

УДК 575.164:[616.314-002+616-053.4+612.014.4]  
DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-46-4.2>

**В.С. Іванов,**

кандидат медичних наук, головний лікар, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026, [instomodessa@i.ua](mailto:instomodessa@i.ua)

**Т.Г. Вербицька,**

кандидат біологічних наук, Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026, [instomodessa@i.ua](mailto:instomodessa@i.ua)

**РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ  
ДЕТОКСИКАЦІЇ,  
АМЕЛО- ТА ДЕНТИНОГЕНЕЗУ  
У РОЗВИТКУ МНОЖИННОГО КАРІЄСУ  
ПРИ ГІПОКСІЇ, ДЕФІЦИТІ ЙОДУ  
ТА ФТОРУ**

**Мета дослідження.** Вивчення впливу поліморфізму генів детоксикації *Cyp1A1 A1506G (Ile462Val)*, *GSTM1 + (0)*, амелогенезу *Amelx T>C rs17878486* і дентиногенезу *DSPP c. 49C>T Pro17Ser* на етіологію та сприятливість до множинного карієсу у дітей в умовах гіпоксії, дефіциту йоду та фтору. **Матеріали та методи.** Генотипування було проведено у 15 дітей з множинним карієсом віком від 2 до 6 років, які проживають у гірському районі Закарпатської області в умовах дефіциту йоду та фтору. Групу порівняння склали 10 дітей такого ж віку з низькою інтенсивністю каріозного ураження, які проживають у тому самому районі. Біологічним матеріалом для дослідження була LPM, екстрагована з клітин буккального епітелію. При дослідженні делеційного поліморфізму гена глутатіон S трансферази M1 виявлено значне підвищення частки дисфункції алелі у групі дітей з множинним карієсом порівняно з групою дітей з низьким рівнем карієсу (46,7 % і 20 % відповідно). Функціонально неповноцінний алель C гена *Amelx T>C rs17878486* становив 23,3 % в основній групі та 15 % у групі порівняння. Функціонально неповноцінний алель T гена c. 49C>T гена *DSPP* представлений у 16,7 % дітей основної групи та у 10 % дітей в групі порівняння. В результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу T>C гена амелогеніну (*AMELX*) і локусу c. 49C>T гена *DSPP* виявлено тенденцію до протективного ефекту виникнення карієсу функціонально повноцінних генотипів даних генів щодо гетерозиготних генотипів (*BH*=1,52 і 1.80 відповідно). Досліджені в даній роботі в умовах гіпоксії, дефіциту йоду та фтору гени детоксикації, амело- та дентиногенезу не є єдиними учасниками такого складного процесу, проте їх вивчення сприяє визначенню груп ризику на доклінічному етапі для забезпечення профілактики карієсу зубів у ранньому дитинстві.

**Ключові слова:** генетичний поліморфізм, множинний карієс, гіпоксія, дефіцит йоду та фтору.

**V.S. Ivanov,**

Candidate of Medical Sciences, State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine", 11 Risheliyevska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026, [instomodessa@i.ua](mailto:instomodessa@i.ua)

**T.G. Verbitskaya,**

Candidate of Biological Sciences, State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine", 11 Risheliyevska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026, [instomodessa@i.ua](mailto:instomodessa@i.ua)

**ROLE OF POLYMORPHISM  
OF DETOXIFICATION, AMELO-  
AND DENTINOGENESIS GENES  
IN THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE  
CARIES IN HYPOXIA, IODINE  
AND FLUORIDE DEFICIENCY**

