

УДК 616-092.6:616-079.3:616.61-004:616.61-78

Анализ пародонтальных индексов и биомаркёров ротовой и зубодесневой жидкостей у подростков с терминальной стадией хронической болезни почек

Масликова Е.А.¹, Еловская А.А.¹, Морозова Н.С.¹, Захарова Н.Б.², Мальцева Л.Д.¹, Данилова Е.Ю.¹, Шайхаттарова И.И.¹, Бобрышева З.В.¹, Васильева Д.А.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

Актуальность. Заболевания пародонта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП) являются скрытым, но важным и зачастую недооценённым источником развития общих инфекционных осложнений. В качестве неинвазивного метода оценки пародонтального статуса у детей можно использовать ротовую (РЖ) и зубодесневую жидкости (ЗДЖ) и содержащиеся в них биомаркёры воспаления (IL-1 β , TNF- α , IL-8), ангиогенеза (VEGF), фактор местного иммунитета (slgA) и показатель общего антиоксидантного статуса (ОАС).

Цель: провести анализ пародонтальных индексов и биомаркёров ротовой и зубодесневой жидкостей у подростков с терминальной стадией хронической болезни почек на фоне иммуносупрессивной терапии (ИСТ).

Материалы и методы. Обследовали 50 детей в возрасте от 12 до 17 лет, из которых 30 подростков с тХБП (группа 1) и 20 практически здоровых подростков без общесоматических патологий (группа 2). Определение содержания биомаркёров в РЖ и ЗДЖ выполнено методом твёрдофазного иммуноферментного анализа. Для оценки состояния тканей пародонта использовали упрощенный индекс гигиены рта (ИГР-У), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПМА) и пародонтальный индекс (ПИ). Для определения pH РЖ использовался аппарат Milwaukee PH56.

Результаты. Значения пародонтальных индексов у группы 1 были повышены по сравнению с группой 2 ($p < 0,0001$). pH РЖ у группы 1 определена как слабощелочная, а у группы 2 – как слабокислая ($p < 0,0001$). Содержание IL-1 β было выше у группы 1 как в РЖ ($p < 0,005$), так и в ЗДЖ ($p < 0,0001$). Уровни TNF- α в РЖ ($p < 0,005$), VEGF в РЖ ($p < 0,0001$) и IL-1 β в ЗДЖ ($p < 0,0001$) в первой группе превышали таковые во второй. Содержание TNF- α , IL-8, VEGF в ЗДЖ в группе 1 снижены по сравнению с группой 2 ($p < 0,0001$). slgA не продемонстрировал статистически значимых межгрупповых различий ни в РЖ, ни в ЗДЖ. ОАС в обеих биологических жидкостях у группы 1 был вдвое ниже, чем у группы 2 ($p < 0,0001$).

Заключение. Установленные изменения биомаркёров в исследуемых биологических жидкостях позволяют объективизировать показания к регулярной профессиональной гигиене полости рта и повышению качества индивидуальной гигиены с целью улучшения качества жизни пациентов с тХБП.

Ключевые слова: терминальная стадия хронической болезни почек; иммуносупрессивная терапия; подростки; пародонт; гигиена полости рта.

Для цитирования: Масликова Е.А., Еловская А.А., Морозова Н.С., Захарова Н.Б., Мальцева Л.Д., Данилова Е.Ю., Шайхаттарова И.И., Бобрышева З.В., Васильева Д.А., Морозова О.Л. Анализ пародонтальных индексов и биомаркёров ротовой и зубодесневой жидкостей у подростков с терминальной стадией хронической болезни почек. Патогенез. 2025; 23(1): 69–77

DOI: 10.25557/2310-0435.2025.01.69-77

Для корреспонденции: Масликова Екатерина Андреевна, e-mail: maslikova_e_a@staff.sechenov.ru

Финансирование: Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 13.01.2025.

Analysis of periodontal indices and biomarkers of saliva and gingival crevicular fluid in adolescents with end-stage chronic kidney disease

Maslikova E.A.¹, Elovskaya A.A.¹, Morozova N.S.¹, Zakharova N.B.², Maltseva L.D.¹, Danilova E.Yu.¹, Shaikhattarova I.I.¹, Bobrysheva Z.V.¹, Vasilyeva D.A.¹, Morozova O.L.¹

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

² V.I. Razumovsky Saratov State Medical University
Bolshaya Kazachyja Str. 112, Saratov 410012, Russian Federation

Background: Periodontal diseases in patients with end-stage chronic kidney disease (ESKD) are a hidden, but important and often underestimated reason of common infectious complications. As a non-invasive assessing of periodontal status in children, it is possible to use saliva and gingival crevicular fluid (GCF) and its biomarkers of inflammation (IL-1 β , TNF- α , IL-8), angiogenesis (VEGF), local immunity factor (slgA) and general antioxidant status (GAS) indicator.

Study aims: to analyze periodontal indices and biomarkers of saliva and gingival crevicular fluids in adolescents with end-stage chronic kidney disease during immunosuppressive therapy (IST).

Materials and methods: 50 children aged 12 to 17 years were examined, including 30 adolescents with ESKD (group 1) and 20 adolescents without general somatic pathologies (group 2). The level of salivary and GCF biomarkers was determined using enzyme-linked immunosorbent assay. The oral hygiene index-simplified (OHI-S), papillary-marginal-alveolar index (PMA), and periodontal index (PI) were used for periodontal assessment. The Milwaukee PH56 device was used to determine salivary pH.

Results: Periodontal indices in group 1 were increased compared to group 2 ($p < 0.0001$). Salivary pH in group 1 was determined as slightly alkaline, and in group 2 - as slightly acidic ($p < 0.0001$). IL-1 β level was higher in group 1 in both saliva ($p < 0.005$) and GCF ($p < 0.0001$). Salivary TNF- α ($p < 0.005$), salivary VEGF ($p < 0.0001$) and IL-1 β in GCF ($p < 0.0001$) in group 1 exceeded those in group 2. The content of TNF- α , IL-8, VEGF in GCF in group 1 was reduced compared to group 2 ($p < 0.0001$). sIgA did not demonstrate statistically significant intergroup differences in either saliva or GCF. GAS in both biological fluids in group 1 was two times lower than in group 2 ($p < 0.0001$).

