

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-155-160

УДК:616.31:616.314

## ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Алексеева И. А., Кисельникова Л. П., Островская И. Г., Алямовский В. В.

Российский университет медицины, г. Москва, Россия

### Аннотация

**Актуальность.** Оценка риска возникновения воспалительных и деструктивных заболеваний полости рта у детей с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена.

**Цель** — оценка стоматологического статуса и иммунологического профиля у детей с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена.

**Материалы и методы.** Обследованы 79 детей 6–17 лет. Среди них 56 — с орфанными заболеваниями: гипофосфатемический рахит (ГФР), гипофосфатазия (ГФФ); несовершенный остеогенез (НО) и 23 здоровых ребенка. Уровень гигиены рта оценивали по индексу (ОНИ-S); состояние тканей пародонта — по индексам РМА и кровоточивости десневой борозды SBI. В образцах смешанной слюны методом иммуноферментного анализа определяли: содержание иммуноглобулинов классов IgA и IgG к глиадину в Ед/мл; белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) в нг/мл.

**Результаты.** У обследованных детей с ГФР и ГФФ уровень кровоточивости десневой борозды достоверно превышал аналогичный у здоровых детей, что сопровождалось увеличением содержания в смешанной слюне антител к глиадину IgG в два раза, антител к глиадину IgA в 1,3 раза в сравнении с аналогичным параметром у здоровых детей. Средние значения БСЖК в смешанной слюне у детей с ГФР, ГФФ и НО в 5, 4,5 и 3 раза соответственно достоверно превышали данный показатель у здоровых детей.

**Выводы:** выявленные нами изменения биохимических маркеров, возможно, указывают на специфические механизмы патогенеза и иммунного ответа в развитии воспалительных и деструктивных процессов в тканях зубов и пародонта у детей с гипофосфатемическим рахитом, гипофосфатазией и несовершенным остеогенезом.

**Ключевые слова:** дети с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, стоматологический статус, смешанная слюна, иммунологический профиль, иммунная система полости рта

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Ирина Александровна АЛЕКСЕЕВА** ORCID ID 0000-0002-9409-3046

к.м.н., ассистент кафедры детской стоматологии, Российский университет медицины, г. Москва, Россия

+7 (968) 8553761

alexeeva.penza@yandex.ru

**Лариса Петровна КИСЕЛЬНИКОВА** ORCID ID 0000-0003-2095-9473

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской стоматологии, Российский университет медицины, г. Москва, Россия

+7 (926) 5288593

lpkiselnikova@mail.ru

**Ирина Геннадьевна ОСТРОВСКАЯ** ORCID ID 0000-0001-6788-4945

д.м.н., профессор кафедры биологической химии, Российский университет медицины, г. Москва, Россия

+7 (916) 6006932

ostvavir@rambler.ru

**Василий Викторович АЛЯМОВСКИЙ** ORCID ID: 0000-0001-6073-2324

д.м.н., Заслуженный врач РФ, профессор кафедры пропедевтики терапевтической

стоматологии, Российский университет медицины, г. Москва, Россия

+7(902) 9900505

valyatomvsky@gmail.com

**Адрес для переписки: Ирина Александровна АЛЕКСЕЕВА**

127206, г. Москва, ул. Вучетича, дом 9а, стр. 1, Российский университет медицины (кафедра детской стоматологии)

+7 (968) 8553761

alexeeva.penza@yandex.ru

### Образец цитирования:

Алексеева И. А., Кисельникова Л. П., Островская И. Г., Алямовский В. В.

ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ С ОРФАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА. Проблемы стоматологии. 2024; 4: 155-160.

© Алексеева И. А. и др., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-155-160

Поступила 24.11.2024. Принята к печати 01.12.2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-155-160

## ASSESSMENT OF SOME PARAMETERS OF THE DENTAL STATUS AND THE STATE OF THE ORAL IMMUNE SYSTEM IN CHILDREN WITH ORPHAN DISEASES AGAINST THE BACKGROUND OF IMPAIRED PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM

Alekseeva I.A., Kiselnikova L.P., Ostrovskaya I.G., Alyamovsky V.V.

