

И. М. БЫКОВ<sup>1</sup>, Ф. Н. ГИЛЬМИЯРОВА<sup>2</sup>, Д. А. ДОМЕНИУК<sup>3</sup>, С. В. ДМИТРИЕНКО<sup>4</sup>,  
С. О. ИВАНЮТА<sup>3</sup>, Г. М.-А. БУДАЙЧИЕВ<sup>3</sup>

## ОЦЕНКА КАРИЕСОГЕННОЙ СИТУАЦИИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА С УЧЁТОМ МИНЕРАЛИЗУЮЩЕГО ПОТЕНЦИАЛА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ И ЭМАЛЕВОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия, 443099.

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, д. 310, Ставрополь, Россия, 355017.

<sup>4</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Калинина, д. 11, Пятигорск, Россия, 357532.

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Оценка кариесрезистентности твёрдых тканей зубов и состояние фосфорно-кальциевого обмена у детей с сахарным диабетом первого типа с учётом минерализующего потенциала ротовой жидкости и антимикробной защиты полости рта.

**Материалы и методы.** Проведено общеклиническое, стоматологическое, лабораторное обследование 127 детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа, в возрасте от 7 до 12 лет, со стажем эндокринопатии от восьми месяцев до десяти лет. Полученные данные сопоставлены с результатами обследования 37 «здоровых» и «практически здоровых» детей данной возрастной категории. При оценке стоматологического статуса детей были использованы гигиенический индекс (Ю.А. Федоров, В.В. Володкина, 1970), индекс КПУ+кп (комитет экспертов ВОЗ, 1962), упрощенный гигиенический индекс OHI-S (Green, Vermillion, 1964). Интенсивность процессов деминерализации эмали зубов оценивали с помощью теста эмалевого резистентности (В.Р. Окушко, Л.И. Косарева, 1984), витального окрашивания (Л.А. Аксамит, 1978). Электрометрия твёрдых тканей зубов проведена электродиагностическим аппаратом «Дент Эст» (В.К. Леонтьев, Г.Г. Иванова, 1985). Лабораторная диагностика слюварных показателей включала в себя исследование кальция (общего, ионизированного), неорганического фосфора, щелочной фосфатазы, остеокальцина, паратормона, 25 гидроксивитамина D3, лактоферрина. Микрокристаллизацию и минерализующий потенциал ротовой жидкости определяли по Леус П.А. (1977).

**Результаты.** На ранних стадиях развития сахарного диабета 1 типа у детей отмечается компенсированная и субкомпенсированная форма течения кариозного процесса, увеличение проницаемости эмали, незначительное преобладание в твёрдых тканях зубов процессов деминерализации над процессами реминерализации, что свидетельствует о саморегуляции механизмов минерального обмена при сохранении физиологических реминерализующих свойств ротовой жидкости. На поздних стадиях развития сахарного диабета 1 типа установлена высокая интенсивность и декомпенсированная форма течения кариозных поражений, низкая структурно-функциональная резистентность эмали, выраженные процессы деминерализации твёрдых тканей зубов. Возникновение данного комплекса у детей со стажем эндокринопатии более пяти лет свидетельствует об истощении функциональных возможностей слюнных желёз, нарушении мобилизационных слюварных систем в ответ на возникновение кариесогенной ситуации в ротовой полости, изменение гомеостаза по кальцию, снижение резистентности эмали к воздействию органических кислот, отсутствие способности слюны к кристаллизации.

**Заключение.** Нарастающая положительная динамика роста индексных показателей у детей с длительно протекающим сахарным диабетом 1 типа, свидетельствующая об ухудшении стоматологического статуса, требует соблюдения принципов рационального питания, проведения ежеквартальных профессиональных кариес профилактических мероприятий с использованием современных и эффективных средств по уходу за полостью рта, внедрения активных форм гигиенического обучения и воспитания с учётом минерализующего потенциала ротовой жидкости, а также тщательного контроля приобретённых мануальных навыков.

**Ключевые слова:** детское население, сахарный диабет 1 типа, саливодиagnostика, минерализация зубов, эмалевая резистентность, кальциевый гомеостаз

**Для цитирования:** Быков И.М., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А., Дмитриенко С.В., Иванюта С.О., Будайчиев Г. М-А. Оценка кариесогенной ситуации у детей с сахарным диабетом первого типа с учётом минерализующего потенциала ротовой жидкости и эмалистой резистентности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(4): 22-36. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-22-36

**For citation:** Bykov I.M., Gilmiyarova F.N., Domenyuk D.A., Dmitrienko S.V., Ivanyuta S.O., Budaychiev G. M-A. Evaluation of cariogenic situation in children with type 1 diabetes mellitus given the mineralizing potential of saliva and enamel resistance. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(4): 22-36. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-4-22-36

**I. M. BYKOV<sup>1</sup>, F. N. GILMIYAROVA<sup>2</sup>, D. A. DOMENYUK<sup>3</sup>, S. V. DMITRIENKO<sup>4</sup>, S. O. IVANYUTA<sup>3</sup>, G. M-A. BUDAYCHIEV**

## EVALUATION OF CARIOGENIC SITUATION IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS GIVEN THE MINERALIZING POTENTIAL OF SALIVA AND ENAMEL RESISTANCE

<sup>1</sup>*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.*

<sup>2</sup>*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chapaevskaya str., 89, Samara, Russia, 443099.*

<sup>3</sup>*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mira str., 310, Stavropol, Russia, 355017.*

<sup>4</sup>*Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – Branch Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kalinina str., 11, Pyatigorsk, Russia, 357532.*

### ABSTRACT

**Aim.** This study was conducted to evaluate the caries resistance of hard tooth tissues and the state of the calcium and phosphorus metabolism in children with type 1 diabetes mellitus given the mineralizing potential of saliva and antimicrobial protection of the oral cavity.

**Materials and methods.** There was conducted a general clinical, dental, laboratory examination of 127 children with type 1 diabetes mellitus aged 7 to 12 years with the endocrinopathy experience from eight months to ten years. The obtained data were compared with the results of the examination of 37 "healthy" and "practically healthy" children of this age category. When assessing the dental status of children, were used the hygienic index (Y.A. Fedorov, V.V. Volodkina, 1970), the CFE/cf index (WHO Expert Committee, 1962), the simplified hygienic index OHI-S (Green, Vermillion, 1964). The intensity of the enamel demineralization processes was assessed using the enamel resistance test (V.R. Okushko, L.I. Kosavera, 1984) and vital staining (L.A. Aksamit, 1978). The electrometry of hard tooth tissues was carried out by the electrodiagnostic apparatus "Dent Est" (V.K. Leontiev, G.G. Ivanova, 1985). The laboratory diagnostics of the salivary indicators included the study of calcium (total, ionized), inorganic phosphorus, alkaline phosphatase, osteocalcin, parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D3, lactoferrin. The microcrystallization and mineralizing potential of saliva were determined according to Leus P.A. (1997).

**Results.** At the early stages of type 1 diabetes mellitus development children have a compensated and subcompensated form of the carious process, the increase in the enamel permeability, a slight predominance of the demineralization processes over the remineralization processes in solid tooth tissues. It indicates that self-regulation of the mineral metabolism mechanisms takes place while maintaining the physiological remineralizing properties of saliva. At a late stage of type 1 diabetes mellitus development a high intensity and decompensated form of the carious lesions are established as well as low structural and functional enamel resistance and pronounced processes of hard tooth tissues demineralization. The emergence of this complex in children with the experience of endocrinopathy for more than five years indicates the depletion of salivary gland functionality, the disturbance of mobilization salivary systems in response to the occurrence of the cariogenic situation in the oral cavity, the change in calcium homeostasis, the decrease in enamel resistance to organic acids and the absence of saliva crystallization.

**Conclusion.** The growing positive dynamics of index growth in children with long-term type 1 diabetes mellitus, indicating the deterioration of the dental status, requires adherence to the principles of rational nutrition, quarterly professional caries preventive measures using modern and effective oral care products, the introduction of active forms of hygienic training and education taking into account the mineralizing potential of saliva as well as careful monitoring of the acquired manual skills.

**Keywords:** children's population, type 1 diabetes, saliva diagnostics, tooth mineralization, enamel resistance, calcium homeostasis

### Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа – иммуноопосредованное, хроническое мультифакторное заболевание с продромальным субклиническим перио-

дом, вызванное прогрессирующей деструкцией островковых  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, которое приводит к абсолютному дефициту инсулина [1]. Специалистами установлено, что различ-

ные аутоантитела к островковым  $\beta$ -клеткам, определяющиеся у 86-98% детей с впервые выявленной эндокринопатией, являются специфическими маркерами этого патологического процесса [2, 3].

Сформированные региональные и национальные регистры СД 1 типа у детей и подростков в различных странах мира свидетельствуют о широкой вариабельности и распространённости эндокринопатии, в зависимости от популяции и географической широты (7-40 случаев на 100 тыс. детского населения в год). По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), за последние два десятилетия заболеваемость СД 1 типа среди детского контингента имеет тенденцию к постоянному увеличению. К началу 2011 года в мире зафиксировано 479,6 тысяч детей с СД 1 типа, из них четверть больных находится в возрастной категории до четырёх лет, а число впервые выявленных случаев составляет 75800 [4].

