СТОМАТОЛОГІЯ ДИТЯЧОГО ВІКУ

УДК 616-07+616-08-039.71:616.31-053.2+616.7
DOI https://doi.org/10.35220/2523-420X/2026.3.13

Д.О. Сухомейло,
доктор філософії, асистент кафедри загальної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65000,
sukhomeylod@gmail.com
https://orcid.org/0009-0002-9281-7060

О.Е. Рейзвіх,
доктор медичних наук, професор,
завідувач науково-координаційного та патентно-інформаційного відділу, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026,
olgareyzvikh@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-7433-9240

С.А. Шнайдер,
доктор медичних наук, професор,
Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026
https://orcid.org/0000-0001-8857-5826

М.Т. Христова,
кандидат медичних наук,
завуч кафедри загальної стоматології,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65000,
milyucya3007@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-8956-3720

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА МАРКЕРІВ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ COL1A1 І MMP9 У ДІТЕЙ, НА ТЛІ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D ТА ЗАХВОРЮВАНЬ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Система сполучної тканини, що включає різні за функцією та будовою тканини (хрящова та кісткова тканина, власне сполучна тканина, гладка мускулатура, жирова тканина) бере активну участь у регуляторній діяльності трофічних та метаболічних процесів. Основу сполучної тканини організму складають колагени і забезпечують її міцність і еластичність. Є дані про високу поширеність зубощелепних аномалій, карієсу зубів, захворювань пародонту, скронево-нижньощелепного суглоба при дисплазії сполучної тканини. ***Мета даного дослідження.*** *Оцінка впливу поліморфних варіантів генів MMP9 A8202G, COL1A1 1546 SP1,G>T на розвиток вітамін-D-дефіцитного стану та остеопорозу, що супроводжує більшість захворювань опорно-рухового апарату у дітей.* ***Матеріали і методи дослідження.*** *Вплив поліморфних варіантів генів COL1A1 1546 SP1,G>T, MMP9 A8202G оцінювали в групі пацієнтів з дефіцитом вітамину D (n=10), остеопорозом (n=10) та контрольній групі (n=10). Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex. Алельні варіанти гена MMP9 A8202G (rs11697325) оцінювали методом алель специфічної ПЛР. Частоту поліморфізму гена COL1A1,1 546 (6252) SP1,G>T оцінювали методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу та аналізом кривих плавлення.* ***Результати досліджень та їх обговорення.*** *В досліджуваній групі 60 % дітей з остеопорозом мали мутантний алель G, який є фактором ризику захворювань твердих тканин зуба і предиктором розвитку остеопорозу. У дітей з лабораторно підтвердженим дефіцитом або нестачею вітаміну D в сироватці крові нормальний генотип AA гену MMP9 зустрічався у 40 % дітей. В досліджуваних групах по ОП та дефіциту вітаміну D 60 % дітей мали алель G, який є фактором ризику захворювання пародонту. В контрольній групі дітей частота мутантного алеля G склала 65 %. За критерієм χ^2 сила зв'язку між фактором ризику та захворюваністю є відносно сильною, як по гомозиготі AA, так і по мутантній гетерозиготі AG та сильною по мутантній гомозиготі GG. Поліморфізм A8202G гену MMP9 призводить до підвищеного розщеплення білків міжклітинної матриксу і, як наслідок, відбувається деструкція тканин підтримуючого апарату зуба. При дослідженні 1546 SP1,G>T поліморфізму гену COL1A1 встановлено, що серед обстежених дітей контрольної групи та дітей з дефіцитом вітаміну D переважали гомозиготи GG. У 20 % дітей-гомозигот TT з остеопорозом за критерієм χ^2 середня сила зв'язку. Мутації даного гена можуть впливати на структурно-функціональні характеристики найпоширенішого протеїну кісткового матриксу та сприяти розвитку остеопорозу.* ***Висновки.*** *При дослідженні функціональнозначущих поліморфізмів генів MMP9 A8202G, COL1A1 1546 SP1,G>T, що входять в генну мережу метаболізму сполучної тканини у дітей встановлено: наявність алеля G гена MMP9 A8202G у 40 % дітей з дефіцитом вітаміну D, 35 % дітей з ОП та алеля T гена COL1A1 у 20 % та 40 % досліджуваних дітей відповідно, призводять до схильності цих дітей до каріозного ураження твердих тканин зубів та захворювань пародонту.*