**Purpose of the study.** Study of the effect of *cyp1a1* detoxification gene polymorphism *A1506G (Ile462Val)*, *GSTM1 + (0)*, amelogenesis *amelx T>C rs17878486*, and *viz xu49xue Pro17Ser* dentinogenesis on the etiology and susceptibility to multiple caries in children with hypoxia, iodine and fluoride deficiency. **Materials and methods.** Genotyping was performed in 15 children with multiple caries aged 2 to 6 years, who live in the mountainous region of the Transcarpathian region in conditions of iodine and fluoride deficiency. The comparison group consisted of 10 children of the same age with low intensity of carious lesions living in the same area. The biological material for the study was LPM extracted from buccal epithelial cells. A study of the deletion polymorphism of the glutathione S gene transferase M1 revealed a significant increase in the proportion of allele dysfunction in the group of children with multiple caries compared with the group of children with low caries (46.7 % and 20 %, respectively). Functionally defective C allele of the *Amelx T>C rs17878486* gene was 23.3 % in the main group and 15 % in the comparison group. Functionally defective allele of the T gene c. 49C>T of the *DSPP* gene is present in 16.7% of children in the main group and in 10 % of children in the comparison group. As a result of the molecular genetic study of the polymorphic locus T>C of the amelogenin gene (*AMELX*) and the locus c. 49C>T of the *DSPP* gene revealed a tendency to the protective effect of caries of functionally complete genotypes of these genes relative to heterozygous genotypes (*OR* = 1.52 and 1.80, respectively). The genes of detoxification, amelo- and dentinogenesis studied in this work in conditions of hypoxia, iodine and fluoride deficiency are not the only participants in such a complex process, but their study helps to identify risk groups in the preclinical stage to prevent tooth decay in early childhood.

**Key words:** genetic polymorphism, multiple caries, hypoxia, iodine and fluoride deficiency.

Аналіз впливу окремих чинників в розвитку патологічних захворювань у дітей свідчить у тому, що негативний вплив життя на стоматологічне здоров'я становить понад 35 %, геохімічних чинників – 35 %, кліматичних – 19%, медичних – близько 11 % [1]. Карієс у дитячому віці є серйозною проблемою у всьому світі. Ранній дитячий карієс – ураження одного або більше уражених (без утворення або з утворенням порожнини), втрачених (внаслідок карієсу та їх ускладнень) або запломбованих поверхонь тимчасового зуба у дитини від народження до 71 місяця [2].

На даний час приділяється велика увага вивченню етіології та патогенезу карієсу зубів залежно від географічних та геохімічних факторів зовнішнього середовища [3]. Результати досліджень, що проводилися в Україні, свідчать про залежність стану зубів у дітей від екологічних та геохімічних умов регіону, в якому вони живуть [4]. На основі скринінгу мікроелементного складу питної колодязної води Закарпаття показано, що вміст більшості мікроелементів (Cu, Zn, Mn, Mo, Co, As, Se, I, Br, F) у колодязних водах гірських районів значно нижчий, ніж у водах передгірних та рівнинних районів. Було виявлено декілька проблем питного водопостачання Закарпаття. По-перше, це відносно високий вміст Fe у воді (37,9–411 мкг·л<sup>-1</sup>), що потребує його видалення перед використанням. По-друге, питні колодязні води Закарпаття мають низький вміст селену (0,95–3,6 мкг·л<sup>-1</sup>), йоду (0,94–4,4 мкг·л<sup>-1</sup>) та фтору. (71–149 мкг·л<sup>-1</sup>) [5].

Проблема дефіциту йоду та фтору характерна для Закарпаття, особливо для гірничоландшафтних зон. Дефіцит йоду залишається одним із найпоширеніших у світі, впливаючи на понад 1 мільярд людей. Дефіцит фтору в організмі, пов'язаний зі зниженням його рівня в питній воді (<0,7 мг/л), призводить до остеопорозу, карієсу зубів, розвитку серцево-судинних захворювань [6].

Стійкість організму до несприятливих факторів довкілля значною мірою залежить від стану ферментів системи детоксикації ксенобіотиків чи системи метаболізму. Активність ферментів, що беруть участь в процесі детоксикації, визначається генетичними особливостями організму [7].

**Мета дослідження.** Вивчення впливу поліморфізму генів детоксикації Cyp1A1 A1506G (Ple462Val), GSTM +(0), амелогенезу Amelx T>C rs17878486 і дентиногенезу DSPP с. 49C>T Pro17Ser на етіологію та сприятливість до мно-

жинного карієсу у дітей в умовах гіпоксії, дефіциту йоду та фтору.

