

УДК 616-092.6:616-002:616.71-74:616.61

Матриксная металлопротеиназа-8 и остеопротегерин в слюне детей с хронической болезнью почек

Морозова Н.С.¹, Захарова Н.Б.², Лакомова Д.Ю.², Мальцева Л.Д.¹, Морозова О.Л.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Изменения минерального гомеостаза являются причиной костных нарушений зубочелюстной системы (ЗЧС) при хронической болезни почек (ХБП) у детей и могут развиваться задолго до появления клинических проявлений уремической токсинемии на 2-й стадии ХБП. В последние годы большое внимание уделяется неинвазивным методам диагностики патологии полости рта у детей. Наиболее известными индикаторами нарушения костного метаболизма считают матриксную металлопротеиназу 8 (ММП-8) и остеопротегерин (OPG).

Цель исследования – установить закономерности изменения содержания ММП-8 и OPG в слюне детей с различной тяжестью ХБП.

Объект и методы. Проведено исследование содержания ММП-8 и OPG в слюне у 76 детей, которые были разделены на равные группы по 19 человек: 1 группа – дети с ХБП 1-2 степени, получающие медикаментозное лечение; 2 группа – дети с терминальной стадией ХБП, получающие заместительную почечную терапию в объёме гемодиализа; 3 группа – дети через год после перенесённой трансплантации почки; 4 группа (группа сравнения) – дети с малой хирургической патологией, не имеющие патологий почек. Сбор слюны осуществлялся абсорбционным методом до медикаментозной коррекции основного заболевания утром до приема пищи. Исследование ММП-8 и OPG проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено, что содержание ММП-8 и OPG в слюне у детей с различной степенью ХБП было значительно выше по отношению к группе сравнения. Максимальные значения ММП-8 регистрировались во 2-й группе у детей с терминальной ХБП, находящихся на гемодиализе. Повышение содержания OPG в слюне отмечалось в 1 группе детей с ХБП 1-2-й степени и 3-й группе пациентов, через год после перенесённой трансплантации почки.

Заключение. Полученные результаты показывают возможность использования слюны в качестве биологической жидкости для диагностики доклинических этапов нарушения костного метаболизма у детей с ХБП, а ММП-8 и OPG в слюне могут рассматриваться в качестве предиктивных и прогностических маркеров.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа-8; остеопротегерин; остеоодистрофия; хроническая болезнь почек; дети.

Для цитирования: Морозова Н.С., Захарова Н.Б., Лакомова Д.Ю., Мальцева Л.Д., Морозова О.Л. Матриксная металлопротеиназа-8 и остеопротегерин в слюне у детей с хронической болезнью почек. *Патогенез* 2021; 19(3): 62-68.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.03.62-68

Для корреспонденции: Морозова Ольга Леонидовна, e-mail: morozova_ol@list.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.08.2021

Matrix metalloproteinase-8 and osteoprotegerin in saliva of children with chronic kidney disease

Morozova N.S.¹, Zakharova N.B.², Lakomova D.Y.², Maltseva L.D.¹, Morozova O.L.¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Trubetskaya St. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

² V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,
Bolshaya Kazachjya St. 112, Saratov 410012, Russian Federation

Changes in mineral homeostasis cause bone disorders of the dentition in children with chronic kidney disease (CKD) and may develop long before the onset of clinical manifestations of uremic toxemia in stage 2 CKD. In recent years, much attention has been paid to noninvasive methods for diagnosing oral pathology in children. The most common indicators of metabolic bone disorders are matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) and osteoprotegerin (OPG).

The aim of the study was to establish the patterns of changes in salivary concentrations of MMP-8 and OPG in children with various severity of CKD.