Conclusion: The established changes in biomarkers allow us to objectify the indications for regular professional oral hygiene and improving the quality of personal oral hygiene in order to improve the quality of ESKD patients' life.

Keywords: end-stage chronic kidney disease; immunosuppressive therapy; adolescents; periodontium; oral hygiene.

For citation: Maslikova E.A., Elovskaya A.A., Morozova N.S., Zakharova N.B., Maltseva L.D., Danilova E.Yu., Shaikhattarova I.I., Bobrysheva Z.V., Vasilyeva D.A., Morozova O.L. [Analysis of periodontal indices and biomarkers of saliva and gingival crevicular fluid in adolescents with end-stage chronic kidney disease]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(1): 69–77 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2025.01.69-77

For correspondence: Maslikova Ekaterina Andreevna, e-mail: maslikova_e_a@staff.sechenov.ru

Funding: The study has no sponsorship.

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

Received: 13.01.2025.

Введение

Заболеваемость хронической болезнью почек (ХБП) неуклонно растет, представляя собой серьезную клиническую проблему. Её глобальный уровень распространенности приближается к 10% [1]. Терминальная стадия ХБП (тХБП) требует высокотехнологичной и дорогостоящей заместительной почечной терапии (диализа и трансплантации почки) [2].

У пациентов вследствие тХБП и иммуносупрессивной терапии (ИСТ), применяемой с целью профилактики отторжения нефротрансплантата, возникают уремический стоматит, волосатая лейкоплакия, кандидозный стоматит, гингивит, гиперплазия десен, избыточное накопление зубного налёта и зубного камня и многие другие осложнения [3]. Заболевания пародонта у пациентов с тХБП встречаются в 98,7% случаев [4] и являются скрытым, но важным и зачастую недооценённым источником развития общих инфекционных осложнений, например, бактериального эндокардита и эндоартериита [5], поэтому требуется мультидисциплинарный персонализированный подход к ведению данной когорты пациентов.

Для оценки локального воспалительного процесса перспективно исследование биомаркёров в ротовой и зубодесневой жидкостях [6, 7]. Ключевую роль в формировании иммунно-воспалительного ответа в ротовой полости играют провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α), хемокин (IL-8), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор местного иммунитета (sIgA) и показатель общего антиоксидантного статуса (ОАС), отражающий степень окислительного стресса и недостаточность антиоксидантной системы.

Интерлейкин-1 β (IL-1 β) первым выделяется различными фагоцитирующими клетками иммунной системы в ответ на деятельность пародонтопатогенных бактерий, а Интерлейкин-8 (IL-8) функционирует как

хемотаксический фактор, привлекая нейтрофилы и другие клетки иммунитета в очаг воспаления, поэтому его экспрессия увеличивается в хронически воспалённых тканях пародонта [8].

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и IL-6, что усиливает воспалительную реакцию в пародонтальных тканях [8]. Кроме того, TNF- α способствует экспрессии лиганд рецептора активатора ядерного фактора- κ B (RANKL) в клетках периодонтальной связки, что приводит к активации остеокластов и разрушению альвеолярной кости [9].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) это мощный ростовой фактор, стимулирующий пролиферацию эндотелиальных клеток, повышающий сосудистую проницаемость, участвующий в процессах ангиогенеза, регуляции васкуляризации тканей, а также в компенсации гипоксии. Таким образом, VEGF модулирует, как прогрессирование воспаления, так и восстановление тканей пародонта. [10].

Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) является ключевым фактором первой линии защиты иммунитета полости рта. Посредством прямого взаимодействия с микробными антигенами поддерживает комменсальный гомеостаз, тем самым предотвращая распространение патогенов. sIgA синтезируется плазматическими клетками слизистой оболочки полости рта и слюнных желёз под действием провоспалительных цитокинов, особенно IL-1 β и TNF- α , и наряду с другими белками слюны и антиоксидантной защитой, обеспечивает неспецифический иммунный ответ в полости рта [11].

Общий антиоксидантный статус (ОАС) при воспалении тканей пародонта отражает активность окислительного стресса и ограничивает повреждения, вызванные реактивными формами кислорода и азота, образующимися в процессе воспаления [12].

Цель данной работы – провести анализ пародонтальных индексов и биомаркёров ротовой и зубодесневой жидкостей у подростков с терминальной стадией хронической болезни почек на фоне иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы исследования

Данное пилотное многоцентровое аналитическое исследование типа «случай–контроль» одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (№20–22 от 20.10.2022).

Исследование проводилось в период с января 2023 по июнь 2024 года на базе следующих клинических центров:

1) хирургического отделения №1 НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова Минздрава России;

2) Института стоматологии имени Е.В. Боровского Сеченовского Университета.

В исследовании приняли участие 50 детей в возрасте от 12 до 17 лет, которые были разделены на две группы. Первую группу составили 30 пациентов с установленными диагнозами N18.5 Хроническая болезнь почек, стадия 5 и T86.1 Дисфункция трансплантата почки (средний возраст $13,4 \pm 1,8$ лет), вторую – 20 практически здоровых подростков без патологии мочевыделительной системы, проходившие стоматологическое обследование на кафедре детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского (средний возраст $13,7 \pm 1,9$ лет). Дети первой группы получали однотипное лечение иммуносупрессивными препаратами: такролимус (по 1–9 мг/сут), эверолимус (2 мг/сут), метилпреднизолон (по 2–14 мг/сут), микофеноловая кислота (по 180–720 мг/сут).

