

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-5-07>  
УДК: 616.314.2+577.2+616.24



## Значення генетичного поліморфізму для діагностики хронічного генералізованого гінгівіту у дітей з муковісцидозом

Ткаченко М.В.<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2731-4774>, e-mail: mv.tkachenko@khimu.edu.ua

Волкова Н.Є.<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3948-4896>, e-mail: natalia.volkova@karazin.ua

Шевчук В.А.<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0416-3424>, e-mail: navarromfs@gmail.com

Одушкіна Н.В.<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9335-2528>, e-mail: nataliodush@gmail.com

Назарян Р.С.<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0005-8777>, e-mail: rosnazaryan@gmail.com

Гаргін В.В.<sup>1,2,3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8194-4019>, e-mail: vitgarg@ukr.net

<sup>1</sup>Приватний вищий навчальний заклад «Харківський міжнародний медичний університет», Харків, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

<sup>3</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

## Importance of genetic polymorphism for diagnostics of chronic generalized gingivitis in children with cystic fibrosis

Tkachenko M.V.<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-2731-4774>, e-mail: mv.tkachenko@khimu.edu.ua

Volkova N.Ye.<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-3948-4896>, e-mail: natalia.volkova@karazin.ua

Shevchuk V.A.<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0003-0416-3424>, e-mail: navarromfs@gmail.com

Odushkina N.V.<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-9335-2528>, e-mail: nataliodush@gmail.com

Nazaryan R.S.<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-0005-8777>, e-mail: rosnazaryan@gmail.com

Gargin V.V.<sup>1,2,3</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-8194-4019>, e-mail: vitgarg@ukr.net

<sup>1</sup>Private Higher Education Institution «Kharkiv International Medical University», Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

### Ключові слова:

ген *MUC5B*; муковісцидоз; хронічний генералізований гінгівіт, патологія, молекулярно-генетична діагностика.

### Для кореспонденції:

Гаргін Віталій Віталійович  
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра патологічної анатомії;  
просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;  
e-mail: vitgarg@ukr.net

© Ткаченко М.В., Волкова Н.Є., Шевчук В.А., Одушкіна Н.В., Назарян Р.С., Гаргін В.В., 2025

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** Генетичні фактори входять до переліку факторів ризику захворювань (розладів), що розвиваються під впливом несприятливого середовища. Вивчення поліморфізмів генів, пов'язаних із захворюваннями ротової порожнини, допомагає пояснити патогенетичні механізми та використовувати результати досліджень як прогностичні маркери захворювання. Робота присвячена аналізу можливості використання поліморфізму гена білка *MUC5B* як маркера схильності дітей з муковісцидозом до хронічного генералізованого катарального гінгівіту.

**Мета роботи** – аналіз можливості використання поліморфізму гена білка *MUC5B* як маркера схильності дітей з муковісцидозом до хронічного генералізованого катарального гінгівіту у порівнянні зі здоровими дітьми.

**Матеріали та методи.** Як потенційний маркер нами було обрано поліморфізм змінної кількості тандемних повторів в інтроні 36 гена *MUC5B*. Було проведено клінічне стоматологічне обстеження дітей віком від 1 до 17 років з підтвердженим діагнозом муковісцидозу.

**Результати.** Пацієнти з муковісцидозом характеризуються вищим рівнем запалення пародонту порівняно з контрольною групою, і тому потребують додаткових, раніше запропонованих діагностичних, профілактичних та консультативних заходів. Поліморфізм змінної кількості тандемних повторів в інтроні 36 гена *MUC5B* може бути використаний у діагностиці муковісцидозу, оскільки показано,

що спектри генотипів за кількістю повторів в інтроні 36 гена *MUC5B* суттєво відрізняються в порівнюваних групах.

**Висновки.** Аallel з двома повторами пропонується як протектерний варіант, оскільки серед пацієнтів з муковісцидозом немає носіїв. Для пацієнтів з муковісцидозом наявність алеля *MUC5B* з дев'ятьма повторами в генотипі може свідчити про меншу схильність до гінгівіту. Наявність алеля з шістьма повторами може бути використана для диференціації схильності пацієнтів з муковісцидозом до різного ступеня тяжкості перебігу гінгівіту. Аallel *MUC5B* з шістьма повторами може бути запропонований як потенційний маркер ризику розвитку гінгівіту середнього, але не тяжкого ступеня.

#### Для цитування:

Ткаченко М.В., Волкова Н.Є., Шевчук В.А., Одушкіна Н.В., Назарян Р.С., Гаргін В.В. Значення генетичного поліморфізму для діагностики хронічного генералізованого гінгівіту у дітей з муковісцидозом. *Харківський стоматологічний журнал*. 2025. Т. 2, № 3(5). С. 350–364. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-5-07>

#### Key words:

*MUC5B* gene; cystic fibrosis; chronic generalized gingivitis, pathology, molecular genetic diagnostics.

#### For correspondence:

Gargin Vitalii Vitaliiiovych

Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, of the Department of Pathological Anatomy; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: vitgarg@ukr.net

© Tkachenko M.V., Volkova N.Ye., Shevchuk V.A., Odushkina N.V., Nazaryan R.S., Gargin V.V., 2025

#### ABSTRACT

**Background.** Genetic factors are in the list of risk factors for diseases (disorders) that develop under the influence of an unfavorable environment. The study of polymorphisms of genes associated with oral cavity diseases, helps to explain pathogenesis-related mechanisms and to use research results as prognostic markers for the disease. So, our work is devoted to analyze the possibility for the *MUC5B* protein gene polymorphism usage as a marker of the predisposition of children with cystic fibrosis to chronic generalized catarrhal gingivitis, and compared with healthy children.

**Purpose** – to analyze the possibility for the *MUC5B* protein gene polymorphism usage as a marker of the predisposition of children with cystic fibrosis to chronic generalized catarrhal gingivitis.

**Materials and Methods.** Variable Number of Tandem Repeat polymorphism in the intron 36 of *MUC5B* gene was chosen by us as a potential marker. Clinical dental examination of children aged 1 to 17 years with a confirmed diagnosis of cystic fibrosis was conducted.

**Results.** Patients with cystic fibrosis are characterized by higher levels of periodontal inflammation comparatively to the control group, and therefore require additional, earlier applied diagnostic, preventive and advisory actions. Variable Number of Tandem Repeat polymorphism in the intron 36 of *MUC5B* gene can be used in cystic fibrosis diagnosis since it is shown that genotypes spectra for the number of repeats in the intron 36 of *MUC5B* gene differ significantly in compared groups.

**Conclusions.** The allele with 2 repeats is proposed as protective – there are no carriers among the patients with cystic fibrosis. For patients with cystic fibrosis, the presence of *MUC5B* allele with 9 repeats in the genotype may indicate less susceptibility to gingivitis. At the same time, the presence of an allele with 6 repeats can be used to differentiate cystic fibrosis patients' susceptibility to various severity of chronic generalized catarrhal gingivitis progress. *MUC5B* allele with 6 repeats may be proposed as a potential marker of risk to develop gingivitis of moderate but not hard severity.

#### For citation:

Tkachenko MV, Volkova NYe, Shevchuk VA, Odushkina NV, Nazaryan RS, Gargin VV. Importance of genetic polymorphism for diagnostics of chronic generalized gingivitis in children with cystic fibrosis. *Kharkiv Dental Journal*. 2025;2(3(5)):350–364. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-5-07>

#### ВСТУП

Ротова рідина — це гелеподібна біологічна речовина, що утворюється в результаті змішування виділень слинних залоз і містить органічні, неорганічні компоненти, модифіковані клітини, мікроорганізми тощо. Основним компонентом, що визначає в'язкі властивості ротової рідини, є група білків, зокрема муцини. Завдяки властивостям зв'язування води та визначенню співвідношення компонентів, шар муцинів забезпечує бар'єрну та змащувальну функції слизових оболонок. Недавні дослідження доводять, що, окрім забезпечення певної щільності слизу, му-

#### INTRODUCTION

Oral fluid is a gel-like biological substance formed as a result of the mixing of salivary glands excreted, and it contains organic, inorganic components, modified cells, microorganisms, etc. The main component that determines the oral fluid viscosity properties is a group of proteins, especially mucins. Due to the water-binding properties and to the components ratio determining mucins layer provides a barrier and lubricating functions of mucous membranes. Recent studies prove that in addition to ensuring a certain mucus density, mucins play an important role in body protection from

чини відіграють важливу роль у захисті організму від патогенів та підтримці здорового мікробного середовища (мікріобіому) [1, 2].

Родина генів складається з 20 представників (*MUC1*, *MUC2*, *MUC3A*, *MUC3B*, *MUC4*, *MUC5AC*, *MUC5B*, *MUC6-9*, *MUC11*, *MUC12*, *MUC13*, *MUC15-19* та *MUC20*). З них *MUC1*, *MUC2*, *MUC4*, *MUC5AC*, *MUC5B*, *MUC7*, *MUC8*, *MUC11*, *MUC13*, *MUC15*, *MUC19* та *MUC20* можуть бути виявлені на рівні мРНК у нижніх дихальних шляхах здорових людей [3].

*MUC1*, *MUC2*, *MUC4*, *MUC5AC*, *MUC8* та *MUC13* експресуються в клітинах поверхневого епітелію; келихоподібні клітини продукують переважно *MUC5AC*. *MUC1*, *MUC2* та *MUC8* експресуються в клітинах підслизових залоз, а також *MUC7*, *MUC19* та переважно *MUC5B* [3]. У ротовій порожнині останній є найважливішим підтипом і продукується епітеліальними клітинами та слинними залозами.

У разі розвитку соматичної патології, зокрема дихальної системи, або під впливом певних мікроорганізмів відбувається гіперекскреція муцинів, що супроводжується зміною компонентного складу слизу. Доведено, що продукція муцину *MUC5B* залозами підслизового шару збільшується у пацієнтів з муковісцидозом. Ці процеси призводять до утворення слизу зі збільшенням його кількості, що, у свою чергу, призводить до змін його функцій та порушення його евакуації. У пацієнтів розвиваються вторинні зміни в клітинах, багатьох органах та системах [4, 5].

