

Г.Д. Семенюк, Г.М. Мельничук, Г.М. Ерстенюк // Архів клінічної медицини. – 2013. – №2. – С. 68-71.

12. **Жадан В.М., Коржов В.І.** Стан глутатіонзалежної системи крові за умов інфекційної пневмонії із супутнім захворюванням / В.М. Жадан, В.І. Коржов / Медична хімія. – т.11, №2, 2009. – С.75-78.

13. **Пат. на корисну модель №79209**, МПК (2013.01) А61С17/00, А61Р1/02 (2006.01). Спосіб місцевого лікування генералізованого пародонтиту / Кімак Г.Б., Мельничук Г.М., Рожко М.М., Кононенко Ю.Г.; №79209 у 2012 13019; заявл. 15.11.2013.; опубл. 10.04.2013. – Бюл. №7. – 4 с.

14. **Пат. на корисну модель №73992**, МПК (2012.01) А61В1/00, А61В1/24, А61С17/00. Спосіб лікування генералізованого пародонтиту / Кімак Г.Б., Мельничук Г.М., Грицик А.Р., Грицик Л.М., Рожко М.М., Кононенко Ю.Г.; №73992 у 2012 04617, заявл. 12.04.2012.; опубл. 10.10.2012. – Бюл. №19. – 4 с.

15. **Борисенко А.В.** Заболевания пародонта: учеб. пособие (Секреты терапевтической стоматологии) / А.В. Борисенко. – К.: ВСИ „Медицина”, 2013. – 456 с.

REFERENCES

1. **Malyu D.Yu., Antonenko M.Yu.** Epidemiology of periodontal diseases: the age aspect *Ukrai'ns'kyj naukovomedychnyj molodizhnyj zhurnal*. 2013; 4: 41-43.

2. **Ivanov P. V., Malanyin I.V., Stomatov A.V., Gribovskaya Yu.V.** Antioxidant therapy in complex treatment of periodontitis. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2008; 11:23-28.

3. **Zenkov N.K., Lapkin V.Z., Menshchikova E.B.** *Oksidativnyy stress. Biokhimiicheskie i patofiziologicheskie aspekty* [Oxidation stress. Biochemical and pathophysiological aspects]. Nauka, Interperiodika. 2001; 343.

4. **Tarasevich I.S., Rineyskaya O.N., Glinnic S.V., Prokopchik K.G.** *Klyuchovi vuprosi v suvremennata nauka 2011: Materialy za 7-a mezhdunarodna nauchna praktichna konferentsiya* [Key Issues in Modern Science 2011: Materials for the 7th International Scientific and Practical Conference]. Sofia, April 17-25, 2011. "Byal GRAD-BG" OOD. 33: 105-106.

5. **Levitskiy A.P., Denga O.V., Makarenko O.A. et al.** *Biokhimiicheskiye markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metod. rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of the tissues of the oral cavity: methodical recommendations]. Odessa KP OGT. 2010; 16.

6. **Melnychuk H.M.** *Heneralizovanyy parodontyt i parodontoz: markery spadkovoyi skhynosti patohenetychni mekhanizmy metabolichnykh porushen ta yikh kompleksna korektsiya*. [Generalized periodontitis and parodontosis: markers of hereditary predisposition pathogenetic mechanisms of metabolic disorders and their complex correction]. Abstract of a doctoral thesis of medical sciences. Odessa. 2008; 33.

7. **Melnychuk A.S., Rozhko M.M., Ersteniuk A.M.** [Indices of oxidative modification of proteins and antioxidant protection in the oral liquid of patients with generalized periodontitis with partial loss of teeth]. *Novyny stomatolohiyi*. 2012; 4: 96-98.

8. **Semenyuk H.D.** *Kliniko-laboratorne obhruntuvannia zastosuvannia synbiotykyv u kompleksnomu likuvanni khvorykh na heneralizovany parodontyt*. [Clinical- laboratory substantiation of the use of synbiotics in the complex treatment of patients with generalized periodontitis]. *Ivano-Frankivsk*. 2016; 20.

