

УДК 575.164:[616.314-002+616-053.4+612.014.4]

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2022.2.7>**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

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

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ 2 ТА КАТАЛАЗИ У ДІТЕЙ З МНОЖИННИМ КАРІЄСОМ В УМОВАХ ГІПОКСІЇ

Навколишнє середовище, що містить комплекс хімічних, фізичних і біологічних факторів, надає значний вплив на стан організму людини, на його здоров'я. Важливою є проблема використання адаптації до гіпоксії для профілактики та лікування захворювань, а також підвищення резистентності організму до різних несприятливих факторів середовища. **Мета дослідження.** Оцінка впливу поліморфізму генів SOD2 +9T/C Ala16Val rs4880, CAT C-262T rs1001179 у дітей в розвитку множинного карієсу в умовах гіпоксії. **Матеріали і методи дослідження.** Генотипування було проведено у 15 дітей із множинним карієсом віком від 2 до 6 років, які проживають у гірському районі Закарпатської області. 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. В результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження показано, що в умовах гіпоксії 13,3% дітей з множинним карієсом і 10% дітей з низькою інтенсивністю карієсу є носіями CC генотипу гена SOD2, що зумовлює низьку активність супероксиддисмутази 2, що призводить до недостатнього захисту організму та визначає необхідність застосування антиоксидантної терапії. Мінорний алель T гена CAT становив 10% в основній групі та 5% у групі порівняння з низьким рівнем каріозного ураження, що проживають у тому ж районі. Мутації, що відповідають за функціонування SOD-2, CAT, є прогностичними несприятливими факторами, предикторами розвитку множинного карієсу. Ця категорія дітей потребує постійного ретельного спостереження та контролю. Виявлено тенденцію до протективного ефекту виникнення карієсу при функціонально повноцінних генотипах генів SOD2 +9T/C щодо гетерозиготних генотипів (ВШ=2,67 та 2,25 відповідно).

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 Sciences of Ukraine",
11 Rishel'evska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
instomodessa@i.ua

T.G. Verbitskaya,

Candidate of Biological Sciences, State Establishment
"The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery
National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
11 Rishel'evska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026,
instomodessa@i.ua

POLYMORPHISM OF THE SUPEROXIDE DISMUTASE 2 AND CATALASE GENES IN CHILDREN WITH MULTIPLE CARIES IN HYPOXIA

The environment, which contains a complex of chemical, physical and biological factors, has a significant impact on the state of the human body, on its health. An important problem is the use of adaptation to hypoxia for the prevention and treatment of diseases, as well as increasing the body's resistance to various adverse environmental factors. **Purpose of the study.** Evaluation of the effect of SOD2 +9T/s gene polymorphism Ala16Val rs4880, CAT C-262t rs1001179 in children in the development of multiple caries under hypoxia conditions. **Materials and methods of research.** Genotyping was performed in 15 children with multiple caries aged 2 to 6 years living in the mountainous region of the Transcarpathian region. 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 DNA extracted from buccal epithelial cells. DNA isolation from epithelial cells was performed using a modified Chelex method. As a result of molecular genetic research it is shown that in hypoxia 13.3% of children with multiple caries and 10% of children with low caries intensity are carriers of SS genotype SOD2 gene, which causes low activity of superoxide dismutase 2, which leads to insufficient protection, and determines the need for antioxidant therapy. The minor T allele of the SAT gene was 10% in the main group and 5% in the comparison group with a low level of carious lesions living in the same area. Mutations responsible for the functioning of SOD-2, CAT, are prognostic adverse factors, predictors of multiple caries. This category of children needs constant close monitoring and control. The tendency to the protective effect of caries in functionally complete genotypes of SOD2 + 9T / C genes relative to heterozygous genotypes (HS = 2.67 and 2.25, respectively) was revealed.

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

Навколишнє середовище, що містить комплекс хімічних, фізичних і біологічних факторів, надає значний вплив на стан організму людини, на його здоров'я.

