

Маркеры ремоделирования костной ткани в ротовой и зубодесневой жидкостях у детей с терминальной стадией хронической болезни почек

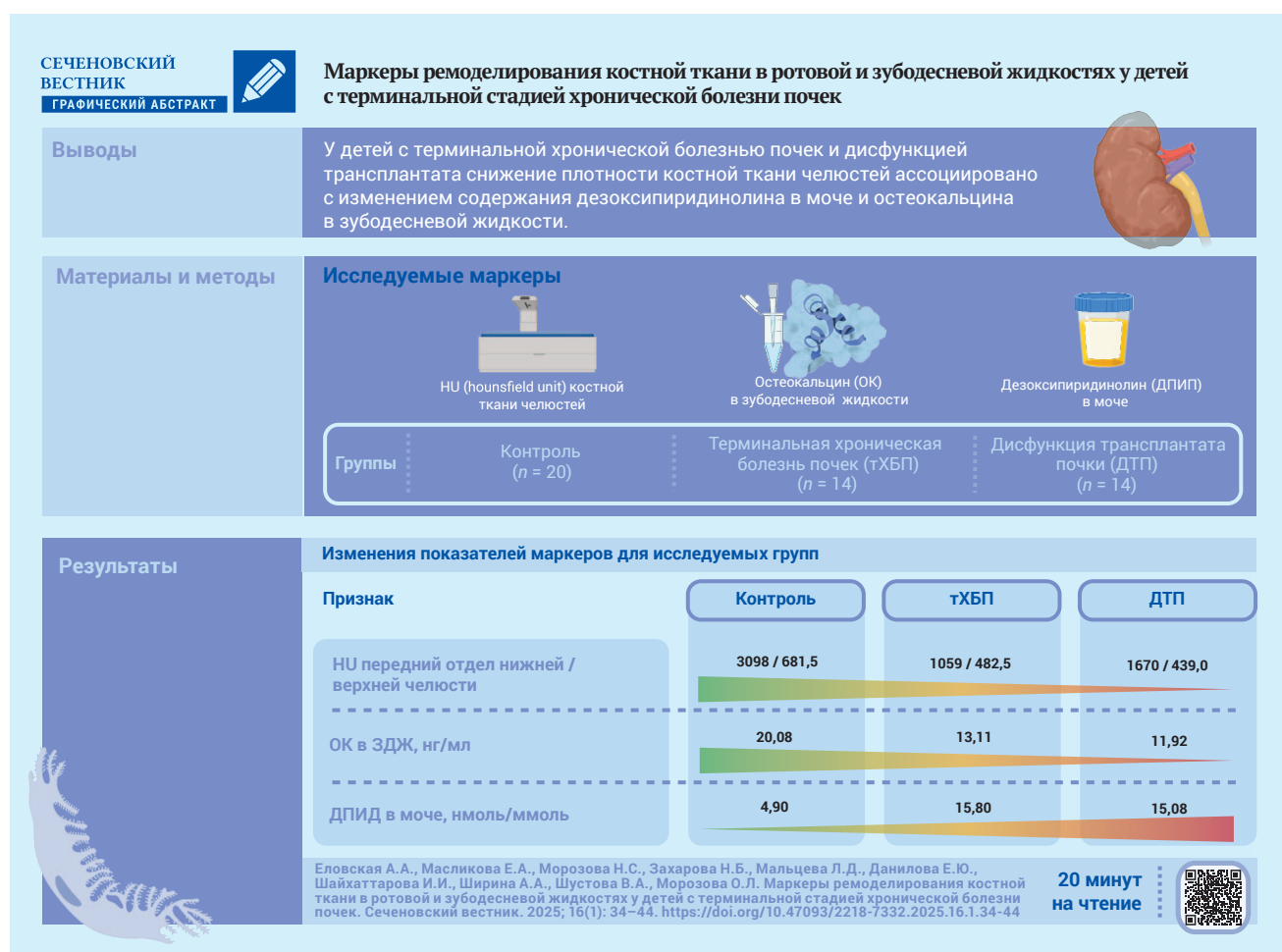
А.А. Еловская¹, Е.А. Масликова¹, Н.С. Морозова¹, Н.Б. Захарова², Л.Д. Мальцева¹, Е.Ю. Данилова¹, И.И. Шайхаттарова¹, А.А. Ширина¹, В.А. Шустова¹, О.Л. Морозова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России

ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012, Россия



Аннотация

Цель исследования. Изучить маркеры ремоделирования костной ткани в биологических жидкостях (моче, сыворотке крови, ротовой жидкости (РЖ) и зубодесневой жидкости (ЗДЖ)) на этапе планирования ортодонтической стратегии у детей с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП).

Материалы и методы. Проведено пилотное одномоментное многоцентровое исследование. Обследованы 48 детей в возрасте от 7 до 17 лет, разделенных на три группы: 14 – с тХБП, 14 – с дисфункцией трансплантата

почки (ДТП), 20 практически здоровых детей. Определяли маркеры ремоделирования кости: остеокальцин (ОК) в РЖ, ЗДЖ и сыворотке крови, дезоксипиридинолин (ДПИД) в моче, уровень общего, ионизированного кальция и фосфора в крови и pH РЖ. Минеральную плотность костной ткани оценивали по данным конусно-лучевой компьютерной томограммы по классификации С. Mish.

Результаты. Группы детей были сопоставимы по возрасту и полу. Все пациенты были без выраженных минерально-костных нарушений. Уровни общего и ионизированного кальция в крови не различались между исследуемыми группами. Уровень фосфора в крови был выше в группе тХБП по сравнению с группой ДТП и группой контроля. Концентрации ДПИД в моче и ОК в ЗДЖ, а также уровень pH РЖ были выше в группах детей с ХБП по сравнению с контрольной группой, при этом статистически значимых различий между группами тХБП и ДТП не выявлено. В заднем отделе верхней челюсти индекс Хаунсфилда был выше в группе с ДТП по сравнению с группой тХБП ($p < 0,01$) и сопоставим с контрольной группой. В переднем отделе верхней челюсти, а также в переднем и заднем отделах нижней челюсти индекс Хаунсфилда был выше в контрольной группе, чем в группах тХБП и ДТП.

Заключение. Наиболее выраженные изменения маркеров ремоделирования кости выявлены у детей с тХБП. Уровни ДПИД в моче и ОК в ЗДЖ ассоциированы со степенью снижения функции почек и минеральной плотностью челюстных костей.