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 12 до 17 лет; наличие письменного информированного добровольного согласия пациента (от 15 лет), или одного из его родителей, или его законного представителя (при возрасте пациентов младше 15 лет) на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст до 12 и старше 17 лет; тяжелые инфекционно-воспалительные формы патологии, не связанные с основным заболеванием. Критерии исключения – развитие септического состояния, отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании на любом из его этапов.

Оценка стоматологического статуса выполнялась на основании внешнего и внутриротового осмотров. Для оценки состояния тканей пародонта использовали следующие стоматологические индексы: упрощенный индекс гигиены рта по методу Грина-Вермиллиона (ИГР-У) для оценки количества и качества зубных отложений; папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПМА) для оценки степени тяжести воспаления десны и пародонтальный индекс Рассела (ПИ) для

возможности учесть более тяжёлые патологии пародонта. Для определения pH ротовой жидкости (РЖ) у детей, участвующих в исследовании, использовался портативный измеритель кислотно-щелочного баланса Milwaukee PH56.

Сбор РЖ осуществлялся абсорбционным методом с помощью стерильного стоматологического валика до медикаментозной коррекции основного заболевания с утра за час до приёма пищи. После пропитывания валика РЖ его помещали в стерильную пробирку типа Falcon, а отделение РЖ от валика осуществлялось путем центрифугирования.

Для сбора зубодесневой жидкости (ЗДЖ) у обследуемых лиц использовали бумажные пины «absorbent paper points ISO.02, №25», которые вводили в зубодесневую борозду до полного пропитывания в области двух наиболее репрезентативных зубов. Далее образцы биоматериала переносились в пробирки «Эппендорф», в которые добавляли 0,2% биоцида ProClin серии 300. Пробирки встряхивались с помощью центрифуги-вортекс CM 70M-07 в течение 10 минут и хранились при температуре -80°C до начала лабораторной части исследования.

Исследование содержания цитокинов в РЖ и ЗДЖ выполнено методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов ООО «Вектор Бест» (Новосибирск, Россия). Для оценки локального иммунного статуса и выделения предикторов тяжести патологического процесса исследовали уровни провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α), хемокина (IL-8), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора местного иммунитета (sIgA) и показателя общего антиоксидантного статуса (ОАС).

Полученные данные подвергались тесту на нормальность распределения согласно критерию Шапиро-Уилка (группы $n < 50$). Для определения достаточности выборки был проведён анализ мощности (power analysis), в котором величина эффекта оценивалась с помощью показателя d Коэна (Cohen's d). Для сравнения групповых средних параметров, имеющих нормальное распределение, применяли параметрический тест Стьюдента; для параметров, имеющих нормальное распределение, но при этом обладающих достаточным отличием дисперсии – тест с коррекцией Уэлча. Для переменных с распределением, отличным от нормального, использовали метод Манна-Уитни. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты экспериментов обрабатывались с помощью программы GraphPad Prism 8.0.1 и программного пакета R-Studio.

Результаты исследования

По результатам внутриротового осмотра у пациентов с тХБП выявлено обилие плотного и пигментированного зубного налёта, твёрдые зубные отложения (зубной камень), гипертрофия десны различной степени тяжести, однако десна имела бледно-розовый цвет. У паци-

ентов группы 2 выявлен преимущественно мягкий зубной налет и яркая гиперемия десневого края.

Результаты оценки пародонтального статуса в виде стоматологических индексов ИГР-У, ПМА и ПИ, а также уровень рН РЖ представлены в табл. 1. Значения всех вышеперечисленных индексов были достоверно выше у пациентов с тХБП по сравнению с контролем ($p < 0,0001$). В первой группе ИГР-У соответствует неудовлетворительному состоянию индивидуальной гигиены полости рта по Грину-Вермиллиону, ПМА говорит о средней степени тяжести гингивита у исследуемой группы, а средний ПИ подтверждает среднетяжелую степень патологии пародонта. Во второй группе ИГР-У соответствует удовлетворительному состоянию индивидуальной гигиены полости рта по Грину-Вермиллиону, а средние значения ПМА и ПИ по Расселу говорят о лёгком гингивите у подростков группы сравнения. рН РЖ у пациентов с тХБП в среднем определена как слабощелочная, а у группы сравнения – как слабокислая.

Концентрацию исследуемых маркёров определяли в двух биологических жидкостях: РЖ (рис. 1) и ЗДЖ (рис. 2). Уровень IL-1 β у пациентов с тХБП составил 33,6 [24,8; 44,3] пг/мл в РЖ и 25,6 \pm 4,8 пг/мл в ЗДЖ, а у группы контроля – 22,7 [21,1; 26,9] пг/мл в РЖ и 16,2 \pm 6,7 пг/мл в ЗДЖ. Содержание IL-1 β было выше у пациентов с тХБП сравнению с контролем как РЖ ($p < 0,005$), так и в ЗДЖ ($p < 0,001$).

Уровень TNF- α в РЖ у пациентов 1 группы составил 2,75 \pm 0,66 пг/мл и был несколько выше, чем у пациентов 2 группы, у которых он равнялся 2,25 \pm 0,80 пг/мл ($p < 0,005$), в то время как в ЗДЖ уровень TNF- α в группе 1 равнялся 2,39 \pm 0,52 пг/мл и был вдвое ниже, чем в группе 2, у которых значение TNF- α составило 4,86 \pm 1,90 пг/мл ($p < 0,001$).

Уровень IL-8 в РЖ в первой группе составил 55,58 \pm 20,85 пг/мл, во второй – 51,28 \pm 16,43 пг/мл, что не демонстрирует статистически значимых отличий между группами. В то время как в ЗДЖ у пациентов с тХБП уровень IL-8, равный 23,85 \pm 5,15 пг/мл, был существенно ниже по сравнению с контрольной группой, где содержание IL-8 составило 65,25 \pm 23,48 ($p < 0,001$).

