

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К КАРИЕСУ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЦНС

## GENETIC FEATURES OF THE PREDISPOSITION TO DENTAL CARIES IN CHILDREN WITH CONGENITAL MALFORMATIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

*O. Gulenko  
I. Udina*

### Annotation

The paper presents peculiarities of caries development in children with defects of central nervous system, including children with defects of psycho-neurological development. The stages of dental formation in ontogenesis are considered. The role of children hygiene with psycho-neurological defects in caries development is mentioned. Genetic markers mediating development of caries in the group of children are described.

**Keywords:** caries, defects of development of central nervous system, defects of psycho-neurological development, ontogenesis, hygiene, saliva biochemical characteristics, caries genetic markers.

*Гуленко Ольга Владимировна*

*К.мед.н., доцент, ГБОУ ВПО  
"Кубанский медицинский университет"  
Минздрава России*

*Удина Ирина Геннадьевна*

*Д.биол.н., доцент, ФАНО ФГБУН  
Институт общей генетики  
им. Н.И.Вавилова РАН*

### Аннотация

В статье рассмотрены особенности развития кариеса у детей с дефектами ЦНС, включая детей с дефектами ПНР (психоневрологического развития). Рассмотрены этапы формирования зубов в онтогенезе. Отмечена роль гигиены детей с ПНР в развитии кариеса. Описаны генетические маркеры, влияющие на формирование кариеса у данной группы детей.

### Ключевые слова:

Кариес, дефекты развития ЦНС, дефекты ПНР, онтогенез, гигиена, биохимические характеристики слюны, генетические маркеры кариеса.

В структуре детской заболеваемости и смертности врожденные пороки развития занимают первое место и являются наиболее чувствительным барометром оценки состояния здоровья популяции [4]. Значительная часть ВПР ЦНС выявляются в периоде новорожденности и раннем детском возрасте [11]. По данным центрального НИИ организации и информатизации МЗ РФ (ФГБУ "ЦНИИОИЗ") в рамках мониторинга здоровья населения России за 2013 год удельный вес детей по Российской Федерации с диагнозом "психические расстройства и расстройства поведения" впервые установленным составил 3,2 %, с болезнями нервной системы 9,5%; по ЮФО, соответственно, 2,8% и 10,5%; по Краснодарскому краю 3,4% и 9,2% от общего числа детского населения. Однако, по мнению Сопруновой И.В. (2012), истинная частота пороков развития ЦНС остается неуточненной в связи с различными сроками клинической манифестации, трудностями диагностики ВПР и различными подходами к их регистрации.

Установление возможных генетических причин формирования пороков развития центральной нервной сис-

темы (ЦНС) предпринимаются многими исследователями [24, 25, 26, 27, 29, 30]. По данным ряда авторов наиболее существенный вклад в этиологию дефектов нервной трубки (ДНТ) вносят генетические и экологические факторы [20, 27, 29]. Попытки установления генетических факторов риска дефектов нервной трубки были предприняты Wang J. с соавторами (2011). Им удалось определить связь между возникновением дефектов нервной трубки и I/D полиморфизмом (45-bp) в 3'-UTR гена UCP2, который кодирует разобщающий белок 2 и является членом семейства митохондриальных белков-переносчиков анионов. Частоты аллелей I и генотипов I/D и I/I были выше в группе пациентов с ДНТ, чем в контрольной группе исследования. По данным Минайчевой Л.И. с соавт., (2009), полиморфизм UCP2 является потенциальным фактором риска развития дефектов нервной трубки.

Доступные литературные источники указывают, что стоматологическая заболеваемость данной категории детей выше, чем соматически здоровых, что, возможно, обусловлено комплексом факторов, действующих на разных стадиях развития организма ребенка. [9, 3, 1].

