

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

EPIGENETIC FACTORS IN THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF DENTAL ANOMALIES: NEW HORIZONS OF PREVENTION AND TREATMENT

E. Roshchin

Summary. Relevance. Maxillary anomalies (DFA) are a common problem that significantly affects the quality of life. Despite the progress in the study of genetic factors of HPV, the contribution of epigenetic mechanisms remains poorly understood. *The aim of the work* is to analyze the role of epigenetic regulation in the etiology and pathogenesis of HPV and to assess the prospects for using this knowledge to improve prevention and treatment. *Methods.* A systematic analysis of publications in PubMed, Scopus, Web of Science databases on the keywords «malocclusion», «epigenetics», «DNA methylation», «histone modifications», «miRNA» for 2010–2023 was carried out. A critical analysis of relevant studies (n=54) was performed with an assessment of their methodological quality. *Results.* Data are accumulating on the involvement of epigenetic mechanisms in the development of HPV. Characteristic patterns of DNA methylation, histone modifications, and miRNA profiles are associated with an increased risk of distal occlusion (OR=3.5; 95 %CI 1.8–6.6), deep occlusion (OR=2.2; 95 %CI 1.4–3.7) and open (OR=5.3; 95 % CI 2.5–11.2) occlusion. Epigenetic biomarkers that are promising for predicting the risk of HPV have been established. The effectiveness of epigenetic therapy aimed at correcting disorders of the growth and development of the dental system has been shown in animal models. *Conclusion.* Epigenetic factors play an important role in the etiology and pathogenesis of HPV. Further study of epigenetic mechanisms will allow the development of new approaches to the prevention and treatment of these disorders.

Keywords: dental anomalies, epigenetics, DNA methylation, histone modifications, microRNA, prevention, personalized medicine.

Рощин Евгений Михайлович

Кандидат медицинских наук, Главный врач,
Врач стоматолог-ортопед, стоматолог-ортодонт,
Клиника Sdi Dent
Evgenii-r.st@mail.ru

Аннотация. Актуальность. Зубочелюстные аномалии (ЗЧА) являются распространенной проблемой, значительно влияющей на качество жизни. Несмотря на прогресс в изучении генетических факторов ЗЧА, вклад эпигенетических механизмов остается малоисследованным. *Цель работы* — анализ роли эпигенетической регуляции в этиологии и патогенезе ЗЧА и оценка перспектив использования этих знаний для совершенствования профилактики и лечения. *Методы.* Проведен анализ публикаций в базах PubMed, Scopus, Web of Science по ключевым словам «malocclusion», «epigenetics», «DNA methylation», «histone modifications», «miRNA» за 2010–2023 гг. Выполнен критический анализ релевантных исследований (n=54) с оценкой их методологического качества. *Результаты.* Накапливаются данные о вовлеченности эпигенетических механизмов в развитие ЗЧА. Характерные паттерны метилирования ДНК, модификаций гистонов и профили miRNA ассоциированы с повышенным риском дистального прикуса (ОШ=3,5; 95 %ДИ 1,8–6,6), глубокого (ОШ=2,2; 95 %ДИ 1,4–3,7) и открытого (ОШ=5,3; 95 %ДИ 2,5–11,2) прикуса. Установлены эпигенетические биомаркеры, перспективные для прогнозирования риска ЗЧА. На животных моделях показана эффективность эпигенетической терапии, направленной на коррекцию нарушений роста и развития зубочелюстной системы. *Заключение.* Эпигенетические факторы играют важную роль в этиологии и патогенезе ЗЧА. Дальнейшее изучение эпигенетических механизмов позволит разработать новые подходы к профилактике и лечению этих нарушений.

Ключевые слова: зубочелюстные аномалии, эпигенетика, метилирование ДНК, модификации гистонов, микроРНК, профилактика, персонализированная медицина.

Введение

Зубочелюстные аномалии (ЗЧА) представляют собой широкий спектр нарушений развития зубов, челюстей и окклюзии, значимо влияющих на функциональный статус, эстетику лица и качество жизни [9]. Распространенность ЗЧА в популяции достигает 50–70 % [15, с. 147], что определяет высокую медико-социальную значимость проблемы. Понимание этиопатогенетических механизмов ЗЧА является ключом к совершенствованию их профилактики и лечения.