**Матеріали та методи.** Генотипування було проведено у 15 дітей з множинним карієсом віком від 2 до 6 років, які проживають у гірському районі Закарпатської області в умовах дефіциту йоду та фтору. Групу порівняння склали 10 дітей такого ж віку з низькою інтенсивністю каріозного ураження, які проживають у тому самому районі. Біологічним матеріалом для дослідження була ДНК, екстрагована з клітин буккального епітелію. Виділення ДНК із клітин епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex [8]. Молекулярно-генетичний аналіз геномної ДНК дітей виконано методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Наявність (+) або відсутність (0) делеції у гені GSTM визначали двопраймерною ПЛР.

Алельні варіанти гена Amelx T>C rs17878486 оцінювали методом алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції. Для виявлення однонуклеотидних замін локусу A1506G гена Cyp1A1 і локусу с. 49C>T гена DSPP використовували метод ПЛР-ПДРФ-аналізу, застосовуючи ендонуклеази рестрикції Msp1 і BsrI відповідно (Fermentas, Литва). Праймери синтезували у фірмі Metabion (Німеччина). ПЛР-буфер фірми Fermentas (Литва). Ампліфікацію проводили на термоциклері «Labcyler» (SensQuest, Німеччина). Результати ампліфікації оцінювали шляхом проведення горизонтального електрофорезу в 2% агарозному гелі, пофарбованому етідіум бромідом.

При статистичному аналізі результатів досліджень використовували такі показники, як частота генотипів і алелей. Частоту алелей генів обчислювали методом прямого підрахунку за формулою:  $f = n/2N$ , де  $n$  – кількість разів зустрічаємості алелі (у гомозигот він враховувався двічі);  $2N$  – подвоєна чисельність обстежених. Частоту зустрічаємості окремих генотипів визначали як відсоткове відношення індивідів, що несуть генотип, до загального числа обстежених в групі за формулою:  $f = n/N$ , де  $n$  – кількість разів зустрічаємості генотипу (комбінації);  $N$  – чисельність обстежених.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Було досліджено поліморфізм гена першої фази детоксикації Cyp1A1 A1506G (Ple462Val) та гена другої фази детоксикації GSTM+(0). Результати генотипування представлені в таблиці 1. Встановлено, що серед обстежених дітей з множинним карієсом з поліморфізму A1506G гена CYP1A1

Таблиця 1

**Частота зустрічальності алелей та генотипів генів CYP1A1 A1506G (Pc462Val), GSTM+(0) у дітей з множинним карієсом в умовах гіпоксії, дефіциту йоду та фтору**

CYP1A1 A1506G (Pc462Val)			GSTM +(0)		
Алель, генотип	Групи		Алель, генотип	Групи	
	Основна N=15 n,(%)	Порівняння N=10 n,(%)		Основна N=15 n,(%)	Порівняння N=10 n,(%)
A	26(86,7)	18(90)	(+)	8(53.3)	8(80)
G	4(13.3)	2(10)	(0)	7(46.7)	2(20)
AA	11(73.3)	8(80)			
AG	4(26.7)	2(20)			
GG	0	0			

переважає функціональний алель А -86,7%, а частота функціонального генотипу серед цієї групи склала 73,3%. У групі порівняння дані показники відповідають 90 % та 80 % відповідно. Гетерозиготи виявлено у 26,7 % дітей основної групи та у 20 % дітей групи порівняння. Мінорний генотип G/G у досліджуваних групах не виявлено.

Ферменти першої фази CYP1A1 пов'язують ксенобіотики з утворенням мутагенних проміжних метаболітів, таких як супероксиданіон-радикал та ароматичні вуглеводні, які під дією ферментів другої фази перетворюються на нетоксичні продукти та виводяться з організму. Поліморфний варіант А-1506G гена CYP1A1 є одонуклеотидною заміною аденіну на гуанін положенні 1506, результатом чого є значне збільшення експресії гена та активності ферменту цитохрому P450 1A1. Це може призводити до підвищеного утворення як супероксиданіон-радикалів, так і продуктів їх окиснення, здатних приєднуватися до нуклеофільних груп молекул ДНК, спричиняючи їх пошкодження. [9]

При дослідженні делеційного поліморфізму гена глутатіон S трансферази M1 було виявлено значне підвищення частки дисфункції алелі в групі дітей з множинним карієсом порівняно з контрольною групою – 46,7% і 20% відповідно. Глутатіон S трансферази (GSTs) – мультигенне сімейство ферментів, які беруть участь у детоксикації великої кількості електрофільних ксенобіотиків шляхом їх кон'югації з глутатіоном. Синтез глутатіон S трансфераз контролюють гени, для кожного з яких описані поліморфізми. У гені GSTM1 виявлено протяжну делецію, наявність якої призводить до того, що синтезуються укорочені білкові продукти без вираженої ферментативної активності. Наявність того чи іншого алельного варіанта може як визначати значні від-

мінності в метаболізмі екзогенних сполук, так і виступати як фактор схильності до патологічних станів.