Ключові слова: *генетичний поліморфізм, COL1A1 546 SP1,G>T, MMP9 A8202G, діти, сполучна тканина, карієс, пародонтит, рання діагностика.*

Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

© Д.О. Сухомейло, О.Е. Рейзвіх, С.А. Шнайдер, М.Т. Христова, 2026

D.O. Sukhomeylo,
Doctor PhD, Assistant at the Department of General Dentistry,
Odessa National Medical University,
2 Valikhovsky Lane, Odessa, Ukraine, postal code 65000,
sukhomeylod@gmail.com
https://orcid.org/0009-0002-9281-7060

O.E. Reyzvikh,
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Scientific Coordination and Patent Information Department,
State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine",
11 Rishelievska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
olgareyzvikh@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-7433-9240

S.A. Shnaider,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Director,
State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine",
11 Rishelievska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
instomodessa@i.ua Sciences of Ukraine",
https://orcid.org/0000-0001-8857-5826

M.T. Khrystova,
Candidate of Medical Sciences,
Head Teacher of the Department of General Dentistry,
Odessa National Medical University,
2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, postal code 65000,
milyucya3007@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-8956-3720

MOLECULAR-GENETIC EVALUATION OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM MARKERS COL1A1 AND MMP9 IN CHILDREN WITH VITAMIN D DEFICIENCY AND DISEASES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM

The connective tissue system, which includes tissues of various functions and structures (cartilage and bone tissue, connective tissue itself, smooth muscles, adipose tissue), takes an active part in the regulatory activity of trophic and metabolic processes. The basis of connective tissue of the body is made up of collagens and provide its strength and elasticity. There is evidence of a high prevalence of dental anomalies, dental caries, periodontal diseases, temporomandibular joint with connective tissue dysplasia. ***The purpose of this study.*** *Evaluation of the effect of polymorphic variants of the MMP9 a8202g, COL1A1 1546 SP1,G>T genes on the development of vitamin-D deficiency and osteoporosis, which accompanies most diseases of the musculoskeletal system in children.* ***Materials and methods of research.*** *The effect of polymorphic variants of the Col1a1 1546 SP1,G>T, MMP9 a8202g genes was evaluated in the group of patients with vitamin D deficiency (n=10), osteoporosis (n=10) and the control group (n=10). DNA isolation from buccal epithelial cells was performed using a modified Chelex method. Allelic variants of the MMP9 a8202g gene (rs11697325) were evaluated by allele-specific PCR. The frequency of polymorphism of the COL1A1,1 546 (6252) SP1,G>T gene was evaluated by PCR with real-time detection of results and analysis of melting curves.* ***Research results and their discussion.*** *In the Study Group, 60% of children with osteoporosis had the mutant G allele, which is a risk factor for tooth hard tissue diseases and a predictor of osteoporosis. In children with laboratory-confirmed serum vitamin D deficiency or deficiency, the normal AA genotype of the MMP9 gene was found in 40% of children. In the study groups for OP and vitamin D deficiency, 60% of children had the G allele, which is a risk factor for periodontal disease. In the control group of children, the frequency of the mutant G allele was 65 %. According to the χ2 criterion, the strength of the association between risk factor and morbidity is relatively strong, both for the AA homozygote and the AG mutant heterozygote, and strong for the GG mutant homozygote. Polymorphism of the A8202G MMP9 gene leads to increased cleavage of intercellular matrix proteins and, as a result, destruction of the tissues of the supporting tooth apparatus occurs. In a study of 1546 SP1,g>t polymorphisms of the COL1A1 gene, it was found that GG homozygotes prevailed among the examined children of the control group and children with vitamin D deficiency. In 20% of children-TT homozygotes with osteoporosis according to the criterion χ2, the average binding strength. Mutations in this gene can affect the structural and functional characteristics of the most common bone matrix protein and contribute to the development of osteoporosis.* ***Conclusions.*** *When studying functionally significant polymorphisms of the MMP9 a8202g, COL1A1 1546 SP1,G>T genes included in the connective tissue metabolism gene network in children, it was found that the presence of the G allele of the MMP9 a8202g gene in 40% of children with vitamin D deficiency, 35% of children with OP, and the T allele of the COL1A1 gene in 20% and 40% of the studied children, respectively, lead to a predisposition of these children to carious damage to hard dental tissues and periodontal diseases.*

