

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНІВ FTO, PON1, I-1B, LCT У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА НА ТЛІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА

Одеський національний медичний університет

Summary. Schneider S. A., Velichko V. I., Tsushko I. A. **POLYMORPHISM OF GENES FTO, PON1, I-1B, LCT IN PATIENTS WITH PERIODONTAL DISEASES WITH OVERWEIGHT.** - *Odessa National Medical University, e-mail: informbib@edu. ua.com.*

The analysis of gene polymorphism screening PON1, FTO, I1-In and LCT in 20 children aged 15-18 y.o. with chronic catarrhal gingivitis against the background of excessive body weight has been fulfilled. Based on mathematical modelling presented in the form of building a decision tree with the definition of the significance of variables model using as data the genetic status of a child it has been revealed gene's FTO and I1-In, LCT polymorphism is important in forecasting the percentage increase of body fat and emergence of inflammation both, in the body as a whole and locally, in tissues. Therefore, the algorithm of complex treatment of children with chronic catarrhal gingivitis at the background of overweight should be individualized and taken into account not only the severity of inflammation, but also features the genetic profile of the patients.

Key words: chronic catarrhal gingivitis, excessive body weight, children, gene polymorphism.

Реферат. Шнайдер С. А., Величко В. И., Цушко И. А. **ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ FTO, PON1, I-1B, LCT У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТКАНЕЙ ПАРАДОНТА НА ФОНИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА.** В работе представлены результаты анализа скрининга полиморфизма генов PON1, FTO, I1-B и LCT у 20 детей с хроническим катаральным гингивитом (ХКГ) на фоне избыточной массы тела. Возраст обследованных - 15-18 лет. На основе математического моделирования, представленного в виде построения дерева решений с определением значимости сменных моделей и использованием в качестве данных генетического статуса ребенка установлено, что полиморфизм генов FTO и I1-B, LCT играет важную роль в модели прогнозирования повышения процента жира в организме и возникновении воспалительного процесса, как в организме в целом, так и местно, в тканях. В связи с чем, алгоритм комплексного лечения детей с ХКГ на фоне избыточной массы тела должен быть индивидуальным и учитывать не только степень тяжести воспалительного процесса, но и особенности генетического профиля пациента.

Ключевые слова: хронический катаральный гингивит, чрезмерная масса тела, полиморфизм генов, дети.

Реферат. Шнайдер С. А., Величко В. І., Цушко І. О. **ПОЛІМОРФИЗМ ГЕНІВ FTO, PON1, I-1B, LCT У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА НА ТЛІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА.** В роботі наведено аналіз скринінгу поліморфізму генів PON1, FTO, I1-B та LCT у 20 дітей з хронічним катаральним гінгівітом на тлі надмірної маси тіла віком 15-18 років. На основі математичного моделювання, представленого у вигляді побудови дерева рішень з визначенням значущості змінних моделей з використанням якості даних генетичного статусу дитини встановлено, що поліморфізм генів FTO та I1-B, LCT є важливими в моделі прогнозування підвищення відсотку жиру в організмі та виникнення запального процесу як в організмі в цілому так і місцево в тканинах. Тому алгоритм комплексного лікування дітей з хронічним катаральним гінгівітом

на тлі НадМТ повинен бути індивідуальним і враховувати не тільки ступінь тяжкості запального процесу, а й особливості генетичного профілю пацієнта.

Ключові слова: хронічний катаральний гінгівіт, надмірна маса тіла, діти, поліморфізм генів.

Актуальність теми

Протягом багатьох років захворювання пародонту стабільно займають по поширеності одне з провідних місць в світі. Незважаючи на широкий розвиток інструментальних і лабораторних методів дослідження, питання діагностики та лікування різних стоматологічних захворювань до цих пір залишаються вкрай актуальними. Початкові ознаки захворювання найчастіше залишаються непоміченими, що призводить до незворотних змін і важкому перебігу патологічного процесу [5]. Більш критично, коли запалення тканин пародонту відбувається на фоні вже існуючого соматичного запалення. Сьогодні великою проблемою в багатьох країнах світу є ожиріння, яке констатується як соціально та економічно значуще захворювання [12].

Відомо, що розвиток і перебіг будь-якого захворювання бактеріальної природи визначається силою відповідної реакції організму, яка, в свою чергу, залежить не тільки від набутого імунітету, але в значній мірі визначається генотипом людини [9]. За останні роки отримані перші результати по ідентифікації генетичних маркерів пародонтиту [7, 11]. Встановлено асоціацію з пародонтитом поліморфних локусів генів цитокінів, колагену 1 типу, антигенів HLA, рецептора вітаміну D, ряду ферментів і регуляторних молекул [2].