Содержание VEGF в РЖ у пациентов с тХБП составило 988,9 [898,2; 1089,0] пг/мл, что существенно боль-

ше, чем в группе сравнения – 650,9 [570,0; 798,2] пг/мл ($p < 0,001$), а в ЗДЖ выявлены ровно противоположные значения и уровень VEGF у первой группы при значении 28,54 \pm 6,85 пг/мл был меньше, чем у второй группы при значении 45,92 \pm 9,09 пг/мл ($p < 0,001$).

Уровень sIgA у первой группы составил 53,8 \pm 20,9 мг/л в РЖ и 36,7 \pm 3,6 мг/л в ЗДЖ, а у второй группы 63,1 \pm 13,9 мг/л и 36,9 \pm 11,2 мг/л соответственно, что не демонстрирует статистически значимых межгрупповых различий ни в РЖ, ни в ЗДЖ. Показатель ОАС у первой группы составил 1,45 \pm 0,51 ммоль/л в РЖ и 1,05 \pm 0,22 ммоль/л в ЗДЖ, а у второй – 3,14 \pm 0,28 ммоль/л и 2,42 \pm 0,88 ммоль/л соответственно. Таким образом, показатель ОАС в обеих исследуемых жидкостях у пациентов без патологии почек значительно превышал показатель ОАС пациентов с тХБП ($p < 0,001$).

Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали значительное повышение стоматологических индексов у пациентов с тХБП по сравнению с контролем ($p < 0,001$). При этом показатели обеих групп превышают нормальные индексные значения [13]. В первой группе значение ИГР-У соответствовало неудовлетворительному состоянию индивидуальной гигиены полости рта, а показатели индексов ПМА и ПИ продемонстрировали среднюю степень тяжести воспаления в пародонте, что согласуется с результатами, представленными Sezer B. с соавт. и Silva T.M.C. с соавт. [14, 15]. В обзорном исследовании показано, что у пациентов с тХБП уровень зубного налёта, воспаления десен и накопления зубного камня значительно выше, чем у здоровых детей [2]. У подростков с ХБП часто образуется зубной камень, в то время как у здоровых детей его образование ограничено или отсутствует. Причиной этого является повышенное содержание мочевины в полости рта ввиду особенностей системного заболевания и более щелочной рН РЖ по сравнению с группой контроля [5]. Кроме того, одним из факторов риска развития заболеваний пародонта является ксеростомия у подростков с тХБП в связи со снижением слюноотделения и, как следствие, отсутствия естественного самоочище-

Таблица 1

Оценка пародонтального статуса у подростков в исследуемых группах

Параметр	Группы		P
	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 20)	
Упрощенный индекс гигиены рта по методу Грина-Вермиллиона (ИГР-У)	1,9 \pm 0,86	1,0 \pm 0,3	<0,001
Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПМА), %	32,0 \pm 16,2	15,2 \pm 8,0	<0,001
Пародонтальный индекс Рассела (ПИ)	2,32 \pm 1,30	1,04 \pm 0,43	0,001
рН	7,34 \pm 0,66	6,27 \pm 0,64	<0,001

Примечание: значения указаны в формате M \pm SD, статистическая значимость межгрупповых различий (p) – по критерию Стьюдента.