В Российской Федерации на 01.01.2011 года, по данным Государственного регистра, зарегистрировано 17 519 детей с СД 1 типа, из которых впервые выявленные случаи составляют 2911, а средний показатель заболеваемости детской популяции составил 11,2 на 100 тыс. детского населения [5].

В педиатрии СД 1 типа является одним из наиболее распространённых метаболических и эндокринных состояний, причём около 80% всех случаев эндокринной патологии диагностируется в периоды интенсивного роста (4-6 лет, 8-12 лет, пубертатный период) (American Diabetes Association (ADA), 2017; European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2015). При отсутствии заместительной пожизненной терапии инсулином, у больных СД 1 типа развиваются нарушения всех видов метаболизма, что ведёт к летальному исходу вследствие кетоацидоза или кетоацидотической комы. Особенностью СД 1 типа в детском возрасте является сложность при достижении компенсации углеводного обмена, выраженная лабильность гликемии, склонность к развитию аутоиммунных реакций, которая сочетается с повышенной реактивностью иммунной системы [6, 7, 8].

У основного числа детей, страдающих СД 1 типа, потеря инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы является результатом аутоиммунного повреждения островкового аппарата. Среди наиболее диагностически значимых маркеров аутоиммунного инсулита, специалисты выделяют антитела к тирозинфосфатазе (Insulinoma-Antigen – IA-2 $\alpha$ ), глутаматдекарбоксилазе (Glutamate Decarboxylase – GAD), а также к цитоплазматическому антигену (Islet Cell Antibodies – ICA). Ключевое место в патогенезе СД 1 типа, наравне с антителами к антигенам островкового аппарата поджелудочной железы, занимают антитела к инсулину (Insulin Autoantibody – IAA). Данные антитела, в отличие от других эпитопов

антител к инсулину, являются маркерами антителообразования к продукту секреции  $\beta$ -клеток, поэтому они могут быть выявлены на доклиническом (бессимптомном) периоде заболевания у детей младших возрастных категорий [9]. Исследователями установлена тесная взаимосвязь IAA с другими продиабетическими антителами (к IA-2 $\alpha$ , GAD, ICA). Важно отметить, что независимо от генетической предрасположенности, наиболее значительная распространённость аутоиммунитета против островковых антигенов и инсулина выявлена на территориях с высокой заболеваемостью СД 1 типа [10, 11].

Более существенная частота выявления IAA у детей младших возрастных групп, в сравнении со старшими возрастными категориями, специалистами объясняется значительной агрессивностью аутоиммунного процесса за счёт присутствия связей с иммуногенетическими маркерами. Кроме того, важное значение имеет тип вскармливания ребёнка в возрасте до одного года. Замена грудного вскармливания на искусственное, особенно с применением смесей на основе коровьего молока из-за выраженной антигенной стимуляции и развитии перекрёстных реакций на инсулин и животный белок, при наличии генетической предрасположенности создаёт предпосылки для гиперпродукции IAA [12].

У небольшого числа пациентов признаки аутоиммунного процесса отсутствуют, однако наблюдается симптоматика абсолютного дефицита инсулина. В таких случаях, когда этиология деструкции  $\beta$ -клеток и инсулинопении неизвестна, принято говорить об идиопатическом варианте СД 1 типа. Несмотря на сходство клинической картины, это заболевание не аутоиммунной природы, а аутоантитела и генетические маркеры СД 1 типа при этом не обнаруживаются [13].

В соответствии с современными научными данными, развитие кариозного процесса обусловлено сложным взаимодействием локальных и общих факторов, реализующихся в системе «кариесогенная микрофлора – ротовая жидкость – эмалевая резистентность» [14]. К наиболее значимым местным факторам риска возникновения кариозного процесса, за исключением кариесогенных микроорганизмов, относится нарушение состава (свойств) ротовой жидкости [15-18]. Стабильность ротовой жидкости, представляющей собой ионно-белковый истинный раствор, обеспечивает интеграцию твёрдых и мягких тканей в полости рта, а также нормальную жизнедеятельность органов ротовой полости рта и организма в целом. Ротовая жидкость, как функциональная единица и индикатор работы гематосаливарного барьера, принимает активное участие в поддержании гомеостаза внутренней среды, и прежде всего – крови. Содержащиеся в ротовой жидкости факторы минерализации (органические и неорганические вещества, витамины, гормоны), обеспечивают процессы со-

зрелания эмали и резистентность твёрдых тканей зубов. Ионы кальция и фосфаты, как основные элементы гидроксиапатитов эмали, осуществляют минерализующую функцию смешанной слюны, причём уровень кальция в ротовой жидкости в два раза меньше, чем в крови, из-за соединений с муцином (мицеллы). В ротовой жидкости кальций находится в ионизированной форме (50%), в соединениях с белками (15%), и в соединениях с цитратами и фосфатами (35%). Общий уровень кальция в ротовой жидкости приближается к его уровню в сыворотке крови, а содержание сывороточного ионизированного кальция превышает сливарный, причём концентрация кальция в ротовой жидкости напрямую зависит от уровня pH. Сдвиг pH в сторону ацидоза снижает минерализующий потенциал ротовой жидкости, делая её кальций-дефицитной. Оптимальными показателями pH, при которых ротовая жидкость перенасыщена ионами фосфора, кальция и выполняет минерализующую функцию, является нейтральная или слабо щелочная среда [19,20,21]. Уровень ионизированного кальция в ротовой жидкости имеет прямую корреляционную зависимость со скоростью саливации. Важно отметить и роль муцина в поддержании фосфорно-кальциевого гомеостаза. Поддержание буферных свойств ротовой жидкости обеспечивается за счёт образования адсорбируемой на поверхности зубов нерастворимой денатурированной органической плёнки, состоящей из комплексных соединений муцина с ионами фосфора и кальция [22, 23].

Стабильное слюноотделение обеспечивает эффективное удаление экзо-, эндогенных микроорганизмов и их метаболитов, поддержание гомеостатического равновесия в полости рта, а также устойчивое присутствие специфических и неспецифических защитных факторов [24, 25, 26]. Лактоферрин, опосредованно вовлечённый в процессы клеточного иммунитета, и относящийся к системе врожденного иммунитета, представляет собой полифункциональный белок, обладающий железосвязывающей способностью. Кроме того, биологическая роль лактоферрина заключается в противовоспалительном действии, противовирусной, противогрибковой, антибактериальной, антипаразитарной, каталитической активности, доказаны также его противоопухолевые и ферментативные свойства [27].

Несмотря на большое количество работ отечественных и зарубежных специалистов, посвящённых изучению минерализующего потенциала ротовой жидкости по кальциевому гомеостазу, исследования, выявляющие ранние нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей, страдающих СД 1 типа, единичны. Не имеют систематизации лабораторно-диагностические данные, устанавливающие взаимосвязь эмалевой резистентности и маркёров минерализации в ротовой жидкости у детей с различным стажем СД 1 типа. Отсутствуют

результаты по изучению уровня лактоферрина в ротовой жидкости у детей с различной длительностью СД 1 типа, а также сведения о состоянии антимикробной защиты полости рта и связи содержания лактоферрина с уровнем резистентности к кариесу у детей с эндокринопатией. В этой связи, изучение кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов в ротовой жидкости, особенностей микрокристаллизации смешанной слюны, антимикробной защиты ротовой полости у детей с СД 1 типа позволит усовершенствовать донозологическую диагностику нарушений минерального обмена, а также выявить критические периоды снижения антимикробной защиты полости рта в различные сроки развития эндокринопатии. Важно отметить, что исследования патофизиологических механизмов формирования, развития кариозных поражений зубов у детей с СД 1 типа с учётом минерализующего потенциала и уровня лактоферрина в ротовой жидкости являются актуальными, и представляют обоснованный интерес не только со стороны научных работников, но и практикующих специалистов. Внедрение полученных результатов позволит усовершенствовать имеющиеся средства местной, общей патогенетической профилактики кариозных поражений у детей с разным уровнем резистентности к кариесу.

**Цель исследования:** оценка кариесрезистентности твёрдых тканей зубов и состояние фосфорно-кальциевого обмена у детей с сахарным диабетом первого типа с учётом минерализующего потенциала ротовой жидкости и антимикробной защиты полости рта.

### Материалы и методы

Исследования с участием детей соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, которые разработаны в соответствии со следующими международными и российскими нормативно-правовыми актами: Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками LXIV Генеральной Ассамблеи WMA (2013г.); ст. 24 Конституции РФ; «Правила клинической практики в РФ» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003); этические стандарты Комитета по экспериментам, стандартам проведения клинических исследований (ГОСТ Р 52379-2005). На проведение всех видов исследований получены добровольные информированные согласия родителей (опекунов).