Ключевые слова: дисфункция трансплантата почки; минерально-костные нарушения при хронической болезни почек; остеокальцин; дезоксипиридинолин; ортодонтическое лечение

Рубрики MeSH:

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК – МИНЕРАЛЬНЫЕ И КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ – ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ОРТОДОНТИЯ – КОРРИГИРУЮЩАЯ – МЕТОДЫ

КОСТИ ПЛОТНОСТЬ

ОПЕРАЦИИ – ПЛАНИРОВАНИЕ

БИОМАРКЕРЫ – АНАЛИЗ

ДЕТИ

Для цитирования: Еловская А.А., Масликова Е.А., Морозова Н.С., Захарова Н.Б., Мальцева Л.Д., Данилова Е.Ю., Шайхаттарова И.И., Ширина А.А., Шустова В.А., Морозова О.Л. Маркеры ремоделирования костной ткани в ротовой и зубодесневой жидкостях у детей с терминальной стадией хронической болезни почек. Сеченовский вестник. 2025; 16(1): 34–44. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2025.16.1.34-44>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Еловская Алина Алексеевна, ассистент кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

E-mail: elovskaya_a_a@staff.sechenov.ru

Соответствие принципам этики. Данное исследование с использованием биологического материала проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения биомедицинских исследований. Исследование проведено в соответствии с разрешением Локального этического комитета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (№ 01-22 от 20.01.2022). Информированное добровольное согласие на включение в исследование было получено у одного из родителей или иного законного представителя пациента.

Доступ к данным исследования. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у авторов по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала – сертифицированным специалистом по биостатистике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 17.01.2025

Принята: 24.02.2025

Дата печати: 19.05.2025

Bone turnover markers in oral and gingival crevicular fluid in children with end-stage chronic kidney disease

Alina A. Elovskaya^{1,✉}, Ekaterina A. Maslikova¹, Natalia S. Morozova¹, Natalia B. Zakharova², Larisa D. Maltseva¹, Elena Yu. Danilova¹, Ilsiir I. Shaikhattarova¹, Angelina A. Shirina¹, Violetta A. Shustova¹, Olga L. Morozova¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky
112, Bolshaya Kazachia str., Saratov, 410012, Russia

Abstract

Objective. To study bone turnover markers in biological fluids (urine, blood serum, oral fluid (OF) and gingival crevicular fluid (GCF)) at the stage of planning an orthodontic strategy in children with end-stage chronic kidney disease (ESKD).

Materials and methods. Pilot, cross-sectional, multicenter study was conducted. A total of 48 children aged 7 to 17 years were examined and divided into three groups: 14 children with ESKD, 14 children with renal transplant dysfunction (RTD), 20 almost healthy children. Bone turnover markers were assessed by changes in osteocalcin (OC) in the OF, GCF and blood serum, urinary deoxypyridinoline (DPD), levels of total, ionized calcium and phosphorus in blood and pH of OF. Bone tissue mineral density was assessed by cone-beam computerized tomography according to the C. Mish classification.

Results. All groups of children were comparable by gender and age. All patients had no significant mineral and bone disorders. Total and ionized calcium did not demonstrate statistically significant differences between the study groups. Serum phosphorus level was higher in ESKD children compared to RTD children and control group. Urinary DPD, OC in GCF and OF pH were higher in children with CKD compared to healthy children. However, there were no statistically significant changes between the ESKD group and the RTD group. In the posterior maxilla, the Hounsfield index was higher in the group with RTD compared to the ESKD group ($p < 0.01$), and similar to the control group. In the anterior maxilla, as well as in the anterior and posterior mandibular regions, the Hounsfield index was higher in the control group than in the ESKD and RTD groups.

Conclusion. The most prominent changes of bone turnover markers were found in children with ESKD. Urinary DPD and OC in GCF were associated with the decrease in kidney function and jawbone mineral density.

Keywords: renal transplant dysfunction; mineral and bone disorders in chronic kidney disease; osteocalcin; deoxypyridinoline; orthodontic treatment

MeSH terms:

CHRONIC KIDNEY DISEASE – MINERAL AND BONE DISORDER – PHYSIOPATHOLOGY

ORTHODONTICS, CORRECTIVE – METHODS

BONE DENSITY

OPERATIONS SCHEDULING

BIOMARKERS – ANALYSIS

CHILD

For citation: Elovskaya A.A., Maslikova E.A., Morozova N.S., Zakharova N.B., Maltseva L.D., Danilova E.Yu., Shaikhattarova I.I., Shirina A.A., Shustova V.A., Morozova O.L. Bone turnover markers in oral and gingival crevicular fluid in children with end-stage chronic kidney disease. Sechenov Medical Journal. 2025; 16(1): 34–44. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2025.16.1.34-44>

CONTACT INFORMATION:

Alina A. Elovskaya, Assistant Professor of Pediatric, Preventive dentistry and Orthodontics Department in E.V. Borovsky Institute of Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119048, Russia

E-mail: elovskaya_a_a@staff.sechenov.ru

Ethics statements. This study using biological material was conducted in accordance with the World Medical Association's Declaration of Helsinki on Ethical Principles of Biomedical Research. The study was conducted in accordance with the permission of the Local

Ethics Committee of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Ministry of Health (Sechenov University), No. 01-22 dated January 20, 2022. Informed voluntary consent for inclusion in the study was obtained from one of the patient's parents or other legal representative.

Data access. The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors upon reasonable request. The data and statistical methods presented in the article have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship (own resources).

Received: 17.01.2025

Accepted: 24.02.2025

Date of publication: 19.05.2025

Список сокращений:

ДПИД – дезоксипиридинолин

ДТП – дисфункция трансплантата почки

ЗДЖ – зубодесневая жидкость

ОК – остеокальцин

РЖ – ротовая жидкость

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

тХБП – терминальная стадия хронической болезни почек

ХБП – хроническая болезнь почек

ХБП-МКН – минеральные костные нарушения при хронической болезни почек

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Изменения содержания маркеров ремоделирования кости (ОК в ЗДЖ и ДПИД в моче) отражают минерально-костные нарушения у детей с тХБП.

Определение ОК более информативно в ЗДЖ, чем в РЖ.