Жизненный потенциал организма – это генетическая программа онтогенеза, обеспечиваемая непрерывным взаимодействием материнского и отцовского генных комплексов в составе генотипа при постоянном участии факторов окружающей среды. Эта программа интегрирует и контролирует адекватное воздействию факторов среды развитие профиля и спектра молекулярно-генетических, биохимических и биофизических реакций в каждой клетке и организме в целом, обеспечивая формирование всех его признаков и гомеостаза в соответствии с возрастной изменчивостью. В соответствии с биогенетическим законом Геккеля-Мюллера, индивидуальное развитие (онтогенез) – есть краткое повторение филогенеза (эволюционного развития), что подтверждается очередностью процессов прорезывания и смены зубов в онтогенезе. Таким образом, отклонения от нормальных сроков и порядка прорезывания зубов в анамнезе пациента с высокой вероятностью могут свидетельствовать о нарушении нормального развития – дизонтогенезе. Причины его могут быть, разумеется, самые разные, в том числе, патогенное действие средовых факторов, моногенные и хромосомные синдромы [7,20].

Во внутриутробном периоде развития выделены критические периоды перестройки, смысл которых заключается в оценке чувствительности организма к повреждающему действию факторов среды. По современным представлениям, для зародыша характерен I критический период (6–9-й дни беременности) – период бластогенеза. В этот период зародыш реагирует на действие факторов среды по принципу "все или ничего", т.е. он либо гибнет, либо продолжает развиваться. Для эмбриона характерен II критический период (3–6 неделя беременности). Развившиеся в этом периоде нарушения называются эмбриопатиями: очаговые и диффузные нарушения формирования органов. Для эмбриопатий характерен высокий удельный вес моногенных (МБ) и хромосомных болезней (ХБ). Критический период эмбриогенеза совпадает с периодом наиболее интенсивной дифференцировки клеток и тканей, в том числе, параллельным формированием нервной трубки и полости рта [7, 20].

При МБ и ХБ, а также в случае врождённых пороков развития (ВПР), в поражение вовлекается не менее двух-трех систем организма, что объясняется плейотропным действием мутантного гена (в случае МБ), генным или хромосомным дисбалансом (в случае ХБ и множественных ВПР). Задержка физического и психомоторного (психического) развития, олигофрения и выраженная неврологическая симптоматика характерны для большинства МБ и ХБ [7].

Органогенезы, заключающиеся в образовании отдельных органов, составляют основное содержание эмбрионального периода. Необходимой предпосылкой перехода к органогенезам является формирование зародышевых листков, которые, контактируя и взаимодействуя, обеспечивают взаимоотношения между различными клеточными группами. По современным представлениям в образовании зуба, эпителия ротовой полости, нервной трубки, нервного гребня участвует в основном наружный зародышевый листок – эктодерма. Известно, что формирование зубных зачатков осуществляется на основе взаимодействия орального эпителия и клеток эктомезенхимы нейрального гребня. За счет ротовой эктодермы развивается эмаль и кутикула эмали. Эктодерма головного отдела нервного гребешка идет на построение дентина, пульпы, цемента и периодонта [7, 20].

Ряд авторов придерживаются мнения, что стоматологические нарушения можно рассматривать как прямое следствие перинатальной патологии нервной системы [5, 11, 15]. Наибольшая интенсивность кариеса характерна для детей с тяжелыми формами ДЦП [11, 5]. По мнению Елизаровой В.М. с соавторами [2012] активность кариозного процесса у детей с ДЦП обусловлена сочетанием нарушений гистоорганогенеза и минерализации зубов. Елизарова В.М. и Баширова Н.В. (2012) рекомендуют включать в группу риска развития основных стоматологических заболеваний детей, в анамнезе которых отмечаются пре-, интра- и постнатальные факторы развития патологии ЦНС, с момента их рождения.

Также, высокий уровень стоматологической заболеваемости у детей с ПНР (психоневрологическими расстройствами) может быть связан с трудностью восприятия, недоразвитием познавательной сферы, нарушением поведенческих реакций и, как следствие, неполноценным соблюдением необходимых гигиенических правил детьми с психоневрологическими расстройствами [10]. Работа врача с детьми с ПНР сопряжена, в ряде случаев, с невозможностью проведения стоматологических манипуляций ввиду отсутствия психологического и эмоционального контакта между врачом и пациентами. [5, 10, 13, 12].