При выполнении работы проведено общеклиническое, лабораторное, рентгенологическое обследование 127 детей, страдающих СД 1 типа, в возрасте от 7 до 12 лет, которые находились на лечении в эндокринологических отделениях ГБУЗ МЗ КК «Детская Краевая Клиническая Больница» г. Краснодара и ГБУЗ МЗ СК «Детская Городская

Клиническая Больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя. Продолжительность эндокринопатии у детей с диагнозом «СД 1 типа» составляла от восьми месяцев до десяти лет. Дети с СД 1 типа госпитализированы в стационар в декомпенсаторной фазе, и не имели сопутствующей патологии (врожденной, аутоиммунной, инфекционной), которая могла бы затруднить интерпретацию результатов. Диагноз «СД 1 типа» был установлен по результатам лабораторных исследований (общий анализ крови; биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы; анализ мочи), а также общеклинических обследований в соответствии с критериями ВОЗ (1999). Для установления степени метаболической компенсации углеводного обмена определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), а по секреции С-пептида – остаточную функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. С учетом продолжительности эндокринопатии, все больные дети разделены на три группы: 1-я группа – длительность СД 1 типа до 1 года (n=38; 29,9%); 2-я группа – стаж СД 1 типа от 1 года до 5 лет (n=44; 34,6%); 3-я группа – длительность СД 1 типа от 5 до 10 лет (n=45; 35,5%). Группу сравнения составили 37 «здоровых – I группа здоровья» и «практически здоровых – II группа здоровья» детей (Ю.Е. Вельтищев, 1994) данной возрастной категории. Диагноз поставлен врачом-педиатром по результатам лабораторных исследований и общеклинического статуса.

Оценка стоматологического статуса выполнялось на базе кафедр стоматологии общей практики и детской стоматологии СтГМУ и кафедры детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии КубГМУ. При изучении стоматологического статуса у детей в период раннего (7-9 лет) и позднего (9-12 лет) сменного прикуса использовали следующие индексы: гигиенический индекс (ИГ) (Ю.А. Федоров, В.В. Володкина, 1970) – для определения состояния гигиены полости рта; индекс КПУ+кп (комитет экспертов ВОЗ, 1962) – для выявления степени поражённости зубов кариесом; упрощенный гигиенический индекс ОНI-S (Green, Vermillion, 1964) – для определения площади поверхности зуба, покрытой зубным налётом). Активность кариеса оценивали в соответствии с классификацией Т.Ф. Виноградовой (1972) (табл. 1).

Выраженность процессов деминерализации эмали зубов проводили с помощью теста эма-

левой резистентности (ТЭР) и по состоянию минерализирующего потенциала слюны. ТЭР-тест (В.Р. Окушко, Л.И. Косарева, 1984) применяли для изучения структурно-функциональной резистентности зубной эмали и её кислотоустойчивости. Для оценки интенсивности окрашивания использовали десятипольную оттеночную типографическую шкалу синего цвета с градацией цветовой насыщенности от 10% до 100%. Оценка результатов: эмаль зубов, устойчивая к кислотным факторам – интенсивность окрашивания до 30%; эмаль зубов, среднеустойчивая к действию кислот – интенсивность окрашивания от 30 до 60%; эмаль зубов, не устойчивая к действию кислот – интенсивность окрашивания от 60 до 100%.

Методом витального окрашивания осуществляли диагностику очаговой деминерализации эмали (Аксамит И.А., 1978) с использованием «Кариес-индикатора» (ООО «НКФ Omega Dent», Россия). Интенсивно, или слабо прокрашенные участки зубной эмали интерпретировались как деминерализованные («положительный тест»), здоровая эмаль характеризовалась отсутствием окрашивания («отрицательный тест»). При анализе интенсивности окрашивания эмали (ИОЭ) применяли цветную стандартную шкалу с различными оттенками синего цвета (от слегка голубоватого до темно-синего). Результаты оценивали в баллах (от 1 до 10). Оценка результатов: активность деминерализации низкая – интенсивность окрашивания очагов до 3 баллов; активность деминерализации средней степени – интенсивность окрашивания очагов от 3 до 6 баллов; активность очагов деминерализации высокая – интенсивность окрашивания от 6 до 10 баллов.

Для повышения информативности выявления очаговой деминерализации эмали, дополнительно была использована электрометрия твёрдых тканей зуба (ЭТТЗ) с применением электродиагностического аппарата «Дент Эст» («Geosoft Dent», Россия) по методике В.К. Леонтьева, Г.Г. Ивановой (1985). Зеркало (пассивный электрод) фиксировали на мягких тканях полости рта (щека, губа), а конец активного электрода (шпатель с 10% р-ром хлорида кальция), смоченный электролитом, устанавливали на исследуемом участке зуба и контролировали его неподвижное состояние при проведении измерений. Замер величин каждого

Таблица 1 / Table 1

**Активность кариеса зубов (Виноградова Т.Ф., 1972), (баллы)**

Activity of dental caries (Vinogradova T.F., 1972), (points)

Возраст	Индексы	I степень (компенсированная)	II степень (субкомпенсированная)	III степень (декомпенсированная)
3-6	кпу	менее 3	3-6	более 6
7-10	КПУ+кп	менее 5	6-8	более 8
11-14	КПУ	менее 4	5-8	более 8
15-18	КПУ	менее 7	7-9	более 9

**Интерпретация величин электрометрической диагностики  
твёрдых тканей зубов (Леонтьев В.К., Иванова Г.Г., 1985), (баллы)**  
Interpretation of the values of electrometric diagnostics of hard tooth tissues  
(Leontiev V.K., Ivanova G.G., 1985), (points)

Величина силы тока, (мкА)	Предварительный диагноз
Менее 0,2	Минерализованная интактная эмаль
0,3 – 3,9	Предкариозное состояние эмали
4,0 – 7,9	Начальный кариес
8,0 – 27,9	Поверхностный кариес
28,0 – 50,0	Средний кариес
Более 50	Глубокий кариес

зуба проводили в трёх разных точках, причём для расчётов были использованы наихудшие (максимальные) значения. Интерпретацию величин электрометрической диагностики проводили в соответствии с рекомендациями (Леонтьев В.К., Иванова Г.Г., 1985) (табл. 2).

Предметом лабораторно-диагностических исследований являлась нестимулированная ротовая жидкость (НРЖ). Забор НРЖ проводили в утренние часы (с 8 до 9 часов) натощак, до чистки зубов, после предварительного полоскания полости рта дистиллированной водой (20-24°) при помощи специальной системы для сбора слюны «Saliva RNA Collection and Preservation Devices» («Norgen Biotek», Канада). Собранная НРЖ центрифугировалась при 8000 об/мин в течение 15 минут. Далее, надсадочную часть НРЖ разливали на аликвоты по 200-250 мкл в пластиковые пробирки и хранили в замороженном состоянии при  $t = -76^{\circ}\text{C}$  до начала исследования. Полученный биоматериал в течение часа транспортировался в Отделение лабораторной диагностики АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», лабораторию кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации Института живых систем СКФУ и клинико-диагностическую лабораторию ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница».

Количественное определение лактоферрина (ЛФ) в НРЖ проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов «Лактоферрин-стрип» ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Исследование в НРЖ уровня кальция, фосфора, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) осуществляли с использованием готовых диагностических наборов «ООО Vital Diagnostics» (г. Санкт-Петербург). Оптическая плотность измерена на спектрофотометре СФ-56 «ОКБ Спектр» (г. Санкт-Петербург). Уровень 25-гидроксивитамина D3, ПТГ и остеокальцина в НРЖ определяли на полностью автоматизированном иммуноферментном анализаторе «Personal LAB» («Adaltis», Италия) с применением готовых наборов реактивов 25-Hydroxy Vitamin D EIA, DRG PTH Intact (EIA-

3645) и N-MID Osteocalcin ELISA.

Методика определения скорости слюноотделения: ребёнка усаживают, просят опустить голову и сидеть в таком положении, не глотать слюну, не двигать языком и губами во время всего периода сбора слюны. После аккумуляции слюны в полости рта в течение двух минут, ребёнка просят сплюнуть всё содержимое в приёмный сосуд. Процедуру сбора проводят ещё два раза так, чтобы общее время сбора составило шесть минут. Скорость слюноотделения (мл/мин) рассчитывается как общий объём собранной слюны, деленный на время (шесть минут). Определение водородного показателя pH проведено с помощью автоматического ионоселективного анализатора «EasyLyte Plus» («Medica Corporation», США). Измерение потенциала каждого электрода осуществляли по отношению к фиксированному потенциалу двойного хлорсеребряного электрода.

Микрорекристаллизацию ротовой жидкости исследовали методом микроскопии высохшей капли (Леус П.А., 1977, модификация Пузиловой О.Ю., Сунцовым В.Г., 1999). С этой целью со дна полости рта пипеткой собирали 0,2-0,3 мл ротовой жидкости, три её капли наносили на стерильное предметное стекло, высушивали в течение двух часов на воздухе при  $t = 24-25^{\circ}\text{C}$ . Далее, высохшие капли ротовой жидкости исследовали с помощью бинокулярного стерео панкратического микроскопа «МСПЭ-1» (Россия) в отражённом свете с боковым и вертикальным бестеневым освещением при увеличении ( $\times 40 - \times 400$ ). Анализ изображения кристаллограмм выводился на экран монитора с помощью видео окуляра DCM-510, совмещённого с программным обеспечением обработки изображений «Score Photo».

С целью определения минерализующего потенциала слюны проведена оценка кристаллограмм при увеличении ( $\times 40$ ). Минерализующий потенциал слюны (МПС) определяли по Леус П.А. (1977): 1 балл – россыпь хаотически расположенных структур неправильной формы; 2 балла – тонкая сетка линий по всему полю зрения; 3 балла – отдельные кристаллы неправильной формы на фоне глыбок и сетки; 4 балла – древовидные кристаллы средних размеров; 5 баллов – чёткая, крупная кристал-

лическая структура, похожая на папоротник или паркет. Затем, оценивали каждую из трёх капель ротовой жидкости, и рассчитывали среднюю величину МПС: 0-1 – очень низкий; 1,1-2,0 – низкий; 2,1-3,0 – удовлетворительный; 3,1 -4,0 – высокий; 4,1-5,0 – очень высокий.