Key words: *genetic polymorphism of genes COL1A1 546 SP1,G>T, MMP9 A8202G, children, connective tissue, caries, periodontitis, early diagnosis.*

Пошук та розробка сучасних неінвазивних методів ранньої діагностики стоматологічної патології має науково-практичну значущість для персоніфікованого підходу до прогнозування перебігу захворювання та обґрунтування вибору тактики лікування. Морфологічна незрілість, висока напруженість анаболічних процесів, функціональна неспроможність нейрогуморальної, ендокринної та імунологічних захисних систем у поєднанні з порушенням рівноваги між процесами синтезу та деградації компонентів екстра-

целюлярного матриксу у дітей із захворюваннями опорно-рухового апарату значно підвищує ризик розвитку стоматологічних захворювань. Профілактика будь-яких захворювань, в тому числі стоматологічних, на сучасному етапі повинна проводитися в першу чергу з урахуванням генетичних складових та стану загальносоматичного здоров'я дитини [1, 2].

Ріст та розвиток кісткової тканини зростаючого організму визначаються взаємодією хондроцитів, що утворюють хрящ, остеобластів, що синтезують та відкладають кістковий матрикс, та остеокластів, відповідальних за резорбцію кісткової речовини [3, 4]. Під час резорбції кісткової тканини, опосередкованої остеокластами, білкові фактори діють як сигнальні молекули для ініціації відновлення кісток остеобластами. Остеобласти, у свою чергу, можуть впливати на функцію остеокластів через експресію розчинних або мембранно-пов'язаних регуляторів, якими є специфічні білкові молекули, матриксні металопротеїнази (ММР), фактори росту, цитокіни та хемокіни [5, 6]. Очевидно, що нормальне ремоделювання кісток залежить від певного балансу між функціями утворення та резорбції. На ризик розвитку остеопорозу впливає низка факторів, серед яких генетичний відноситься до найзначніших. До 90 % випадків остеопорозу генетично детерміновано [7].

ММР – сімейство позаклітинних структурно та функціонально подібних Zn- та Ca-залежних ендопептидаз, здатних модифікувати всі відомі компоненти позаклітинного матриксу (ПКМ). Основна біологічна функція ММР полягає у здатності гідролізувати основні компоненти ПКМ. ММР-9 (колагеназа-4, желатиназ-В) була виявлена в нейтрофілах, хондроцитах, макрофагах, фібробластах, одонтобластах.

Низкою авторів було показано, що прозапальні цитокіни стимулюють надмірну продукцію ММР-9, що сприяє посиленню проникності, порушенню структури зуба та виникненню карієсу. ММР-9 є основною желатиназою при пародонтиті в слині, ясенній рідині, зубній бляшці, коли виявляють її активні форми, тоді як у нормі – тільки про-ММР-9 [8, 9].