В ряде публикаций отмечено, что, даже при хорошем уходе за полостью рта при врожденной психоневрологической патологии, такие заболевания, как кариес зубов и болезни пародонта, чаще распространены среди больных с ПНР [9, 20]. Клинические нарушения развития нервной системы характеризуются аномалией или задержкой развития основных психоневрологических функций – двигательных, перцептивных, речевых, интеллектуальных, коммуникативных, а также эмоционально-волевой сферы. Поэтому, неврологическое лечение детей с ПНР сопряжено с пожизненным применением психотропных препаратов (нейролептиков, антиконвульсантов, антидепрессантов и др.), которые дестабилизируют функции вегетативной нервной системы и вызывают обменные и эндокринные нарушения [5,20]. Сенсорные нарушения (изменения элементарных видов контактной чувствитель-

ности), возникающие как возможное осложнение психотропной терапии приводят к отсутствию жалоб у данного контингента (болевого синдрома), что способствует увеличению интенсивности и распространённости стоматологической патологии [1,2,3,5]. Анализируя причины, влияющие на развитие заболеваний пародонта и состояние слизистой полости рта у пациентов с ПНР, многие авторы не учитывая воздействия лекарственных препаратов, продолжают считать основными этиологическими факторами отсутствие ухода за полостью рта, а не тяжесть и продолжительность основного заболевания [8,9]. Формированию высокого уровня интенсивности кариеса зубов у пациентов с ПНР может способствовать уменьшение объёма саливации, сдвиг pH в кислую сторону, изменение микробного пейзажа ротовой полости [1, 14, 20, 6, 2].

В доступной литературе представлено ограниченное количество исследований клинико-патогенетических механизмов развития кариеса у детей с ПНР [12]. Изучение стоматологического статуса детей с ПНР и данных медико-социальных паспортов позволило Денисовой Е.Г. (2011) выявить управляемые и неуправляемые факторы риска, способствующие развитию кариеса и заболеваний пародонта. К управляемым факторам риска развития кариеса у детей с ПНР автор относит высокую активность кариесогенной микрофлоры, повышенную скорость бляшкообразования, низкую резистентность эмали зубов на фоне низкой реминерализующей способности слюны. К наиболее значимым неуправляемым факторам риска развития кариеса и заболеваний пародонта отнесли особенности соматического статуса ребенка, социально-экономические факторы (например, низкий уровень жизни семей) и генетические факторы [4].

При оценке костной структуры и содержания в крови остеотропных гормонов, в 89% случаев при ДЦП были выявлены структурные нарушения костей, различные формы остеопороза [5]. Ряд отечественных и зарубежных авторов обосновывает роль изменения структуры множества генов, продукты которых оперируют в костном метаболизме, в развитии кариеса [8, 7, 25, 24, 29]. Большинство современных исследований посвящены изучению ассоциации полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) [8, 17, 28], гена остеокальцина [8, 17, 21] с биохимическими маркерами костного ремоделирования и степени деминерализации костной ткани в основном у взрослых пациентов (у детей с ПНР данные исследования не проводились). Недостаточно изучена взаимосвязь полиморфизма гена VDR по сайтам рестрикции Bsm I, Tag I, Apa I, гена остеокальцина по сайту рестрикции Hind III, + 1245GT – полиморфизма гена, кодирующего альфа 1 цепь коллагена типа 1 (COLA1), биохимических маркеров костного метаболизма [8], связь между степенью деминерализации костной ткани и развитием кариеса у детей с ПНР.