По результатам изучения монокристалла ротовой жидкости при увеличении  $\times 400$ , сформированы морфологические признаки, по суммированию которых были присвоены баллы. С учётом совокупности количественных и качественных морфологических признаков, выделено три типа микрокристаллизации ротовой жидкости. Первый тип (30 и более баллов) – крупные, удлинённые кристаллопризматические древовидные структуры с чётким рисунком, правильно сросшиеся между собой с образованием «хвоща» или «папоротника». Кристаллические структуры располагаются по отношению друг к другу под острым углом в диапазоне 30-45°. Множественные дочерние ответвления отходят от материнской матрицы строго под прямым углом. Кристаллическая решётка тонкая и «нежная», что является отражением физико-химических свойств ротовой жидкости, в частности, насыщенности микроэлементами и показателем вязкости. Выявлены центры кристаллизации (рис. 1). Второй тип (от 15 до 30 баллов) – единичные кристаллоподобные конгломераты или дендритные кристаллопризматические структуры, которые тоньше размера кристаллов первого типа. Кристаллы, расположенные в центральной зоне, более размыты, число дочерних ответвлений снижено, при этом отростки короче и угол наклона, по отношению к материнскому плату, более вариабелен. Снижение числа структур и их размытость является косвенным признаком уменьшения вязкости, понижения уровня насыщения кальцием и другими элементами, сокращением минерализующего потенциала ротовой жидкости (рис. 2). Третий тип (14 баллов и менее) – большое количество изометрически расположенных, разрозненных, мелких кристаллических структур в виде прута или веточки, а также кристаллы звёздчатой, округлой и неправильной формы без ориентации. Также встречаются отдельно расположенные кон-

гломераты крестовидной формы, либо полное отсутствие кристаллов, что свидетельствует о минимальном количестве микроэлементов (рис. 3). Кариесогенная обстановка полости рта объективно отражает типы микрокристаллизации: первый и второй тип характерен для кариесрезистентных пациентов, а третий – для кариесвосприимчивых пациентов.

Полученные лабораторно-диагностические и клинические данные обрабатывали методами вариационной статистики по Fisher R.A. (2006) с помощью прикладного пакета программ StatPlusV25. При описании количественных признаков применяли среднюю величину (M), и стандартную ошибку средней (m). При оценке различий категориальных переменных в группах использовали точный метод Фишера или  $\chi^2$ . Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики, методами дисперсионного анализа (критерий t-критерий Стьюдента), корреляционного анализа (парные коэффициенты корреляции Пирсона, Спирмена), а также методами непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни и Вилкоксона). Статистически достоверными считали различия, у которых вероятность возможной ошибки была меньше 5% ( $p \leq 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

Индексная оценка гигиенического состояния полости рта у детей исследуемых групп представлена в таблице 3.

Анализ оценки гигиенического состояния полости рта детей, страдающих СД 1 типа, свидетельствует, что при повышении длительности и степени тяжести эндокринной патологии отмечается увеличение интенсивности кариозных поражений до «высокого» и «очень высокого» уровня при «неудовлетворительной» (недостаточной) гигиене. По нашему мнению, изменение гигиенического состояния с «хорошего» – у здоровых детей, на «удовлетворительное» – у детей со стажем СД 1 типа до года, и «неудовлетворительное» – у детей со стажем эндокринопатии от 1 года до 5 лет и от 5 до 10 лет, связано с затруднением полноценной гигиены из-за ухудшения физического самочувствия,

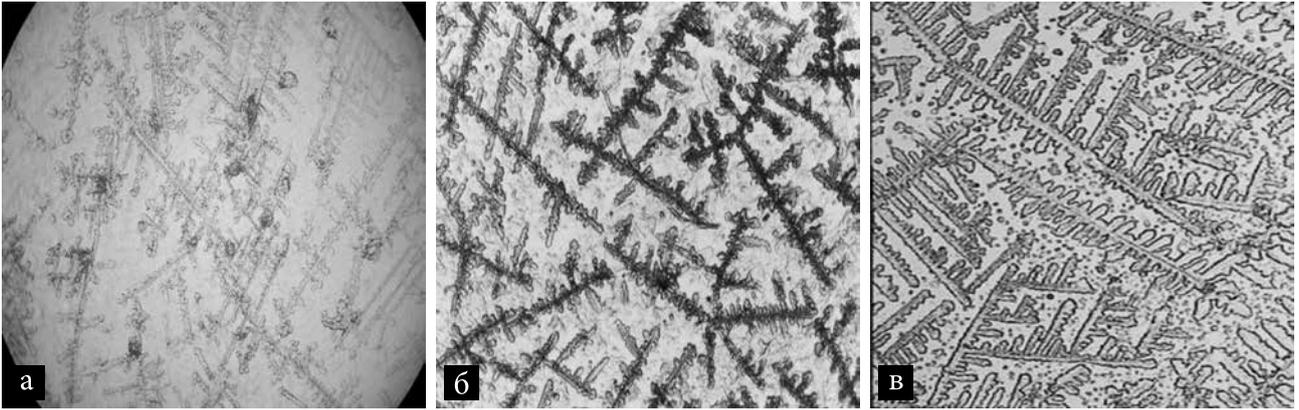
Таблица 3 / Table 3

### Индексная оценка гигиенического состояния полости рта у детей исследуемых групп, (M $\pm$ m), (баллы)

Index evaluation of the hygienic state of the oral cavity in children from the studied groups, (M  $\pm$  m), (points)

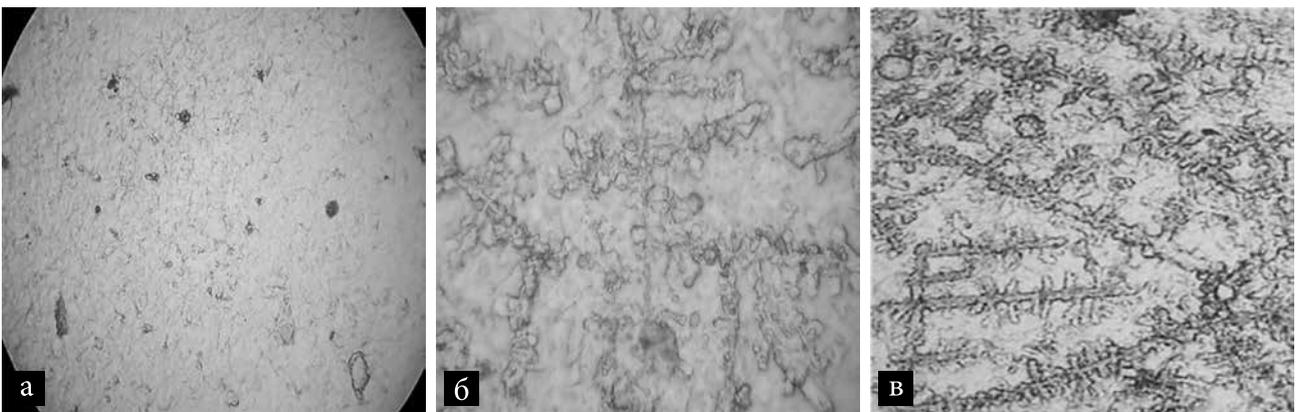
Индексы	Группы исследований			
	Группа сравнения, n=37	Первая группа, n=38	Вторая группа, n=44	Третья группа, n=45
ИГ	1,24 $\pm$ 0,11	1,67 $\pm$ 0,14*	2,16 $\pm$ 0,23*	2,43 $\pm$ 0,19*
КПУ+кп	1,97 $\pm$ 0,43	2,69 $\pm$ 0,87*	4,18 $\pm$ 1,14*	6,34 $\pm$ 1,35*
ОНИ-S	1,37 $\pm$ 0,12	1,71 $\pm$ 0,14*	1,96 $\pm$ 0,21*	2,34 $\pm$ 0,17*

**Примечание:** \* –  $p \leq 0,05$  статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).



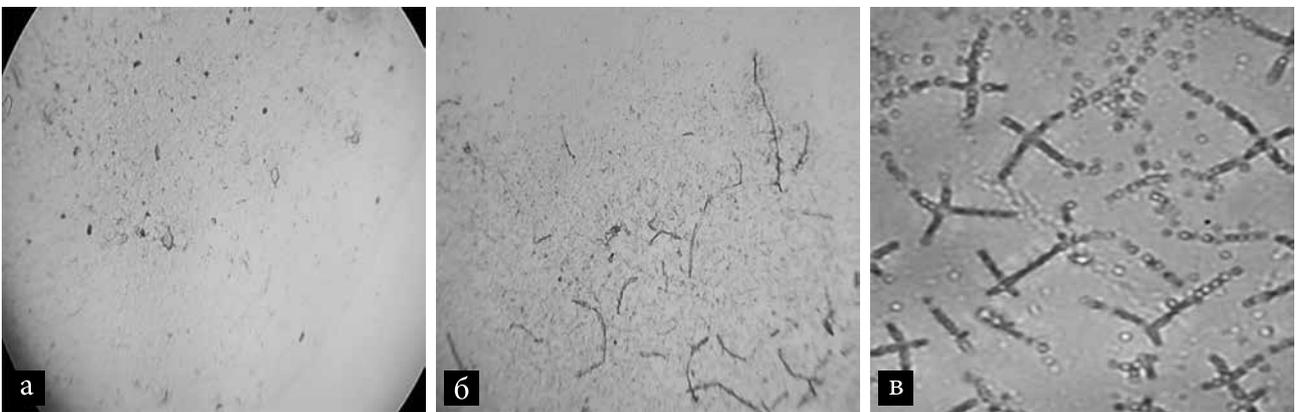
**Рис. 1.** Первый тип микрокристаллизации ротовой жидкости (а – увеличение 40; б – увеличение 200; в – увеличение 400).