9. **Yeliseyeva O.P., Semen Kh.O., Cherkas A.P. et al.** A modern view on mechanisms of oxidative stress formation in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*-associated diseases of the gastroduodenal zone. *Sovremennaya stomatolohiya*. 2013; 3: 22-25.

10. **Lychkovska O.L., Melnychuk H.M.** Dynamics of pro- and antioxidant indices in the use of photodynamic therapy in the complex treatment of patients with generalized periodontitis. *Visnyk stomatolohiyi*. 2017; 1: 17-21.

11. **Semenyuk H.D., Melnychuk H.M., Ersteniuk H.M.** State of intensity of oxidative modification of proteins and activ-

ity of antioxidant enzymes in the oral liquid of patients with generalized periodontitis. *Arkhiv klinichnoyi medytsyny*. 2013; 2: 68-71.

12. **Zhadan V.M., Korzhov V.I.** Condition of glutathion-dependent blood system under conditions of infectious pneumonia with concomitant disease. *Medychna khimiya*. 2009; 11(2): 75-78.

13. **Kimak H.B., Melnichuk H.M., Hrytsyk A.R., Hrytsyk L.M., Rozhko M.M., Kononenko Yu.H.** Patent na korysnu model № 73992, IPC (2012.01) А61В1/00, А61В1/24, А61С17/00. Method of treatment of generalized periodontitis. № 73992 у 2012 04617, stated on 12/04/2012; was published 10/10/2012. Bull №19. 4 pp.

14. **Kimak H.B., Melnichuk H.M., Rozhko M.M., Kononenko Yu.H.** Patent na korysnu model № 79209, IPC (2013.01) А61С1/00, А61Р1/02 (2006.1). Method of local treatment of generalized periodontitis. № 79209 у 2012 13019, stated on 15/11/2013; was published 10/04/2013. - Bull №7. 4 pp.

15. **Borysenko A.V.** Biochemical substantiation of complex treatment of generalized periodontitis. *Suchasni medychni tekhnolohiyi*. 2009; 2: 69-73.

Надійшла 02.02.18



УДК: 616.314.17-008.1-053.6/7-037:575.191

**Г. Ф. Белоключкая, д. мед. н., К. О. Горголь, *
С. П. Кирьяченко, к. биол. н,**

Институт стоматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

*ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины»

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА G894T ГЕНА ENOS У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (18-25 ЛЕТ) В ВОЗНИКНОВЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА

Цель. *Определить прогностическую значимость полиморфизма G894T гена eNOS у лиц молодого возраста (18-25 лет) в возникновении и развитии заболеваний тканей пародонта. Под наблюдением находились 80 лиц молодого возраста (18-25 лет). Для проведения молекулярно-генетического исследования из буккального эпителия была выделена геномная ДНК. При оценке возможного вклада генетической детерминанты при заболеваниях пародонта (ХКГ и ГП) проведен сравнительный анализ данных этих групп молодых людей с диагностированными заболеваниями с данными группы лиц с интактным пародонтом. Проведенный корреляционный анализ показал наличие связи между полиморфным вариантом T894T и табакокурением в группе лиц с генерализованным пародонтитом. Определено, что аллель 894T гена eNOS*

может рассматриваться как фактор риска возникновения заболеваний тканей пародонта, тогда как аллель 894G оказывает сильный протективный эффект.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, хронический катаральный гингивит, полиморфизм, ген eNOS, пародонт.

**Г. Ф. Білоклицька, К. О. Горголь,
* С. П. Кір'яченко**

Інститут стоматології Національної медичної академії
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
*ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики
МОЗ України»

ОЦІНКА ПРОГНОСТИЧНОЇ ЗНАЧИМОСТІ ПОЛІМОРФІЗМУ G894T ГЕНУ ENOS У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ (18-25 РОКІВ) У ВИНИКНЕННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА

Мета. Визначити прогностичну значимість поліморфізму G894T гену eNOS у осіб молодого віку (18-25 років) у виникненні та розвитку захворювань тканин пародонта. Під спостереженням знаходились 80 осіб молодого віку (18-25 років). Для проведення молекулярно-генетичного дослідження з буккального епітелію була виділена геномна ДНК. При оцінці можливого внеску генетичної детермінанти при захворюваннях пародонту (ХКГ і ГП) проведено порівняльний аналіз даних цих груп молодих людей з діагностованими захворюваннями з даними групи осіб з інтактним пародонтом. Проведений кореляційний аналіз показав наявність зв'язку між поліморфним варіантом T894T і тютюнопалінням в групі осіб з генералізованим пародонтитом. Визначено, що аллель 894T гена eNOS може розглядатись як фактор ризику виникнення захворювань тканин пародонта, тоді як аллель 894G має сильний протективний ефект.

Ключові слова: генералізований пародонтит, хронічний катаральний гингивіт, поліморфізм, ген eNOS, пародонт.

G. F. Biloklytska, K. O. Gorgol, S. P. Kyriachenko

Institute of Dentistry of Shupyk National Medical
Academy of Postgraduate

*State Institution "Reference-centre for molecular diagnostic of Public Health Ministry

EVALUATION OF PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF G894T POLYMORPHISM OF ENOS GENE IN YOUNG PEOPLE (18-25 YEARS) IN THE OCCURRENCE OF PERIODONTAL DISEASE

ABSTRACT

Objective. Determine the prognostic significance of G894T polymorphism of eNOS gene in young people in the occurrence and development of periodontal diseases.

Material and methods of investigation. 80 persons 18-25 years old were observed (59 with CCG and GP and 21 with intact periodontium). Periodontal status was evaluated on the basis of periodontal indexes, hygienic status - according to the OHI-S index. Genomic DNA was isolated from the buccal epithelium for molecular-genetic studies. Polymorphic variants of the eNOS gene were analyzed by polymerase chain reaction (PCR) with further evaluation of restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The comparative analysis of the data was carried out by the programs Microsoft Office Excel and MedCalc.

Results of the study. It was found that the polymorphic version of G894G significantly prevailed in the group of individuals with intact periodontium, the polymorphic variant T894T was significantly more frequent in people with generalized periodontitis. There were no significant differences of eNOS gene in the group of people with chronic gingivitis. Correlation analysis showed a strong relationship between the polymorphic version of T894T and tobacco smoking in the group of individuals with generalized periodontitis (an increased risk of developing this disease in the presence of a bad habit).

Conclusions. It was determined that 894T allele of eNOS gene can be considered as a risk factor for the development of periodontal diseases, while 894G allele has a strong protective effect.

Key words: generalized periodontitis, gingivitis, polymorphism, eNOS gene, periodontium.

Актуальность темы. Высокая распространенность заболеваний пародонта у студенческой молодежи, разнообразие местных и системных факторов риска развития этой патологии, отсутствие эффективной программы первичной и вторичной профилактики стоматологических заболеваний у молодых людей (в возрасте 18-25 лет) в настоящее время является одной из ведущих проблем в терапевтической стоматологии [1]. В последние годы увеличилось количество работ, посвящённых генам-маркерам пародонтита [2, 3]. В зарубежной литературе представлено достаточно большое количество данных относительно возможной ассоциации полиморфных маркеров в генах, влияющих на развитие пародонтита [4, 5]. В 1995 г. A.D. Hingorani и соавторами было высказано предположение о наличии полиморфизма гена, кодирующего эндотелиальную NO-синтазу [6]. Оксид азота (NO) участвует во многих физиологических и патофизиологических процессах, в том числе вазодилатации, нейротрансмиссии, макрофаг-опосредованном иммунитете и канцерогенезе [7]. NO-синтаза принадлежит к семейству оксидоредуктаз. В настоящее время описаны три изоформы NO-синтаз: нейрональная (nNOS, NOS1), макрофагальная, или индуцибельная (iNOS, NOS2) и эндотелиальная (eNOS, NOS3) [8]. Наиболее изу-