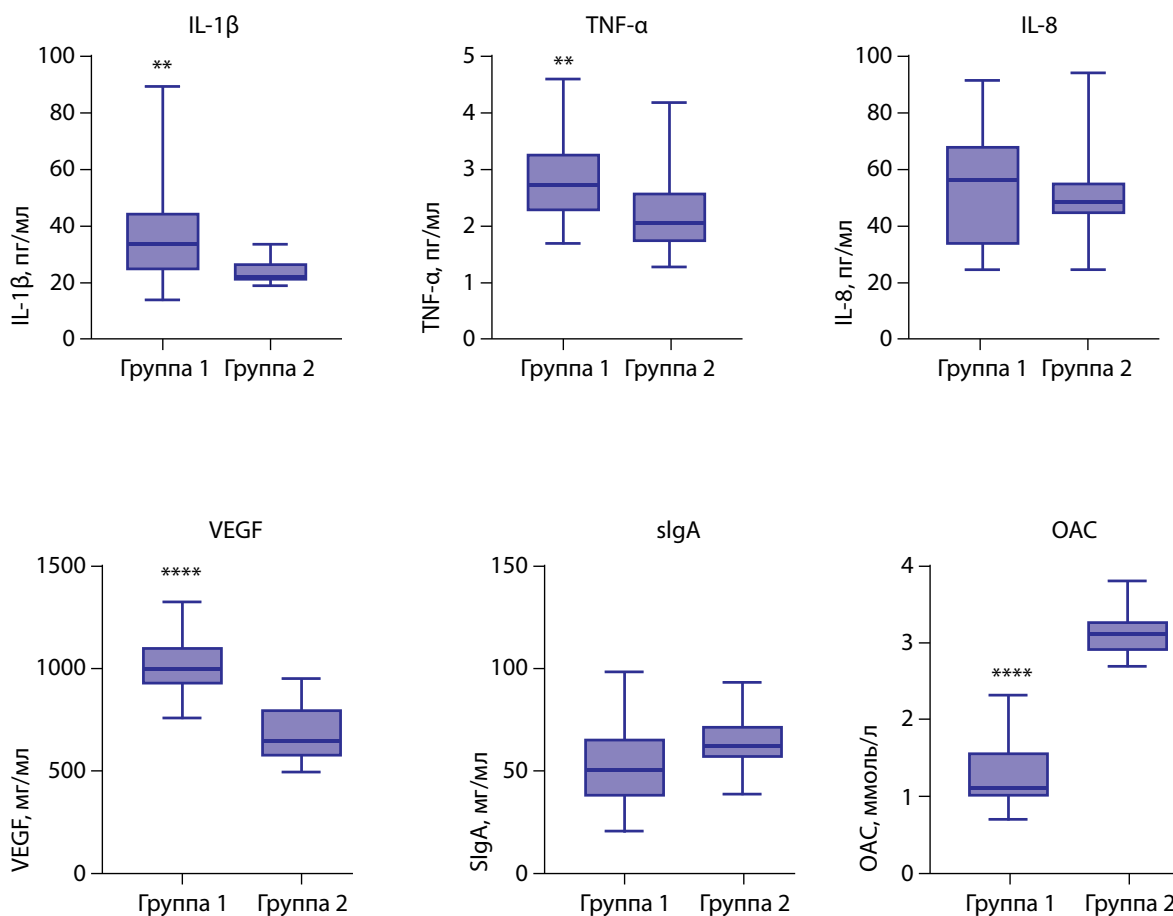


Рис. 1. Содержание биомаркёров в ротовой жидкости у подростков в исследуемых группах:

Интерлейкин-1β (IL-1β), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкин-8 (IL-8), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), секреторный иммуноглобулин А (sIgA), общий антиоксидантный статус (ОАС). Группа 1 ($n = 30$) – подростки с терминальной стадией хронической болезни почек, Группа 2 ($n = 20$) – практически здоровые подростки без патологии мочевыделительной системы. Данные представлены в виде диаграммы размаха: длина прямоугольника соответствует интерквартильному размаху, черта – медиане, усы – размаху между максимальным и минимальным значением. Статистически значимые отличия между группами (по критерию Манна-Уитни): ** – $p < 0,005$; **** – $p < 0,001$.

ния зубов [2]. Повышение показателей ПИ может быть обусловлено гипертрофией десны на фоне ИСТ, проводимой пациентам с тХБП [16].

Важно отметить, что в нашем исследовании оценка ИГР-У и пародонтальных индексов превышала нормальные значения и у пациентов без почечной патологии, у которых тоже выявлен зубной налёт и признаки лёгкого гингивита. Известно, что индивидуальная гигиена у большинства подростков вне зависимости от сопутствующей патологии недостаточна и требует обучения, динамического контроля и дополнительной мотивации.

Анализ результатов исследования показал, что в РЖ уровни IL-1β, TNF-α и VEGF в первой группе статистически значимо превышали таковые во второй. В то время как в ЗДЖ из вышеуказанных маркеров только уровень IL-1β в группе 1 был выше контроля. Причем более статистически значимо было значение IL-1β именно в ЗДЖ. В своём исследовании Ertugrul A.S. с соавт. выявили, что наиболее высокие уровни цитокинов IL-1β,

TNF-α, IL-8 в ЗДЖ имеют пациенты с генерализованным агрессивным пародонтитом, чуть меньшие – с хроническим пародонтитом, и далее снижаются у пациентов с гингивитом [8]. По результатам нашего исследования уровни TNF-α и IL-8 в ЗДЖ статистически значимо снижены у тХБП по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Снижение содержания TNF-α и IL-8 может быть связано с их ингибированием при приеме иммуносупрессивных препаратов [17]. Также возможно, что низкий уровень TNF-α в ЗДЖ опосредован снижением количества члена его суперсемейства лиганда RANKL, так как система RANKL/RANKL/OPG имеет ряд особенностей при ХБП, и у пациентов выявлено значительное увеличение числа остеокластов, что приводит к образованию пародонтальных карманов [9].

Хроническому воспалению в пародонте всегда сопутствует гипоксия [18]. Адаптивные клеточные реакции на гипоксию в основном опосредуются фактором, индуцируемым гипоксия-1 альфа (HIF-1α), главным транскрипционным регулятором гомеостаза