Система сполучної тканини, що включає різні за функцією та будовою тканини (хрящова та кісткова тканина, власне сполучна тканина, гладка мускулатура, жирова тканина) бере активну участь у регуляторній діяльності трофічних та метаболічних процесів. Основу сполучної тканини організму складають колагени і забезпечують її міцність і еластичність. Роботи останніх років вказують на можливий взаємозв'язок поліморфізму колагену з розвитком захворювань сполучної тканини, таких як остеопороз. Є дані про високу поширеність зубощелепних аномалій, карієсу зубів, захворювань пародонту, скронево-нижньощелепного суглоба при дисплазії сполучної тканини [10, 11, 12]. Одним із генів-кандидатів остеопорозу є ген COL1A1, який кодує 1-альфа ланцюг колагену 1-го типу, що входить до складу кісток, сухожиль, зв'язок, шкіри та інших видів сполучної тканини. Колаген синтезують і секретують в міжклітинне середовище багато клітин, але в кількісному відношенні головними продуцентами колагену є клітини фібробластного ряду сполучної тканини [13].

Мета даного дослідження. Оцінка впливу поліморфних варіантів генів MMP9 A8202G, COL1A1 1546 SP1,G>T на розвиток вітамін-D-дефіцитного стану та остеопорозу, що супроводжує більшість захворювань опорно-рухового апарату у дітей.

Матеріали і методи дослідження. Для розробки ефективних схем лікувально-профілактичних заходів було важливо провести молекулярно-генетичні дослідження. Для цього оцінювався вплив поліморфних варіантів генів COL1A1 1546 SP1,G>T, MMP9 A8202G в групі пацієнтів з дефіцитом вітамину D (n=10), остеопорозом (n=10) та контрольній групі (n=10).

Під час дослідження вивчали генетичний поліморфізм генів COL1A1 546 SP1,G>T, MMP9 A8202G в групах пацієнтів зі стоматологічною патологією на тлі дефіциту вітаміну D, остеопорозу на фоні захворювань опорно-рухового апарату та контрольної групи з метою персоніфікованого характеру профілактичних та лікувальних стоматологічних заходів. Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки геномної ДНК 30 дітей зі стоматологічною патологією на тлі аліментарного дефіциту вітаміну D, остеопорозу на фоні захворювань опорно-рухового апарату та контрольної групи. Усі пацієнти проходили комплексне обстеження основного захворювання та стоматологічного статусу за єдиною схемою. Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex [14]. В епендорф до аплікатора зі шкрібом епітеліальних клітин додавали 200 мкл 5 % розчину Chelex 100 в стерильній дистильованій воді. Інкубували при 56 °С 30 хвилин з постійним помішуванням на термошейкері. Потім інкубацію проводили при 96 °С протягом 8 хвилин, періодично

потрушуючи. Після інкубації центрифугували на центрифузі Microspin 12при 12000 g 3 хвилини. Концентрацію та чистоту препарату ДНК визначали на спектрофотометрі (NanoGenius), відбираючи аліквоту 2 мкл безпосередньо з пробірки з розчином ДНК. Для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) відбирали 5 мкл супернатанта. Алельні варіанти гена MMP9 A8202G (rs11697325) оцінювали методом алель специфічної ПЛР. Ампліфікацію досліджуваної ділянки гена проводили паралельно у двох епендорфах для нормального та мутантного варіанту гена в 20 мкл буферного розчину та 100 нм кожного олігонуклеотидного праймеру 100-150нг ДНК. Як негативний контрольний зразок вносили розріджувач в об'ємі 5 мкл в обидва типи реакційної суміші. Умови ампліфікації: попередня денатурація 94 °С, 15 хв; 35 циклів (94 °С, 15 сек; 64 °С, 15 сек; 72 °С, 20 сек) [15].

Частоту поліморфізму гена COL1A1,1 546 (6252) SP1,G>T оцінювали методом ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу та аналізом кривих плавлення. Для ПЛР-діагностики використовували детектуючий ампліфікатор ДТлайт4S1.

Результати досліджень та їх обговорення. У **таблиці** 1 наведені результати дослідження функціональнозначущих поліморфізмів генів MMP9 A8202G, COL1A1 1546 SP1,G>T, що входять в генну мережу метаболізму сполучної тканини у дітей.