Навколишнє повітря складається з різноманітних газів, одні з них постійно присутні у повітрі (O, N), а інші у вигляді газоподібних домішок (C, H та ін). У міру збільшення висоти місцевості зменшується щільність атмосфери, тому в горах знижується барометричний тиск і вміст найважливіших для життя газів кисню та вуглекислоти. За даними [1], чим нижчий рівень кисню в атмосферному повітрі, тим глибше викликані ним зміни у функціонуванні всіх органів та систем організму.

Важливою є проблема використання адаптації до гіпоксії для профілактики та лікування захворювань, а також підвищення резистентності організму до різних несприятливих факторів середовища [2].

Зниження функції мітохондрій характеризується активізацією процесу гліколізу, який при гіпоксії супроводжується підвищенням у тканинах молочної та піровиноградної кислот, перекисних сполук, порушенням обміну кальцію [3]. Перелічені умови створюють високий ризик патологічних змін у тканинах зростаючого організму дитини, особливо в тканинах зубів, що розвиваються, що і має місце при хронічних захворюваннях у дітей, що супроводжуються гіпоксичним синдромом [4].

Встановлено негативний вплив внутрішньотрочної гіпоксії на анаболічні процеси енамеლობластів, що призводить до зниження кількості зон ядерцевих організаторів у даній популяції та, як наслідок – до патології у формуванні емалі [5].

Підвищення постгіпоксичної активності анаеробного гліколізу з посиленням біосинтезу молочної кислоти в організмі і, зокрема, у тканинах порожнини рота та в клітинах слинних залоз може бути одним з факторів створення постійної карієсогенної ситуації у дітей з первинною (генетично обумовленою) та вторинною (набутою) мітохондріальною недостатністю [6]. Встановлено роль активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у розвитку пошкоджень твердих тканин зуба під час стресу [7].

Активність антиоксидантної системи, що обмежує розвиток радикальних окисних процесів, генетично детермінована і генетичний дефект антиоксидантних ферментів веде до зміни їх активності та порушення антиоксидантного захисту [8].

Першу лінію захисту від окисного стресу представляють ферменти супероксиддисмутаза (СОД) та каталаза, рівень яких в організмі залежить від експресії їх генів (CAT, SOD1, SOD2 тощо) [9; 10]. Мутації у генах ферментів антиоксидантної системи можуть призводити до зміни

антиоксидантного потенціалу, а однонуклеотидні варіанти генів SOD1, SOD2 та CAT підвищують ризик розвитку різних захворювань. Однонуклеотидні варіанти генів можуть бути використані як інструмент молекулярної діагностики.

Мета дослідження. Оцінка впливу поліморфізму генів SOD2 +9T/C Ala16Val rs4880, CAT C-262T rs1001179 у дітей в розвитку множинного карієсу в умовах гіпоксії.

Матеріали і методи дослідження. Генотипування було проведено у 15 дітей із множинним карієсом віком від 2 до 6 років, які проживають у гірському районі Закарпатської області. 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 [11]. Молекулярно-генетичний аналіз геномної ДНК дітей виконано методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Аallelні варіанти гена SOD2 +9T/C (Ala16Val) rs4880, CAT C-262T rs1001179 оцінювали за методом аallel-специфічної полімеразної ланцюгової реакцією. 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 народження окремих генотипів визначали, як відсоткове відношення індивідів, що несуть генотип, до загального числа обстежених у групі за формулою: $f = n/N$, де n – кількість разів зустрічаємості генотипу (комбінації); N – чисельність обстежених.

Результати та їх обговорення. Було проведено дослідження у дітей поліморфізму генів антиоксидантного захисту SOD2 та CAT. Результати генотипування представлені у таблицях 1–2.

