

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2026-8-14>
УДК: 616.43/45-008.9-056.7: 616.31: 616-037: 577.29

Результати генотипування дітей із діагностованим муковісцидозом обтяженим розвитком хронічного генералізованого гінгівіту за поліморфізмами у генах *CDKN1A* (rs1801270 C>A), *IL-10* (rs1800896 A>G) та *APP* (rs63750399 c.2146A>G)

Ткаченко М.В.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2731-4774>, e-mail: mv.tkachenko@khimu.edu.uaВолкова Н.Є.², <https://orcid.org/0000-0002-3948-4896>, e-mail: natalia.volkova@karazin.uaШевчук В.А.², <https://orcid.org/0000-0003-0416-3424>, e-mail: navarromfs@gmail.comОдушкіна Н.В.², <https://orcid.org/0000-0002-9335-2528>, e-mail: nataliodush@gmail.comНазарян Р.С.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0005-8777>, e-mail: rosnazaryan@gmail.comГаргін В.В.^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8194-4019>, e-mail: vitgarg@ukr.netТкаченко І.Г.³, <https://orcid.org/0009-0006-1692-5077>, e-mail: tmvv.13@gmail.com¹Приватний вищий навчальний заклад

«Харківський міжнародний медичний університет», Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

³Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Results of genotyping of children with cystic fibrosis, accompanied by the development of chronic generalized gingivitis for polymorphisms in the genes *CDKN1A* (rs1801270 C>A), *IL-10* (rs1800896 A>G) and *APP* (rs63750399 c.2146A>G)

Tkachenko M.V.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2731-4774>, e-mail: mv.tkachenko@khimu.edu.uaVolkova N.Ye.², <https://orcid.org/0000-0002-3948-4896>, e-mail: natalia.volkova@karazin.uaShevchuk V.A.², <https://orcid.org/0000-0003-0416-3424>, e-mail: navarromfs@gmail.comOdushkina N.V.², <https://orcid.org/0000-0002-9335-2528>, e-mail: nataliodush@gmail.comNazaryan R.S.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0005-8777>, e-mail: rosnazaryan@gmail.comGargin V.V.^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8194-4019>, e-mail: vitgarg@ukr.netTkachenko I.H.³, <https://orcid.org/0009-0006-1692-5077>, e-mail: tmvv.13@gmail.com¹Private Higher Education Institution

«Kharkiv International Medical University», Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³Kharkiv National Medical University

of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

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

РЕЗЮМЕ

Актуальність. На сьогодні не існує достовірних маркерів, які б дозволяли оцінити схильність конкретного пацієнта до розвитку гінгівіту та визначити прогноз захворювання. Дане дослідження спрямоване на оцінку потенціалу кількох одонуклеотидних поліморфізмів відносно аналізу асоціацій з хронічним гінгівітом у пацієнтів з муковісцидозом і без нього.**Мета роботи** – проведення генотипування дітей із муковісцидозом (з хронічним генералізованим гінгівітом або без нього) (група випадків) та дітей без муковісцидозу (з хронічним генералізованим гінгівітом) (контрольна група) щодо одонуклеотидних поліморфізмів rs1801270 C>A (с.93C>A; Ser31Arg), rs1800896 A>G (–1082 A>G; с.1082A>G) та rs63750399 (с.2146A>G; p.Val171Ile) у генах *CDKN1A*, *IL-10* та *APP* відповідно, а також оцінити перспективи їхнього використання в майбутньому для асоціативного аналізу.

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.,

Ткаченко І. Г., 2026

Матеріали та методи. Сформовано дві групи пацієнтів – дослідна – у яких діагностовано муковісцидоз, та контрольна – без даного захворювання. Генотипування проводили методом полімеразної ланцюгової реакції – поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів з детекцією результатів в агарозному гелі. Матеріалом слугували клітини букального епітелію. Для оцінки стану здоров'я ротової порожнини використовували класичні стоматологічні показники.

Результати. Пацієнти без та з муковісцидозом відрізняються за ступенем ураження зубів карієсом ($F = 6,53$; $p = 0,01$) та станом гігієни порожнини рота ($F = 5,56$; $p = 0,02$). Фактор генотипу за rs1800896 виявився значущим щодо варіабельності стоматологічних показників пацієнтів з муковісцидозом. Відмінності показників ступеня ураження зубів карієсом, гінгівіту та стану гігієни порожнини рота у контрольній та дослідній групах не залежать від генотипу пацієнта у позиції (–1082) промотора гена *IL-10*.

Висновки. Варіабельність ступеня ураження карієсом зубів та гінгівітом залежить від сумарного впливу факторів «група пацієнтів» та «генотип за rs1800896»: $F_{DMF} = 3,97$; $p = 0,03$; $F_{PMA} = 3,82$; $p = 0,03$; $F_{CPI} = 4,36$; $p = 0,02$. Пацієнти в дослідній групі з генотипом AA або CA характеризуються меншим ступенем ураження зубів карієсом та запаленням ясен.

Для цитування:

Ткаченко М.В., Волкова Н.Є., Шевчук В.А., Одушкіна Н.В., Назарян Р.С., Гаргін В.В., Ткаченко І.Г. Результати генотипування дітей із діагностованим муковісцидозом обтяженим розвитком хронічного генералізованого гінгівіту за поліморфізмами у генах *CDKN1A* (rs1801270 C>A), *IL-10* (rs1800896 A>G) та *APP* (rs63750399 c.2146A>G). Харківський стоматологічний журнал. 2026. Т. 3, № 2(8). С. 434–452. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2026-8-14>

Key words:

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

For correspondence:

Gargin Vitalii Vitaliiyovich

Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 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.,

Tkachenko I.H., 2026

ABSTRACT

Background. To date, there are no reliable markers that would allow to assess a specific patient's susceptibility to developing gingivitis or to set up the disease prognosis. This study aims to analyze the potential of several single-nucleotide polymorphisms regarding the analysis of associations with chronic gingivitis in patients with and without cystic fibrosis.

Purpose – to perform genotyping of children with cystic fibrosis (with or without chronic generalized gingivitis) (case group) and children without cystic fibrosis (with of chronic generalized gingivitis) (control group) for single-nucleotide polymorphisms rs1801270 C>A (c.93C>A; Ser31Arg), rs1800896 A>G (–1082 A>G; c.–1082A>G) and rs63750399 (c.2146A>G; p.Val717Ile) in *CDKN1A*, *IL-10* and *APP* genes respectively and to assess the prospects for future use for association analysis.

Materials and Methods. Two groups of patients were formed – those diagnosed with cystic fibrosis and a control group without the disease. Genotyping was performed using the Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism method with agarose gel electrophoresis detection. Classic dental indices were used to assess oral health.

Results. Patients with and without cystic fibrosis differ in the degree of dental caries ($F = 6.53$; $p = 0.01$) and oral hygiene status ($F = 5.56$; $p = 0.02$). The rs1800896 genotype factor was proved to be significant regarding the variability of dental indicators in patients with cystic fibrosis. Differences in indicators characterizing the degree of dental caries, gingivitis, and oral hygiene status in the control and case groups do not depend on the patient's genotype at position (–1082) of the *IL-10* gene promoter.

Conclusions. The variability in the severity of dental caries and gingivitis depends on the combined effect of the factors «patient group» and «rs1800896 genotype»: $F_{DMF} = 3.97$; $p = 0.03$; $F_{PMA} = 3.82$; $p = 0.03$; $F_{CPI} = 4.36$; $p = 0.02$. Patients in the case group with AA or CA genotype are characterized by a lower degree of dental caries and gingival inflammation.

For citation:

Tkachenko MV, Volkova NYe, Shevchuk VA, Odushkina NV, Nazaryan RS, Gargin VV, Tkachenko IH. Results of genotyping of children with cystic fibrosis, accompanied by the development of chronic generalized gingivitis for polymorphisms in the genes *CDKN1A* (rs1801270 C>A), *IL-10* (rs1800896 A>G) and *APP* (rs63750399 c.2146A>G). *Kharkiv Dental Journal*. 2026;3(2(8)):434–452. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2026-8-14>

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

LIST OF ABBREVIATIONS

Скорочення Abbreviations	Українською / Ukrainian	Англійською / English
DMF	індекс інтенсивності карієсу	caries intensity index
OHI-S	індекс гігієни порожнини рота Greene – Vermilion	Greene – Vermilion oral hygiene index
CPI	комплексний пародонтальний індекс	comprehensive periodontal index
PMA	папілярно-маргінально-альвеолярний індекс	papillary-marginal-alveolar index
ПЛР/PCR	полімеразна ланцюгова реакція	polymerase chain reaction
ПДРФ / RFLP	поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів	restriction fragment length polymorphism
SNP	однонуклеотидні поліморфізми	single nucleotide polymorphisms

ВСТУП

INTRODUCTION

Муковісцидоз є найпоширенішим тяжким спадковим захворюванням. Він характеризується ураженням екзокринних залоз та кістозною дегенерацією підшлункової залози, а також ураженням травної та дихальної систем внаслідок закупорювання їхніх вивідних протоків густим в'язким секретом, що є наслідком порушень функції трансмембранних каналів епітеліальних клітин. Ключовим фактором, що визначає перебіг захворювання, є порушення функції двох систем – бронхо-легеневої та травної. Різноманітність клінічних проявів визначається різноманітністю дефектів у гені трансмембранного білка CFTR [1]. Муковісцидоз пов'язаний з дефектом синтезу білка каналу-переносника йонів хлору, який є важливим для водно-електролітного обміну в епітеліальних клітинах екзокринних, зокрема, слинних залоз. Затримка клітинних аніонів хлору та посилення абсорбції катіонів натрію і води з позаклітинного простору призводять до загущення секрету залоз. Секрет важко евакується, і в різних органах відбуваються вторинні зміни [2].

Попередні дослідження показали, що у дітей з муковісцидозом спостерігаються зміни реологічних властивостей слини, що призводить до захворювань органів ротової порожнини [3]. У цих дітей встановлено підвищення рівня в'язкості слини та рівня муцину, а також розвиток хронічного генералізованого гінгівіту [4].

Відомо, що рання діагностика патологічних станів у ротовій порожнині дає змогу уповільнити процес на самому початку. Дуже важливо проводити скринінгову діагностику на ранніх стадіях та виявляти схильність до захворювань ротової порожнини. Наявність системних захворювань у дитини ускладнює проведення ранньої діагностики та життя певних профілактичних заходів.

Слід зазначити, що на сьогодні не існує достовірних маркерів, які б дозволяли оцінити схильність конкретного пацієнта до розвитку гінгівіту та визначити прогноз захворювання. Тому інтерес до дослідження генетичних факторів ризику цього захворювання значно зріс. Зокрема, увага дослідників зосереджена на такому типі генетичних маркерів, як SNP (однонуклеотидні поліморфізми) – найпоширенішій формі генетичної варіації. Стабільні асоціації певних SNP з клінічно значущими фенотипами дозволяють

Cystic fibrosis is the most common, severe hereditary disease. It is characterized by lesion of exocrine glands and cystic degeneration of pancreas, by lesion of digestive and respiratory systems due to clogging of their excretory ducts by a thick viscous secretion resulted from changes in functions of the transmembrane channels of epithelial cells. The key that determines the disease outcome is the defect of the two systems, bronchopulmonary and digestive. The variability of clinical presentation is determined by the variety of defects in transmembrane protein gene CFTR [1]. Cystic fibrosis is associated with a defect in the synthesis of chlorine channel protein, which is important for the water-electrolyte exchange in epithelial cells of exocrine, including salivary, glands. Delay in cell chloride anions and the enhancement of absorption of sodium cations and water from the extracellular space lead to the thickening of the secret of the glands. It is difficult to evacuate the secret and secondary changes occur in different organs [2].