Отмечено повышение содержания ДПИД в моче и снижение уровня ОК в ЗДЖ одновременно со снижением индекса Хаунсфилда как в передних, так и в задних отделах верхней и нижней челюсти.

Использование содержания маркеров ремоделирования кости перспективно для определения ортодонтической стратегии.

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это персистирующее в течение трех или более месяцев поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов. Патологоанатомической основой заболевания является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, что приводит к дисфункции органа. Диагностика ХБП основана на выявлении снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и/или альбуминурии и других маркеров повреждения почек [1]. Распространенность ХБП среди мировой популяции составляет более 800 миллионов человек [2]. Смертность от ХБП в мире в 2017 году достигла 1,2 миллиона и прогнозируется ее увеличение [3].

В мировой детской популяции распространенность ХБП достигает 18,5–58,3 случая на 1 миллион детей [4]. В России с 2012 года общая заболеваемость ХБП у детей продолжает расти [3]. Подходы к диагностике ХБП едины для детской и взрослой популяции. Однако в связи с преобладанием у детей не гломерулярной этиологии ХБП альбуминурию выявляют реже, чем у взрослых [5]. Согласно данным Европейского педиатрического реестра, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей и генетические заболевания являются ведущими этиологическими факторами ХБП у детей, обуславливая 40–60 и 20–30% выявленных случаев заболевания

соответственно; гломерулонефрит вносит этиологический вклад менее чем в 10% случаев [5].

На терминальной стадии ХБП (тХБП) требуется проведение заместительной почечной терапии в объеме гемодиализа, перитониального диализа или трансплантации почки, что сопровождается ухудшением качества жизни и неблагоприятными исходами [6]. Кроме того, формирование тХБП у детей сопровождается значительными минерально-костными нарушениями (ХБП-МКН) [7–9], возникающими вследствие гиперпаратиреоза и нарушения фосфорно-кальциевого обмена [10, 11]. У детей при ХБП-МКН наблюдаются снижение роста костей [12], высокая склонность к переломам [13, 14], а также множественные структурные изменения костной ткани, включающие в себя потерю объемов кортикальной пластинки, деминерализацию, разрежение костных трабекул, что связано с повышенной активностью остеокластов [13].

Маркерами костного метаболизма при ХБП-МКН являются: дезоксипиридинолин (ДПИД) и остеокальцин (ОК) [15]. ДПИД – соединение, которое образуется при разрушении коллагена в кости, выделяется в кровоток, а затем выводится с мочой, – отражает активность остеокластов; повышение его концентрации напрямую коррелирует с тяжестью нарушений функции почек в экспериментальном исследовании

на крысах [16]. ОК – витамин К-зависимый белок, синтезируемый остеобластами, – отражает нарушение минерализации костной ткани при ХБП-ассоциированном гиперпаратиреозе [17, 18].

Пациенты с ХБП склонны к различным изменениям костной ткани челюстно-лицевой области: снижению плотности кортикальной пластинки и увеличению пористости костной ткани челюстей [19], укорочению ветвей нижней челюсти, увеличению гониального угла и снижению задней высоты лица [8, 20, 21], изменению структур и функции височно-нижнечелюстного сустава [22, 23], а также значительному замедлению процесса прорезывания зубов практически без изменения последовательности их прорезывания [22]. Вышеуказанные изменения требуют персонализированного подхода на этапах ортодонтического лечения у пациентов с ХБП и объективных маркеров для принятия врачебного решения.

До настоящего времени остаются открытыми вопросы относительно выбора оптимальных сроков начала ортодонтического лечения у детей с ХБП, особенностей выбора типа конструкций и мониторингирования процесса костного ремоделирования на фоне проводимого лечения. Поиск биомаркеров, отражающих специфические изменения в костной ткани, в том числе в челюстно-лицевой области у пациентов с данной патологией, остается востребованным.

Цель исследования: изучить маркеры ремоделирования костной ткани в биологических жидкостях (моче, сыворотке крови, ротовой жидкости (РЖ) и зубодесневой жидкости (ЗДЖ)) на этапе планирования ортодонтической стратегии у детей с ХБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено пилотное одномоментное многоцентровое исследование пациентов с ХБП. Нормативной базой для его выполнения был Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724)¹. Необходимое число пациентов в подгруппах было определено на этапе планирования эксперимента. Размер выборки был достаточен с учетом мощности 80%.

Набор пациентов

Исследование проведено в период с 1 марта по 30 июня 2024 года на базе следующих клинических центров: Института стоматологии им. Е.В. Боровского Сеченовского Университета; хирургического отделения № 1 НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова Минздрава России. Осуществлялся

сплошной набор пациентов из обратившихся в вышеперечисленные лечебные учреждения.

Критерии включения:

- возраст от 7 до 17 лет;
- установленный диагноз ХБП (коды по МКБ-10²: N18 Хроническая болезнь почек; T86.1 Дисфункция трансплантата почки);
- наличие зубочелюстных аномалий, включая аномалии прикуса;
- наличие письменного информированного добровольного согласия родителей / законных представителей на участие ребенка в исследовании.

Критерии не включения:

- активное/текущее ортодонтическое лечение ($n = 5$);
- наличие сопутствующих острых/хронических заболеваний, влияющих на костный метаболизм:
 - эндокринные и метаболические заболевания ($n = 10$),
 - аутоиммунные заболевания ($n = 2$),
 - генетические заболевания ($n = 4$),
 - онкологические заболевания ($n = 1$),
 - заболевания желудочно-кишечного тракта ($n = 3$);
 - хронические заболевания печени ($n = 7$),
 - лекарственно-индуцированные нарушения костного метаболизма ($n = 5$).

Всего для участия в исследовании оценены 65 детей и подростков. Критерии не включения выявлены у 37 пациентов (рис.). В исследование включены 28 детей с ХБП, которые были разделены на две группы: 1 группа – 14 пациентов с тХБП с рСКФ по формуле CKiD U25 с постоянным коэффициентом креатинина ≤ 25 мл/мин/1,73 м²; 2 группа – 14 пациентов с дисфункцией трансплантата почки (ДТП) с рСКФ по формуле CKiD U25 с постоянным коэффициентом креатинина > 25 мл/мин/1,73 м².

В группу сравнения вошли 20 практически здоровых детей и подростков с отсутствием общесоматической патологии, подобранных по полу и возрасту аналогично группе детей с ХБП, проходивших стоматологическое обследование на кафедре детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского в сроки исследования.