В досліджуваній групі 60 % дітей з остеопорозом (ОП) мали мутантний алель G, який є фактором ризику захворювань твердих тканин зуба і предиктором розвитку остеопорозу.

Встановлено, що серед обстежених дітей з ОП по поліморфізму A8202G гену MMP9 переважали гетерозиготи AG. Частота даного генотипу серед дітей з ОП становила 50 %. 10 % дітей з ОП були мутантними гомозиготами по алелю G. Генотип AA був виявлений у 40 % досліджуваних дітей. Частота алеля A в промоторній ділянці – 8202 гену MMP9 склала 65 %, алеля G – 35 %.

У нашому дослідженні у дітей з лабораторно підтвердженим дефіцитом або нестачею вітаміну D в сироватці крові нормальний генотип AA гену MMP9 зустрічався у 40 % дітей (табл. 1). Гетерозиготний (AG) та мутантний гомозиготний (GG) поліморфізм гена MMP9 було виявлено загалом у 60 % дітей. Мутантний алель G представлений як в гетерозиготній, так і гомозиготній формі у 40 % дітей. В досліджуваних групах по ОП та дефіциту вітаміну D 60 % дітей мали алель G, який є фактором ризику захворювання пародонту. В контрольній групі дітей частота мутантного алеля G склала 65 %. За критерієм χ^2 сила зв'язку між фактором ризику та захворюваністю є відносно сильною ($p < 0,001$) як по гомозиготі AA, так і по мутантній гетерозиготі AG та сильною ($p < 0,001$) по мутантній гомозиготі GG. Поліморфізм A8202G гену MMP9 призводить до підвищеного розщеплення білків міжклітинної матриксу і, як наслідок, відбувається деструкція тканин підтримуючого апарату зуба.

При дослідженні 1546 SP1,G>T поліморфізму гену COL1A1 встановлено, що серед обстежених дітей контрольної групи та дітей з дефіцитом вітаміну D переважали гомозиготи GG. Частота даного генотипу серед дітей становила 60 %, відповідно в обох групах. Генотип GT був виявлений у 40 % досліджуваних дітей всіх груп. Частота мутантного алеля T склала 40 % у дітей з ОП та 20 % – у дітей з дефіцитом вітаміну D та контрольної групи.

Встановлено, що діти з генотипом GG та гетерозиготи GT мали несуттєвий рівень ризику розвитку патологічних змін у кістковій тканині та розвитку D-дефіцитного стану ($p > 0,05$). Фактором ризику для розвитку остеопорозу є генотип TT. У 20 % дітей-гомозігот TT з остеопорозом за критерієм χ^2 середня сила зв'язку ($p < 0,001$). Мутації даного гена можуть впливати на структурно-функціональні характеристики найпоширенішого протеїну кісткового матриксу та сприяти розвитку остеопорозу.

Висновки. При дослідженні функціональнозначущих поліморфізмів генів MMP9 A8202G, COL1A1 1546 SP1,G>T, що входять в генну мережу метаболізму сполучної тканини у дітей встановлено: наявність алеля G гена MMP9 A8202G у 40 % дітей з дефіцитом вітаміну D, 35 % дітей з остеопорозом та алеля T гена COL1A1 у 20 % та 40 % досліджуваних дітей відповідно, призводять до схильності цих дітей до каріозного ураження твердих тканин зубів та захворювань пародонту.

Конфлікт інтересів. Автор є головним редактором журналу

Для забезпечення незалежності редакційного процесу рукопис розглядався уповноваженим редактором, який не перебував у підпорядкуванні автора та не мав конфлікту інтересів. Автор не брав участі у відборі рецензентів, процесі рецензування та прийнятті рішення щодо публікації статті. Рукопис пройшов стандартну процедуру подвійного сліпого рецензування.

Джерела фінансування. Стаття опублікована без фінансової підтримки.