**Fig. 1.** The first type of microcrystallization of saliva (a – increase of 40; b – increase of 200; c – increase of 400).



**Рис. 2.** Второй тип микрокристаллизации ротовой жидкости (а – увеличение 40; б – увеличение 200; в – увеличение 400).

**Fig. 2.** The second type of microcrystallization of saliva (a – increase of 40; b – increase of 200; c – increase of 400).



**Рис. 3.** Третий тип микрокристаллизации ротовой жидкости (а – увеличение 40; б – увеличение 200; в – увеличение 400).

**Fig. 3.** The third type of microcrystallization of saliva (a – increase of 40; b – increase of 200; c – increase of 400).

изменения в рационе питания с преобладанием высоко углеводистой пищи, болезненными ощущениями при проведении индивидуальных гигиенических мероприятий, высоким содержанием глюкозы в слюне, а также снижением буферной ёмкости слюны и щелочных резервов организма.

Показатели кариесрезистентности и очаговой

деминерализации зубов у детей исследуемых групп представлены в табл. 4.

Систематизация данных оценки стоматологического статуса детей с СД 1 типа позволяет утверждать, что с увеличением стажа и степени тяжести эндокринопатии зафиксировано увеличение интенсивности кариозного процесса и усиление процес-

сов деминерализации твёрдых тканей зубов, что подтверждается снижением структурно-функциональной эмалевой резистентности, повышением показателей электропроводности, а также усилением интенсивности эмалевого окрашивания. Так, у детей с длительностью СД 1 типа до года (*индекс КПУ+кп* по группе  $2,69 \pm 0,87$ ; *ТЭР-тест* –  $19,93 \pm 0,82\%$ ; *ИОЭ* –  $1,85 \pm 0,09$ ; *ЭТТЗ* –  $1,74 \pm 0,67$  мкА) отмечается «низкая» интенсивность кариозного процесса при «высокой» кислотостойкости эмали. У детей со стажем эндокринопатии от 1 года до 5 лет (*индекс КПУ+кп* по группе  $4,18 \pm 1,14$ ; *ТЭР-тест* –  $30,46 \pm 1,08\%$ ; *ИОЭ* –  $2,77 \pm 0,13$ ; *ЭТТЗ* –  $2,41 \pm 0,79$  мкА) выявлена «средняя» интенсивность кариозного процесса, сочетающаяся с «умеренной» кислотостойкостью эмали. У детей со стажем СД 1 типа от 5 до 10 лет (*индекс КПУ+кп* по группе  $6,34 \pm 1,35$ ; *ТЭР-тест* –  $51,74 \pm 1,46\%$ ; *ИОЭ* –  $5,62 \pm 0,27$ ; *ЭТТЗ* –  $3,87 \pm 0,98$  мкА) установлена «высокая» интенсивность кариозного процесса при «низкой» эмалевой кислотостойкости. Таким образом, на ранних стадиях развития СД 1 типа у детей зафиксирована компенсированная и субкомпенсированная форма течения кариозного процесса, повышение эмалевой проницаемости, обусловленное снижением образования фтороapatитов, а также незначительное преобладание в твёрдых тканях зубов процессов деминерализации над процессами реминерализации. По нашему мнению, клинические закономерности, обусловленные возможностью саморегуляции минерального обмена в полости рта на фоне компенсации кариозного процесса, указывают на сохранение физиологических процессов реминерализации эмали у детей с малым стажем эндокринопатии. Структура индекса интенсивности кариеса (КПУ+кп) у больных детей первой и второй групп демонстрирует относительно благополучную ситуацию – превышение числа пломбированных зубов над кариозными. У детей, имеющих стаж СД 1 типа более пяти лет и декомпенсацию углеводного обмена, отмечается декомпенсированная форма кариозных

поражений, низкая структурно-функциональная эмалевая резистентность при выраженных процессах деминерализации твёрдых тканей зубов. Незначительная эмалевая резистентность у больных детей третьей группы не имеет возможности противостоять комплексу кариесогенных (общих, локальных) факторов: тотальному поражению  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы; обильному отложению минерализованного зубного налета; транзитному обновлению ротовой полости и агрессивным характером патогенной и условно-патогенной микрофлоры; частой метаболической декомпенсацией; гипосаливацией; снижением минерализующего потенциала слюны; недостаточным уровнем оказания стоматологической помощи.

Состояние кальций-фосфорного обмена и параметры кальций-регулирующих гормонов в ротовой жидкости у детей исследуемых групп представлены в табл. 5.

Результаты исследований слюварных показателей кальций-фосфорного обмена и кальций-регулирующих гормонов у детей с СД 1 типа выявили статистически значимую разнонаправленную динамику изменений при увеличении эндокринопатии наблюдается прирост уровня общего ( $Ca_{общий}$ ), ионизированного кальция ( $Ca^{2+}$ ), неорганического фосфора ( $P$ ) в пределах референсных интервалов. Химические особенности кальция (сравнительно небольшой атомный радиус, наличие двух валентностей) предопределили доминирующее положение кальция в конкуренции с другими соединениями и металлами на всех этапах фосфорно-кальциевого метаболизма. Высокая биологическая активность кальция, за счёт осмотического давления и ионного равновесия, обеспечивает поддержание гомеостаза ротовой жидкости. Кроме того, кальций входит в состав гидроксиапатитов зубной эмали, повышает резистентность эмали зубов к действию кислот, путём замещения из состава апатита гидроксильных групп, участвует в формировании

Таблица 4 / Table 4

### Показатели кариесрезистентности и очаговой деминерализации зубов у детей исследуемых групп, ( $M \pm m$ )

Indicators of caries resistance and focal demineralization of teeth in children from the studied groups, ( $M \pm m$ )

Показатели	Группы исследований			
	Группа сравнения, $n=37$	Первая группа, $n=38$	Вторая группа, $n=44$	Третья группа, $n=45$
ТЭР-тест, %	$13,17 \pm 0,46$	$19,93 \pm 0,82^*$	$30,46 \pm 1,08^*$	$51,74 \pm 1,46^*$
Интенсивность окрашивания эмали, баллы	$1,26 \pm 0,03$	$1,85 \pm 0,09^*$	$2,77 \pm 0,13^*$	$5,62 \pm 0,27^*$
Электропроводность тканей зуба, мкА	$0,26 \pm 0,08$	$1,74 \pm 0,67^*$	$2,41 \pm 0,79^*$	$3,87 \pm 0,98^*$

**Примечание:** \* –  $p \leq 0,05$  статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

### Состояние кальций-фосфорного обмена и параметры кальций-регулирующих гормонов в ротовой жидкости у детей исследуемых групп, (M±m)

The state of calcium and phosphorus metabolism and indicators of calcium-regulating hormones in saliva of children from the studied groups, (M±m)

Показатели, единицы измерений	Референсные интервалы	Группы исследований			
		Группа сравнения, n=37	Первая группа, n=38	Вторая группа, n=44	Третья группа, n=45
Са общий, ммоль/л	0,75-3,00	0,76± 0,04	0,78± 0,03*	0,91± 0,06*	1,04± 0,02*
Са ионизированный, ммоль/л	0,5-0,8	0,56± 0,02	0,55± 0,04*	0,63± 0,05*	0,74± 0,07*
P неорганический, ммоль/л	1,23-5,07	2,98± 0,13	3,54± 0,19*	2,82± 0,07*	4,53± 0,14*
Соотношение Са общий/P	0,18-0,25	0,25	0,22	0,32	0,23
Общая щелочная фосфатаза, ЕД/л	53,0-65,0	47,81± 7,26	58,36± 6,74*	24,69± 2,48*	11,43± 3,39*
Остеокальцин, нг/мл	4,5-6,5	4,53± 0,47	4,97± 0,33*	3,09± 0,19*	2,73± 0,11*
Паратгормон, пг/мл	3,5-7,0	6,27± 1,18	12,73± 0,56*	15,42± 2,03*	21,31± 1,27*
25 гидроксивитамина D3, нмоль/л	51,0-64,0	58,62± 4,13	42,37± 4,72*	30,06± 3,04*	13,96± 2,21*

