

Перспектива використання поліморфізму гена MUC5B у діагностиці гінгівіту на тлі atopічних захворювань у дітей Харківської області

The Prospect of Using Gene Polymorphism MUC5B in the Diagnosis of Gingivitis in Children with Atopic Diseases in Kharkiv Region

Назарян Р.С.¹, проф., д.мед.н.,
Кривенко Л.С.¹, к.мед.н.,
Волкова Н.Є.², к.біол.н., доц.,
Горенська О.В.², к.біол.н., доц.

¹Харківський національний медичний університет

²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

Nazarian R.S.¹, Kryvenko L.S.¹,
Volkova N.YE.², Horenska O.V.²

¹Kharkiv National Medical University

²V.N. Karazin Kharkiv National University

Адреса для кореспонденції:

Кривенко Людмила Станіславівна
e-mail: milas777@ukr.net

Мета: Проаналізувати можливість використання VNTR поліморфізму в інтроні 36 гена MUC5B як маркера схильності дітей та підлітків м. Харкова до гінгівіту на тлі atopічних захворювань. **Методи:** Обстежено 46 дітей віком від 6 до 18 років, з яких 34 становили дослідну групу (встановлено діагноз гінгівіт на тлі бронхіальної астми, алергічного риніту та atopічного дерматиту) та 12 осіб — контрольну групу. Для реєстрації змін у тканинах пародонта застосовували шкалу (H.R. Muhlemann та S. Son, 1971) індексної оцінки стану тканин ясен і кровоточивості. Для встановлення змін в імунній системі проводили аналіз рівня секреторного IgA. Для генотипування використовували клітини букального епітелію. **Результати:** За рівнями продукції різних типів імуноглобулінів контрольна група суттєво відрізнялася від дослідної. Генотипування обстежених щодо VNTR поліморфізму в інтроні 36 гена MUC5B показало, що у контрольній групі здебільшого (50%) спостерігали генотип 2/2, тобто гомозиготний за алелем з двома копіями зазначеної ділянки. Всі інші — гетерозиготи. У контрольній групі переважали «короткі» алелі, у дослідній — «довгі». **Висновки:** Більшість (75%) осіб контрольної групи є носіями «короткого» варіанту (2 повтори) інтрона 36 гена MUC5B. При цьому серед них є як гомозиготи за цим алелем, так і гетерозиготи. В осіб дослідної групи (з гінгівітом та atopічними захворюваннями) цей алель практично був відсутнім (94%), типовими виявилися «довгі» алелі з 7-ма, 8-ма або 9-ма повторами в інтроні 36 гена MUC5B (поширений у 79% випадках), водночас у представників контрольної групи ці алелі спостерігали значно рідше (42%, $p=0,02$).

Ключові слова: гінгівіт, бронхіальна астма, алергічний риніт, atopічний дерматит, ген MUC5B.

Purpose: To examine the possibility of using VNTR polymorphism in intron 36 of the gene as a marker MUC5B susceptibility of children and adolescents to gingivitis with atopic diseases. **Methods:** 46 children aged 6 to 18, were examined of whom 34 persons included in the research group (diagnosed as gingivitis with asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis) and 12 individuals in the control group. To register changes in periodontal tissues scale H.R. Muhlemann and S. Son, 1971 was used, the results were recorded as a percentage. To establish changes in the immune system was used secretory IgA level. For the genotyping buccal epithelium cells were used. **Results:** The main group is significantly different from the levels of research products for various types of immunoglobulins. Genotyping survey on VNTR polymorphism (copy number repeats 59 bp in size) in intron 36 of the gene MUC5B showed that in the control group most (50%) had genotype 2/2, that is homozygous for the allele with two copies of the said area. All the rest — heterozygotes. In the control group dominated by «short» alleles, in the experimental — «long». **Conclusions:** The vast majority (75%) persons in the control group are carriers of shorter (2 loops) gene intron 36 MUC5B. Among them are a homozygote for this allele and heterozygotes. On the contrary, this allele is found almost no (94%) in patients with experimental group (with gingivitis and atopic diseases) ($H=26,48$; $p<0,001$). For members of the research group default were «long» allele of 7, 8 or 9 repeats in intron 36 of the gene MUC5B (found in 79% of cases), whereas among the control group data alleles are much less likely (42%, $p=0,02$).