Subject and methods. Salivary levels of MMP-8 and OPG were studied in 76 children divided into four equal groups: group 1, children with stage 1-2 CKD receiving a drug treatment; group 2, children with end-stage CKD receiving renal replacement therapy with hemodialysis; group 3, children one year after the kidney transplantation; and group 4 (comparison group), children

with a minor surgical pathology without a kidney pathology. Saliva samples were collected by the absorption method before administration of drugs for the underlying disease, one hour before the morning meal. Salivary concentrations of MMP-8 and OPG were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Salivary levels of MMP-8 and OPG were significantly higher in children with various severity of CKD than in the comparison group. The highest values of MMP-8 were observed in group 2 children with end-stage CKD on hemodialysis. Increased salivary OPG was noted in group 1 children with stage 1-2 CKD and in group 3 patients one year after the kidney transplantation.

Conclusion. Saliva can be used as a biological fluid for diagnosis of preclinical stages of bone metabolism disorders in children with CKD, and salivary MMP-8 and OPG can be considered as predictive and prognostic markers.

Key words: matrix metalloproteinase 8; osteoprotegerin; osteodystrophy; chronic kidney disease; children.

For citation: Morozova N.S., Zakharova N.B., Lakomova D.Y., Maltseva L.D., Morozova O.L. [Matrix metalloproteinase-8 and osteoprotegerin in saliva of children with chronic kidney disease]. *Patogenez [Pathogenesis]* 2021; 19(3): 62-68. (in Russian).

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.03.62-68

For correspondence: Olga L. Morozova, e-mail: morozova_ol@list.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.08.2021.

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) у детей сопровождается развитием системного нарушения минерального и костного метаболизма и изменениями зубочелюстной системы (ЗЧС) [1, 2]. Исходом нарушенного минерального обмена у пациентов с ХБП является почечная остеодистрофия, которая служит причиной развития осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с терминальной стадией ХБП [3, 4]. В последние годы большое внимание уделяется неинвазивным методам диагностики патологии полости рта у детей. Имеются данные, свидетельствующие о перспективности применения слюны в качестве биологической жидкости для определения различных маркеров повреждения элементов ЗЧС [5-7]. Кроме того, слюна обладает преимуществом лёгкого и неинвазивного сбора и может быть использована в качестве «золотого стандарта» для раннего выявления и мониторинга пародонтита у детей с ХБП. Наиболее известными индикаторами нарушения костного метаболизма считают матриксную металлопротеиназу-8 (ММР-8) [8-10] и остеопротегерин (ОПГ) [11-13].

ММР-8 играет важную роль в развитии деструкции всех тканей периимплантного ложа, связанного с развитием воспаления и резорбции костной ткани [14]. Источниками ММР-8 слюны считают клетки эпителия десневой борозды, фибробласты десны и периодонтальной связки, моноциты. Активная форма ММР-8 расщепляет фибронектин, хрящевой агрекан, серпины и такие пептиды, как ангиотензин и вещество Р, тем самым участвует в разрушении внеклеточного матрикса [14]. ММР-8 служит информативным биомаркером, отражающим степень воспаления пародонта [8], её определение важно при ранней, субклинической диагностике пародонтита для проведения превентивного лечения и предотвращения потери зубов [10]. Прогрессирование пародонтита является основным фактором риска развития остеонекроза челюстей у пациентов с ХБП [9]. Мониторинг уровня данного биомаркера на всех этапах лечения, в том числе хирургической коррекции патологии

полости рта, позволит судить об эффективности проводимой терапии [8].

ОПГ – ингибирующий фактор остеокластогенеза, относится к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли и является важным звеном системы RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B) / RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) / OPG. Связываясь с RANK вместо RANKL на остеокластах, OPG предотвращает резорбцию костной ткани [13]. Баланс между OPG и RANKL предопределяет нормальные показатели минеральной плотности костной ткани [11]. Исследование данного маркера в слюне имеет особую ценность в оценке результатов лечения пародонтита и прогнозе костных изменений ЗЧС. Известно, что при своевременно проведённом лечении пародонтита исходно повышенный уровень OPG снижался [13].