Определение биомаркеров костного метаболизма

Материалом исследования служили биологические жидкости пациентов, взятые однократно утром натощак до проведения диагностических и лечебных процедур: кровь из кубитальной вены или вен тыла кисти в объеме 5 мл, стабилизированная гепарином (25 МЕ/мл), моча в объеме 50 мл, ротовая жидкость в объеме не менее 5 мл.

¹ Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (дата обращения: 19.08.2022). <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>

² Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (дата обращения: 10.01.2025). <https://mkb-10.com>

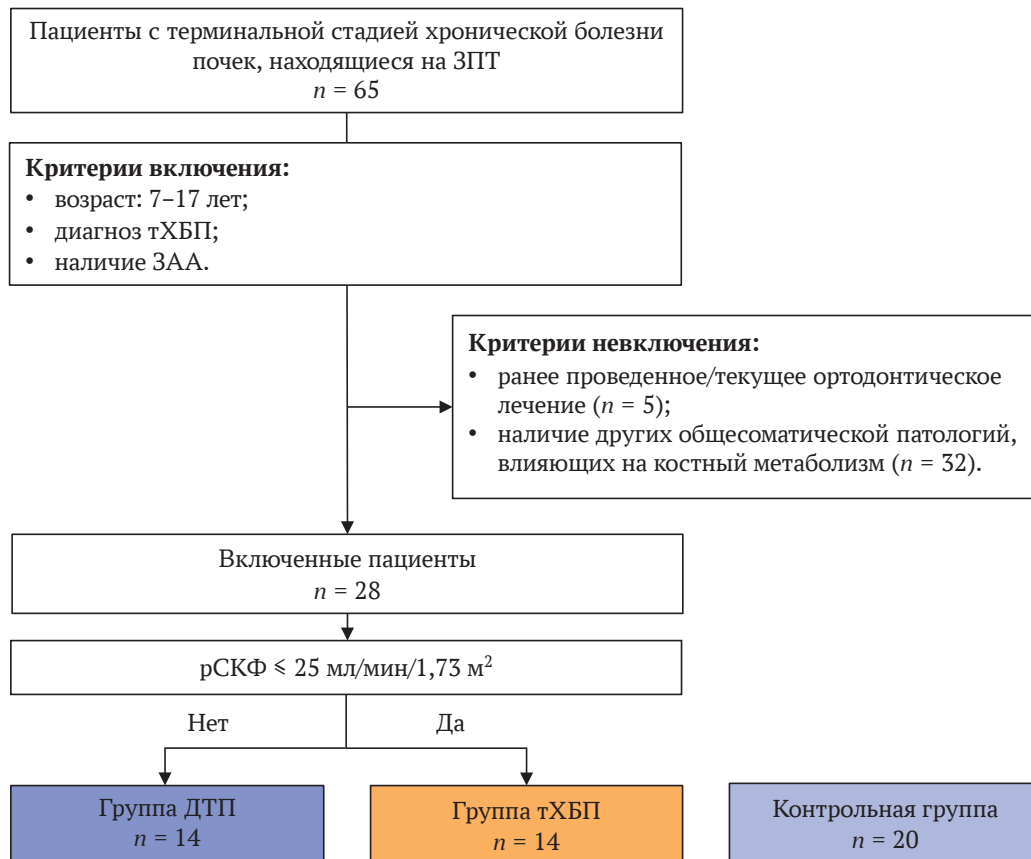


РИС. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование.

Примечание: тХБП – терминальная стадия хронической болезни почек, ЗАА – зубочелюстные аномалии, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ДТП – дисфункция трансплантата почки, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKiD U25.

Проводили биохимический анализ крови фотокolorиметрическими методами для определения уровня общего (Ca) и ионизированного (Ca^{2+}) кальция, фосфора (P). Расчет общего кальция плазмы крови с поправкой на альбумин производили по формуле: измеренный уровень кальция плазмы (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)})$.

Концентрация ДПИД в моче измерялась методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа.

Уровень ОК определяли в сыворотке крови, ЗДЖ и РЖ с помощью коммерческих наборов «Osteocalcin ELISA» для твердофазного иммуноферментного анализа («BioVendor», США).

Для определения pH РЖ использовался портативный измеритель кислотно-щелочного баланса Milwaukee PH56 (Milwaukee Instruments, США).

Кроме того, по данным конусно-лучевой компьютерной томограммы оценивали рентгенологическую плотность костной ткани, выраженную в единицах Хаунсфилда (Hounsfield units, HU) по классификации C. Mish [24], на основании математической реконструкции коэффициентов ослабления рентгеновского излучения, присвоенных каждому пикселю. Рентгенологическая оценка

проводилась в четырех отделах: передний и задний отдел верхней челюсти; передний и задний отдел нижней челюсти.

Статистический анализ

Исследуемые признаки групп пациентов были протестированы на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка и на гомогенность дисперсий с помощью теста Левена. Переменные, соответствующие нормальному распределению и имеющие гомогенные дисперсии, представлены в виде средних значений и стандартного отклонения, средние значения сравнивали с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Остальные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля), для их сравнения применен метод Краскела – Уоллиса. Качественные признаки представлены в виде доли. Для *post-hoc* анализа применяли тест Тьюки. Результаты статистического анализа считали значимыми при уровне $p < 0,05$. Результаты экспериментов обрабатывались с помощью программы Prism 8.0.1 (GraphPad Software, США) и языка R 4.4.2 в программной среде R-Studio.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены пациенты без выраженных клинических проявлений ХБП-МКН и установленного диагноза «остеопороз». Основные характеристики исследуемых групп представлены в таблице 1.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, среднее значение которого составило $12,7 \pm 2,9$ года. Доля девочек в группе ДТП была ниже, чем в группе тХБП и контрольной группе, однако различия были статистически незначимы (табл. 1).

В группе пациентов с тХБП концентрации креатинина в сыворотке крови была значительно выше, а рСКФ ниже по сравнению с группой пациентов с ДТП и группой контроля. Пациенты группы тХБП получали лечение гемодиализом или перитонеальным диализом в среднем в течение от 6 месяцев до 3 лет.

Уровни общего и ионизированного кальция в крови не различались между исследуемыми группами (табл. 1). Уровень фосфора в крови был значительно выше в группе тХБП по сравнению с группой ДТП и группой контроля. В то же время статистически значимых различий в уровне фосфора между группой ДТП и контрольной группой выявлено не было (табл. 1).