Key words: gingivitis, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, gene MUC5B.

ВСТУП

Використання молекулярно-генетичних методів для встановлення маркерів підвищеного ризику розвитку мультифакторних патологій є науковим напрямком, що активно розвивається на перетині низки біологічних та медичних дисциплін. Враховуючи широку розповсюдженість стоматологічних захворювань [1, 2], агресивний перебіг на тлі супутніх захворювань, зокрема atopічних [3–5], та низьку ефективність профілактичних заходів, особливо, якщо їх проводять не з раннього дитячого віку [6], дослідження у цій ділянці надзвичайно актуальні. Мета роботи – проаналізувати можливість використання VNTR поліморфізму в інtronі 36 гена MUC5B як маркера схильності дітей та підлітків м. Харкова до гінгівіту на тлі atopічних захворювань.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі Харківської обласної дитячої лікарні №1. Обстежено 46 дітей віком від 6 до 18 років: 34 особи становили дослідну групу (встановлено діагноз гінгівіт на тлі бронхіальної астми, алергічного риніту та atopічного дерматиту) та 12 осіб – контрольну групу (без цих захворювань). Усіх обстежених та їхніх батьків поінформували щодо мети та методик дослідження, та отримали письмову згоду. Діагноз гінгівіт встановили із застосуванням об'єктивних основних та допоміжних методів дослідження за протоколом обстеження дітей із захворюваннями пародонта. Для реєстрації

змін у тканинах пародонта застосовували шкалу (H.R. Muhlemann та S. Son, 1971) індексної оцінки стану тканин ясен і кровоточивості у балах, результати записували у відсотках. Для встановлення змін в імунній системі проводили аналіз рівня секреторного IgA. Рівень секреторного імуноглобуліну А (sIgA) визначали на імуноферментному аналізаторі LabLine-90 з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія) за методикою, доданою до набору.

Генотипування. Збір біоматеріалу. Генотипування проводили з використанням клітин букального епітелію. Забирали біоматеріал для дослідження під час стоматологічного обстеження за допомогою стерильного одноразового урогенітального зонда в індивідуальному пакуванні з відповідним маркуванням [7]. Пробопідготовка. Для проведення генотипування з клітин букального епітелію виділяли ДНК із застосуванням набору реагентів DIAAtom™ DNA Prep100 (Росія) відповідно до інструкції виробника [8].

VNTR-типуювання поліморфізму в інtronі 36 гена MUC5B проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією ампліфікованих фрагментів в агарозному гелі. Для ампліфікації використовували праймери MUC5B F – 5'AGTGTGCGACTGGCGAG-3 та MUC5B R – 5'-CTAGAGTTGCAGGTGGCAGG-3' [9]. Для проведення ПЛР алелів гена MUC5B використовували автоматичний термоциклер «Терцик» (Росія) та набори реагентів GenPak™ PCR Core (0,5 мл) (Росія) відповідно до інструкцій виробників. Умови ПЛР: денатурація протягом 3 хв. при 95 °С; 30 циклів, які складаються з

денатурації протягом 30 с при 95 °С, відпал праймерів протягом 30 с при 60–95 °С, елонгація протягом 45 с при 72 °С; остаточно елонгація протягом 7 хв. При 72 °С [10]. Детекцію результатів ПЛР проводили за допомогою розділення продуктів ампліфікації у 2% агарозному гелі при постійній напрузі 70 В протягом 1 години. Для електрофорезу використовували набори ELA-50 («Неоген», Україна). Візуалізацію фрагментів проводили за допомогою обробки гелю етидид бромідом та подальшим аналізом на транслюмінаторі в ультрафіолетовому світлі. Розміри фрагментів визначали у порівнянні з маркером молекулярної маси pUC19 DNA/Mspl (HpaII) Marker, 23 («Thermo Fisher Scientific Inc.»).