Таким образом, ММР-8 и OPG перспективны для диагностики ранних этапов нарушения костного метаболизма у детей с ХБП и могут рассматриваться в качестве предиктивных и прогностических маркеров.

Цель исследования – установить закономерности изменения содержания ММР-8 и OPG в слюне детей с различной тяжестью ХБП.

Материалы и методы исследования

Клинический этап выполнялся в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ГБУЗ «ДГКБ №9 имени Г.Н. Сперанского» ДЗМ, ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Институте стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), протокол № 06–19 от 15.05.2019.

Исследование проведено у 76 детей от 7 до 18 лет (средний возраст $11,4 \pm 3,8$). Из них 57 – с различной

стадией ХБП на фоне врождённых и приобретённых заболеваний почек, а 19 вошли в контрольную группу (4-я группа, группа сравнения) – практически здоровые дети, без патологии почек, стратифицированные по полу и возрасту.

В зависимости от стадии ХБП и проводимого лечения, были сформированы следующие группы: 1-я группа ($n = 19$) – дети с врождёнными пороками развития мочевыводящих путей (ВПР МВП), приобретённой патологией почек и ХБП 1-2-й степени, получающие медикаментозное лечение; 2-я группа ($n = 19$) – дети с терминальной стадией ХБП, получающие заместительную почечную терапию (ЗПТ) в объёме гемодиализа; 3-я группа ($n = 19$) дети через год после перенесённой трансплантации почки.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 7 и старше 18 лет, интеркуррентные формы инфекционно-воспалительных заболеваний, сепсис, сопутствующая патология (сахарный диабет, дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность), отсутствие согласия родителей или их законных представителей на участие их детей в исследовании.

Оценка стоматологического статуса выполнялась на основании внешнего и внутриротового осмотров. Учитывали распространённость воспалительных и невоспалительных изменений мягких тканей ротовой полости. Для оценки состояния тканей пародонта использовали следующие индексы: пародонтальный индекс кровоточивости десневой борозды (SBI), пародонтальный индекс воспаления (РМА) и индекс Рассела. Для определения минеральной плотности костей проводили конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ). Данный показатель выражался в единицах Хаунсфилда (HU).

Дополнительно определяли содержание MMP-8 и OPG в слюне у всех пациентов. Сбор слюны осуществлялся утром до приема пищи. Цельную слюну собирали абсорбционным методом. Для забора биоматериала использовали стерильный стоматологический ватный валик. После пропитывания тампона слюной его помещали в стерильную пробирку типа Falcon, путем центрифугирования отделяли слюну от тампона. Далее образцы биоматериала переносились в пробирки «Эппендорф» с добавлением 0,2% биоцида ProClin серии 300. Пробирки встряхивали с помощью центрифуги-

ги-вортекс CM 70M-07 в течение 10 мин и хранили при температуре -80°C до начала исследования. Исследование MMP-8 и OPG проводили методом твердофазного иммуоферментного анализа с использованием наборов реагентов HumanTotal MMP-8 QuantikineELISAKit, R&D Systems и Osteoprotegerin, Biomerica (США).

Статистическая обработка результатов обследования и лечения пациентов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft-Russia), GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, США), Microsoft Office Excel 2013. Оценку нормальности распределения выборок проводили с помощью теста Шапиро-Уилка. Для обработки данных с нормальным распределением использовали дисперсионный анализ ANOVA, с поправкой Бонферрони (коррекция для множественных сравнений) и сравнением средних по критерию Тьюки; результаты представляли в виде среднего (M) со стандартной ошибкой (SEM). В непараметрической статистике различие между независимыми выборками сравнивали с использованием критерия Краскела-Уоллиса с поправкой Данна (коррекция для множественных сравнений); результаты представляли в виде медианы (Me) и квартилей ($LQ-UQ$).