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

### Annotation

**Relevance.** Assessment of the risk of inflammatory and destructive diseases of the oral cavity in children with orphan diseases with impaired phosphorus-calcium metabolism. The aim is to assess the dental status and immunological profile in children with orphan diseases with impaired phosphorus-calcium metabolism. Materials and methods. 79 children aged 6–17 years were examined. Among them, 56 with orphan diseases: hypophosphatemic rickets (HPR), hypophosphatasia (HPP); osteogenesis imperfecta (OI) and 23 healthy children. The level of oral hygiene was assessed according to the index (OHI-S); the condition of periodontal tissues according to the indices of PMA and gingival sulcus bleeding SBI. In samples of mixed saliva, enzyme immunoassay was used to determine: the content of immunoglobulins of the IgA and IgG classes to gliadin in units / ml; fatty acid binding protein (FABP) in ng/ml.

**Results.** In the examined children with HPR and HPP, the level of gingival sulcus bleeding significantly exceeded that in healthy children, which was accompanied by an increase in the content of gliadin IgG antibodies in mixed saliva by two times, and gliadin IgA antibodies by 1.3 times compared with the same parameter in healthy children. The average values of FABP in mixed saliva in children with HPR, HPP and OI were 5, 4.5 and 3 times respectively significantly higher than this indicator in healthy children.

**Conclusions:** the revealed changes in biochemical markers may indicate specific mechanisms of pathogenesis and immune response in the development of inflammatory and destructive processes in dental and periodontal tissues in children with hypophosphatemic rickets, hypophosphatasia and osteogenesis imperfecta.

**Keywords:** children with orphan diseases with impaired phosphorus-calcium metabolism, dental status, mixed saliva, immunological profile, oral immune system

The authors declare no conflict of interest.

**Irina A. ALEKSEEVA** ORCID ID 0000-0002-9409-3046

PhD in Medical Sciences, Assistant of the Department of Pediatric Dentistry, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

+7 (968) 8553761

alexeeva.penza@yandex.ru

**Larisa P. KISELNIKOVA** ORCID ID 0000-0003-2095-9473

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

+7 (926) 5288593

lpkiselnikova@mail.ru

**Irina G. OSTROVSKAYA** ORCID ID 0000-0001-6788-4945

Grand PhD in Medical Sciences, Professor of the Department of Biological Chemistry, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

+7 (916) 6006932

ostvavir@rambler.ru

**Vasily V. ALYAMOVSKY** ORCID ID: 0000-0001-6073-2324

PhD in Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Department of Propaedeutics Therapeutic

Dentistry, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

+7(902) 9900505

valyamovsky@gmail.com

**Correspondence address: Irina A. ALEKSEEVA**

1272069, Moscow, str. Vuchetich, house 9a building 1, Russian University of Medicine (Department of Pediatric Dentistry)

+7 (968) 8553761

alexeeva.penza@yandex.ru

**For citation:**

Alekseeva I.A., Kiselnikova L.P., Ostrovskaya I.G., Alyamovsky V.V.

ASSESSMENT OF SOME PARAMETERS OF THE DENTAL STATUS AND THE STATE OF THE ORAL IMMUNE SYSTEM IN CHILDREN WITH ORPHAN DISEASES AGAINST THE BACKGROUND OF IMPAIRED PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM. Actual problems in dentistry. 2024; 4: 155-160. (In Russ.)

© Alekseeva I.A. et al., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-4-155-160

Received 24.11.2024. Accepted 01.12.2024

Гипофосфатемический рахит (ГФР), гипофосфатазия (ГФФ), несовершенный остеогенез (НО) — это редкие метаболические заболевания с поражением скелета и зубов, в этиопатогенезе которых могут быть генетически обусловленные нарушения процессов формирования минеральных тканей [1–5].

Так, генетические мутации при ГФР приводят к гипоминерализации дентина и аномалиям пульпы, что является риском возникновения множественных рецидивирующих периапикальных абсцессов в области временных и постоянных зубов с внешне интактной коронкой [1–3].