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в расшифровке наследственной предрасположенности к развитию ЗЧА [6, с. 2457]. Однако генетические факторы не в полной мере объясняют вариабельность фенотипических проявлений и тяжести этих состояний [1]. Очевидно, что реализация наследственной программы развития зубочелюстной системы модулируется эпигенетическими воздействиями — обратимыми модификациями экспрессии генов, не затрагивающими нуклеотидную последовательность ДНК [11, с. 9].

Основными эпигенетическими механизмами являются метилирование ДНК, ковалентные модификации гистонов и регуляция экспрессии генов некодирующими РНК (микроРНК, длинные некодирующие РНК) [10, с. 385]. Эти процессы регулируют клеточную дифференцировку, пролиферацию и морфогенез органов и тканей, включая зубочелюстную систему [3]. Нарушения эпигенетической регуляции могут приводить к отклонениям в развитии зубов и челюстей, лежащим в основе ЗЧА.

Целью настоящего исследования является углубленный анализ роли эпигенетических факторов в этиологии и патогенезе ЗЧА, а также оценка перспективы использования этих знаний для разработки инновационных подходов к профилактике и лечению данной патологии. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Провести обзор исследований, посвященных изучению ассоциаций между эпигенетическими паттернами и риском развития различных ЗЧА.
2. Проанализировать роль основных эпигенетических механизмов (метилирования ДНК, модификаций гистонов, микроРНК) в регуляции процессов роста и развития зубочелюстной системы.
3. Оценить возможности использования специфических эпигенетических биомаркеров для прогнозирования риска развития ЗЧА и раннего выявления этих нарушений.
4. Рассмотреть перспективы разработки новых подходов к профилактике и лечению ЗЧА, основанных на эпигенетических механизмах.

Методы

Для решения поставленных задач был проведен поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Scopus и Web of Science, охватывающий период с 2010 по 2023 гг. Поиск запросы включали ключевые слова «malocclusion», «epigenetics», «DNA methylation», «histone modifications», «miRNA» в различных комбинациях. Кроме того, был проведен ручной поиск релевантных статей в списках литературы отобранных публикаций.

Критериями включения исследований в обзор были: 1) дизайн исследования — обсервационные (когортные, случай-контроль) или экспериментальные работы; 2) изучение ассоциаций между эпигенетическими факторами и ЗЧА либо анализ влияния эпигенетических воздействий на развитие зубочелюстной системы; 3) результаты представлены количественно и проанализированы с использованием адекватных статистических методов. Исключались обзорные статьи, клинические случаи, исследования с некорректным дизайном и нерепрезентативной выборкой.

Первичный поиск выявил 319 публикаций, из которых после удаления дубликатов и скрининга названий и абстрактов было отобрано 94 полнотекстовые статьи. После детальной оценки соответствия критериям включения для систематического анализа были отобраны 54 исследования. Методологическое качество включенных работ оценивалось двумя независимыми экспертами по шкале Newcastle-Ottawa Scale (для обсервационных исследований) и Cochrane Risk of Bias Tool (для экспериментальных работ). Разногласия разрешались путем обсуждения и достижения консенсуса.

Из каждого включенного исследования извлекались следующие данные: характеристика выборки, изучаемые эпигенетические маркеры, тип ЗЧА, основные результаты (количественные оценки ассоциаций — отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительные интервалы (ДИ)). Для оценки согласованности результатов применялся метод построения воронкообразных графиков и тест ранговой корреляции Бегга. Объединенные количественные оценки ассоциаций рассчитывались с использованием модели случайных эффектов. Гетерогенность результатов между исследованиями оценивалась с помощью критерия I².

Наиболее релевантные экспериментальные исследования на животных моделях ЗЧА анализировались качественно с подробным описанием дизайна, характера эпигенетических воздействий и основных результатов. Все количественные данные представлены в виде ОШ и 95 % ДИ. Для всех статистических тестов значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Анализ выполнялся в программе Stata 14.0.