ченными являются полиморфизм 4a/b четвертого интрона, полиморфизм G894T (Glu298Asp) седьмого экзона и полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы [9, 10]. Показано, что для носителей гомозиготного варианта T894T характерна более низкая активность eNOS по сравнению с носителями варианта G894G. Возможным механизмом влияния этого полиморфизма на активность фермента может быть его неравновесное сцепление с еще не установленными вариантами гена eNOS [7]. Многочисленные публикации последних лет свидетельствуют о том, что полиморфизм G894T ассоциирован с развитием ряда заболеваний и патологических состояний. В частности, установлена связь между данным полиморфным вариантом и заболеваниями сердечно-сосудистой системы [11]. Согласно данным, приведенным в работах Wang M. Et al. [12], выявлено, что аллель T по-

лиморфного варианта G894T гена eNOS ассоциирован с развитием ишемического инсульта. Установлена ассоциация полиморфизма G894T и заболеваний мочеполовой системы. Выявлены также взаимосвязи между полиморфизмом G894T и рядом других заболеваний. Известно, что NO принимает активное участие в регулировании сосудистого тонуса и кровотока, региональной гемодинамики [13], также известно, что синтаза оксида азота (NOS) играет значительную роль в патогенезе пульпита [14], однако информация касательно возможного влияния полиморфизма гена eNOS (G894T) на состояние тканей пародонта практически отсутствует, что и стало целью настоящего исследования: определить прогностическую значимость полиморфизма гена eNOS (G894T) у лиц молодого возраста (18-25 лет) в возникновении и развитии заболеваний тканей пародонта.

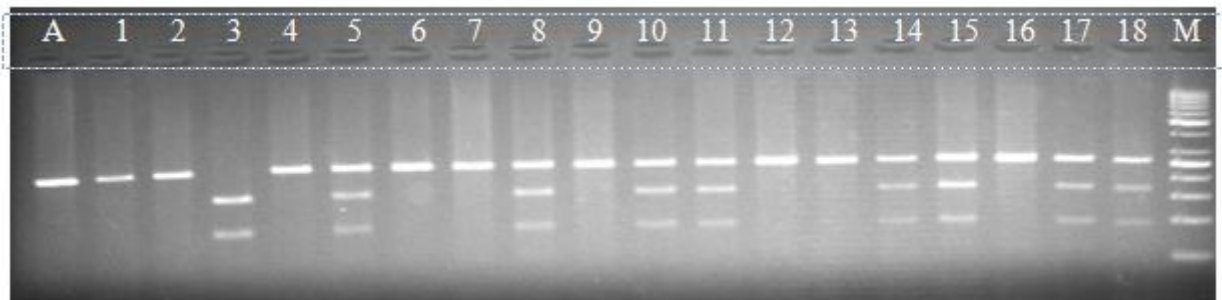


Рис. 1. Электрофореграмма распределения амплифицированных фрагментов гена *eNOS* в 3% агарозном геле.

Генотип *G894G* – образцы 1, 2, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 16;

Генотип *G894T* – образцы 5, 8, 10, 11, 14, 15, 17, 18;

Генотип *T894T* – образец 3

A – ампликон, M – маркер молекулярной массы

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 80 лиц молодого возраста (18-25 лет), среди которых у 22 человек был диагностирован хронический катаральный гингивит (I группа), у 37 человек – генерализованный пародонтит начальной-I степени тяжести (II группа), а у 21 человека – интактный пародонт (III группа). Пародонтальный статус всех обследованных оценивали на основании традиционных объективных пародонтальных индексов и клинических симптомов: папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс – РМА, величина пародонтального кармана (ПК), уровень потери эпителиального прикрепления (ПЭП), степень рецессии десны, патологическая подвижность зубов, выраженность кровоточивости десен, наличие экссудации из ПК. Гигиеническое состояние оценивали по индексу ОНI-S. Диагностика заболеваний пародонта произведена в соответствии с классификацией Г.Ф. Белоклицкой [15]. Кроме того, для получения дополнительной

