

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-3-160-169

УДК 616.31:616.314

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ЗУБОВ И ПАРОДОНТА ПО КЛИНИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРАМ И ЛАБОРАТОРНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА В СМЕШАННОЙ СЛЮНЕ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ГИПОФОСФАТИЗИЕЙ

Алексеева И. А.<sup>1</sup>, Кисельникова Л. П.<sup>1</sup>, Адмакин О. И.<sup>1</sup>, Данилова И. Г.<sup>2</sup>,  
Гетте И. Ф.<sup>2</sup>, Соколова К. В.<sup>2</sup>, Белая Ж. Е.<sup>3</sup>, Калинченко Н. Ю.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российский университет медицины, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> НМИЦ эндокринологии им. Академика И.И. Дедова, Москва, Россия

### Аннотация

**Актуальность.** Оценка маркеров минерального обмена в смешанной слюне может быть неинвазивным методом диагностики возможных нарушений и разработки стратегии профилактики и лечения стоматологических заболеваний у детей с гипофосфатазией (ГФФ).

**Цель** — определить содержание витамина D, остеокальцина (ОСТК), остеопротегерина (ОПТ), костного изофермента щелочной фосфатазы (КИЩФ) и паратиреоидного гормона (ПТГ) в смешанной слюне, изучить их взаимосвязи с некоторыми клиническими параметрами стоматологического статуса у детей с ГФФ.

**Материалы и методы.** Обследованы 20 детей с ГФФ, 6–17 лет и 20 здоровых детей того же возраста. Интенсивность кариеса и структурно-функциональная кариесрезистентность эмали постоянных зубов оценивались по индексу КПУ и (ТЭР-тесту), соответственно; состояния тканей пародонта определялось по индексу РМА. Содержание вит. D, ОСТК, ОПТ, КИЩФ определялось методом иммуноферментного анализа (ИФА).

**Результаты.** Клиническая оценка основных стоматологических показателей у детей с ГФФ и здоровых детей показала недостаточный уровень гигиены рта, сопряженный с ростом кариозного поражения постоянных зубов и наличие гингивита средней тяжести. На лабораторном этапе исследования у детей с ГФФ в смешанной слюне статистически значимым различием оказался сниженный (в 2 раза) уровень секреции КИЩФ. Установлено, что сниженные уровни концентрации вит. D и минутной секреции ОПТ в смешанной слюне у детей с ГФФ сопряжены с развитием кариозного поражения постоянных зубов и воспалением в мягких тканях.

**Выходы.** Выявленные изменения биохимических параметров (КИЩФ, вит. D, ОПТ, ОСТК) в смешанной слюне позволяет рекомендовать их в качестве маркеров выявления риска нарушений формирования и минерализации тканей зубов и пародонта у детей с гипофосфатазией.

**Ключевые слова:** дети с гипофосфатазией, маркеры минерального обмена, смешанная слюна

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) 855-37-61  
[alexeeva.penza@yandex.ru](mailto: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) 528-85-93  
[lpkiselnikova@mail.ru](mailto:lpkiselnikova@mail.ru)

**Олег Иванович АДМАКИН** ORCID ID 0000-0002-5626-2961

д.м.н., профессор, заместитель директора по учебной работе НОИ Стоматологии имени А. И. Евдокимова,  
Российский университет медицины, г. Москва, Россия  
+7 (903) 720-86-31  
[admakin1966@mail.ru](mailto:admakin1966@mail.ru)

**Ирина Георгиевна ДАНИЛОВА** ORCID ID 0000-0001-6841-1197

д.б.н., заведующая лабораторией морфологии и биохимии, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения  
Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия  
+7 (912) 243-44-42  
[ig-danilova@yandex.ru](mailto:ig-danilova@yandex.ru)

**Ирина Федоровна ГЕТТЕ** ORCID ID 0000-0003-3012-850X

к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории морфологии и биохимии, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения  
Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия  
+7 (909) 019-53-22  
[i.goette@yandex.ru](mailto:i.goette@yandex.ru)

**Ксения Викторовна СОКОЛОВА** ORCID ID 0000-0002-7024-4110

к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории морфологии и биохимии, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения  
Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия  
+7 (906) 800-72-58  
[xenia.socolova@gmail.com](mailto:xenia.socolova@gmail.com)

**Жанна Евгеньевна БЕЛАЯ** ORCID ID 0000-0002-6674-6441

д.м.н., профессор, заведующая отделением остеопороза и остеопатии, НМИЦ эндокринологии им. Академика И.И. Дедова, г. Москва, Россия  
+7 (916) 127-39-87  
[jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com)

**Наталья Юрьевна КАЛИНЧЕНКО** ORCID ID 0000-0002-2000-7694

к.м.н., доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии ИВиДПО «НМИЦ эндокринологии им. Академика И. И. Дедова»  
Минздрава России, г. Москва, Россия  
+7 (916) 974-67-28  
[kalinat@rambler.ru](mailto:kalinat@rambler.ru)

**Адрес для переписки: Ирина Александровна АЛЕКСЕЕВА**

127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 9а, стр. 1 Российский университет медицины (кафедра детской стоматологии)  
+7 (968) 855-37-61  
[alexeeva.penza@yandex.ru](mailto:alexeeva.penza@yandex.ru)

Образец цитирования:

Алексеева И. А., Кисельникова Л. П., Адмакин О. И., Данилова И. Г., Гетте И. Ф., Соколова К. В., Белая Ж. Е., Калинченко Н. Ю.  
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ТКАНЕЙ ЗУБОВ И ПАРОДОНТА ПО КЛИНИЧЕСКИМ ПАРАМЕТРАМ И ЛАБОРАТОРНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО  
ОБМЕНА В СМЕШАННОЙ СЛЮНЕ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ГИПОФОСФАТИЗЕЙ. Проблемы стоматологии. 2025; 3: 160-169.

© Алексеева И. А. и др., 2025

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-3-160-169

DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-3-160-169

## ASSESSMENT OF DENTAL AND PERIODONTAL TISSUES BASED ON CLINICAL PARAMETERS AND LABORATORY INDICATORS OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM IN MIXED SALIVA IN CHILDREN WITH HYPOPHOSPHATASIA

Alekseeva I.A.<sup>1</sup>, Kiselnikova L.P.<sup>1</sup>, Admakin O.I.<sup>1</sup>, Danilova I.G.<sup>2</sup>, Gette I.F.<sup>2</sup>, Sokolova K.V.<sup>2</sup>,  
Belya Zh.E.<sup>3</sup>, Kalinchenko N.Yu.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Endocrinology named after Academician I.I. Dedov, Moscow, Russia

### Abstract

**Relevance.** Evaluation of mineral metabolism markers in mixed saliva may be a non-invasive method for diagnosing potential disorders and developing strategies for the prevention and treatment of dental diseases in children with hypophosphatasia (HPP).

**Objective:** To determine the content of vitamin D, osteocalcin (OCC), osteoprotegerin (OPT), bone-specific alkaline phosphatase (BSAP), and parathyroid hormone (PTH) in mixed saliva and to study their relationships with some clinical parameters of dental status in children with HPP.

**Materials and Methods.** Twenty children with HPP, aged 6–17 years, and 20 healthy children of the same age were examined. Caries intensity and structural and functional caries resistance of enamel in permanent teeth were assessed using the KPU index and the TER test, respectively; periodontal tissue condition was determined using the PMA index. The content of vitamin D, TBPC, OPT, and IAP were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results.** Clinical evaluation of key dental parameters in children with HPP and healthy children revealed insufficient oral hygiene associated with an increase in caries in permanent teeth and the presence of moderate gingivitis. In the laboratory phase of the study, a statistically significant difference (2-fold) in the mixed saliva of children with HPP was found in a two-fold decrease in IAP secretion. Reduced levels of vitamin D concentration and OPT minute secretion in mixed saliva in children with HPP are associated with the development of caries in permanent teeth and soft tissue inflammation.

**Conclusions.** The identified changes in biochemical parameters (IBP, vitamin D, OPT, and OPT) in mixed saliva allow us to recommend them as markers for identifying the risk of impaired formation and mineralization of dental and periodontal tissues in children with hypophosphatasia.

**Keywords:** *children with hypophosphatasia, mineral metabolism markers, mixed saliva, interaction, assessment of key dental indicators*

The authors declare no conflict of interest

---

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

*PhD in Medical Sciences, Assistant at the Department of Pediatric Dentistry, Russian University of Medicine, Moscow, Russia  
+7 (968) 855-37-61  
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) 528-85-93  
lpkiselnikova@mail.ru*

**Oleg I. ADMAKIN** ORCID ID 0000-0002-5626-2961

*Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Academic Affairs, A.I. Evdokimov Scientific Research Institute of Dentistry, Russian University of Medicine, Moscow, Russia  
+7 (903) 720-86-31  
admakin1966@mail.ru*

**Irina G. DANILOVA** ORCID ID 0000-0001-6841-1197

*Grand PhD in Biological Sciences, Head of the Laboratory of Morphology and Biochemistry, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia  
+7 (912) 243-44-42  
ig-danilova@yandex.ru*

**Irina F. GETTE** ORCID ID 0000-0003-3012-850X

*PhD in Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Morphology and Biochemistry, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia  
+7 (909) 019-53-22  
i.goette@yandex.ru*

**Ksenia V. SOKOLOVA** ORCID ID 0000-0002-7024-4110

*PhD in Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Morphology and Biochemistry, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia  
+7 (906) 800-72-58  
xenia.sokolova@gmail.com*

**Zhanna E. BELAYA** ORCID ID 0000-0002-6674-6441

*Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Head of the Osteoporosis and Osteopathy Department, National Medical Research Center of Endocrinology named after Academician I.I. Dedov, Moscow, Russia  
+7 (916) 127-39-87  
jannabelaya@gmail.com*

**Natalia Yu. KALINCHENKO** ORCID ID 0000-0002-2000-7694

*PhD in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology, National Medical Research Center of Endocrinology named after Academician I.I. Dedov, Moscow, Russia  
+7 (916) 974-67-28  
kalinnat@rambler.ru*

**Address for correspondence:** Irina A. ALEXEEVA

*9a, Vuchetich St., Bldg. 1, Moscow, 127206, Russia (Russian University of Medicine, Department of Pediatric Dentistry)  
+7 (968) 855-37-61  
alexeeva.penza@yandex.ru*

---

**For citation:**

*Alekseeva I.A., Kiselnikova L.P., Admakin O.I., Danilova I.G., Gette I.F., Sokolova K.V., Belya Zh.E., Kalinchenko N.Yu.  
ASSESSMENT OF DENTAL AND PERIODONTAL TISSUES BASED ON CLINICAL PARAMETERS AND LABORATORY INDICATORS OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM IN MIXED SALIVA IN CHILDREN WITH HYPOPHOSPHATASIA. Actual problems in dentistry. 2025; 3: 160-169. (In Russ.)*

*© Alekseeva I.A. et al., 2025*

*DOI: 10.18481/2077-7566-2025-21-3-160-169*

Гипофосфатазия (ГФФ) — группа наследственных заболеваний, характеризующихся дефицитом фермента тканеспецифической щелочной фосфатазы из-за мутаций в гене ALPL [1]. В настоящее время описано более 260 мутаций и 16 полиморфизмов гена TNSALP, ассоциированных с ГФФ. Низкая активность костного изофермента щелочной фосфатазы (bone alkaline phosphatase, BALP) приводит к повышению уровня внеклеточной концентрации трех фосфорилированных субстратов: неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата (активной формы витамина В6), фосфоэтаноламина. Избыточная концентрация неорганического пирофосфата подавляет минерализацию скелета, вызывая ракит или остеомаляцию, несмотря на нормальный или повышенный уровень циркулирующего кальция и неорганического фосфата. Дефицит тканевых изоферментов щелочной фосфатазы, кроме нарушения минерализации костной ткани, может проявляться нарушениями дыхания, мышечной слабостью, кальцификацией связок и суставов, переломами костей [1–3].

Помимо прогрессирующего дефицита минерализации костной ткани исследователи отмечают, что практически все клинические фенотипы ГФФ сопровождаются поражениями зубочелюстной системы [2, 3]. Ключевым стоматологическим проявлением считается преждевременное выпадение временных зубов без факта травмы, которое связывают с нарушением цементогенеза. Наряду с гипоплазией и аплазией цемента встречается гипоминерализация и гипоплазия эмали, гипоминерализация и истончение дентина, гиперплазия пульпы, генерализованная пародонтопатия [2, 3].

Костный изофермент щелочной фосфатазы (КИЩФ) является органоспецифическим ферментом остеобластов и маркером остеобластов. Фермент КИЩФ катализирует отщепление неорганического фосфата от органических субстратов, создавая запас фосфатов для формирования гидроксиапатита. Расщепление пирофосфата щелочной фосфатазой является сигналом начала минерализации [2]. Активность КИЩФ в крови увеличивается при активном росте костной ткани у детей и подростков, ремоделировании костной ткани после переломов [4, 5]. Часть КИЩФ может выделяться в смешанную слюну из внеклеточной жидкости и крови [5].

Согласно ранее проведенным исследованиям, при оценке состояния фосфорно-кальциевого обмена у здоровых пациентов детского возраста, имеющих кариозное поражение зубов, нами выявлен недостаточный уровень минерализации твердых тканей зубов и развитие кариеса различной степени активности. Данные изменения были определены путем оценки содержания метаболитов (витамина D, остеокальцина (ОСТК), костного изофермента щелочной фосфатазы (КИЩФ), паратиреоидного гормона (ПТГ) в смешанной слюне. Установлено, что подростки имели сниженный уровень обеспеченности витамином D, сниженную активность КИЩФ, сниженнный уровень ОСТК и повышенный уровень ПТГ. Изученные показатели существенно отличались в зависимости от активности кариозного процесса [4].

Вместе с тем, в литературе встречаются данные, что при таких заболеваниях, как, гиперпаратиреоз, гипертриреоз, болезнь Педжета характерно ускорение процессов ремоделирования костей и наблюдается повышенный уровень остеокальцина [5].

Остеокальцин — пептид, содержащий 49 аминокислотных остатков, включая три остатка  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты. Остеокальцин синтезируется зрелыми остеобластами, одонтобластами и фибробластами при участии витамина K и локализуется во внеклеточном матриксе кости, дентина и эмали зубов. Остеокальцин, связывая ионы кальция посредством остатков карбоксиглутаминовой кислоты, участвует в минерализации костной ткани, дентина и цемента. Часть синтезируемого остеокальцина попадает в кровоток и смешанную слюну и может служить индикатором метаболизма костной ткани [5, 11]. Содержание остеокальцина в крови может изменяться в зависимости от действия различных факторов, таких как гормональный баланс (кальцитонин, ПТГ), кальцитриол и состояния почек. Уровень остеокальцина в крови отражает как интенсивность процессов формирования, так и резорбции костной ткани, поскольку при повышении активности остеокластов остеокальцин высвобождается из минерализованной ткани.

Процесс ремоделирования заключается в резорбции точечных участков кости и заполнении возникающих дефектов новообразованной костью. Оба процесса взаимосвязаны и являются результатом взаимодействия остеокластов, остеоцитов, остеобластов и одонтобластов [5, 11–14].

В опубликованных исследованиях отражены достижения активно развивающегося в последние десятилетия научного направления — остеоиммунологии, показывающей вовлеченность костной системы в процессы гемопоэза и отражающей сложные взаимодействия костной и иммунной систем. Ранее исследователями изучались взаимные влияния костной и иммунной систем через сигнальные пути и цитокины при ревматоидном артите, остеопорозе, анкилозирующем спондилите [6–10]. По данным авторов, активации остеокластов была вызвана иммунной системой и связана с регуляцией костного метаболизма большим числом иммуномодулирующих факторов [6–12].

По данным Crotti T. И соавт., открытие цитокиновой системы/лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа-би (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B (RANKL)/активатор рецептора ядерного фактора каппа-би — Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B — (RANK)/остеопротегерин, уточняет понимание процессов ремоделирования кости и регуляции костной резорбции [6–10].

Остеопротегерин (ОПТ) — секреторный гликопротеин, является членом семейства фактора некроза опухоли TNF (tumor necrosis factor) и признанным ингибитором остеокластогенеза. ОПТ синтезируется различными тканями органов сердечно-сосудистой системы (сердце, артерии, вены), легкими, печенью, почками,

кишечником и костной тканью, а также кроветворной и иммунной системой. Рецепторы к ОПТ расположены на остеобластах, лимфоцитах и преостеокластах. В тканях ротовой полости ОПГ синтезируют фибробластные клетки волокон периодонта, десны, пульпы зуба, а также клетки эпителия слизистой оболочки [6–12]. Остеопротегерин конкурирует с рецепторами остеокластов RANK за связывание лиганда RANKL, препятствуя избыточному образованию и активности остеокластов. В нормальных физиологических условиях ОПТ и лиганды RANKL находятся в равновесии, и костная резорбция и костеобразование также уравновешены. При недостаточном количестве ОПТ усиливается резорбция костной ткани и твердых тканей зубов [6–12]. Показано, что у стоматологических пациентов с дезинтеграцией имплантатов в костной ткани снижено количество остеопротегерина в сыворотке крови и увеличена экспрессия RANKL [13].

Вместе с тем по данным Морозовой Н. С. и соавторов, исследование остеопротегерина в слюне имеет особую ценность в оценке результатов лечения пародонта и прогнозе костных изменений зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать определение содержания остеопротегерина в слюне для выявления начальных этапов развития воспалительных изменений пародонта и остеодистрофии [12].

Паратиреоидный гормон (ПТГ) — это пептидный гормон, синтезируемый паращитовидными железами, регулирующий обмен кальция и фосфатов в организме. В костной ткани паратиреоидный гормон стимулирует функциональную активность остеокластов, которая приводит к резорбции как органического матрикса, так и неорганических структур кости с высвобождением кальция и фосфатов и выходом их в экстрацеллюлярное пространство и кровь. При участии внутриклеточных посредников паратиреоидного гормона — кальция и кальмодулина активируются ферменты, которые осуществляют резорбцию костной ткани. В почках паратиреоидный гормон увеличивает реабсорбцию  $\text{Ca}^{2+}$  в дистальных отделах канальцев и подавляет реабсорбцию фосфатов, что может сопровождаться фосфатурией и гипофосфатемией при избыточной продукции гормона. В кишечнике ПТГ усиливает всасывание кальция в кровь через апикальные мембранны энтероцитов вероятно через активацию кальцитриола. Таким образом, ПТГ повышает уровень кальция в крови, стимулируя резорбцию костной ткани, почечную реабсорбцию кальция и образование кальцитриола [4, 5].

Кариозное поражение зубов может сопровождаться повышенным уровнем ПТГ в смешанной слюне в связи с недостатком кальция и витамина D и с необходимостью мобилизации кальция и фосфора из костной ткани для поддержания нормального уровня этих элементов в крови и слюне. Усиленная секреция ПТГ может способствовать резорбции эмали, дентина и цемента, что, в свою очередь, ускоряет развитие кариеса. Анализ паратиреоидного гормона в слюне может быть полезен для

оценки состояния твердых тканей зубов и костной ткани [4, 5]. Установлено, что уровень ПТГ в смешанной слюне повышается при гипоплазии эмали [14].

С учетом того, что определение маркеров минерализации твердых тканей зубов и пародонта в смешанной слюне представляет собой неинвазивный метод анализа, который может заменить определение тех же показателей в плазме крови мы предположили, что определение метаболитов витамина D, остеокальцина, остеопротегерина, костной щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона в смешанной слюне детей с ГФФ возможно откроет перспективы оценки состояния минерального гомеостаза и процессов минерализации в полости рта для диагностики возможных нарушений и разработки стратегии профилактики и лечения стоматологических заболеваний у пациентов детского возраста с гипофосфатазией.

**Цель исследования** — определить содержание витамина D, остеокальцина, остеопротегерина, костного изофермента щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона в смешанной слюне и изучить их взаимосвязи с некоторыми клиническими параметрами стоматологического статуса у детей с гипофосфатазией.

#### Материалы и методы

Проведенное исследование включало клинический и лабораторный этапы.

Клинический этап исследования был проведен в отделении детской стоматологии «ЦС и ЧЛХ» НОИ Стоматологии им. А. И. Евдокимова ФГБОУ ВО «Российского университета медицины».

Основную группу исследования составили дети с ГФФ (20) 6–17 лет, средний возраст ( $12,07 \pm 1,2$  лет), с генетически подтвержденным диагнозом, направленные из НИКИ педиатрии и детской хирургии им. Академика Ю. Е. Вельтищева и «НМИЦ эндокринологии им. Академика И. И. Дедова» Минздрава России.

Также была сформирована группа сравнения, которую составили 20 детей того же возраста здоровых детей (1 и 2 группа здоровья), обратившихся в отделение детской стоматологии и нуждающихся в стоматологическом лечении.

Исследование одобрено решением этического комитета при Российском университете медицины (Выписка из протокола № 02–24 Межвузовского Комитета по этике от 15.02.24).

Клиническое обследование в группах включало:

- определение интенсивность кариеса постоянных зубов по индексу КПУ;
- оценку состояние гигиены рта по индексу OHI-S (Грин-Вермиллион);
- оценку структурно-функциональной кариесрезистентности эмали постоянных зубов обследованных детей по тесту эмалевой резистентности (ТЭР-тест, Окушко В.П, 1984);
- оценку состояние тканей пародонта по индексу PMA в модификации С. Парма.

Сбор нестимулированной смешанной слюны у здоровых детей и детей с ГФФ производили путем сплевывания в течение 5 минут в пластиковую градуированную

пробирку. Образцы слюны замораживали и хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Лабораторное исследование образцов слюны было проведено в ФГБУ науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук в рамках соглашения о сотрудничестве с ФГБОУ ВО «Российского университета медицины» Минздрава России. На лабораторном этапе исследования определяли содержание витамина D, остеокальцина, остеопротегерина, костной щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для анализа показателей использовали готовые наборы реактивов: Витамин D-ИФА (определение витамина D), ФООО «Хема», РФ; ПТГ-ИФА, ФООО «Хема», РФ; Human OC/BGP (Osteocalcin), Fine Test, KHP; Human BALP Fine Test, KHP; Human OPG (Osteoprotegerin), Fine Test, KHP. Иммуноферментный анализ производили с использованием автоматизированной системы «Лазурит» (Dynex technologies, США).

Результаты анализов подсчитывали с использованием калибровки, полученной в том же планшете, что и опытные пробы, и подсчета калибровочного коэффициента.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы MS Office Excel 2010. Статистический анализ также проводился с использованием программного обеспечения OriginPro 9.0 (Originlab Corporation, США). Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения и медианы для каждой группы. Статистическая значимость различий в полученных данных оценивалась с использованием (t-теста, U-критерий Манна-Уитни).

Нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро-Уилка.

Параметрический t-тест Стьюдента использовали для данных с нормальным распределением, непараметрический U-тест Манна-Уитни — для данных с ненормальным распределением. Уровень взаимосвязи переменных определялись коэффициентами корреляции Пирсона и Спирмена.

### Результаты исследования и обсуждение

Клиническая оценка основных параметров стоматологического статуса показала 100 % распространенность кариозного поражения у всех участников исследования, как у детей с ГФФ, так и у здоровых детей, при интенсивности кариеса по индексам КПУ  $6,72 \pm 1,18$  и  $6,05 \pm 0,70$ , соответственно, что отражает очень высокий и высокий уровень интенсивности кариеса у обследованных, различия в группах не были статистически значимы ( $p = 0,6$ ).

Средние значения кислотоустойчивости эмали в группах не показали статистических различий ( $p = 0,12$ ) и соответствовали среднему уровню кариес-резистентности постоянных зубов, так у детей с ГФФ они составили  $5,39 \pm 0,29$ , у здоровых детей —  $4,83 \pm 0,24$  (табл. 1).

Анализ состояния гигиены полости рта показал неудовлетворительный уровень гигиены у детей с ГФФ

и удовлетворительный уровень гигиены рта у здоровых детей. Так, среднее значение гигиенического индекса (ОНИ-S) в основной группе составило  $1,73 \pm 0,09$ ; в группе сравнения  $1,49 \pm 0,06$ , соответственно. Различия между группами были статистически достоверны,  $p = 0,012$  (табл. 1).

Таблица 1  
Клинические показатели состояния тканей зубов у обследованных детей в группах  
Table 1. Clinical indicators of the condition of dental tissues in examined children in groups

Клинический показатель	Здоровые дети Группа сравнения	ГФФ Основная группа	p-value
КПУ	$6,05 \pm 0,70$	$6,72 \pm 1,18$	0,6
ТЭР-тест	$4,83 \pm 0,24$	$5,39 \pm 0,29$	0,12
ОНИ-S	$1,43 \pm 0,07$	$1,73 \pm 0,09$	0,01
РМА (%)	$39,93 \pm 3,86$	$50,79 \pm 4,16$	0,06

\* — Различие показателей между группами достоверно при  $p < 0,05$

Средние показатели состояния тканей пародонта не выявили статистически значимых различий и составили по индексу РМА  $50,79 \pm 4,16\%$  в основной группе; в группе сравнения  $39,93 \pm 3,86\%$ , что отражает наличие гингивита средней тяжести у всех обследованных.

Таким образом, проведенный статистический анализ данных изучаемых показателей стоматологического статуса не выявил существенных отличий между группами, что делает их сопоставимыми для дальнейшего анализа биохимических параметров.

Следующим в исследовании был лабораторный этап, включающий определение содержания витамина D, остеокальцина, остеопротегерина, костной щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона в смешанной слюне в основной группе и группе сравнения.

Статистический анализ данных проведенного лабораторного исследования показал, что при сравнении средних значений концентрации изучаемых показателей в смешанной слюне обследованных детей с аналогичными показателями здоровых детей, было обнаружено уменьшение концентрации ОСТК, ПТГ, КИЩФ у детей с гипофосфатазией, но достоверными были различия только значений КИЩФ (табл. 2).

Снижение уровня костного изофермента щелочной фосфатазы может свидетельствовать о нарушении процессов минерализации твердых тканей зубов и пародонта у детей с ГФФ.

Нельзя не учитывать тот факт, что смешанная слюна, в отличие от плазмы и сыворотки крови, может иметь значительный разброс в разведении образцов. Известно, что при определении показателей в моче, разведение которой также значительно варьирует, подсчитывают выделение метаболитов за единицу времени, например выделение креатинина в моче определяют в ммоль за сутки. Для расчета выделения метаболитов в сме-

шанной слюне за единицу времени мы использовали объем слюны (мл) и время сбора образца (мин).

Таблица 2

**Концентрация витамина D, остеокальцина, остеопротегерина, костного изофермента щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона в смешанной слюне здоровых детей и детей с ГФФ**

**Table 2. Concentrations of vitamin D, osteocalcin, osteoprotegerin, bone isoenzyme of alkaline phosphatase and parathyroid hormone in mixed saliva of healthy children and children with HFF**

Биохимический показатель		Группа сравнения здоровые дети	Основная группа ГФФ
Витамин D, нг/мл	X ±m	4,17 ±0,16	4,37 ±0,16
	Медиана	4,14	4,42
ОСТК, нг/мл	X ±m	0,249 ±0,020	0,203 ±0,023
	Медиана	0,260	0,175
ОПТ, пг/мл	X ±m	280,7 ±47,26	166,7 ±23,3
	Медиана	235,3	157,8
КИЩФ, нг/мл	X ±m	1,95 ±0,28	0,98 ±0,21*
	Медиана	2,00	0,90
ПТГ, пмоль/л	X ±m	1,41 ±0,16	1,10 ±0,14
	Медиана	1,46	0,82

\* — Различие показателей между группами достоверно при  $p < 0,05$

Выделение метаболита = концентрация метаболита х объем слюны / время сбора образца.

Учитывая вышесказанное, при сравнении уровней секреции (выделение метаболитов за минуту) в группах, было установлено, что у детей с ГФФ обнаруживается значительный количественный недостаток ОСТК, ОПТ, КИЩФ, хотя статистически достоверным уровень различий выявлен только при оценке секреции КИЩФ (табл. 3). Отсутствие статистической разницы других показателей в данном случае возможно связано с малым размером выборок, что чаще всего является признаком недостаточности мощности теста, а не доказательством отсутствия различий.

Так, согласно данным таблицы 3, при сравнении медиан, отражающих центр полученных показателей и делящий упорядоченные выборки данных в группах пополам, уровень секреции витамина D у детей с ГФФ был значительно ниже аналогичного показателя у здоровых детей и составил 0,405 нг/мин. и 0,495 нг/мин., соответственно. Медианы уровня секреции паратиреоидного гормона также показали количественные отличия в группах: 0,118 пмоль/мин. — в основной, против 0,197 пмоль/мин. в группе сравнения.

Уровни секреции (выделение в минуту) остеокальцина и остеопротегерина у детей с ГФФ также были снижены по медианам в 1,7 и 1,4 раз в сравнении с аналогичными у здоровых детей, соответственно; данные средних показателей этих метаболитов также отразили

отличия в группах, у детей с ГФФ эти показатели были приблизительно в 1,3 раза ниже.

Таблица 3

**Скорость выделение (в минуту) витамина D, остеокальцина, остеопротегерина, костного изофермента щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона в смешанной слюне здоровых детей и детей с ГФФ**

**Table 3. The excretion rate (per minute) of vitamin D, osteocalcin, osteoprotegerin, bone isoenzyme of alkaline phosphatase and parathyroid hormone in mixed saliva of healthy children and children with HFF**

Биохимический показатель		Группа сравнения здоровые дети	Основная группа ГФФ
Витамин D, нг/мин	X±m	0,555 ±0,080	0,656 ±0,118
	Медиана	0,495	0,405
ОСТК, нг/мин	X±m	31,29 ±2,95	24,34 ±4,74
	Медиана	31,97	18,04
ОПТ, пг/мин	X±m	32,77 ±7,45	24,25 ±6,37
	Медиана	28,41	19,90
КИЩФ, нг/мин	X±m	222,9 ±20,8	121,3±27,6*
	Медиана	211,4	112,0
ПТГ, пмоль/мин	X±m	0,193 ±0,041	0,192 ±0,039
	Медиана	0,197	0,118

\* — Различие показателей между группами достоверно при  $p < 0,05$ .

Наибольшее отличие, практически в два раза, было выявлено по уровню секреции костного изофермента щелочной фосфатазы в смешанной слюне у детей с ГФФ как по среднему значению, так и по медиане в сравнении с аналогичными у здоровых детей.

Далее на основании полученных клинических и биохимических данных, мы провели корреляционный анализ с целью изучения их возможных взаимосвязей в группах исследования (табл. 4).

Согласно данным таблицы 4, многие выявленные взаимосвязи клинических и биохимических данных детей с ГФФ подтверждались у здоровых детей по односторонности связи, но с меньшими значениями коэффициентов корреляции.

Так, у пациентов детского возраста с ГФФ нами определена статистически значимая умеренная отрицательная связь показателя интенсивности кариеса зубов по индексу КПУ и концентрации витамина D ( $r = -0,52^*$ ), которая отражает развитие кариозного поражения постоянных зубов на фоне недостаточности данного метаболита детей в основной группе. Наряду с тем, у здоровых детей данная взаимосвязь была существенно слабее ( $r = -0,27$ ).

В группе пациентов детского возраста с ГФФ также выявлена сильная высокодостоверная отрицательная связь клинического показателя ТЭР-теста и биохимического параметра — остеопротегерина в смешанной слюне, как уровня минутной секреции данного метаболита, так и уровня концентрации, коэффициенты

корреляций составили ( $r = -0,57^{**}$  и  $r = -0,60^{**}$ ), соответственно, что показывает сопряжение сниженных показателей ОПТ и повышенных значений ТЭР-теста. В группе здоровых детей аналогичные данные показали

также отрицательную связь, но значительно слабее, их уровни корреляции составили ( $r = -0,29$  и  $r = -0,41^*$ ), соответственно.

Таблица 4

Сравнительная таблица корреляций  
между клиническими и биохимическими параметрами в группах ГФФ и здоровых детей

Table 4. Comparative table of correlations between clinical and biochemical parameters in the groups of HFF and healthy children

Параметр	Группа сравнения Здоровые дети	Основная группа ГФФ
КПУ и витамин D(концентрация)	-0,27 (p = 0,05)	<b>-0,52* p &lt; 0,05</b>
ТЭР-тест и Остерпротегерин (секреция в минуту)	-0,29 (p = 0,21)	<b>-0,60 (p = 0,01)</b>
ТЭР-тест и Остеокальцин (концентрация)	-0,41 (p < 0,05)	<b>-0,57 (p &lt; 0,05)</b>
ТЭР тест и Костный изофермент щелочной фосфатазы (концентрация)	-0,06 (p = 0,23)	<b>-0,55 (p = 0,01)</b>
РМА и Остерпротегерин (секреция в минуту)	-0,22 (p = 0,06)	<b>-0,49 (p &lt; 0,05)</b>
Паратиреоидный гормон (концентрация и секреция в минуту)	<b>0,81 (p &lt; 0,001)</b>	0,43 (p = 0,08)
<b>Остерпротегерин</b> (концентрация и секреция в минуту)	<b>0,86 (p &lt; 0,001)</b>	<b>0,65 (p &lt; 0,01)</b>
Костный изофермент щелочной фосфатазы и Остеокальцин (концентрации)	<b>0,87 (p &lt; 0,001)</b>	0,44 (p = 0,07)
Витамин D и Остеокальцин (секреция в минуту)	<b>0,81 (p &lt; 0,001)</b>	<b>0,85 (p &lt; 0,001)</b>
ТЭР тест и Остеокальцин (концентрация)	<b>-0,14 (p &lt; 0,01)</b>	-0,43 (p < 0,07)
КПУ и Паратиреоидный гормон (концентрация)	0,47 (p < 0,05)	0,20 (p = 0,43)

Примечательно, то что уровень секреции остеопротегерина показал также обратную умеренную статистически достоверную связь с индексом РМА ( $r = -0,49^*$ ), отражая влияние воспаления в мягких тканях на уровень секреции данного метаболита в смешанной слюне детей с ГФФ; у здоровых детей данная взаимосвязь тоже была отрицательной, но слабой и недостоверной ( $r = -0,22$ ).

В то же время, у детей с ГФФ также отрицательную достоверную взаимосвязь со структурно-функциональным состоянием эмали по данным ТЭР-теста, показали минутные скоростные значения костного изофермента щелочной фосфатазы ( $r = -0,55^*$ ), что связывает скорость секреции (выделение в минуту) костного изофермента щелочной фосфатазы в смешанной слюне и состояние твердых тканей зубов и показывает, что снижение метаболита соответствует сниженной кислотоустойчивости зубов. В группе сравнения, у здоровых детей это связь была также отрицательной, но очень слабой и статистически незначимой ( $r = -0,06$ ).

В обеих группах выявлена сильная статистически высокодостоверная положительная взаимосвязь между биохимическими маркерами смешанной слюны: уровня секреции остеопротегерина (выделение метаболита в минуту) и его концентрации ( $r = 0,65^*$  и  $r = 0,86^*$ ). Также между скоростными показателями секреции (выделением в минуту) витамина D и остеокальцина ( $r = 0,85^{**}$  и  $r = 0,81^{**}$ ), у детей с ГФФ и здоровых детей, соответственно.

Наряду с тем, концентрации КИЩФ и ОСТК показали сильную взаимосвязь у здоровых детей ( $r = 0,87$ ,  $p < 0,001$ ), в основной же группе коэффициент корреляции этих метаболитов был также положительным,

но отражал умеренную и недостоверную связь данных параметров ( $r = 0,44$  и  $p = 0,07$ ).

Концентрации ОСТК в смешанной слюне и данные ТЭР-теста в основной группе и группе сравнения также показали отрицательную связь ( $r = -0,43$  и  $r = -0,14^*$ ), соответственно, но у детей с ГФФ она была умеренной и статистически незначимой ( $p\text{-value} \approx 0,07$ ), а у здоровых детей статистически достоверной, но очень слабой.

Таким образом, клиническая оценка основных стоматологических показателей как у детей с ГФФ, так и здоровых детей, нуждающихся в стоматологическом лечении, выявила недостаточный уровень гигиены полости рта, сопряженный с ростом кариозного поражения постоянных зубов и наличие гингивита средней тяжести.

На лабораторном этапе исследования ключевым, статистически значимым различием в группах оказался сниженный практически в два раза уровень секреции костного изофермента щелочной фосфатазы в смешанной слюне у детей с ГФФ как по среднему значению, так и по медиане в сравнении с аналогичным параметром у здоровых детей.

Уровни минутной секреции остеокальцина и остеопротегерина и данные концентраций этих метаболитов в смешанной слюне также отразили их сниженные значения у детей с гипофосфатазией в сравнении с аналогичными показателями у здоровых детей.

Также установлено, что развитие кариозного поражения постоянных зубов детей с ГФФ сопряжено со снижением уровня концентрации витамина D, что подчеркивает значимость определения данного метаболита

в смешанной слюне для донозологической диагностики кариеса.

Наряду с тем, в группе сравнения показатель интенсивности кариеса умеренно коррелировал с уровнем паратиреоидного гормона, что может отражать компенсаторную поддержку паратиреоидного гормона в условиях недостаточности витамина D в смешанной слюне у здоровых детей, а у детей с ГФФ данная взаимосвязь слабая и статистически не достоверна.

Выявленная в обеих группах умеренная обратная взаимосвязь показателей ТЭР-теста с концентрацией остеопротегерина показывает влияние данного метаболита на кариесрезистентность постоянных зубов у обследованных детей, но в основной группе данная взаимосвязь наиболее ярко отражает сниженные компенсаторные процессы в полости рта детей с гипофосфатазией. Наряду с этим, уровень минутного выделения остеопротегерина у детей с ГФФ ассоциирован с состоянием тканей пародонта, наличие воспаления возможно подавляет секрецию данного метаболита. Наши результаты согласуются с данными других исследований, где показано, что остеопротегерин может быть индикатором состояния мягких и твердых тканей полости рта, отражая сниженную минеральную плотность на фоне

воспалительных процессов в тканях пародонта [10, 12, 13, 17].

Положительную взаимосвязь в обеих группах показали уровни концентраций и секреций (выделение в минуту) биохимических параметров: паратиреоидного гормона, остеопротегерина, а также концентраций КИЩФ и ОСТК, но у здоровых детей она была высокой силы и статистически высокодостоверна.

В связи с вышеизложенным, на фоне схожих клинических показателей в группах, у здоровых детей, нуждающихся в стоматологическом лечении, были определены более физиологические взаимосвязи между изучаемыми биохимическими параметрами регуляции метаболизма костной ткани. У детей с ГФФ были выявлены существенные изменения биохимических данных, выраженные ослаблением связей изучаемых клинических и биохимических параметров.

С учетом выявленных изменений, диагностика в смешанной слюне витамина D остеопротегерина, костного изофермента щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона может быть рекомендована к использованию в качестве маркеров с целью выявления риска нарушений формирования и минерализации твердых тканей зубов и пародонта у пациентов детского возраста с гипофосфатазией.

## Литература/References

1. Mornet E. Hypophosphatasia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007;2:40. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-40>
2. Lira Dos Santos E.J., Mohamed F.F., Kramer K., Foster B. L. Dental manifestations of hypophosphatasia: translational and clinical advances. *JBMR Plus*. 2025;9(2): ziae180. <https://doi.org/10.1093/jbmpr/ziae180>
3. Кисельникова Л. П., Калинченко Н. Ю., Кульгускин И. Ю., Вислобокова Е. В. Стоматологические проблемы у детей с гипофосфатазией. Стоматология детского возраста и профилактика. 2016;15(4):36–38. [Kiselnikova L. P., Kalinichenko N. Yu., Kul'guskin I. Yu., Vislobokova E. V. Pediatric dentistry and dental prophylaxis. 2016;15(4):36–38. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=27511466>
4. Кисельникова Л. П., Алексеева И. А., Данилова И. Г., Гетте И. Ф., Ожихина Н. В. Изучение особенностей фосфорнокальциевого обмена в патогенезе кариеса у детей подросткового возраста. Российский медицинский журнал. 2014;20(2):27–30. [Kiselnikova L. P., Alekseyeva I. A., Danilova I. G., Gette I. F., Ojgikhina N. V. The analysis of characteristics of phosphoric calcium metabolism in pathogenesis of caries in children of adolescent age. Russian medicine. 2014;20(2):27–30. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21486935>
5. Зейналов Ю. Л., Дьячкова Г. В., Сутягин И. В., Ларионова Т. А., Дьячков К. А. Показатели кальциевого обмена и маркеры костеобразования у больных идиопатическим сколиозом в зависимости от возраста. Забайкальский медицинский вестник. 2021;(2):47–55. [Zeynalov Yu. L., Dyachkova G. V., Sutaygin I. V., Larionova T. A., Dyachkov K. A. Indicators of calcium metabolism and markers of bone formation in patients with idiopathic scoliosis depending on age. Zabaikalsky meditsinicheskij vestnik. 2021;(2):47–55. (In Russ.)]. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2021\\_2\\_47](https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_47)
6. Tang M., Tian L., Luo G., Yu X. Interferon-Gamma-Mediated Osteoimmunology. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1508. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01508>
7. Sylvester F. A. Inflammatory Bowel Disease: Effects on Bone and Mechanisms. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;1033:133–50. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-66653-2\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-66653-2_7)
8. Titanji K. Beyond antibodies: B cells and the OPG/RANK-RANKL pathway in health, non-HIV disease and HIV-induced bone loss. *Frontiers in immunology*. 2017;8:1851. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01851>
9. Sato K., Takayanagi H. Osteoclasts, rheumatoid arthritis, and osteoimmunology. *Current opinion in rheumatology*. 2006;18(4):419–426. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000231912.24740.a5>
10. Crotti T., Smith M. D., Hirsch R., Soukoulis S., Weedon H., Capone M. et al. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *Journal of periodontal research*. 2003;38(4):380–387. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2003.00615.x>
11. Нестерова И. В., Митропанова М. Н., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л. В., Гайворонская Т. В. Влияние дисбаланса регуляторных цитокинов и остеокальцина на остеогенез у детей с врожденной расщелиной губы и неба в постнатальном онтогенезе. Стоматология. 2020;99(1):77–81. [Nesterova I. V., Mitropanova M. N., Chudilova G. A., Lomtatidze L. V., Gaivoronskaya T. V. The impact of disbalance of regulatory cytokines and osteocalcacin on osteogenesis in children with congenital cleft lip and palate in postnatal ontogenes. Stomatology. 2020;99(1):77–81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/stomat20209901177>
12. 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. [Morozova N. S., Zakharova N. B., Lakomova D. Y., Maltseva L. D., Morozova O. L. Matrix metalloproteinase-8 and osteoprotegerin in saliva of children with chronic kidney disease. Pathogenesis. 2021;19(3):62–68. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2021.03.62-68>
13. Стрельников Е. В., Слюсарь Н. Н., Богатов В. В. Использование биохимических маркеров остеокластогенеза в дентальной имплантологии. Верхневолжский медицинский журнал. 2018;17(3):8–11. [Strel'nikov E. V., Slyusar N. N., Bogatov V. V. Use of biochemical markers of osteoclastogenesis in dental implantology. Upper Volga Medical Journal. 2018;17(3):8–11. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35449592>
14. Ожихина Н. В., Кисельникова Л. П., Щеплягина Л. А., Данилова И. Г. Сравнительная оценка содержания паратиреоидного гормона как маркера минерализации твердых тканей зубов в смешанной слюне у пациентов с системной гипоплазией эмали до и после применения патогенетической терапии. Российская стоматология. 2016;9(1):64–65. [Ozhigina N. V., Kiselnikova L. P., Shcheplyagina L. A., Danilova I. G. Comparative assessment of parathyroid hormone content as a marker of mineralization of dental hard tissues in mixed saliva in patients with systemic enamel hypoplasia before and after pathogenetic therapy]. Russian Journal of Stomatology. 2016;9(1):63–63. (In Russ.). <https://www.mediasphera.ru/scripts/secure/file.php?TYPE=ISSUE&ID=24610&LANG=RU>