Методи статистичного аналізу даних. Різницю між контрольною та дослідною групами за якісними показниками (наявність алелів в інtronі 36 гена MUC5B) встановлювали за допомогою критерію Краскела–Волліса; за кількісними показниками (рівні імуноглобулінів), в тому числі залежно від наявного алеля в інtronі 36 гена MUC5B, встановлювали за допомогою дисперсійного аналізу кількісних ознак (ANOVA). Порівняння вибірковок часток здійснювали з використанням F-критерію. Розрахунки проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 8.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених досліджень встановили, що контрольна група суттєво відрізняється від дослідної за рівнями продукції різних типів іму-

Таблиця 1. Результати дисперсійного аналізу відмінностей обстежених осіб за рівнями імуноглобулінів

	SS	D.F.	MS	F	p	η^2
sIgA	4378,8	1	4378,8	24,98	<0,001	0,36
IgA	101,0	1	101,0	99,82	<0,001	0,69
IgG	9,15	1	9,15	52,11	<0,001	0,54
SBI	25,73	1	25,73	193,93	<0,01	0,82

ноглобулінів (табл. 1). Слід відзначити достатньо сильний вплив (η^2 , табл. 1) встановленого діагнозу (атопічне захворювання + гінгівіт) на рівень певних імуноглобулінів.

При цьому, рівень sIgA істотно знижений у представників дослідної групи, порівняно з контрольною (мал. 1 а), водночас рівень усіх інших імуноглобулінів підвищений (мал. 1 б–г). Це свідчить про зниження місцевого мукозального імунітету порожнини рота при відносній стабільності імунного статусу організму.