Результаты исследования

Результаты оценки состояния тканей пародонта в виде пародонтального индекса кровоточивости десневой борозды (SBI), пародонтального индекса воспаления (РМА) и индекса Рассела представлены в табл. 1.

В 1-й группе детей с ХБП 1-2-й степени, получающих медикаментозное лечение, показатели распространённости и интенсивности воспалительных заболеваний пародонта, а также индекс кровоточивости десневой борозды SBI не отличались от показателей 4-й группы контроля (табл. 1). При оценке тяжести и распространённости воспалительных изменений с помощью индекса РМА средняя степень воспаления тканей пародонта выявлена во 2-й и 3-й группах, лёгкая степень воспаления десны – в 1-й и 4-й группах. Наиболее высокое значение индекса РМА отмечалось в группе детей с терминальной стадией ХБП, получающих заместительную почечную терапию в объёме гемодиализа. В группе детей после перенесённой трансплантации почки, показатель несколько снижался. При оцен-

Таблица 1

Оценка состояния тканей пародонта у детей с ХБП

Индексы стоматологического статуса	1-я группа ($n = 19$)	2-я группа ($n = 19$)	3-я группа ($n = 19$)	4-я группа ($n = 19$)
SBI	$1,70 \pm 0,51$	$2,78 \pm 0,61^{*}\#$	$2,20 \pm 0,49^{*}\#$	$1,60 \pm 0,43$
РМА	$20,00 \pm 4,57$	$49,00 \pm 11,14^{*}\#$	$32,00 \pm 7,63^{*}\#\&$	$16,00 \pm 3,95$
индекс Рассела	$0,73 \pm 0,09$	$1,35 \pm 0,30^{*}\#$	$0,91 \pm 0,23^{*}\#\&$	$0,67 \pm 0,08$

Примечание: данные представлены в виде $M \pm SEM$; обозначения статистической значимости: * – отличия от 4-й группы (группы контроля), # – отличия от 1-й группы, & – отличия 2-й группы.

ке пародонтального индекса Рассела у всех обследованных детей регистрировалась начальная и легкая степень патологии пародонта. Самое высокое значение индекса выявлено у детей 2-й группы с терминальной ХБП. В 3-й группе детей отмечалось снижение показателя.

При анализе плотности костной ткани челюстей по результатам конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) выявлено её достоверное снижение в переднем отделе нижней челюсти в 3-й группе детей после трансплантации почки по сравнению с группой контроля и с ХПБ 1-2-й стадии (табл. 2).

В заднем отделе нижней челюсти плотность костной ткани также достоверно была ниже в группе детей после трансплантации почек по сравнению с группами сравнения и детей с ХБП 1-2-й стадии.

В переднем отделе верхней челюсти отмечали примерно равную плотность костной ткани в группах сравнения и в группе детей после трансплантации, которая, однако, была достоверно ниже при сравнении с группой детей с ХБП 1-2-й стадии. В заднем отделе верхней челюсти плотность костной ткани у всех детей в исследуемых группах статистически не отличалась.

Уровень ММР-8 был достоверно повышен во всех исследуемых группах по сравнению с контролем ($p < 0,0003$; $p < 0,02$; $p < 0,02$ соответственно) (рис. 1). При этом его максимальные значения регистрировались у детей 2-й группы, находящихся на заместительной терапии в объеме гемодиализа ($p < 0,02$). Полученные результаты согласуются с клиническими данными состояния тканей пародонта и указывают на тяжесть поражения как твёрдых, так и мягких тканей ротовой полости у детей с терминальной стадией ХБП.

Повышение содержания ОРГ относительно контроля наблюдалось в 1-й и 3-й группах ($p < 0,01$; $p < 0,02$ соответственно) (рис. 2). При этом его концентрация достигала максимума в 3-й группе и значительно превышала соответствующие величины 1-й и 2-й групп ($p < 0,02$ в обоих случаях). В этой же 3-й группе пациентов после трансплантации почек регистрировались самые низкие показатели плотности переднего и заднего отдела нижней челюсти по данным КЛКТ.