Реологічні властивості ротової рідини зумовлюють її мінералізуючу, захисну, травну та очисну функції. У пацієнтів з муковісцидозом спостерігається зниження секреції слини та підвищення її в'язкості. Такі зміни сприяють раннім місцевим патологічним процесам, включаючи карієс зубів та захворювання пародонту [6, 7].

На сьогодні особливу актуальність має визначення генетичних основ патологічних процесів. Генетичні фактори входять до переліку факторів ризику захворювань (розладів), що розвиваються під впливом несприятливого середовища. Вивчення поліморфізмів генів, пов'язаних із захворюваннями, зокрема із захворюваннями ротової порожнини, допомагає пояснити патогенетичні механізми та використовувати результати досліджень як прогностичні маркери захворювання [8]. Оскільки *MUC5B* є одним із основних секреторних муцинів, що пов'язаний з реологічними властивостями слизу, і його участь у патогенезі багатьох захворювань була доведена, структурні особливості гена *MUC5B* можуть бути маркерами для ранньої діагностики схильності до цих захворювань [9, 10].

*MUC5B* належить до групи секреторних гелеутворюючих муцинів. Тобто, він є одним із компонентів, відповідальних за перехід трахеобронхіальних секретів із золь-фази, яка зазвичай утворює поверхневий шар, що вистилає дихальні шляхи від трахеї до альвеол, у гель-фазу [11]. Остання, у свою чергу, пов'язана з фіксацією подразників повітря та спрощенням їх виведення з організму [12]. Слинні муцини виробляються переважно під'язиковими слинними залозами та малими слинними залозами нижньої губи та піднебіння. Окрім утворення в'язкої матриці змішаної слини, *MUC5B* бере участь у формуванні плівки, яка покриває поверхню зубної емалі.

pathogens and in maintaining a healthy microbial environment (microbiome) [1, 2].

Gene family consists of 20 representatives (*MUC1*, *MUC2*, *MUC3A*, *MUC3B*, *MUC4*, *MUC5AC*, *MUC5B*, *MUC6-9*, *MUC11*, *MUC12*, *MUC13*, *MUC15-19*, and *MUC20*). Of these, *MUC1*, *MUC2*, *MUC4*, *MUC5AC*, *MUC5B*, *MUC7*, *MUC8*, *MUC11*, *MUC13*, *MUC15*, *MUC19*, and *MUC20* can be detected at mRNA level in the lower respiratory tract of healthy individuals [3].

*MUC1*, *MUC2*, *MUC4*, *MUC5AC*, *MUC8*, and *MUC13* are expressed in the surface epithelium cells; goblet cells produce mainly *MUC5AC*. *MUC1*, *MUC2*, and *MUC8* are expressed in submucosal glands cells as well as *MUC7*, *MUC19*, and mainly *MUC5B* [3]. In the oral cavity, the latter one is the most important subtype and it is produced by epithelial cells and by salivary glands.

In the case of somatic pathology development, specifically of the respiratory system, or under the influence of certain microorganisms, mucins hyperexcretion takes place accompanied by changing of the component composition of mucus. It is proved that *MUC5B* mucin production by submucosal layer glands increases in patients with cystic fibrosis. These mucin 5 B amount processes lead to the formation of mucus with increased that in turn results in its functions changes and alteration of its evacuation. Patients develop secondary changes in cells, many organs, and systems [4, 5].

Rheological properties of oral fluid cause its mineralizing, protective, digestive, and cleaning functions. In patients with cystic fibrosis, a decrease in saliva secretion and its viscosity increase are observed. Such changes contribute to early local pathological processes, including dental caries and periodontal disease [6, 7].

Nowadays determination of genetic bases of pathological processes is of special relevance. Genetic factors are in the list of risk factors for diseases (disorders) that develop under the influence of an unfavorable environment. The study of polymorphisms of genes associated with diseases, specifically with oral cavity diseases, helps to explain pathogenesis-related mechanisms and to use research results as prognostic markers for the disease [8]. As far as *MUC5B* is one of the major secretory mucins, which is associated with the rheological properties of mucus, and its involvement in the pathogenesis of many diseases was proved [9, 10], structural features of *MUC5B* gene may be markers for early diagnostics of predisposition to these diseases.

*MUC5B* belongs to a group of secretory gel-forming mucins. That is, it is one of the components responsible for the transition of tracheobronchial secretions from the sol phase, which normally forms a surface layer that lines the airways from the trachea to the alveoli [11], to the gel phase. The latter, in turn, is associated with air irritants fixation and with the simplification of their removal from the body [12]. Salivary mucins are produced mainly by sublingual salivary glands and by small salivary glands of the lower lip and palate. In addition to the formation of a viscous matrix of mixed saliva, *MUC5B* is involved in the formation of a pellicle that covers the tooth enamel surface. The antimicrobial and antiviral effects of *MUC5B* can be detected at the level of mRNA production, which causes an activity decrease of genes required for the factors of virulence [1].

The structural gene of *MUC5B* protein is localized in 11p15.5. The protein itself varies considerably in size

Антимікробну та противірусну дію *MUC5B* можна виявити на рівні продукції мРНК, що викликає зниження активності генів, необхідних для факторів вірулентності [1].

Структурний ген білка *MUC5B* локалізований у 11р15.5. Сам білок значно варіює за розміром (від  $2 \times 10^6$  кДа до  $30 \times 10^6$  кДа) і являє собою агрегат ниткоподібних переплетених структур.

*MUC5B* ген містить 48 екзонів та 47 інтронів. Він має досить великий центральний екзон 30 (10713 п.н.) та кілька прямих повторів по 59 п.н. (послідовність – cctgtgcggt gagtgggggc ggccccgggc cccccagacc cctcgscctc tctgagtgt) в інтроні 36 (який раніше називався інтроном G) [13]. Останній поліморфізм (кількість копій повторів) був обраний нами як потенційний маркер.

**Мета роботи** – аналіз можливості використання поліморфізму гена білка *MUC5B* як маркера схильності дітей з муковісцидозом до хронічного генералізованого катарального гінгівіту (ХГКГ) у порівнянні зі здоровими дітьми.

(from  $2 \times 10^6$  kDa to  $30 \times 10^6$  kDa), and is to be an aggregate of filament-like interlacing structures.

*MUC5B* gene contains 48 exons and 47 introns. It has a rather large central exon 30 (10713 bp) and several direct repeats of 59 bp (sequence – cctgtgcggt gagtgggggc ggccccgggc cccccagacc cctcgscctc tctgagtgt) in the intron 36 (that was previously called the intron G) [13]. The latter polymorphism (number of repeat copies) was chosen by us as a potential marker.

**Objective** – to analyze the possibility for the *MUC5B* protein gene polymorphism usage as a marker of the predisposition of children with cystic fibrosis to chronic generalized catarrhal gingivitis (CGCG) and compared with healthy children.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## MATERIALS AND METHODS

Для досягнення зазначеної мети було проведено клінічне стоматологічне обстеження 25 дітей віком від 1 до 17 років з підтвердженим діагнозом муковісцидозу (дослідна група). До групи порівняння (контрольної групи) увійшли 23 дитини аналогічного віку без будь-яких соматичних захворювань, діагностованих на момент обстеження, та без скарг, пов'язаних із проблемами зі здоров'ям.

У результаті клінічного обстеження у всіх дітей було діагностовано ХГКГ. Тяжкість стану варіювала від легкого (у 5 осіб) до середнього (у 12 пацієнтів) та важкого (у 8 пацієнтів).

Оцінку стану пародонту проводили за допомогою папілярно-маргінально-альвеолярного індексу (РМА), який відображає ступінь інтенсивності запалення ясен від «легкого» до «тяжкого» [14]. Симптоми ураження тканин пародонту в період від початкового впливу факторів ризику до розвитку стадії захворювання визначали за допомогою комплексного пародонтального індексу (КПІ) (П.О. Леус, 1987 р.). Результати обстеження виражали у вигляді якісних значень: «ризик захворювання пародонту», «легке ураження», «середній ступінь ураження», «тяжкий ступінь пошкодження» у балах.

Для генотипування використовували клітини букального епітелію. Забір біоматеріалу проводили під час стоматологічного огляду за допомогою стерильного одноразового уретрального зонда в маркованій індивідуальній упаковці згідно з раніше опублікованою методикою [15].

Для генотипування ДНК виділяли з клітин букального епітелію за допомогою комерційного набору DiatomTM DNA Prep 100 Kit згідно з інструкціями виробника. Типування поліморфізму варіабельної кількості тандемних повторів (VNTR) в інтроні 36 гена *MUC5B* проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим виявленням ампліфікованих фрагментів в агарозних гелях.

Для ампліфікації використовували такі праймери: *MUC5B F* – 5' AGTGTGCAGTGACTGGCGAG -3' та *MUC5B R* – 5'- CTAGAGTTGCAGGTGGCAGG -3' [16].

To achieve the goal clinical dental examination of 25 children aged 1 to 17 years with a confirmed diagnosis of cystic fibrosis (case group) was conducted. The comparison group (control group) included 23 children of similar age without any somatic disease diagnosed at the time of the survey and without complaints connected to the health problems.

As a result of the clinical examination of the case group, all children were diagnosed with CGCG. The severity of the condition varied from mild (in 5 individuals) to moderate (in 12 patients) and hard (in 8 patients).

The evaluation of periodontal status was performed using papillary-marginal-alveolar index (PMA) that reflects the degree of intensity of gum inflammation from «mild» to «severe» [14]. Symptoms of periodontal tissues affection during the period from the initial exposure to risk factors to the developed disease stage were determined with a comprehensive periodontal index – CPI (P.O. Leus, 1987). Results of the examination were expressed as qualitative values: «a risk of periodontal disease», «mild affection», «average degree of affection», «heavy degree of damage» in scores.

For genotyping buccal epithelial cells were used. Biomaterial sampling was carried out during dental examination with a sterile disposable urethral probe in labeled individual packaging according to the method [15].

For genotyping, DNA was isolated from buccal epithelium cells using commercial DiatomTM DNA Prep 100 Kit according to the manufacturer's instructions. The typing of variable number of tandem repeat (VNTR) polymorphism in the intron 36 of *MUC5B* gene was done by polymerase chain reaction (PCR) followed by the detection of amplified fragments in agarose gels.