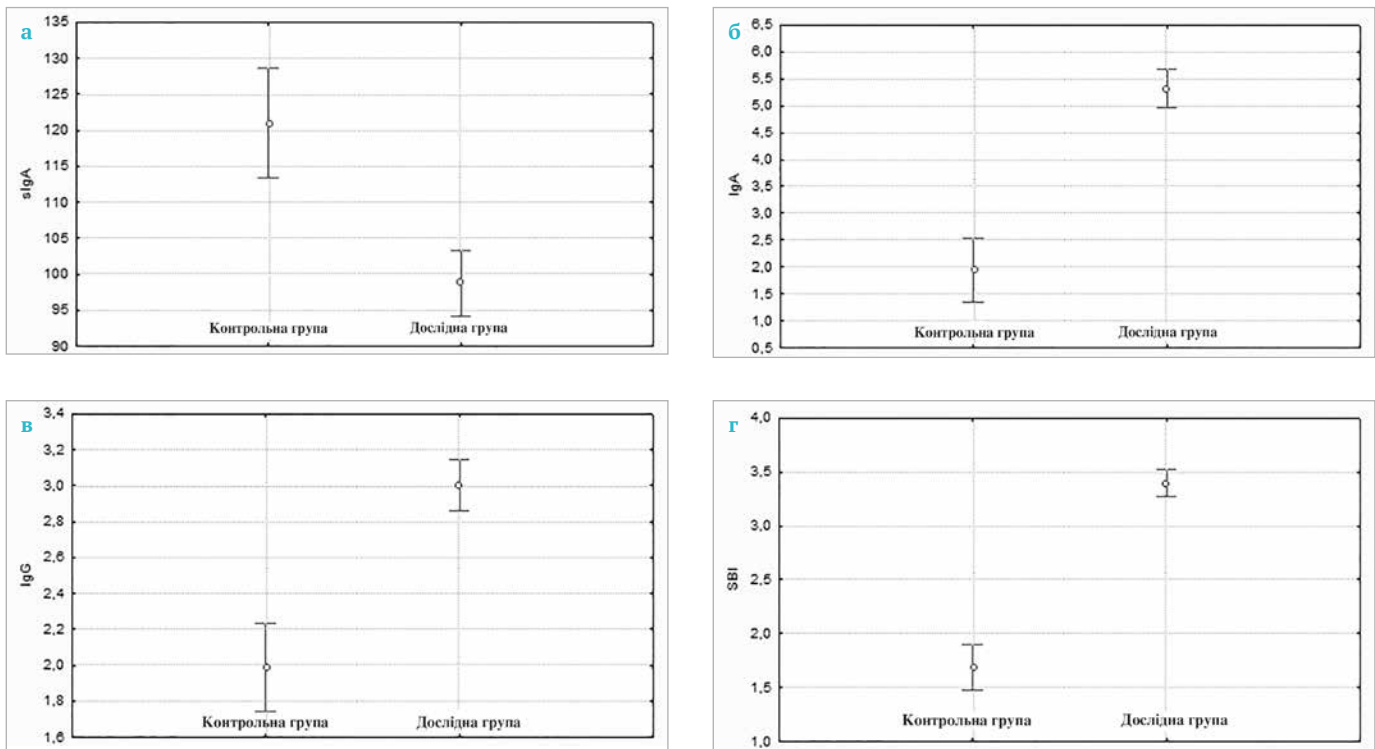
Результати генотипування обстежених щодо VNTR поліморфізму (кількості копій повторів розміром 59 п.н.) в інтроні 36 гена MUC5B вказують на те, що у контрольній групі здебільшого (50%) простежувався генотип 2/2, тобто гомозиготний за алелем з двома копіями зазначеної ділянки. Всі інші – гетерозиготи (2/3, 2/7, 6/9 – по 8%; 7/9 – 16%; 2/7/9 – 8%). Слід відзначити, що різна кількість алелів VNTR є наслідком нестабільної передачі кількості повторів з покоління в покоління через збільшення імовірності нерівного кросинговеру (у мейозі) та імовірності мітотичного кросинговеру (при поділі соматичних клітин в онтогенезі) [11]. На нашу думку, саме поява генотипів із трьома алелями може свідчити про підвищений рівень нестабільності геному в цих індивідів. У дослідній групі спостерігали ще більший спектр генотипів: гомозиготні – 65% (4/4 – 3%, 5/5 – 6%, 6/6 – 12%, 7/7 – 29%, 8/8 – 15%); гетерозиготні – 35% (2/7 – 3%, 7/8 – 3%, 7/9 – 12%, 3/6/8 – 12%, 4/6/7 – 3%, 6/8/9 – 2%). Звертаємо увагу, що кількість осіб з трьома алелями у цій групі більша, що відповідає загальнобіологічним уявленням про будь-яке захворювання як про стрес, який може бути фактором або індикатором дестабілізації геному. Поліморфізми муцину та структурні варіації олігосахаридів уможливу-

ють широкий спектр індивідуальних відмінностей у будові муцинів. Ці відмінності, ймовірно, сприяють адаптації видів до умов середовища, що змінюються. Поліморфізми муцинів справді можуть мати адаптивне значення у межах популяції, але цілком вірогідно, що при цьому деякі індивіди чутливіші до бактеріальної колонізації або атаки антигенів. Так, у дослідженнях Peasocks та співавт. певну варіацію кількості повторів спостерігали у зразках обстежених контрольної групи, порівняно з ВІЛ-позитивною групою [12].