Преждевременная потеря временных, а также постоянных зубов, связанная с наследственными изменениями в формировании и минерализации цемента, и генерализованная резорбция костной ткани альвеолярных отростков челюстей являются патогномоничными стоматологическими клиническими проявлениями ГФФ [4].

Генетические дефекты коллагенообразования и минерализации, поражающие костную ткань и дентин у детей с НО, клинически могут проявляться патологической стираемостью зубов, облитерацией полости зуба и рентгенологически могут сопровождаться прогрессирующей облитерацией корневых каналов и наличием воспалительных очагов в периапикальных тканях [1, 2, 5].

Наряду с вышеизложенным, данные орфанные заболевания чрезвычайно сложны для распознавания из-за множества признаков и симптомов, поэтому разработка новых диагностических и терапевтических подходов, направленных на улучшение состояния детей с различными нарушениями костного метаболизма, является актуальной [1, 2].

В последние годы в научных публикациях все чаще подчеркивается перспективность использования смешанной слюны для диагностики системных соматических заболеваний [6]. Воспалительные процессы и иммунные нарушения при патологии соединительной ткани сопряжены с появлением антител (иммуноглобулинов), которые влияют на метаболизм белков и минералов. Иммунные комплексы, возникающие при взаимодействии антител с антигенами, провоцируют аутоиммунные процессы, в том числе и в полости рта [7]. Изменение содержания антител в биологических жидкостях способно отражать активность иммунологических нарушений и эффективность терапии, что можно отслеживать по показателям смешанной слюны [7].

Антитела к глиадину, компоненту глютенсодержащих веществ, в сыворотке крови и слюне используются для скрининга целиакии. При этом заболевании нарушается всасывание витаминов, железа, кальция, транспорт белков и обмен аминокислот, что увеличивает риск остеопороза [8]. Скрининг на антитела к глиадину может стать дополнением к рутинному обследованию пациентов для диагностики остеопении [9]. Повышенная активность тканевой транслугутиназы вызывает появление дезаминированных пептидов глиадина, антитела к которым (IgA, IgG) повреждают эпителиальные клетки и вызывают атрофию ворсинок тонкого кишечника [8, 9].

Многие исследователи отмечают, что антиглиадиновые антитела могут появляться при различных заболеваниях, включая диффузный нейродермит, синдромы Марфана и Шегрена, кишечную форму муковисцидоза, ревматоидный артрит, системный склероз и другие патологии соединительной ткани [8, 9, 12]. Jiskra J. и др. (2003) выявили, что иммунологические нарушения в кишечнике могут вести к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы, проявляющимся нарушением выработки гормонов и всасывания веществ [12]. Согласно исследованию Селезневой И. А. (2020 г.), уровень антител к транслугутиназе и глиадину в ротовой жидкости отражает воспалительно-деструктивные процессы в тканях пародонта. При хроническом генерализованном пародонтите наблюдается повышенное содержание IgA и IgG к глиадину, что связано с воспалительными процессами и нарушением метаболического статуса и минерального обмена, включая снижение уровней кальция и фосфора [7].

В практике эндокринологов присутствие в сыворотке крови антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) служит диагностическим критерием аутоиммунных заболеваний, нарушающих метаболизм белков и минералов [13, 14]. Тиреоидная пероксидаза играет решающую роль в синтезе гормонов щитовидной железы, контролирующая метаболизм белков, углеводов, жиров, а также рост и развитие тканей и органов. Исследование Серикбаевой А.А. и соавт., 2023, установило связь между аутоиммунитетом щитовидной железы и уровнем микроэлементов в сыворотке крови у молодых женщин: носительство анти-ТПО ассоциировано с более низкими концентрациями селена, цинка, йода и железа [13].

Антитела IgG к двухцепочной ДНК (dsDNA) — это антинуклеарные иммуноглобулины, связанные с аутоиммунными процессами, поражающими генетический материал клеток [14, 16]. Эти антитела распознают структуру ДНК, что приводит к образованию иммунных комплексов, вызывающих воспаление и разрушение тканей. Антинуклеарные иммуноглобулины характерны для ревматоидного артрита, системной склеродермии и системной красной волчанки. На практике наиболее значимым является IgG [14–16].

Одним из перспективных маркеров повреждения слизистой оболочки является белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК или FABP). Идентифицировано несколько молекулярных разновидностей БСЖК, экспрессируемых в различных органах. БСЖК важны для связывания нерастворимых длинноцепочечных ненасыщенных жирных кислот и их транспорта в клеточный метаболизм [18, 19].

В литературе отмечено, что эпидермальный тип БСЖК (E-FABP) связан с иммунной системой, окислительным стрессом, воспалением тканей, дифференцировкой клеток [18]. Белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа БСЖК (hFABP), функционирует как переносчик жирных кислот в миокарде и высвобождается в кровотоке на ранних стадиях после повреждения миокарда [19].

Исследование Dogru M. et al., 2022, выявило, что изменения E-FABP в слюнных и слезоотводящих железах связаны с повреждением эпителиальных клеток роговицы мышей, что может пояснять заболевания глаз при синдроме Шегрена [20].

Известные диагностические биомаркеры, такие как антитела к глиадину, анти-ТПО и dsDNA и БСЖК в смешанной слюне, еще не идентифицированы у детей с рахитоподобными заболеваниями (ГФФ и ГФР) и несовершенным остеогенезом. Они могут представлять интерес для диагностики иммунологических нарушений и понимания патогенетических механизмов воспалительных и деструктивных процессов в тканях полости рта у детей с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена.

**Цель исследования:** оценить значение основных показателей стоматологического статуса и некоторых параметров иммунологического профиля у детей с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена в развитии воспалительных и деструктивных заболеваний полости рта.

#### Материалы и методы

На базе кафедры детской стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России и ЦС и ЧЛХ НОИС им. А.И. Евдокимова проведено стоматологическое обследование 79 детей с 6 до 17 лет (34 мальчика, 45 девочек), средний возраст ( $12,03 \pm 1,2$ ), в том числе 56 детей с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена.

По виду орфанного заболевания все обследованные были разделены на группы:

- рахитоподобные заболевания — 39 детей: гипофосфатемический рахит (ГФР) и гипофосфатазия (ГФФ);
- несовершенный остеогенез (НО) — 17 детей;
- группа сравнения: для оценки полученных результатов были обследованы 23 здоровых ребенка (I, II группы здоровья) аналогичного возраста.

Дети с орфанными заболеваниями с нарушением минерального обмена имели генетически подтвержденный диагноз и направлены из: НИИ Детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; отделения наследственных нарушений обмена веществ, отделения эндокринологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Центра врожденной патологии «GLOBAL MEDICAL SYSTEM».

Исследование пациентов проводилось согласно заключению этического комитета (Выписка из протокола № 02-24 Межвузовского Комитета по этике при ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России от 15.02.24).

Стоматологическое обследование всех детей включало:

- определение уровня гигиены рта с использованием индекса Greene–Vermillion (ОНИ-S).

— интенсивность кариеса постоянных зубов оценивали по индексу КПУ.

— состояние тканей пародонта определяли с помощью индексов: кровоточивости Мюллера–Коуэлла (SBI) и РМА в модификации Парма.

Образцы смешанной слюны получали у пациентов путем сплевывания в стерильную пластиковую мерную пробирку в положении сидя в течение 5 минут, сразу замораживали, хранили в морозильной камере до исследования. После разморозки образцы центрифугировали при 3000 об/мин и в полученном супернатанте методом иммуноферментного анализа определяли содержание иммуноглобулинов классов IgA и IgG к глиадину (АТ Ig к глиадину), антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО), антител к двухцепочечной ДНК (dsДНК-IgG) в Ед/мл и белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК) в нг/мл. В качестве диагностических тест-систем использовали наборы реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2010.

#### Результаты исследования и обсуждение

Изучение гигиенического состояния полости рта участников исследования выявило неудовлетворительный уровень гигиены рта у здоровых детей и в группах с орфанной патологией (рахитоподобными заболеваниями и несовершенным остеогенезом), средние показатели индекса ОНИ-S составили  $1,64 \pm 0,18$ ,  $1,75 \pm 0,10$ ,  $1,69 \pm 0,17$  соответственно, отличия в группах не были статистически значимы.

Средний показатель интенсивности кариеса по индексу КПУ у детей с редкими заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена и здоровых детей имел близкие величины и соответствовал средней интенсивности кариеса (ВОЗ, 1997): так, в группе рахитоподобных заболеваний (ГФР и ГФФ) был равен  $4,14 \pm 0,76$ ; у детей с несовершенным остеогенезом —  $4,40 \pm 0,85$ ; в группе сравнения —  $4,29 \pm 1,02$ .

При оценке состояния тканей пародонта у всех обследованных детей выявлена средняя степень тяжести воспаления по индексу кровоточивости десневой борозды SBI. Однако средние значения индекса SBI у детей с рахитоподобными заболеваниями достоверно превышали аналогичные показатели в группах с несовершенным остеогенезом и у здоровых детей,  $1,61 \pm 0,12$ ;  $1,30 \pm 0,14$  и  $1,22 \pm 0,18$  соответственно,  $p < 0,05$ .

Показатели индекса РМА имели близкие значения во всех изучаемых группах ( $40,4 \pm 4,3$  до  $45,9 \pm 1,8$ ) и соответствовали средней степени гингивита.

Исследование состава антител в смешанной слюне детей показало, что количество АТ к глиадину IgG в смешанной слюне у детей с рахитоподобными заболеваниями в два раза превышало аналогичные показатели у здоровых детей, средние значения составили  $2,96 \pm 0,60$  Ед/мл и  $1,30 \pm 0,14$  Ед/мл соответственно, выявленные отличия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). У детей с несовершенным остеогенезом

данный изучаемый параметр практически не отличался от аналогичного в группе здоровых детей и был равен  $1,32 \pm 0,33$  Ед/мл и  $1,30 \pm 0,14$  Ед/мл соответственно.

Наибольшее содержание АТ к глиадину IgA наблюдалось у детей с рахитоподобными заболеваниями, что статистически достоверно превышало аналогичный показатель у здоровых детей, средние значения были равны  $25,7 \pm 1,91$  Ед/мл и  $18,5 \pm 1,90$  Ед/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). В то же время у детей с несовершенным остеогенезом не было выявлено существенной разницы в значении изучаемого показателя в сравнении со здоровыми детьми,  $19,0 \pm 1,06$  Ед/мл и  $18,5 \pm 1,90$  Ед/мл соответственно. Повышенные уровни иммунных глиадиновых белков (IgG, IgA к глиадину) в смешанной слюне у детей с гипофосфатазией и гипофосфатным рахитом могут свидетельствовать о снижении защитных функций слюны и слизистой ротовой полости от продуктов метаболизма микробной колонизации, что может приводить к уменьшению регенеративных возможностей тканей ротовой полости. Возможно, определение уровня IgG к глиадину в смешанной слюне у детей с рахитоподобными заболеваниями (ГФР и ГФФ) можно рассматривать как показатель повреждения эпителия и соединительной ткани ротовой полости.

Анализ состояния щитовидной железы у обследованных детей выявил изменения в иммунной системе ротовой полости детей с несовершенным остеогенезом. Так, повышенным уровнем анти-ТПО был у детей с НО в сравнении с аналогичным у здоровых детей, их средние значения составили  $13,1 \pm 1,68$  Ед/мл и  $11,3 \pm 0,66$  Ед/мл, соответственно, отличия были статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Тогда как у детей с рахитоподобными заболеваниями и в группе сравнения значения анти-ТПО были сходными  $11,0 \pm 0,90$  Ед/мл и  $11,3 \pm 0,66$  Ед/мл, соответственно. Этот тип антител может отражать метаболические нарушения, вызванные аутоиммунными процессами. Разрушение фермента тиреоидной пероксидазы затрудняет синтез гормонов щитовидной железы (Т3 и Т4), что влияет на обменные процессы, контроль роста и развитие тканей и органов у детей.

При изучении антинуклеарных антител выявлено, что наибольшие значения dSDНК-IgG в смешанной слюне выявлены у детей с несовершенным остеогенезом —  $8,37 \pm 0,60$  Ед/мл, что статистически достоверно превышало данный показатель в группе здоровых детей, где он равен  $6,41 \pm 2,30$  Ед/мл, при ( $p < 0,05$ ). В то же время у детей с рахитоподобными заболеваниями уровень dSDНК-IgG в смешанной слюне имел средний показатель  $6,46 \pm 2,16$  Ед/мл, что не отражает значимых различий от аналогичного параметра у здоровых детей. Возможно, наличие антинуклеарных иммуноглобулинов в смешанной слюне может быть связано с активностью иммунологических и воспалительных процессов в полости рта и оказаться отражением аутоиммунных процессов в организме детей с несовершенным остеогенезом.

При оценке содержания белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), в изучаемых группах обна-

ружено максимальное его присутствие в смешанной слюне детей с ГФР, ГФФ и НО ( $0,10 \pm 0,10$  нг/мл;  $0,09 \pm 0,05$  нг/мл и  $0,07 \pm 0,03$  нг/мл) соответственно, что в 5, 4.5 и 3 раза превышает уровень данного показателя у здоровых детей —  $0,02 \pm 0,01$  нг/мл, представленные различия были статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Выявленное нами значительное повышение уровня белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), в смешанной слюне детей с орфанными заболеваниями на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена по сравнению с группой здоровых детей, возможно, свидетельствует о потенциальной роли белка (БСЖК) в патогенезе различных заболеваний костной системы.

Полученные результаты демонстрируют важные отличия в клинических и биохимических показателях у детей с орфанными заболеваниями, сопровождающимися нарушением фосфорно-кальциевого обмена.

Высокие показатели гигиенического индекса ОНИ-S во всех группах отражают недостаточную гигиену рта у обследованных детей. Выявленные изменения в индексе кровоточивости десневой борозды указывают на повышенную склонность к воспалительным процессам у детей с гипофосфатемическим рахитом и гипофосфатазией.

Исследование показателей смешанной слюны выявило, что дети с рахитоподобными заболеваниями (гипофосфатным рахитом и гипофосфатазией) имеют более высокие уровни АТ к глиадину IgG по сравнению с детьми с несовершенным остеогенезом и группой сравнения. Аналогичная картина наблюдается и в отношении АТ к глиадину IgA у детей с ГФР и ГФФ: выявленные наиболее высокие уровни этого параметра могут указывать на существенные изменения в иммунном ответе этой группы детей. Высокая концентрация антител указывает на возможное участие слизистой оболочки рта, в том числе в области десен, в патогенезе гипофосфатемического рахита и гипофосфатазии и потенциальной роли глиадина в усугублении симптомов заболевания. Это подчеркивает важность дальнейших исследований для понимания взаимодействия между иммунной системой и метаболическими заболеваниями у детей.

Уровень антинуклеарных антител к дуплексной ДНК (dSDНК-IgG) может служить индикатором особенностей иммунного ответа у различных групп детей с метаболическими нарушениями костной ткани. Значительно более высокая концентрация dSDНК-IgG у детей с несовершенным остеогенезом по сравнению со здоровыми детьми и в группах с другими изучаемыми редкими заболеваниями подчеркивает необходимость более глубокого изучения этого показателя в контексте патогенеза несовершенного остеогенеза.

Результаты анализа состояния щитовидной железы у обследованных детей подтверждают изменения в иммунной системе. Наибольшее количество антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО) было обнаружено у детей с несовершенным остеогенезом, что может свидетельствовать о значительном влиянии этого заболевания на иммунный ответ.

Выявленные отличия в значениях БСЖК в группах детей с редкими заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена и здоровыми детьми подтверждают нормальные физиологические значения этого белка у здоровых и указывают на его отклонения в случае орфанного заболевания. Это открывает дальнейшие перспективы для разработки новых методов диагностики и оценки прогресса лечения.

Полученные нами изменения клинических стоматологических параметров и иммунных маркеров указывают на специфические механизмы патогенеза и иммунного ответа у детей с гипофосфатемическим рахитом, гипофосфатазией и несовершенным остеогенезом. Выраженность воспалительных проявлений тканей зубов и пародонта у детей с орфанными заболеваниями с нарушением фосфорно-кальциевого обмена сопряжена с метаболическими нарушениями на фоне сниженной иммунной активности в смешанной слюне, что перекликается с данными исследования Селезневой И.А. (2020) [7].

Изменения в состоянии щитовидной железы по уровню антител к тиреоидной пероксидазе, а также более высокое содержание в смешанной слюне

dSDНК-IgG у детей с несовершенным остеогенезом, возможно, отражают связь между нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и аутоиммунными процессами, нарушающими метаболизм белков и минералов. Полученные результаты согласуются с данными исследователей о диагностической роли изучаемых биохимических показателей в развитии аутоиммунных заболеваний (анти-ТПО) [13] и антител IgG к двухцепочечной ДНК (dSDНК), характерных для ревматоидного артрита, системной склеродермии и др. [14–16].

Таким образом, перспективы дальнейшего изучения взаимосвязей между иммунной системой и состоянием тканей зубов и пародонта у детей на фоне наследственных метаболических костных нарушений открывают новые горизонты для разработки инновационных методов лечения и профилактики воспалительных и деструктивных поражений. Понимание этих механизмов позволит улучшить качество жизни детей с гипофосфатазией, гипофосфатемическим рахитом и несовершенным остеогенезом, а также приблизит медицинскую науку к созданию эффективных стратегий вмешательства, способных контролировать и смягчать последствия этих тяжелых заболеваний.

## Литература/References

1. Bacon S., Crowley R. Developments in rare bone diseases and mineral disorders. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2018;9(1):51–60. <https://doi.org/10.1177/2040622317739538>
2. Seow W.K. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. *Australian dental journal*. 2014;59 Suppl 1:143–154. <https://doi.org/10.1111/adj.12104>
3. Baroncelli G.I., Zampollo E., Manca M., Toschi B., Bertelloni S., Michelucci A., et al. Pulp chamber features, prevalence of abscesses, disease severity, and PHEX mutation in X-linked hypophosphatemic rickets. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2021;39(2):212–223. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01136-8>
4. Van Den Bos T., Handoko G., Niehof A., Ryan L.M., Coburn S.P., Whyte M.P., et al. Cementum and dentin in hypophosphatasia. *Journal of dental research*. 2005;84(11):1021–1025. <https://doi.org/10.1177/154405910508401110>
5. Цымылянская В.В., Шевченко М.А., Кисельникова Л.П., Лежнев Д.А., Петровская В.В. Сравнительная характеристика плотности околопульпарного дентина в постоянных интактных зубах у здоровых детей и у детей с несовершенным остеогенезом. *Проблемы стоматологии*. 2023;18(4):110–115. [Tsymljanskaya V., Shevchenko M., Kisel'nikova L., Lezhnev D., Petrovskaya V. Comparative characteristics of the density of periculpal dentin in permanent intact teeth in healthy children and in children with osteogenesis imperfecta. *Actual problems in dentistry*. 2023;18(4):110–115 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2022-18-4-110-115>
6. Митронин А.В., Антонова О.А. Биомаркеры смешанной слюны как индикаторы состояния организма. *Российская стоматология*. 2022;15(1):61–62. [Mitronin A.V., Antonova O.A. Biomarkers of mixed saliva as indicators of body condition. *Russian journal of stomatology*. 2022;15(1):61–62 (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2022/1/downloads/ru/1207264062022011025>
7. Селезнева И.А. Саливадиагностика при молекулярно-деструктивных поражениях организма: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук; 03.01.04. Самара; 2021. 264 с. [Selezneva I.A. Saliva diagnostics in molecular-destructive disorders of the body; dissertation on obtaining the degree of a doctor of medical sciences; 03.01.04. Samara; 2021. 264 p. (In Russ.)]. [https://www.ksmu.ru/cms/files/dissertacii\\_selnezveva.pdf](https://www.ksmu.ru/cms/files/dissertacii_selnezveva.pdf)
8. Mosca C., Thorsteinsdottir F., Abrahamson B., Rumessen J.J., Händel M.N. Newly Diagnosed Celiac Disease and Bone Health in Young Adults: A Systematic Literature Review. *Calcified tissue international*. 2022;110(6):641–648. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00938-w>
9. Ahmadipour S., Rostami Nejad M., Faraji Goodarzi M., Heidarifard S., Sedaghat B., Anbari K. Bone mineral density in Iranian children with celiac disease. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2023;16(2):167–172. <https://doi.org/10.22037/ghfb.v16i2.2638>
10. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., Свиридонова М.А. Тиреоидиты. Методические рекомендации (в помощь практическому врачу). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):10–22. [Troshina E.A., Panfilova E.A., Mikhina M.S., Sviridonova M.A. Thyroiditis. Guidelines (to help a practitioner). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):10–22. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.12.190683>
11. Ralli M., Angeletti D., Fiore M., D'Aguzzo V., Lambiase A., Artico M., et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity review*. 2020;19(10):102649. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>
12. Jiskra J., Límanová Z., Vaníčková Z., Kocna P. IgA and IgG antigliadin, IgA anti-tissue transglutaminase and antiendomysial antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases and their relationship to thyroidal replacement therapy. *Physiological research*. 2003;52(1):79–88. [https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/52/52\\_79.pdf](https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/52/52_79.pdf)
13. Серикабаева А.А., Тауешева З.Б., Щербакова Л.В., Рымар О.Д. Ассоциации гормонов тиреоидной функции, антител к тиреопероксидазе с микроэлементами сыворотки крови. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2023;19(1):12–19. [Serikbayeva A.A., Tauesheva Z.B., Shcherbakova L.V., Rymar O.D. Associations of thyroid status and thyroperoxidase antibodies with serum trace elements. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(1):12–19. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/ket12762>
14. Rivadeneyra-Espinoza L., Ruiz-Argüelles A. Cell-penetrating anti-native DNA antibodies trigger apoptosis through both the neglect and programmed pathways. *Journal of autoimmunity*. 2006;26(1):52–56. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2005.10.008>
15. González Rodríguez C., Aparicio Hernández M., Alarcón Torres I. Update and clinical management of anti-DNA auto-antibodies. *Advances in Laboratory Medicine*. 2021;2(3):313–331. <http://doi.org/10.1515/almed-2021-0008>
16. Невзорова Т.А., Винтер В.Г. Происхождение и биологическая роль аутоантител к ДНК. *Ученые записки Казанского государственного университета. Серия: Естественные науки*. 2006;148(3):35–64. [Nevzorova T.A., Vinter V.G. The origin and biological role of autoantibodies to DNA. *Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series*. 2006;148(3):35–64. (In Russ.)]. [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_9485187\\_76046731.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_9485187_76046731.pdf)
17. Хавкин А.И., Жирнова С.А., Новикова В.П. Биологическое и клиническое значение интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в клинической практике. *Вопросы детской диетологии*. 2020;18(1):56–62. [Khavkin A.I., Zhirnova S.A., Novikova V.P. The biological and clinical role of intestinal fatty acid-binding protein in clinical practice. *Pediatric Nutrition*. 2020;18(1):56–62. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-1-56-62>
18. Furuhashi M. Fatty Acid-Binding Protein 4 in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2019;26(3):216–232. <https://doi.org/10.5551/jat.48710>
19. Muehlschlegel J.D., Perry T.E., Liu K.Y., Fox A.A., Collard C.D., Sherman S.K., et al. Heart-type fatty acid binding protein is an independent predictor of death and ventricular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2010;111(5):1101–1109. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181dd9516>
20. Dogru M., Kojima T., Simsek C., Nagata T., Tsubota K. Salivary and Lacrimal Gland Alterations of the Epidermal Fatty Acid-Binding Protein (E-FABP) in Non-Obese Diabetic Mice. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(7):3491. <https://doi.org/10.3390/ijms23073491>