информации о наличии локальных факторов риска была предложена анкета-опросник, которую заполнял каждый участник обследования, наряду с информированным согласием. Молекулярно-генетическое исследование базировалось на выделении геномной ДНК из забранных образцов буккального эпителия. Для проведения молекулярно-генетического исследования у всех обследованных был забран буккальный эпителий с внутренней поверхности щеки с помощью буккальных щеточек. Полученный материал был заморожен с последующим хранением при температуре – 20°C. ДНК для генотипирования экстрагировали с использованием набора DNA-sorb-AM nucleic acid extraction kit согласно протоколу производителя. Полученный супернатант, содержащий очищенную ДНК, использовали для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР). Полиморфные варианты гена *eNOS* (*G894T*, rs1799983) анализировали, используя после полимеразной цепной реакции дальней-

ший анализ полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДФ). ПЦР проводилась с использованием реагентов фирмы Metabion (Германия) с соблюдением условий проведения реакции. Температурный режим амплификации обеспечивался амплификатором Perkin Elmer Gene Amp 2007 (США). Состояние амплификационных фрагментов анализировали в 2 % агарозном геле. После оценки полученных амплификатов проводили рестриционный анализ с помощью эндонуклеазы рестрикции *MboI* в микротермостате Dry Thermo (Biosan) при 37°C в течение 12 часов. Реакцию останавливали повышением температуры до 65°C в течение 20 минут. В зависимости от наличия или отсутствия соответствующих сайтов рестрикции в амплифицированных участках ДНК, продукты рестрикции имели разную молекулярную массу. Состояние рестриционных фрагментов анализировали в 3 % агарозном геле (агароза фирмы «Thermo Scientific», США), с добавлением бромистого этидия, маркера молекулярной массы GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США) и последующей визуализацией в трансиллюминаторе и компьютерной обработ-

кой (рис. 1). Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel, а также при помощи программы MedCalc. Для оценки соответствия частот генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди - Вайнберга и сравнения частот генотипов и аллелей между группами больных и сравнения использовали критерий χ^2 . Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент корреляции Спирмана.

Результаты исследования. Анализ результатов пародонтального обследования лиц молодого возраста (18-25 лет) трёх групп показал, что при распределении по полу среди обследованных студентов I группы (ХКГ) 31,82 % составляли мужчины и 68,18 % – женщины, II группы (ГП) – 29,73 % мужчин и 70,27 % женщин. Среди студентов III группы (лица с интактным пародонтом) преобладали женщины 71,43 %, а мужчин было всего 28,57%. По результатам проведенного анкетирования у части обследованных была выявлена вредная привычка – табакокурение (табл. 1).

Таблица 1

Частота распространения среди обследованных лиц вредной привычки – табакокурения

| Группы | Мужчины | | Женщины | |
|--------|---------|----------|---------|----------|
| | курят | не курят | курят | не курят |
| I | 14,29% | 85,71% | 6,67% | 93,33% |
| II | 72,73% | 27,27% | 34,62% | 65,38% |
| III | 33,33% | 66,67% | 13,33% | 86,67% |

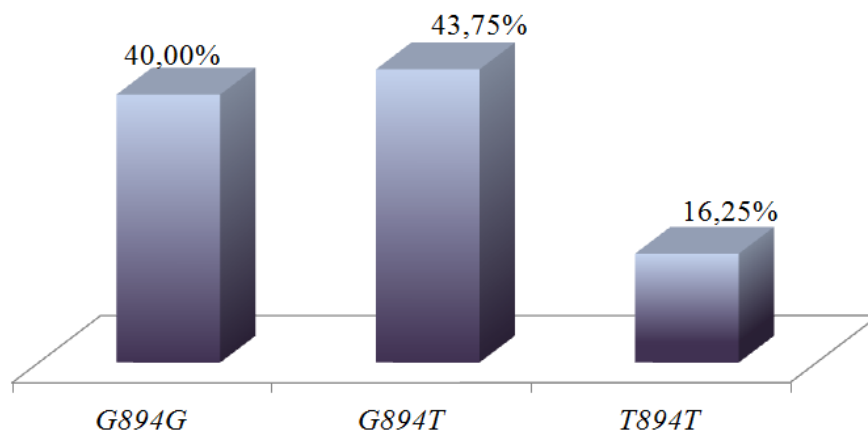


Рис. 2. Распределение частот полиморфных вариантов исследованного гена.