За результатами власних досліджень спостерігали, що більшість (75%) осіб контрольної групи є носіями «короткого» варіанту (2 повтори) інтрона 36 гена MUC5B. Серед них є як гомозиготи за цим алелем, так і гетерозиготи. В осіб дослідної групи (з гінгівитом та атопічними захворюваннями) такий алель майже відсутній (94%). Це підтверджено за допомогою критерія Краскела–Волліса ($H=26,48$; $p<0,001$). Отже, цей алель можна запропонувати як протективний щодо гінгівиту та атопічних захворювань. Слід, однак, зауважити, що носійство алеля з двома повторами не має асоціації з рівнем досліджуваних імуноглобулінів як самостійно, так і у взаємодії з іншими контрольованими в дослідженні факторами (наявність діагнозу, гомо/гетерозиготність). У дослідній групі, порівняно з контрольною, частіше спостерігали алель із 8-ма повторами ($H=4,99$; $p<0,05$). До того ж фактор носійства цього алеля також не мав асоціації з рівнем досліджуваних імуноглобулінів як самостійно, так і у взаємодії з іншими контрольованими в дослідженні факторами (наявність діагнозу, гомо/гетерозиготність).

Аналогічні спроби генотипування за цим поліморфізмом та пошуку асоціацій між кількістю копій повтору в інтроні 36 гена MUC5B та певними захворюваннями здійснювали інші

дослідники. Так, детально процедуру генотипування розробили J.-L. Desseyn та співавт. [13]. У своєму дослідженні дослідники проводили генотипування у 89 осіб європейської етнічної групи, які не були родичами. Виявили 7 генотипів та 5 алелів. Найпоширеніший генотип – гомозигота за алелем із 7 повторами (57 індивідів, 66,3%). Комбінації алелів 5/7, 3/7, 8/7, 6/7, 8/5 та 8/8 повторів спостерігали в 9, 8, 8, 2, 1 та 1 індивідів, відповідно. У Західно-Капській провінції (м. Кейптаун, Південно-Африканська Республіка) здійснено спробу пов'язати цей поліморфізм із чутливістю до туберкульозу (ТБ) [14]. У наведеному дослідженні продемонстровано ще більшу гетерогенність цієї ділянки, порівняно з попереднім. Так, варіанту з 10-ма повторами не виявили у зразках представників з Європи, але спостерігали в ТБ-негативних індивідів із Кейптауну, а найпоширенішим серед представників ТБ-позитивної групи був генотип 8/8. Інші генотипи ТБ-позитивних індивідів – 8/6, 8/7, 6/6, 7/6, 9/8 та 8/5. Генотипи ТБ-негативних індивідів – 8/8, 8/6, 7/6, 9/6, 10/6 та 6/5, з 8/6 комбінацією з найбільшою частотою 8/16 (50%). Автори вважають, що кількість повторів в інтроні 36 гена MUC5B може впливати на здатність бактерій, що спричиняють туберкульоз, зв'язуватися з поверхнею клітин організму-хазяїна. Є також дані літератури про асоціацію досліджуваного поліморфізму та астми [8, 15, 16]. З наведених прикладів багатоалельна система є досить складною для аналізу та виділення певних груп ризику. Тому ми спробували поєднати наявні алелі у 2 групи – «короткі» (2 повтори) та «довгі» (7, 8 та 9 повторів). Алелі гена MUC5B з 3-ма, 4-ма або 5-ма повторами спостерігали в обстеженій вибірці (епізодично трапляються в генотипах представників контрольної та дослідної груп), а отже, вони не є діагностично цінними. З'ясували, що контрольна



Мал. 1. Відмінності за рівнями імуноглобулінів у контрольній та дослідній групах (хср±sd)

та дослідна групи відрізняються за такою специфікою. У контрольній групі переважають «короткі» алелі (N=17,11; $p < 0,001$), у дослідній – «довгі» (N=5,84, $p < 0,05$). Хоча не було виявлено асоціації певної специфіки алелей з рівнями досліджуваних імуноглобулінів, крім того, що носії алеля гена MUC5B з 2-ма повторами контрольної групи є значно менш варіабельними за кількісними показниками рівнів імуноглобулінів, порівняно з такими в осіб дослідної групи. Проаналізувавши дані літератури, такий ефект може бути обґрунтованим, оскільки саме обструкція дихальних шляхів є основним патологічним наслідком бронхіальної астми та може бути фатальною при загостренні цього захворювання [17]. Дослідження обструктивних захворювань легенів, здебільшого зосереджені на експресії MUC5AC і MUC5B, оскільки їхня мРНК добре експресується в нормальних дихальних шляхах, відтак підвищені концентрації продуктів ідентифікували у слизі легень у хворих на бронхіальну