For amplification such primers were used: *MUC5B F* – 5' AGTGTGCAGTGACTGGCGAG -3' and *MUC5B R* – 5'- CTAGAGTTGCAGGTGGCAGG -3' [16].

Для ПЛР алелів гена *MUC5B* використовували автоматичний термоциклер «Tertsyk» та комерційні набори GenPak™ PCR Core (0,5 мкл) згідно з інструкціями виробника. Умови ПЛР: денатурація протягом 3 хв при 95°C; 30 циклів, що складаються з денатурації протягом 30 с при 95°C, відпалу праймерів протягом 30 с при 60°C, елонгації протягом 45 с при 72°C; кінцевої елонгації протягом 7 хв при 72°C [16]. Виявлення продуктів ПЛР-ампліфікації проводили шляхом їх електрофорезу в 2% агарозному гелі при постійній напрузі 70 В протягом 1 години. Для електрофорезу використовували комерційні набори ELA-50 («Neogene», Україна). Візуалізацію фрагментів проводили після обробки гелю бромистим етидієм та подальшого його аналізу в прохідному ультрафіолетовому світлі. Розміри фрагментів визначали порівняно з маркером молекулярної маси pUC19 DNA / MspI (HpaII) Marker, 23 (Thermo Fisher Scientific Inc.), попередньо приготовленим згідно з інструкціями виробника.

#### Методи статистичного аналізу

Різницю в якісних показниках між групами випадків та контрольною групою (наприклад, алелі в інтроні 36 гена *MUC5B*) оцінювали за критерієм Манна-Уїтні або Краскела-Уолліса. Різницю між групами випадків та контрольною групою за кількісними показниками, у тому числі залежно від наявного алеля в інтроні 36 гена *MUC5B*, встановлювали за допомогою дисперсійного аналізу кількісних ознак (ANOVA). Порівняння вибірових фракцій проводили за допомогою *F*-критерію. Для порівняння розподілів використовували серійні показники критерію  $\chi^2$  Пірсона. Зв'язки між індексами аналізували за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (*r*). Розрахунки виконували за допомогою програмного забезпечення Statistica 8.0.

For PCR of *MUC5B* gene alleles we used automatic thermocycler «Tertsyk» and commercial kits GenPak™ PCR Core (0,5  $\mu$ l) according to the manufacturer's instructions. PCR conditions: denaturation for 3 min at 95°C; 30 cycles consisting of denaturation for 30 s at 95°C, primers annealing for 30 s at 60°C, elongation for 45 s at 72°C; the final elongation for 7 min at 72°C [16]. Detection of PCR amplification products was performed by their electrophoresis in 2% agarose gel at constant voltage 70 V for 1 hour. For the electrophoresis, we used commercial kits ELA-50 («Neogene», Ukraine). Visualization of the fragments was performed after gel treatment with ethidium bromide and its subsequent analysis in transmitted ultraviolet light. The sizes of the fragments were determined in comparison with molecular weight marker pUC19 DNA / MspI (HpaII) Marker, 23 (Thermo Fisher Scientific Inc.) prepared preliminary according to the manufacturer's instructions.

#### The methods of statistical analysis

The differences in qualitative indicators between case and control groups (like alleles in the intron 36 of *MUC5B* gene) were evaluated using Mann-Whitney or Kruskal-Wallis criterion. The difference between the case and control groups on quantitative indicators, including in dependence on the available allele in intron 36 of the *MUC5B* gene, was established using analysis of variance of quantitative traits (ANOVA). Comparison of sampling fractions was performed by *F*-test. To compare distributions series we used Pearson's  $\chi^2$  test. Relations between indices were analyzed with Pearson's correlation coefficient (*r*). Calculations were performed by the Statistica 8.0 software.

## РЕЗУЛЬТАТИ

## RESULTS

Розподіл пацієнтів за генотипами *MUC5B* представлено в таблиці 1. У контрольній групі було виявлено 15 різних варіантів генотипів, а в групі дослідження – 16. Враховуючи таку різноманітність, важко визначити якийсь домінуючий генотип. Як у контрольній групі, так і в першому випадку є особи, гомозиготні за певним алелем (39 та 40% відповідно), гетерозиготні за двома алелями (21,6 та 28% відповідно) та гетерозиготні особи, які мають три різні алелі (38,8 та 32% відповідно).

Подальший аналіз результатів показав, що 2//2 гомозиготні (17,4%), 3//5//8 гетерозиготні (13%) та 8//8 гомозиготні (13%) генотипи є відносно частішими в контрольній групі (таблиця 1). Два з цих варіантів також були виявлені в осіб дослідної групи майже з однаковою частотою: 3//5//8 (12%) та 8//8 (12%). Слід зазначити, що серед пацієнтів дослідної групи не було жодного носія алеля 2, на відміну від контрольної групи, де такі носії становили 8%. Значимість міжгрупової різниці за цим параметром підтверджується критерієм Краскела-Уолліса ( $H = 8,72$ ;  $p < 0,05$ ). Окрім цих двох, в обох групах також були виявлені три інші варіанти генотипів: 3//6//8, 6//6 та 6//9. Однак, генотип 3//6//8 був дещо частішим для дослідної групи, а генотип 6//9, навпаки, для контрольної. Однак у межах досліджуваної вибірки виявлені відмінності не є статистично значущими.

The distribution of patients by *MUC5B* genotypes is presented in Table 1. In the control group 15 different variants of genotypes were revealed and 16 in case one. Taking into account such diversity, it is hard to determine some dominating genotype. Both in the control group and in the case one there are individuals homozygous for a particular allele (39 and 40% respectively), heterozygous for two alleles (21.6 and 28% respectively) and heterozygous individuals, which possess three different alleles (38.8 and 32% respectively).

Further analysis of the results showed that 2//2 homozygous (17.4%), 3//5//8 heterozygous (13%) and 8//8 homozygous (13%) genotypes are relatively more common in the control group (Table 1). Two of these variants were also found in individuals of the case group almost with the same frequency: 3//5//8 (12%) and 8//8 (12%). It should be noted that among patients of the case group there wasn't any allele 2 carrier, contrary to the control group where such carriers accounted for 8%. The between-groups difference significance for this parameter is confirmed by Kruskal-Wallis criterion ( $H = 8.72$ ;  $p < 0.05$ ). Besides these two, three other variants of genotypes were also found in both groups: 3//6//8, 6//6 and 6//9. However, 3//6//8 genotype was slightly more frequent for the case group and 6//9 genotype, on the contrary, for the control one. But within the studied sample differences revealed are not statistically significant.

**Таблиця 1.** Характеристика генетичної мінливості алелів CNV поліморфізму гена *MUC5B* у контрольній групі та групі обстеження

**Table 1.** The characteristic of genetic variability on the alleles of CNV polymorphism of *MUC5B* gene in control and case groups

Контрольна група / Control group			Дослідна група / Case group		
Генотип / Genotype	Кількість осіб Number of individuals	%	Генотип / Genotype	Кількість осіб Number of individuals	%
2//2	4	17,4	3//5	1	4,0
2//3	1	4,3	3//5//8	3	12,0
2//7	1	4,3	3//6	1	4,0
2//7//9	1	4,3	3//6//8	3	12,0
3//4//7	1	4,3	3//6//9	1	4,0
3//5//8	3	13,0	3//7//8	1	4,0
3//6//8	1	4,3	4//4	1	4,0
4//6//7	1	4,3	4//7	1	4,0
5//5	1	4,3	5//8	1	4,0
5//7//9	1	4,3	5//9	1	4,0
6//6	1	4,3	6//6	2	8,0
6//7//8	1	4,3	6//8	1	4,0
6//9	2	8,7	6//9	1	4,0
7//9	1	4,3	7//7	3	12,0
8//8	3	13,0	8//8	3	12,0
			9//9	1	4,0
<b>Всього / Total</b>					
15	23	100	16	25	100

Порівняння розподілів серій генотипів серед пацієнтів контрольної та дослідної груп за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона показало, що вони суттєво відрізняються ( $\chi^2_{\text{факт.}}=59,56$ ;  $p<0,01$ ;  $df=25$ ), тобто для осіб порівнюваних груп характерні різні спектри генотипів за кількістю повторів в інтроні 36 гена *MUC5B*.

Наступний етап дослідження був присвячений аналізу того, чи відрізняються контрольна група та дослідна група за показниками клінічного стану пародонту (табл. 2). Серед існуючих показників, що використовуються для клінічної оцінки тканин пародонту, ми обрали індекси РМА та КПІ як найчастіше використовувані в стоматологічній практиці для діагностики гінгівіту. При виборі індексів ми керувалися вимогою їх універсальності для дітей різного віку, ідентифікаційним критерієм якого є соматичний діагноз.

Було виявлено, що дослідна група та контрольна група суттєво відрізняються за обома показниками (табл. 2). Більше того, пацієнти з муковісцидозом характеризуються вищими значеннями як індексу РМА (рис. 1, а), так і індексу КПІ (рис. 1, б) порівняно з тими, хто не мав такого діагнозу, тобто ступінь проявів уражень пародонту більший у пацієнтів з муковісцидозом.

Comparison of distributions of genotypes series among the patients of control and case groups using Pearson's  $\chi^2$  test showed that they differ significantly ( $\chi^2_{\text{fact.}}=59.56$ ;  $p<0.01$ ;  $d.f.=25$ ), that is different spectra of genotypes in the number of repeats in the intron 36 of *MUC5B* gene are characteristic for individuals of groups compared.