У 2007 р. британські вчені відкрили ген, пов'язаний з ожирінням або надмірною масою тіла (НадМТ), пізніше названий FTO (від fused toes – аномалії розвитку у мишей, обумовлені делецією даного гена). З'ясувалося, що існує чітка залежність між кількістю його послідовностей у ДНК людини і об'ємом жирової маси в організмі. Сьогодні немає заперечень, що FTO – це ген, асоційований з жировою масою [1].

Ще один ген, асоційований з ожирінням, – це PON1 (ген параоксонази). У нормі параоксоназа перешкоджає окисненню ліпідів у ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), вона також запобігає перетворенню моноцитів у макрофаги, захопленню макрофагами окиснених ЛПНЩ, перетворенню макрофагів у пінисті клітини. Точкова мутація у гені PON1, що призводить до заміни глутаміну на аргінін в 192-му положенні (Gln > 192 Arg), порушує функцію цього ферменту [1]. Слід зазначити, що поряд з PON1 і FTO відомо понад 430 генів-кандидатів, асоційованих з ризиком НадМТ, але їх роль у розвитку ожиріння у дітей повністю не доведена.

Вибір дослідження поліморфізму гену інтерлейкіну-1В (I-1В) в цій асоціації не випадковий [16]. Доведено, що в осіб з ожирінням збільшена загальна кількість лейкоцитів і лімфоцитів, підвищена концентрація С-реактивного білка та виявляють запалення легкого ступеня, що дає підставу вважати наявність у цих дітей мляво перебігаючого запального процесу [6, 12, 13]. Крім того, парадонтити – це теж мляво перебігаючого запального процесу, тільки місцевого характеру. Контроль розвитку запальних процесів може сприяти новим можливим підходам до майбутньої терапії НадМТ та ожиріння.

Однак, подібно до результатів нашого дослідження, однозначної відповіді про внесок поєданого поліморфізму генів FTO, PON1, I-1В, LCT у патогенетичний пул та його вплив на стан тканин пародонта при ожирінні або НадМТ у дітей з хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ) такі дослідження не дали.

Мета дослідження

Вивчити поліморфізм генів FTO, PON1, I-1В, LCT у дітей з хронічним катаральним гінгівітом на тлі надмірної маси тіла та їх взаємозв'язок з відсотком жирової маси тіла.

Матеріал і методи

У дослідженнях брали участь 20 дітей 15-18 років з ХКГ на тлі НадМТ деяких шкіл і училищ м. Одеси вибіркоким методом. В обстеження було включено дані антропометричних вимірювань: додатково до загальноприйнятих показників (зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ)), вимірювали відсоток жирової маси тіла. Маса тіла вимірювалась в положенні пацієнта стоячи, руки вільно звисають паралельно тулубу на вагах-імпедансометрії - OMRON BF 51, вимірювання проводили в легкій одежі, натошак, точність вимірювання 0,01 кг. Індекс маси тіла розраховувався математично: $IMT = m/p^2$,

де ІМТ - індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$); m - маса тіла (кг); p - зріст, зведений в квадрат (м^2). Оцінку фізичного розвитку проводили на основі зіставлення індивідуальних антропометричних даних з регіональними стандартами фізичного розвитку. Біоелектричну імпедансометрію проводили на цих же вагах -імпедансометрі - OMRON BF 51 (Японія). Метод діагностики біоелектричної імпедансометрії (БЕІ) простий у виконанні, можливо швидке отримання результату, відносно дешевий і неінвазивний. Вимірювання проходять таким чином: слабкий електричний струм із частотою 50 кГц і силою менше 500 мкА, який не відчувається, проходить через тіло дитини і вимірює електропровідність тканин організму, яка потім перетворюється в показники імпедансу тканин, а саме жирову масу.

Поліморфізм генів FTO, PON1, I-1B, LCT в геномі дитини визначали за допомогою діагностичних наборів для виявлення точкових мутацій в ньому методом полімеразно-ланцюгових реакцій (ПЛР) з алель-специфічними праймерами, з подальшою електрофоретичною детекцією результату "SNP-експрес" виробництва НПФ "Літех", Москва. Система "SNP-експрес" являє собою комплект реагентів для виявлення мутацій (поліморфізми) в геномі людини. Аналізу піддається ДНК геному, виділена з буккального зіскрібка. Паралельно проводили дві реакції ампліфікації – з двома парами алель-специфічних праймерів. Результати аналізу дозволяли дати висновок: гомо/гетерозиготний генотип за нормальним/мутантним алелем.