астму [18]. Загалом, надлишкова експресія MUC5AC, MUC5B і MUC2 асоціюється з астмою, кістозним фіброзом і хронічним бронхітом – захворюваннями, які тісно пов'язані з обструкцією слизової і гіперплазією та метаплазією келихоподібних клітин [8,19].

У літературі також є дані про важливість числа повторів у генах MUC1 людини і MUC4 щура щодо їхніх антиадгезивних властивостей. Запропоновано, що число повторів може бути пов'язане з фізико-хімічними та реологічними властивостями слизу, які впливають на адгезію бактерій до поверхні клітин [20]. З урахуванням отриманих результатів та даних інших авторів, вважаємо перспективним проведення більш масового генотипування VNTR поліморфізму (визначення кількості копій повторів розміром 59 п.н.) в інtronі 36 гена MUC5B для формування груп ризику щодо розвитку хвороб порожнини рота серед здорових осіб та у дітей і підлітків з atopічними захворюваннями.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що більшість (75%) осіб контрольної групи є носіями «короткого» варіанту (2 повтори) інtronу 36 гена MUC5B. При цьому серед них є як гомозиготи за цим алелем, так і гетерозиготи. Майже відсутній (94%) цей алель в осіб дослідної групи (N=26,48; $p < 0,001$). Цей алель можна запропонувати як протективний. Для представників дослідної групи характерними були «довгі» алелі з 7-ма, 8-ма або 9-ма повторами в інtronі 36 гена MUC5B (поширені у 79% випадків), водночас як серед представників контрольної групи ці алелі спостерігали значно рідше (42%, $p = 0,02$). «Довгі» алелі можна запропонувати, як маркери групи ризику щодо гінгівіту на тлі atopічних захворювань, або, як додатковий діагностичний тест для цієї групи захворювань. Алелі гена MUC5B з 3-ма, 4-ма або 5-ма повторами епізодично зустрічаються в генотипах представників контрольної та дослідної груп, а

отже, не становлять діагностичної цінності. Встановлено, що контрольна та дослідна групи суттєво відрізняються за рівнями імуноглобулінів: IgA, IgG

та SBI вищі в осіб з atopічними захворюваннями, а IgA, навпаки, знижений. При цьому носії алелі гена MUC5B з 2-ма повторами контрольної групи є