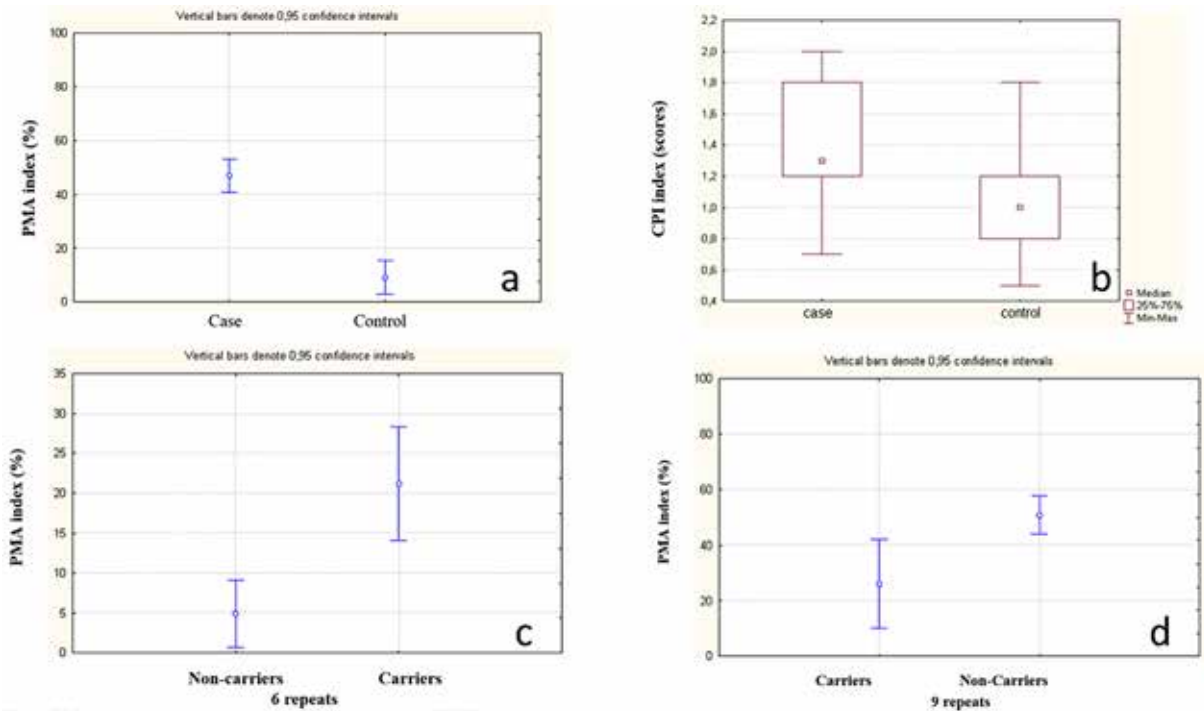
The next phase of the research was devoted to analyzing whether control and case groups differ on indices of periodontal clinical status (Table 2). Among the existing indicators used for clinical assessment of periodontal tissues, we chose PMA and CPI indices as the most frequently used in dental practice for gingivitis diagnostics. When choosing indices we followed the requirement of their universality for children of different ages, which identifying criteria the somatic diagnosis is.

It was found that case and control groups significantly differ in both indices (Table 2). Moreover, patients with cystic fibrosis are characterized with higher values both of PMA index (Fig. 1a) and of CPI index (Fig. 1b) when compared with those without such a diagnosis, i.e. the degree of periodontal lesions is greater in patients with cystic fibrosis.

**Таблиця 2.** Різниця між контрольною групою та дослідною групою за показниками, що характеризують стан здоров'я пародонту

**Table 2.** The difference between control and case groups on the indices that characterize periodontal health state

ANOVA	SS	D.f.	MS	F	p
Індекс РМА / PMA index	17085,61	1	17085,61	77,34	<0,001
Критерій Манна–Уїтні Mann–Whitney criterion	U	Z	p-рівень / p-level	Z – скориговано Z – adjusted	p-рівень / p-level
КПІ / CPI	120,5	3,45	<0,001	3,49	<0,001



**Рис. 1.** Значення індексу PMA у групах:

- а) Значення індексу PMA у дослідній та контрольній групах; б) Значення індексу КПІ у дослідній та контрольній групах;
- с) Значення індексу PMA у носіїв та неносіїв алеля *MUC5B* з 6 повторами (контрольна група);
- д) Значення індексу PMA у носіїв та неносіїв алеля *MUC5B* з 9 повторами (дослідна група)

**Fig. 1.** The value of the PMA index in groups:

- a) PMA index values in case and control groups; b) CPI index values in case and control groups;
- c) PMA index values in carriers and non-carriers of *MUC5B* allele with 6 repeats (control group);
- d) PMA index values in carriers and non-carriers of *MUC5B* allele with 9 repeats (case group)

У контрольній групі (табл. 3) лише носії алеля з 6 повторами суттєво відрізнялися за індексом PMA від тих, у кого такого алеля не було. Мінливість (44,1%) осіб контрольної групи за цим індексом визначалася фактором наявності/відсутності алеля гена *MUC5B* з 6 повторами, що є важливим для такої багатфакторної ознаки, як гінгівіт. Більше того, значення індексу для носіїв алеля значно вищі, ніж у неносіїв (рис. 1, с), і тому перші характеризуються вищим ступенем запалення тканин пародонту.

In the control group (Table 3) only the carriers of the allele with 6 repeats differed significantly in PMA index from those without such allele. The variability (44.1%) of individuals in the control group for this index was determined by the factor of *MUC5B* gene allele with 6 repeats presence/absence that is essential for such a multifactorial trait as gingivitis. Moreover, the values of the index for the allele carriers are significantly higher than in non-carriers (Fig. 1, c), and therefore former ones are characterized by a higher degree of periodontal tissue inflammation.

**Таблиця 3.** Вплив носійства специфічних алелів *MUC5B* у контрольній групі на показники, що характеризують стан здоров'я пародонту

**Table 3.** The effect of carriage of peculiar *MUC5B* alleles in control group on the indices that characterize periodontal health state

Алель / Allele	Індекс PMA (ANOVA) / PMA index (ANOVA)					Комплексний пародонтальний індекс (Критерій Манна-Уїтні) CPI index (Mann-Whitney criterion)				
	SS	D.f.	MS	F	p	U	Z	p	Z – adj.	p
2 повтори / repeats	254,7	1	254,7	2,23	0,15	34,0	-1,5	0,14	-1,5	0,13
3 повтори / repeats	73,4	1	73,4	0,59	0,45	42,0	-0,63	0,53	-0,65	0,51
4 повтори / repeats	17,5	1	17,5	0,14	0,71	12,0	-0,98	0,33	-1,02	0,31
5 повторів / repeats	310,7	1	310,7	2,79	0,11	41,5	-0,26	0,79	-0,27	0,79
6 повторів / repeats	1167,5	1	1167,5	16,6	0,001	33,0	-1,26	0,21	-1,3	0,19
7 повторів / repeats	1,6	1	1,6	0,01	0,91	49,5	-0,43	0,66	-0,45	0,65
8 повторів / repeats	7,8	1	7,8	0,06	0,81	59,5	-0,03	0,97	-0,03	0,97
9 повторів / repeats	136,7	1	136,7	1,14	0,29	41,5	0,26	0,79	0,27	0,79

Алель-залежний аналіз індексу КПІ в контрольній групі не виявив жодних суттєвих ефектів (табл. 3). Найімовірнішою причиною є висока варіабельність

Allele dependent analysis of CPI index in the control group did not reveal any significant effects (Table 3). The most likely reason is the high variability of both

як індексу КПІ (рис. 1, б, контроль), так і генотипів (табл. 1) у межах групи.

Слід зазначити, що між показниками РМА та КПІ у контрольній групі немає суттєвої кореляції ( $r = 0,29$ ;  $p > 0,05$ ), і жоден з них не корелює із загальною кількістю повторів 59 bp в інтроні 36 гена *MUC5B* (на генотип):  $r$  (РМА / кількість повторів) =  $0,22$ ;  $p > 0,05$ ;  $r$  (КПІ / кількість повторів) =  $0,15$ ;  $p > 0,05$ .

У дослідній групі (табл. 4) лише носії алеля з 9 повторами суттєво відрізнялися за індексом РМА від неносіїв. Мінливість (27,4%) осіб у цій групі визначалася фактором алеля *MUC5B* з наявністю/відсутністю 9 повторів, що є достатньо значним впливом для такої багатфакторної ознаки, як гінгівіт. Значення індексу для носіїв алеля значно нижчі, ніж у неносіїв (рис. 1, д), а отже, ступінь запалення тканин пародонту також нижчий.

CPI index (Fig. 1, b, control) and the genotypes (Table 1) within the group.

It should be noted that there is no significant correlation ( $r = 0.29$ ;  $p > 0.05$ ) between PMA and CPI indices in the control group and none of them correlates with a total number of 59 bp repeats in the intron 36 of *MUC5B* gene (per genotype):  $r$  (PMA / num. rep.) =  $0.22$ ;  $p > 0.05$ ;  $r$  (CPI / num. rep.) =  $0.15$ ;  $p > 0.05$ .

In the case group (Table 4) only the carriers of an allele with 9 repeats differed significantly in PMA index from non-carriers. The variability (27.4%) of individuals in this group was determined by the factor of *MUC5B* allele with 9 repeats presence/absence that is enough significant effect for such a multifactorial trait as gingivitis. The values of the index for the allele carriers are significantly lower than in non-carriers (Fig. 1, d), and thus the degree of inflammation of the periodontal tissues is also lower.

**Таблиця 4.** Вплив носійства специфічних алелів *MUC5B* у дослідній групі на показники, що характеризують стан здоров'я пародонту

**Table 4.** The effect of carriage of peculiar *MUC5B* alleles in the case group on the indices that characterize periodontal health state

Алель / Allele	Індекс РМА (ANOVA) / PMA index (ANOVA)					Комплексний пародонтальний індекс (Критерій Манна–Уїтні) CPI index (Mann–Whitney criterion)					
	SS	D.f.	MS	F	p	U	Z	p	Z – adj.	p	
2 повтори / repeats	254,7	1	254,7	2,23	0,15	34,0	-1,5	0,14	-1,5	0,13	
3 повтори / repeats	73,4	1	73,4	0,59	0,45	42,0	-0,63	0,53	-0,65	0,51	
4 повтори / repeats	17,5	1	17,5	0,14	0,71	12,0	-0,98	0,33	-1,02	0,31	
5 повторів / repeats	310,7	1	310,7	2,79	0,11	41,5	-0,26	0,79	-0,27	0,79	
6 повторів / repeats	1167,5	1	1167,5	16,6	0,001	33,0	-1,26	0,21	-1,3	0,19	
7 повторів / repeats	1,6	1	1,6	0,01	0,91	49,5	-0,43	0,66	-0,45	0,65	
8 повторів / repeats	7,8	1	7,8	0,06	0,81	59,5	-0,03	0,97	-0,03	0,97	
9 повторів / repeats	136,7	1	136,7	1,14	0,29	41,5	0,26	0,79	0,27	0,79	

Носії алеля з дев'ятьма повторами серед пацієнтів з муковісцидозом суттєво відрізняються за індексом КПІ від неносіїв (табл. 4). Значення індексу для носіїв значно нижчі, ніж для неносіїв (рис. 2, а), а отже, менший вплив факторів ризику розвитку захворювань ясен. Слід зазначити, що у групі випадків індекси КПІ та РМА корелюють ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,05$ ; сильний прямий зв'язок), але жоден з них не корелює із загальною кількістю повторів 59 bp (на генотип) в інтроні 36 гена *MUC5B*.