Математичне моделювання [8] представлено у вигляді побудови дерева рішень з визначенням значущості змінних моделі з використанням в якості даних генетичного статусу дитини [3]. Оскільки дані по генетичному статусу є категоріальними, то в якості методу аналізу впливу генетичного статусу на відсоток жиру в організмі дитини і індекс маси тіла (ІМТ) був обраний аналіз дерева рішення (в даному випадку - регресійного дерева) [4, 10, 14, 15]. При побудові регресійного дерева вибір атрибута на кожному вузлі рішення відбувається на підставі приросту інформації. При цьому з ростом дерева зменшується середньоквадратична помилка прогнозування в замикаючих вузлах. «Читання» дерева рішень проводиться з верхини дерева.

Вибір найкращої моделі (дерева рішень) проводився шляхом перебору різних варіантів зі зміною параметрів дерева, таких як: мінімальна кількість спостережень в замикаючих вузлах, максимальна кількість поділів на гілки. Також був проведений аналіз можливої залежності відсотку жирової маси тіла та запалення тканин пародонту від генетичного статусу.

Результати та обговорення

Всього обстежено 20 дітей з НМТ віком від 15 до 18 років. Із них було 10 дівчаток, 10 хлопчиків. Середній вік склав $15,6 \pm 2,5$ років. У дівчаток маса тіла в середньому була $(79,51 \pm 2,00)$ кг, зріст – $(163,4 \pm 1,68)$ м, ІМТ в середньому становив $(29,80 \pm 0,27)$ $\text{кг}/\text{м}^2$, жирова маса тіла - $(28,28 \pm 0,50)$ %; у хлопчиків маса тіла була $(81,97 \pm 2,85)$ кг, зріст - $(169,95 \pm 1,91)$ м, ІМТ - $(28,08 \pm 0,34)$ $\text{кг}/\text{м}^2$, жирова маса тіла становила $(23,89 \pm 0,40)$ %.

Виявлення поліморфізму гену FTO у дітей з НадМТ за мутантними алелями Т складає $(25,3 \pm 4,9)$ %, гомозиготами за нормальними алелями А були лише $(18,7 \pm 5,1)$ % дітей, тоді як поліморфізму гену I-1B за мутантними алелями Т був виявлений у $(21,5 \pm 4,7)$ % дітей, гомозиготами за нормальними алелями А було трохи більше дітей - $(25,7 \pm 4,2)$ %. Виявлення поліморфізму гену PON1 за мутантними алелями Т у дітей з НадМТ складає $(9,2 \pm 5,7)$ %, гомозиготами за нормальними алелями А було більше дітей - $(19,7 \pm 4,2)$ %. Відносно мутацій гену LCT, треба сказати, що удітей з НадМт, в основному це були гетерозиготи $(87,7 \pm 3,1)$ %, гомозиготами за нормальними алелями С було тільки $(3,7 \pm 0,9)$ %. Таким чином, у досліджуваній групі дітей найбільший відсоток зустрічаємі мутацій склав ген FTO та I-1B; поліморфізм по типу гетерозигот більш всього відмічається гену LCT.

На рис. 1 представлено результуюче дерево рішень з використанням відсотка жиру в тілі дитини в якості залежної змінної.