Дані літератури описують можливий зв'язок між генами, відповідальними за виробництво різних білків емалі та виникнення карієсу. У ряді досліджень показана асоціація між мутаціями генів LTF, ENAM та AMELX та схильністю до карієсу зубів [10]. Амелогенін (AMEL) є основною матрицею білків, що відіграє важливу роль у формуванні емалі. Він становить понад 90% вмісту білка позаклітинного матриксу.

В результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу C287T гена амелогеніну (AMELX) встановлена частота генотипів і алелей у дітей з множинним карієсом у порівнянні з групою дітей з низькою інтенсивністю каріозного ураження. T/T (53,3 %) та алель T (76,6 %). У групі порівняння дані величини становили відповідно 70 % та 85 % (табл. 2). Алель С становить 23,3 % в основній групі та 15 % у групі порівняння. Гетерозиготний генотип виявлено у 46,7 % дітей у досліджуваній групі. У групі порівняння гетерозиготи становлять 30%. Функціонально неповноцінний генотип не був виявлений в обох групах.

Під час розвитку емалі білок AMELX відповідає за біомінералізацію. Різні дослідження показують, що генетична мінливість може призвести до втрати мінералів зубними структурами, що сприяє зміні емалі, прикріпленню бактерій та відкладенню біоплівки. Поліморфізми AMELX відіграють критичну роль у регуляції мінералізації та товщини емалі. Фтор включається в кристали емалі, що формуються під час формування емалі, а також після її повного формування. Включення низьких рівнів F- збільшує швидкість зростання кристалів і робить отриману емаль стабільнішою,

Таблиця 2

**Частота зустрічаємості алелей і генотипів генів Amelx T>C rs17878486, DSPP с.49C>T Pro17Ser у дітей з множинним карієсом в умовах гіпоксії, дефіциту йоду і фтору**

Amelx T>C rs17878486			DSPP с.49C>T Pro17Ser		
Алель, генотип	Групи		Алель, генотип	Групи	
	Основна N=15 n,(%)	Порівняння N=10 n,(%)		Основна N=15 n,(%)	Порівняння N=10 n,(%)
T	23(76,7)	17(85)	C	25(83,3)	18(90)
C	7(23,3)	3(15)	T	5(16,7)	2(10)
TT	8(53,3)	7(70)	CC	10(66,7)	8(80)
TC	7(46,7)	3(30)	CT	5(33,3)	2(20)
CC	0	0	TT	0	0

Таблиця 3

**Порівняльний аналіз розподілу алелей генів Cyp1A1, GSTM1, Amelx, DSPP у дітей в групах з різною інтенсивністю каріозного ураження**

Гени / Групи		Карієс множинний (15)	Низький рівень інтенсивності карієсу (10)	Відношення шансів (ВШ), інтервал, Рівень значущості (P)
Cyp1A1 A1506G	A	26	18	ВШ = 1.38 (0.22- 8.38) P = 0.72
Cyp1A1 A1506G	G	4	2	
GSTM1	+	7	8	ВШ = 4.57 (0,0.71- 29.13) P = 0,11
GSTM1	(0)	8	2	
Amelx T>C rs17878486	T	23	17	ВШ = 1.52 (0.0.34 – 6.73) P = 0.57
Amelx T>C rs17878486	C	7	3	
DSPP с.49C>T Pro17Ser	C	25	18	ВШ = 1.80 (0.0.31-10.34) P = 0.51
DSPP с.49C>T Pro17Ser	T	5	2	

ніж чистий гідроксиапатит, тим самим підвищуючи її стійкість до карієсу за рахунок зниження розчинності в кислоті [11]. Однак, якщо під час амелогенезу фтор відсутній, то зуби формуються без будь-яких суттєвих дефектів, патологій або змін морфології та функції.