На наступному етапі дослідження дослідну групу було перевірено на наявність зв'язку між ступенем ХГКГ та носієм певних алелів гена *MUC5B* у генотипі. Порівнювалися підгрупи з помірним та високим ступенем тяжкості гінгівіту. Оскільки в обох групах було менше 30 пацієнтів, було використано критерій Манна–Уїтні.

Результати показали, що в цих двох групах як індекс РМА ( $U = 0$ ,  $p < 0,001$ ), так і індекс КПІ ( $U = 16,5$ ,  $p < 0,05$ ) суттєво відрізняються. Більше того, обидва показники нижчі у пацієнтів з помірним ступенем тяжкості ХГКГ (рис. 2, б, рис. 3).

Також було виявлено (рис. 4, а), що серед цих пацієнтів із помірним ступенем тяжкості ХГКГ переважали ( $U = 22,0$ ;  $p < 0,05$ ) носії алеля *MUC5B* з шістьма повторами (59 п.н.) в інтроні 36 (і навпаки (рис. 4, б), серед пацієнтів дослідної групи, у яких було доведено носійство алеля *MUC5B* з шістьма повторами, переважали ті, у кого ХГКГ був помірним, але не тяжким ступенем:  $U = 23,5$ ;  $p < 0,05$ )).

The carriers of an allele with 9 repeats among the patients with cystic fibrosis significantly differ in CPI index from non-carriers (Table 4). The values of the index for the carriers are significantly lower than for non-carriers (Fig. 2, a), and therefore lower is the impact of risk factors for gum disease. It should be noted that in the case group CPI and PMA indices correlate ( $r = 0.83$ ;  $p < 0.05$ ; strong direct link), but none of them correlate with a total number of 59 bp repeats (per genotype) in the intron 36 of *MUC5B* gene.

At the next stage of the study, the case group was tested for the presence of an association between the degree of CGCG and carriage of certain alleles of *MUC5B* gene in the genotype. Subgroups with moderate and high severity of gingivitis were compared. Since both groups involved less than 30 patients Mann–Whitney criterion was used.

The results showed that in these two groups both PMA index ( $U = 0$ ,  $p < 0.001$ ) and CPI index ( $U = 16.5$ ,  $p < 0.05$ ) differ significantly. Moreover, both indexes are lower in patients with moderate severity of CGCG (Fig. 2, b, Fig. 3).

It was also found (Fig. 4, a) that among these patients with moderate severity of CGCG prevailed ( $U = 22.0$ ;  $p < 0.05$ ) the carriers of *MUC5B* allele with 6 repeats (59 bp) in the intron 36 (and vice versa (Fig. 4, b), among the patients of the case group for which the carriage of *MUC5B* allele with 6 repeats had been proved prevailed those with moderate, but not hard severity of CGCG:  $U = 23.5$ ;  $p < 0.05$ )).

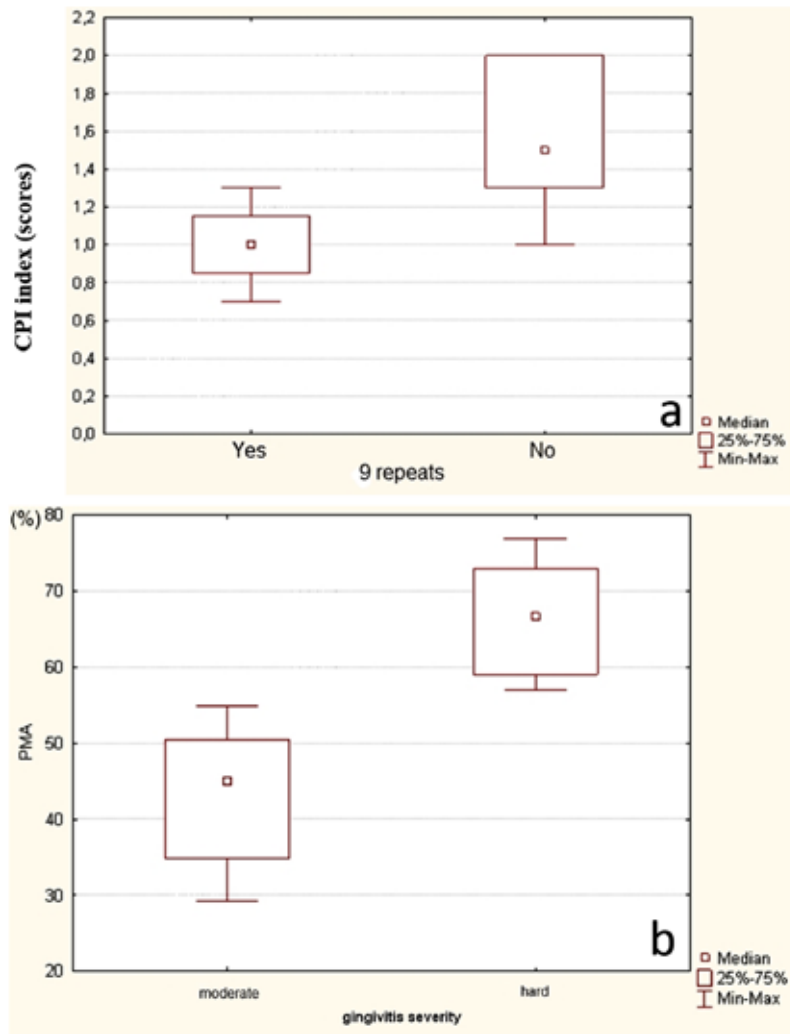


Рис. 2. Значення індексів у дослідній групі:

- a) Значення індексу КПІ у носіїв та неносіїв алеля *MUC5B* з 9 повторами (дослідна група);
- b) Індекс PMA у пацієнтів з муковісцидозом, що характеризується різним ступенем тяжкості ХГКГ

Fig. 2. Index values in the study group:

- a) CPI index values in carriers and non-carriers of *MUC5B* allele with 9 repeats (case group);
- b) PMA index in patients with cystic fibrosis characterized by different severity of CGCG

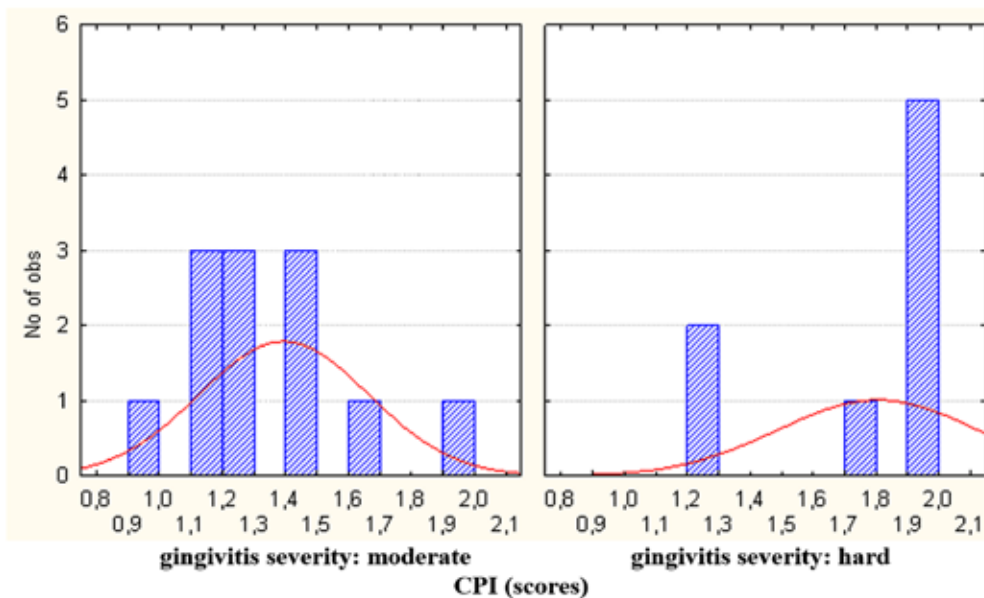
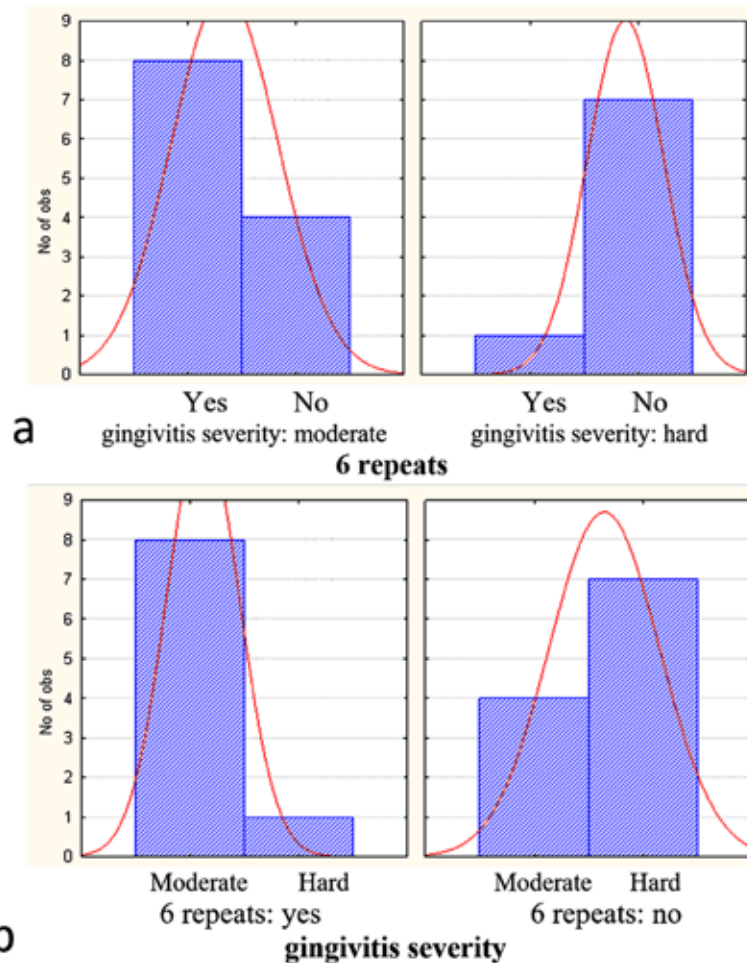