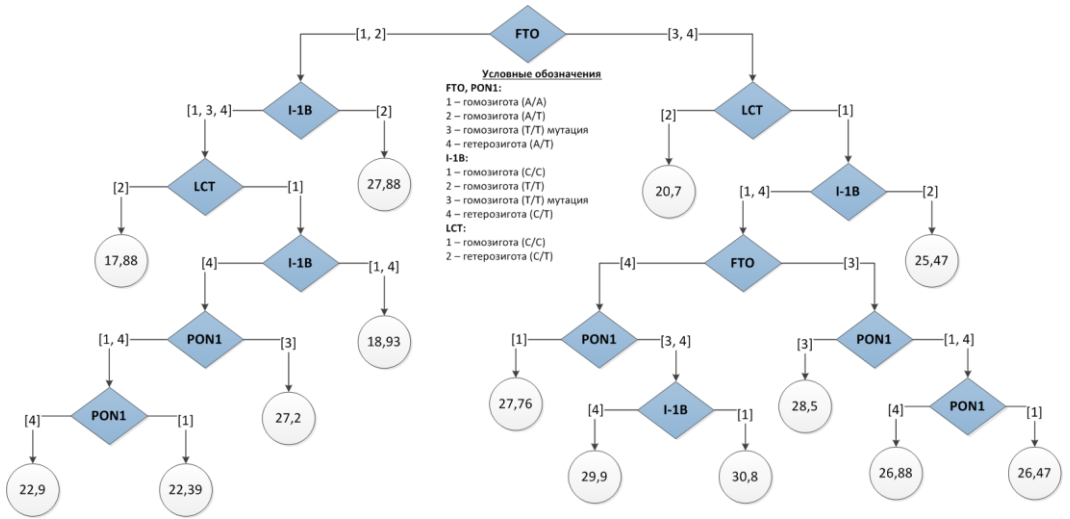


Рис. 1. Дерево решений

На підставі зменшення середньоквадратичної помилки прогнозування залежного показника при поділі на галузі в вузлах рішення оцінювали важливість незалежних змінних моделі (показників генетичного статусу).

На рисунку 2 показано, що гени FTO і інтерлейкін 1-В є найбільш важливими в моделі прогнозування відсотка жиру в тілі дитини на основі генетичного статусу (використання цих двох змінних моделі найбільшою мірою зменшує середньоквадратичну помилку оцінки відсотка жиру в процесі прийняття рішень по регресійному дереву). Поліморфізм гену LCT зустрічається трохи менше у даного контингенту. У свою чергу ген PON1 є найменш важливим.

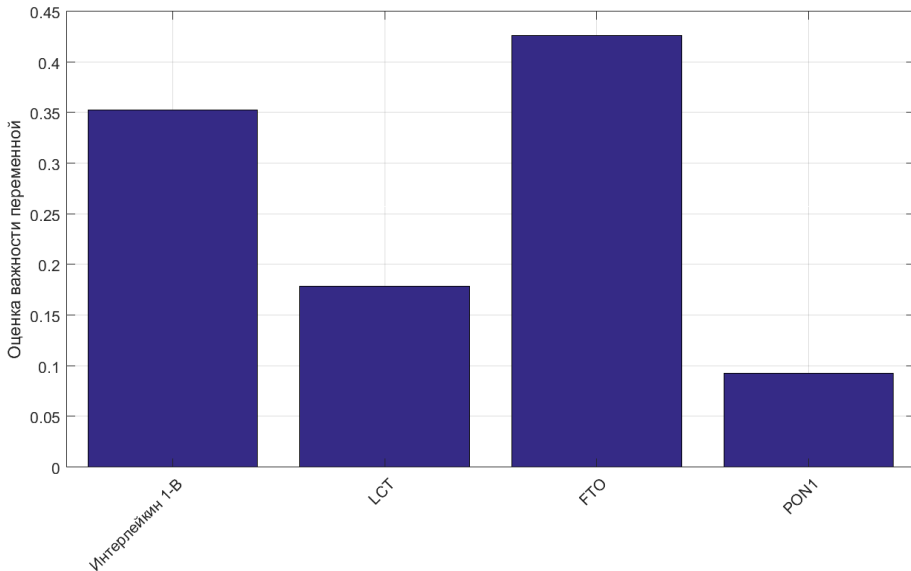


Рис. 2. Важливість генів згідно моделі (відносно відсотку жиру)

Середньоквадратична помилка передбачення по побудованому регресійному дереву становить 11,131% 2.

Також був проведений аналіз можливої залежності ІМТ та відсотку жирової маси від генетичного статусу. Аналіз показав відсутність такої залежності, оскільки варіація цих значень при різному генетичному статусі дуже мала, що не дозволяє побудувати модель, яка дає значний результат.

В таблиці 1 представлені середні значення ІМТ для різних комбінацій розглянутих генів. Як видно з таблиці, дійсно, значення ІМТ мало відрізняються при різних комбінаціях