Обобщенные результаты исследуемых маркеров в группах представлены в таблице 2.

Концентрация ДПИД в моче была выше в группах пациентов с ХБП по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Однако статистически значимых отличий между концентрацией ДПИД в моче пациентов групп тХБП и ДТП не выявлено.

Концентрация ОК в сыворотке крови была повышена в группе пациентов с тХБП по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и не отличалась от пациентов группы ДТП. Содержание ОК в ЗДЖ было выше в контрольной группе по сравнению с пациентами групп тХБП ($p < 0,001$) и ДТП ($p < 0,001$). При этом уровень ОК в РЖ был сопоставим во всех исследуемых группах (табл. 2).

У детей как с тХБП, так и с ДТП уровень рН РЖ был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (табл. 2). При этом различия между группами ДТП и тХБП отсутствовали, что указывает на схожий уровень кислотности РЖ в этих двух группах.

При оценке рентгенологической плотности костной ткани установлено, что в заднем отделе верхней челюсти индекс Хаунсфилда был статистически значимо выше в группе ДТП по сравнению с группой тХБП ($p < 0,01$) и не отличался от значения в контрольной группе. В переднем отделе верхней челюсти значения индекса Хаунсфилда в контрольной группе были выше, чем в группе тХБП и в группе ДТП. Аналогичная закономерность обнаружена для переднего и заднего отделов нижней челюсти, где значение индекса Хаунсфилда у детей в контрольной группе были статистически значимо выше, чем у пациентов с тХБП и ДТП (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования продемонстрировали изменения маркеров костного ремоделирования и плотности костной ткани по данным конусно-лучевой компьютерной томографии, наиболее выраженные в группе детей с тХБП. Выявлено повышение содержания ДПИД в моче, снижение уровня ОК в сыворотке крови и ЗДЖ, снижение индекса Хаунсфилда как в передних, так и в задних отделах верхней и нижней челюсти. У пациентов группы с ДТП отмечались аналогичные изменения, однако концентрация ОК была снижена только в ЗДЖ. При сравнении плотности костной ткани по данным конусно-лучевой компьютерной томографии достоверных отличий между группами тХБП и ДТП установлено не было за исключением индекса Хаунсфилда в заднем отделе верхней челюсти.

Значимая роль в регуляции кальций-фосфорного обмена отводится почкам, которые обеспечивают практически полную канальцевую

Таблица 1. Характеристики исследуемых групп пациентов

Признак	Хроническая болезнь почек		Группа контроля (n = 20)	Значение p (ANOVA)
	тХБП (n = 14)	ДТП (n = 14)		
Возраст, лет	12,1±2,4	13,4±3,0	12,6±3,4	n.s.
Девочки, n (%)	11 (79)	6 (43)	13 (65)	n.s.
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	10,51 ± 3,25 ^{a,c}	56,73 ± 15,31 ^{b,c}	90,01 ± 10,26 ^{a,b}	<0,0001
Креатинин в сыворотке крови, мкмоль/л	477,8 (403,1; 571,6) ^{a,c}	85,7 (73,2; 131,9) ^{b,c}	63,0 (50,35; 71,68) ^{a,b}	<0,0001
Кальций общий в сыворотке крови, ммоль/л	2,40 (2,14; 2,62)	2,42 (2,34; 2,46)	2,40 (2,27; 2,49)	<0,01
Кальций общий в сыворотке крови с поправкой на альбумин, ммоль/л	2,34±0,28	2,39±0,13	2,37±0,14	n.s.
Кальций ионизированный в сыворотке крови, ммоль/л	1,16 (0,96; 1,21)	1,18 (1,10; 1,23)	1,21 (1,17; 1,24)	<0,01
Фосфор в сыворотке крови, ммоль/л	1,751 ± 0,490 ^{a,c}	1,342 ± 0,266 ^c	1,436 ± 0,195 ^a	<0,005

Примечание: ДТП – дисфункция трансплантата почки; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; тХБП – терминальная стадия хронической болезни почек; ^a – $p < 0,05$ при сравнении групп тХБП и контроля; ^b – $p < 0,05$ при сравнении групп ДТП и контроля; ^c – $p < 0,05$ при сравнении групп ДТП и тХБП.

Таблица 2. Маркеры костного метаболизма

Признак	Хроническая болезнь почек		Группа контроля (n = 20)	Значение p (ANOVA)
	тХБП (n = 14)	ДТП (n = 14)		
ДПИД в моче, нмоль/ммоль Креат	15,80 (12,68; 27,90) ^a	15,08 (10,27; 24,61) ^b	4,90 (2,95; 11,98) ^{a,b}	<0,001
ОК в сыворотке крови, нг/мл	213,1 ± 55,01 ^a	173,7 ± 86,78	153,9 ± 56,15 ^a	<0,05
ОК в ротовой жидкости, нг/мл	11,78 ± 1,93	12,94 ± 1,76	13,46 ± 3,73	n.s.
ОК в зубодесневой жидкости, нг/мл	13,11 ± 3,98 ^a	11,92 ± 3,10 ^b	20,08 ± 4,69 ^{a,b}	<0,0001
pH ротовой жидкости	7,080 (6,375; 8,153) ^a	7,240 (6,875; 7,593) ^b	6,250 (5,575; 6,800) ^{a,b}	<0,001
Индекс Хаунсфилда передний отдел в/ч	482,5 (394,5; 554,3) ^a	439,0 (396,3; 503,0) ^b	681,5 (449,0; 766,8) ^{a,b}	<0,0001
Индекс Хаунсфилда задний отдел в/ч	203,0 (194,8; 238,8) ^{a,c}	363,0 (248,3; 485,0) ^c	420,0 (329,0; 539,0) ^a	<0,01
Индекс Хаунсфилда передний отдел н/ч	1059 (951; 1451) ^a	1670 (1083; 1985) ^b	3098 (1985; 3538) ^{a,b}	<0,0001
Индекс Хаунсфилда задний отдел н/ч	824,4 ± 111,0 ^a	826,5 ± 89,5 ^b	1735 ± 377,2 ^{a,b}	<0,0001

Примечание: ДПИД – дезоксипиридинолин; ДТП – дисфункция трансплантата почки; тХБП – терминальная стадия хронической болезни почек; ОК – остеокальцин; в/ч – верхняя челюсть; н/ч – нижняя челюсть; ^a – $p < 0,05$ при сравнении групп тХБП и контроля; ^b – $p < 0,05$ при сравнении групп ДТП и контроля; ^c – $p < 0,05$ при сравнении групп ДТП и тХБП.

реабсорбцию этих ионов. При развитии ХБП данный гомеостаз нарушается. Так, в проведенном нами исследовании у пациентов тХБП при снижении рСКФ уровень фосфора в крови увеличивался. Контроль уровня Р у пациентов с ХБП-МКН важен для поддержания костного гомеостаза, и наши результаты согласуются с исследованием A. Rastogi et al. [25]. У группы с ДТП уровень Р был приближен к значениям группы сравнения, что обратно коррелирует с более высоким значением рСКФ, это связано с улучшением фильтрационной функции почек после трансплантации, однако ввиду развития ДТП уровень фосфора оставался высоким. Эти тенденции соответствуют имеющимся в литературе данным о влиянии минерального метаболизма на костное ремоделирование у пациентов после трансплантации почки [26, 27].

В это же время результаты нашего исследования показали, что концентрация кальция статистически не различается между группами, что свидетельствует о стабильности медианного значения этого показателя независимо от состояния почечной функции и трансплантата. Однако, учитывая особенности распределения данных, показатели в группе тХБП все же имеют больший разброс и менее однородны. Выраженных нарушений кальциевого обмена в исследуемой выборке пациентов не было выявлено. Вышеуказанные данные совпадают с работами J. Liu et al. и B. Nasanzamani et al. [28, 29]. Необходимо отметить, что уровни паратгормона и костной фракции щелочной фосфатазы не были учтены.

На основании проведенного анализа было установлено, что уровень ДПИД в моче является высокочувствительным маркером нарушения костного обмена у пациентов с тХБП и ДТП. Так, нами выявлены четкие и значимые различия этого маркера между исследуемыми группами. Увеличение уровня ДПИД в группах детей с ХБП по сравнению с группой сравнения может свидетельствовать о высокой активности остеокластов, активации процессов

резорбции костной ткани. Выявленные изменения ДПИД зарегистрированы одновременно со снижением индекса Хаунсфилда во всех точках верхней и нижней челюсти, что свидетельствует о распаде костного коллагена преимущественно I типа, выведении конечных продуктов костного метаболизма с мочой и подтверждает сохраняющиеся изменения костного обмена у детей с ХБП. Однако анализ литературных данных не подтвердил, что уровень ДПИД в моче может отражать состояние костного метаболизма у пациентов с ХБП-МКН [30]. В то же время оценка уровня ДПИД является одним из ведущих биохимических маркеров костного ремоделирования и используется в ранней диагностике остеопороза [31]. Таким образом, определение уровня ДПИД в моче пациентов с ХБП может быть перспективным для оценки активности остеокластов и процессов резорбции костной ткани и требует дальнейшего изучения на более крупной выборке пациентов с ХБП.

Результаты представленного исследования убедительно свидетельствуют, что ОК также является информативным маркером активности остеобластов у детей с тХБП и ДТП, а лучшая биологическая среда для его определения – ЗДЖ, поскольку именно в ней зарегистрированы наиболее значимые изменения, даже несмотря на ограниченную выборку. Установлено снижение уровня ОК в ЗДЖ в группах с тХБП и ДТП по сравнению с контрольной группой, что указывает на нарушение костного метаболизма. Повышение концентрации ОК в сыворотке крови выявлено только в группе пациентов с тХБП, что, вероятно, связано с ограниченной выборкой. Содержание ОК в РЖ статистически значимо не отличалось между пациентами трех групп, что, возможно, связано с высокой протеазной активностью данной биологической жидкости [32]. Исследования, оценивающие ОК в ЗДЖ у пациентов с ХБП, к настоящему времени не опубликованы. Однако в работе N. Fadli и соавт. имеются данные об использовании ЗДЖ для оценки

ОК и провоспалительных маркеров [33]. Интерес к использованию ЗДЖ в качестве среды для детекции различных маркеров у пациентов с системными заболеваниями, в том числе ХБП, растет в связи с достаточной информативностью и малоинвазивностью.

Повышение рН РЖ и тенденция к щелочной среде РЖ у пациентов с тХБП могут быть связаны с нарушением общего метаболизма, в том числе с изменением кислотно-основного баланса, характерных для тХБП [34].

Кроме того, полученные данные свидетельствуют о выраженных нарушениях костной структуры у детей с тХБП и ДТП, что проявляется в значительном снижении индекса Хаунсфилда по сравнению с группой контроля, особенно в передних и задних отделах нижней челюсти. Эти изменения согласуются с ранее проведенными исследованиями [23], подтверждающая нарушения костного обмена и снижение минерализации кости у пациентов с почечной дисфункцией.

Ограничения исследования и направления для дальнейших исследований

Интерпретация результатов исследования имеет ряд ограничений вследствие дизайна пилотного исследования: малый размер выборочной совокупности, одна точка наблюдения. При оценке ХБП-МКН не учитывались уровни паратгормона и костной фракции щелочной фосфатазы. Возможно,

ВКЛАД АВТОРОВ

О.Л. Морозова и Н.С. Морозова разработали основную концепцию и дизайн исследования, а также проводили редактуру статьи. И.И. Шайхаттарова, А.А. Ширина и В.А. Шустова выполнили научный поиск литературы. А.А. Еловская и Е.А. Масликова проводили осмотр пациентов, отбирали и анализировали биоматериал, а также написали основную часть финальной версии статьи. Н.Б. Захарова осуществляла проведение лабораторных исследований. Л.Д. Мальцева занималась интерпретацией полученных лабораторных данных. Е.Ю. Данилова проводила статистическую обработку данных. Все авторы утвердили окончательную версию публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024 Apr; 105(4S): S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>. PMID: 38490803*
2. *Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. Kidney Int Suppl (2011). 2022 Apr; 12(1): 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35529086*
3. *Румянцева Е.И. Хроническая болезнь почек как глобальная проблема для общественного здоровья: динамика заболеваемости и смертности. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 1–2: 41–49. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202101-02041-049>. EDN: TFHKJB / Rumyantseva E.I. Chronic kidney disease as a global public health problem: trends in morbidity and mortality. 2021; 1–2: 41–49 (In Russian). <https://doi.org/10.26347/1607-2502202101-02041-049>. EDN: TFHKJB*

по причине недостаточной мощности исследования отсутствовали статистически значимые различия показателей общего кальция в сыворотке крови с поправкой на альбумин, а также ОК в ротовой жидкости. Для получения выводов по данным маркерам необходимо проведение продольных исследований на объемных выборках с применением вероятностного отбора единиц наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что информативными маркерами костного метаболизма у детей с тХБП на представленной выборке были ДПИД в моче и ОК в ЗДЖ. Изменения содержания ДПИД в моче и ОК в ЗДЖ ассоциированы со степенью снижения рСКФ и минеральной плотностью кости по данным конусно-лучевой компьютерной томографии. Установленные сдвиги маркеров костного метаболизма подтверждают необходимость в разработке стратегии персонализированного и мультидисциплинарного подхода к ортодонтическому лечению данной когорты пациентов. Кроме того, выявлено, что ЗДЖ является информативной биологической средой для детекции ОК как маркера ХБП-МКН у детей с тХБП и ДТП и перспективна для оценки нарушений костного метаболизма в челюстно-лицевой области.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Olga L. Morozova and Natalia S. Morozova developed study concept and design and edited the article. Ilsiir I. Shaykhattarova, Angelina A. Shirina and Violetta A. Shustova performed the scientific literature search. Alina A. Elovskaya and Ekaterina A. Maslikova examined patients, selected and analyzed biomaterial, and wrote the main part of the final version of the article. Natalia B. Zakharova carried out laboratory tests. Larisa D. Maltseva interpreted laboratory data. Elena Yu. Danilova performed statistical analysis. All authors approved the final version of the article.

4. *Ахмедова Е.А. Хроническая болезнь почек у детей (обзор литературы). ЖКМП. 2024; 1(1): 94–98. ISSN 2181-3531 / Axmedova E.A. Chronic kidney disease in children (literature review). Journal of clinical and preventive medicine. 2024;1(1):94–98 (In Russian). ISSN 2181-3531*
5. *Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J., Tizard E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol. 2012 Mar; 27(3): 363–373. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>. Epub 2011 Jun 29. Erratum in: Pediatr Nephrol. 2012 Mar; 27(3): 507. PMID: 21713524*
6. *Borzych D., Rees L., Ha I.S., et al. The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. Kidney Int. 2010 Dec; 78(12): 1295–1304. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.316>. Epub 2010 Sep 1. PMID: 20811335*
7. *Melo V.B., Silva D.B.D., Soeiro M.D., et al. Growth in children with chronic kidney disease and associated risk factors for short stature. J Bras Nefrol. 2024 Oct-Dec; 46(4): e20230203. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0203en>. PMID: 39094068*