Previous studies have shown that children with cystic fibrosis have changes in the rheological properties of saliva, and this leads to disease of the organs of the oral cavity [3]. It has been established an increase of the level of saliva viscosity and mucin level, as well as development of chronic generalized gingivitis in these children [4].

It is known, that early diagnosis of pathological conditions in the oral cavity gives a chance to slow down the process at its very beginning. It is very important to carry out screening diagnosis at the early stages and to detect the susceptibility to oral cavity diseases. The presence of systemic diseases in a child makes it difficult to carry out early diagnosis and to perform some preventive measures.

It should be said, that for now there are no valid markers to assess the predisposition of a particular patient to gingivitis development and to set up the disease prognosis. So, the attention to the study of genetic risk factors for the disease has increased significantly. In particular, the attention of researchers is focused on such a type of genetic markers as SNPs (single nucleotide polymorphisms), the most common form of genetic variation. The stable associations of certain SNPs with clinically significant phenotypes allow to form risk groups more effectively, to adjust preventive

ефективніше формувати групи ризику, коригувати профілактичні та терапевтичні заходи, прогнозувати перебіг патологічного процесу.

Ген *CDKN1A* було обрано, оскільки його продукт, білок *P21*, бере участь у регуляції клітинного циклу. Він є транскрипційною мішенню для білка *P53* і відіграє важливу роль у регуляції клітинного циклу. Ген *CDKN1A* є контекст-залежним регулятором клітинної долі, патологічна значущість якого зумовлена не лише втратою функції, а й порушенням регуляції експресії та локалізації продукту. Водночас білок *P21* інтегрує численні клітинні процеси – зокрема загибель, старіння та виживання – що робить його фенотипові ефекти значною мірою залежними від молекулярного контексту. Отже, *P21* слід розглядати не як прямий супресор пухлин, а як динамічний регуляторний вузол, порушення рівноваги якого сприяє різноманітним патологічним станам [5, 6]. Слід зазначити, що на відміну від *P53*, мутації в гені *P21* трапляються зрідка [7]. Це дозволяє чіткіше інтерпретувати результати генотипування та встановлені асоціації. Крім того, у дослідженнях з моделюванням на мишах досить детально описано генні мережі формування зубів (за участю *P21*) [8]. Поліморфізм rs1801270 (C>A) (або c.93C>A або Ser31Arg) є одним із найбільш досліджених SNP цього гена [9]. У багатьох дослідженнях було виявлено зв'язок цього поліморфізму з різними видами раку [10], зокрема з новоутвореннями в ротовій порожнині [11], особливо серед представників європеоїдної раси [12].

Interleukin-10 (IL-10), також відомий як фактор інгібування синтезу цитокінів (CSIF), що кодується геном *IL10*, є протизапальним цитокіном, який пригнічує вироблення прозапальних цитокінів [13, 14]. Він привернув до себе значну увагу завдяки своїй ролі в регуляції запальних реакцій та інфекційних процесів, зокрема в легенях, у пацієнтів із муковісцидозом. Поліморфізми в гені *IL10*, зокрема rs1800896 (–1082 A>G), досліджувалися як генетичні модифікатори муковісцидозу [15]. Водночас, деякі дослідження повідомляють про зв'язок із тяжкістю захворювання легень, тоді як інші не виявляють значущого впливу, що вказує на залежність ролі цього варіанту від популяції та контексту.

Ген *APP* (amyloid beta precursor protein) кодує великий трансмембранний білок типу I, який функціонує як молекула клітинної адгезії та бере участь у клітинній сигналізації, розвитку нейронів, синаптичній функції та процесах відновлення нервової системи [16]. Ген *APP* широко експресується в багатьох тканинах, а його білкові продукти присутні як у нейрональних, так і в нейрональних клітинах [17]. Мутації в гені *APP* порушують нормальний процес перетворення пептиду амілоїду- β ($A\beta$), який фізіологічно присутній у біологічних рідин, таких як плазма та спинномозкова рідина. Агрегація $A\beta$ призводить до утворення сенильних бляшок – характерної патологічної ознаки хвороби Альцгеймера, поширеного нейродегенеративного захворювання, пов'язаного зі старінням [18]. Подібні процеси також спостерігалися в патогенезі синдрому Дауна та церебральної амілоїдної ангіопатії [19]. Агрегація пептиду $A\beta$ може спричиняти утворення амілоїду не лише в тканинах мозку, а й в інших органах та тканинах. Відзначено, що амілоїдні відкладення можна виявити гістологічно в тканинах ясен, особ-

and therapeutic measures, to predict the course of the pathological process.

The *CDKN1A* gene has been selected because its product, the *P21* protein, takes part in cell cycle regulation. It is a transcriptional target for the *P53* protein and it plays a prominent role in cell cycle regulation. *P21* (*CDKN1A*) is a context-dependent regulator of cell fate whose pathological relevance arises not only from loss of function but also from dysregulated expression and product localization. At the same time, *P21* integrates multiple cellular outcomes – including arrest, senescence, and survival – making its phenotypic effects highly dependent on molecular context. Consequently, *P21* should be viewed not as a linear tumor suppressor but as a dynamic regulatory node whose imbalance contributes to diverse pathological states [5, 6]. It should be mentioned that unlike *P53*, mutations in the *P21* gene occur rarely [7]. It will allow interpreting the results more clearly. Also, in the mouse model teeth formation gene networks (with *P21* participation) are described in sufficient detail [8]. Polymorphism rs1801270 (C>A) (or c.93C>A or Ser31Arg) is known to be one of the most studied SNP of this gene [9]. Many studies have found the association of this polymorphism with various types of cancer [10], in particular with neoplasms in the oral cavity [11], especially among Caucasians [12].

Interleukin-10 (IL-10), also known as cytokine synthesis inhibitory factor (CSIF) encoded by the *IL10* gene, is an anti-inflammatory cytokine that inhibits the production of pro-inflammatory cytokines [13, 14]. It has attracted considerable attention due to its role in regulating inflammatory responses and infectious processes, particularly in the lungs, including in patients with cystic fibrosis. Polymorphisms in the *IL10* gene, particularly rs1800896 (–1082 A>G), have been investigated as genetic modifiers of cystic fibrosis [15]. Some studies report an association with the severity of lung disease, while others show no significant effect, suggesting a population-dependent and context-specific role of this variant.

The *APP* (amyloid beta precursor protein) gene encodes a large type I transmembrane protein that functions as a cell adhesion molecule and is involved in cellular signaling, neuronal development, synaptic function, and neural repair processes [16]. The *APP* gene is widely expressed in many tissues, and its protein products are present in both neuronal and non-neuronal cells [17]. Mutations in the *APP* gene disrupt the normal processing of the amyloid- β ($A\beta$) peptide, which is physiologically present in biological fluids such as plasma and cerebrospinal fluid. Aggregation of $A\beta$ leads to the formation of senile plaques, a hallmark pathological feature of Alzheimer's disease, a common neurodegenerative disorder of aging [18]. Similar processes have also been observed in the pathogenesis of Down syndrome and cerebral amyloid angiopathy [19]. The aggregation of the $A\beta$ peptide may cause amyloid formation not only in the tissues of the brain, but also in other organs and tissues. Notably, amyloid deposits can be detected histologically in gingival tissues, particularly in patients with systemic amyloidosis, and may also be present in periodontal tissues under chronic inflammatory conditions [20, 21]. Dependence between the health of the patient's periodontal tissues and the amyloid protein P (amyloid septicemia P (SAP))

ливо у пацієнтів із системним амілоїдозом, і вони також можуть бути присутніми в тканинах пародонта за умов хронічного запалення [20, 21]. Було виявлено залежність між станом тканин пародонта пацієнта та амілоїдним білком Р (амілоїдна інфільтрація Р (SAP)). У біоптатах ясен пацієнтів із хронічним пародонтитом були виявлені конго-позитивні амілоїдоподібні структури, що містять легкі ланцюги імуноглобулінів. Встановлено, що генералізований хронічний запальний процес у тканинах пародонта може спричиняти локальне відкладення амілоїдного білка в ротовій порожнині. Поліморфізм rs63750399 (I716V) є новим і малодослідженим, тому пошук його асоціацій з патологіями представляє певний науковий і практичний інтерес.

Мета роботи – проведення генотипування дітей із муковісцидозом (з хронічним генералізованим гінгівітом або без нього) (група випадків) та дітей без муковісцидозу (з хронічним генералізованим гінгівітом) (контрольна група) щодо однонуклеотидних поліморфізмів rs1801270 C>A (c.93C>A; Ser31Arg), rs1800896 A>G (–1082 A>G; c.1082A>G) та rs63750399 (c.2146A>G; p.Val717Ile) у генах *CDKN1A*, *IL-10* та *APP* відповідно, а також оцінити перспективи їхнього використання в майбутньому для асоціативного аналізу.

was detected. Congo-positive amyloid-like structures, including light chains of immunoglobulins, were found in biopsy of gums in patients with chronic periodontitis. It has been established that generalized chronic inflammatory process in periodontal tissues can cause local adherence of amyloid protein to the oral cavity. The rs63750399 (I716V) polymorphism is new and less researched, therefore the search for its associations with pathologies represents a certain scientific and practical interest.

Objective – to perform genotyping of children with cystic fibrosis (with or without chronic generalized gingivitis) (case group) and children without cystic fibrosis (with of chronic generalized gingivitis) (control group) for single-nucleotide polymorphisms rs1801270 C>A (c.93C>A; Ser31Arg), rs1800896 A>G (–1082 A>G; c.-1082A>G) and rs63750399 (c.2146A>G; p.Val717Ile) in *CDKN1A*, *IL-10* and *APP* genes respectively and to assess the prospects for future use for association analysis.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Для генотипування використовували клітини букального епітелію. Біоматеріал для дослідження відбирали під час стоматологічного огляду за допомогою стерильного одноразового зонда в індивідуальній упаковці відповідно до процедури [22]. ДНК виділяли з клітин букального епітелію сорбентним методом (за допомогою комерційного набору Diatom™ DNA Prep 100) згідно з інструкціями виробника. Типування поліморфізмів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим виявленням ампліфікованих фрагментів в агарозному гелі. Для ПЛР використовували автоматичний термоциклер Thertsik та комерційні набори реагентів GenPak™ PCR Core (0,5 мл) відповідно до інструкцій виробника.

Типування поліморфізму rs1801270 C > A у кодоні 31 гена P21 (*CDKN1A*) проводили за допомогою ПЛР з подальшим аналізом довжин рестрикційних фрагментів (RFLP) згідно з протоколом [23]. Типування поліморфізму rs1800896 A>G у позиції (–1082) промоторної ділянки гена *IL10* проводили за допомогою ПЛР з подальшим аналізом RFLP згідно з протоколом [24]. Типування поліморфізму rs63750399 A>G (I716V) у кодоні 716 гена *APP* проводили за допомогою ПЛР з подальшим аналізом RFLP згідно з протоколом [25] з адаптованими умовами ПЛР: денатурація – 3 хв при 95°C; 30 циклів, що склалися з денатурації – 30 с при 94°C, відпалу праймерів – 30 с при 55°C, елонгації – 45 с при 72°C; фінальна елонгація – 10 хв при 72°C.

Результати ПЛР виявляли шляхом розділення продуктів ампліфікації в 2% агарозному гелі при постійній напрузі 70 В протягом однієї години з використанням комерційних наборів ELA-50 (Neogene, Україна). Візуалізацію фрагментів проводили шляхом обробки гелю бромидом етидію

Buccal epithelium cells were used for genotyping. The biomaterial for the study was taken during a dental examination using a sterile disposable probe in individual packaging in accordance with the procedure [22]. DNA was isolated from the buccal epithelium cells using sorbent-mediated way and the commercial kit Diatom™ DNA Prep 100 according to the manufacturer's instructions. Typing of polymorphisms was carried out by polymerase chain reaction (PCR) with further amplified fragments detection in agarose gel. An automatic thermal cycler Thertsik and commercial kits of GenPak™ PCR Core (0.5 ml) reagents were used for PCR in accordance with the manufacturer's instructions.