ІМТ для різних комбінацій генів

Інтерлейкін 1-В	LCT	FTO	PON1	ІМТ
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (А/А)	28,91
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гетерозигота (А/Т)	29,4
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (Т/Т) мутація	28,42
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/Т)	гетерозигота (А/Т)	29,04
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (А/А)	28,63
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (Т/Т) мутація	гетерозигота (А/Т)	29,27
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (Т/Т) мутація	30,15
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гомозигота (А/А)	30,29
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гетерозигота (А/Т)	30,4
гетерозигота (С/Т)	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гомозигота (Т/Т) мутація	29,13
гетерозигота (С/Т)	гетерозигота (С/Т)	гомозигота (А/А)	гомозигота (А/А)	29,37
гетерозигота (С/Т)	гетерозигота (С/Т)	гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (А/А)	29,07
гомозигота (С/С)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (А/А)	29,48
гомозигота (С/С)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гетерозигота (А/Т)	31,21
гомозигота (С/С)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (Т/Т) мутація	28,5
гомозигота (С/С)	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гомозигота (А/А)	29,11
гомозигота (С/С)	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гетерозигота (А/Т)	30,87
гомозигота (С/С)	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гомозигота (Т/Т) мутація	30,32
гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (А/А)	29,96
гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (Т/Т) мутація	29,25
гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (С/С)	гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (А/А)	30,28
гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (С/С)	гомозигота (Т/Т) мутація	гетерозигота (А/Т)	29,32
гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гомозигота (А/А)	29,41
гомозигота (Т/Т) мутація	гомозигота (С/С)	гетерозигота (А/Т)	гомозигота (А/Т)	28,68
гомозигота (Т/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гомозигота (А/А)	30,29
гомозигота (Т/Т)	гомозигота (С/С)	гомозигота (А/А)	гетерозигота (А/Т)	29,26

Таким чином, проведені дослідження дозволили нам зробити наступний **висновок**: проведення скринінгу з визначенням поліморфізму генів PON1, FTO, ІІ-В та LCT зможе дозволити виділити групу дітей підвищеного ризику по розвитку метаболічних розладів на тлі надмірної маси тіла, а саме поліморфізм генів FTO та ІІ-В, LCT є важливими в моделі прогнозування підвищення відсотку жиру в організмі та виникнення запального процесу як в організмі в цілому так і місцево в тканинах. Тому алгоритм комплексного лікування дітей

з хронічним катаральним гінгівітом на тлі НадМТ повинен бути індивідуальним і враховувати не тільки ступінь тяжкості запального процесу, а й особливості генетичного профілю пацієнта.

Література:

1. Величко В. І. Оцінка поліморфізмів генів PON1 і FTO у дітей за надмірною масою тіла та ожирінням / В. І. Величко // Одеський медичний журнал. – 2011. - № 6 (128). – С. 53-58.
2. Взаимосвязь аллелей генов некоторых цитокинов со скоростью прогрессии и тяжестью пародонтита / О. А. Зорина, О. А. Борискина, В. В. Ильинский, Д. В. Ребриков // Стоматология для всех. - 2011. - № 2. - С. 26-31.
3. Гмурман В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика / В. Е. Гмурман. – Москва : Высшая школа, 2004. – 479 с.
4. Дрейпер Н. Прикладной регрессионный анализ. Множественная регрессия. - 3-е изд. / Н. Дрейпер, Г. Смит. - М. : Диалектика, 2007. – 912 с.
5. Зорина О. А. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоценозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта : дис. ... д. м. н. : спец. 14.01.14 – «Стоматология» ; 03.02.07 – «Генетика» / О. А. Зорина. – М., 2011. - 226 с.
6. Карякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2004. - № 3. - С. 4-8.
7. Кулаков А. А. Генетические факторы в развитии заболеваний пародонта / А. А. Кулаков, О. А. Зорина, О. А. Борискина // Российский стоматологический журнал. - 2011. - № 1. - С. 48-51.
8. Левитин А. В. Алгоритмы. Введение в разработку и анализ / А. В. Левитин. – М. : Вильямс, 2006. – 576 с.
9. Николаева Е. Н. Молекулярно-генетические маркеры риска генерализованного пародонтита и их применение в диагностике : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. Н. Николаева. - М., 2007. - 48 с.
10. Паклин Н. Б. Бизнес-аналитика: от данных к знаниям: Учебное пособие. 2-е изд. / Н. Б. Паклин, В. И. Орешков. – СПб : Питер, 2013. – 472 с.
11. Применение молекулярно-генетических методов исследований в диагностике пародонтита / Е. Н. Николаева, В. Н. Царев, Н. Щербо [и др.] // Институт стоматологии. - 2004. - № 4 (25). - С. 63–66.
12. Токарчук Н. І. Надмірна маса тіла у дітей раннього віку - фактор ризику захворювань у майбутньому (огляд літератури) / Н. І. Токарчук, Е. В. Тимчук // Современная педиатрия. - 2009. - № 6 (28). - С. 154-156.
13. Уракова Т. Ю. Эндогенная интоксикация и адаптационные возможности у пациентов с ожирением / Т. Ю. Уракова, Н. С. Лысенкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2009. - № 5. - С. 93-45.
14. Шеффе Г. Дисперсионный анализ: пер. с англ. / Г. Шеффе. Москва : Физматгиз, 1963. – 628 с.
15. Casella G. Statistical Inference. – 2nd Ed. / G. Casella, R. L. Berger. – Pacific Grove, CA : Duxbury, 2002. – 660 с.
16. Polymorphisms of the interleukin-18 gene in periodontitis patients / M. Folwaczny, J. Glas, H. P. Torok [et al]. // J. Clin. Periodontol. - 2005. -Vol. 32. - P. 530–534.