Рис. 3. Індекс КПІ у пацієнтів з муковісцидозом, що характеризується різним ступенем тяжкості ХГКГ  
Fig. 3. CPI index in patients with cystic fibrosis characterized by different severity of CGCG



**Рис. 4.** Носії алеля *MUC5B* з 6 повторами залежно від ступеня тяжкості ХГХГ (дослідна група):  
а) порівняльна характеристика носіїв алеля з 6 повторами серед пацієнтів дослідної групи з помірним або тяжким перебігом ХГХГ;  
б) кількість пацієнтів дослідної групи залежно від ступеня тяжкості ХГХГ залежно від наявності алеля з 6 повторами у генотипі

**Fig. 4.** The carriers of *MUC5B* allele with 6 repeats with the respect to severity of CGCG (case group):  
a) comparative characteristics of allele with 6 repeats carriers among case group patients with either moderate or severe CGCG;  
b) quantities of case group patients with the respect to severity of CGCG depending on the presence of allele with 6 repeats in genotype

## ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать про те, що алелі VNTR, ймовірно, виникають внаслідок нестабільної передачі кількості повторів з покоління в покоління, що є наслідком підвищеної ймовірності нерівного кросинговеру (під час мейозу) та мітотичного кросинговеру (під час поділу соматичних клітин під час індивідуального розвитку) [17]. Поява генотипів з трьома різними алелями, на нашу думку, може свідчити про підвищений рівень геномної нестабільності у їх носіїв. Подібні результати були отримані Реасоске (2012) та його колегами у досліджених вибірках контрольної групи порівняно з ВІЛ-позитивними пацієнтами [18]. На думку деяких авторів, поліморфізми муцинів можуть мати адаптивне значення в популяції, оскільки варіації апомуцину та структурні зміни олігосахаридів дозволяють широкий спектр індивідуальних відмінностей у структурі муцину. Ці відмінності, ймовірно, сприяють адаптації видів до змінних умов навколишнього середовища. Однак, водночас, деякі індивіди з цього діапазону мо-

## DISCUSSION

Obtained result testify that VNTR alleles probably arise from unstable transmission of repeats number from generation to generation resulted from increased likelihood of unequal crossing-over (in meiosis) and mitotic crossing over (at the division of somatic cells during individual development) [17]. The emergence of genotypes with three different alleles, in our opinion, may indicate an elevated level of genomic instability in their carriers. Similar results were obtained by Peacocke (2012) [18] and colleagues in the examined samples from the control group compared with the HIV-positive patients. According to some authors, mucins polymorphisms may have an adaptive value in the population because apomucin variations and structural changes in oligosaccharides enable a wide range of individual differences in mucin structure. These differences probably promote species adaptation to changing environmental conditions. However, at the same time, some individuals from the range may be more sensitive to bacterial colonization or antigens attacks [19].

жуть бути більш чутливими до бактеріальної колонізації або атак антигенів [19].

Проблема стоматологічного статусу дітей з муковісцидозом вивчена мало. Деякі автори виявили значне поширення уражень слизової оболонки ротової порожнини та тканин пародонту у дітей з муковісцидозом [14]. Інші дослідники не виявили такої тенденції. Цікаві наукові дані були отримані дослідниками, які вперше відкрили експресію гена регулятора трансмембранної проникності за муковісцидозу (*CFTR*) в епітелії ясен людини та виявили відмінності в локалізації та рівнях експресії генів у людей зі здоровими тканинами пародонту та тих, хто має запальні прояви [20, 21]. Дані дозволили припустити участь гена *CFTR* у патогенезі захворювань пародонту. Ми перевірили, чи може носійство деяких алелів гена *MUC5B* бути маркером здоров'я порожнини рота в осіб з досліджуваних експериментальних груп. Контрольну та дослідну групу аналізували окремо через значні відмінності в розподілі генотипів (див. вище).

Отже, для пацієнтів з муковісцидозом алель *MUC5B* з шістьма повторами по 59 пар основ в інтроні 36 може бути запропонована як потенційний маркер ризику розвитку ХГКГ середнього, але не тяжкого ступеня. Наші дані можуть бути важливим додатковим поясненням порушення захисного механізму ротової порожнини при різних патологічних станах [22, 23]. Одночасно наші результати доводять роль стоматолога в загальному соматичному діагностичному процесі та запальних захворюваннях не лише при муковісцидозі, але й інших системних та орфанних захворюваннях [24–27].

The problem of the dental status of children with cystic fibrosis is studied little. Some authors found a significant spread of lesions of the oral cavity mucosa and periodontal tissues in pediatric patients with cystic fibrosis [14]. Other researchers did not find such a trend. Interesting scientific data were obtained by researchers, who first discovered the expression of cystic fibrosis transmembrane regulator protein (*CFTR*) gene in the human gingival epithelium and identified differences in localization and in gene expression levels between people with healthy periodontal tissues and those with inflammatory manifestations [20, 21]. The data allowed suggesting *CFTR* gene involvement in periodontal disease pathogenesis.

Further, we tested whether the carriage of some allele of *MUC5B* gene can be a marker of oral health for individuals from studied experimental groups. Control and case groups were analyzed separately because of significant differences in genotypes distributions (see above).

So for the patients with cystic fibrosis, the *MUC5B* allele with 6 repeats of 59 bp in the intron 36 can be proposed as a potential marker of risk to develop CGCG of moderate but not hard severity. Our data could be important additional link as explanation of disturbance for protective mechanism of oral cavity in different pathological conditions [22, 23]. Simultaneously our results prove about role of the dentist in general somatic diagnostic process and inflammatory especial not only for cystic fibrosis but and other systemic and orphan diseases [24–27].

## ВИСНОВКИ

Пацієнти з муковісцидозом характеризуються вищим рівнем запалення пародонту (за індексами PMA та КПІ) порівняно з контрольною групою ( $F_{PMA} = 77,34; p < 0,001; U_{КПІ} = 120,5; p < 0,001$ ), і тому потребують додаткових, раніше застосованих діагностичних, профілактичних та консультативних заходів.

Поліморфізм VNTR в інтроні 36 гена *MUC5B* може бути використаний у діагностиці супутніх до муковісцидозу патологій, оскільки показано, що спектри генотипів за кількістю повторів в інтроні 36 гена *MUC5B* суттєво відрізняються ( $\chi^2_{факт.} = 59,56; p < 0,01; df = 25$ ) у порівнюваних групах. Алель з двома повторами запропоновано як захисний – серед пацієнтів з муковісцидозом носіїв немає ( $H = 8,72; p < 0,05$ ).

Для пацієнтів з муковісцидозом наявність алеля *MUC5B* з дев'ятьма повторами в генотипі може свідчити про меншу схильність до гінгівіту (нижчі показники PMA та КПІ:  $F_{PMA} = 8,68; p < 0,01; U_{КПІ} = 9,5; p < 0,05$ ). Водночас, наявність алеля з шістьма повторами може бути використана для диференціації схильності пацієнтів з муковісцидозом до різного ступеня тяжкості перебігу ХГКГ. Алель *MUC5B* з 6 повторами по 59 п.н. в інтроні 36 може бути запропонований як потенційний маркер ризику розвитку ХГКГ середнього, але не тяжкого ступеня.

## CONCLUSIONS

Patients with cystic fibrosis are characterized by higher levels of periodontal inflammation (by PMA and CPI indices) comparatively to the control group ( $F_{PMA} = 77.34; p < 0.001; U_{CPI} = 120.5; p < 0.001$ ), and therefore require additional, earlier applied diagnostic, preventive and advisory actions.

VNTR polymorphism in the intron 36 of *MUC5B* gene can be used in diagnostics of pathologies that accompany cystic fibrosis since it is shown that genotypes spectra for the number of repeats in the intron 36 of *MUC5B* gene differ significantly ( $\chi^2_{fact.} = 59.56; p < 0.01; df = 25$ ) in compared groups. The allele with 2 repeats is proposed as protective – there are no carriers among the patients with cystic fibrosis ( $H = 8.72; p < 0.05$ ).