Встановлено, що серед обстежених дітей з множинним карієсом за поліморфізмом +9T/C гена SOD2 переважає функціональний алель T-86,7%, а частота функціонального генотипу серед цієї групи становить 20%. У групі порівняння дані

показники відповідають 65% та 40% відповідно. Гетерозиготи Т/С виявлено у 66,7% дітей основної групи та у 50% дітей групи порівняння. Мінорний генотип С/С представлений у 13,3% дітей з множинним карієсом та у 10% дітей з низькою інтенсивністю карієсу.

Встановлено також, що активність супероксиддисмутази-2 впливає поліморфізм Ala16Val (або +9Т/С, rs4880). Поліморфізм Ala16Val, що призводить до заміни аланіну (Ala) на валін (Val), локалізований у ділянці, яка відповідає за зв'язування з мітохондрією для транспортування ферменту в мітохондріальний матрикс. Відповідно, у носіїв алелю Val та генотипу Val/Val накопичується супероксид у матриксі, що призводить до більшої виразності окиснених пошкоджень мтДНК [12]. При вивченні фактичного рівня ферменту у людей активність SOD2 виявилася на 33% вищою у носіїв СТ або ТТ генотипів у порівнянні з носіями СС генотипу [13]. Однак підвищена активність SOD2 може призвести до пошкодження клітин через надвиробництво H_2O_2 , особливо у людей зі зниженою здатністю видаляти цю високотоксичну АФК за допомогою САТ [14].

У нашому дослідженні 13,3% дітей з множинним карієсом та 10% дітей з низькою інтенсивністю карієсу були носіями СС генотипу, що зумовлює низьку активність супероксиддисмутази-2, що призводить до недостатнього захисту антиоксидантними ферментами та визначає необхідність застосування антиоксидантної терапії.

Другим ферментом, що прискорює нейтралізацію H_2O_2 до води та кисню, є каталаза. Каталаза відноситься до ферментів, які найбільш довго зберігають свою високу активність, локалізуючись внутрішньоклітинно, а в позаклітинних рідинах швидко втрачають активність. При окисному стресі каталаза починає відігравати важливу роль у розкладанні перекису водню [15].

В результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження поліморфного локусу С-262Т гена каталази (САТ) встановлено частоту генотипів та алелей у дітей з множинним карієсом у порівнянні з групою дітей з низькою інтенсивністю карієзного ураження. Виявлено, що серед обстежених дітей із множинним карієсом переважає функціональний варіант гена С/С (80%) та алель С (90%). У групі порівняння дані вели-

Таблиця 1

Частота зустрічальності алелей і генотипів гену SOD2 +9Т/С Ala16Val rs4880 у дітей з множинним карієсом в умовах гіпоксії

Алель, генотип	Основна група n = 15 (%)	Група порівняння n = 10 (%)	Відношення шансів (ВШ), Довірчий інтервал, рівень значущості (P)
Т	16(53,3)	13(65)	ОШ=1.620.51-5.21 P = 0.41
С	14(46,7)	7(35)	
ТТ	3 (20)	4(40)	ОШ=2.67 0.45-15.95 P = 0.28
ТС	10(66,7)	5(50)	
СС	2(13,3)	1(10)	

Таблиця 2

Частота зустрічальності алелей і генотипів гену САТ С-262Т rs1001179 у дітей з множинним карієсом в умовах гіпоксії

Алель, генотип	Основна група n = 15 (%)	Група порівняння n = 10 (%)	Відношення шансів (ВШ), Довірчий інтервал, рівень значущості (P)
Т	27(90)	19(95)	ОШ=2.11 0.20- 21.87 P = 0.53
С	3(10)	1(5)	
ТТ	12(80)	9(90)	ОШ=2.25 0,-21-25.36 P = 0.51
ТС	3(20)	1(10)	
СС	0	0	

чини становили відповідно 90% та 95% (табл. 2). Мінорний алель Т становив 10% в основній групі та 5% у групі порівняння. Гетерозиготний генотип виявлено у 20% дітей у досліджуваній групі. У групі порівняння гетерозиготи становлять 10%. Функціонально неповноцінний генотип не був виявлений в обох групах.