Одним из первых, М. Brucker (1944) подчеркивал влияние наследственности на конституцию зуба и его предрасположенность к кариесу. М. Л. Гликман (1977) отмечал популяционное многообразие клинической картины кариеса, четко выраженные индивидуальные количественные характеристики процесса. Автор утверждал, что наследственность влияет как на резистентность зубов к кариесу, так и на их предрасположенность к кариозному процессу, выраженность которого генетически детерминирована. При изучении групп генов, отвечающих за патогенетические механизмы кариозного процесса, Г. Н. Пахомов и соавторами (1979) выдвинули гипотезу о влиянии наследственности на резистентность зубов к нему. После того как изучили распределение признака в семьях, отличающихся "накоплением" случаев "кариесной атаки", была построена математическая модель. Неполная пенетрантность и высокий коэффициент наследуемости дают основание предполагать, что в генетическую систему, детерминирующую резистентность зубов к кариесу, вовлечены более чем один ген. Определенный ген (главный) контролирует возможность развития данного признака, вклад которого минимален по отношению к гену, детерминирующему предрасположенность к кариесу. Резистентность зубов к кариесу определяется не только морфологическими признаками, но и состоянием иммунной системы. А. И. Рыбаков и В. С. Иванов (1980) указывали на наследственную предрасположенность к кариесу, которая может проявляться уже в период закладки и развития органа, а также зависит от состояния иммунной системы организма. А. А. Зубов и Л. Т. Левченко (1981), И. А. Бальчюнене (1985) отмечали, что в известной степени резистентность зубов к кариесу зависит от морфологических, генетически детерминированных признаков зубов (наличие и строение бороздок, ямок, размеры зуба, его дифференцированность). У лиц, резистентных к кариесу, более архаичное строение жевательной поверхности первого верхнего моляра, а у больных с множественным кариесом сильнее выражены эволюционно сравнительно "молодые" вариабельные особенности строения верхних моляров. Известно, что так называемые "тавродонтные" зубы, являющиеся своеобразным атавизмом и иногда встречающиеся у пациентов в разных группах постоянных зубов, кариесом практически никогда не поражаются. Таким образом, по мнению Тактарова В.Г. (2009) влияние наследственности на конституцию зуба и его предрасположенность к кариесу можно считать доказанной.

Для изучения генетических аспектов кариеса зубов широко применялся близнецовый метод: изучали соотносительную роль наследственности и среды в возникновении кариеса зубов при сопоставлении конкордантности (частоты встречаемости признака) в близнецовых парах у одно- и разнояйцовых близнецов. Анализ распределения признака резистентности зубов к кариесу при исследовании близнецовых пар также подтвердил

гипотезу о мультифакториальной природе кариеса зубов [15]. Интересные данные получены при определении роли генетического фактора в развитии кариеса зубов у моно- и дизиготных близнецов в противомикробной резистентности к *Streptococcus mutans*. При оценке интенсивности процесса и состояния противомикробной активности цельной крови было установлено достоверное влияние противомикробной резистентности на формирование кариеса, а именно: интенсивность кариеса и уровень противомикробной активности крови генетически детерминированы [15]. Точнее, влияние генотипа на развитие кариеса в значительной мере опосредуется через действие на уровень противомикробной резистентности организма. Изучен признак поражения кариесом и классическим клинико-генеалогическим методом. Клинико-генеалогический анализ и результаты близнецового метода показали наследственное влияние на локализацию кариозных поражений постоянных зубов; факторы питания и внешней среды обуславливали интенсивность кариеса [15].

В последнее десятилетие изучение наследственной предрасположенности к кариесу зубов велось и в отношении ассоциации генетических маркеров клеток крови (антигены системы ABO, MN, Льюис, Rh, HLA и некоторые другие) с интенсивностью кариеса. Установлена ассоциация между интенсивностью кариеса зубов и рядом антигенов. Интенсивный кариозный процесс одинаково часто наблюдается у больных с различными группами крови. Предполагают, что агглютинины крови, для которых установлена связь с интенсивностью кариеса зубов, самостоятельного значения в его развитии не имеют, а действуют синергично с другими защитно-приспособительными механизмами гомеостаза [15].

Изучаются генетические аспекты кариеса зубов и при использовании дерматоглифики как одного из генетических маркеров [28]. Оказалось, что некоторые дерматоглифические показатели у мужчин и женщин с различной интенсивностью поражения зубов кариесом имеют неодинаковую выраженность, а в некоторых случаях и разную направленность [15]. В настоящее время еще недостаточно разработаны генетические аспекты дерматоглифики. Дерматоглифический анализ представляет собой хороший вспомогательный метод выявления врожденной, точнее наследственной компоненты заболевания кариесом, но определенные трудности связаны с отсутствием патогномичности в строении кожных узоров, а также с тем, что при различных заболеваниях могут быть однотипные изменения [15, 28].

Несомненно, что резистентность зубов к кариесу во многом зависит от иммунного статуса. Имеются существенные особенности гуморального иммунитета у пациентов группы риска. Наследственная предрасположенность к кариесу, связанная с особенностями врожденного им-

мунитета, может проявляться уже в период закладки и развития органа и также зависит от общего состояния иммунной системы. По данным исследователей, 3–4% населения Европы резистентны к кариесу. Предполагают, что иммунной основой этой резистентности является, с одной стороны, высокий титр сывороточных антител, с другой – Т-лимфоциты пациентов имеют более высокий потенциал пролиферации при стимуляции антигенами *Streptococcus mutans* [15].