Обсуждение

Число пациентов с поражением ЗЧС в условиях ХБП продолжает прогрессивно увеличиваться [15]. Особая категория – дети с терминальной ХБП, находящиеся на гемодиализе [16]. Следует отметить, что такие изменения в тканях ротовой полости как гиперплазия дёсен, гипоплазия эмали, петехии, кровотечение из дёсен являются факторами риска снижения качества жизни у детей с хронической болезнью почек, но приводят к обращению за стоматологической помощью [17]. Диагностика повреждения мягких тканей полости рта ограничивается осмотром, а твёрдых – определением уровня паратормона в сыворотке крови и рентгенологическими методами, которые информативны только при крайней степени выраженности костных изменений [18]. С одной стороны, стоматологи имеют дело уже с запущенными вариантами патологии ЗЧС, требующими реконструктивных, в том числе ортодонтических операций с установкой имплантов и корректирующих аппаратов [18]. С другой стороны, выраженные минеральные нарушения у детей с ХБП обуславливают высокий риск перелома ко-

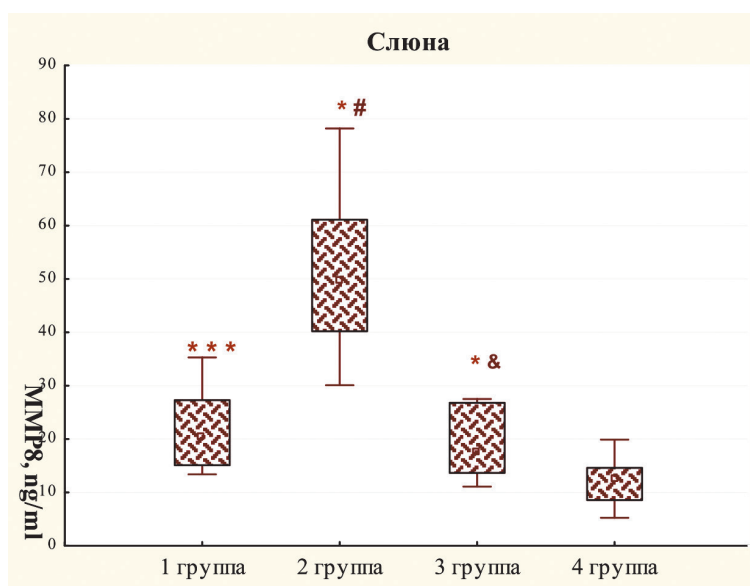


Рис. 1. Содержание ММР-8 в слюне у пациентов с ХБП ($n = 76$). Данные представлены в виде Ме; LQ–UQ.

Примечание: * – статистически значимое различие с показателями группы 4 (контроля); # – статистически значимое различие с показателями 1-й группы; & – статистически значимое различие с показателями 2-й группы. Уровни статистической значимости: один символ – $p < 0,05$; три символа – $p < 0,001$.

стей челюстей даже при экстракции зубов, что в ряде случаев не позволяет в полном объеме провести необходимый комплекс лечения. Неудовлетворенность результатами ранней диагностики и лечения побуждает к поиску методов своевременной диагностики и разработки малотравматичных технологий коррекции стоматологических проблем.

Результаты изучения маркеров минеральных и костных изменений в слюне показали, что уровни ММР-8 и ОРГ были достоверно повышены во всех исследуемых группах по сравнению с контролем. При этом максимальные значения ММР-8 регистрировались во 2-й группе детей с ХБП, находящихся на гемодиализе, а ОРГ – в 3-й группе детей после трансплантации почки.