8. Simic P. Bone and bone derived factors in kidney disease. *Front Physiol.* 2024 Mar 1;15:1356069. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1356069>. PMID: 38496297
9. Карлович Н.В., Мохорт Т.В., Сазонова Е.Г. Костная патология при хронической болезни почек. Остеопороз и остеопатии. 2022; 25(1): 29–38. <https://doi.org/10.14341/osteo12943> EDN: EOULOC / Karlovich N.V., Mokhort T.V., Sazonova A.G. Bone pathology in chronic kidney disease. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2022; 25(1): 29–38 (In Russian). <https://doi.org/10.14341/osteo12943>. EDN: EOULOC
10. Elhusseiny G.A., Saleh W. Oral health in children with chronic kidney disease, hemodialysis, and renal transplantation: a comprehensive narrative review of the oral manifestations and dental implications. *Clin Med Insights Pediatr.* 2024 Aug 27; 18: 11795565241271689. <https://doi.org/10.1177/11795565241271689>. PMID: 39206206
11. Denburg M.R., Kumar J., Jemielita T., et al. Fracture burden and risk factors in childhood CKD: results from the CKiD cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb; 27(2): 543–550. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015020152>. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26139439
12. Printza N., Dotis J., Sinha M.D., Leifheit-Nestler M. Editorial: Mineral and bone disorder in CKD. *Front Pediatr.* 2022 Feb 18; 10: 856656. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.856656>. PMID: 35252071
13. Todisco T., Ubertini G.M., Bizzarri C., et al. Chronic kidney disease and growth failure in children. *Children (Basel).* 2024 Jul 1; 11(7): 808. <https://doi.org/10.3390/children11070808>. PMID: 39062256
14. Chi P.J., Hung S.Y., Hsiao F.T., et al. Serum osteocalcin concentration as an independent biomarker of osteoporosis in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2022 Jul; 98(1): 1–9. <https://doi.org/10.5414/CN110705>. PMID: 35445659
15. Heimgartner N., Graf N., Frey D., et al. Predictive power of bone turnover biomarkers to estimate bone mineral density after kidney transplantation with or without denosumab: a post hoc analysis of the POSTOP study. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45(5): 758–767. <https://doi.org/10.1159/000510565>. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32998144
16. Ziemińska M., Pawlak D., Sieklucka B., et al. Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin in bone-ally or adversary of bone mineral status in rats with experimental chronic kidney disease? *Nutrients.* 2022 Oct 1; 14(19): 4082. <https://doi.org/10.3390/nu14194082>. PMID: 36235734
17. Tsugawa N., Shiraki M. Vitamin K Nutrition and Bone Health. *Nutrients.* 2020 Jun 27; 12(7): 1909. <https://doi.org/10.3390/nu12071909>. PMID: 32605143
18. Mohamed FF., Amadeu de Oliveira F., Kinoshita Y., et al. Dentoalveolar alterations in an adenine-induced chronic kidney disease mouse model. *J Bone Miner Res.* 2023 Aug; 38(8): 1192–1207. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4829>. Epub 2023 May 27. PMID: 37191192
19. Lalayiannis A.D., Soeiro E.M.D., Moysés R.M.A., Shroff R. Chronic kidney disease mineral bone disorder in childhood and young adulthood: a ‘growing’ understanding. *Pediatr Nephrol.* 2024 Mar; 39(3): 723–739. <https://doi.org/10.1007/s00467-023-06109-3>. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37624528
20. Munagala K.K., Nanda S., Chowdhary Z., et al. Severity of periodontal disease in chronic kidney disease patients: a hospital-based study. *Cureus.* 2022; 14(6): e25646. Published 2022 Jun 3. <https://doi.org/10.7759/cureus.25646>
21. Морозова Н.С., Мамедов А.А., Лакомова Д.Ю. и др. Отдаленные изменения зубочелюстной системы крыс после экспериментальной интраабдоминальной гипертензии. *Сеченовский вестник.* 2021; 12(3): 38–46. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.38-46>. EDN: VDAIPF / Morozova N.S., Mamedov A.A., Lakomova D.Y., et al. Long-term changes in the dentoalveolar system of rats after experimental intra-abdominal hypertension. *Sechenov Medical Journal.* 2021; 12(3): 38–46 (In Russian). <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2021.12.3.38-46>. EDN: VDAIPF
22. Морозова О.Л., Морозова Н.С., Мамедов А.А., и соавт. Изменения зубочелюстной системы у детей с хронической болезнью почек. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2018; 97(5): 104–112. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-104-112>. EDN: XZIRU / Morozova O.L., Morozova N.S., Mamedov A.A., et al. Changes in the dentoalveolar system in children with chronic kidney disease. *Pediatria n.a. G.N. Speransky.* 2018; 97(5): 104–112 (In Russian). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-5-104-112>. EDN: XZIRU
23. Морозова Н.С., Еловская А.А., Тимошенко Т.В. и др. Ортодонтическая реабилитация пациента с хронической болезнью почек после трансплантации. *Врач.* 2021; 32(10): 50–53. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-09>. EDN: YPDDTM / Morozova N.S., Elovskaya A.A., Timoshchenko T.V. et al. Orthodontic rehabilitation of a patient with chronic kidney disease after transplantation. *Vrach (The Doctor)* 2021; 32(10): 50–53 (In Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-10-09>. EDN: YPDDTM
24. Misch C.E., Judy K.W. Classification of partially edentulous arches for implant dentistry. *Int J Oral Implantol.* 1987; 4(2): 7–13. PMID: 3269839
25. Rastogi A., Bhatt N., Rossetti S, Beto J. Management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: a new paradigm. *J Ren Nutr.* 2021 Jan; 31(1): 21–34. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2020.02.003>. Epub 2020 May 5. PMID: 32386937
26. Cseppekál O., Kis E., Dégi A.A., et al. Bone metabolism and arterial stiffness after renal transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 2014; 39(6): 507–515. <https://doi.org/10.1159/000368461>. Epub 2014 Nov 28. PMID: 25531154
27. Bellorin-Font E., Rojas E., Martin K.J. Bone disease in chronic kidney disease and kidney transplant. *Nutrients.* 2022 Dec 29; 15(1): 167. <https://doi.org/10.3390/nu15010167>. PMID: 36615824
28. Liu J., Tio M.C., Verma A., et al. Determinants and outcomes associated with urinary calcium excretion in chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 1; 107(1): e281–e292. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab574>. PMID: 34390334
29. Hasanzamani B., Karimi N., Sabbagh M.G., Majd H.M. The relationship between pre-transplant serum phosphorus before kidney transplantation with early graft dysfunction. *Iran J Kidney Dis.* 2021 Mar; 1(2): 148–154. PMID: 33764326
30. Coen G., Mantella D., Calabria S., et al. Urinary deoxypyridinoline excretion for the evaluation of bone turnover in chronic renal failure. *Am J Nephrol.* 2000 Jul-Aug; 20(4): 283–290. <https://doi.org/10.1159/000013602>. PMID: 10970981
31. Abdelfattah Abulfadle K., Refaat Abdelkader Atia R., Osama Mohammed H., et al. The potential anti-osteoporotic effect of exercise-induced increased preptin level in ovariectomized rats. *Anat Sci Int.* 2023 Jan; 98(1): 22–35. <https://doi.org/10.1007/s12565-022-00666-7>. Epub 2022 May 4. PMID: 35507276
32. Tavares L.T.R., Saavedra-Silva M., López-Marcos J.F., et al. Blood and salivary inflammatory biomarkers profile in patients with chronic kidney disease and periodontal disease: a systematic review. *Diseases.* 2022 Feb 17; 10(1): 12. <https://doi.org/10.3390/diseases10010012>. PMID: 35225864
33. Fadli N.A., Abdul Rahman M., Karsani S.A., Ramli R. Oral and gingival crevicular fluid biomarkers for jawbone turnover diseases: a scoping review. *Diagnostics (Basel).* 2024 Sep 30; 14(19): 2184. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14192184>. PMID: 39410587
34. Rodrigues R.P.C.B., Vidigal M.T.C., Vieira W.A., et al. Salivary changes in chronic kidney disease and in patients undergoing hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2022 Jun; 35(5): 1339–1367. <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01274-4>. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35235185

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Еловская Алина Алексеевна[✉], ассистент кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0275-6261>

Масликова Екатерина Андреевна, ассистент кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6875-9377>

Морозова Наталия Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6453-1615>

Захарова Наталия Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, ФГБУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Мальцева Лариса Дмитриевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4380-4522>

Данилова Елена Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярного моделирования и химии природных соединений Института молекулярной тераностики научно-технологического парка медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9079-872X>

Шайхаттарова Ильсияр Ильнуровна, студентка Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7452-2907>

Ширина Ангелина Александровна, студентка Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1029-3432>

Шустова Виолетта Александровна, студентка Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1661-1862>

Морозова Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

Alina A. Elovskaya[✉], Assistant Professor, Pediatric, Preventive dentistry and Orthodontics Department in E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0275-6261>

Ekaterina A. Maslikova, Assistant Professor, Pediatric, Preventive dentistry and Orthodontics Department in E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6875-9377>

Natalia S. Morozova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor of the Department of Dental Diseases Propaedeutics in E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6453-1615>

Natalia B. Zakharova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, State Medical University n. a. V.I. Razumovsky.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

Larisa D. Maltseva, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4380-4522>

Elena Y. Danilova, Junior research assistant of the Laboratory of Molecular Modeling and Chemistry of Natural Compounds of the Institute of Molecular Theranostics of the Science and Technology Park of Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9079-872X>

Isiiar I. Shaikhattarova, student, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7452-2907>

Angelina A. Shirina, student, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1029-3432>

Violetta A. Shustova, student, E.V. Borovsky Institute of Dentistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1661-1862>

Olga L. Morozova, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2453-1319>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author