Typing of rs1801270 C > A polymorphism in codon 31 of P21 gene (*CDKN1A*) was carried out using PCR with the following analysis of the lengths of the restriction fragments (RFLP) according to the protocol [23]. Typing of rs1800896 A> G polymorphism at position (–1082) of the promoter region of the *IL10* gene was performed using PCR, followed by RFLP analysis according to the protocol [24]. Typing of rs63750399 A> G (I716V) polymorphism in the *APP* gene codon 716 was performed using PCR with the following RFLP analysis according to the protocol [25] with adapted PCR conditions: denaturation – 3 min at 95°C; 30 cycles consisting of denaturation – 30 s at 94°C, annealing of primers – 30 s at 55°C, elongation – 45 s at 72°C; final elongation – 10 min at 72°C.

The PCR results were detected by separating amplification products in 2% agarose gel at a constant voltage of 70 V for 1 hour using commercial ELA-50 kits (Neogene, Ukraine). Visualization of the fragments was performed by treating the gel with ethidium bromide (BioChemica) and the subsequent analysis on transilluminator in ultraviolet light. The size of the fragments was determined in comparison with the mole-

(BioChemica) та подальшого аналізу на транслюмінаторі в ультрафіолетовому світлі. Розмір фрагментів визначали у порівнянні з маркером молекулярної маси pUC19 DNA/MspI (HpaII) Marker, (Thermo Fisher Scientific Inc.).

Визначення ступеня інтенсивності карієсу проводилося за показниками П.А. Леуса та DMF. Оцінка стану пародонту здійснювалася за допомогою пародонтального індексу РМА (Parma, 1960) та комплексного пародонтального індексу (CPI); для оцінки гігієни порожнини рота використовувалися індекси Федорова–Володіної та OHI-S (Greene–Vermilion) [26].

Статистика

Різницю між контрольною та дослідною групами за якісними показниками визначали за допомогою критерію Манна–Уїтні або Краскела–Уолліса (залежно від кількості порівнюваних груп та обсягу даних у групах). Різницю за кількісними показниками між контрольною та дослідною групами, зокрема, залежно від генотипу, встановлювали за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA). Порівняння вибірових часток проводили за допомогою *F*-критерію. Порівняння теоретично очікуваних і фактично спостережуваних частот генотипів та алелей проводили за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Для характеристики взаємозв'язків між кількісними показниками використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (*r*). Розрахунки виконували за допомогою програмного забезпечення Statistica 8.0.

cular weight marker pUC19 DNA / MspI (HpaII) Marker, (Thermo Fisher Scientific Inc.).

Determination of the level of caries intensity was performed according to indices P. A. Leus and DMF. The evaluation of the periodontal condition was performed using the Papillary-Marginal-Alveolar index PMA (Parma, 1960) and Complex periodontal index (CPI), Fedorov–Volodkina and OHI-S indices (Greene and Vermilion) have been used to evaluate the oral hygiene [26].

Statistics

The difference between the control and the case groups for qualitative indicators was determined using the Mann–Whitney or Kruskal–Wallis criterion (depending on the number of comparable groups and data amount in groups). The difference for quantitative indicators between the control and the case group, including depending on the genotype, was established using a quantitative analysis of variance (ANOVA). The comparison of the sample fractions was carried out using the *F*-criterion. A comparison of the theoretically expected and actually observed frequencies of genotypes and alleles was performed using the χ^2 Pearson criterion. The Pearson correlation coefficient (*r*) was used to characterize relationships between quantitative indicators. The calculations were performed using Statistica 8.0 software.

РЕЗУЛЬТАТИ

RESULTS

Характеристики дітей з муковісцидозом та стоматологічною патологією Харківської області у порівнянні зі здоровою контрольною групою з а SNP rs1801270. Генотипи 51 особи за поліморфізмом rs1801270 у гені P21 були визначені методом RFLP-аналізу. Серед них гомозиготність за алелем С була визначена у 42 осіб, гетерозиготність – у 7 осіб, а гомозиготність за алелем А – у 2 осіб. На основі отриманих даних було розраховано частоти алелей та генотипів за поліморфізмом rs1801270 (табл. 1).

Characteristics of children with cystic fibrosis and dental pathology in Kharkiv region compared with healthy control for SNP rs1801270. Genotypes of 51 individuals for the rs1801270 polymorphism in P21 gene were determined by RFLP analysis. Among them, homozygosity for allele C was determined for 42 individuals, heterozygosity – for 7 ones and homozygosity for allele A was found for 2 persons. Allele and genotype frequencies for the rs1801270 polymorphism were calculated from the obtained data (Table 1).

Таблиця 1. Характеристики груп за частотами генотипів та алелей поліморфізму rs1801270
Table 1. Characteristics of groups based on genotype and allele frequencies of the rs1801270 polymorphism

	Частота генотипу (%) Genotype frequency (%)			Частота алелю Allele frequency		χ^2
	CC	CA	AA	C	A	
Загальна вибірка / Overall sampling						
Фактичне / Actual (n=51)	82,35 (n=42)	13,73 (n=7)	3,92 (n=2)	0,89	0,11	4,19
Теоретично очікуване для панміктичної популяції Theoretically expected for the panmictic population	79,59 (n=40,59)	19,24 (n=9,81)	1,16 (n=0,59)			
Тільки контрольна група / The control group only						
Фактичне / Actual (n=21)	76,19 (n=16)	19,05 (n=4)	4,76 (n=1)	0,86	0,14	1,04
Теоретично очікуване для панміктичної популяції Theoretically expected for the panmictic population	73,48 (n=15,43)	24,48 (n=5,14)	2,04 (n=0,43)			
Тільки дослідна група / The case group only						
Фактичне / Actual (n=30)	86,67 (n=26)	10,00 (n=3)	3,33 (n=1)	0,92	0,08	3,58
Теоретично очікуване значення для панміктичної популяції Theoretically expected for the panmictic population	84,03 (n=25,21)	15,27 (n=4,58)	0,7 (n=0,21)			

Аналіз частот генотипів як у вибірці в цілому, так і окремо в контрольній та дослідній групах показав, що розподіл у кожній з них не відрізняється від теоретично очікуваного для панміктичної популяції. Проте ми спостерігаємо певні відмінності у частотах генотипів між контрольною та дослідною групами, зумовлені збільшенням кількості гомозигот за СС та зменшенням кількості гетерозигот у дослідній групі порівняно з контрольною (табл. 1). Перевірка статистичної значущості цих відмінностей у фактичному розподілі генотипів за допомогою критерію χ^2 показала, що вони є тенденційними ($\chi^2 = 0,862$, $d.f. = 2$), що, ймовірно, зумовлено невеликою кількістю даних у групах порівняння.

Порівняльний аналіз показників, що характеризують ступінь ураження зубів карієсом (DMF, рівень інтенсивності карієсу), ступінь розвитку гінгівіту (PMA; CPI) та гігієнічного стану порожнини рота (індекс Федорова–Володкіної, індекс OHI-S) у контрольній та досліджуваній групах залежно від генотипу та наявності того чи іншого алеля поліморфізму rs1801270 гена P21 показав, що належність особи до однієї з досліджуваних груп (контрольної або дослідної) впливає на деякі з цих показників (табл. 2). Це має велике значення для ступеня карієсу зубів (DMF) та для гігієни порожнини рота за індексом OHI-S. Також спостерігається тенденція до підвищеного рівня захворюваності ясен у пацієнтів дослідної групи (за індексом PMA).

The analysis of genotype frequency, both in the sample as a whole, and within the control and case groups separately, showed that the distribution in each of them does not differ from the theoretically expected for the panmictic population. Nevertheless, we observe certain differences in the frequency of genotypes between the control and the case groups due to the increased number of CC homozygotes and the decrease in the number of heterozygotes in the case group, as compared with the control one (Table 1). The verification of statistical probability of these differences in the actual distribution of genotypes using the criterion χ^2 showed that they are tendentious ($\chi^2 = 0.862$, $d.f. = 2$), probably resulted from the small number of data for groups of comparison.

Comparative analysis of the indicators that characterize the teeth decay degree by caries (DMF), the gingivitis development degree (PMA; CPI) and the oral cavity hygienic state (Fedorov–Volodkina Index, OHI-S index) in the control and case groups, depending on the genotype and the presence of one or another allele of rs1801270 polymorphism of the P21 gene was carried out. It was shown that the fact of person's belonging to one of the studied groups (control or case) affects some of these indicators (Table 2). It is of high significance for the dental caries degree (DMF) and for oral hygiene according to the OHI-S index. There is also a tendency to an increased level of gum disease in patients in the case group (according to the PMA index).

Таблиця 2. Відмінності у стані ротової порожнини у пацієнтів з муковісцидозом порівняно з контрольною групою (результати двофакторного ANOVA; вплив фактора «група пацієнтів»)

Table 2. Differences in oral health in patients with cystic fibrosis compared with control group (results of two-way ANOVA; effect of the factor «group of patients»)

Показник / Index	SS	d. f.	MS	F	p
DMF	55,89	1	55,89	6,53	0,01
Рівень інтенсивності карієсу / The level of caries intensity	0,96	1	0,96	2,94	0,09
OHI-S	2,36	1	2,36	5,56	0,02
Індекс Федорова–Володкіної / Fedorov–Volodkina Index	<0,01	1	<0,01	<0,01	0,98
PMA	936,78	1	936,78	3,89	0,05
Комплексний пародонтальний індекс / Complex periodontal index	0,09	1	0,09	0,72	0,40

Слід зазначити, що ступінь ураження зубів карієсом у пацієнтів дослідної групи нижчий, ніж у контрольній (рис. 1). Водночас стан гігієни порожнини рота (визначений за індексом OHI-S) (рис. 2) у досліджуваній групі значно гірший, ніж у контрольній.

Відсутність відмінностей за іншими показниками можна пояснити відносно невеликою кількістю пацієнтів у групі випадків та значною варіацією досліджуваних показників. Однак для кожної пари показників, що характеризують однакову складову здоров'я ротової порожнини, було виявлено пряму сильну статистично значущу кореляцію (табл. 3). Водночас визначені показники, що характеризують різні складові, або взагалі не корелюють між собою, або виявляють прямий зв'язок низької чи середньої сили (табл. 4). Такий результат свідчить про складність умов, що можуть впливати на різні показники здоров'я ротової порожнини, та підкреслює необхідність вивчення ролі індивідуальних особливостей (зокрема, генотипу) у розвитку захворювань зубів та ясен.

It should be mentioned that the degree of caries in patients of the case group is less than in the control one (Fig. 1). At the same time, the state of oral hygiene (defined by OHI-S index, Fig. 2) is much worse in the case group than in the control one.

The absence of differences in other indicators can be explained by relatively small number of patients in the case group and by a significant variation of indices studied. However, for each pair of indices that characterize a certain part of the oral cavity health, a direct strong statistically significant correlation was found (Table 3). At that time, the indices that characterize different components, either do not correlate with each other at all, or reveal a direct connection of low or average strength (Table 4). Such result proves the complexity of conditions that can affect various indicators of oral health, and increases the need to study the role of individual characteristics (in particular, genotype) in teeth and gums diseases development.