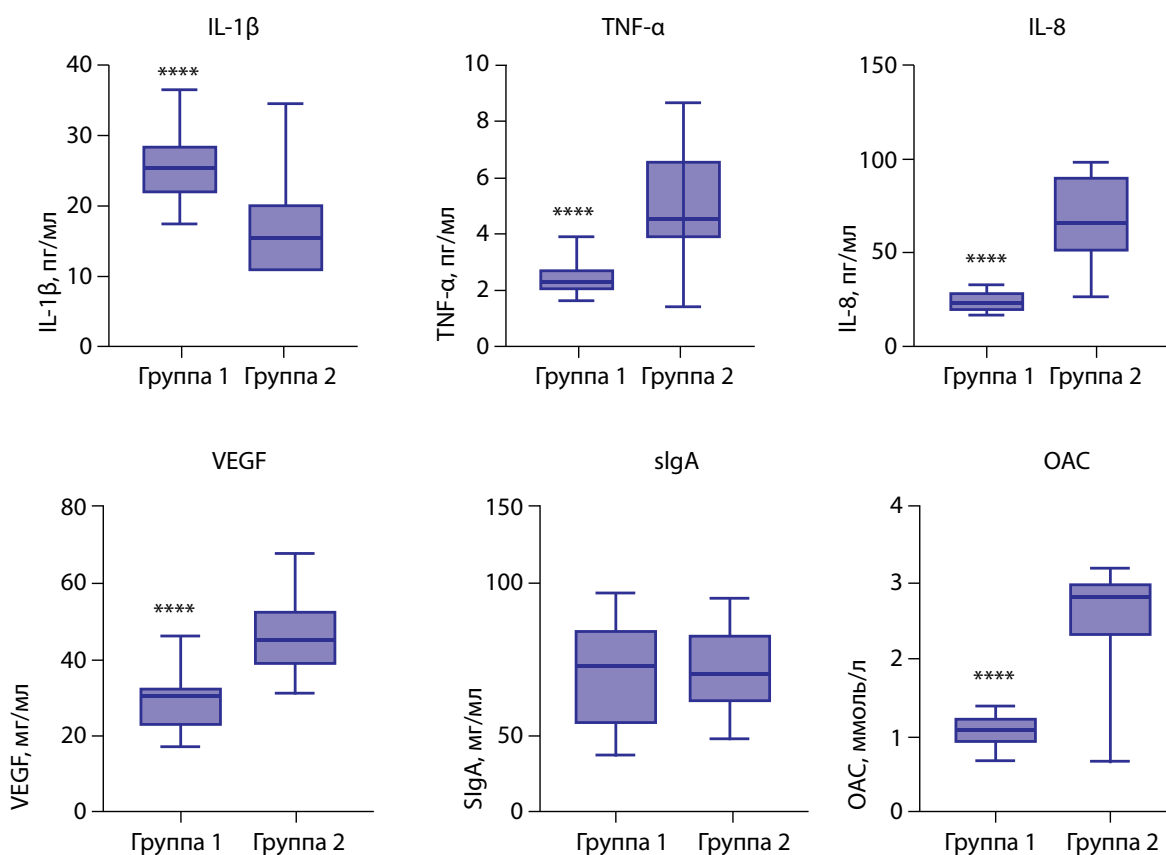


Рис. 2. Содержание биомаркёров в зубодесневой жидкости у подростков в исследуемых группах. Обозначения – как на рис. 1.

кислорода, который способствует экспрессии VEGF, стимулирующим рост и функционирование кровеносных сосудов [19]. Именно поэтому уровень VEGF в РЖ у исследуемой группы увеличен ($p < 0,001$). Однако в ЗДЖ по результатам нашего исследования уровень VEGF статистически значимо снижен у пациентов тХБП по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Действительно, даже при более высоких значениях стоматологических индексов, клинически у пациентов тХБП десневой край без признаков гиперемии, характерной для пародонтальных заболеваний. Вероятно, это связано с тем, что ИСТ блокирует VEGF/VEGFR сигнальный путь, что препятствует ангиогенезу в десне [10].

Известно, что sIgA, будучи важным фактором первой линии местной защиты, увеличивает своё количество при воспалительных процессах в полости рта и пародонте [11]. По данным источников литературы иммуносупрессивные препараты, такие как такролимус и циклоспорин, ингибируют продукцию В-лимфоцитов и иммуноглобулинов [20]. Однако данный маркер не продемонстрировал статистически значимых межгрупповых различий ни в РЖ, ни в ЗДЖ, что может быть связано с малой выборкой и недостаточной мощностью для этого показателя в нашем исследовании.

OAC в обеих биологических жидкостях у подростков с тХБП был вдвое ниже, чем у пациентов без патоло-

гии почек. Вероятно, это связано с тем, что ИСТ может быть одним из факторов, увеличивающих оксидативный стресс и, соответственно, снижающим антиоксидантную способность как в РЖ, так и в ЗДЖ [12].

РЖ демонстрирует взаимосвязь с состоянием индивидуальной гигиены полости рта: у пациентов 1-й группы, у которых более высокий уровень рН и значения пародонтальных индексов, биомаркёры IL-1β, TNF-α, VEGF статистически значимо превышают те же показатели 2-й группы, а OAC, соответственно, снижен по сравнению с контрольной группой. Это подтверждает недостаточность индивидуальной гигиены полости рта, находящее отражение в биохимических характеристиках РЖ, однако не отражает влияния ИСТ на состояние тканей пародонта, в отличие от изменений исследуемых маркеров в ЗДЖ, где уровни VEGF, TNF-α и IL-8 статистически значимо ниже у подростков с тХБП, что подчеркивает роль дополнительных механизмов, вызванных ИСТ, в развитии характера пародонтальных изменений, требующих более тщательного изучения [10, 12, 17].

Ограничения

Проведенное исследование имеет некоторые ограничения. В связи с небольшим размером выборочной

совокупности пациентов, поступивших на лечение в период наблюдения, и одной диагностической точкой. Для получения выводов высокой доказательности по данным маркерам необходимо проведение продольных исследований на объемных выборках с применением вероятностного отбора единиц наблюдения.

Заключение

Подростки с тХБП нуждаются в динамическом наблюдении врачами-стоматологами, а установленные изменения биомаркеров в исследуемых биологических жидкостях позволяют объективизировать показания к регулярной профессиональной гигиене полости рта и повышению качества индивидуальной гигиены с целью улучшения качества жизни пациентов с тХБП.

Авторский вклад

О.Л. Морозова и Н.С. Морозова разработали основную идею и дизайн исследования, а также проводили редактирование статьи на всех этапах написания. И.И. Шайхаттарова, З.В. Бобрышева и Д.А. Васильева выполнили актуальный поиск научной литературы, участвовали в написании разделов введение и обсуждение результатов. Е.А. Масликова и А.А. Еловская проводили осмотр больных, отбирали и анализировали биоматериал, а также написали основную часть финальной версии статьи. Н.Б. Захарова осуществляла проведение лабораторных исследований. Л.Д. Мальцева занималась интерпретацией полученных лабораторных данных. Е.Ю. Данилова проводила статистическую обработку данных. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

Список литературы

1. Cockwell P., Fisher L.A. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020; 395: 662–664. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32977-0
2. Laheij A., Rooijers W., Bidar L., Haidari L., Neradova A., de Vries R., Rozema F. Oral health in patients with end-stage renal disease: A scoping review. *Clin Exp Dent Res*. 2022; 8(1): 54–67. DOI: 10.1002/cre2.479
3. Elhusseiny G.A., Saleh W. Oral Health in Children with Chronic Kidney Disease, Hemodialysis, and Renal Transplantation: A Comprehensive Narrative Review of the Oral Manifestations and Dental Implications. *Clin. Med. Insights. Pediatr*. 2024; 18: 1–13. DOI: 10.1177/11795565241271689
4. Агранович Н.В., Теунаева А.А., Кнышова С.А., Шикина И.Б. Анализ взаимосвязи развития стоматологической патологии у пациентов с хронической болезнью почек. Задачи врача-стоматолога амбулаторного звена в ранней диагностике и профилактике. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019; 1: 44–55. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10003
5. Höfer K., Turnowsky A., Ehren R., Taylan C., Plum G., Witte H., Noack M.J., Weber L.T. The impact of a needs-oriented dental prophylaxis program on bacteremia after toothbrushing and systemic inflammation in children, adolescents, and young adults with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol*. 2022; 37(2): 403–414. DOI: 10.1007/s00467-021-05153-1
6. Козлигина Ю.А., Адмакин О.И., Морозова Н.С., Захарова Н.Б., Морозова О.Л. Цитокиновый профиль зубодесневой жидкости у детей с нарушением системы иммунологического надзора. *Сеченовский вестник*. 2022; 13(3): 34–44. DOI: 10.47093/2218-7332.2022.13.3.34-44