Высокие показатели ММР-8 во 2-й группе детей с терминальной ХБП, находящихся на гемодиализе, могли быть связаны как с лёгкой степенью парадонтита, выявленного по изменению пародонтальных индексов, так и с началом формирования остеодистрофических изменений твёрдых тканей ротовой полости. В 3-й группе детей после трансплантации почки, выявленные изменения биомаркера могут указывать как на лёгкое течение парадонтита, так и на развитие тяжёлой остеодистрофии в виде флюороза, гиперплазии эмали и её патологической стёртости.

ММР-8 является маркером не только деструктивных изменений костной ткани, но и тяжести воспалительного процесса в ротовой полости. По уровню данного фактора в слюне можно судить о степени выраженности парадонтита [8]. Учитывая, что начальные проявления данного заболевания (гингивита) обратимы, а его прогрессирующее течение приводит к потере зубов, субклиническая диагностика парадонтита важна, особенно для детей, получающих заместительную почечную терапию,

как в объёме гемодиализа, так и в объёме трансплантации. Мониторинг уровня данного фактора на всех этапах лечения, в том числе хирургической коррекции патологии полости рта позволит судить об эффективности проводимой терапии [8, 9].

У детей 3-й группы после трансплантации почки повышение уровня ОРГ возможно было связано с выраженной остеодистрофией, которая клинически проявлялась деструктивно-атрофическими повреждениями эмали и изменением плотности костной ткани передних и задних отделов нижней челюсти по данным КЛКТ. Таким образом, повышение уровня ОРГ могло свидетельствовать как о кариозной, так и некариозной форме патологии твёрдых тканей ЗЧС у детей. Полученные результаты относительного данного биомаркера были подтверждены другими исследованиями, согласно которым повышенный уровень ОРГ указывал на выраженное снижение минеральной плотности костной ткани ЗЧС и высокий риск перелома челюстей [19].

Выводы

1. Использование слюны в качестве биологической жидкости для исследования различных веществ расширяет возможности диагностики заболеваний ЗЧС у детей с ХБП.
2. Неинвазивность метода определения маркеров в слюне делает его доступным для широкого применения в клинической практике и позволяет снизить риск инфицирования и дополнительной травматизации вен.
3. Диагностика минимальных изменений ЗЧС у пациентов с 1-й и 2-й стадией ХБП позволит вовремя обратить внимание на поражение полости рта и своевременно и качественно провести санацию одонтогенных очагов инфекции.

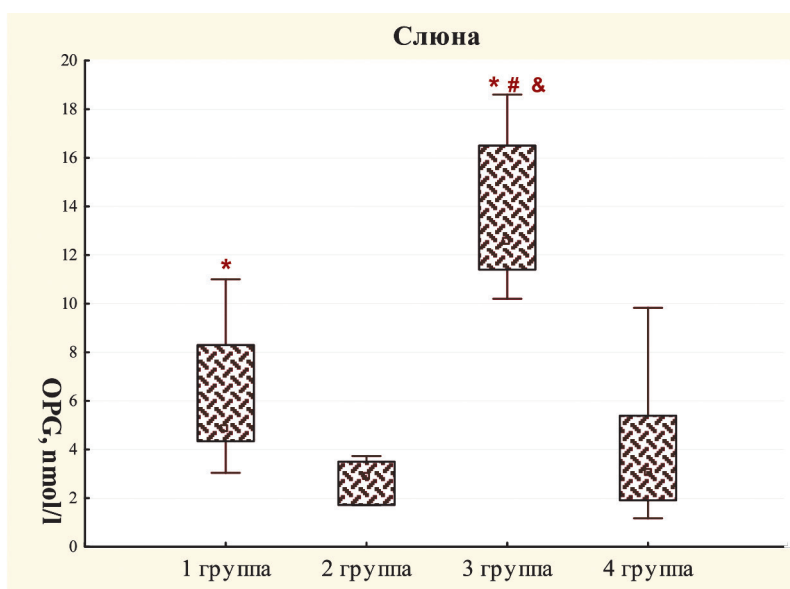


Рис. 2. Содержание ОРГ в слюне у пациентов с ХБП (n = 76). Данные представлены в виде Me; LQ–UQ. Обозначения – как на рис. 1.