Дентинсіалофосфопротеїн (DSPP) є ще одним важливим білком у процесі формування емалі і дає початок неколагеновим білкам дентину сіалопротеїну та дентинфосфопротеїну (50 % неколагенового компонента), незамінним компонентам позаклітинного матриксу дентину та процесу

мініралізації. Фосфопротеїн дентину бере участь у процес біомінералізації дентину.

Проведене дослідження поліморфізму с. 49C>T Pro17Ser гена DSPP у дітей з різною інтенсивністю карієсу в умовах гіпоксії, дефіциту йоду та фтору виявило, що серед обстежених дітей з множинним карієсом переважає функціональний варіант гена C/C (66,7 %) та алель C (8,3 %) у положенні 49. В групі дітей з низькою інтенсивністю карієсу дані показники склали 80 % та 90 % відповідно (табл. 1). Алель T представлений у 16,7 % дітей основної групи та у 10 % дітей в групі порів-

няння. Гетерозиготний генотип С/Т виявлено у 33,3 % дітей з множинним карієсом та у 20 % дітей з низькою інтенсивністю карієсу. Мутації в областях гена DSPP пов'язані з недосконалим дентиногенезом (DI) та дисплазією дентину [12].

Відповідно до результатів порівняльного аналізу поліморфних локусів генів Cyp1A1, GSTM1, Amelx, DSPP у дітей у групах з різною інтенсивністю каріозного ураження статистично значимих відмінностей не виявлено в частотах алелей досліджуваних генів.

При карієсі зубів імунна та запальна реакція в пульпі зуба, викликана бактеріальною інфекцією емалі та дентину, викликає вироблення цитокінів та активних форм кисню. Щоб уникнути надмірного пошкодження, викликаного виробництвом АФК, зубні клітини і нейтрофіли мають антиоксидантні механізми, які усувають їх і зменшують пошкодження клітин і тканин. Серед них ізоферменти, що кодуються сімейством генів глутатіон-S-трансферази [13]. Сімейство глутатіон-S-трансферази (GST), що відповідає за метаболізм ксенобіотиків у фазі II, захищає клітин від окисного пошкодження шляхом кон'югації глутатіону з електрофільними субстратами [14]. У нашому дослідженні показано, що значний протективний вплив на розвиток карієсу в умовах гіпоксії, дефіциту йоду та фтору надає функціональний алель гена GSTM1 (ВШ=4.57).

В результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу Т>С гена амелогеніну (AMELX) та локусу с. 49С>Т гена DSPP виявлено тенденцію до протективного ефекту виникнення карієсу при функціонально повноцінних генотипах даних генів щодо гетерозиготних генотипів (ВШ=1.52 та 1.8). Ці результати підтверджують гіпотезу про те, що генетичні фактори можуть мати більший вплив на карієс зубів у середовищі з дефіцитом фтору [15].

**Висновки.** При дослідженні делеційного поліморфізму гена глутатіон S трансферази M1 виявлено значне підвищення частки дисфункції алелі в групі дітей з множинним карієсом порівняно з контрольною групою (46,7 % і 20 % відповідно). Істотний протективний вплив на розвиток карієсу в умовах гіпоксії та дефіциту йоду та фтору надає функціональний алель гена GSTM1(ВШ=4.57).

Функціонально неповноцінний алель С гена Amelx Т>С rs17878486 становить 23,3 % в основній групі та 15 % у групі порівняння.

Функціонально неповноцінний алель Т гена с. 49 С>Т гена DSPP представлений у 16,7 % дітей основної групи та у 10% дітей у групі порівняння.

В результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу Т>С гена амелогеніну (AMELX) і локусу с. 49С>Т гена DSPP виявлено тенденцію до протективного ефекту виникнення карієсу функціонально повноцінних генотипів даних генів щодо гетерозиготних генотипів (ВШ=1.52 і 1.80 відповідно).

