nutritional and genetic risk factors for neurodegeneration in Alzheimer's disease / F. Tchanchou, M. Graves, D. Ortiz [et al] // *J. Nutr Health Aging*. — 2006. — №10 (6). — P. 541—545.
- RlmN and Cfr are radical SAM enzymes involved in methylation of ribosomal RNA / Feng Yan, Jacqueline M. LaMarre, Rene Röhrich [et al] // *J. Am. Chem. Soc.* — 2010. — N. 132 (11). — P. 3953—3964.
- Sudhakar veeranki defective homocysteine metabolism: potential implications for skeletal muscle malfunction / Sudhakar Veeranki, Suresh C. Tyagi // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2013. — №14. — P. 15074—15091.
- Janice R. Marine-Derived Metabolites of S-Adenosylmethionine as Templates for New Anti-Infectives / Janice R. Sufirin, Steven Finckbeiner, M. Colin // *Oliver Marine Drugs*. — 2009. — Vol 7. — P. 401—434.
- S-Adenosylmethionine and methylation. / R.K. Gordon, J. Tal, G.C. Zeng, [et al] // *J.FASEB*. — 1996. — Vol. 10. — P. 471—480.
- RD6-2198, a novel betain-type fluoroalkylated oligomer, inhibits the replications of human immunodeficiency virus type 1 and other enveloped viruses. / M. Fujiwara, N. Ashida, M. Okamoto [et al] // *Antiviral Res.* — 1998. — Vol. 38(2). — 141—150.
- The effect of betain on biology and morphology of developmental stages of *Eimeria acervulina* in broiler chicks experimentally infected / Teixeira M, Niang TM, Gomes AV, Lopes CW. // *Rev Bras Parasitol.* — 2006. — Vol. 15(4). — P. 193—201.
- Carcinogenicity of 1,3-butadiene, ethylene oxide, vinyl chloride, vinyl fluoride, and vinyl bromide / Yann Grosse, Robert Baan, Kurt Straif [et al] // *The Lancet Oncology*. — 2007. — Vol. 8, Iss.8. — P. 679—680.
- Белокликая Г.Ф. Современный взгляд на классификацию болезней пародонта / Г.Ф. Белокликая // *Современная стоматология*. — 2007. — №3 (39). — С. 59—64.
- Alteration of PTGS2 Promoter Methylation in Chronic Periodontitis / S. Zhang, S.P. Barros, M.D. Niculescu [et al] // *J Dent Res*. 2010. — Vol. 89(2). — P. 133—137.
- Kurumbail, R. Cyclooxygenase enzymes: Catalysis and inhibition / R. Kurumbail, J.R. Kiefer, L.J. Marnett. // *Current Opinion in Structural Biology* 2001. — Vol. 11 (6). — P. 52—60.
- Human Cyclooxygenase-2 is a Sequence Homodimer That Functions as a Conformational Heterodimer / Dong, L., Vecchio, A.J., Sharma, N. P. [at al] // *Journal of Biological Chemistry*. — 2011. — Vol. 21. — P. 286—307.
- Kelma C. Methylation Pattern of IFNG in Periapical Granulomas and Radicular Cysts Basic Research / Kelma Campos, Carolina Cavalieri Gomes, Jeane de Fatima Correia-Silva // *Biology*. — 2013. — Vol. 39. — N4. — P. 493—796.
- Interferongamma promoter hypomethylation and increased expression in chronic periodontitis / S. Zhang, A. Crivello, S. Offenbacher [et al] // *J Clin Periodontol current*. — 2010. — N37. — 953—961.
- Methylation pattern of IFN- $\gamma$  and IL-10 genes in periodontal tissues / M.B. Viana, F.P. Cardoso, M.G. Diniz [et al] // *Immunobiology*. — 2011. — N216. — P. 936—941.
- Expression, polymorphism and methylation pattern of interleukin-6 in periodontal tissues Florenc / S. Abdanur, M.B. Viana, A.C. Dupim [et al] // *Immunobiology*. — 2013. — Vol. 7. — P. 2—5.
- Epigenetic change in E-Cardherin and COX-2 to predict chronic periodontitis / Wings TY Loo, Lijian Jin, Mary NB Cheung, [et al] // *Journal of Translational Medicine*. — 2010. — N.8. — P. 110-116.
- Тілігузіна Н.А. Курение и пародонтит / Н.А. Тілігузіна, М.О. Кузембаєва, О.І. Пустовіт // *Современная стоматология*. — 2010. — Vol. 3. — P. 52—54.
- DNA methylation status of IL8 gene promoter in oral cells of smokers and nonsmokers with chronic periodontitis / N.F.P. Oliveira, G.R. Damm, D.C. Andia [et al] // *J Clin Periodontol*. — 2009. — N36. — P. 719—725.
- Gerson S. L. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. / S. L. Gerson // *Nat. Rev. Cancer*. — 2004. — №3. — P. 296—307.
- O6-methylguanine-DNA methyltransferase is downregulated in transformed astrocyte cells: implications for anti-glioma therapies / K. Sasai, T. Akagi, E. Aoyanagi [et al.] // *Mol. Cancer*. — 2007. — № 6. — P. 36.
- Protein phosphorylation is a regulatory mechanism for O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase in human brain tumor cell / K.S. Srivenugopal, S.R.S. Mullapudi, J. Shou [et al.] // *Cancer Res*. — 2000. — Vol. 60, № 2. — P. 282—287.
- Kanugula S. Alkylation damage repair protein O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase from the hyperthermophiles *Aquifex aeolicus* and *Archaeoglobus fulgidus* / S. Kanugula, A. E. Pegg // *Biochem. J.* — 2003. — Vol. 375, № 9, Pt. 2. — P. 449—455.
- Индукция направленных разрывов в ДНК политепных хромосом при действии алкирующих производных олигоаденилатов. / Г.А. Зайниев, И.Э. Шилова, Г.Г. Карпова [и др.] // *Мол. биол.* — 1981. — №15. — С. 86—95.
- Эффективность репарации ДНК лимфоцитов их гибель, а также эффективность белков MLR1, MSH2, FasR как факторы прогноза клеточного обмена на химиотерапию больных диссеминированной меланомой / В.А. Тронов, Д.Н. Артамонов, М.Е. Абрамов [и др.] // *Цитология*. — 2011. — №1 (т. 53). — С. 10—16.
- Кузенко Є.В. Морфологічні зміни у тканинах пародонта при запаленні / Є.В. Кузенко, А.М. Романюк, Л.І. Карпенко // *Український морфологічний альманах*. — 2013. — №2 (т. 11). — С. 58—60.
- Колесова Н.А. Концепция гетерогенности болезней пародонта, определяющей особенности лечебной тактики / Н.А. Колесова, А.М. Политун, Н.В. Колесова // *Современная стоматология*. — 2006. — № 1. — С. 61—64.
- Колесова Н.А. Структурні зміни кісткової тканини альвеолярного відростка за генералізованого пародонтиту [Текст] / Н.А. Колесова, Н.В. Колесова // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2011. — № 2 (т.1). — С. 186—187.

Стаття надійшла в редакцію 17 грудня 2013 року