4. Результаты нашего исследования позволяют рекомендовать определение содержания ММР-8 и ОРГ в слюне для выявления начальных этапов развития воспалительных изменений пародонта и остеодистрофии при ХБП.

Авторский вклад

О.Л. Морозова разработала основную концепцию и дизайн исследования, редактировала анализ полученных результатов и финальную версию статьи. Н.С. Морозова проводила отбор пациентов для исследования, выполняла все диагностические манипуляции, отбирала и анализировала биоматериал. Н.Б. Захарова и Мальцева Л.Д. выполняли лабораторные исследования содержания биомаркеров слюны. Д.Ю. Лакомова занималась статистической обработкой данных и интерпретацией полученных результатов, а также написала значимую часть финальной версии статьи. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

Список литературы / References

1. Dioguardi M., Caloro G.A., Troiano G., Giannatempo G., Laino L., Petruzzi M., Lo Muzio L. Oral manifestations in chronic uremia patients. *Ren. Fail.* 2016; 38(1): 1-6. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1103639
2. Raubenheimer E.J., Noffke C.E., Hendrik H.D. Chronic kidney disease-mineral bone disorder: an update on the pathology and cranial manifestations. *J. Oral Pathol. Med.* 2015; 44(4): 239-243. DOI: 10.1111/jop.12176
3. Albuquerque R.F.C., Carbonara C.E.M., Martin R.C.T. Dos Reis L.M., do Nascimento C.P., Arap S.S., Moysés R.M.A., Jorgetti V., Montenegro F.L.M., de Oliveira R.B. Parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease: Impacts of different techniques on the biochemical and clinical evolution of secondary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2018; 163(2): 381-387. DOI: 10.1016/j.surg.2017.09.005.
4. Oduncuoğlu B.F., Alaaddinoğlu E.E., Çolak T., Akdur A., Haberal M. Effects of Renal Transplantation and Hemodialysis on Patient's General Health Perception and Oral Health-Related Quality of Life: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Transplant. Proc.* 2020; 52(3): 785-792. DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.01.016
5. Güneş G., Ünal N. D., Gülçin E., Kiykim A., Çimen Ö.B., Temel G., Çimen M.B.Y. Determination of NF- κ B and RANKL levels in peripheral blood osteoclast precursor cells in chronic kidney disease patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2018; 50(6): 1181-1188. DOI: 10.1007/s11255-018-1859-0
6. Znorko B., Pawlak D., Oksztulska-Kolanek E., Domaniewski T., Pryczynicz A., Roszczenko A., Rogalska J., Lipowicz P., Doroszko M., Michalina Brzoska M., Pawlak K. RANKL/OPG system regulation by endogenous PTH and PTH1R/ATF4 axis in bone: Implications for bone accrual and strength in growing rats with mild uremia. *Cytokine.* 2018; 106: 19-28. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.03.002
7. Marinho S.M., Carraro J.C.E., Mafrá D. Effect of a resistance exercise training program on bone markers in hemodialysis patients. *Science & Sports.* 2017; 32(2): 99-105. DOI: 10.1016/j.scispo.2017.01.003
8. Borujeni S. I., Mayer M., Eickholz P. Activated matrix metalloproteinase-8 in saliva as diagnostic test for periodontal disease? A case-control study. *Med. Microbiol. Immunol.* 2015; 204(6): 665-672. DOI: 10.1007/s00430-015-0413-2
9. Sorsa T., Alassiri S., Grigoriadis A., Räisänen I.T., Pärnänen P., Nwhator S.O., Gieselmann D.-R., Sakellari D. Active MMP-8 (aMMP-8) as a grading and staging biomarker in the periodontitis classification. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(2): 61. DOI: 10.3390/diagnostics1002006