При сравнении данных I и II группы было установлено, что вредная привычка – табакокурение достоверно чаще встречалась у обследо-

мых II группы ($p=0,004$). Аналогичные результаты были получены при сравнении данных групп II и III ($p=0,046$). Таким образом, вредная при-

вычка – табакокурение наиболее часто встречалась у лиц с диагностированным ГП.

Анализ частоты полиморфных вариантов гена *eNOS* в общей группе (n=80) представлен на рис. 2.

Как следует из полученных результатов, распределение полиморфных вариантов достоверно не отличалось от результатов, полученных при популяционных исследованиях среди представителей украинской популяции и представителей белой расы (проект 1000 геномов). Проведенная оценка влияния полиморфных вариантов гена *eNOS* на риск развития заболеваний тканей пародонта (ХКГ, ГП) позволила выявить достоверные отличия при сравнении с данными группы лиц с интактным пародонтом (табл. 2).

Таблица 2

Распределение частот полиморфных вариантов по гену *eNOS* у больных с заболеваниями тканей пародонта и в группе лиц с интактным пародонтом

| Полиморфный вариант | Результаты статистического анализа | | | |
|---------------------|------------------------------------|------|------------|-------|
| | χ^2 | OR | 95% CI | p |
| <i>G894G</i> | 4,52 | 0,29 | 0,10-0,82 | 0,033 |
| <i>G894T</i> | 0,75 | 1,81 | 0,64-5,12 | 0,387 |
| <i>T894T</i> | 1,74 | 5,11 | 0,62-41,95 | 0,188 |
| <i>894G</i> | 5,80 | 0,35 | 0,15-0,79 | 0,016 |
| <i>894T</i> | | 2,89 | 1,27-6,57 | |

Превалирование в группе лиц с интактным пародонтом генотипа *G894G* ($\chi^2=4,52$, $p=0,033$, $OR=0,29$ 95%CI (0,10-0,82)) приводило к снижению риска развития вышеуказанных заболеваний пародонта в 3,42 раза. Среди молодых людей общей группы была достоверно чаще выявлена аллель *894T* ($\chi^2=5,80$, $p=0,016$, $OR=2,89$ 95%CI (1,27-6,57)), которая повышала риск развития заболеваний тканей пародонта почти в 3 раза.

При анализе данных, полученных у пациентов отдельно по группам: больных с генерализованным пародонитом (ГП), хроническим катаральным гингивитом (ХКГ) и группы лиц с интактным пародонтом были выявлены достоверные различия в частотах исследуемых полиморфных вариантов. Установлено, что в группе лиц с интактным пародонтом достоверно преобладал полиморфный вариант *G894G* ($\chi^2 = 6,52$, $p=0,011$, $OR=0,20$ 95%CI (0,06-0,63)), тогда как у больных с генерализованным пародонитом достоверно чаще встречался полиморфный вариант *T894T* ($\chi^2 = 4,41$, $p = 0,036$, $OR = 9,60$ 95% CI (1,15-80,22)).

По частоте распределения генотипа *G894T* статистической разницы между группами обнаружено не было ($\chi^2=0,21$, $p=0,644$, $OR=1,52$ 95%CI (0,50-4,65)). В группе больных с генерализованным пародонитом была выявлена достоверно повышенная частота аллеля *894T* ($\chi^2=10,39$, $p=0,001$, $OR=4,31$ 95 %CI (1,81-10,27)), тогда как в группе лиц с интактным пародонтом была достоверно повышена частота аллеля *894G*, что возможно связано с его протективным эффектом в развитии генерализованного пародонтита ($OR=0,23$ 95%CI (0,10-0,55)).