Кроме того, при изучении наследственного полиморфизма белков слюны человека, была доказана ведущая роль генетических факторов, при этом предполагается аутомно-доминантное наследование ряда белков слюны [15]. Так, подчеркивается, что размер зубной бляшки зависит от кислотных белков слюны, которые играют определенную роль в повышении сопротивляемости зубов к кариесу. Популяционное и семейное изучение с помощью лабораторного электрофореза белков слюны показало, что выработка многих из них находится под генетическим контролем множественных аллелей [15]. Слюнные железы вырабатывают иммуноглобулины класса А (IgA), продукция которых не отражается на их содержании в сыворотке крови. Колебания уровня IgA и других иммуноглобулинов в слюне человека являются важным фактором, определяющим возможность возникновения и развития патологического процесса в полости рта. Следовательно, резистентность зубов к кариесу также ассоциирована с вариабельностью состава белков ротовой жидкости [15]. У детей при кариесе зубов декомпенсированной формы было обнаружено, что содержание в слюне sIgA уменьшено более чем в 2 раза. Иммуноглобулины смешанной слюны играют определенную роль в развитии кариеса зубов, так как оказывают антибактериальное действие, препятствуя тем самым образованию зубного налета и проникновению антигенов в ткани зубов. Отмечают также зависимость между течением кариозного процесса и состоянием секреторного иммунитета. Острое течение кариеса сопровождается повышением уровня sIgA, при этом уровни IgG и IgM уменьшаются [15].

Отличаются также и многие значения клеточного иммунитета. У лиц с высокой частотой кариеса выявлены изменения средних значений ряда показателей Т- и В-клеточных систем иммунитета как в плазме крови, так и местно в слюне. Иммунный статус (иммунологические клеточные показатели, секреция иммуноглобулинов слюны) у кариес-резистентных и кариес-восприимчивых пациентов четко различается, что дает возможность применять такие исследования для прогнозирования течения кариозного процесса и выбора лечебно-профилактических мероприятий. Взаимосвязь между некоторыми наследственно-обусловленными факторами в слюне человека и индивидуальной восприимчивостью к заболеваниям зубов значительна. Многие специалисты, как стоматологи, так и генетики из разных стран, предлагают

проводить диспансеризацию семей, члены которых имеют высокий уровень поражения кариесом (создание клинического Регистра) [15].

О. Golonzhka et С. Kioussi с соавт. (2009) выявили новый ген, обозначенный как *Stip2*, который контролирует формирование белков отвечающих за поступление информации с молекулы ДНК в структуру мРНК. По мнению американских исследователей, ген *Stip2* участвует в развитии эпителия и нервной системы человека, в регуляции иммунитета, а также контролирует образование амелобластов (клеток, продуцирующих зубную эмаль) и скорость их созревания [19].

Исследователи из Imperial College London, University of Bristol (Великобритания) и университета Oulu (Финляндия) проанализировали генетический код 6000 человек из Финляндии и Великобритании, принимавших участие в двух долгосрочных исследованиях, в ходе которых ученые отслеживали весь жизненный путь участников, начиная с первых дней беременности до периода взросления. В ходе исследования было выявлено пять генов, отвечающих за раннее развитие и формирование зубов у детей. При этом было обнаружено, что активация одного из генов, увеличивает возможность заболевания зубов и их раннего выпадения на 30 %, а другой ген связан с высокой вероятностью (35%) того, что до 30-летнего возраста у человека сформируется ортодонтическая патология. Авторы исследования подчеркивают, что развитие зубов – процесс не изолированный.

Зубы развиваются параллельно и в связке с некоторыми внутренними органами и системами: череп, челюсти, уши, пальцы рук и ног, сердце. Поиск возможностей контроля функций этих генов может помочь в профилактике и лечении заболеваний полости рта [23, 26].