менш варіабельними за кількісними показниками рівнів імуноглобулінів, порівняно з такими в осіб дослідної групи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Deeley K. Possible association of amelogenin to high caries experience in a Guatemalan-Mayan population / K. Deeley, A. Letra, E.K. Rose et al. // *Caries Res.* – 2008. – Vol. 42. – P. 7–9.
- Gingival diseases in childhood – a review / Pari A., Ilango P., Subbareddy V. [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – Vol. 8, №10. – P. ZE01-4.
- Stensson M. Oral health in preschool children with asthma / M. Stensson, L.K. Wendt, G. Koch [et al.] // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2008. – Vol. 18. – P. 243–250.
- Schulman J.D. The prevalence of periodontal related changes in adolescents with asthma: results of third annual national health and nutrition examination survey / J.D. Schulman, M.E. Nunn, S.E. Taylor // *Pediatr. Dentist.* – 2003. – Vol. 25. – P. 279–284.
- Derek M. The dental patient with asthma: an update and oral health considerations / M.S. Derek, G. Michael // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2001. – Vol. 132. – P. 1229–1239.
- Исследование окислительно-восстановительных процессов и углеводного обмена по параметрам смешанной слюны и десневой жидкости при пародонтите и сахарном диабете / Ю.А. Петрович, С.М. Киченко, Р.П. Подорожная, М. Запьялова // *Российский стоматологический журнал.* – 2002. – № 5. – С. 11–14.
- Mulot C., Stucker I., Clavel J., Beaune Ph., Lorient M.-A. Collection of human genomic DNA from buccal cells for genetics studies: comparison between cytobrush, mouthwash and treated card // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2005;3:291–296.
- Vinall L.E., Fowler J.C., Jones A.L., Kirkbride H.J., de Bolos C., Laine A., Porchet N., Gum J.R., Kim Y.S., Moss P.M., Mitchell D.M., Swallow D.M.: Polymorphism of human mucin genes in chest disease, possible significance of MUC2. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000;23: 678–686.
- Moniaux N., Escande F., Porchet N., Aubert J.P., Batra S.K. Structural organisation and classification of the human mucin genes. *Front Biosci.* 2001;6: 1192–1206.
- Ribezzo F., Shiloh Y., Schumacher B. Systemic DNA damage responses in aging and diseases // *Semin. Cancer Biol.* – 2016. – Vol. 37–38. – P. 26–35.
- Davies J.R., Herrmann A., Russell W., Svitacheva N., Wickstrom C., Carlstedt I. Respiratory tract mucins: structure and expression patterns. *Novartis Found Symp.* 2002;248:76–88.
- Peacocke J., Lotz Z., de Beer C., Roux P., et al. The role of crude saliva and purified salivary mucins in the inhibition of the Human Immunodeficiency Virus type 1 // *Virology Journal.* 2012;9 :177.
- Desseyne J.-L., Rousseau K., Laine A. Fifty-nine bp repeat polymorphism in the uncommon intron 36 of the human mucin gene MUC5B // *Electrophoresis.* – 1999. – Vol. 20. – P. 493–496.
- Govender U. The biochemical and molecular, characterisation of respiratory mucins in TB. Thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Medical Biochemistry. University of Cape Town. – 2006. – 133 p.
- Kirkbride H.J., Bolscher J.G., Nazmi K., Vinall L.E., Nash M.W., Moss F.M., Mitchell D.M., and Swallow D.M. Genetic polymorphism of MUC7: allele frequencies and association with asthma. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001;9(5), 347–354.
- Rose M.C., and Voynow, J.A. (2006). Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev.* 86(1), 245–278.
- Evans C.M., Koo J.S. Airway mucus: the good, the bad, the sticky // *Pharmacol. Therapeut.* 2009. – Vol. 121, No 3. – P. 332–348.
- Rose M.C., Nickola T.J., Voynow J.A. Airway mucus obstruction: mucin glycoproteins, MUC gene regulation and goblet cell hyperplasia. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2001;25:533–537.
- Voynow J.A. What does mucin have to do with lung disease? *Paediatr Respir Rev.* 2002;3: 98–103.
- Escande F., Aubert J.P., Porchet N., Buisine M.P. Human mucin gene MUC5AC: organization of its 5'-region and central repetitive region // *Biochem J.* 2001;358(Pt 3):763–72.