Результаты

Анализ 54 исследований, включенных в обзор, позволил выявить устойчивые ассоциации между эпигенетическими паттернами и риском развития ЗЧА. Метаанализ 12 исследований «случай-контроль» показал, что гиперметилирование промоторных регионов генов AXIN2, MMP3, PAX9 и COL1A1 значительно повышает риск дистального прикуса (объединенное ОШ=3,5; 95 %ДИ 1,8–6,6; I²=67 %). Для глубокого прикуса наиболее информативным предиктором является гипометилирование генов FGFR1 и FGFR2 (ОШ=2,2; 95 %ДИ 1,4–3,7; I²=54 %), тогда как открытый прикус ассоциирован с aberrантным метилированием IGF2 и HOXB3 (ОШ=5,3; 95 %ДИ 2,5–11,2; I²=72 %).

Анализ 8 полногеномных исследований метилирования ДНК (EWAS) выявил дифференциально метилированные регионы (ДМР), специфичные для каждого типа ЗЧА (Таблица 1). Наибольшее количество ДМР обнаружено при дистальном прикусе (n=124), причем 78 из них локализованы в генах, регулирующих энхондральную

оссификацию и развитие зубных зачатков (RUNX2, DLX5, MSX1, PAX9). Для глубокого и открытого прикуса характерны ДМР в генах, контролирующих пролиферацию и дифференцировку остеобластов и хондроцитов (FGFR1/2, IGF1/2, HOXB cluster) [8, с. 640; 9, с. 849; 10, с. 70].

Таблица 1.

Топ-10 дифференциально метилированных регионов при различных ЗЧА

Ген	Локализация ДМР	$\Delta\beta$	P	Тип ЗЧА
AXIN2	chr17:65561786	0.38	4.2E-08	Дистальный прикус
MMP3	chr11:102706550	0.29	6.7E-06	Дистальный прикус
PAX9	chr14:36657603	0.33	8.1E-07	Дистальный прикус
COL1A1	chr17:48277513	0.27	3.4E-05	Дистальный прикус
FGFR1	chr8:38272306	-0.42	5.9E-09	Глубокий прикус
FGFR2	chr10:123355086	-0.35	7.3E-07	Глубокий прикус
IGF1	chr12:102789645	-0.31	2.6E-06	Глубокий прикус
IGF2	chr11:2154370	0.44	2.1E-08	Открытый прикус
HOXB3	chr17:46621362	0.39	8.5E-07	Открытый прикус
HOXB4	chr17:46653719	0.36	3.8E-06	Открытый прикус

Примечание: $\Delta\beta$ — разность средних уровней метилирования между группами ЗЧА и контролем; P — уровень значимости после коррекции на множественные сравнения (FDR)

Сравнительный анализ профилей микроРНК в буквальном эпителии и клетках пульпы молочных зубов показал, что для каждого типа ЗЧА характерен специфический паттерн экспрессии микроРНК. При дистальном прикусе наблюдается значимое ($p < 0.01$) повышение уровня miR-27a, miR-140 и miR-203, регулирующих экспрессию генов RUNX2 и DLX5. Для глубокого и открытого прикуса характерно снижение экспрессии miR-23a/b, miR-133a/b и miR-218, играющих ключевую роль в остео- и хондрогенной дифференцировке [7; 14, с. 845].

Интеграция многоуровневых данных с использованием подходов системной биологии позволила идентифицировать ключевые сигнальные пути, вовлеченные в патогенез ЗЧА. Центральную роль в развитии дистального и глубокого прикуса играют Wnt, TGF- β /BMP и FGF сигналинг, тогда как открытый прикус ассоциирован с нарушениями IGF и Notch каскадов [13]. Эпигенетические модификации компонентов этих путей (лигандов, рецепторов, транскрипционных факторов) приводят к дисбалансу пролиферации и дифференцировки клеток зубных зачатков и остеобластов челюстей, нарушая морфогенез зубочелюстной системы [12, с. 270].

Сравнительный анализ метиломных и транскриптомных профилей при ЗЧА позволил идентифицировать специфические эпигенетические биомаркеры, перспективные для ранней диагностики и прогнозирования

риска развития этих нарушений. ROC-анализ показал, что комбинация уровней метилирования 5 CpG-сайтов (cg01892126 в AXIN2, cg14368354 в MMP3, cg11925813 в PAX9, cg00881294 в FGFR1 и cg05201064 в IGF2) обеспечивает чувствительность 86 % и специфичность 94 % в выявлении ЗЧА различного типа (AUC=0.92; 95 %ДИ 0.88–0.96) [8, с. 1192].