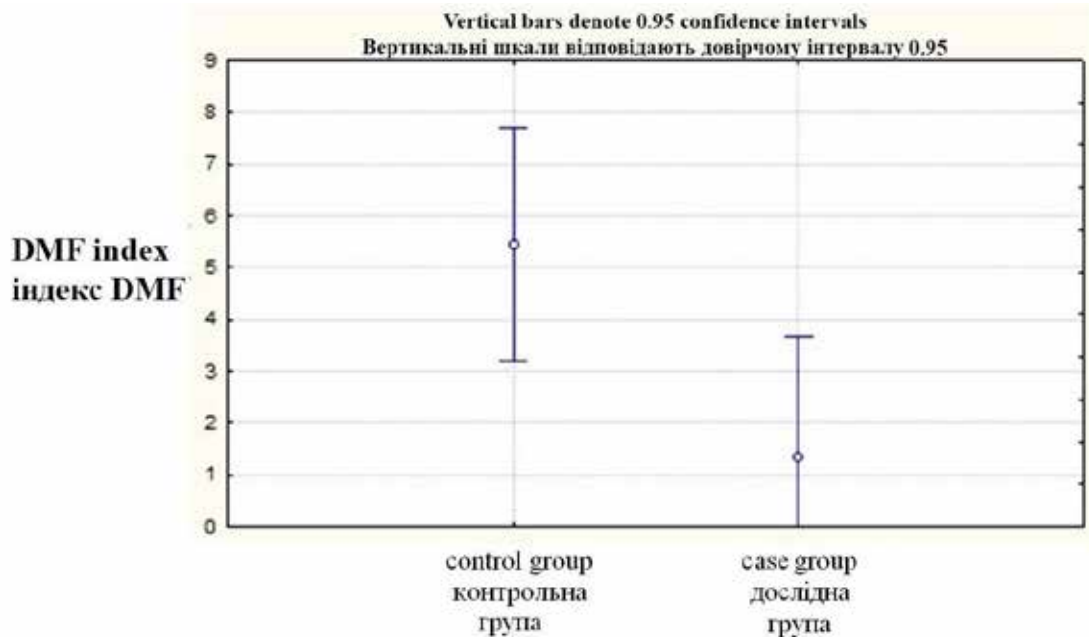


Рис. 1. Варіабельність індексу DMF у контрольній та дослідній групах
 Fig. 1. The DMF index variability in control and case groups

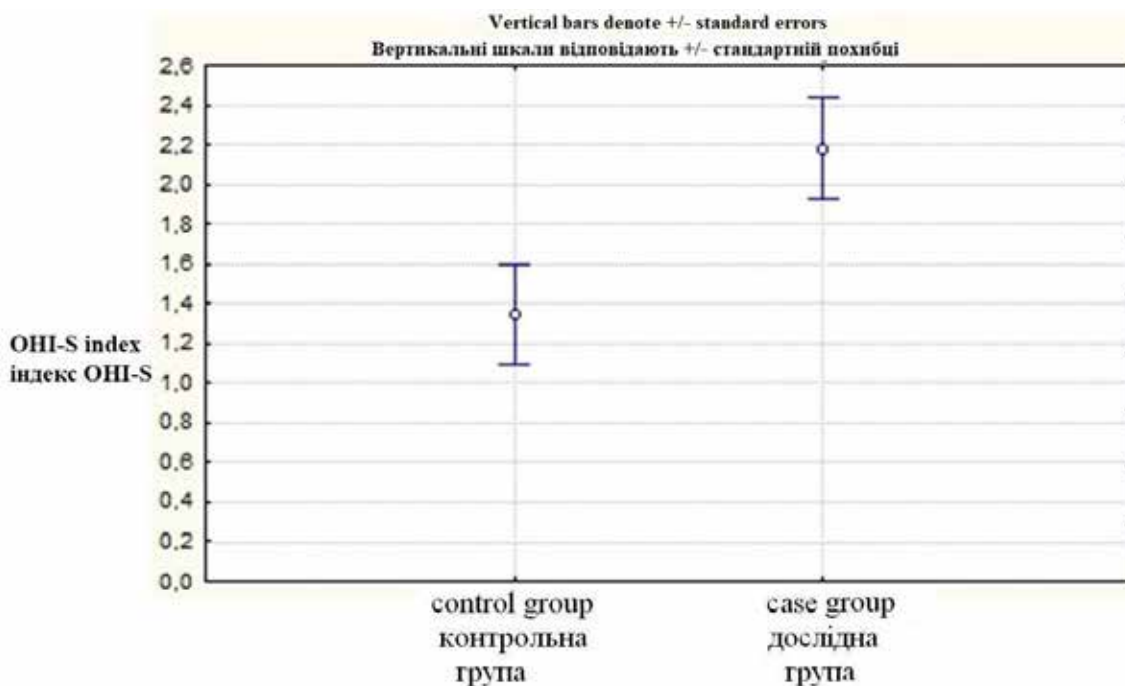


Рис. 2. Варіабельність індексу OHI-S у контрольній та дослідній групах
 Fig. 2. The OHI-S index variability in control and case groups

Таблиця 3. Кореляція між показниками здоров'я ротової порожнини подібної дії
 Table 3. Correlation between oral cavity health indicators of similar action

Пара показників A pair of indexes	DMF та Рівень інтенсивності карієсу DMF vs the level of caries intensity	OHI-S та Індекс Федорова–Володкіної OHI-S vs Fedorov–Volodkina Index	PMA та Комплексний пародонтальний індекс PMA vs Complex periodontal index
<i>r</i>	0,76	0,74	0,72
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001

Аналіз мінливості цих показників залежно від сукупного впливу факторів «група пацієнтів» та «генотип за SNP rs1801270» підтвердив вплив обох

Analysis of these indicators variability, depending on the combined effect of factors «group of patients» and «the genotype for SNP rs1801270» confirmed

факторів як на ступінь карієсу (за індексом DMF), так і на тяжкість гінгівіту (PMA, CPI) (табл. 5). Отже, цей поліморфізм можна вважати перспективним прогностичним критерієм для подальшого аналізу з метою виявлення осіб із високим ризиком розвитку стоматологічної патології серед пацієнтів із муковісцидозом.

the effect of both on the degree of tooth decay (by the DMF) and on the gingivitis severity (PMA, CPI) (Table 5). So, this polymorphism can be considered as promising prognostic criterion for further analysis to identify individuals at high risk for dental pathology among patients with cystic fibrosis.

Таблиця 4. Кореляція між показниками стану ротової порожнини різної дії ($r(p)$)

Table 4. Correlation between the oral cavity health indicators of different action ($r(p)$)

Показник / Index	DMF	Рівень інтенсивності карієсу The level of caries intensity	OHI-S	Індекс Федорова–Володкіної Fedorova–Volodkina Index
OHI-S	0,18 (0,21)	0,32 (0,02)	–	–
Індекс Федорова–Володкіної Fedorov–Volodkina Index	0,30 (0,03)	0,34 (0,01)	–	–
PMA	0,19 (0,18)	0,14 (0,31)	0,66 (0,001)	0,51 (0,001)
Комплексний пародонтальний індекс Complex periodontal index	0,31 (0,03)	0,20 (0,16)	0,55 (0,001)	0,45 (0,001)

Таблиця 5. Варіабельність показників стану ротової порожнини у пацієнтів з муковісцидозом порівняно з контрольною групою (результати двофакторного ANOVA, сукупний вплив факторів «група пацієнтів» та «генотип за SNP rs1801270»)

Table 5. The variability of oral health indices in patients with cystic fibrosis compared to the control group (results of two-way ANOVA, the combined effect of factors «group of patients» and «genotype for SNP rs1801270»)

Показник / Index	SS	d. f.	MS	F	p
DMF	68,06	2	34,03	3,97	0,03
Рівень інтенсивності карієсу / The level of caries intensity	1,37	2	0,68	2,09	0,14
OHI-S	0,29	2	0,15	0,35	0,71
Індекс Федорова–Володкіної / Fedorov–Volodkina Index	1,99	2	0,99	1,69	0,19
PMA	1833,39	2	916,69	3,82	0,03
Комплексний пародонтальний індекс / Complex periodontal index	1,09	2	0,55	4,36	0,02

Слід зазначити, що гомозиготні за алелем А (AA; Arg/Arg) та гетерозиготні (CA; Ser/Arg) пацієнти з групи випадків характеризуються меншим ступенем ураження зубів карієсом (рис. 3) та запаленням ясен (рис. 4 та 5).

It should be noted that homozygous for the allele A (AA; Arg/Arg) and heterozygous (CA; Ser/Arg) individuals of the case group are characterized by lower degree of tooth decay by caries (Fig. 3) and of inflammation of the gums (Fig. 4 and 5).

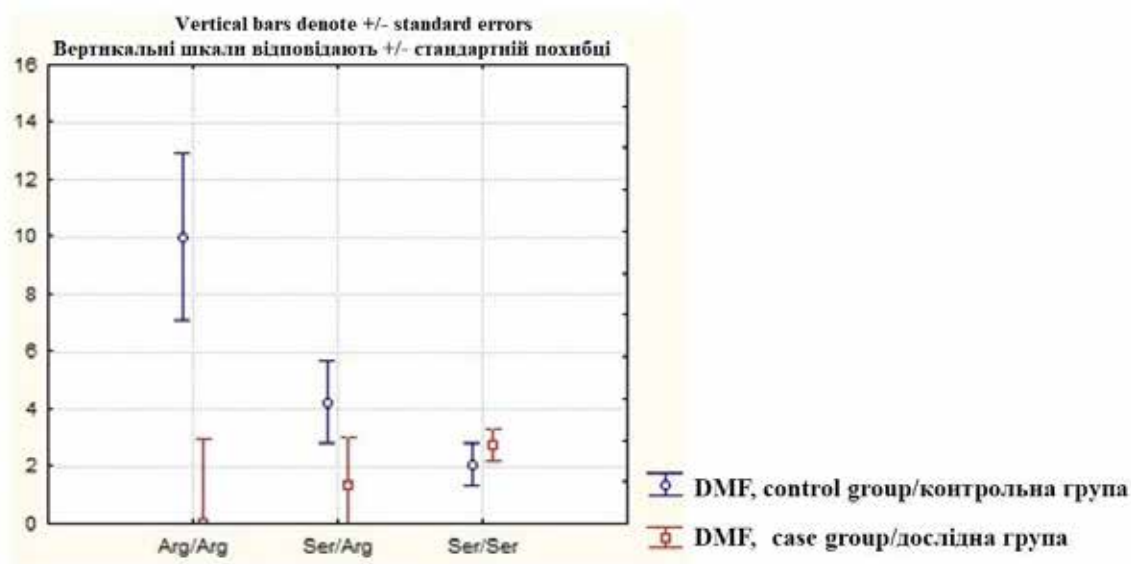


Рис. 3. Стан карієсу у пацієнтів контрольної та дослідної групи відповідно до генотипу за rs1801270

Fig. 3. Caries status in patients from the control and case groups by rs1801270 genotype

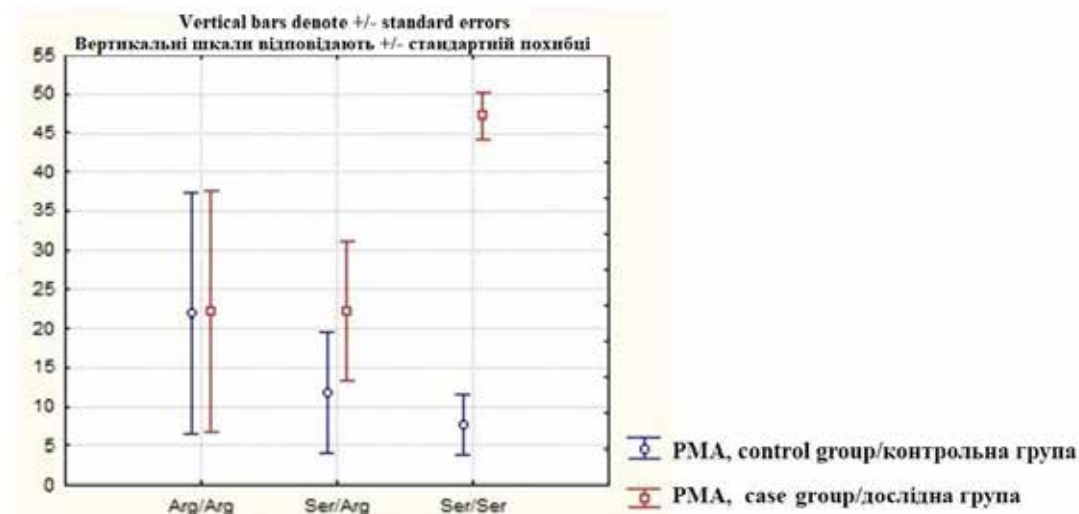


Рис. 4. Індекс PMA у пацієнтів контрольної та дослідної групи відповідно до генотипу за rs1801270
Fig. 4. PMA index in patients from the control and case groups by rs1801270 genotype