Каталаза перетворює хімічно активні перекиси водню на воду та кисень і цим пом'якшує токсичну дію перекису водню. Передбачається, що окислювальний стрес відіграє роль у розвитку багатьох хронічних або пізніх захворювань, таких як діабет, астма, хвороба Альцгеймера, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит та рак. Поліморфізми у цьому гені пов'язані із зменшенням активності каталази. Поліморфізм -262С/Т у гені САТ виражається в однуклеотидній заміні цитозину (С) на тимін (Т) у промоторній ділянці. У носіїв генотипу СС гена САТ спостерігається вища активність ферменту каталази, ніж генотипів СТ і ТТ, що сприяє підвищенню антиоксидантного статусу клітин. Поширеність мінорного алелю Т поліморфізму С262Т гена САТ у різних популяціях світу варіює від 3,4 до 23,9%.

Згідно з результатами порівняльного аналізу поліморфних локусів генів SOD2 і САТ, у дітей в групах з різною інтенсивністю каріозного ураження статистично значимих відмінностей не виявлено в частотах алелей досліджуваних генів. Проте виявлено тенденцію до протективного ефекту виникнення карієсу функціонально повноцінних генотипів генів SOD2 +9Т/С) (табл. 1, 2).

Активність антиоксидантної системи у дітей із раннім дитячим карієсом вище, ніж у контрольній групі [16]. Мутації, що відповідають за функціонування SOD-2, САТ, є прогностичними несприятливими факторами, предикторами розвитку множинного карієсу. Дана категорія дітей вимагає постійного ретельного спостереження та контролю.

Для багатьох ферментів, у тому числі і для супероксиддисмутази та каталази, характерне явище перехресної регуляції активності. Для каталази супероксидний аніонрадикал є негативним ефектором, а H_2O_2 позитивним, для СОД – навпаки. Для гіпоксії, згідно з даними літератури, характерна така різноспрямована зміна активностей цих двох ферментів. Було зазначено, що хронічна внутрішньоутробна гіпоксія викликає зниження активності СОД і підвищення активності каталази, а період реоксигенації спостерігається пригнічення активності обох ферментів з тенденцією до поступового збільшення [17]. Показано, що спільне застосування СОД та каталази значно

ефективніше захищає клітини від окислювального стресу, ніж призначення ферментів окремо.

Висновки. В результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження показано, що в умовах гіпоксії 13,3% дітей з множинним карієсом та 10% дітей з низькою інтенсивністю карієсу є носіями СС генотипу гена SOD2, що зумовлює низьку активність супероксиддисмутази 2, що призводить до недостатнього захисту антиоксидантними ферментами та визначає необхідність застосування антиоксидантної терапії.

Мінорний алель Т гена САТ становить 10% в основній групі та 5% у групі порівняння. Мутації, що відповідають за функціонування SOD-2, САТ, є прогностичними несприятливими факторами, предикторами розвитку множинного карієсу. Дана категорія дітей вимагає постійного ретельного спостереження та контролю.

Згідно з результатами порівняльного аналізу поліморфних локусів генів SOD2 і САТ, у дітей в групах з різною інтенсивністю каріозного ураження статистично значимих відмінностей не виявлено частотами алелей досліджуваних генів. Проте виявлено тенденцію до протективного ефекту виникнення карієсу при функціонально повноцінних генотипах генів SOD2 +9Т/С).