For patients with cystic fibrosis the presence of *MUC5B* allele with 9 repeats in the genotype may indicate less susceptibility to gingivitis (lower indices of PMA and CPI:  $F_{PMA} = 8.68; p < 0.01; U_{CPI} = 9.5; p < 0.05$ ). At the same time, the presence of an allele with 6 repeats can be used to differentiate cystic fibrosis patients' susceptibility to various severity of CGCG progress. *MUC5B* allele with 6 repeats of 59 bp in the intron 36 may be proposed as a potential marker of risk to develop CGCG of moderate but not hard severity.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Frenkel E.S., Ribbeck K. Salivary mucins in host defense and disease prevention. *Journal of Oral Microbiology*. 2015. No. 7. P. 29759. DOI: <https://doi.org/10.3402/jom.v7.29759>
2. Almhjöd U., Cevik-Aras H., Karlsson N., Chuncheng J., Almståhl A. Stimulated saliva composition in patients with cancer of the head and neck region. *BMC Oral Health*. 2021. Vol. 21, No. 1. P. 509. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01872-x>
3. Rose M.C., Voynow J.A. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiological Reviews*. 2006. Vol. 86, No. 1. P. 245–278. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2005>
4. Joo N.S., Cho H.J., Shinbashi M., Choi J.Y., Milla C.E., Engelhardt J.F., et al. Combined agonists act synergistically to increase mucociliary clearance in a cystic fibrosis airway model. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, No. 1. P. 18828. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98122-5>
5. Widdicombe J.H., Wine J.J. Airway gland structure and function. *Physiological Reviews*. 2015. Vol. 95, No. 4. P. 1241–1319. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2014>
6. Abu-Zahra R., Antos N.J., Kump T., Angelopoulou M.V. Oral health of cystic fibrosis patients at a North American center: a pilot study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2019. Vol. 24, No. 3. P. e379–e384. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.22756>
7. Molina-García A., Castellanos-Cosano L., Machuca-Portillo G., Posada-de la Paz M. Impact of rare diseases in oral health. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2016. Vol. 21, No. 5. P. e587–e594. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.20972>
8. Nazaryan R., Tkachenko M., Kovalenko N., Babai O., Karnaukh O., Gargin V. Analysis of local immunity indicators of the oral cavity and degree of gingivitis depending on mutation of CFTR gene in children with cystic fibrosis. *Georgian Medical News*. 2019. No. 296. P. 27–31. PMID: 31889700
9. Tajiri T., Matsumoto H., Jinnai M., Kanemitsu Y., Nagasaki T., Iwata T., et al. Pathophysiological relevance of sputum MUC5AC and MUC5B levels in patients with mild asthma. *Allergy International*. 2022. Vol. 71, No. 2. P. 193–199. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.09.003>
10. Radicioni G., Ceppe A., Ford A.A., Alexis N.E., Barr R.G., Bleecker E.R., et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021. Vol. 9, No. 11. P. 1241–1254. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00079-5)
11. Massey C.J., Diaz Del Valle F., Abuzeid W.M., Levy J.M., Mueller S., Levine C.G., et al. Sample collection for laboratory-based study of the nasal airway and sinuses: a research compendium. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020. Vol. 10, No. 3. P. 303–313. DOI: <https://doi.org/10.1002/alar.22510>
12. Authimoolam S.P., Dziubla T.D. Biopolymeric mucin and synthetic polymer analogs: their structure, function and role in biomedical applications. *Polymers (Basel)*. 2016. Vol. 8, No. 3. P. 71. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym8030071>
13. Desseyn J.L., Rousseau K., Laine A. Fifty-nine bp repeat polymorphism in the uncommon intron 36 of the human mucin gene MUC5B. *Electrophoresis*. 1999. Vol. 20, No. 3. P. 493–496. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2683\(19990301\)20:3<493::AID-ELPS493>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2683(19990301)20:3<493::AID-ELPS493>3.0.CO;2-7)
14. Nazaryan R., Kryvenko L., Zakut Y., Karnaukh O., Gargin V. Application of estimated oral health indices in adolescents with tobacco addiction. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2020. Vol. 48, No. 287. P. 327–330. PMID: 33130792
15. Mulot C., Stücker I., Clavel J., Beaune P., Loriot M.A. Collection of human genomic DNA from buccal cells for genetics studies: comparison between cytobrush, mouthwash, and treated card. *Journal of Biomedical Biotechnology*. 2005. No. 3. P. 291–296. DOI: <https://doi.org/10.1155/JBB.2005.291>
16. Vinnall L.E., Fowler J.C., Jones A.L., Kirkbride H.J., de Bolós C., Laine A., et al. Polymorphism of human mucin genes in chest disease: possible significance of MUC2. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2000. Vol. 23, No. 5. P. 678–686. DOI: <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.23.5.4176>
17. Moniaux N., Escande F., Porchet N., Aubert J.P., Batra S.K. Structural organization and classification of the human mucin genes. *Frontiers in Bioscience*. 2001. Vol. 6. P. D1192–D1206. DOI: <https://doi.org/10.2741/moniaux>
18. Peacocke J., Lotz Z., de Beer C., Roux P., Mall A.S. The role of crude saliva and purified salivary mucins in the inhibition of the Human Immunodeficiency Virus type 1. *Virology Journal*. 2012. Vol. 9. P. 177. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-177>
19. McCright J.C., Maisel K. Engineering drug delivery systems to overcome mucosal barriers for immunotherapy and vaccination. *Tissue Barriers*. 2020. Vol. 8, No. 1. P. 1695476. DOI: <https://doi.org/10.1080/21688370.2019.1695476>
20. Narang A., Maguire A., Nunn J.H., Bush A. Oral health and related factors in cystic fibrosis and other chronic respiratory disorders. *Archives of Disease in Childhood*. 2003. Vol. 88, No. 8. P. 702–707. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.88.8.702>
1. Frenkel ES, Ribbeck K. Salivary mucins in host defense and disease prevention. *Journal of Oral Microbiology*. 2015;7:29759. DOI: <https://doi.org/10.3402/jom.v7.29759>
2. Almhjöd U, Cevik-Aras H, Karlsson N, Chuncheng J, Almståhl A. Stimulated saliva composition in patients with cancer of the head and neck region. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):509. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01872-x>
3. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiological Reviews*. 2006;86(1):245–78. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2005>
4. Joo NS, Cho HJ, Shinbashi M, Choi JY, Milla CE, Engelhardt JF, et al. Combined agonists act synergistically to increase mucociliary clearance in a cystic fibrosis airway model. *Scientific Reports*. 2021;11(1):18828. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98122-5>
5. Widdicombe JH, Wine JJ. Airway gland structure and function. *Physiological Reviews*. 2015;95(4):1241–319. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2014>
6. Abu-Zahra R, Antos NJ, Kump T, Angelopoulou MV. Oral health of cystic fibrosis patients at a North American center: a pilot study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2019;24(3):e379–84. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.22756>
7. Molina-García A, Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Posada-de la Paz M. Impact of rare diseases in oral health. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2016;21(5):e587–94. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.20972>
8. Nazaryan R, Tkachenko M, Kovalenko N, Babai O, Karnaukh O, Gargin V. Analysis of local immunity indicators of the oral cavity and degree of gingivitis depending on mutation of CFTR gene in children with cystic fibrosis. *Georgian Medical News*. 2019;(296):27–31. PMID: 31889700
9. Tajiri T, Matsumoto H, Jinnai M, Kanemitsu Y, Nagasaki T, Iwata T, et al. Pathophysiological relevance of sputum MUC5AC and MUC5B levels in patients with mild asthma. *Allergy International*. 2022;71(2):193–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.09.003>
10. Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, Alexis NE, Barr RG, Bleecker ER, et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(11):1241–54. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00079-5)
11. Massey CJ, Diaz Del Valle F, Abuzeid WM, Levy JM, Mueller S, Levine CG, et al. Sample collection for laboratory-based study of the nasal airway and sinuses: a research compendium. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020;10(3):303–13. DOI: <https://doi.org/10.1002/alar.22510>
12. Authimoolam SP, Dziubla TD. Biopolymeric mucin and synthetic polymer analogs: their structure, function and role in biomedical applications. *Polymers (Basel)*. 2016;8(3):71. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym8030071>
13. Desseyn JL, Rousseau K, Laine A. Fifty-nine bp repeat polymorphism in the uncommon intron 36 of the human mucin gene MUC5B. *Electrophoresis*. 1999;20(3):493–6. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2683\(19990301\)20:3<493::AID-ELPS493>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2683(19990301)20:3<493::AID-ELPS493>3.0.CO;2-7)
14. Nazaryan R, Kryvenko L, Zakut Y, Karnaukh O, Gargin V. Application of estimated oral health indices in adolescents with tobacco addiction. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2020;48(287):327–30. PMID: 33130792
15. Mulot C, Stücker I, Clavel J, Beaune P, Loriot MA. Collection of human genomic DNA from buccal cells for genetics studies: comparison between cytobrush, mouthwash, and treated card. *Journal of Biomedical Biotechnology*. 2005;3:291–6. DOI: <https://doi.org/10.1155/JBB.2005.291>
16. Vinnall LE, Fowler JC, Jones AL, Kirkbride HJ, de Bolós C, Laine A, et al. Polymorphism of human mucin genes in chest disease: possible significance of MUC2. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2000;23(5):678–86. DOI: <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.23.5.4176>
17. Moniaux N, Escande F, Porchet N, Aubert JP, Batra SK. Structural organization and classification of the human mucin genes. *Frontiers in Bioscience*. 2001;6:D1192–206. DOI: <https://doi.org/10.2741/moniaux>
18. Peacocke J, Lotz Z, de Beer C, Roux P, Mall AS. The role of crude saliva and purified salivary mucins in the inhibition of the Human Immunodeficiency Virus type 1. *Virology Journal*. 2012;9:177. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-177>
19. McCright JC, Maisel K. Engineering drug delivery systems to overcome mucosal barriers for immunotherapy and vaccination. *Tissue Barriers*. 2020;8(1):1695476. DOI: <https://doi.org/10.1080/21688370.2019.1695476>
20. Narang A, Maguire A, Nunn JH, Bush A. Oral health and related factors in cystic fibrosis and other chronic respiratory disorders. *Archives of Disease in Childhood*. 2003;88(8):702–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.88.8.702>