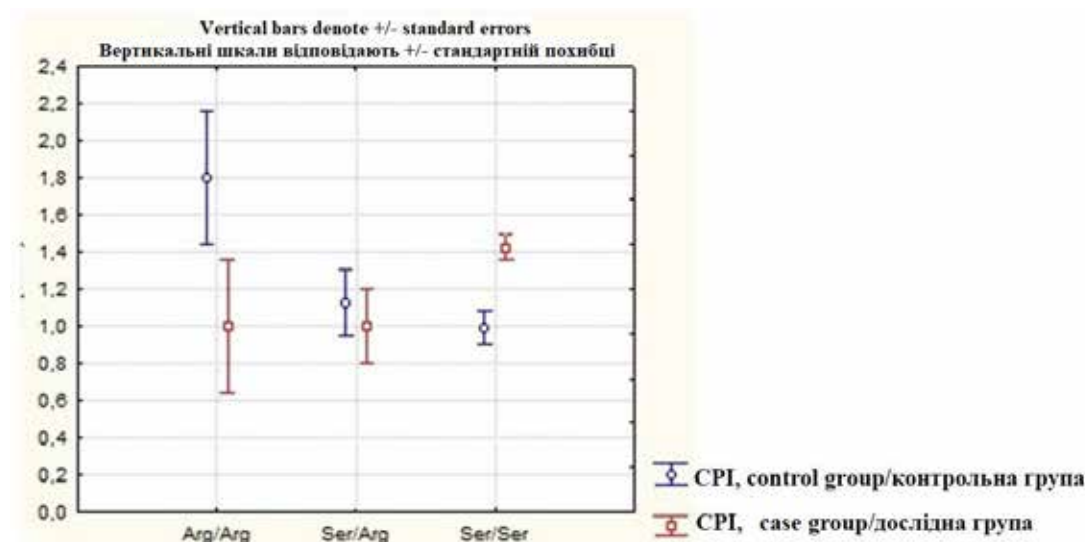


Рис. 5. Комплексний пародонтальний індекс у пацієнтів контрольної та дослідної групи відповідно до генотипу за rs1801270
Fig. 5. Complex periodontal index in patients from control and case groups by rs1801270 genotype

Характеристики дітей із муковісцидозом та патологією ротової порожнини за SNP rs1800896 у Харківській області. Було визначено генотип 35 дітей за поліморфізмом rs1800896. У цій групі 16 дітей були визначені як гомозиготні за алелем А, 11 дітей – як гетерозиготні, а 8 дітей – як гомозиготні за алелем G. На основі отриманих даних було розраховано частоти алелей та частоти генотипів (табл. 6). Подальший аналіз усієї вибірки, а також контрольної та дослідної груп окремо показав, що розподіл генотипів не відхилявся від очікуваного за умови рівноваги Харді–Вайнберга ($\chi^2 < 5,99$). Частоти генотипів у контрольній та дослідній групах були практично однаковими (табл. 6).

Порівняльний аналіз показників, що характеризують ступінь ураження зубів карієсом (DMF, рівень інтенсивності карієсу), ступінь розвитку гінгівіту (PMA; комплексний пародонтальний індекс) та гігієнічний стан ротової порожнини (індекс Федорова–Володкіної, індекс OHI-S) у пацієнтів контрольної та дослідної груп, залежно від генотипу та наявності

Characteristics of children with cystic fibrosis and oral cavity pathology for rs1800896 SNP in Kharkiv region. The genotype of 35 children was determined for rs1800896 polymorphism. In this group 16 children were identified as homozygous for A allele, 11 children were identified as heterozygous and 8 children were identified as homozygous for G allele. The allele frequencies and genotype frequencies were calculated based on the data (Table 6). Further analysis of the entire sample and of the control and case groups separately showed that genotype distributions did not deviate from those expected under Hardy–Weinberg equilibrium ($\chi^2 < 5.99$). The frequencies of genotypes in the control and case groups were practically same (Table 6).

Comparative analysis of indicators that characterize the degree of tooth decay by caries (DMF, the level of caries intensity), the degree of development of gingivitis (PMA; complex periodontal index) and the hygienic state of the oral cavity (Fedorov–Volodkina Index, OHI-S index) in the control and case groups, depending

того чи іншого алеля у позиції (-1082) промотора гена *IL-10*, виявив відмінності за чотирма з шести показників у пацієнтів із муковісцидозом та без нього, але незалежно від їхнього генотипу щодо досліджуваного поліморфізму (табл. 7). Зазначимо, що відмінності були виявлені у показниках гігієни порожнини рота та тяжкості гінгівіту (вони вищі в дослідній групі).

on the genotype and presence of one or another allele in (-1082) position of the *IL-10* gene promoter found differences for the four out of six indices in patients with and without cystic fibrosis, but regardless their genotype for the polymorphism studied (Table 7). Note, that the differences were found in the indicators of oral hygiene and gingivitis severity (they are higher in the case group).

Таблиця 6. Частоти генотипів та алелей rs1800896 у групі випадків та групі контролю
Table 6. rs1800896 genotypes and alleles frequencies in case and control groups

	Частоти генотипів (%) Frequencies of genotypes (%)			Частоти алелей Frequencies of alleles		χ^2
	AA	GA	GG	A	G	
Загальна вибірка / Overall sampling						
Фактичне / Actual, (n=35)	45,71 (n=16)	31,43 (n=11)	22,86 (n=8)	0,61	0,39	3,94
Теоретично очікуване для панміктичної популяції Theoretically expected for the panmictic population	37,20 (n=13,02)	47,57 (n=16,65)	15,23 (n=5,33)			
Тільки контрольна група / The control group only						
Фактичне / Actual, (n=16)	50,0 (n=8)	31,25 (n=5)	18,75 (n=3)	0,66	0,34	1,52
Теоретично очікуване для панміктичної популяції Theoretically expected for the panmictic population	43,56 (n=6,97)	44,88 (n=7,18)	11,56 (n=1,85)			
Тільки дослідна група / The case group only						
Фактичне / Actual, (n=19)	42,11 (n=8)	31,58 (n=6)	26,32 (n=5)	0,58	0,42	2,37
Теоретично очікуване для панміктичної популяції Theoretically expected for the panmictic population	33,63 (n=6,39)	48,74 (n=9,26)	17,63 (n=3,35)			

Таблиця 7. Вплив rs1800896 на показники здоров'я ротової порожнини у пацієнтів із муковісцидозом порівняно з контрольною групою (результати двофакторного ANOVA)
Table 7. Effect of rs1800896 on oral health indices in patients with cystic fibrosis compared with controls (two-way ANOVA results)

	SS	d. f.	MS	F	p
Фактор «група пацієнтів» / Factor «group of patients»					
DMF	0,08	1	0,08	0,009	0,93
Рівень інтенсивності карієсу / The level of caries intensity	0,04	1	0,04	0,20	0,66
OHI-S	6,35	1	6,35	15,37	<0,001
Індекс Федорова–Володкіної / Fedorov–Volodkina Index	2,97	1	2,97	4,84	0,04
PMA	9421,20	1	9421,20	33,89	<0,001
Комплексний пародонтальний індекс / Complex periodontal index	0,57	1	0,57	4,73	0,04
Фактор «генотип за rs1800896» / Factor «genotype for rs1800896»					
DMF	13,2	2	6,64	0,71	0,50
Рівень інтенсивності карієсу / The level of caries intensity	0,27	2	0,14	0,69	0,51
OHI-S	0,16	2	0,08	0,19	0,83
Індекс Федорова–Володкіної / Fedorov–Volodkina Index	1,38	2	0,69	1,12	0,34
PMA	272,21	2	136,10	0,49	0,62
Комплексний пародонтальний індекс / Complex periodontal index	0,28	2	0,14	1,16	0,33
Сукупний вплив факторів «група пацієнтів» та «генотип за rs1800896» Combined effect of factors «group of patients» and «genotype for rs1800896»					
DMF	3,03	2	1,52	0,16	0,85
Рівень інтенсивності карієсу / The level of caries intensity	0,42	2	0,21	1,07	0,36
OHI-S	0,24	2	0,12	0,29	0,75
Індекс Федорова–Володкіної / Fedorov–Volodkina Index	1,43	2	0,71	1,16	0,33
PMA	36,71	2	18,36	0,07	0,94
Комплексний пародонтальний індекс / Complex periodontal index	0,002	2	0,001	0,01	0,99

Впливу генотипу за rs1800896 виявлено не було. Це можна пояснити невеликою кількістю осіб у групах порівняння, для яких можливим виявилось встановити генотип.

Дослідження генотипування SNP rs63750399 у пацієнтів із муковісцидозом у порівнянні з контрольною групою. Було проведено аналіз RFLP та встановлено генотип за поліморфізмом rs63750399 у 44 дітей (25 пацієнтів з дослідної групи, 19 пацієнтів з контрольною групою). Очікуваний мутантний алель не був виявлений у жодного пацієнта. Однак у трьох пацієнтів були виявлені продукти рестрикції, що відрізнялися від очікуваних. У одного пацієнта з групи випадків після рестрикції було виявлено продукт розміром близько 30 п.н. У одного пацієнта з контрольною групою було виявлено додатковий фрагмент розміром приблизно 90 п.н. Також у одного пацієнта з контрольною групою не було виявлено жодних продуктів.

No rs1800896 genotype effect was detected. The small number of individuals in groups of comparison for which it was possible to establish the genotype can explain this.

The experience of genotyping for SNP rs63750399 in patients with cystic fibrosis compared with the control group. The RFLP analysis has been performed and the genotype for polymorphism rs63750399 was established for 44 children (25 patients of the case group, 19 patients of the control one). The expected mutant allele has not been detected in any patient. However, different from the expected products of restriction were found in three patients. The product about 30 b.p. was found in one patient in the case group after restriction. Additional fragment of approximately 90 b.p. was detected in one patient in the control group. Also, no products were found in one patient in the control group.

ОБГОВОРЕННЯ

Дані, отримані іншими дослідниками щодо ступеня ураження зубів каріесом у пацієнтів з муковісцидозом, є неоднозначними [27]. З одного боку, сама специфіка муковісцидозу (утворення густого слизу, утруднення носового дихання та дихання ротом) [28], а також раціон, багатий на вуглеводи, є джерелами та стимуляторами розмноження карієсогенної мікрофлори [29]. З іншого боку, постійне застосування антибіотиків та ферментних препаратів може пригнічувати розвиток мікроорганізмів. Постійний медичний догляд та профілактична стоматологічна допомога можуть підтримувати здоров'я ротової порожнини на задовільному та навіть хорошему рівні [30].

Гомозиготні за алелем А (AA; Arg/Arg) та гетерозиготні (CA; Ser/Arg) пацієнти з дослідної групи характеризуються меншим ступенем ураження зубів каріесом та запаленням ясен. У контрольній групі спостерігається протилежна тенденція. Це робить подальше дослідження цього маркера перспективним саме для пацієнтів із муковісцидозом. Однак невелика кількість зразків (особливо гомозигот за мінорним алелем) на цьому етапі дослідження не дозволяє екстраполювати результати на всіх пацієнтів із цією патологією. Тому ми вважаємо за доцільне провести генотипування інших пацієнтів з муковісцидозом за SNP rs1801270 та проаналізувати стан їхніх зубів.