Карієс – це багатофакторне захворювання, на тяжкість перебігу якого впливає сукупність генетичних, середовищних факторів, включаючи соціально-економічні. Досліджені в даній роботі в умовах гіпоксії, дефіциту йоду та фтору гени детоксикації, амело- та дентиногенезу не є єдиними учасниками такого складного процесу, проте їх вивчення сприяє визначенню груп ризику на доклінічному етапі для забезпечення профілактики карієсу зубів у ранньому дитинстві.

### Література:

1. Казакова Р.В., Кольцова Н.І., Білищук М.В. Співвідношення та вплив чинників довкілля на розвиток і перебіг стоматологічних захворювань у дітей. *Новини стоматології*. 1998. № 3. С 48-50.
2. Біденко Н. В. Ранній карієс тимчасових зубів: перспективи вирішення проблеми. *Клінічна стоматологія*. 2011. № 1–2. С. 64–68.
3. Суетенков Д. Е., Иванченко М. Н. Влияние факторов городской среды на стоматологическую заболеваемость населения. *Здоровье населения и среды обитания*. 2013. № 10. С. 17-19
4. Хоменко Л. О., Остапко О. І., Дуда О. В. Екологічні аспекти стоматологічних захворювань у дітей. *Клінічна стоматологія*, 2011, 1-2, С. 53-63.
5. Sukharev S., Bugyna L., Pallah O., Sukhareva T., Drobnych V., Yerem K. Screening of the microelements composition of drinking well water of Transcarpathian region, Ukraine. *Heliyon*. 2020 Mar. № 6(3). P. e03535. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03535. eCollection 2020 Mar. PMID: 32181401
6. Kostenko Y.Y., Melnyk V.S., Horzov L.F., Kostenko S.B. Prevalence of main dental diseases in children who live in conditions of biogeochemical fluorine and iodine deficiency. *Dent Res J (Isfahan)*. 2019 Jul-Aug. № 16(4). P. 271-275. PMID: 31303883; PMCID: PMC6596173
7. Янович Д.О., Янович Н.С., Біотрансформація ксенобіотиків і механізми її регуляції. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького*. 2011. Т. 13. № 2 (48) С. 305-311.
8. P. Sean Walsh, David A. Metzger, Russell Higuchi. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*. 2013. V. 54. № 3. P. 134–139.
9. Hayashi S.I., Watanabe J., Nakashi K., Kawajiri K. PCR detection of an A/G polymorphism with in exon

7 of the CYP1A1 gene. *Nucleic Acids Res.* 2009. V. 15. P. 97-118.

10. Sharifi R., Jahedi S., Mozaffari H.R., Imani M.M., Sadeghi M., Golshah A., Moradpoor H., Safaei M. Association of LTF, ENAM, and AMELX polymorphisms with dental caries susceptibility: a meta-analysis. *BMC Oral Health.* 2020 May. 6;20(1). P. 132. doi: 10.1186/s12903-020-01121-7. PMID: 32375748; PMCID: PMC7204276

11. Simmer J.P., Fincham A.G. Molecular mechanisms of dental enamel formation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1995. № 6. P. 84–108,. doi:10.1177/10454411950060020701.

12. Maciejewska Izabela, Chomik Ewa. Hereditary dentine diseases resulting from mutations in DSPP gene. *Journal of dentistry.* 2012. № 40. 542-8. 10.1016/j.jdent.2012.04.004

13. Monisha, K., Savitha G. Assessment of oxidative stress in periodontitis patients. *Pharm Sic & Res.* 2016. V. 8, № 7, P. 620–622.

14. Mejia S.F., Campos D. A., Hurtado S. Q., Robles N. J. Castillo C.J. Polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and their possible association with the development of dental caries. *Pilot study. BEST Journals.* 2019. V. 7, № 10, P. 15–24

15. Shaffer J.R., Carlson J.C., Stanley B.O., et al. Effects of enamel matrix genes on dental caries are moderated by fluoride exposures. *Hum Genet.* 2015. № 134(2). P. 159-167. doi:10.1007/s00439-014-1504-7

### References:

1. Kazakova, R.V., Kol'cova, N.I., & Bilyshhuk, M.V. (1998). Spivvidnoshennja ta vplyv chynnykiv dovkillja na rozvytok i perebig stomatologichnyh zahvorjuvan' u ditej [Correlation and influence of environmental factors on the development and course of dental diseases in children]. *Novyny stomatologii' – Dental News*, 3, 8-50.