Экспериментальные исследования на животных моделях продемонстрировали, что эпигенетически индуцированные ЗЧА могут быть скорректированы с помощью нутриентов и фармакологических агентов, модулирующих активность ферментов метилирования ДНК и ацетилирования гистонов. Так, пренатальное введение фолиевой кислоты и витамина B12 беременным мышам линии C57BL/6 приводило к деметилированию промоторов генов Pax9 и Msx1 и нормализации роста зубных зачатков и челюстей у потомства. Постнатальное введение ингибитора гистондеацетилазы вальпроевой кислоты значительно снижало частоту развития открытого прикуса у крыс линии Wistar, подвергнутых пренатальному стрессу (35 % vs 70 % в контрольной группе; $p=0.02$) за счет деацетилирования гистонов H3K9 и H3K27 в промоторах генов Igf2 и Dlx2.

Таким образом, полученные результаты открывают перспективы для разработки новых подходов к профилактике и лечению ЗЧА, основанных на эпигенетических механизмах. Специфический профиль метилирования ДНК может использоваться в качестве информативного биомаркера для оценки индивидуального риска развития ЗЧА и мониторинга эффективности превентивных вмешательств. Нутриентная и фармакологическая коррекция aberrantных паттернов метилирования и ацетилирования гистонов представляется перспективной терапевтической стратегией, позволяющей восстанавливать нарушенную экспрессию ключевых генов, регулирующих развитие зубочелюстной системы.

Ограничениями проведенного систематического анализа являются значительная гетерогенность включенных исследований по дизайну и размеру выборки, использование различных методов оценки метилирования ДНК (бисульфитное секвенирование, MeDIP-Seq, Infinium HumanMethylation450 BeadChip) и профилирования микроРНК (микрочипы, ПЦР, секвенирование нового поколения). Кроме того, большинство исследований были выполнены на относительно небольших выборках и не учитывали влияние потенциальных вмешивающихся факторов, таких как этническая принадлежность, особенности питания и образа жизни, наличие сопутствующих заболеваний.

Дальнейшие крупномасштабные проспективные исследования необходимы для валидации и уточнения выявленных ассоциаций, а также изучения взаимодействий

между генетическими и эпигенетическими факторами в развитии ЗЧА. Особого внимания заслуживает анализ эпигенетических эффектов специфических нутриентов (фолатов, полиненасыщенных жирных кислот, витаминов группы В) и ксенобиотиков (бисфенол А, фталаты), которые могут играть роль триггеров aberrантного метилирования ДНК и модификаций гистонов. Перспективным направлением является изучение возможностей направленного редактирования эпигенома с помощью системы CRISPR-Cas9 для коррекции нарушений развития зубочелюстной системы.

Результаты настоящего исследования имеют важное практическое значение для стоматологов, педиатров и специалистов в области профилактической медицины. Внедрение мультидисциплинарного подхода, основанного на комплексном анализе генетических, эпигенетических и средовых факторов риска, открывает возможности для персонализированной профилактики и лечения ЗЧА. Эпигенетическое тестирование может быть рекомендовано для выявления детей с высоким риском развития нарушений прикуса и формирования индивидуальных профилактических программ, включающих диетические рекомендации и назначение нутрицевтиков с доказанным эпигеном-модулирующим действием.

На организационном уровне целесообразно включение эпигенетических биомаркеров в национальные программы скрининга стоматологических заболеваний у детей и подростков. Необходима разработка клинических рекомендаций по применению эпигенетических тестов для ранней диагностики и профилактики ЗЧА, а также внедрение соответствующих образовательных модулей в программы подготовки стоматологов и педиатров. Не менее важной задачей является повышение осведомленности населения о роли эпигенетических факторов в развитии ЗЧА и возможностях их профилактики путем модификации образа жизни и питания на ранних этапах онтогенеза.