10. Chaparro A., Realini O., Hernández M., Albers D., Weber L., Ramírez V., Param F., Kusanovic J.P., Sorsa T., Rice G.E., Illanes S.E. Early pregnancy levels of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinases -8 and -9 are associated with the severity of periodontitis and the development of gestational diabetes mellitus. *J. Periodontol.* 2021; 92(2): 205-215. DOI: 10.1002/JPER.19-0743
11. Cavalla F., Letra A., Silva R.M., Garlet G.P. Determinants of Periodontal/Periapical Lesion Stability and Progression. *J. Dent. Res.* 2021; 100(1): 29-36. DOI: 10.1177/0022034520952341
12. Massy Z., Druke T. Adynamic bone disease is a predominant bone pattern in early stages of chronic kidney disease. *J. Nephrol.* 2017; 30(5): 629-634. DOI: 10.1007/s40620-017-0397-7
13. Teodorescu A.C., Martu I., Teslaru S., Kappenberg-Nitescu D.C., Goriuc A., Luchian I., Martu M.A., Solomon S.M., Mârțu S. Assessment of Salivary Levels of RANKL and OPG in Aggressive versus Chronic Periodontitis. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 6195258. DOI: 10.1155/2019/6195258
14. Lahdentausta L.S.J., Paju S., Mäntylä P., Buhlin K., Tervahartiala T., Pietiäinen M., Alftan H., Nieminen M.S., Sinisalo J., Sorsa T., Pussinen P.J. Saliva and serum biomarkers in periodontitis and coronary artery disease. *J. Clin. Periodontol.* 2018; 45(9): 1045-1055. DOI: 10.1111/jcpe.12976
15. Yamada S., Tanaka S., Arase H., Hiyamuta H., Yoshizumi E., Tokumoto M., Nakano T., Tsuruya K., Kitazono T. Associations Between Surrogates of Skeletal Muscle Mass and History of Bone Fracture in Patients with Chronic Kidney Disease: The Fukuoka Kidney disease Registry (FKR) Study. *Calcif. Tissue Int.* 2021; 109(4): 393-404. DOI: 10.1007/s00223-021-00851-2
16. Ong Z.H., Ng C.H., Tok P.L., Kiew M.J.X., Huso Y., Shorey S., Ng Y.P.M. Sources of Distress Experienced by Parents of Children with Chronic Kidney Disease on Dialysis: A Qualitative Systematic Review. *J. Pediatr. Nurs.* 2021; 57: 11-17. DOI: 10.1016/j.pedn.2020.10.018
17. Santaella N.G., Maciel A.P., Simpione G., Santos P.S. Halitosis, reduced salivary flow and the quality of life in pre-kidney transplantation patients. *J. Clin. Exp. Dent.* 2020; 12(11): e1045-e1049. DOI: 10.4317/jced.57282
18. Liu W.-C., Wu C.-C., Lim P.-S., Chien S.-W., Hou Y.-C., Zheng C.-M., Shyu J.-F., Lin Y.-F., Lu K.-C. Effect of uremic toxin-indoxyl sulfate on the skeletal system. *Clin. Chim. Acta.* 2018; 484: 197-206. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.057
19. Zacarias J.M.V., de Alencar J.B., Tsuneto P.Y., de Souza V.H., O Silva C., Visentainer J.E.L., Sell A.M. The Influence of TLR4, CD14, OPG, and RANKL Polymorphisms in Periodontitis: A Case-Control Study. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 4029217. DOI: 10.1155/2019/4029217

Сведения об авторах:

Морозова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского. Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <https://orcid.org/0000-0002-6453-1615>

Захарова Наталья Борисовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Лакомова Дарья Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://orcid.org/0000-0002-7549-6915>

Мальцева Лариса Дмитриевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <http://orcid.org/0000-0002-4380-4522>

Морозова Ольга Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <http://orcid.org/0000-0003-2453-1319>