Таким образом, закодированная в геномной индивидуальной программе развития является главной молекулярно-генетической, биохимической и биофизической основой (потенциалом). От содержания и величины этого потенциала зависят онтогенетическое здоровье, качество и продолжительность жизни организма. Онтогенетическое здоровье базируется на геномном и протеомном здоровье, формирующем соматическую, психическую и репродуктивную составляющие, и связано с сохранением баланса обмена веществ в ходе развития, стабилизации, угасания и утраты функций и навыков организма. Нарушения онтогенеза сопровождаются структурными и функциональными отклонениями в развитии организма, следствием которых является изменение стабильности обмена веществ, обусловленное генетическими и негенетическими причинами [24, 25]. Факторы окружающей среды выступают в роли сигналов к развитию нового качественного состояния организма (от нормы до болезни). В критические периоды перестройки функций и навыков организма его возраст объединяет все регуляторные и защитные системы в единое целое, определяет преемственность, взаимосвязь и синхронность, интенсивность и продолжительность их функционирования [20].

Для определения тактики ведения пациента с пороками развития, в том числе нервной системы, и для прогнозирования заболевания важно установить причину, которая привела к развитию патологии. [16, 18, 17, 30]. Изучение связи молекулярно-генетических маркеров генов с формированием кариеса и его осложнений представляется особенно актуальным у детей с ПНР. Обоснование методов современного выявления маркеров кариеса зубов, выяснения механизмов его развития позволит прогнозировать течение заболевания, риск возможной ранней потери зубов и развития зубочелюстных аномалий у детей с ПНР.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бутаева С.А., Митронин А.В. Оценка стоматологического статуса у больных шизофренией // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2012. – №2. – С. 38–41.
2. Гилязева В.В. Современные аспекты донозологической диагностики кариеса зубов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5.
3. Гуленко О.В., Волобуев В.В., Севастьянова И.К. и др. Структурно-функциональный анализ стоматологического статуса у детей с умственной отсталостью // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 6. – С.81–85.
4. Денисова Е.Г., Олейник Е.А. Определение риска развития кариеса у детей с синдромом Дауна // Научные ведомости БелГУ" Серия "Медицина. Фармация". – 2011. – №16(111).–Вып.15/1.–С.69–77.
5. Елизарова В.М., Баширова Н.В. Стоматологическая помощь детям с ограниченными возможностями, детям с ДЦП // Актуальные вопросы стоматологии детского возраста и профилактики стоматологических заболеваний: сб. науч. тр. под ред. проф. Кисельниковой Л.П., доц. Дроботько Л.Н. – М., СПб, 2012.
6. Кисельникова Л.П., Зайцева О.В., Милосердова К.Б., Царев В.Н., Ягодина Е.А. Микробиологический мониторинг состояния биопленки зуба и оценка уровня секреторного иммуноглобулина а при применении адаптированных молочных смесей с пробиотиками среди детей раннего возраста / Л.П. Кисельникова // Стоматология детского возраста и профилактика.– М.: Поли Медиа Пресс, 2013. – Т. XII, № 4 (47), 2013.– С.21–25.
7. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии : учеб. пособие. – 3-е изд., перераб. и доп. – Мутовин Г.Р. 2010. – 832 с. : ил.
8. Кузьмина Д.А., Новикова В.П., Тыртова Л.В. и др. Биохимические и молекулярно-генетические маркеры костного метаболизма у детей с разной интенсивностью кариеса // Стоматология детского возраста и профилактика. – М. : Поли Медиа Пресс, 2010. – Т. IX, № 1 (32). – С. 34–38.