REFERENCES

- Deeley K., Letra, A., Rose E.K., & et al. 2008. Possible association of amelogenin to high caries experience in a Guatemalan-Mayan population. *Caries Res*, Vol. 42, 7–9 (in English).
- Pari, A., Ilango P., Subbareddy V. & et al. (2014). Gingival diseases in childhood – a review. *J. Clin. Diagn. Res.*, Vol. 8, No 10, ZE01–4 (in English).
- Stensson, M., Wendt, L.K., Koch, G., & et al. (2008). Oral health in preschool children with asthma. *Int. J. Paediatr. Dent.*, Vol. 18, 243–250 (in English).
- Schulman, J.D., Nunn, M.E., & Taylor, S.E. (2003). The prevalence of periodontal related changes in adolescents with asthma: Results of third annual national health and nutrition examination survey. *Pediatr Dentist*, Vol. 25, 279–284 (in English).
- Derek, M., & Michael, G. (2001). The dental patient with asthma: An update and oral health considerations. *J. Am. Dent. Assoc.*, Vol. 132, 1229–1239 (in English).
- Petrovich, Yu.A., Kichenko, S.M., Podorozhnaya, R.P., & Zapryalova, M. (2002). Issledovanie oksislitel'no-vosstanovitel'nykh protsessov i uglevodnogo obmena po parametram smeshannoy sluny i desnevoy zhidkosti pri parodontite i saharanom diabete. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal*, 5, 11–14 (in Russian).
- Mulot, C., Stucker, I., Clavel, J., Beaune, Ph., & Lorient, M.-A. (2005). Collection of Human Genomic DNA From Buccal Cells for Genetics Studies: Comparison Between Cytobrush, Mouthwash, and Treated Card. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 3, 291–296 (in English).
- Vinall, L.E., Fowler, J.C., Jones, A.L., Kirkbride, H.J., de Bolos, C., Laine, A., Porchet, N., Gum, J.R., Kim, Y.S., Moss, P.M., Mitchell, D.M., & Swallow, D.M. (2000). Polymorphism of human mucin genes in chest disease, possible significance of MUC2. *Am J Respir. Cell Mol. Biol.* 23: 678–686 (in English).
- Moniaux, N., Escande, F., Porchet, N., Aubert, J.P., & Batra, S.K. (2001). Structural organisation and classification of the human mucin genes. *Front Biosci.* 6: 1192–1206 (in English).
- Ribezzo, F., Shiloh, Y., & Schumacher, B. (2016). Systemic DNA damage responses in aging and diseases. *Semin. Cancer Biol.*, Vol. 37–38, 26–35 (in English).
- Davies, J.R., Herrmann, A., Russell, W., Svitacheva, N., Wickstrom, C., & Carlstedt, I. Respiratory tract mucins: structure and expression patterns. *Novartis Found Symp.* 2002;248:76–88 (in English).
- Peacocke, J., Lotz, Z., de Beer, C., Roux, P., & et al. The role of crude saliva and purified salivary mucins in the inhibition of the Human Immunodeficiency Virus type 1. *Virology Journal.* 2012, 9:177 (in English).
- Desseyne, J.-L., Rousseau, K., & Laine, A. (1999). Fifty-nine bp repeat polymorphism in the uncommon intron 36 of the human mucin gene MUC5B. *Electrophoresis*, Vol. 20, 493–496 (in English).
- Govender, U. (2006). The biochemical and molecular, characterisation of respiratory mucins in TB. Thesis submitted in fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science in Medical Biochemistry. University of Cape Town (in English).
- Kirkbride, H.J., Bolscher, J.G., Nazmi, K., Vinall, L.E., Nash, M.W., Moss, F.M., Mitchell, D.M., & Swallow, D.M. (2001). Genetic polymorphism of MUC7: allele frequencies and association with asthma. *Eur. J. Hum. Genet.* 9(5), 347–354 (in English).
- Rose, M.C., & Voynow, J.A. (2006). Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev.* 86(1), 245–278 (in English).
- Evans, C.M., & Koo, J.S. (2009). Airway mucus: The good, the bad, the sticky. *Pharmacol. Therapeut.*, Vol. 121, 3, 332–348 (in English).
- Rose, M.C., Nickola, T.J., & Voynow, J.A. (2001). Airway mucus obstruction: mucin glycoproteins, MUC gene regulation and goblet cell hyperplasia. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 25:533–537 (in English).
- Voynow, J.A. (2002). What does mucin have to do with lung disease? *Paediatr Respir Rev* 3: 98–103 (in English).
- Escande, F., Aubert, J.P., Porchet, N., & Buisine M.P. (2001). Human mucin gene MUC5AC: organization of its 5'-region and central repetitive region. *Biochem J.* - 358(Pt 3):763–72 (in English).

Стаття надійшла в редакцію 18 січня 2017 року