7. 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
8. Ertugrul A.S., Sahin H., Dikilitas A., Alpaslan N., Bozoglan A. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. *J. Periodontol. Res*. 2013; 48(1): 44–51. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2012.01500.x
9. Carrillo-López N., Martínez-Arias L., Fernández-Villabrille S., Ruiz-Torres M.P., Dusso A., Cannata-Andía J.B., Naves-Díaz M., Panizo S., European Renal Osteodystrophy (EUROD) Workgroup. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -Catenin Systems in CKD Bone and Cardiovascular Disorders. *Calcif. Tissue Int*. 2021; 108(4): 439–451. DOI: 10.1007/s00223-020-00803-2
10. Patel S.A., Nilsson M.B., Le X., Cascone T., Jain R.K., Heymach J.V. Molecular Mechanisms and Future Implications of VEGF/VEGFR in Cancer Therapy. *Clin. Cancer Res*. 2023; 29(1): 30–39. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1366
11. Seemann R., Hägewald S.J., Sztankay V., Drews J., Bizhang M., Kage A. Levels of parotid and submandibular/sublingual salivary immunoglobulin A in response to experimental gingivitis in humans. *Clin. Oral Investig*. 2004; 8(4): 233–237. DOI: 10.1007/s00784-004-0280-5
12. Kwiatkowska M., Oldakowska-Jedynak U., Wojtaszek E., Glogowski T., Malyszko J. Potential Effects of Immunosuppression on Oxidative Stress and Atherosclerosis in Kidney Transplant Recipients. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2021; 2021: 6660846. DOI: 10.1155/2021/6660846
13. Peeran S.W., Ramalingam K. *Periodontics & Oral Implantology*. Saranraj JPS Publication, Myslapore, Chennai, Tamil Nadu, India. 2021
14. Sezer B., Kodaman Dokumacıgil N., Kaya R., Güven S., Türkkan Ö.N., Çiçek N., Alpay H., Kargül B. Association between serum biomarkers and oral health status in children with chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Clin. Oral Investig*. 2023; 27(7): 3731–3740. DOI: 10.1007/s00784-023-04989-1
15. Silva T.M.C., Alves L.A.C., Garrido D., Watanabe A., Mendes F.M., Ciamponi A.L. Health and oral health-related quality of life of children and adolescents with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Qual. Life Res*. 2019; 28(9): 2481–2489. DOI: 10.1007/s11136-019-02196-8
16. Zhang R., Wu J., Zhu J., Wang X., Song J. Bibliometric analysis of research trends and characteristics of drug-induced gingival overgrowth. *Front. Public Health*. 2022; 10: 979861. DOI: 10.3389/fpubh.2022.979861
17. Sakamoto H., Sakamaki T., Kanda T., Hirao Y., Ohya Y., Ogishi K., Negishi M., Masuda H., Sumino H., Sawada Y., Ono Z., Kobayashi I., Nagai R. Immunosuppressive drugs inhibit the production of interleukin-6 and interleukin-8 in cultured cardiac myxoma cells. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol*. 1997; 97(1): 60–66.
18. Крамарь Т.В. Патфизиологические аспекты воспалительного и невоспалительного неопластического неангиогенеза. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2020; 10(3): 59–63. DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-3-59-63
19. Afacan B., Keleş Yücel Z.P., Paşali Ç., Atmaca İlhan H., Köse T., Emingil G. Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid hypoxia inducible factor-1 alpha, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor-alpha levels in generalized aggressive periodontitis patients. *J. Periodontol*. 2020; 91(11): 1495–1502. DOI: 10.1002/JPER.19-0521
20. Heidt S., Roelen D.L., Eijnsink C., van Kooten C., Claas F.H., Mulder A. Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells: evidence supporting the use of MMF and rapamycin. *Transplantation*. 2008; 86(9): 1292–1300. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181874a36

References

1. Cockwell P., Fisher L.A. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020; 395: 662–664. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32977-0
2. Laheij A., Rooijers W., Bidar L., Haidari L., Neradova A., de Vries R., Rozema F. Oral health in patients with end-stage renal disease: A scoping review. *Clin Exp Dent Res*. 2022; 8(1): 54–67. DOI: 10.1002/cre2.479
3. Elhusseiny G.A., Saleh W. Oral Health in Children with Chronic Kidney Disease, Hemodialysis, and Renal Transplantation: A Comprehensive Narrative Review of the Oral Manifestations and Dental Implications. *Clin. Med. Insights. Pediatr*. 2024; 18: 1–13. DOI: 10.1177/11795565241271689