Таблиця 1

Розподіл та порівняння частот генотипів та алелей поліморфізмів генів COL1A1 1546 SP1,G>T, MMP9 A8202G в групі пацієнтів з дефіцитом вітаміну D (n = 10), остеопорозом (n = 10) та контрольній групі (n = 10)

Поліморфізм	Генотип, алель	Дефіцит вітаміну D, частота, %	Остеопороз, частота	Контроль, частота	Порівняння частота	Відношення шансів (95 % ДІ) 3<>5	χ^2 р-значення* 3<>5	Відношення шансів (95 % ДІ) 4<>5	χ^2 р-значення* 4<>5
COL1A1 1546 SP1,G>T	GG	6(60)	4(40)	6(60)	GA <> GG	1,000 (0.167-5.985)	0,208 0.649 p>0,05 не суттєва	1,500 (0.230-9.796)	0,003 0,958 p>0,05 не суттєва
	GT	4(40)	4(40)	4(40)	GT+TT <>GG *ДМ*	1,000 (0.167-5.985)	0,021 0,887 p>0,05 не суттєва	2,250 (0,376-13,466)	0,200 0,655 p>0,05
	TT	-	2(20)	-	TT<>GG+ GT *РМ*	1,000 (0,062-16,211)	0,505 0,478 p>0,05 не суттєва	25,000 (3,284-190,315)	17,430 <0,001 середня
	Алель G	16(80)	12(60)	16(80)	G <> T	1,000 (0,212-4,709)	0,156 0,693 p>0,05 не суттєва	2,667 (0,648-10,972)	1,071 0,301 p>0,05 середня
	Алель T	4(20)	8(40)	4(20)	–				
MMP9 A8202G	AA	4(40)	4(40)	-	AG<> AA	0,014 (0,002-0,108)	42,479 <0,001 відносно сильна	0,018 (0,002-0,134)	36,494 <0,001 відносно сильна
	AG	4(40)	5(50)	7(70)	AG+GG <> AA *ДМ*	0,021 (0,003-0,161)	44,722 <0,001 відносно сильна	0,021 (0,003-0,161)	44,722 <0,001 відносно сильна
	GG	2(20)	1(10)	3(30)	GG<> AA+AG *РМ*	0,592 (0,309-1,133)	127,118 <0,001 сильна	0,263 (0,120-0,574)	11,281 <0,001 сильна
	Алель A	12(60)	13(65)	7(35)	A<> G	0,359 (0,100-1,294)	1,604 0,206 середня	0,290 (0,079-1,063)	2,500 0,114 середня
	Алель G	8(40)	7(35)	13(65)	–				

Примітка. – критерії оцінки сили зв'язку між фактором ризику та результатом: Коефіцієнт сполученості Пірсона (С) – сильна, середня, несуттєва, слабка.*

Література:

1. Кіцера Н., Ковальчук Л., Рожко М. Генетична патологія і її стоматологічні прояви : навчальний посібник для стоматологів, сімейних лікарів, генетиків. Івано-Франківськ – Львів, 2021. 240 с.

2. Літинська О.В., Мельничук Г.М., Ковальчук Л.Є. Перспективи вивчення генетичних і епігенетичних чинників у виникненні та розвитку карієсу зубів. *Клінічна стоматологія*. 2016. № 3. С. 10-14. DOI: 10.11603/2311-9624.2016.3.6838.

3. Franceschi R.T., Ge C. Control of the Osteoblast Lineage by Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling. *Curr Mol Biol Rep*. 2017. № 3(2). P. 122-132. doi: 10.1007/s40610-017-0059-5.

4. Movilla N., Borau C., Valero C., García-Aznar J.M. Degradation of extracellular matrix regulates osteoblast

migration: A microfluidic-based study. *Bone*. 2018. № 107. P. 10-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.10.025.

5. Paiva K.B.S., Granjeiro J.M. Matrix Metalloproteinases in Bone resorption, remodeling, and repair. *Prog Mol biol Transl sci.* 2017. № 148. P. 203-303. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.05.001.