References:

1. Velichko V. I. Assessment of PON1 and FTO genes polymorphisms in children with overweight and obesity / V. I. Velichko // Odessa Medical Journal. - № 6 (128). – P. 53-58 (Ukr.).
2. Interrelation of gene alleles of some cytokines with the rate of progression and the severity of periodontitis / O. A. Zorina, O. A. Boriskina, V. V. Il'inskii, D. V. Rebrikov // Stomatology for All. - 2011. - № 2. - P. 26-31 (Rus.).
3. V. E. Gmurman. Probability Theory and Mathematical Statistics / V. E. Gmurman. – Moscow : Higher School, 2004. - 479 p. (Rus.).

4. Draper N. Applied regression analysis. Multiple regression. - 3rd ed. / N. Draper, G. Smith. - M. : "Dialectics", 2007. - 912 p. (Rus.).
5. Zorina O. A. Interrelation of qualitative and quantitative composition of biocenosis of the oral cavity and individual genetic profile against the background of inflammatory periodontal diseases : the dissertation of the doctor of medical sciences : spec. 14.01.14 - "Stomatology" ; 03.02.07 - "Genetics" / O. A. Zorina. - M., 2011. - 226 p (Rus.).
6. Karyakina E. V. Molecules of medium mass as an integral indicator of metabolic disorders (literature review) / E. V. Karyakina, S. V. Belova // Clinical laboratory diagnostics. - 2004. - No. 3. - P. 4-8 (Rus.).
7. Kulakov A. A. Genetic factors in the development of periodontal diseases / A. A. Kulakov, O. A. Zorina, O. A. Boriskina // Russian Dental Journal. - 2011. - No. 1. - P.48-51 (Rus.).
8. Levitin A. V. Algorithms. Introduction to development and analysis / A. V. Levitin. - M. : Williams, 2006. - 576 p (Rus.).
9. Nikolaeva E. N. Molecular-genetic markers of risk of generalized periodontitis and their application in diagnosis : autoref. of dis. for scientific research. degree of Dr. med. Sciences / E. N. Nikolaeva. - Moscow, 2007. - 48 p (Rus.).
10. Paklin N. B. Business analysis: from data to knowledge: Textbook. 2nd ed. / N. B. Paklin, V. I. Oreshkov. - St. Petersburg : Peter, 2013. - 472 p (Rus.).
11. Application of molecular genetic methods of research in the diagnosis of periodontitis / E. N. Nikolaeva, V. N. Tsarev, N. Shcherbo [et al.] // Institute of Dentistry. - 2004. - No. 4 (25). - P. 63-66 (Rus.).
12. Tokarchuk N. I. Overweight in young children - a risk factor for disease in the future (literature review) / N. I. Tokarchuk, E. V. Timchuk // Modern Pediatrics. - 2009. - № 6 (28). - P. 154-156 (Ukr.).
13. Urakova T. Yu. Endogenous intoxication and adaptation opportunities in obese patients / T. Yu. Urakova, N. S. Lysenkova // International Journal of Applied and Fundamental Research. - 2009. - No. 5. - P. 93-45 (Rus.).
14. Scheffe G. Dispersion Analysis : trans. from English. / H. Sheffe. Moscow : Fizmatgiz, 1963. - 628 p.
15. Casella G. Statistical Inference. - 2nd Ed. / G. Casella, R. L. Berger. - Pacific Grove, CA : Duxbury, 2002. - 660 c.
16. Polymorphisms of the interleukin-18 gene in periodontitis patients / M. Folwaczny, J. Glas, H. P. Torok [et al.]. // J. Clin. Periodontol. - 2005. -Vol. 32. - P. 530-534.

Работа поступила в редакцию 24.02.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования