

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-2-173-180
УДК: 616.314-053:616.892.32-34

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА

Мякотных В. С., Харитонов М. П., Сиденкова А. П., Мещанинов В. Н.

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Аннотация

Предметом исследования явилось сопоставление всесторонней оценки состояния ротовой полости с присутствием или вероятностью формирования когнитивного дефицита — на основании данных литературы и результатов собственных наблюдений. Цель исследования — проведение сравнительного анализа нетравматической потери зубов у лиц разного возраста без признаков когнитивного дефицита и в возрасте 60 лет и старше с признаками деменции, и на этом основании — определение возможности использования данных о состоянии зубного ряда в качестве «точки отсчета» для дальнейшего прогнозирования когнитивного снижения. На первом этапе исследования проведено изучение возрастной динамики состояния зубов у 110 пациентов в возрасте 24–89 лет, на втором этапе — подсчет количества отсутствующих зубов у 93 пациентов психогериатрического стационара в возрасте 60 лет и старше, страдающих деменцией. Обсуждение полученных результатов при их сравнении с литературными данными показало, что отсутствие значительного количества зубов у лиц старшего возраста в результате нетравматической потери может служить «точкой отсчета» для проведения дальнейшего углубленного, комплексного обследования буккального эпителия, ротовой жидкости как суррогатных тканей, состояние которых способно указывать на патологию головного мозга. Представлен возможный алгоритм такого рода исследования, включающий несколько этапов: общую оценку состояния полости рта с акцентом на выраженную потерю зубов нетравматического генеза в возрасте 50 лет и старше; исследование ротовой полости на присутствие патологического микробного обсеменения; определение состояния ядер буккальной цитогаммы и уровней содержания белка S100B, Aβ и тау-белка в ротовой жидкости. Данный алгоритм может оказаться удобным и легко-выполнимым скрининг-методом ранней диагностики когнитивного дефицита.

Ключевые слова: *ротовая полость, зубы, нейродегенеративный процесс, когнитивные расстройства, алгоритм исследования состояния полости рта*

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Виктор Степанович МЯКОТНЫХ ORCID ID 0000-0001-9091-1390

д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии и гериатрии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
vtaukotnykh@yandex.ru

Марина Павловна ХАРИТОНОВА ORCID ID 0000-0001-91196923

д.м.н., профессор, профессор кафедры ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
haritonova.m.p@gmail.com

Алена Петровна СИДЕНКОВА ORCID ID 0000-0001-5142-3992

д.м.н., доцент, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
sidenkovs@mail.ru

Виктор Николаевич МЕЩАНИНОВ ORCID ID 0000-0001-7928-2503

д.м.н., профессор, зав кафедрой биохимии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
mv-02@yandex.ru

Адрес для переписки: Виктор Степанович МЯКОТНЫХ

620109, Россия, г. Екатеринбург, ул. Токарей, 64А–59

+ 7 (919) 3990202

vtaukotnykh@yandex.ru

Образец цитирования:

Мякотных В. С., Харитонов М. П., Сиденкова А. П., Мещанинов В. Н.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА. Проблемы стоматологии. 2022; 2: 173-180.

© Мякотных В. С. и др., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-2-173-180

Поступила 05.05.2022. Принята к печати 11.06.2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-2-173-180

ASSESSMENT OF THE CONDITION OF THE ORAL CAVITY IN EARLY DIAGNOSIS OF COGNITIVE DEFICITS

Myakotnykh V. S., Kharitonova M. P., Sidenkova A. P., Meshchaninov V. N.

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Annotation

The subject of the study was a comparison of a comprehensive assessment of the state of the oral cavity with the presence or probability of the formation of cognitive deficits – based on literature data and the results of their own observations. The aim of the study is to conduct a comparative analysis of non-traumatic tooth loss in people of different ages without signs of cognitive deficit and at the age of 60 years and older with signs of dementia and, on this basis, to determine the possibility of using data on the state of the dentition as a “reference point” for further predicting cognitive decline. At the 1st stage of the study, the age dynamics of the dental condition was studied in 110 patients aged 24–89 years, at the 2nd stage – counting the number of missing teeth in 93 patients of a psychogeriatric hospital aged 60 years and older suffering from dementia. The discussion of the results obtained when compared with the literature data showed that the absence of a significant number of teeth in older people as a result of their non-traumatic loss can serve as a “reference point” for further in-depth, comprehensive examination of the buccal epithelium, oral fluid as surrogate tissues, the condition of which may indicate brain pathology. A possible algorithm of this kind of research is presented, including several stages: a general assessment of the condition of the oral cavity with an emphasis on pronounced tooth loss of non-traumatic genesis at the age of 50 years and older; examination of the oral cavity for the presence of pathological microbial contamination; determination of the state of buccal cytogram nuclei and levels of protein S100B, A β and tau protein in the oral fluid. This algorithm may prove to be a convenient and easily feasible screening method for early diagnosis of cognitive deficits.

Keywords: *oral cavity, teeth, neurodegenerative process, cognitive disorders, algorithm for the study of the state of the oral cavity*

The authors declare no conflict of interest.

Viktor S. MYAKOTNYKH ORCID ID 0000-0001-9091-1390

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
vmyakotnykh@yandex.ru

Marina P. KHARITONOVA ORCID ID 0000-0001-9119-6923

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Professor of the Department of Orthopedic Dentistry and General Practice Dentistry, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
haritonova.m.p@gmail.com

Alyona P. SIDENKOVA ORCID ID 0000-0001-5142-3992

Grand PhD in Medical sciences, Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
sidenkovs@mail.ru

Viktor N. MESHCHANINOV ORCID ID 0000-0001-7928-2503

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Head of the Department of Biochemistry, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
mv-02@yandex.ru

Correspondence address: Viktor S. MYAKOTNYKH

64A–59 Tokarei str., Yekaterinburg, 620109, Russia
+7 (919) 3990202
vmyakotnykh@yandex.ru

For citation:

Myakotnykh V.S., Kharitonova M.P., Sidenkova A.P., Meshchaninov V.N.
ASSESSMENT OF THE CONDITION OF THE ORAL CAVITY IN EARLY DIAGNOSIS OF
COGNITIVE DEFICITS. *Actual problems in dentistry*. 2022; 2: 173-180. (In Russ.)
© Myakotnykh V.S. et al., 2022
DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-2-173-180

Received 05.05.2022. Accepted 11.06.2022

Проблема диагностики и прогнозирования возраст-ассоциированных когнитивных расстройств становится все более актуальной. Ежегодно увеличивается число случаев выявления нейродегенеративной патологии, в частности болезни Альцгеймера (БА), и считается даже, что к 2050 году каждый 85-й человек в мире будет страдать нейродегенеративным заболеванием, сопровождающимся когнитивным снижением [1, 2]. Все это создает необходимость поиска новых, ранних, малоинвазивных, доступных методов диагностики хотя бы на этапе так называемого мягкого когнитивного снижения (МКС), когда повседневная деятельность все еще сохранна, но уже имеется «деликатное» снижение познавательной функции [3]. В этом плане исследователей привлекают работы последних лет, основанные на изучении состояния буккального эпителия, ротовой жидкости и ротовой полости в целом, включая разрушение зубного ряда, у пациентов с различными клиническими вариантами когнитивного снижения [4–7]. Уровень тау-белка, являющегося патогенетическим маркером БА, в эпителии ротовой полости показал значительную положительную корреляцию с таковым в спинномозговой жидкости. Подобные же корреляции обнаружены и в отношении содержания бета-амилоида (Аβ) в буккальном эпителии и спинномозговой жидкости [5]. Таким образом, тау-белок и Аβ в ротовом эпителии отражают те же патологические изменения, что и тау-белок, Аβ в спинномозговой жидкости. Более того, лица, у которых развивается БА, могут иметь высокий уровень тау-белка в эпителии слизистой оболочки полости рта с раннего детства. Поэтому определение уровня тау-белка и Аβ в эпителии полости рта может быть полезным в диагностике БА [5, 9, 10]. Установлены корреляционные связи между амнезией, нарушением речи, праксиса, гнозиса и патологией ротовой жидкости и буккального эпителия, в особенности с выраженностью кариопикноза и кариорексиса, что свидетельствует об отчетливой патогенетической связи между нейродегенеративным процессом, связанным с БА, системным воспалением и дегенерацией буккального эпителия [4]. Предлагается использование результатов исследования буккальных клеток в качестве биомаркеров риска БА [10].

Предиктором нейродегенеративного процесса, в частности БА, может послужить также концентрация белка S100B, который принадлежит к группе кальций-связывающих белков S100 и производится в глиальных клетках мозга, преимущественно в астроцитах. Уровни содержания этого белка в биологических жидкостях (ликворе, крови, моче, слюне, амниотической жидкости) признаны надежным биомаркером активного невралного дистресса. Хотя весьма широкий спектр заболеваний, в развитии которых участвует белок S100B, снижает его спец-

ифичность, тем не менее, показатели его содержания в биологическом материале остаются важным подспорьем в определении вероятных тенденций к формированию ряда патологий, сопровождающихся когнитивным снижением. Сложность использования показателя содержания белка S100B в ротовой жидкости заключается в том, что данный показатель достаточно неспецифичен в диагностике нейродегенеративных заболеваний и встречается при многих состояниях, но все же повышение его концентрации довольно отчетливо свидетельствует о присутствии нейровоспалительного процесса [11].

Особое место занимает обнаружение в слюне, в эпителии полости рта различных возбудителей, которые, как уже доказано, усугубляют нейродегенеративные процессы, например, порфиромонада (*Porphyromonas gingivalis*) [12, 13].

С учетом того, что ткани ротовой полости могут являться своего рода суррогатными показателями состояния центральной нервной системы, предлагаются методы раннего, пусть и косвенного, прогнозирования вероятного когнитивного дефицита, основанные на обнаружении тех или иных отклонений в состоянии ротовой полости [4, 10, 14, 15]. Но существует две проблемы в данном направлении: 1) практически все проводимые исследования отталкиваются не от состояния полости рта, а от уже имеющегося когнитивного дефицита и обследуемого контингента; 2) практически невозможно обследование всей популяции лиц в возрасте старше 50–60 лет, которые являются основной «мишенью» когнитивного снижения. Отсюда возникает необходимость поиска некоей «точки отсчета» ранней диагностики и/или прогнозирования когнитивного снижения, то есть выделения той группы лиц, которая, на основании тех или иных клинических, социальных признаков, может быть определена в качестве неблагоприятной в плане дальнейшего формирования и развития когнитивного дефицита и подвергнута дальнейшему целенаправленному комплексному исследованию.

В этом плане наше внимание привлекли исследования состояния зубного ряда у представителей пожилого и старческого возраста с уже имеющимися когнитивными расстройствами той или иной степени выраженности.

Поперечные исследования показали связь между когнитивными нарушениями, плохим состоянием полости рта, включая кариес, отсутствием зубов и заболеваниями пародонта [16–19]. Когортные же исследования показали, что снижение когнитивных функций также приводит к ухудшению здоровья полости рта — накоплению зубного налета, прогрессированию заболеваний пародонта и к потере зубов [20]. С другой стороны, подобные же когортные исследования отчетливо определили потерю зубов в качестве фактора риска снижения когнитивных функций [21, 22]. Исследования

«случай — контроль» показали, что история потери зубов в раннем возрасте является фактором риска развития деменции [23]. Оказалось, что женщины, пожилые субъекты и лица с меньшим количеством зубов имели относительно более высокую распространенность БА. В частности, 16,4% пациентов в возрасте 85 лет и старше и 6,9% пациентов с «остаточным» наличием 1–9 зубов страдали БА. Также у 13,0% субъектов в возрасте 85 лет и старше и 8,7% пациентов с 28 отсутствующими зубами диагностирована БА [24]. С другой стороны, результаты японского национального исследования показали, что у пациентов стоматологических кабинетов в возрасте старше 60 лет с диагнозом «пародонтит» и отсутствием зубов распространенность БА варьировала от 3,0% и 3,7% в сравнении с 10,4% в общей популяции сопоставимого возраста [25].

Цель нашего исследования — проведение сравнительного анализа нетравматической потери зубов у лиц разного возраста без признаков когнитивного дефицита и в возрасте 60 лет и старше с признаками деменции и на этом основании — определение возможности использования данных о состоянии зубного ряда в качестве «точки отсчета» для дальнейшего прогнозирования когнитивного снижения.

Материалы и методы

Собственные материалы получены на основе исследования 203 пациентов разного возраста, у которых подсчитывалось количество утерянных зубов в разные возрастные периоды. При этом проводился сравнительный анализ сохранности зубного ряда у лиц в возрасте от 24 до 89 лет без клинических признаков когнитивных нарушений ($n = 110$) и пациентов психogeriatricкого стационара в возрасте 60 лет и старше, страдающих деменцией ($n = 93$). Статистическая обработка полученных результатов производилась методами вариационной статистики с применением программ «Biostatistica» и MS Excel. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использован критерий Стьюдента. Для сравнения выделенных подгрупп пациентов между собой по количественным признакам использовался непараметрический дисперсионный анализ по Крускалу–Уоллису. В случаях выявления статистически значимых различий между группами проводился дополнительный анализ множественных сравнений Z Крускала–Уоллиса для определения того, какие именно группы статистически значимо отличаются от других. Для сравнения групп по качественному признаку использовался критерий χ -квадрат. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Широко известно, что с возрастом происходит нарастающая потеря зубов, в особенности у мужчин.

Но вот полная потеря зубов среди представителей пожилого и старческого возраста, наоборот, достоверно чаще встречается у женщин [26]. И это вполне соотносится с тем, что именно среди женщин указанного возраста значительно чаще наблюдаются случаи выраженной деменции [1]. Учитывая именно эти моменты, мы решили провести сопоставление возраст-ассоциированной потери зубов у представителей разного возраста и пола с таковой у лиц, страдающих отчетливо выраженной деменцией.

На первом этапе было обследовано 110 представителей разного возраста и пола, среди которых 46 мужчин и 64 женщины без клинических признаков когнитивного снижения. В возрасте 24–40 лет — 31 пациент, 41–50 лет — 25, 51–60 лет — 25, после 60 лет — 29. Результаты представлены на рис. 1.

Действительно, в возрасте 51–60 лет и старше 60 лет количество потерянных зубов в значительной степени возрастает ($p < 0,05$) по отношению к более молодому возрасту, особенно среди женщин. При этом существенно возрастает относительное количество потерянных передних зубов — резцов и клыков: до 31% в возрасте 51–60 лет и до 37% в возрасте старше 60 лет. Общий относительный показатель потери зубов в возрасте 51–60 лет составил 43,8% (у мужчин 40,9%, у женщин 46,9%), в возрасте после 60 лет — 55,3% (у мужчин 45,9%, у женщин 58,4%). Известно, что ведущей причиной потери зубов в этом возрасте является патология пародонта, в частности пародонтит с исходом в пародонтоз, часто на фоне прогрессирующего остеопороза, в основном постменопаузального у женщин, сенильного — у мужчин. Указанные варианты патологии пародонта присутствовали у всех наблюдавшихся нами пациентов в возрасте старше 50 лет. Известно также, что остеопонин плазмы крови — важный фактор ремоделирования кости — может выступать еще и в качестве одного из биомаркеров БА и сосудистых когнитивных нарушений, что в очередной раз указывает на патогенетическую

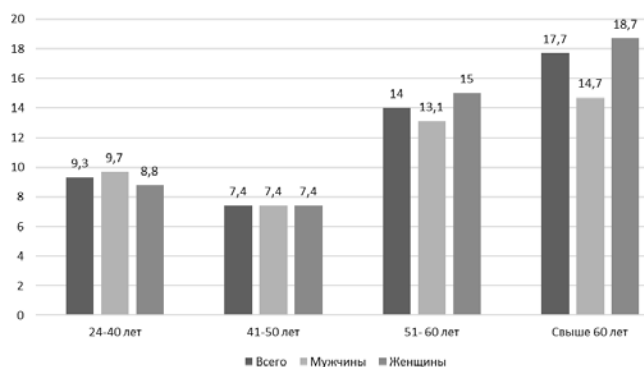


Рис. 1. Среднее количество потерянных зубов у представителей разного возраста и пола
Fig. 1. The average number of lost teeth in people of different ages and genders

связь двух возраст-ассоциированных патологий — остеопороза, в нашем случае челюстных образований, и нейродегенеративных процессов [27–30]. Еще одной из ведущих причин заболеваний пародонта является микробное обсеменение полости рта, в частности присутствие уже упомянутой порфириомонады, наряду с другими видами патогенных микроорганизмов, таких как *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Bacteroides forsythus* и некоторые другие [31]. Но именно у порфириомонады имеется высочайшая способность к генерализации обсеменения организма человека с проникновением в структуры головного мозга, и участие этого микроорганизма в патогенезе БА доказано [33, 34]. С учетом сопоставления названных моментов можно построить гипотезу о возможности использования фактора выраженной нетравматической потери зубов в возрасте после 50 лет в качестве дополнительного прогностического маркера формирования когнитивного дефицита.

Высказанная гипотеза нашла свое подтверждение при проведении второго этапа исследований, а именно при обследовании полости рта у 93 пациентов (24 мужчины, 69 женщин) психогериатрического стационара, страдающих деменцией. Полная потеря зубов отмечалась у 11 (11,8%) из них (3 мужчин и 8 женщин), а среднее количество потерянных зубов достигало 22,6, что отчетливо выше ($p < 0,05$), чем среднее количество потерянных зубов у лиц в возрасте старше 60 лет, но без клинических признаков деменции ($n = 17,7$). Средний относительный показатель потери резцов и клыков достигал 78,1% (436 из 558), что значительно выше аналогичного показателя у пациентов в возрасте старше 60 лет, но без признаков деменции — 37% ($p < 0,05$). При этом абсолютное среднее количество отсутствующих зубов у женщин и мужчин оказалось сопоставимым — соответственно 22,7 и 22,1.

У всех обследованных лиц наиболее выраженная потеря зубов происходила, начиная с 50-летнего возраста, еще до возникновения каких-либо явных клинических признаков когнитивного снижения. Поэтому связать имевшую место потерю зубов с уже формирующейся деменцией и вследствие этого с несоблюдением гигиены полости рта не представлялось возможным. Можно предположить, что у этих пациентов патологические процессы пародонта развивались, в том числе, на основе микробного обсеменения ротовой полости с участием порфириомонады при сопутствующем остеопорозе костей челюстей. Отсюда повышенная вероятность развития нейродегенеративных процессов, в частности БА, о чем свидетельствуют современные литературные данные [27–30, 33].

Полученные нами результаты и представленная гипотеза в значительной степени совпадают с имею-

щимися на сегодняшний день результатами исследований, описанных в научной литературе. Известно, например, что в развитии БА большое значение имеет хроническое воспаление, и при этом среди различных этиологических факторов оральная инфекция может быть одной из причин интенсивного когнитивного снижения [34]. Выявлено, что концентрация воспалительных маркеров в сыворотке крови у лиц с пародонтозом, повышенное количество бактерий *Porphyromonas gingivalis* в ротовой полости этих пациентов коррелируют с присутствием когнитивных нарушений [35, 36]. Выявлено также, что разрушение сенсорных рецепторов, окружающих зубы, связано с дегенерацией отдельных нейронов, и это запускает каскад неспецифических иммунных реакций, что, в свою очередь, ведет к гибели нейронов и дальнейшему дефициту познавательных функций [37]. Обнаружена связь между системным воспалением и пародонтальными патогенами [38], осуществляемая через липополисахариды, образующиеся в результате локальной пародонтальной инфекции и воспаления, что влияет на прохождение регуляторных белков через гематоэнцефалический барьер и впоследствии приводит к воспалению ряда структур головного мозга [39, 40].

Оригинальное кросс-секционное исследование было проведено в Японии [41]. Связи числа присутствующих и отсутствующих зубов с вероятностью развития БА были проанализированы в поперечном разрезе с использованием Национальной базы данных заявлений о страховании здоровья и конкретных медицинских осмотров. Для получения информации использовались данные обращений за стоматологической помощью пациентов в возрасте 60 лет и старше с диагнозом «пародонтит» ($n = 4\ 009\ 345$) или отсутствием зубов ($n = 662\ 182$). Выявлено отчетливое нарастание распространенности БА по мере нарастания количества отсутствующих зубов. И наоборот, степень отсутствия зубов у пациентов с установленным диагнозом БА существенно превышала таковую среди психически здоровых лиц. Модели логистической регрессии с использованием неоспоримого факта лечения БА в качестве переменной результата и поправкой на возраст и пол показали, что отношение шансов (95% доверительные интервалы) для пациентов с 10–19 и 1–9 зубами (контроль: 20–28 зубов) составляло 1,11 (1,10–1,13) и 1,34 (1,32–1,37) соответственно ($p < 0,001$) у пациентов с диагнозом «пародонтит», а отношение шансов для пациентов с отсутствующими 14–27 зубами и 28 отсутствующими зубами (контроль: отсутствующие 1–13 зубов) составляло 1,40 (1,36–1,44) и 1,81 (1,74–1,89) соответственно ($p < 0,001$) у пациентов с диагнозом «отсутствие зубов».

В свою очередь, плохая гигиена полости рта ведет к дисбактериозу ротовой полости, заболеванию

десен с дальнейшим воспалением и патологическим каскадом нейровоспаления, запускающим амилоидогенез, патогенетически облигатный для БА и других вариантов нейродегенераций, сопровождающихся развитием когнитивного дефицита. Заболевание десен возникает в результате инфицирования тканей полости рта, удерживающих зубы на месте. Кровоточивость десен, расшатанные зубы и потеря зубов являются основными последствиями этого патологического процесса. Бактерии и воспалительные молекулы, которые они производят, могут перемещаться от инфекции во рту через кровоток и гематоэнцефалический барьер в мозг. Это один из механизмов, влияющих на каскад событий, приводящих к деменции. И результаты перекрестного исследования 4,7 миллиона человек показали, что пациенты с большим количеством отсутствующих зубов, посещающие стоматолога, с большей вероятностью страдают БА после поправки на пол и возраст [42]. В метаанализе 14 крупных исследований, посвященных связи между потерей зубов и риском когнитивных нарушений с участием 34 074 пациентов, из которых 4 689 имели когнитивные нарушения или деменцию, указано, что пожилые люди с потерей зубов имеют более высокий риск когнитивных нарушений и деменции, причем риск увеличивается с каждым отсутствующим зубом. Исследователи обнаружили, что у участников с большим количеством отсутствующих зубов в среднем на 48% выше риск когнитивных нарушений и на 28% — риск слабоумия. Связь между потерей зубов и снижением когнитивных функций оказалась «дозозависимой»: каждый потерянный зуб был связан с увеличением риска когнитивных нарушений на 1,4% и увеличением риска деменции на 1,1%. У тех участников исследования, у которых отсутствовало 20 и более зубов, риск когнитивных нарушений был на 31% выше, а у потерявших все зубы — на 54% выше при более высоком, на 40%, риске слабоумия [43–45].

Выявленная взаимосвязь «доза-реакция» между количеством отсутствующих зубов и риском снижения когнитивной функции существенно усиливает доказательства связи потери зубов с когнитивными нарушениями и дает основание для гипотезы о том, что потеря зубов может фактически прогнозировать снижение когнитивных функций [42]. При этом использование зубных протезов в незначительной степени коррелирует с общепопуляционным риском развития деменции [43, 45].

Безусловно, такие факторы, как, например, уровень образования, дохода, курение и сахарный диабет, также увеличивают риск как потери зубов, так и БА [35, 46]. Тем не менее люди со значительной потерей зубов имеют более высокий риск развития деменции, нежели люди без потери зубов [47]. С этой точки зрения необходимо поддерживать

гигиену полости рта, а политика здравоохранения должна облегчать доступ к уходу за полостью рта для тех, кому трудно поддерживать гигиену собственными силами. А раннему выявлению патологических процессов, приводящих к деменции, может помочь всесторонняя оценка состояния буккального эпителия, ротовой жидкости в сочетании с проведением нейропсихологических тестирований когнитивных функций у пациентов с обширной потерей зубов [45]. Именно данная категория лиц может, по нашему мнению, послужить некоей «точкой отсчета» в проведении дальнейших целенаправленных прогностических исследований.

Разумеется, для полного подтверждения нашей гипотезы требуется тщательный анализ каталогических данных с подсчетом количества лиц, у которых после значительной потери зубов в возрасте 50–60 и более лет в отдаленной перспективе диагностирована деменция. Но провести такое исследование представляется очень сложным в силу необходимости приглашения на обследование к специалисту-психиатру всех лиц, наблюдавшихся когда-то у стоматолога, но не имевших отношения к психиатрической клинике. Неизбежно возникнут этические проблемы, связанные, в том числе, с широко известными положениями Закона о психиатрической помощи. Тем не менее нельзя полностью исключить возможность проведения такого исследования в перспективе, и весьма интересно было бы его организовать.

Заключение

Таким образом, к настоящему времени выявлен целый ряд факторов, построены теории и высказаны гипотезы, направленные на возможность наиболее ранней диагностики и прогнозирования возраст-ассоциированных когнитивных нарушений. Важное место в этом списке занимают диагностические и прогностические критерии на основе исследования состояния полости рта на присутствие некоторых маркеров, указывающих на высокую вероятность возникновения и прогрессирования нейродегенеративной патологии, сопровождающейся когнитивным дефицитом, в особенности БА. Но практическое использование той или иной методики в отдельности, вероятнее всего, не даст полного представления о наличии предикторов или наиболее ранних, в том числе доклинических признаков дементирующего процесса. Поэтому видится необходимость построения некоего алгоритма проведения диагностического и/или прогностического поиска на основе использования нескольких методов оценки состояния полости рта, например, «от простого к сложному», «от общего к конкретному». Возможные примерные этапы клинико-лабораторных исследований данного алгоритма представляются такими:

Общая оценка состояния полости рта с акцентом на возникшую в возрасте 50 лет и старше выраженную потерю зубов нетравматического генеза.

Исследование ротовой полости на присутствие патологического микробного обсеменения, в частности порфиромонады.

Исследование состояния буккального эпителия с определением состояния ядер буккальной цитогаммы.

Определение уровней содержания белка S100B, A β и тау-белка в ротовой жидкости.

Особенностью предлагаемого алгоритма видится удобный и легко выполнимый скрининг-метод первичного отбора пациентов для дальнейшего исследования на основе определения выраженного дефицита присутствия зубов в возрасте после 50 лет. Разумеется, потеря зубов процесс многофакторный, но с учетом полученных, в том числе литературных

данных, его можно гипотетически представить в качестве определенного предиктора вероятного нейродегенеративного процесса. Так как невозможно провести обследование всех лиц в возрасте старше 50–60 лет с помощью известных методов на присутствии БА или МКС, предлагаемая методика определения дефицита зубов в качестве первичной «точки отсчета» представляется простой и легко выполнимой составляющей скрининг-метода. В перспективе диагностический и прогностический алгоритм может быть модифицирован и дополнен другими методами исследования, например, МРТ, ПЭТ-КТ, использованием нейропсихологических шкал и т. д. Перспективным видится тот факт, что забор всех необходимых для лабораторных исследований материалов может производиться непосредственно в стоматологическом кабинете, что значительно упрощает маршрутизацию конкретного пациента.

Статья подготовлена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на 2021–2023 гг., рег. № 121030900298-9, тема: «Индивидуализация подбора комплексной геропрофилактической терапии».

Литература/References

1. Мякотных В. С., Мещанинов В. Н., Боровкова Т. А., Сиденкова А. П. Теория и практика современной геронтологии. Екатеринбург: ООО «ИИЦ «Знак качества». 2022:280. [V. S. Myakotnykh, V. N. Meshchaninov, T. A. Borovkova, A. P. Sidenkova. Theory and practice of modern gerontology. Yekaterinburg: LLC "IIC "Quality mark". 2022:280. (In Russ.)]. <https://www.twirpx.com/file/3712018/>
2. Cao Q., Tan C.-C., Xu W., Hu H., Cao X., Dong Q., Tan L., Yu J.-T. The prevalence of dementia: A systematic review and meta-analysis // *J. Alzheimer's Disease*. – 2020;73(3):1157–1166. <http://doi.org/10.3233/JAD-191092>
3. Reinhardt M. M., Cohen C. I. Late-life psychosis: Diagnosis and treatment // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2015;17(2):1–13. <http://doi.org/10.1007/s11920-014-0542-0>
4. Базарный В. В., Сиденкова А. П., Резайкин А. В., Мякотных В. С., Боровкова Т. А., Селькина Е. О., Полушина Л. Г., Максимова А. Ю., Ванькова Е. А. Возможность использования результатов исследования ротовой жидкости и буккального эпителия в диагностике болезни Альцгеймера. Успехи геронтол. 2021;34(4):550–557. [V. V. Bazarny, A. P. Sidenkova, A. V. Rezaykin, V. S. Myakotnykh, T. A. Borovkova, E. O. Selkina, L. G. Polushina, A. Yu. Maksimova, E. A. Vankova. The possibility of using the results of the study of oral fluid and buccal epithelium in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Adv. Gerontol.* 2021;34(4):550–557. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.34922/AE.2021.34.4.007>
5. Зуев В. А., Дятлова А. С., Линькова Н. С., Кветная Т. В. Экспрессия ab42, t-протеина, p16, p53 в буккальном эпителии: перспективы диагностики болезни Альцгеймера и темпа старения организма. Биол. эксперим. биол. 2018;11:627–631. [V. A. Zuev, A. S. Dyatlova, N. S. Linkova, T. V. Kvetnaya. Expression of ab42, t-protein, p16, p53 in buccal epithelium: prospects for the diagnosis of Alzheimer's disease and the rate of aging of the body. *Byul. exper. biol.* 2018;11:627–631. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36380508>
6. Lee M., Guo J.-P., Kennedy K., McGeer E. G., McGeer P. L. A Method for Diagnosing Alzheimer's Disease Based on Salivary Amyloid- β Protein 42 Levels // *J. Alzheimer's Dis.* – 2017;55(3):1175–1182. <https://doi.org/10.3233/JAD-160748>
7. Yilmaz A., Geddes T., Han B., Bahado-Singh R. O., Wilson G. D., Imam K., Maddens M., Graham S. F. Diagnostic Biomarkers of Alzheimer's Disease as Identified in Saliva using 1H NMR-Based Metabolomics // *J. Alzheimer's Dis.* – 2017;58(2):355–359. <https://doi.org/10.3233/JAD-161226>
8. Пальцев М. А., Кветной И. М., Полякова В. О., Литвякова О. М., Севастьянова Н. Н., Дурнова А. О., Толибова Г. Х. Сигнальные молекулы в буккальном эпителии: оптимизация диагностики социально значимых заболеваний. Молекулярная медицина. 2012;4:18–23. [M. A. Palcev, I. M. Kvetnoy, V. O. Polyakova, O. M. Litvyakova, N. N. Sevastyanova, A. O. Durnova, G. H. Tolibova. Signaling molecules in buccal epithelium: optimization of diagnostics of socially significant diseases. *Molecular Medicine.* 2012;4:18–23. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/signalnye-molekuly-v-bukkalnom-epiteli-i-optimizatsiya-dagnostiki-sotsialno-znachimyh-zabolevaniy>
9. Hattori H., Matsumoto M., Iwai K., Tsuchiya H., Miyauchi E., Takasaki M., Kamino K., Munehira J., Kimura Y., Kawanishi K., Hoshino T., Murai H., Ogata H., Maruyama H., Yoshida H. The tau protein of oral epithelium increases in Alzheimer's disease // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2002;57(1):64–70. <http://doi.org/10.1093/geron/57.1.m64>
10. François M., Leifert W., Martins R., Thomas P., Fenech M. Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Peripheral Tissues; Focus on Buccal Cells // *Curr. Alzheimer Res.* – 2014;11(6):519–531. <http://doi.org/10.2174/1567205011666140618103827>
11. Michetti F., D'Ambrosi N., Toesca A., Puglisi M. A., Serrano A., Marchese E., Corvino V., Geloso M. C. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury // *J. Neurochem.* – 2018;148(2):168–187. <https://doi.org/10.1111/jnc.14574>
12. Калашникова С. А., Полякова Л. В. Использование бактериального липополисахарида для моделирования патологических процессов в медико-биологических исследованиях (обзор литературы). Вестн. новых мед. технологий. 2017;24(2):209–219. [S. A. Kalashnikova, L. V. Polyakova. The use of bacterial lipopolysaccharide for modeling pathological processes in biomedical research (literature review). *Herald new medical technologies.* 2017;24(2):209–219. (In Russ.)]. http://doi.org/10.12737/article_5947d50a4dd68.91843258
13. Wingrove J. A., DiScipio R. G., Chen Z., Potempa J., Travis J., Hugli T. E. Activation of Complement Components C3 and C5 by a Cysteine Proteinase (Gingipain-1) from *Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis* // *J. Biol. Chem.* – 1992;267(26):18902–18907. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)37046-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)37046-2)
14. Семенцова Е. А., Мандра Ю. В., Базарный В. В., Полушина Л. Г., Светлакова Е. Н. Маркеры возрастных изменений, определяемые в тканях полости рта (обзор литературы). Успехи геронтол. 2021;34(2):217–225. [E. A. Sementsova, Yu. V. Mandra, V. V. Bazarny, L. G. Polushina, E. N. Svetlakova. Markers of age-related changes determined in the tissues of the oral cavity (literature review). *Adv. gerontol.* 2021;34(2):217–225. (In Russ.)]. <http://doi.org/10.34922/AE.2021.34.2.005>
15. François M., Leifert W., Hecker J., Faunt J., Martins R., Thomas P., Fenech M. Altered cytological parameters in buccal cells from individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Cytometry A*. – 2014;85(8):698–708. <http://doi.org/10.1002/cyto.a.22453>
16. Syrjälä A. M., Ylösto R., Ruoppi P., Komulainen K., Hartikainen S., Sulkava R., Knuutila M. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older // *Gerodontology*. – 2012;29(1):36–42. <http://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2010.00396.x>
17. Kim J. M., Stewart R., Prince M., Kim S. W., Yang S. J., Shin I. S., Yoon J. S. Dental health, nutritional status and recent-onset dementia in a Korean community population // *Int. J. Geriatr Psychiatry*. – 2007;22(9):850–855. <http://doi.org/10.1002/gps.1750>
18. Stewart R., Hirani V. Dental health and cognitive impairment in an English national survey population // *J. Am. Geriatr Soc.* – 2007;55(9):1410–1414. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01298.x>
19. Sabbah W., Watt R. G., Sheiham A., Tsakos G. The role of cognitive ability in socio-economic inequalities in oral health // *J. Dent Res.* – 2009;88(4):351–5. <http://doi.org/10.1177/0022034509334155>

20. Zenthöfer A., Schröder J., Cabrera T., Rammelsberg P., Hassel A. J. Comparison of oral health among older people with and without dementia // *Community Dent Health.* – 2014;31 (1):27-31. PMID: 24741890
21. Li J., Xu H., Pan W., Wu B. Association between tooth loss and cognitive decline: A 13-year longitudinal study of Chinese older adults // *PLoS One.* – 2017;12 (2):e0171404. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0171404>
22. Tsakos G., Watt R. G., Rouxel P. L., de Oliveira C., Demakakos P. Tooth loss associated with physical and cognitive decline in older adults // *J. Am. Geriatr Soc.* – 2015;63 (1):91-99. <http://doi.org/10.1111/jgs.13190>
23. Henriksen B. M., Engedal K., Axéll T. Cognitive impairment is associated with poor oral health in individuals in long-term care // *Oral Health Prev. Dent.* – 2005;3 (4):203-207. PMID: 16475448
24. Olsen I., Singhrao S. K. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? // *J. Oral Microbiol.* – 2015;7:29143. <http://doi.org/10.3402/jom.v7.29143>
25. Montgomery W., Ueda K., Jorgensen M., Stathis S., Cheng Y., Nakamura T. Epidemiology, associated burden, and current clinical practice for the diagnosis and management of Alzheimer's disease in Japan // *Clinicoecon Outcomes Res.* – 2017;10:13-28. <http://doi.org/10.2147/CEOR.S146788>
26. Иорданшвили А. К., Володин А. И., Музыкин М. И., Лапина Н. В., Самсонов В. В. Возрастные и гендерные особенности потери зубов у населения Краснодарского края. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;24 (5):31-36. [A. K. Iordanishvili, A. I. Volodin, M. I. Muzikin, N. V. Lapina, V. V. Samsonov. Age and gender features of tooth loss in the population of the Krasnodar Territory. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;24 (5):31-36. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/vozzrastnyie-i-gendernyye-osobennosti-poteri-zubov-u-naseleniya-krasnodarskogo-kрая>
27. Chai Y. L., Chong J. R., Raquib A. R., Xu X., Hilal S., Venkatasubramanian N., Tan B., Kumar A., Sethi G., Chen C. P., Lai M. Plasma osteopontin as a biomarker of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment // *Sci. rep.* – 2021;11 (1):1-11. <http://doi.org/10.1038/s41598-021-83601-6>
28. Comi C., Carecchio M., Chiochetti A., Nicola S., Galimberti D., Fenoglio C., Cappellano G., Monaco F., Scarpini E., Dianzani U. Osteopontin is increased in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and its levels correlate with cognitive decline // *J. Alzheimer's Disease.* – 2010;19 (4):1143-1148. <http://doi.org/10.3233/JAD-2010-1309>
29. Rentsendorj A., Sheyn J., Fuchs D.-T. et al. A novel role for osteopontin in macrophage-mediated amyloid- β clearance in Alzheimer's models // *Brain, behavior, immun.* – 2018;67:163-180. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.08.019>
30. Sun Y., Yin X. S., Guo H., Han R. K., He R. D., Chi L. J. Elevated osteopontin levels in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Mediators Inflamm.* – 2013;2013 (Art. ID 615745):1-9. <https://doi.org/10.1155/2013/615745>
31. Зеленова Е. Г., Заславская М. И., Салина Е. В., Рассанов С. П. Микрофлора полости рта: норма и патология. Учебное пособие. Н. Новгород: НГМА. 2004:158. [E. G. Zelenova, M. I. Zaslavskaya, E. V. Salina, S. P. Rassanov. Oral microflora: norm and pathology. Textbook. N. Novgorod: Publishing House of NGMA. 2004:158. (In Russ.)]. https://microspbgmu.ru/microspbgmu/Dopolnitelnaa_literatura_files/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%B0%20%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BD%D1%80%D1%82%D0%BE%D0%20%D0%BD%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F.pdf
32. Dominy S. S., Lynch C., Ermini F., Benedyk M., Marczyk A., Konradi A., Nguyen M., Haditsch U., Raha D., Griffin C., Holsinger L., Arastu-Kapur S., Kaba S., Lee A., Ryder M., Potempa B., Mydel P., Hellvard A., Adamowicz K., Hasturk H., Walker G., Reynolds E., Faull R., Curtis M., Dragunov M., Potempa J. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors // *Sci. Adv.* – 2019;5 (1):1-21. <http://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
33. Wingrove J. A., DiScipio R. G., Chen Z., Potempa J., Travis J., Hugli T. E. Activation of Complement Components C3 and C5 by a Cysteine Proteinase (Gingipain-1) from Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis // *J. Biol. Chem.* – 1992;267 (26):18902-18907. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)37046-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)37046-2)
34. Gurav A. N. Alzheimer's disease and periodontitis - an elusive link. *Rev // Assoc. Med. Bras.* – 2014;60 (2):173-180. <http://doi.org/10.1590/1806-9282.60.02.015>
35. Naorungroj S., Schoenbach V. J., Beck J., Mosley T. H., Gottesman R. F., Alonso A., Heiss G., Slade G. D. Cross-sectional associations of oral health measures with cognitive function in late middle-aged adults: a community-based study // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2013;144 (12):1362-1371. <http://doi.org/10.14219/jada.archive.2013.0072>
36. Slade G. D., Ghezzi E. M., Heiss G., Beck J. D., Riche E., Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study // *Arch. Intern. Med.* – 2003;163 (10):1172-1179. <http://doi.org/10.1001/archinte.163.10.1172>
37. Fomer L., Larsen T., Kilian M., Holmstrup P. Incidence of bacteraemia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation // *J Clin Periodontol.* – 2006;33 (6):401-407. <http://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x>
38. Grammas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease // *J. Neuroinflammation.* – 2011;8:26-43. <http://doi.org/10.1186/1742-2094-8-26>
39. Grabe H. J., Schwahn C., Völzke H., Spitzer C., Freyberger H. J., John U., Mundi T., Biffar R., Kocher T. Tooth loss and cognitive impairment // *J. Clin Periodontol.* – 2009;36 (7):550-557. <http://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01426.x>
40. Liu L., Chan C. The role of inflammasome in Alzheimer's disease // *Ageing Res Rev.* – 2014;15:6-15. <http://doi.org/10.1016/j.arr.2013.12.007>
41. Stathis S., Cheng Y., Nakamura T. Epidemiology, associated burden, and current clinical practice for the diagnosis and management of Alzheimer's disease in Japan // *Clinicoecon Outcomes Res.* – 2017;10:13-28. <http://doi.org/10.2147/CEOR.S146788>
42. Tsuneishi M., Yamamoto T., Yamaguchi T., Kodama T., Sato T. Association between number of teeth and Alzheimer's disease using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan // *PLoS ONE.* – 2021;16 (4):e0251056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251056>
43. Okamoto N., Morikawa M., Okamoto K., Habu N., Iwamoto J., Tomioka K., Saeki K., Yanagi M., Amano N., Kurumatani N. Relationship of tooth loss to mild memory impairment and cognitive impairment: findings from the Fujiwara-kyo study. *Behav // Brain Funct.* – 2010;6 (77):2-8. <http://doi.org/10.1186/1744-9081-6-77>
44. Ranjan, R., Rout, M., Mishra, M., Kore, S. A. Tooth loss and dementia: An oro-neural connection. A cross-sectional study // *J. Indian Society of Periodontology.* – 2019;23 (2):158-162. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_430_18
45. Yoo J. J., Yoon J. H., Kang M. J., Kim M., Oh N. The effect of missing teeth on dementia in older people: a nationwide population-based cohort study in South Korea // *BMC Oral Health.* – 2019;19 (61):2-10. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0750-4>
46. Naorungroj S., Schoenbach V. J., Wruck L., Mosley T. H., Gottesman R. F., Alonso A., Heiss G., Beck J., Slade G. D. Tooth loss, periodontal disease, and cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Community Dent // Oral Epidemiol.* – 2015;43 (1):47-57. <http://doi.org/10.1111/cdoe.12128>
47. Qi X., Zhu Z., Plassman B. L., Wu B. Dose-response meta-analysis on tooth loss with the risk of cognitive impairment and dementia // *Journal of the American Medical Directors Association.* – 2021;22 (10):2039-2045. <http://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.05.009>