Література:

1. Агаджанян Н.А. Горы и резистентность организма. Москва. Наука, 1970. 184 с.
2. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / под ред. В.А. Березовского. Киев, 1978. С. 76–91.
3. Клембовский, А. И., Сухоруков В. С. Митохондриальная недостаточность у детей. *Архив патологии*. 1997. № 5. С. 3–7.
4. Jalevik, B., Noren J. G. Enamel hypomineralisation on permanent molars. *Int. J. Paed. Dent.* 2000. V 10. P. 278–289.
5. Калініченко Ю.А., Сіротченко Т.А. Взаємозв'язок та взаємовплив стоматологічного та соматичного здоров'я дітей та підлітків як сучасна медико-соціальна проблема *Здоров'я ребенка*. 2010. № 3(24). <http://www.mif-ua.com/archive/article/12985>
6. Плюхина, Т. П. Значение преморбидных факторов в развитии системной гипоплазии эмали постоянных зубов и частота осложнений ее кариесом у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21. Москва. 2002. 24 с.
7. Суеркулов Э.С., Юлдашева Г.И., Чолокова Г.С., Юлдашев И.М. Усиление антиоксидантной защиты и ингибирование перекисного окисления липидов на фоне комплексного лечения детей с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки полости рта. *Здоровье ребенка*. 2016. № 5 (73). С. 63–66