21. Ajonuma L.C., He Q., Sheung Chan P.K., Yu Ng E.H., Fok K.L., Yan Wong C.H., et al. Involvement of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in infection-induced edema. *Cell Biology International*. 2008. Vol. 32, No. 7. P. 801–806. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2008.03.010>
22. Esteves-Lima R.P., Reis C.S., Santirocchi-Júnior F., Abreu L.G., Costa F.O. Association between periodontitis and serum C-reactive protein levels. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2020. Vol. 12, No. 9. P. e838–e843. DOI: <https://doi.org/10.4317/jced.57041>
23. Konopliitskiy V., Korobko Y.Y., Pavlenko B., Funikov A., Rudenko H., Korobko O., et al. Synovial cysts in children: clinical features, diagnostics, treatment (analytical review of the literature and own observation). *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series: Medicine*. 2025. Vol. 33, No. 3 (54). P. 419–437. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-10>
24. de Almeida A.S., Kato C.N.O., Jácome-Santos H., Pinheiro J.J., Mesquita R.A., Abreu L.G. A retrospective analysis of oral and maxillofacial lesions in children and adolescents. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2021. Vol. 13, No. 9. P. e894–e905. DOI: <https://doi.org/10.4317/jced.58231>
25. Savielieva N., Shelest M. Impact of herpesvirus infection on local immunity in patients with chronic generalised periodontitis. *Kharkiv Dental Journal*. 2025. Vol. 2, No. 2 (4). P. 162–170. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-4-04>
26. Pompil O., Kerimova T. Prevalence and structure of inflammatory periodontal tissue lesions in young individuals. *Kharkiv Dental Journal*. 2025. Vol. 2, No. 2 (4). P. 182–191. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-4-06>
27. Grigorov S., Dmytrieva A., Poberezhnik G., Davydov O., Osipov M. Review of modern diagnostic methods in patients with salivary gland pathology. *Kharkiv Dental Journal*. 2025. Vol. 2, No. 2 (4). P. 227–239. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-4-10>
21. Ajonuma LC, He Q, Sheung Chan PK, Yu Ng EH, Fok KL, Yan Wong CH, et al. Involvement of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in infection-induced edema. *Cell Biology International*. 2008;32(7):801–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2008.03.010>
22. Esteves-Lima RP, Reis CS, Santirocchi-Júnior F, Abreu LG, Costa FO. Association between periodontitis and serum C-reactive protein levels. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2020;12(9):e838–43. DOI: <https://doi.org/10.4317/jced.57041>
23. Konopliitskiy V, Korobko YY, Pavlenko B, Funikov A, Rudenko H, Korobko O, et al. Synovial cysts in children: clinical features, diagnostics, treatment (analytical review of the literature and own observation). *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(3(54)):419–37. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-10>
24. de Almeida AS, Kato CNO, Jácome-Santos H, Pinheiro JJ, Mesquita RA, Abreu LG. A retrospective analysis of oral and maxillofacial lesions in children and adolescents. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2021;13(9):e894–905. DOI: <https://doi.org/10.4317/jced.58231>
25. Savielieva N, Shelest M. Impact of herpesvirus infection on local immunity in patients with chronic generalised periodontitis. *Kharkiv Dental Journal*. 2025;2(2(4)):162–70. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-4-04>
26. Pompil O, Kerimova T. Prevalence and structure of inflammatory periodontal tissue lesions in young individuals. *Kharkiv Dental Journal*. 2025;2(2(4)):182–91. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-4-06>
27. Grigorov S, Dmytrieva A, Poberezhnik G, Davydov O, Osipov M. Review of modern diagnostic methods in patients with salivary gland pathology. *Kharkiv Dental Journal*. 2025;2(2(4)):227–39. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-4-10>

#### Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Одноцентровий характер не дає підстав для причинних висновків і зберігає ризик селекційного зміщення та залишкової змішувальної дії, попри використання багатфакторних моделей, підбору за схильністю та інших підходів до контролю змішувальних чинників. Розмір і склад вибірки (N=48 з наявністю та без наявності муковісцидозу) обмежують точність оцінок і переносимість результатів з огляду на особливості маршрутизації пацієнтів і практик надання допомоги в Україні. Для мінімізації впливів стандартизовано вимірювання, проведено навчання оцінювачів, за можливості застосовано шифрування з метою сліпого дослідження, виконано аналізи чутливості. Узагальнюваність висновків обмежена контекстом; підтвердження потребує проспективних мультицентрових досліджень, обґрунтованим розрахунком потужності, зовнішньою валідацією та дотриманням Належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP).

#### Limitations of the study

The authors of the manuscript acknowledge that the presented study has limitations due to its design and execution. The single-center design does not allow for causal inferences and retains the risk of selection bias and residual confounding, despite the use of multivariable models, propensity score matching, and other approaches to control for confounding factors. The sample size and composition (N=48 with and without cystic fibrosis) limit the accuracy of the estimates and the portability of the results given the peculiarities of patient routing and care practices in Ukraine. To minimize the effects, measurements were standardized, raters were trained, blinded where possible, and sensitivity analyses were performed. The generalizability of the findings is limited by the context; confirmation requires prospective multicenter studies, reasonable power calculations, external validation, and adherence to Good Clinical Practice (GCP).

#### Перспективи подальших досліджень

Це дослідження лише частково висвітлює деякі аспекти генетичних особливостей у зв'язку з обмеженим матеріалом, але в майбутньому необхідно вдосконалити та розширити наявні дані шляхом вивчення історій хвороби з якомога більшої кількості медичних закладів для створення та впровадження індивідуального ведення пацієнтів з муковісцидозом.

#### Prospects for further research

This study has only partially highlighted some aspects of genetic peculiarities with limited material, but in the future it is necessary to improve and expand the available data by studying the case histories of as many medical facilities for creation and implementation of individual management for patients with cystic fibrosis.

#### Конфлікт інтересів

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (International Committee of Medical Journal Editors), яка доступна за посиланням:

<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>

Автори заявляють про відсутність конкуруючих інтересів. Немає жодних фінансових зв'язків між іншими людьми чи

#### Conflict of interest

All authors submitted to the editorial office a completed Conflict of Interest Disclosure Form of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), which is available at:

<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>

The authors declare that they have no competing interests. There is no financial relationship between other people or

організаціями, які могли б неналежним чином вплинути на нашу роботу, що дозволяє уникнути можливості упередженості дослідження.

organizations that may have improperly influenced our work, thus avoiding the possibility of biasing the study.

#### Дотримання етичних норм

#### Ethics statement

Дослідження було проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи наукових медичних досліджень за участю людей, Директиви Європейського товариства 86/609 щодо участі людей у біомедичних дослідженнях та Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009. Згода пацієнтів не потрібна.

The study was conducted in accordance with the ethical standards of the World Medical Association's Declaration of Helsinki on the Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects, European Society Directive 86/609 on the participation of human subjects in biomedical research, and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009. No patients consent needed.

#### Використання штучного інтелекту

#### Use of generative artificial intelligence

Автори рукопису свідомо заявляють, що в процесі проведення дослідження, підготовки та редагування цього рукопису вони не використовували жодних інструментів чи сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування генеративного штучного інтелекту (GAIDeT, 2025). Усі етапи роботи – від розробки концепції дослідження до остаточного редагування – виконувалися без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

The authors of the manuscript knowingly declare that in the process of conducting research, preparing and editing this manuscript, they did not use any generative artificial intelligence tools or services to perform any tasks listed in the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025). All stages of the work – from the development of the research concept to the final editing – were performed without the involvement of generative artificial intelligence, exclusively by the authors.

#### Первинні дані та матеріали

#### Data availability statement

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані містять узагальнені показники пацієнтів, лабораторні результати, протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

The authors of the manuscript consciously declare that the work uses the results of their own clinical studies, which were systematized and analyzed by the authors. Primary data include generalized patient indicators, laboratory results, protocols and obtained quantitative characteristics. All materials are stored in the archive of the research group and can be provided upon reasonable request to the corresponding author, taking into account the requirements of confidentiality and ethical norms.

#### Інформація про фінансування

#### Funding information

Це дослідження не отримало жодного спеціального гранту від фінансових установ у державному, комерційному або некомерційному секторах.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Ткаченко Марина Вікторівна** – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Стоматологія», доцент, доцент кафедри стоматології Приватного вищого навчального закладу «Харківський міжнародний медичний університет»; вул. Молочна, буд. 38, м. Харків, Україна, 61001; e-mail: mv.tkachenko@khimu.edu.ua  
моб.: +38 (050) 956-13-23

**Внесок автора:** збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

**Волкова Наталя Євгенівна** – кандидат біологічних наук, доцент, завідувачка кафедри генетики і цитології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: natalia.volkova@karazin.ua  
моб.: +38 (096) 679-73-39

**Внесок автора:** збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

**Tkachenko Maryna Viktorivna** – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Dentistry», Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dentistry of the Private Higher Education Institution «Kharkiv International Medical University»; 38 Molochna Str., Kharkiv, Ukraine, 61001; e-mail: mv.tkachenko@khimu.edu.ua  
mob.: +38 (050) 956-13-23

**Author's contribution:** data collection, data analysis and interpretation, article writing.

**Volkova Natalia Yevgenivna** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Department of Genetics and Cytology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: natalia.volkova@karazin.ua  
mob.: +38 (096) 679-73-39

**Author's contribution:** data collection, data analysis and interpretation, article writing.

**Шевчук Віктор Альбертович** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри стоматології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: navarromfs@gmail.com

моб.: +38 (067) 708-68-84

**Внесок автора:** збір даних, написання статті, остаточне затвердження статті.

**Одушкіна Наталія Вікторівна** – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри стоматології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: nataliodush@gmail.com

моб.: +38 (050) 145-45-51

**Внесок автора:** концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті.

**Назарян Розана Степанівна** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри стоматології Приватного вищого навчального закладу «Харківський міжнародний медичний університет»; вул. Молочна, буд. 38, м. Харків, Україна, 61001;

e-mail: rosnazaryan@gmail.com

моб.: +38 (050) 597-58-29

**Внесок автора:** концепція та дизайн дослідження, критичний огляд статті, аналіз та інтерпретація даних.

**Гаргін Віталій Віталійович** – доктор медичних наук, професор, професор кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету; професор кафедри професійно-орієнтованих дисциплін Приватного вищого навчального закладу «Харківський міжнародний медичний університет»; професор кафедри стоматології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: vitgarg@ukr.net

моб.: +38 (099) 049-85-57

**Внесок автора:** написання статті, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті.

**Shevchuk Viktor Albertovych** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dentistry of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: navarromfs@gmail.com

mob.: +38 (067) 708-68-84

**Author's contribution:** data collection, article writing, final approval of the article.

**Odushkina Nataliia Viktorivna** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dentistry of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: nataliodush@gmail.com

mob.: +38 (050) 145-45-51

**Author's contribution:** research concept and design, data analysis and interpretation, final approval of the article.

**Nazaryan Rozana Stepanivna** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Dentistry of the Private Higher Education Institution «Kharkiv International Medical University»; 38 Molochna Str., Kharkiv, Ukraine, 61001;

e-mail: rosnazaryan@gmail.com

mob.: +38 (050) 597-58-29

**Author's contribution:** research concept and design, critical review of the article, data analysis and interpretation.

**Gargin Vitaliy Vitaliyovych** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; Professor of the Department of Professionally Oriented Disciplines of the Private Higher Education Institution «Kharkiv International Medical University»; Professor of the Department of Dentistry of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: vitgarg@ukr.net

mob.: +38 (099) 049-85-57

**Author's contribution:** article writing, data analysis and interpretation, final approval of the article.

Рукопис надійшов  
Manuscript was received  
09.07.2025

Отримано після рецензування  
Received after review  
14.08.2025

Прийнято до друку  
Accepted for printing  
26.08.2025

Опубліковано  
Published  
29.08.2025