При проведении сравнительного анализа данных, полученных в I и III группах статистической разницы обнаружено не было: *G894G* ($\chi^2=0,60$, $p=0,438$, $OR = 0,51$ 95% CI (0,15-1,73)), *G894T* ($\chi^2 = 1,19$, $p = 0,274$, $OR = 2,40$ 95 % CI (0,70-8,26)) и *T894T* ($\chi^2 = 0,00$, $p = 0,981$).

В результате проведенного корреляционного анализа гена *eNOS* с наличием в разных группах (I-III) обследованных вредной привычки – табакокурение, была установлена статистически значимая связь ($r=0,699$; $p<0,0001$) во II группе, тогда как в I и III группах статистически значимой связи не было ($r=-0,0289$; $p=0,8985$; $r=0,0939$; $p=0,6855$, соответственно).

Выводы. 1. Показано, что риск развития генерализованного пародонтита в молодом возрасте (18-25 лет) возрастает почти в 10 раз при наличии полиморфного варианта *T894T* ($\chi^2= 4,41$, $p= 0,036$, $OR = 9,60$ 95%CI (1,15-80,22)), что указывает на его прогностическое значение для заболеваний тканей пародонта.

2. Установлено, что полиморфный вариант *G894G* достоверно преобладал в группе лиц с интактным пародонтом ($\chi^2=6,52$, $p=0,011$, $OR=0,20$ 95%CI (0,06-0,63)), что указывает на наличие у него протективного эффекта в отношении развития генерализованного пародонтита.

3. В группе больных с генерализованным пародонитом, обнаружена сильная корреляционная связь между табакокурением и полиморфным вариантом *T894T* ($r=0,699$; $p<0,0001$), что свидетельствует об увеличении риска развития этого заболевания при наличии этой вредной привычки.

4. Полученные данные о полиморфизме генов позволяют своевременно выявить группы риска развития воспалительно-дистрофических изменений в тканях пародонта.

Список литературы

1. Борисенко А. В. Состояние стоматологического статуса у лиц молодого возраста в зависимости от наличия заболеваний пародонта / А. В. Борисенко, И. А. Воловик // Современная стоматология. – 2016. – № 1. – С. 28-34.