Ми вбачаємо перспективу подальшого аналізу генотипування населення у зв'язку «інфекційні процеси порожнини рота – муковісцидоз – рак – rs1801270». Відомо, що активні запальні процеси в порожнині рота можуть спричиняти у пацієнтів розвиток системних ускладнень, таких як серцево-судинні захворювання і, навіть, рак [31].

Відомо, що продукт гена *IL-10* є фактором, який пригнічує синтез цитокінів у людини. Його було обрано через значний інтерес до потенційної ролі цього продукту у зміні перебігу запальних та інфекційних процесів у легенях у пацієнтів із муковісцидозом. Дані досліджень, проведених у модельних експериментах на мишах, підтверджують, що *IL-10* є важливим регулятором реакції на ендобронхіальну

DISCUSSION

The data obtained by other researchers on the issue of the degree of dental caries in patients with cystic fibrosis are ambiguous [27]. On the one hand, the very specificity of cystic fibrosis (the formation of thick mucus, the difficulty of nasal breathing and mouth breathing) [28], a carbohydrate-rich diet are the sources and stimulators of the expansion of cariogenic microflora [29]. On the other hand, the constant use of antibiotics and enzyme preparations can suppress the development of microorganisms. Permanent medical care and preventive dental care can support oral health at a satisfactory and even good level [30].

Homozygous for the A allele (AA; Arg/Arg) and heterozygous (CA; Ser/Arg) patients from the study group are characterized by a lower degree of dental caries and gingivitis. The control group has the opposite trend. This makes the further study of this marker promising precisely for patients with cystic fibrosis. However, the small number of samples (especially homozygotes for the minor allele) at this stage of the study does not allow extrapolating the results to all patients with this pathology. Therefore, we believe it is appropriate to perform the genotyping for other patients with cystic fibrosis for SNP rs1801270 and to analyze their dental status.

We see the perspective of further population gene pool analysis in the connection «infectious processes of the oral cavity – cystic fibrosis – cancer – rs1801270». It is known, that active inflammatory processes in the oral cavity can cause the development of systemic complications in patients, such as cardiovascular diseases and, even, cancer [31].

IL-10 gene product is known to be a factor inhibiting the synthesis of human cytokine. It was chosen because of considerable interest which focuses on potential role of his product in the changing conditions of inflammatory and infectious processes in the lungs in patients with cystic fibrosis. Data from studies using mouse models confirm that *IL-10* is an important regulator of the response to *P. aeruginosa* endobronchial infection [32] and T-cell-mediated immune response to *A. fumigatus* [33]. Interleukin-10 is an anti-inflammatory cytokine that inhibits the production of pro-inflammatory cytokines, including *TNF-α* and *IFN-γ*, in activated

інфекцію, спричинену *P. aeruginosa* [32], та Т-клітинної імунної відповіді на *A. fumigatus* [33]. Інтерлейкін-10 – це протизапальний цитокін, який пригнічує вироблення прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α та IFN- γ , в активованих макрофагах і Т-клітинах [34]. Інтерлейкін-10 – це імуносупресивний цитокін, який пригнічує активацію та функцію Т-клітин і макрофагів. Він відіграє ключову роль у регуляції запальних реакцій, причому як ініціація, так і розсмоктування запалення залежать від його концентрації. Змінена експресія IL-10 також пов'язується з прогресуванням пухлин та імуноопосередкованими захворюваннями, частково через модуляцію ангіогенезу та імунних реакцій [35]. Також відомо, що продукція IL-10 у легенях змінюється у пацієнтів із муковісцидозом [36]. Синтез цитокінів генетично контрольований; його активність відрізняється у різних осіб і є функцією поліморфізмів регуляторної ділянки різних генів, що визначають активацію транскрипції. Примітно, що результати останніх досліджень різних запальних та інфекційних захворювань підтверджують, що варіабельність продуктів IL-10 має значний спадковий компонент, зокрема, через поліморфізми промоторної ділянки. Регіон промотора *IL-10* містить три поліморфізми у позиціях –1082, –819 та –592, які, як відомо, впливають на продукцію IL-10. Один із них – (A1082G) – був обраний нами для дослідження.

Як повідомляється щодо поліморфізму в позиції (–1082), вищі рівні IL-10 асоціюються з наявністю алелі (–1082G), а нижчі рівні IL-10 – з алелем (–1082A) [37, 38]. Встановлено зв'язки цього поліморфізму IL-10 з раком грудної залози, раком шийки матки, множинною мієломою, злоякісною меланою шкіри, плоскоклітинним раком, раком шлунка, гепатоцелюлярною карциномою. Наприклад, високі рівні експресії IL-10 характерні для випадків плоскоклітинного раку, пов'язаних з несприятливим прогнозом [39].

Отримані результати генотипування SNP rs63750399 у пацієнтів із муковісцидозом порівняно з контрольною групою можуть бути зумовлені виникненням додаткових сайтів рестрикції. Аналіз цих варіантів може стати предметом окремого дослідження. Слід зазначити, що подібність генотипів у контрольній та дослідній групах, а саме відсутність варіабельності за досліджуваним поліморфізмом незалежно від стану зубів, робить цей поліморфізм малоперспективним для пошуку асоціацій із показниками здоров'я ротової порожнини у пацієнтів із муковісцидозом.

Результати нашої роботи довели, що діагностична процедура та пошук зв'язків з патогенезом повинні передбачати застосування різних методів [40, 41], а зміни в ротовій порожнині при системній патології можуть мати діагностично важливий генетичний компонент [42, 43].

macrophages and T cells [34]. Interleukin-10 is an immunosuppressive cytokine that inhibits the activation and function of T cells and macrophages. It plays a key role in the regulation of inflammatory responses, with both initiation and resolution of inflammation depending on its concentration. Altered IL-10 expression has also been associated with tumor progression and immune-mediated diseases, partly through modulation of angiogenesis and immune responses [35]. It is also known, that the production of IL-10 in the lungs has been altered in patients with cystic fibrosis [36]. Synthesis of cytokines is genetically controlled; its activity differs among individuals and is a function of polymorphisms of the regulatory region of various genes that determine the activation of transcription. Notably, the results of recent studies of various inflammatory and infectious diseases confirm that IL-10 products variability has a significant hereditary component, in particular, due to promoter region polymorphisms. The *IL-10* promoter region contains three biallelic polymorphisms at positions –1082, –819, and –592, which are known to influence IL-10 production. One of them – (A1082G) – was chosen by us for research.

As reported about polymorphism in the position (–1082), higher levels of IL-10 are associated with the presence of (–1082G) allele, and lower IL-10 levels – with (–1082A) allele [37, 38]. Associations of this IL-10 polymorphism with breast cancer, cervical cancer, multiple myeloma, malignant skin melanoma, squamous cell carcinoma, gastric cancer, hepatocellular carcinoma were established. In this case, for example, high expression levels of IL-10 are typical for cases of squamous cell carcinoma associated with poor prognosis [39].

The obtained results of SNP rs63750399 genotyping may result from additional restriction sites presence. The analysis of these variants could be the subject of an independent study. It should be noted, that such a similarity (lack of variability in the researched polymorphism) of genotypes in the control and case groups, independently of dental status, makes this polymorphism almost unpromising for associations search with oral health indexes in patients with cystic fibrosis.

Results of our work proved that diagnostic procedure and searching of pathogenesis links should involve variable methods [40, 41] and changes in oral cavity in systemic pathology could have diagnostically important genetic component [42, 43].

ВИСНОВКИ

Загалом частоти генотипів поліморфізму rs1801270 у досліджуваній вибірці в контрольній та дослідній (пацієнти з муковісцидозом) групах не відрізняються від теоретично очікуваних згідно з рівновагою Харді–Вайнберга для панміктичної популяції. Час-

CONCLUSIONS

In general, genotypes frequencies for rs1801270 polymorphism in the sample studied within the control and case (cystic fibrosis patients) groups do not differ from the theoretically expected according to Hardy–Weinberg equilibrium for the panmictic population.

тоти алелей, отримані для досліджуваної групи, відповідають тим, що розраховані для європейських популяцій.

Пацієнти з контрольної та дослідної груп відрізняються за ступенем карієсу зубів (DMF) ($F = 6,53$; $p = 0,01$) та рівнем гігієни порожнини рота за індексом ОНІ-S ($F = 5,56$; $p = 0,02$). Також спостерігається тенденція до запалення ясен у пацієнтів дослідної групи за індексом РМА ($F = 3,89$; $p = 0,05$). Водночас поширеність карієсу зубів у дослідній групі нижча, ніж у контрольній, навіть за умови найгіршої гігієни порожнини рота серед дітей із муковісцидозом. Інші досліджувані показники не відрізняються у контрольній та дослідній групах, але прямо та сильно корелюють у межах пари показників, тому демонструватимуть подібні ефекти у більших вибірках.

Варіабельність ступеня карієсу зубів (за індексом DMF) та гінгівіту (РМА та комплексний пародонтальний індекс) залежить від сумарного впливу факторів «група пацієнтів» та «генотип rs1800896»: $F_{DMF} = 3,97$; $p = 0,03$; $F_{PMA} = 3,82$; $p = 0,03$; $F_{CPI} = 4,36$; $p = 0,02$. У цьому випадку пацієнти в дослідній групі, які є або гомозиготними за алелем А, або гетерозиготними (CA), характеризуються меншим ступенем карієсу та запалення ясен, а в контрольній групі спостерігається протилежна тенденція. Рекомендується провести подальше генотипування інших пацієнтів з муковісцидозом щодо SNP rs1801270 та аналіз стану їхніх зубів.

Загалом частоти генотипів rs1800896 у досліджуваній вибірці в контрольній та дослідній групах не відрізняються від теоретично очікуваних значень, що відповідають рівновазі Харді-Вайнберга для панміктичної популяції ($\chi^2 < 5,99$).

Порівняльний аналіз показників карієсу зубів (DMF, рівень інтенсивності карієсу), гінгівіту (РМА, комплексний пародонтальний індекс) та показників гігієни порожнини рота (індекс Федорова–Володкіної, ОНІ-S) у контрольній та дослідній групах залежно від генотипу та наявності того чи іншого алеля у позиції (–1082) промотора гена *IL-10* виявив відмінності у чотирьох із шести показників у пацієнтів із муковісцидозом та без нього, але незалежно від їхнього генотипу щодо досліджуваного поліморфізму.

Поліморфізм rs6375039 не є перспективним для пошуку асоціації з показниками здоров'я порожнини рота у пацієнтів із муковісцидозом.

The allele frequencies obtained for the case group correspond to those calculated for European populations.

Patients from the control and the case groups differ in degree of dental caries (DMF) ($F = 6.53$; $p = 0.01$) and oral hygiene level according to the OHI-S index ($F = 5.56$; $p = 0.02$). There is also a tendency for gingival inflammation in patients in the case group according to the PMA index ($F = 3.89$; $p = 0.05$). At the same time, the incidence of dental caries in the case group is lower than in the control group, even when oral hygiene is poorest among children with cystic fibrosis. Other investigated indicators do not differ in the control and case groups, but directly and strongly correlate within the pair of indices, therefore, will show similar effects in larger samples.

Variability of the degree of dental caries (by DMF index) and gingivitis (PMA and complex periodontal index) depends on the total effect of the factors «group of patients» and «rs1800896 genotype»: $F_{DMF} = 3.97$; $p = 0.03$; $F_{PMA} = 3.82$; $p = 0.03$; $F_{CPI} = 4.36$; $p = 0.02$. In this case, patients in the case group, who are either homozygous for A allele or heterozygous (CA) are characterized by a lower degree of dental caries and gum inflammation, and there is an opposite tendency in the control group. Further genotyping of other patients with cystic fibrosis for SNP rs1801270 and analysis of their dental status is advisable.