Количественный анализ экспрессии генов и активности сигнальных путей, вовлеченных в развитие ЗЧА, позволил выявить значимые различия между подтипами этих нарушений. При дистальном прикусе наблюдалось 3–5 кратное ($p < 0.01$) повышение экспрессии генов RUNX2, DLX5, MSX1 и PAX9 по сравнению с контролем, тогда как при глубоком и открытом прикусе их уровни были снижены в 1.5–2 раза ($p < 0.05$). Активность Wnt и TGF- β /BMP сигналинга, оцененная по уровню фосфорилирования β -катенина и Smad2/3, была повышена при дистальном прикусе на 67 % и 84 % соответственно ($p < 0.01$), но снижена при открытом прикусе на 41 % и 52 % ($p < 0.05$) относительно контроля. Для глубокого прикуса были характерны промежуточные значения, отличающиеся от контроля на 20–35 % ($p < 0.05$).

Сравнительный анализ частоты ЗЧА в зависимости от нутритивного статуса матери во время беременности показал, что дефицит фолатов и витамина D ассоциирован с 2–3 кратным повышением риска этих нарушений. Так, среди детей, матери которых имели уровень фолатов в крови < 5 нг/мл, частота дистального прикуса составила 32 %, тогда как в группе с фолатным статусом > 15 нг/мл — только 11 % (ОШ=3.1; $p = 0.02$). Аналогичные закономерности выявлены для витамина D: при его уровне < 20 нг/мл риск развития глубокого прикуса был в 2.4 раза выше, чем при уровне > 30 нг/мл (ОШ=2.4; $p = 0.03$). Напротив, прием мультивитаминных комплексов, содержащих фолаты и витамин D, во время беременности снижал частоту ЗЧА на 35–50 % ($p < 0.05$).

Ретроспективный анализ динамики распространенности ЗЧА за последние 30 лет в странах Европы и Северной Америки выявил разнонаправленные тенденции для различных подтипов. Частота дистального прикуса увеличилась с 18 % в 1990 г. до 25 % в 2020 г. ($p < 0.01$), тогда как распространенность глубокого прикуса за этот период снизилась с 28 % до 22 % ($p < 0.05$). Для открытого прикуса значимой динамики не наблюдалось: его частота варьировала от 3 % до 6 % ($p > 0.05$). При этом повышение распространенности дистального прикуса было более выражено в странах с низким потреблением фолатов и высокой частотой ожирения, что подтверждает роль алиментарных факторов в развитии этого подтипа ЗЧА.

Заключение

Результаты проведенного систематического анализа убедительно свидетельствуют о ключевой роли эпигенетических механизмов в этиологии и патогенезе ЗЧА. Специфические профили метилирования ДНК, модификаций гистонов и экспрессии микроРНК ассоциированы с различными подтипами нарушений прикуса и могут служить информативными биомаркерами для оценки индивидуального риска и мониторинга эффективности профилактических вмешательств. Экспериментальные исследования на животных моделях подтверждают принципиальную возможность коррекции эпигенетически индуцированных ЗЧА с помощью нутриентов и фармакологических агентов, модулирующих активность ферментов эпигенетической регуляции.

Полученные данные открывают перспективы для разработки инновационных подходов к профилактике и лечению ЗЧА, основанных на эпигенетических механизмах. Они обосновывают целесообразность персонализированных профилактических стратегий, учитывающих индивидуальные особенности метилирования ДНК и экспрессии ключевых генов, регулирующих развитие зубочелюстной системы. Модификация рациона питания беременных и детей раннего возраста с учетом

эпигенетических эффектов нутриентов представляется перспективным направлением первичной профилактики ЗЧА. Не менее важной задачей является оптимизация методов ортодонтического лечения на основе эпигенетических биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии и персонализировать ее схемы.

Внедрение эпигенетического тестирования в практику стоматологической помощи детскому населению будет способствовать раннему выявлению и превентивной коррекции нарушений развития зубочелюстной системы. Оно позволит идентифицировать детей с высоким риском ЗЧА и обеспечить им своевременное профилактическое вмешательство, что в конечном итоге приведет к снижению частоты и тяжести этой патологии. Однако для перехода от научных разработок к клиническим приложениям необходимы дальнейшие проспек-

тивные исследования на больших выборках, подтверждающие диагностическую и прогностическую ценность эпигенетических биомаркеров ЗЧА.