6. Sucur A., Jajic Z., Artukovic M., Matijasevic M.I., Anic B., Flegar D., Markotic A., Kelava T., Ivcevic S., Kovacic N., Katavic V., Grcevic D. Chemokine signals are crucial for enhanced homing and differentiation of circulating osteoclast progenitor cells. *Arthritis Res Ther.* 2017. № 19(1). P. 142. doi: 10.1186/s13075-017-1337-6.

7. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014. № 452(2). P. 287-93. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.

8. de Almeida L.G.N., Thode H., Eslambolchi Y., Chopra S., Young D., Gill S., Devel L., Dufour A. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2022. № 74(3). P. 712-768. doi: 10.1124/pharmrev.121.000349.

9. Leone A., Uzzo M.L., Rappa F., Hajj Hussein I.A., Gerbino A., Spatola G.F., Jurjus A. Immunohistochemical expression of apoptotic factors, cytokeratins, and metalloproteinase-9 in periapical and epithelialized gingival lesions. *Folia Histochem Cytobiol*. 2012. № 50(4). P. 497-503. doi: 10.5603/20320.

10. Sokolova I.I., Yaroshenko O.H., Herman S.I., Tomilina T.V., Skydan K.V., Skydan M.I. Features of dental status and metabolism in children with early childhood caries against the background of connective tissue dysplasia. *Wiad Lek*. 2021. № 74(10). P. 2503-2509.

11. Vammi S., Bukyya J.L., Ck A.A., Tejasvi M.L.A, Pokala A., Hp C., Talwade P., Neela P.K., Shyamilee T.K., Oshin M., Pantala V. Genetic Disorders of Bone or Osteodystrophies of Jaws-A Review. *Glob Med Genet*. 2021. № 8(2). P. 41-50. doi: 10.1055/s-0041-1724105.

12. Боднарук Н.І., Смоляр Н.І., Чухрай Н.Л., Машкаринец О.О., Ган І.В. Взаємозв'язок захворюваності на карієс тимчасових зубів із патологією опорно-рухового апарату в дітей дошкільного віку з урахуванням біохімічних маркерів метаболізму сполучної тканини. *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27, № 2. С. 138-145. doi: 10.26641/2307-0404.2022.2.260290.

13. Козирєв А.В. Роль генів AMPD1, CNB та COL1A1 у схильності до занять академічним веслуванням. *Проблеми фізичного виховання і спорту.* 2011. № 4. С. 77-79.

14. Walsh P.S., Metzger D.A., Higushi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques*. 2013. № 54(3). P. 134-9.

15. Khoswanto C. Role of matrix metalloproteinases in bone regeneration: Narrative review. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2023. № 13(5). P. 539-543. doi: 10.1016/j.jobcr.2023.06.002.

References:

1. Kitsera, N., Kovalchuk, L., Rozhko, M. (2021). Henetychna patolohiia i yii stomatolohichni proiavy : navchalnyi posibnyk dlia stomatolohiv, simeinykh likariv, henetykiv [Genetic pathology and its dental manifestations : a textbook for dentists, family doctors, geneticists]. Ivano-Frankivsk-Lviv. [in Ukrainian].

2. Litynska, O.V., Melnychuk, H.M., Kovalchuk, L.Ye. (2016). Perspektyvy vyvchennia henetychnykh i epihenetychnykh chynnykiv u vynyknenni ta rozvytku kariiesu zubiv [Prospects for studying genetic and epigenetic factors in the occurrence and development of dental caries]. *Klinichna stomatolohiia – Clinical Dentistry,* 3, 10-14. DOI: 10.11603/2311-9624.2016.3.6838. [in Ukrainian].

3. Franceschi,R.T., G,e C. (2017). Control of the Osteoblast Lineage by Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling. *Curr Mol Biol Rep,* 3(2), 122-132. doi: 10.1007/s40610-017-0059-5.