8. Jamhiri I., Saadat I., Omidvari S. Genetic polymorphisms of superoxide dismutase-1 A251G and catalase C-262T with the risk of colorectal cancer. *Mol. Biol. Res. Commun.* 2017. T. 6. № 2. С. 85–90..
 9. Aguilar T.A.F., Navarro B.C.H., Pérez J.A.M. Endogenous Antioxidants: A Review of their Role in Oxidative Stress. A Master Regulator of Oxidative Stress – The Transcription Factor Nrf2. : InTech, 2016.
 10. Ighodaro O.M., Akinloye O.A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J. Med.* 2018. T. 54. № 4. С. 287-293.
 11. 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.
 12. Rosenblum J.S., Gilula N.B., Lerner R.A. On signal sequence polymorphisms and diseases of distribution. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1996. Vol. 93, №9. P. 4471–4473.
 13. Bastaki M. et al. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet. Genomics.* 2006. Vol. 16, № 4. P. 279–286.
 14. Bresciani G., Cruz I.B., de Paz J.A., Cuevas M.J., Gonzalez-Gallego J. The MnSOD Ala16Val SNP: relevance to human diseases and interaction with environmental factors. *Free Radic Res.* 2013. № 47. P. 781–92. 10.3109/10715762.2013.836275
 15. Беденюк О.С., Корда М.М. Роль оксидативного і нітрооксидативного стресу в патогенезі генералізованого пародонтиту на фоні хронічного гастриту. *Оригінальні дослідження.* 2016. № 4(18). С. 11–15.
 16. Hegde A.M., Rai K., Padmanabhan V. Total antioxidant capacity of saliva and its relation with early childhood caries and rampant caries. *J. Clin. Pediatr. Dent.* 2009. Vol. 33. P. 231–234.
 17. Ковач І. В., Кравченко Л. І. Стан антиоксидантної системи порожнини рота у дітей з хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом в динаміці лікування. *Інновації в стоматології.* 2016. № 3. С. 29–33.
- References:**
1. Agadzhanyanm, N.A., & Mirrakhimovm, M.M. (1970). *Gory i rezistentnost' organizma [Mountains and resistance of the body]*. Moskva. Nauka [in Russian].
 2. Berezovskiy, V.A. (1978). *Gipoksiya i individual'nye osobennosti reaktivnosti [Hypoxia and individual characteristics of reactivity]*. Kiev. [in Ukrainian].
 3. Klembovskiy, A. I., & Sukhorukov V. S. (1997). Mitochondrial'naya nedostatochnost' u detey. [Mitochondrial insufficiency in children]. *Arkhiv patologii – Archive of pathology,* 5, 3–7 [in Russian].
 4. Jalevik, B., & Noren J. G. (2000). Enamel hypomineralisation on permanent molars. *Int. J. Paed. Dent,* 10, 278–289.
 5. Kalinichenkom Ju.A., & Sirotchenkom T.A. (2010). Vzajemov'jazok ta vzajemovplyv stomatologichnogo ta somatychnogo zdorov'ja ditej ta pidlitkiv jak suchasna medyko-social'na problema [Interrelation and mutual influence of dental and somatic health of children and adolescents as a modern medical and social problem]. *Zdorov'e rebenka – Child's health,* 3(24). <http://www.mif-ua.com/archive/article/12985> [in Ukrainian].
 6. Plyukhina, T. P. (2002). Znachenie premorbidnykh faktorov v razvitii sistemnoy gipoplazii emali postoyannykh zubov i chastota oslozhneniy ee kariesom u detey [The importance of premorbid factors in the development of systemic enamel hypoplasia of permanent teeth and the frequency of complications of its caries in children]. Extended abstract of candidate's thesis. Moskva [in Russian].
 7. Suerkulov, E.S., Yuldasheva, G.I., Cholokova, G.S., & Yuldashev, I.M. (2016). Usilenie antioksidantnoy zashchity i ingibirovanie perekisnogo okisleniya lipidov na fone kompleksnogo lecheniya detey s vospalitel'nymi zabolevaniyami slizistoy obolochki polosti rta [Strengthening of antioxidant protection and inhibition of lipid peroxidation against the background of complex treatment of children with inflammatory diseases of the oral mucosa]. *Zdorov'e rebenka – Child's health,* 5 (73), 63–66 [in Ukrainian].
 8. Jamhiri, I., Saadat, I., & Omidvari, S. (2017). Genetic polymorphisms of superoxide dismutase-1 A251G and catalase C-262T with the risk of colorectal cancer. *Mol. Biol. Res. Commun,* 2(6), 85–90.
 9. Aguilar, T.A.F., Navarro, B.C.H., & Pérez, J.A.M. (2016). Endogenous Antioxidants: A Review of their Role in Oxidative Stress. A Master Regulator of Oxidative Stress – The Transcription Factor Nrf2. InTech.
 10. Ighodaro, O.M., & Akinloye, O.A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J. Med,* 4(54), 287–293.
 11. 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,* 3(54), 134–139.
 12. Rosenblum, J.S., Gilula, N.B., & Lerner, R.A. (1996). On signal sequence polymorphisms and diseases of distribution. *Proc. Nat. Acad. Sci,* 9(93), 4471–4473.
 13. Bastaki, M. & et al. (2006). Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet. Genomics,* 4(16), 279–286.
 14. Bresciani, G., Cruz, I.B., de Paz, J.A., Cuevas, M.J., & Gonzalez-Gallego, J. (2013), The MnSOD Ala16Val SNP: relevance to human diseases and interaction with environmental factors. *Free Radic Res,* 47, 781–92. 10.3109/10715762.2013.836275
 15. Bedenjuk, O. S., & Korda, M. M. (2016). Rol' oksydatyvnogo i nitrooksydatyvnogo stresu v patogenezi generalizovanogo parodontytu na foni hronichnogo gas-

trytu. [The role of oxidative and nitro-oxidative stress in the pathogenesis of generalized periodontitis on the background of chronic gastritis]. *Oryginal'ni doslidzhennja – Original research*, 4(18), 11–15 [in Ukrainian].

16. Hegde, A.M., Rai, K., & Padmanabhan, V. (2009). Total antioxidant capacity of saliva and its relation with early childhood caries and rampant caries. *J. Clin. Pediatr. Dent*, 33, P. 231–234

17. Kovach, I. V., & Kravchenko, L. I (2016). Stan antyoksydantnoi' systemy porozhnyny rota u ditej z hronichnym recydyvujuchym aftoznym stomatytom v dynamici likuvannja [State of the antioxidant system of the oral cavity in children with chronic recurrent aphthous stomatitis in the dynamics of treatment]. *Innovacii' v stomatologii' – Innovations in dentistry*, № 3, 29–33 [in Ukrainian].