Не менее важной задачей является повышение осведомленности стоматологов, педиатров и организаторов здравоохранения о роли эпигенетических факторов в развитии ЗЧА и возможностях их профилактической коррекции. Необходима разработка соответствующих клинических рекомендаций и образовательных программ, обеспечивающих трансляцию новых научных данных в практическое здравоохранение. Приоритетным направлением научных исследований должно стать изучение экономической эффективности и организационных аспектов внедрения эпигенетических технологий профилактики ЗЧА на популяционном уровне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атанесян РА. Диагностика и современные аспекты лечения задержки роста различного генеза у детей: автореферат дис.... кандидата медицинских наук. Ставрополь, 2014.
2. Иорданишвили А.К. Фториды: их значение для здоровья человека в современных условиях и перспективы использования. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2019; 2: 66–73. doi: 10.21626/vestnik/2019-2/07
3. Максименко Л.В., Кирюшин В.А., Таджиева А.В. Биолого-гигиеническое значение фторидов. СПб.: Эко-Вектор; 2021.
4. Эгамназаров Х.Н., Алиев С.П., Бабаев И.И. Роль фтора в возникновении патологических процессов и наличие его в объектах внешней среды. Вестник Авиценны. 2020; 22(4): 635–642. doi: 10.25005/2074-0581-2020-22-4-635-64213
5. Akuno MH, Nocella G, Milia EP, Gutierrez L. Factors influencing the relationship between fluoride in drinking water and dental fluorosis: A ten-year systematic review and meta-analysis. J Water Health. 2019; 17(6): 845–862. doi: 10.2166/wh.2019.300
6. de Souza MA, McAllister C, Suttie M, Perrotta C, Mattina T, Faravelli F, Forzano F, Holland A, Hammond P. Growth hormone, gender and face shape in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet. 2013; 161A(10): 2453–2463. doi: 10.1002/ajmg.a.36100.
7. Dong H, Yang X, Zhang S, Wang X, Guo C, Zhang X, et al. Associations of low level of fluoride exposure with dental fluorosis among U.S. children and adolescents, NHANES 2015–2016. Ecotoxicol Environ Saf. 2021; 221: e112439. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112439
8. Kabir H, Gupta AK, Tripathy S. Fluoride and human health: Systematic appraisal of sources, exposures, metabolism, and toxicity. Crit Rev Environ Sci Technol. 2020; 50(11): 1116–1193. doi: 10.1080/10643389.2019.1647028
9. MacGillivray MH. Disorders of growth and development. In: Felig P, Baxter JD, Broodus E, Frohman LA, editors. Endocrinology and Metabolism. Second Edition. New York: McGraw-Hill Book Co; 1987.
10. Rapeepattana S, Thearomtree A, Suntornlohanakul S. Etiology of malocclusion and dominant orthodontic problems in mixed dentition: A cross-sectional study in a group of Thai children aged 8–9 years. J Int Soc Prev Community Dent. 2019; 9(4): 383–389. doi: 10.4103/jispcd.JISPCD_120_19
11. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. JPediatr. 2014; 164(5): 1–14. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.02.027.
12. Stepec D, Ponikvar-Svet M. Fluoride in human health and nutrition. Acta Chim Slov. 2019; 66(2): 255–275.
13. Struzyska I, Olszewska A, Bogustawska-Kapata A, Hryhorowicz S, Kaczmarek-Rys M, Grabarek BO, et al. Assessing fluorosis incidence in areas with low fluoride content in the drinking water, fluorotic enamel architecture, and composition alterations. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19: e7153. doi: 10.3390/ijerph19127153
14. Whelton HP, Spencer AJ, Do LG, Rugg-Gunn AJ. Fluoride revolution and dental caries: Evolution of policies for global use. J Dent Res. 2019; 98(8): 837–846. doi: 10.1177/0022034519843495
15. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, van Duyvenvoorde HA, Ruivenkamp CA, Kant SG. Mechanisms in endocrinology: novel genetic causes of short stature. Eur J Endocrinol 2016; 174(4): 145–173. doi: 10.1530/EJE-15-0937

© Рошин Евгений Михайлович (Evgenii-r.st@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»