2. **Арутюнов С. Д.** Генетические факторы предрасположенности к пародонтиту / С. Д. Арутюнов, А. Н. Петрин, Л. В. Акуленко, С. А. Боринская // *Стоматолог.* – М., – 2009. – № 4. – С. 32-37.
3. Аллельный профиль цитокинов у мужчин с гингивитом и здоровым пародонтом / В. Н. Царёв, Е. Н. Николаева, А. Н. Петрин [и др.] // *Стоматолог.* — М., – № 1. – 2011. – С. 56-61.
4. **Laine M. L.** Gene polymorphisms in chronic periodontitis / M. L. Laine, B. G. Loos, W. Crielaard // *International journal of dentistry.* – 2010. – P. 1-22.
5. The association of interleukin-4 haplotypes with chronic periodontitis in a Czech population / L. I. Holla, A. Fassman, P. Augustin [et al.] // *Journal of Periodontology.* – 2008. – Vol. 79, № 10. – P. 1927-1933.
6. A common variant in exon 7 of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene / A. D. Hingorani, H. Jia, P. A. Stevens [et al.] // *Clin. Sci.* – 1995. – Vol. 88. – P. 21.
7. **Фіщук Л. Є.** Поліморфні варіанти гена ендотеліальної NO-синтази у жінок, хворих на рак молочної залози / Л. Є. Фіщук, Н. Г. Горовенко // *Одеський медичний журнал.* – 2013. – № 3 (137). – С. 53-57.
8. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene / P. A. Marsden, H. H. Heng, S. W. Scherer [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 17478-17488.
9. **Casas J. P.** Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic disease. Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J. P. Casas, L. E. Bautista, S. E. Humphries, A. D. Hingorani // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1359-1365.
10. Relevance of the T-786C and Glu298Asp variants in the endothelial nitric oxide synthase gene for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man / C. K. Naber, O. Oldenburg, U. Frey [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 106 (Suppl. L). – P. 1042 (Abstract).
11. **Жадько Д. Д.** Поліморфізм гена ендотеліальної синтази монооксида азота часть 1. Поліморфний варіант G894T (Glu298Asp, rs1799983) / Д. Д. Жадько, В. В. Зинчук // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2017. – № 1. – С. 5-12.
12. Association of G894T polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene with the risk of ischemic stroke: A meta-analysis / M. Wang [et al.] // *Biomed Rep.* – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 144-150.
13. **Марков Х. М.** Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х. М. Марков // *Кардиология.* – 2005. № 12(5). – С. 62-72.
14. Nitric oxide synthase in healthy and inflamed human dental pulp [Electronic resource] / F. Di Nardo Di Maio, Z. Lohinai, C. D'Arcangelo [etc.] // *Journal of Dental Research.* – 2004. – Vol. 83, Issue 4 – Mode of access : <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/154405910408300408>. – Access date : 01.04.2004.
15. **Белоклицкая Г. Ф.** Современный взгляд на классификации болезней пародонта / Г. Ф. Белоклицкая // *Современная стоматология.* – 2007. – № 3. – С. 59–64.
4. **Laine M.L., Loos B. G., Crielaard W.** Gene polymorphisms in chronic periodontitis. *International journal of dentistry.* 2010;1-22.
5. **Holla L. I., Fassman A., Augustin P., Halabala T., Znojil V., Vanek J.** The association of interleukin-4 haplotypes with chronic periodontitis in a Czech population. *Journal of Periodontology.* 2008;10(79):1927-1933.
6. **Hingorani A. D. Jia H., Stevens P. A. et al.** A common variant in exon 7 of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene. *Clin. Sci.* 1995; 88:21.
7. **Fishchuk L. E., Gorovenko N. G.** Polymorphic variants of the endothelial NO-synthase gene in women with breast cancer. *Odeskiy medichniy zhurnal.* 2013;3 (137):53-57.
8. **Marsden P. A., Heng H. H., Scherer S. W. et al.** Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J. Biol. Chem.* 1993; 268:17478-17488.
9. **Casas J. P., Bautista L. E., Humphries S. E., Hingorani A. D.** Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic disease. Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation.* 2004;109:1359-1365.
10. **Naber C. K., Oldenburg O., Frey U. et al.** Relevance of the T-786C and Glu298Asp variants in the endothelial nitric oxide synthase gene for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man. *Circulation.* 2003;106:1042.
11. **Zhadko D. D., Zinchuk V. V.** Polymorphism of the gene for endothelial synthase of nitrogen monoxide Part 1. Polymorphic variant G894T (Glu298Asp, rs1799983). *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2017;1:5-12.
12. **Wang M. [et al.].** Association of G894T polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene with the risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013;1(1): 144-150.
13. **Markov Kh. M.** Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction. *Kardiologiya.* 2005;12: 62-72.
14. **Di Nardo Di Maio F., Lohinai Z., D'Arcangelo C. etc** Nitric oxide synthase in healthy and inflamed human dental pulp [Electronic resource]. *Journal of Dental Research.* 2004. Vol 83, Issue 4. Mode of access : <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/154405910408300408>. – Access date : 01.04.2004.
15. **Beloklitskaya G. F.** Modern view on the classification of periodontal diseases. *Sovremennaya stomatologiya.* 2007;3:59–64.

Поступила 19.02.18

REFERENCES

1. **Borisenko A. V., Volovik I. A.** The state of the dental status in young people, depending on the presence of periodontal disease. *Sovremennaya stomatologiya.* 2016. № 1. S. 28-34.
2. **Arutyunov S. D., Petrin A. N., Akulenko L. V., Borinskaya S. A.** Genetic factors of predisposing to periodontitis. *Stomatolog.* M., 2009.;4:32-37.
3. **Tsarev V. N., Nikolaeva Ye. N., Petrin A. N., Rebrikov D. V., Rubanovich A. V.** Allelic profile of cytokines in men with gingivitis and healthy periodontium. *Stomatolog.* 2011;1:56-61.