2. Bidenko, N. V. (2011). Rannij karijes tymchasovyh zubiv: perspektyvy vyrishennja problemy [Early caries of temporary teeth: prospects for solving the problem]. *Klinichna stomatologija – Clinical Dentistry*, 1–2, 64–68.

3. Suetenkov, D. E., & Ivanchenko, M. N. (2013). Vliyanie faktorov gorodskoy sredy na stomatologicheskuyu zaboлеваemost' naseleniya. [Influence of urban environment factors on dental morbidity of the population]. *Zdorov'e naseleniya i sredy obitaniya – Health of the population and habitat*, 10, 17-19.

4. Homenko, L. O., Ostapko, O. I., & Duda, O. V. (2011). Ekologichni aspekty stomatologichnyh zahvorjuvan' u ditej [Environmental aspects of dental diseases in children]. *Klinichna stomatologija – Clinical Dentistry*, 1-2, C. 53-63.

5. Sukharev, S., Bugyna. L., Pallah. O., Sukhareva. T., Drobnych, V., & Yerem, K. (2020). Screening of the microelements composition of drinking well water of Transcarpathian region, Ukraine. *Heliyon.* Mar. № 6(3). P. e03535. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03535. eCollection 2020 Mar. PMID: 32181401

6. Kostenko, Y.Y., Melnyk, V.S., Horzov, L.F., & Kostenko, S.B. (2019). Prevalence of main dental diseases in children who live in conditions of biogeochemical fluorine and iodine deficiency. *Dent Res J (Isfahan).* Jul-Aug. № 16(4), 271-275. PMID: 31303883; PMCID: PMC6596173

7. Janovych, D.O., & Janovych, N.Je. (2011). Biotransformacija ksenobiotykyv imehanizmy'i'i reguljacii' (Biotransformation of xenobiotics and mechanisms of its regulation). *Naukovyj visnyk LNUVMBT imeni S.Z. G'zhyc'kogo – Scientific Bulletin of LNUVMBT named after S. Z. Gzhitskyo*, 13, 2(48), 305-311.

8. P. Sean Walsh, David, A. Metzger, & Russell Higuchi (2013). Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*, 54, 134–139.

9. Hayashi, S.I., Watanabe, J., Nakashi, K., & Kawajiri, K. (2009). PCR detection of an A/G polymorphism with in exon 7 of the CYP1A1 gene. *Nucleic Acids Res.* 15, 97-118.

10. Sharifi, R., Jahedi, S., Mozaffari, H.R., Imani, M.M., Sadeghi, M., Golshah, A., Moradpoor, H., & Safaei, M. (2020). Association of LTF, ENAM, and AMELX polymorphisms with dental caries susceptibility: a meta-analysis. *BMC Oral Health.* May. 6, 20(1), 132. doi: 10.1186/s12903-020-01121-7. PMID: 32375748; PMCID: PMC7204276

11. Simmer, J.P., & Fincham, A.G. (1995). Molecular mechanisms of dental enamel formation. *Crit Rev Oral Biol Med*, 6, 84–108,. doi:10.1177/10454411950060020701.

12. Maciejewska, Izabela, & Chomik, Ewa. (2012). Hereditary dentine diseases resulting from mutations in DSPP gene. *Journal of dentistry*, 40, 542-8. 10.1016/j.jdent.2012.04.004

13. Monisha, K., & Savitha, G. (2016). Assessment of oxidative stress in periodontitis patients. *Pharm Sic & Res.* 8, 7, 620–622.

14. Mejia, S.F., Campos, D. A., Hurtado, S. Q., Robles, N. J. & Castillo, C.J. (2019). Polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and their possible association with the development of dental caries. *Pilot study. BEST Journals*, 7, 10, 15–24

15. Shaffer, J.R., Carlson, J.C., Stanley, B.O., & et al. (2015). Effects of enamel matrix genes on dental caries are moderated by fluoride exposures. *Hum Genet*, 134(2), 159-167. doi:10.1007/s00439-014-1504-7