4. Agranovich N.V., Teunaeva A.A., Knyslova S.A., Shikina I.B. [The analysis of the relationship between the development of dental pathology in patients with chronic kidney disease. The tasks of an outpatient dentist in early diagnosis and prevention]. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoi statistiki [Modern problems of healthcare and medical statistics]*. 2019; 1: 44–55. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10003 (in Russian)
5. Höfer K., Turnowsky A., Ehren R., Taylan C., Plum G., Witte H., Noack M.J., Weber L.T. The impact of a needs-oriented dental prophylaxis program on bacteremia after toothbrushing and systemic inflammation in children, adolescents, and young adults with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2022; 37(2): 403–414. DOI: 10.1007/s00467-021-05153-1
6. Kozlitina Y.A., Admakin O.I., Morozova N.S., Zakharova N.B., Morozova O.L. [Cytokine profile of gingival fluid in children with impaired immunological surveillance system]. *Sechenovskii vestnik [Sechenov Medical Journal]*. 2022; 13(3): 34–44. DOI: 10.47093/2218-7332.2022.13.3.34-44 (in Russian)
7. Morozova N.S., Zakharova N.B., Lakomova D.Y., Maltseva L.D., Morozova O.L. [Matrix metalloproteinase-8 and osteoprotegerin in saliva in children with chronic kidney disease]. *Patogenez [Patogenesis]*. 2021; 19(3): 62–68. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.03.62-68 (in Russian)
8. Ertugrul A.S., Sahin H., Dikilitas A., Alpaslan N., Bozoglan A. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. *J. Periodontol. Res.* 2013; 48(1): 44–51. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2012.01500.x
9. Carrillo-López N., Martínez-Arias L., Fernández-Villabrille S., Ruiz-Torres M.P., Dusso A., Cannata-Andía J.B., Naves-Díaz M., Panizo S., European Renal Osteodystrophy (EUROD) Workgroup. Role of the RANK/RANKL/OPG and Wnt/ β -Catenin Systems in CKD Bone and Cardiovascular Disorders. *Calcif. Tissue Int.* 2021; 108(4): 439–451. DOI: 10.1007/s00223-020-00803-2
10. Patel S.A., Nilsson M.B., Le X., Cascone T., Jain R.K., Heymach J.V. Molecular Mechanisms and Future Implications of VEGF/VEGFR in Cancer Therapy. *Clin. Cancer Res.* 2023; 29(1): 30–39. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1366
11. Seemann R., Hägewald S.J., Sztankay V., Drews J., Bizhang M., Kage A. Levels of parotid and submandibular/sublingual salivary immunoglobulin A in response to experimental gingivitis in humans. *Clin. Oral Investig.* 2004; 8(4): 233–237. DOI: 10.1007/s00784-004-0280-5
12. Kwiatkowska M., Oldakowska-Jedynak U., Wojtaszek E., Glogowski T., Malyszko J. Potential Effects of Immunosuppression on Oxidative Stress and Atherosclerosis in Kidney Transplant Recipients. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 6660846. DOI: 10.1155/2021/6660846
13. Peeran S.W., Ramalingam K. *Periodontics & Oral Implantology*. Saranraj JPS Publication, Mylapore, Chennai, Tamil Nadu, India. 2021
14. Sezer B., Kodaman Dokumacıgil N., Kaya R., Güven S., Türkkan Ö.N., Çiçek N., Alpay H., Kargül B. Association between serum biomarkers and oral health status in children with chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Clin. Oral Investig.* 2023; 27(7): 3731–3740. DOI: 10.1007/s00784-023-04989-1
15. Silva T.M.C., Alves L.A.C., Garrido D., Watanabe A., Mendes F.M., Ciamponi A.L. Health and oral health-related quality of life of children and adolescents with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Qual. Life Res.* 2019; 28(9): 2481–2489. DOI: 10.1007/s11136-019-02196-8
16. Zhang R., Wu J., Zhu J., Wang X., Song J. Bibliometric analysis of research trends and characteristics of drug-induced gingival overgrowth. *Front. Public Health.* 2022; 10: 979861. DOI: 10.3389/fpubh.2022.979861
17. Sakamoto H., Sakamaki T., Kanda T., Hirao Y., Ohyama Y., Ogishi K., Negishi M., Masuda H., Sumino H., Sawada Y., Ono Z., Kobayashi I., Nagai R. Immunosuppressive drugs inhibit the production of interleukin-6 and interleukin-8 in cultured cardiac myxoma cells. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 1997; 97(1): 60–66.
18. Kramar T.V. [Pathophysiological Aspects of Inflammatory and Non-Inflammatory Neovascularization]. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny [Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine]*. 2020; 10(3): 59–63. DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-3-59-63 (in Russian)
19. Afacan B., Keleş Yücel Z.P., Paşalı Ç., Atmaca İlhan H., Köse T., Emingil G. Effect of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid hypoxia inducible factor-1 alpha, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor-alpha levels in generalized aggressive periodontitis patients. *J. Periodontol.* 2020; 91(11): 1495–1502. DOI: 10.1002/JPER.19-0521
20. Heidt S., Roelen D.L., Eijsink C., van Kooten C., Claas F.H., Mulder A. Effects of immunosuppressive drugs on purified human B cells: evidence supporting the use of MMF and rapamycin. *Transplantation.* 2008; 86(9): 1292–1300. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181874a36

Сведения об авторах:

Масликова Екатерина Андреевна — ассистент кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени 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/0000-0002-6875-9377>

Еловская Алина Алексеевна — ассистент кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени 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/0000-0002-0275-6261>

Морозова Наталья Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Института стоматологии имени 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; <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Мальцева Лариса Дмитриевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии Института цифрового дизайна и моделирования живых систем научно-технологического парка биомедицины 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/0000-0002-4380-4522>

Данилова Елена Юрьевна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярного моделирования и химии природных соединений Института молекулярной тераностики научно-технологического парка биомедицины 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/0000-0001-9079-872X>

Шайхаттарова Ильсияр Ильнуровна — студентка Института стоматологии имени 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/0009-0001-7452-2907>

Бобрышева Злата Вячеславовна — студентка Института стоматологии имени 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/0009-0009-6196-4843>

Васильева Дарья Артемовна — студентка Института стоматологии имени 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/0009-0001-1267-9394>

Морозова Ольга Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии Института цифрового дизайна и моделирования живых систем научно-технологического парка биомедицины 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/0000-0003-2453-1319>