In general, rs1800896 genotypes frequencies in the studied sample within the control and case groups do not differ from the theoretically expected according to Hardy-Weinberg equilibrium for the panmictic population ($\chi^2 < 5.99$).

Comparative analysis of indicators of dental caries (DMF, the level of caries intensity), gingivitis (PMA, complex periodontal index) and oral hygiene indices (Fedorov–Volodkina Index, OHI-S) in the control and case groups, depending on the genotype and presence of one or another allele in (–1082) position of the *IL-10* gene promoter showed differences in the four out of six indices in patients with and without cystic fibrosis, but independently of their genotype for the studied polymorphism.

Polymorphism rs6375039 is not promising for association's search with oral health indicators in patients with cystic fibrosis.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Diab Cáceres L., Zamarrón de Lucas E. Cystic fibrosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Fibrosis quística: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. Medicina Clínica*. 2023. Vol. 161, № 9. P. 389–396. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.06.006>
2. Gursli S., Quittner A., Jahnsen R.B., Skrede B., Stuge B., Bakkeheim E., et al. Airway clearance physiotherapy and health-related quality of life in cystic fibrosis. *PLoS ONE*. 2022. Vol. 17, № 10. P. e0276310. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276310>
3. Herman K., Kowalczyk-Zajac M., Pytrus T. Oral cavity health among cystic fibrosis patients: literature overview. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017. Vol. 26, № 7. P. 1147–1153. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/64054>
4. Chin D., Ramalingam L., Harrison J., Silva M. Oral health and related outcomes in children and adolescents with cystic fibrosis: a scoping review. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2024. Vol. 25, № 4. P. 455–469. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40368-024-00885-8>
5. Gartel A.L., Radhakrishnan S.K. Lost in transcription: p21 repression, mechanisms, and consequences. *Cancer Research*. 2005. Vol. 65, № 10. P. 3980–3985. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3995>
1. Diab Cáceres L., Zamarrón de Lucas E. Cystic fibrosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Medicina Clínica*. 2023;161(9):389–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.06.006>
2. Gursli S, Quittner A, Jahnsen RB, Skrede B, Stuge B, Bakkeheim E, et al. Airway clearance physiotherapy and health-related quality of life in cystic fibrosis. *PLoS ONE*. 2022;17(10):e0276310. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276310>
3. Herman K, Kowalczyk-Zajac M, Pytrus T. Oral cavity health among cystic fibrosis patients: literature overview. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2017;26(7):1147–53. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/64054>
4. Chin D, Ramalingam L, Harrison J, Silva M. Oral health and related outcomes in children and adolescents with cystic fibrosis: a scoping review. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2024;25(4):455–69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40368-024-00885-8>
5. Gartel AL, Radhakrishnan SK. Lost in transcription: p21 repression, mechanisms, and consequences. *Cancer Research*. 2005;65(10):3980–5. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3995>

6. Zhang X.R., Liu Y.A., Sun F., Li H., Lei S.W., Wang J.F. p21 is responsible for ionizing radiation-induced bypass of mitosis. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2016. Vol. 29, № 7. P. 484–493. DOI: <https://doi.org/10.3967/bes2016.064>
7. Shiohara M., Koike K., Komiyama A., Koeffler H.P. p21WAF1 mutations and human malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 1997. Vol. 26, № 1-2. P. 35–41. DOI: <https://doi.org/10.3109/10428199709109155>
8. Jernvall J., Aberg T., Kettunen P., Keränen S., Thesleff I. The life history of an embryonic signaling center: BMP-4 induces p21 and is associated with apoptosis in the mouse tooth enamel knot. *Development*. 1998. Vol. 125, № 2. P. 161–169. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.125.2.161>
9. Mousses S., Özçelik H., Lee P.D., Malkin D., Bull S.B., Andrulis I.L. Two variants of the CIP1/WAF1 gene occur together and are associated with human cancer. *Human Molecular Genetics*. 1995. Vol. 4, № 6. P. 1089–1092. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/4.6.1089>
10. Martínez-Nava G.A., Fernández-Niño J.A., Madrid-Marina V., Torres-Poveda K. Cervical cancer genetic susceptibility: a systematic review and meta-analyses of recent evidence. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11, № 7. P. e0157344. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157344>
11. Sawair F., Hassona Y., Irwin C., Stephenson M., Hamilton P., Maxwell P., et al. p53, cyclin D1, p21 (WAF1) and Ki-67 (MIB1) expression at invasive tumour fronts of oral squamous cell carcinomas and development of local recurrence. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016. Vol. 17, № 3. P. 1243–1249. DOI: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.3.1243>
12. Liu F., Li B., Wei Y., Chen X., Ma Y., Yan L., et al. P21 codon 31 polymorphism associated with cancer among white people: evidence from a meta-analysis involving 78,074 subjects. *Mutagenesis*. 2011. Vol. 26, № 4. P. 513–521. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/ger010>
13. Iyer S.S., Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Critical Reviews in Immunology*. 2012. Vol. 32, № 1. P. 23–63. DOI: <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30>
14. Carlini V., Noonan D.M., Abdalalem E., Goletti D., Sansone C., Calabrone L., et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1161067. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
15. Carbone A., Vitullo P., Di Gioia S., Conese M. Lung inflammatory genes in cystic fibrosis and their relevance to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapies. *Genes*. 2023. Vol. 14, № 10. P. 1966. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14101966>
16. Sosa L.J., Cáceres A., Dupraz S., Oksdath M., Quiroga S., Lorenzo A. The physiological role of the amyloid precursor protein as an adhesion molecule in the developing nervous system. *Journal of Neurochemistry*. 2017. Vol. 143, № 1. P. 11–29. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.14122>
17. Pfundstein G., Nikonenko A.G., Sytnyk V. Amyloid precursor protein (APP) and amyloid β ($A\beta$) interact with cell adhesion molecules: implications in Alzheimer's disease and normal physiology. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022. Vol. 10. P. 969547. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.969547>
18. Selkoe D.J., Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*. 2016. Vol. 8, № 6. P. 595–608. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
19. Lott I.T., Head E. Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research. *Nature Reviews Neurology*. 2019. Vol. 15, № 3. P. 135–147. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0132-6>
20. Stoopler E.T., Sollecito T.P., Chen S.Y. Amyloid deposition in the oral cavity: a retrospective study and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2003. Vol. 95, № 6. P. 674–680. DOI: <https://doi.org/10.1067/moe.2003.136>
21. Tavares T.S., da Costa A.A.S., Araújo A.L.D., de Souza L.L., Pascoaloti M.I.M., Bernardes V.F., et al. Oral manifestations of amyloidosis and the diagnostic applicability of oral tissue biopsy. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2024. Vol. 53, № 1. P. 61–69. DOI: <https://doi.org/10.1111/jop.13504>
22. Mulot C., Stücker I., Clavel J., Beaune P., Lorient M.A. Collection of human genomic DNA from buccal cells for genetics studies: comparison between cytobrush, mouthwash, and treated card. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*. 2005. Vol. 2005, № 3. P. 291–296. DOI: <https://doi.org/10.1155/JBB.2005.291>
23. Bau DT, Tsai MH, Lo YL, Hsu CM, Tsai Y, Lee CC, et al. Association of p53 and p21(CDKN1A/WAF1/CIP1) polymorphisms with oral cancer in Taiwan patients. *Anticancer Research*. 2007. Vol. 27, № 3B. P. 1559–1564. URL: <https://ar.iiarjournals.org/content/27/3B/1559>
24. Chambrone L., Ascarza A., Guerrero M.E., Pannuti C., de la Rosa M., Salinas-Prieto E., et al. Association of -1082 interleukin-10 gene polymorphism in Peruvian adults with chronic periodontitis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2014. Vol. 19, № 6. P. e569–e573. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.19823>
25. Eckman C.B., Mehta N.D., Crook R., Perez-Tur J., Prihar G., Pfeiffer E., et al. A new pathogenic mutation in the APP gene (I716V) increases the relative proportion of A beta 42(43). *Human Molecular Genetics*. 1997. Vol. 6, № 12. P. 2087–2089. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/6.12.2087>
6. Zhang XR, Liu YA, Sun F, Li H, Lei SW, Wang JF. p21 is responsible for ionizing radiation-induced bypass of mitosis. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2016;29(7):484–93. DOI: <https://doi.org/10.3967/bes2016.064>
7. Shiohara M, Koike K, Komiyama A, Koeffler HP. p21WAF1 mutations and human malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 1997;26(1-2):35–41. DOI: <https://doi.org/10.3109/10428199709109155>
8. Jernvall J, Aberg T, Kettunen P, Keränen S, Thesleff I. The life history of an embryonic signaling center: BMP-4 induces p21 and is associated with apoptosis in the mouse tooth enamel knot. *Development*. 1998;125(2):161–9. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.125.2.161>
9. Mousses S, Özçelik H, Lee PD, Malkin D, Bull SB, Andrulis IL. Two variants of the CIP1/WAF1 gene occur together and are associated with human cancer. *Human Molecular Genetics*. 1995;4(6):1089–92. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/4.6.1089>
10. Martínez-Nava GA, Fernández-Niño JA, Madrid-Marina V, Torres-Poveda K. Cervical cancer genetic susceptibility: a systematic review and meta-analyses of recent evidence. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0157344. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157344>
11. Sawair F, Hassona Y, Irwin C, Stephenson M, Hamilton P, Maxwell P, et al. p53, cyclin D1, p21(WAF1) and Ki-67(MIB1) expression at invasive tumour fronts of oral squamous cell carcinomas and development of local recurrence. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016;17(3):1243–9. DOI: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.3.1243>
12. Liu F, Li B, Wei Y, Chen X, Ma Y, Yan L, et al. P21 codon 31 polymorphism associated with cancer among white people: evidence from a meta-analysis involving 78,074 subjects. *Mutagenesis*. 2011;26(4):513–21. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/ger010>
13. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Critical Reviews in Immunology*. 2012;32(1):23–63. DOI: <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30>
14. Carlini V, Noonan DM, Abdalalem E, Goletti D, Sansone C, Calabrone L, et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1161067. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
15. Carbone A, Vitullo P, Di Gioia S, Conese M. Lung inflammatory genes in cystic fibrosis and their relevance to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapies. *Genes*. 2023;14(10):1966. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14101966>
16. Sosa LJ, Cáceres A, Dupraz S, Oksdath M, Quiroga S, Lorenzo A. The physiological role of the amyloid precursor protein as an adhesion molecule in the developing nervous system. *Journal of Neurochemistry*. 2017;143(1):11–29. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.14122>
17. Pfundstein G, Nikonenko AG, Sytnyk V. Amyloid precursor protein APP and amyloid β $A\beta$ interact with cell adhesion molecules: implications in Alzheimer's disease and normal physiology. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10:969547. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.969547>
18. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*. 2016;8(6):595–608. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
19. Lott IT, Head E. Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(3):135–47. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0132-6>
20. Stoopler ET, Sollecito TP, Chen SY. Amyloid deposition in the oral cavity: a retrospective study and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2003;95(6):674–80. DOI: <https://doi.org/10.1067/moe.2003.136>
21. Tavares TS, da Costa AAS, Araújo ALD, de Souza LL, Pascoaloti MIM, Bernardes VF, et al. Oral manifestations of amyloidosis and the diagnostic applicability of oral tissue biopsy. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2024;53(1):61–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jop.13504>
22. Mulot C, Stücker I, Clavel J, Beaune P, Lorient MA. Collection of human genomic DNA from buccal cells for genetics studies: comparison between cytobrush, mouthwash, and treated card. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*. 2005;2005(3):291–6. DOI: <https://doi.org/10.1155/JBB.2005.291>
23. Bau DT, Tsai MH, Lo YL, Hsu CM, Tsai Y, Lee CC, et al. Association of p53 and p21(CDKN1A/WAF1/CIP1) polymorphisms with oral cancer in Taiwan patients. *Anticancer Research*. 2007;27(3B):1559–64. URL: <https://ar.iiarjournals.org/content/27/3B/1559>
24. Chambrone L, Ascarza A, Guerrero ME, Pannuti C, de la Rosa M, Salinas-Prieto E, et al. Association of -1082 interleukin-10 gene polymorphism in Peruvian adults with chronic periodontitis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2014;19(6):e569–73. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.19823>
25. Eckman CB, Mehta ND, Crook R, Perez-Tur J, Prihar G, Pfeiffer E, et al. A new pathogenic mutation in the APP gene I716V increases the relative proportion of A beta 42(43). *Human Molecular Genetics*. 1997;6(12):2087–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/6.12.2087>

26. 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, № 287. P. 327–330. URL: <https://europepmc.org/article/MED/33130792>
27. Coffey N., O'Leary F., Burke F., Plant B., Roberts A., Hayes M. Self-reported dental attendance, oral hygiene habits, and dietary habits of adults with cystic fibrosis. *Special Care in Dentistry*. 2023. Vol. 43, № 4. P. 401–408. DOI: <https://doi.org/10.1111/scd.12773>
28. Weiner J.R., Toy E.L., Sacco P., Duh M.S. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008. Vol. 9, № 5. P. 751–766. DOI: <https://doi.org/10.1517/14656566.9.5.751>
29. Ferrazzano G.F., Orlando S., Sangianantoni G., Cantile T., Ingenito A. Dental and periodontal health status in children affected by cystic fibrosis in a southern Italian region. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2009. Vol. 10, № 2. P. 65–68. URL: <https://www.ejpd.eu/abstract-pubmed/dental-and-periodontal-health-status-in-children-affected-by-cystic-fibrosis-in-a-southern-italian-region/>
30. Dabrowska E., Błahuszewska K., Minarowska A., Kaczmarek M., Niedźwiecka-Andrzejewicz I., Stokowska W. Assessment of dental status and oral hygiene in the study population of cystic fibrosis patients in the Podlasie province. *Advances in Medical Sciences*. 2006. Vol. 51 Suppl 1. P. 100–103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17458069/>
31. Шевченко О., Шевченко В. Роль запалення у розвитку стоматологічних захворювань. *Харківський стоматологічний журнал*. 2025. Т. 2, № 1(3). С. 78–91. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-3-08>
32. Chmielewski J.F., Konstan M.W., Saadane A., Krenicky J.E., Lester Kirchner H., Berger M. Prolonged inflammatory response to acute *Pseudomonas* challenge in interleukin-10 knockout mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. Vol. 165, № 8. P. 1176–1181. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.8.2107051>
33. Kurup V.P., Grunig G. Animal models of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycopathologia*. 2002. Vol. 153, № 4. P. 165–177. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1014963600314>
34. Fiorentino D.F., Zlotnik A., Mosmann T.R., Howard M., O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *The Journal of Immunology*. 1991. Vol. 147, № 11. P. 3815–3822. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.147.11.3815>
35. Carlini V., Noonan D.M., Abdalalem E., Goletti D., Sansone C., Calabrone L., et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1161067. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
36. Osika E., Cavaillon J.M., Chadelat K., Boule M., Fitting C., Tournier G., et al. Distinct sputum cytokine profiles in cystic fibrosis and other chronic inflammatory airway disease. *The European Respiratory Journal*. 1999. Vol. 14, № 2. P. 339–346. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14b17.x>
37. Crena J., Subramanian S., Victor D.J., Gnana P.P.S., Ramanathan A. Single nucleotide polymorphism at -1087 locus of interleukin-10 gene promoter is associated with severe chronic periodontitis in nonsmoking patients. *European Journal of Dentistry*. 2015. Vol. 9, № 3. P. 387–393. DOI: <https://doi.org/10.4103/1305-7456.163237>
38. Kounoupis V., Andreadis D., Georgaki M., Albanidou-Farmaki E., Daniilidis M., Markopoulos A., et al. IL-10 and TGF-β1 gene polymorphisms in Greek patients with recurrent aphthous stomatitis. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 2022. Vol. 27, № 5. P. e426–e433. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.25352>
39. Karcher J., Reisser C., Daniel V., Herold-Mende C. Expression der immun-supprimierenden Zytokine TGF-beta2 und IL-10 in Kopf-Hals-Tumoren. Vergleich von Serumwerten und Gewebeexpression. *HNO*. 1999. Vol. 47, № 10. P. 879–884. DOI: <https://doi.org/10.1007/s001060050528>
40. Коноплицкий В., Коробко Ю., Павленко Б., Фуніков А., Руденко Г., Коробко О., та ін. Синювальні кісти у дітей: клініка, діагностика, лікування (аналітичний огляд літератури та власні спостереження). *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33, № 3(54). С. 419–437. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-10>
41. Alekseeva V., Nechyporenko A., Frohme M., Gargin V., Menailov I., Chumachenko D. Intelligent decision support system for differential diagnosis of chronic odontogenic rhinosinusitis based on U-Net segmentation. *Electronics*. 2023. Vol. 12, № 5. P. 1202. DOI: <https://doi.org/10.3390/electronics12051202>
42. Ткаченко М., Волкова Н., Шевчук В., Одушкіна Н., Назарян Р., Гаргін 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>
43. 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 cfr gene in children with cystic fibrosis. *Georgian Medical News*. 2019. № 296. P. 27–31.
44. 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. URL: <https://europepmc.org/article/MED/33130792>
45. Coffey N., O'Leary F., Burke F., Plant B., Roberts A., Hayes M. Self-reported dental attendance, oral hygiene habits, and dietary habits of adults with cystic fibrosis. *Special Care in Dentistry*. 2023;43(4):401–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/scd.12773>
46. Weiner JR, Toy EL, Sacco P, Duh MS. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008;9(5):751–66. DOI: <https://doi.org/10.1517/14656566.9.5.751>
47. Ferrazzano GF, Orlando S, Sangianantoni G, Cantile T, Ingenito A. Dental and periodontal health status in children affected by cystic fibrosis in a southern Italian region. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2009;10(2):65–8. URL: <https://www.ejpd.eu/abstract-pubmed/dental-and-periodontal-health-status-in-children-affected-by-cystic-fibrosis-in-a-southern-italian-region/>
48. Dabrowska E, Błahuszewska K, Minarowska A, Kaczmarek M, Niedźwiecka-Andrzejewicz I, Stokowska W. Assessment of dental status and oral hygiene in the study population of cystic fibrosis patients in the Podlasie province. *Advances in Medical Sciences*. 2006;51 Suppl 1:100–3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17458069/>
49. Shevchenko O, Shevchenko V. The role of inflammation in the development of dental diseases. *Kharkiv Dental Journal*. 2025;2(1):78–91. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-3-08>
50. Chmielewski JF, Konstan MW, Saadane A, Krenicky JE, Lester Kirchner H, Berger M. Prolonged inflammatory response to acute *Pseudomonas* challenge in interleukin-10 knockout mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165(8):1176–81. DOI: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.8.2107051>
51. Kurup VP, Grunig G. Animal models of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycopathologia*. 2002;153(4):165–77. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1014963600314>
52. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *The Journal of Immunology*. 1991;147(11):3815–22. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.147.11.3815>
53. Carlini V, Noonan DM, Abdalalem E, Goletti D, Sansone C, Calabrone L, et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1161067. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1161067>
54. Osika E, Cavaillon JM, Chadelat K, Boule M, Fitting C, Tournier G, et al. Distinct sputum cytokine profiles in cystic fibrosis and other chronic inflammatory airway disease. *The European Respiratory Journal*. 1999;14(2):339–46. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14b17.x>
55. Crena J, Subramanian S, Victor DJ, Gnana PPS, Ramanathan A. Single nucleotide polymorphism at -1087 locus of interleukin-10 gene promoter is associated with severe chronic periodontitis in nonsmoking patients. *European Journal of Dentistry*. 2015;9(3):387–93. DOI: <https://doi.org/10.4103/1305-7456.163237>
56. Kounoupis V, Andreadis D, Georgaki M, Albanidou-Farmaki E, Daniilidis M, Markopoulos A, et al. IL-10 and TGF-β1 gene polymorphisms in Greek patients with recurrent aphthous stomatitis. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*. 2022;27(5):e426–33. DOI: <https://doi.org/10.4317/medoral.25352>
57. Karcher J, Reisser C, Daniel V, Herold-Mende C. Expression der immun-supprimierenden Zytokine TGF-beta2 und IL-10 in Kopf-Hals-Tumoren. Vergleich von Serumwerten und Gewebeexpression. *HNO*. 1999;47(10):879–84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s001060050528>
58. Konopliyskyi V, Korobko Yu, 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):419–37. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-10>
59. Alekseeva V, Nechyporenko A, Frohme M, Gargin V, Menailov I, Chumachenko D. Intelligent decision support system for differential diagnosis of chronic odontogenic rhinosinusitis based on U-Net segmentation. *Electronics*. 2023;12(5):1202. DOI: <https://doi.org/10.3390/electronics12051202>
60. Tkachenko M, Volkova N, Shevchuk V, Odushkina N, Nazarian R, Gargin V. Importance of genetic polymorphism for diagnostics of chronic generalized gingivitis in children with cystic fibrosis. *Kharkiv Dental Journal*. 2025;2(3):350–64. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5607-2025-5-07>
61. 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.

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Обсерваційний характер дослідження, що було проведено на базі Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України не дає підстав для причинних висновків і зберігає ризик селекційного зміщення та залишкової змішувальної дії, попри використання багатофакторних моделей, підбору за схильністю та інших підходів до контролю змішувальних чинників. Розмір і склад вибірки [N=48 за наявності 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 засліплення, 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 observational nature of the study, which was conducted at the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine does not provide grounds for causal conclusions and retains the risk of selection bias and residual confounding, despite the use of multivariate models, propensity 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 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 організаціями, які могли б неналежним чином вплинути на нашу роботу, що дозволяє уникнути можливості упередженості дослідження.

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

Дотримання етичних норм

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.

Ethics statement

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

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.

Use of generative artificial intelligence

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

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані включають 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.

Data availability statement

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

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

Funding information

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

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

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
mob.: +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
mob.: +38 (096) 679-73-39

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

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

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS

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.

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.

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;

е-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; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; професор кафедри професійно-орієнтованих дисциплін Приватного вищого навчального закладу «Харківський міжнародний медичний університет»; вул. Молочна, буд. 38, м. Харків, Україна, 61001; професор кафедри стоматології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: vitgarg@ukr.net

тел.: +38 (057) 707-33-37

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

Ткаченко Ігор Геннадійович – асистент кафедри дитячої стоматології та імплантології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: tmvv.13@gmail.com

тел.: +38 (050) 956-12-12

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

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;

е-mail: rosnazaryan@gmail.com

моб.: +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; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022; Professor of the Department of Professionally Oriented Disciplines of the Private Higher Education Institution «Kharkiv International Medical University»; 38 Molochna Str., Kharkiv, Ukraine, 61001; 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;

е-mail: vitgarg@ukr.net

моб.: +38 (057) 707-33-37

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

Tkachenko Ihor Hennadiyovych – Assistant of Professor of the Department of Pediatric Dentistry and Implantology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: tmvv.13@gmail.com

моб.: +38 (050) 956-12-12

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

Рукопис надійшов
Manuscript was received
10.04.2026

Отримано після рецензування
Received after review
26.05.2026

Прийнято до друку
Accepted for printing
10.06.2026

Опубліковано
Published
30.06.2026