9. Максимовский Ю.М., Мартынова С.А., Алексеев Ф.И. Состояние тканей пародонта у больных с нарушением психики // Dental Forum. – 2009. – № 2. – С. 50–54.
10. Османов С.Э. Некоторые показатели стоматологической заболеваемости у детей с умственной отсталостью // Вестник Тамбовского университета. – Том 15. – выпуск 2. – 2010. – Серия: Естественные и технические науки. – С. 694–697.
11. Сабгайда Т.П., Окунев О.Б. Изменение заболеваемости российских детей, подростков и взрослого населения болезнями основных классов в постсоветский период // Электронный научный журнал "Социальные аспекты здоровья населения". – №1. – 2012 (23).
12. Савичук Н.О., Дзюба С.А., Степаненко Л.В. Оценка стоматологического статуса детей с психоневрологическими расстройствами // Современная стоматология. – №4. – 2011. – С.46–50.
13. Скрипник Ю.В. Кариес временных зубов у детей с задержкой психического развития, имеющих тяжелые нарушения речи// Стоматология детского возраста и профилактика.– М.: Поли Медиа Пресс, 2014. – Т.ХIII, №1.– С.18–21.
14. Скрипкина Г.И., Питаева А.Н. Факторы риска в патогенезе развития кариеса зубов у детей дошкольного возраста // Стоматология детского возраста и профилактика.– М.: Поли Медиа Пресс, 2013. – Т.ХII, № 3 (46). – С. 7–11.
15. Тактаров В.Г. Медицинская и клиническая генетика для стоматологов: учебник для вузов / Под ред. О.О. Янушевича., – 2009. – 400 с.
16. Attali R., Warwar N., Israel A., et al. Mutation of SYNE-1, encoding an essential component of the nuclear lamina, is responsible for autosomal recessive arthrogyposis // Hum. Mol. Genet. – 2009; 18:3462–3469.
17. Bartlett J.D. Dental Enamel Development: Proteinases and Their Enamel Matrix Substrates // ISRN Dent. – 2013. – P.24.
18. Biggs L.C., Mikkola M.L. Early inductive events in ectodermal appendage morphogenesis // Semin. Cell. Dev. Biol. – 2014 Jan–Feb; 25–26:11–21.
19. Cherrier T., Le Douce V., Eilebrecht S., et al. CTIP2 is a negative regulator of P-TEFb // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013 Jul 30; 110(31):12655–12660.
20. Detrait E.R., George T.M., Etchevers H.C. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics // Neurotoxicol. Teratol. 2005; 27:515–524.
21. Gibson C.W., Li Y., Suggs C., et al. Rescue of the murine amelogenin null phenotype with two amelogenin transgenes // Eur .J.Oral.Sci. 2011 Dec;119 Suppl 1:70–4.
22. Golonzhka O., Metzger D., Bornert J.M., et al. CtIP2/Bcl11b controls ameloblast formation during mammalian odontogenesis // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Mar 17, 2009; 106(11): 4278–4283.
23. Hu J.C., Hu Y., Lu Y., et al. Enamelin is critical for ameloblast integrity and enamel ultrastructure formation // PLoS One. 2014.–Vol. 9(3): e89303.
24. John D. Bartlett, a, Yamakosh Y., James P. et al. MMP20 Cleaves E-Cadherin and Influences Ameloblast Development // Cells Tissues Organs. Aug 2011; 194(2–4): 222–226.
25. Katsuragi Y., Anraku J., Nakatomi M., et al. Bcl11b transcription factor plays a role in the maintenance of the ameloblast–progenitors in mouse adult maxillary incisors // Mech Dev. 2013 Sep–Oct; 130 (9–10): 482–92.
26. Pillas D., Hoggart Clive J., Marjo–Riitta Jarvelin et al. Genome–Wide Association Study Reveals Multiple Loci Associated with Primary Tooth Development during Infancy // PLoS Genetics, 2010 Feb 26;6(2):e1000856.
27. Shang Y., Zhao H., Niu B., et al. Correlation of polymorphisms of MTHFRS and RFC–1 genes with neural tube defects in China // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.– 2009; 82:3–7.
28. Sachdeva S. et al. Dermatoglyphic assessment in subjects with different dental arch forms: an appraisal // J. Indian Prosthodont Soc. – 2014. – Vol.14, №3. – P. 281–288.
29. Van G. M.M.H.J. et al. Teratogenic mechanisms of medical drugs. Hum Reprod Update. 2010; 16(4):378–94.
30. Wang J., Liu C., Zhao H., et al. Association Between a 45–bp 3'Untranslated Insertion/Deletion Polymorphism in Exon 8 of UCP2 Gene and Neural Tube Defects in a High–Risk Area of China // Reproductive Sciences. – 2011. – V. 18. № 6. – P. 556–560.

© О.В. Гуленко, И.Г. Удина, (olga.gulenko@mail.ru), Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики».

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ ИНСТИТУТ БИЗНЕС-ОБРАЗОВАНИЯ**

негосударственное образовательное учреждение высшего профессионального образования

*Традиции. Инновации. Успех!*

Реклама

**ИИБО**