4. Movilla, N., Borau, C., Valero, C., García-Aznar, J.M. (2018). Degradation of extracellular matrix regulates osteoblast migration: A microfluidic-based study. *Bone*, 107, 10-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.10.025.

5. Paiva, K.B.S., Granjeiro, J.M. (2017). Matrix Metalloproteinases in Bone resorption, remodeling, and repair. *Prog Mol biol Transl sci,* 148, 203-303. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.05.001.

6. Sucur, A., Jajic, Z., Artukovic, M., Matijasevic, M.I., Anic, B., Flegar, D., Markotic, A., Kelava, T., Ivcevic, S., Kovacic, N., Katavi,c V., Grcevic, D. (2017). Chemokine signals are crucial for enhanced homing and differentiation of circulating osteoclast progenitor cells. *Arthritis Res Ther,* 19(1), 142. doi: 10.1186/s13075-017-1337-6.

7. Urano, T., Inoue, S. (2014). Genetics of osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun,* 452(2), 287-93. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141.

8. de Almeida, L.G.N., Thode, H., Eslambolchi, Y., Chopra, S., Young, D., Gill, S., Devel, L., Dufour, A. (2022). Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. *Pharmacol Rev*, 74(3), 712-768. doi: 10.1124/pharmrev.121.000349.

9. Leone, A., Uzzo, M.L., Rappa, F., Hajj Hussein, I.A., Gerbino, A., Spatola, G.F., Jurjus, A. (2012). Immunohistochemical expression of apoptotic factors, cytokeratins, and metalloproteinase-9 in periapical and epithelialized gingival lesions. *Folia Histochem Cytobiol*, 50(4), 497-503. doi: 10.5603/20320.

10. Sokolova, I.I., Yaroshenko, O.H., Herman, S.I., Tomilina, T.V., Skydan, K.V., Skydan, M.I. (2021). Features of dental status and metabolism in children with early childhood caries against the background of connective tissue dysplasia. *Wiad Lek*, 74(10), 2503-2509.

11. Vammi, S., Bukyya, J.L., Ck, A.A., Tejasvi, M.L.A, Pokala, A., Hp, C., Talwade, P., Neela, P.K., Shyamilee, T.K., Oshin, M., Pantala, V. (2021). Genetic Disorders of Bone or Osteodystrophies of Jaws-A

Review. *Glob Med Genet*, 8(2), 41-50. doi: 10.1055/s-0041-1724105.

12. Bodnaruk, N.I., Smoliar, N.I., Chukhrai, N.L., Mashkarynets, O.O., Han, I.V. (2022). Vzaiemozviazok zakhvoriuvanosti na kariies tymchasovykh zubiv iz patolohiieiu oporno-rukhovoho aparatu v ditei doshkilnoho viku z urakhuvanniam biokhimichnykh markeriv metabolizmu spoluchnoi tkanyny [Correlation of the incidence of caries of temporary teeth with the pathology of the musculoskeletal system in preschool children, taking into account biochemical markers of connective tissue metabolism]. *Medychni perspektyvy – Medical perspectives* 27, 2, 138-145. doi: 10.26641/2307-0404.2022.2.260290. [in Ukrainian].

13. Kozyriev, A.V. (2011). Rol heniv AMPD1, CNB ta COL1A1 u skhylnosti do zaniat akademichnym vesluvanniam [The role of the AMPD1, CNB, and COL1A1 genes in propensity to engage in rowing]. *Problemy fizychnoho vykhovannia i sportu – Problems of physical education and sports,* 4, 77-79. [in Ukrainian].

14. Walsh, P.S., Metzger, D.A., Higushi, R. (2013). Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques,* 54(3), 134-9.

15. Khoswanto, C. (2023). Role of matrix metalloproteinases in bone regeneration: Narrative review. *J Oral Biol Craniofac Res,* 13(5), 539-543. doi: 10.1016/j.jobcr.2023.06.002.

Дата першого надходження рукопису до видання: 19.08.2026
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 16.09.2026
Дата публікації: 11.11.2026