**Примечание:** \* –  $p \leq 0,05$  статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

кристаллической структуры зубной эмали, ингибирует условно-патогенную и патогенную микробную флору полости рта, способствует преципитации апатита из слюны. Вследствие того, что  $Ca^{2+}$  взаимодействует с отрицательно заряженными группами белковых молекул, устойчивость образующихся связей определяется уровнем pH: алкалоз ведёт к увеличению отрицательного заряда молекулы белка и уменьшению ионизированного кальция; ацидоз – к уменьшению отрицательного заряда молекулы белка и увеличению свободного кальция. Достижение содержания  $Ca^{2+}$ , как наиболее биологически активной и гомеостатически регулируемой фракции, к максимальной границе физиологической нормы, свидетельствует об активной фазе кариозного процесса. У детей со стажем СД 1 типа старше 5 лет отмечается повышением уровня  $Ca^{2+}$  в НРЖ за счёт нарушения сбалансированности гомеостатического равновесия по кальцию, что обусловлено усилением проницаемости кальция через гематосаливарный барьер, уменьшением в слюне кальций связанного белка, а также потерей ионов кальция из эмали зубов. Выход ионизированного кальция из апатитов зубной эмали в смешанную слюну инициируется протонами органических кислот, формирующихся в дентальном налёте из легко ферментируемых углеводов. По-нашему мнению, прирост уровня кальция (общего, ионизированного) при колебаниях Са/P соотношения в НРЖ у детей с длительным течением СД 1 типа предопределяется следующими факторами. Во-первых, гипогли-

кемические симптомы, отражающие дисфункцию инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, в период доклинической стадии СД 1 типа провоцируют у ребёнка повышенное желание употреблять высококалорийную углеводистую пищу, поддерживая, тем самым, высокий уровень кальция. Во-вторых, увеличение общей микробной массы, расширение поверхности микробной колонизации, вегетация ассоциаций условно-патогенных бактерий с преобладанием контаминации дрожжеподобных грибов рода *Candida* и гемолитического стрептококка, значительное усиление патогенной активности кариесогенной микрофлоры, существенно повышает концентрации органических кислот, снижая, при этом, активность буферных (гидрокарбонатной, фосфатной, белковой) систем и защитную, очищающую функцию слюны. Суммарное действие патогенетических факторов уменьшает саливарный минерализующий потенциал, усиливает действие деминерализующих кислотных агентов, изменяет структуру, физико-химический состав слюны, ускоряет растворение основных минеральных компонентов гидроксиапатитов, провоцируя выход  $Ca^{2+}$  из зубной эмали. Прогрессирующее снижение активности костного изофермента ЩФ при увеличении стажа СД 1 типа у детей, достигающее критических величин в НРЖ уже при продолжительности эндокринопатии свыше 1 года, свидетельствует о напряжении механизмов, регулирующих минеральный обмен. С нашей точки зрения, в условиях рассогласованности гомеостатиче-

### Содержание лактоферрина в ротовой жидкости детей исследуемых групп, (M±m), (мкг/мл)

The level of lactoferrin in the saliva of children from the studied groups, (M ± m), (mkg/ml)

Группы исследований			
Группа сравнения, n=37	Первая группа, n=38	Вторая группа, n=44	Третья группа, n=45
0,87±0,06	1,34±0,11*	1,76±0,09*	1,17±0,03*

**Примечание:** \* –  $p \leq 0,05$  статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

ских регуляторных механизмов, ЩФ выполняет не только роль гидролиза органических фосфатов, но и инициатора процессов кальцификации. Участие ЩФ в процессах реминерализации твёрдых тканей зубов осуществляется за счёт потенцирования связывания фосфатов и ионизированного кальция на поверхности зубной эмали, их последующей аккумуляции до оптимальных концентраций, а также укрепления устойчивости мицеллярных структур слюны. У детей со стажем СД 1 типа более 5 лет в НРЖ отмечается критическое снижение активности ЩФ, что указывает на ускорение процессов деминерализации эмали за счёт невозможности дальнейшего высвобождения фосфатов, необходимых для поддержания насыщенного раствора слюны минеральными компонентами.

В результате исследования гормонов и медиаторов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен, установлено, что при увеличении длительности эндокринопатии у детей в НРЖ выявлено снижение уровня *остеокальцина*, *25 гидроксивитамина D<sub>3</sub>* при гиперпродукции *паратгормона*. Снижение содержания в НРЖ *остеокальцина*, как чувствительного маркера формирования костной ткани, по нашему мнению, обусловлено дефицитом синтеза этого кальций связывающего белка, что указывает на недостаточность процессов костного ремоделирования на поздних стадиях развития СД 1 типа. Гиперпродукция *паратгормона* у детей со стажем эндокринопатии более 1 года объясняется мобилизацией фосфора и кальция из костной ткани для поддержания оптимального уровня кальция в слюне, а также дефицитом уровня *25 гидроксивитамина D<sub>3</sub>*. Существенное замедление синтетических процессов в твёрдых тканях зубов у детей с длительным течением СД 1 типа подтверждается, с одной стороны, снижением уровня *остеокальцина* в НРЖ, уменьшением активности костного изофермента ЩФ, с другой стороны – гиперпродукцией *паратгормона*, указывающего на усиление процессов остеопороза и деминерализации.

Содержание лактоферрина в ротовой жидкости детей исследуемых групп представлено в табл. 6.

Механизм антибактериальной активности ЛФ является наиболее изученным. Антибактериальный эффект ЛФ обусловлен его способностью к связыванию и удержанию железа в связанном состоянии в кислой среде, истощая, при этом,

среду обитания микроорганизмов и нарушая их клеточный метаболизм. Бактерицидные свойства ЛФ обусловлены также и наличием лактоферриновых специфических рецепторов на клеточной поверхности микроорганизмов. Связываясь с липополисахаридами бактериальных стенок, ЛФ, и входящая в его состав окисленная форма железа, инициируют их перекисное окисление, что приводит к изменению мембранной проницаемости с последующим лизисом клеток. Второй путь антибактериальной активности (бактерицидный эффект), не зависящий от железосвязывающей способности ЛФ, осуществляется путём прямого специфического взаимодействия ЛФ и липополисахарида микробной стенки, вызывая нарушение транспортной функции клеточной мембраны и осмотическое повреждение клетки. Бактериостатические и бактерицидные свойства ЛФ доказаны в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Прогрессивное нарастание уровня ЛФ, коррелирующее с увеличением интенсивности, распространённости кариозных поражений зубов у детей со стажем СД 1 типа до года и от 1 года до 5 лет, с нашей точки зрения, указывает на активацию механизмов антибактериальной активности ЛФ по мере нарастания клинических проявлений эндокринопатии и структурно-функциональных деструктивных изменений инсулинпродуцирующих β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Существенное понижение уровня ЛФ, как маркера воспаления в полости рта и индикатора неблагоприятного течения кариозных поражений зубов у детей с продолжительностью эндокринопатии более 5 лет, свидетельствует об истощении защитно-приспособительных гомеостатических механизмов, развитии необратимых деструктивных изменений в β-островковых клетках поджелудочной железы, создавая, тем самым, предпосылки для хронизации воспалительных процессов в ротовой полости.

Результаты изучения биофизических показателей и минерализующего потенциала ротовой жидкости у детей исследуемых групп представлены в таблице 7.

Анализ биофизических показателей и минерализующего потенциала ротовой жидкости при увеличении стажа эндокринопатии у детей с СД

### Состояние биофизических показателей и минерализующего потенциала ротовой жидкости у детей исследуемых групп, (M±m)

The state of biophysical indicators and mineralizing potential of saliva in children from the studied groups, (M±m)

Показатели, единицы измерений	Группы исследований			
	Группа сравнения, n=37	Первая группа, n=38	Вторая группа, n=44	Третья группа, n=45
Скорость слюноотделения, мл/мин	0,57±0,05	0,51±0,09*	0,43±0,06*	0,31±0,04*
Уровень pH, ед	7,09±0,11	6,81±0,14*	6,57±0,05*	6,31±0,07*
Минерализующий потенциал, баллы	2,74±0,12	2,43±0,17*	1,88±0,09*	1,39±0,04*
Частота встречаемости типов микрокристаллов, %	I – 62,1 II – 37,9 III – 0	I – 31,6 II – 57,9 III – 10,5	I – 18,2 II – 54,5 III – 27,3	I – 8,9 II – 51,1 III – 40,0

**Примечание:** \* –  $p \leq 0,05$  статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена-Кейлса, критерий Данна).

1 типа выявил неблагоприятную динамику изменений: понижение скорости слюноотделения, уменьшение (сдвиг) уровня pH в сторону ацидоза, снижение минерализующего потенциала ротовой жидкости при появлении и последующем повышении частоты встречаемости кристаллов III типа, ассоциированных с декомпенсированным характером течения кариозного процесса. Гипосаливация на поздних стадиях развития СД 1 типа у детей, по нашему мнению, связана со снижением функциональной активности слюнных желез, ввиду полной деструкции инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и постоянного присутствия избыточного уровня глюкозы. Значительное сокращение слюноотделения у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет влечёт за собой снижение очищающей способности ротовой жидкости, ухудшение её буферных, противомикробных, реминерализующих свойств и, как следствие, уменьшение её кариес протективного эффекта. Специалистами доказано, что снижение выделения слюны влияет на сокращение её буферной ёмкости и пролонгирование уровня pH биологической плёнки в области «кислого» pH после каждого приёма пищи, что существенно повышает риск развития кариозного процесса.

Защитно-приспособительные гомеостатические механизмы наиболее восприимчивы к изменениям кислотно-основного равновесия в полости рта, т.к. при этом нарушаются электрохимические взаимодействия, влияющие на физиологические свойства слюны (степень минерализации, структурированности, скорость ионообменных процессов), активность ферментов, микрофлоры, а также факторов гуморального и тканевого иммунитета. У детей со стажем СД 1 типа до года в стадии компенсации отмечается мобилизация защитно-приспособительных реакций с формированием адекватных адаптационных изменений. Поздние стадии развития эндокринопатии сочетаются со

снижением резервных возможностей организма и вовлечением системы специфической адаптации, обеспечивающей повышение функциональной активности организма. Данный комплекс реакций приводит к перенапряжению нейрогуморальных регуляторных механизмов, ответственных за постоянство внутренней среды, а также к патологическим структурным изменениям на клеточно-тканевом уровне.

Достоверно установлено, что основную роль в регуляции орального гомеостаза играет уровень pH ротовой жидкости (показатель активности ионов водорода). При критическом значении (pH=6,2) отмечается нарушение структурных свойств ротовой жидкости, повышение растворимости эмали за счёт снижения насыщенности ионами  $Ca^{2+}$  и  $HPO_4^{2-}$ . Незначительный сдвиг уровня pH в щелочную сторону (алкалоз) поддерживает перенасыщенность ротовой жидкости ионами  $Ca^{2+}$ ,  $HPO_4^{2-}$ , гидроксил-ионов, входящих в состав апатитов эмалевых призм, что способствует улучшению процессов минерализации зубной эмали. Слабощелочной уровень pH ротовой жидкости (7,2-7,8) является оптимальным (сбалансированным) для процессов минерализации и реминерализации тканей зуба. Изменение уровня pH ротовой жидкости в сторону ацидоза, при увеличении длительности СД 1 типа у детей, с нашей точки зрения, обусловлено нарушением транс капиллярного и углеводного обмена, высокой концентрацией глюкозы в слюне, накоплением (аккумуляцией) кислых продуктов, увеличением скорости микробной кислотопродукции, возрастанием ацидогенной (кислотообразующей) активности микрофлоры кариозных полостей и дентального налета, напряжением в работе защитно-компенсаторных механизмов регулирования кислотно-основного равновесия в полости рта, снижением эффективности работы буферных систем слюны.

Снижение минерализующих свойств ротовой

жидкости при появлении, и последующем увеличении микрокристаллов III типа в комплексе с другими диагностическими признаками у детей с длительным стажем СД 1 типа, является причиной изменения орального гомеостаза, высокой вероятности возникновения и декомпенсированного характера течения кариозного процесса молочных (постоянных) зубов, а также риска развития воспалительных или аллергических реакций в ротовой полости. Совокупность прогностических признаков, связанных с уменьшением минерализующего потенциала ротовой жидкости и повышением численности микрокристаллов III типа, объективно свидетельствует о снижении минерализующей, регуляторной, защитной и буферной функции слюны. Полученные нами результаты согласуются с опубликованными данными отечественных и зарубежных специалистов [28, 29, 30].

### Заключение

1. У детей, страдающих СД I типа, в сравнении со здоровыми детьми, в ротовой жидкости, являющейся высокочувствительным индикатором общесоматической патологии, установлено статистически достоверное изменение показателей фосфорно-кальциевого метаболизма, кальций-регулирующих гормонов, минерализующего потенциала и противомикробной защиты.

2. По результатам исследования параметров фосфорно-кальциевого обмена, маркеров костного метаболизма, биофизических и минерализующих свойств ротовой жидкости, у детей с диагнозом «СД 1 типа» при увеличении стажа эндокринной патологии отмечается прирост уровня общего (Саобщий), ионизированного кальция (Са<sup>2+</sup>), неорганического фосфора, паратгормона при снижении активности щелочной фосфатазы, уровня остеокальцина, 25 гидроксивитамина D<sub>3</sub>, скорости слюноотделения, минерализующего потенциала, а также сдвига уровня pH в сторону ацидоза. Разнонаправленная динамика изменений в неблагоприятную сторону при увеличении длительности эндокринопатии свидетельствует о существенном замедлении синтетических процессов в твёрдых тканях зубов, ускорении процессов деминерализации эмали, снижении функциональной активности слюнных желез, напряжении в работе механизмов регулирования кислотно-основного равновесия в ротовой полости.

3. С повышением стажа и усилением степени компенсации СД 1 типа у детей отмечается изменение гигиенического состояния с «хорошего» – у здоровых детей, на «удовлетворительное» – у детей со стажем СД 1 типа до года, и «неудовлетворительное» – у детей со стажем эндокринопатии от года до пяти лет и от пяти до десяти лет.

4. В ранние фазы развития СД 1 типа у детей выявлена компенсированная и субкомпенсированная форма течения кариозного процесса, увеличение проницаемости эмали, незначительное преобладание в твёрдых тканях зубов процессов деминерализации над процессами реминерализации.

Компенсация кариозного процесса у детей с малым стажем эндокринопатии свидетельствует о саморегуляции механизмов минерального обмена в ротовой полости при сохранении физиологических реминерализующих свойств ротовой жидкости.

5. Поздние фазы развития СД 1 типа у детей, сочетающиеся с декомпенсацией углеводного обмена, характеризуются высокой интенсивностью и декомпенсированной формой течения кариозных поражений, низкой структурно-функциональной резистентностью эмали, выраженными процессами деминерализации твёрдых тканей зубов. Незначительная эмалева резистентность и разбалансированность в системе «деминеализация – реминерализация» в сторону процессов деминерализации у детей с длительным стажем эндокринопатии, свидетельствуют об истощении функциональных возможностей слюнных желез, нарушении мобилизационных слюварных систем в ответ на возникновение кариесогенных ситуаций в ротовой полости, изменение гомеостаза по кальцию, снижению резистентности эмали к воздействию органических кислот.

6. У детей с длительно протекающим СД 1 типа в ротовой жидкости отмечается аккумуляция углеводов, что потенцирует усиление обменных процессов в ротовой полости с формированием, так называемого, «метаболического взрыва». Данный процесс, сочетающийся с накоплением кислых продуктов и активизацией анаэробного гликолиза, с одной стороны, способствует усилению образования дополнительных структур фосфата кальция, выступающих в качестве основных минеральных компонентов ротовой жидкости и твёрдых тканей зубов, с другой – нарушает процессы минерализации зубной эмали за счёт дисбаланса ферментных систем.

7. Уровень лактоферрина в ротовой жидкости, как неспецифического фактора антимикробной защиты полости рта, ассоциирован как с развитием самой эндокринной патологии, так и с наличием (характером течения) кариозного поражения зубов. Повышение концентрации лактоферрина, коррелирующее с умеренным увеличением интенсивности, распространённости кариеса зубов у детей на ранних сроках развития СД 1 типа, указывает на усиление процессов воспаления и активацию механизмов антибактериальной активности. Сокращение содержания лактоферрина в ротовой жидкости, как маркера воспаления в ротовой полости и индикатора характера течения кариеса зубов у детей на поздних стадиях развития эндокринной патологии, свидетельствует о критическом периоде снижения противомикробной защиты в полости рта, истощении компенсаторных механизмов орального гомеостаза, хронизации воспалительных процессов в ротовой полости, формировании предпосылок для рецидивирования (прогрессирования) кариозных поражений зубов.

8. При прогрессировании СД 1 типа у детей

установлена выраженная напряжённость синтетических процессов в слюнных железах, которая проявляется в снижении уровня секретообразования, функциональной активности, а также ферментовыделительной функции. Сокращение защитного физиологического потенциала ротовой жидкости для органов полости рта провоцирует усиление воспалительных процессов, усугубление механизмов локального окислительного стресса, формирование «замкнутой патогенетической цепи» генерирования (поддержания) кариесогенной ситуации.

9. Смещение уровня pH в сторону ацидоза, которое коррелирует с сокращением минерализующего потенциала ротовой жидкости и повышением частоты встречаемости кристаллов III типа, ассоциированных с декомпенсированным характером течения кариозного процесса у детей со стажем СД 1 типа более пяти лет, объективно доказывает влияние эндокринной патологии на тип кристаллизации слюны. Отсутствие способности слюны к кристаллизации у детей на поздних сроках развития СД 1 типа, в сочетании с неудовлетворительным метаболическим контролем, доказывает наличие физиологически нестабильного гомеостаза, сопровождающегося истощением резервных адаптационных механизмов детского организма при эндокринопатии.

10. Широкое внедрение в современную медицину технологий неинвазивной диагностики СД 1 типа у детей свидетельствует о перспективности и диагностической значимости данных исследований в рамках расширения доступных, информативных, безопасных методов, направленных на снижение риска инфицирования при парентеральных вмешательствах. Расширение списка идентификации биологических маркеров ротовой жидкости определяется следующими показателями: стабильность и точность их выявления, включая воспроизводимость и чувствительность анализов; простота выполнения исследований; высокая специфичность и чувствительность; лёгкое количественное определение в клинической лаборатории; экономическая и медико-социальная целесообразность; целостность клинико-диагностических алгоритмов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008; 1072 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. *Endokrinologiya: natsional'noye rukovodstvo*. М.: GEOTAR-Media; 2008; 1072 p. (In Russ.)].
2. Karvonen M., Viik-Kajander M., Moltchanova E., Libman I., LaPorte R., Tuomilehto J. Incidence of childhood Type 1 diabetes Worldwide. *Diabetes Care*. 2000. Oct; 23(10): 1516-1526.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство*. М.: Медицина; 2002; 752 с. [Balabolkin M.I., Klebanova Ye.M., Kreminskaya V.M. *Differentsial'naya diagnostika i lecheniye endokrinnykh zabolevaniy: Rukovodstvo*. М.: Meditsina; 2002; 752 p. (In Russ.)].

4. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21(9): 1414-1431.

5. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2011; 1: 15-18. [Suntsov Yu.I., Bolotskaya L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. Epidemiology of diabetes mellitus and prognosis of its prevalence in the Russian Federation. *Diabetes Care*. 2011; 1: 15-18. (In Russ., English abstract)].

6. Craig M.E., Hattersley A., Donaghue K.C. Definition epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2009; 10 (Suppl. 12): 3-12.

7. Быков И.М., Ивченко Л.Г., Доменюк Д.А., Костюкова Н.Ю., Сторожук А.П., Илджев Д.М. Уровень провоспалительных саливарных цитокинов у детей с аутоиммунным сахарным диабетом в различные фазы компенсации эндокринопатии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(4): 39-48. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-4-39-48. [Bykov I.M., Ivchenko L.G., Domenyuk D.A., Kostyukova N.Y., Storozhuk A.P., Ilijev D.M. Salivary the level of proinflammatory cytokines in children with autoimmune diabetes mellitus in different phases of compensation endocrinopathy. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017; 24(4): 39-48. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-4-39-48.

8. Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть I. Стоматология детского возраста и профилактика. 2017; Том XVI; 4(63): 14-19. [Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Clinical and diagnostic significance of the activity of matrix metalloproteinase and their tissue inhibitors in assessing the condition of periodontal tissues in children with type 1 diabetes mellitus. Part I. Children's dentistry and prevention. 2017; Vol. XVI; 4 (63): 14-19. (In Russ., English abstract)].

9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология: Учебник*. М.: Медицина; 2000; 632 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeyev V.V. *Endokrinologiya: Uchebnik*. М.: Meditsina; 2000; 632 p. (In Russ.)].

10. Aguilar-Bryan L., Bryan J. Neonatal diabetes Mellitus. *Endocr. Rev*. 2008; 29(3): 265-291.

11. Дедов И.И., Кураев Т.К., Петеркова В.А. *Сахарный диабет у детей и подростков: Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013; 272 с. [Dedov I.I., Kurayev T.K., Peterkova V.A. *Sakharnyy diabet u detey i podrostkov: Rukovodstvo*. М.: GEOTAR-Media; 2013; 272 p. (In Russ.)].

12. Polak M., Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol*. 2004; 9: 59-65.

13. Adlercreutz E.H., Wingren C.J., Vincente R.P. Perinatal risk factors increase the risk of being affected by both type 1 diabetes and coeliac disease. *Acta Paediatr*. 2015; 104(2): 178-184. DOI: 10.1111/apa.12836.

14. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Ивченко Л.Г., Ведешина Э.Г. Диагностическое и прогностическое значение кристаллических структур ротовой жидкости у детей с аномалиями окклюзии. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017; Том XXI; 2(61): 9-16. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Ivchenko L.G., Vedeshina E.G. Diagnostic and prognostic value of crystalline structures of the oral fluid in children with anomalies of occlusion. *Children's dentistry and preven-*

tion. 2017; Том XXI; 2(61): 9-16. (In Russ., English abstract)].

15. Гильмиярова Ф.Н., Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть I. *Пародонтология*. 2017; Том XXII; 2(83): 53-60. [Gilmiyarova F.N., Davydov B.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Influence of severity of type I diabetes mellitus in children on dental status and immunological, biochemical parameters of blood serum and oral fluid. Part I. *Periodontology*. 2017; Vol. XXII; 2 (83): 53-60. (In Russ., English abstract)].

16. Ивченко Л.Г., Доменюк Д.А. Диагностика иммунометаболических расстройств у детей с сахарным диабетом I типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 1(2): 73-82. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-73-82. [Ivchenko L.G., Domenyuk D.A. Diagnosis of immunometabolic disorders in children with type 1 diabetes mellitus. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017; 1(2): 73-82. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-73-82.

17. Доменюк Д.А., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В., Калашникова С.А. Качественная и количественная оценка кристаллографии ротовой жидкости в норме и при зубочелюстной патологии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; (5): 38-47. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-38-47. [Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V., Kalashnikova S.A. Qualitative and quantitative crystallographic evaluation of oral liquid under normal conditions and in dentofacial pathology. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016; (5): 38-47. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2016-5-38-47.

18. Гильмиярова Ф.Н., Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть II. *Пародонтология*. 2017; Том XXII; 3(84): 36-41. [Gilmiyarova F.N., Davydov B.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Influence of severity of type I diabetes mellitus in children on dental status and immunological, biochemical parameters of blood serum and oral fluid. Part II. *Periodontology*. 2017; Vol. XXII; 3 (84): 36-41. (In Russ., English abstract)].

19. Eubanks D.L. The basics of saliva. *J. Vet. Dent*. 2010; 27(4): 266-267.

20. Доменюк Д.А., Гильмиярова Ф.Н., Быкова Н.И. *Метаболические и микробиологические особенности биотопов полости рта у детей с зубочелюстной патологией*. Ставрополь: СтГМУ; 2017. 312 с. [Domenyuk D.A., Gilmiyarova F.N., Bykova N.I. *Metabolicheskiye i mikrobiologicheskiye osobennosti biotopov polosti rta u detey s zubochelestnoy patologiyey*. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ.; 2017. 312 p. (In Russ.)].

21. Malamud D. Saliva as a diagnostic fluid. *Dental Clin. North Am*. 2011; 55(1): 159-178.

22. Доменюк Д.А., Карслиева А.Г., Быков И.М., Кочконян А.С. Оценка кариесогенной ситуации у детей с зубочелюстными аномалиями по микробиологическим и биофизическим показателям ротовой жидкости. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014; (5): 36-46. DOI: 10.25207/1608-6228-2014-5-36-46.

[Domenyuk D.A., Karslieva A.G., Bykov I.M., Kochkonyan A.S. Evaluation of cariogenic situation in children with dentoalveolar anomalies based on microbiological and biophysical indicators in oral liquid. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2014; (5): 36-46. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2014-5-36-46.

23. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Ведешина Э.Г., Дмитриенко С.В. Совершенствование методов диагностики зубочелюстных аномалий по результатам изучения функциональных сдвигов в системе орального гомеостаза (Часть I). *Институт стоматологии*. 2016; 71(2): 74-77. [Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Perfection of diagnostic methods of dentoalveolar anomalies by results of studying functional shifts in the system of oral homeostasis (Part I). *The Dental Institute*. 2016; 71(2): 74-77. (In Russ., English abstract)].

24. Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С. Бактерицидная активность ротовой жидкости в комплексной диагностике дисбиотических изменений слизистой оболочки рта. *Стоматология*. 2012; 91(3): 35-37. [Rabinovich O.F., Abramova E.S. Bactericidal activity of oral fluid in complex diagnostics of dysbiotic changes in the oral mucosa. *Stomatology*. 2012; 91(3): 35-37. (In Russ.)].

25. Nieuw Amerongen A.V., Bolscher J.G.M., Veerman E.C.I. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology. *Caries Research*. 2004; 38: 247-253.

26. Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н., Доменюк Д.А., Ивченко Л.Г. Клинико-диагностическое значение активности матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть II. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2018; Том XVII; 1(64): 37-46. [Davydov B.N., Gilmiyarova F.N., Domenyuk D.A., Ivchenko L.G. Clinical and diagnostic significance of the activity of matrix metalloproteinase and their tissue inhibitors in assessing the condition of periodontal tissues in children with type 1 diabetes mellitus. Part II. *Children's dentistry and prevention*. 2018; Vol. XVII; 1(64): 37-46. (In Russ., English abstract)].

27. Nieuw Amerongen A.V., Veerman E.C.I. Saliva the defender of oral cavity. *Oral Dis*. 2002; 8: 12-22.

28. Рединова Т.Л., Иванова Л.А., Мартюшева О.В. Микробиологические и клинические характеристики дисбиотического состояния в полости рта. *Стоматология*. 2009; 6: 12-18. [Redinova T.L., Ivanova L.A., Martyusheva O.V. Microbiological and clinical characteristics of the dysbiotic state in the oral cavity. *Stomatology*. 2009; 6: 12-18. (In Russ., English abstract)].

29. Тарасенко Л.М., Суханова Г.А., Мищенко В.П., Непорада К.С. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты). Томск: Изд-во НТЛ; 2002. 124 с. [Tarasenko L.M., Sukhanova G.A., Mischenko V.P., Neporada K.S. Salivary glands (biochemistry, physiology, clinical aspects). Tomsk: Publishing house of NTL; 2002. 124 p. (In Russ.)].

30. Santos M.T., Batista R. Salivary osmolality and hydration status in children with cerebral palsy. *J. Oral. Pathol. Med*. 2011; 40(7): 582-586.

Поступила / Received 06.06.2018

Принята в печать / Accepted 20.07.2018

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Доменюк Дмитрий Анатольевич; тел.: 8(918) 870-12-05; e-mail: domenyukda@mail.ru; Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.

**Corresponding author:** Dmitry A. Domenyuk; tel.: 8(918) 870-12-05; e-mail: domenyukda@mail.ru; 310, Mira str., Stavropol, Russia, 355017