

Клинико-лабораторная оценка и предиктивность развития воспалительного процесса в тканях пародонта у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Ю.А. Ипполитов, Т.В. Чубаров, О.Г. Шаршова, И.Н. Бузулукина, Д.М. Фоломеева, Ч.Ч. Чан
Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Развитие полиорганных поражений при недифференцированной дисплазии соединительной ткани приводит к развитию вторичного иммунодефицита, который запускает нарушение гомеостаза полости рта и активизирует пародонтогенную микрофлору. Пародонтопатогены приводят к выработке противовоспалительных цитокинов, которые и запускают механизмы деструкции тканей пародонта. Цель – установить взаимосвязь недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с предрасположенностью их к воспалительно-деструктивному поражению тканей пародонта.

Материалы и методы. Были обследованы пациенты эндокринологического отделения Детской клинической больницы ВГМУ имени Н. Н. Бурденко в возрасте от 15 до 17 лет. Всех обследованных детей объединял общий диагноз «недифференцированная дисплазия соединительной ткани». Контрольную группу составили 15 детей с интактным пародонтом. При оценке пародонтологического статуса детей оценивали индекс зубного налета в придесневой области по Силнессу – Лоэ (Loe H., Silness J., 1962), кровоточивость оценивали с помощью индекса Мюллемана (Mhlemann H. R., Son S., 1971) [19], интенсивность и распространенность воспалительной реакции на основе цитологических изменений в тканях пародонта по Паге – Шродеру (Page R. C., Schroeder M. E., 1976). Концентрацию провоспалительных цитокинов – интерлейкина IL-1 β , гамма-интерферон IFN- γ и противовоспалительного бета-фактора роста ткани TGF- β 1 в ротовой жидкости определяли иммуноферментным методом на наборах eBioscience, а противовоспалительного цитокина рецепторного антагониста интерлейкина IL-1 (IL-1ra) с помощью набора Invitrogen в строгом соответствии с инструкциями на планшетном ридере Multiskan FC (Thermo Scientific).

Результаты. При оценке пародонтологического статуса детей не выявлено ярких воспалительных клинических проявлений, которые могли бы вызывать беспокойство и жалобы на кровоточивость десны. Так, индекс зубного налета в придесневой области по Силнессу – Лоэ составил $1,70 \pm 0,07$ (группа контроля $1,10 \pm 0,03$), индекс кровоточивости Мюллемана у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани составил $2,10 \pm 0,05$ (контрольная группа 0). При верификации полученных результатов по содержанию в ротовой жидкости цитокинов у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани прослежена тенденция к увеличению провоспалительных цитокинов и снижению противовоспалительных цитокинов, в отличие от контрольной группы.

Выводы. Таким образом, качественный состав провоспалительных цитокинов – интерлейкина IL-1 β , гамма-интерферон IFN- γ и противовоспалительных цитокинов бета-фактора роста ткани TGF- β 1, рецепторного антагониста интерлейкина IL-1 (IL-1ra) в ротовой жидкости в комплексе с клиническими методами диагностики в пародонтологической практике способен предиктивно прогнозировать предрасположенность людей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани к воспалительно-деструктивным поражениям тканей пародонта. Основной задачей диспансеризации у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани является проведение комплексных лечебно-профилактических мероприятий, позволяющих сохранить функции зубочелюстной системы. А так как отдельная детская пародонтологическая служба в Российской Федерации не выделена в реестре медицинских специальностей, дети с заболеваниями пародонта наблюдаются в основных стоматологических диспансерных группах, хотя уже сегодня понятна необходимость ведения пародонтологического паспорта с указанием генетической предрасположенности к воспалительному поражению тканей пародонта.

Ключевые слова: пародонтит, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, предиктивность, слюна, цитокины

Для цитирования: Ипполитов ЮА, Чубаров ТВ, Шаршова ОГ, Бузулукина ИН, Фоломеева ДМ, Чан ЧЧ. Клинико-лабораторная оценка и предиктивность развития воспалительного процесса в тканях пародонта у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Стоматология детского возраста и профилактика. 2021;21(3):199-204. DOI: 10.33925/1683-3031-2021-21-3-199-204.

Clinical laboratory assessment and predictability of the periodontal inflammation development in children with undifferentiated connective tissue disease

Yu.A. Ippolitov, T.V. Chubarov, O.G. Sharshova, I.N. Buzulukina, D.M. Folomeeva, Ch.Ch. Chan
N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Abstract

Relevance. The development of multiple organ lesions in undifferentiated connective tissue disease leads to secondary immunodeficiency, which triggers oral homeostasis disruption and activates periodontal pathogens, which produce anti-inflammatory cytokines, which trigger the mechanisms of periodontal destruction. Purpose – to establish the relationship between undifferentiated connective tissue disease in children and their predisposition to periodontal inflammation and destruction.

Materials and methods. The study examined the patients, aged 15 to 17 years old, of the endocrinological department of the Children's Clinical Hospital of N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. All examined children had the same diagnosis of undifferentiated connective tissue disease. The control group consisted of 15 children with healthy periodontium. Silness-Loe plaque index (Loe H., Silness J., 1962) at the gingival margin assessed the children periodontal status. Мьhleemann bleeding index (Мьhleemann H.R., Son S., 1971) [19] evaluated the bleeding. The study measured the intensity and extension of the inflammatory reaction by the cytological changes in the periodontium according to the Page and Schroeder model (Page R.C. and Schroeder M. E., 1976). The enzyme immunoassay kits from eBioscience determined the level of pro-inflammatory cytokines: interleukin (IL-1 β), interferon-gamma (IFN- γ) and transforming growth factor (TGF- β 1) in the oral fluid; and the anti-inflammatory cytokine, receptor antagonist interleukin IL-1 (IL-1ra), was measured using Invitrogen kit in strict accordance with Multiskan FC microplate photometer instructions (Thermo Scientific).

Results. Children periodontal status evaluation did not reveal any pronounced clinical manifestations of the inflammation that could cause concern and complaints of bleeding gums. Thus, the Silness-Loe plaque index at the gingival margin was 1.70 ± 0.07 (control group 1.10 ± 0.03), the Мьhleemann gingival sulcus bleeding index in children with undifferentiated connective tissue disease was 2.10 ± 0.05 (control group 0). The results of the oral fluid cytokine count in patients with undifferentiated connective tissue disease demonstrated a tendency for pro-inflammatory cytokine increase and anti-inflammatory cytokine decrease, in contrast to the control group.

Conclusions. Thus, the qualitative composition of pro-inflammatory cytokines – interleukin (IL-1 β), interferon-gamma (IFN- γ) and transforming growth factor (TGF- β 1), interleukin IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) in the oral fluid, in combination with clinical diagnostic methods in periodontal practice, can reliably predict the predisposition of people with undifferentiated connective tissue disease to periodontal inflammation and destruction. Medical checkup in children with undifferentiated connective tissue disease mainly aims to carry out comprehensive treatment and preventive measures to preserve the functions of the dental system. As children periodontal service is not allocated in the register of medical specialties in the Russian Federation, pediatric periodontal patients are followed-up in the periodontally healthy groups. However, it is evident today that periodontal passports are necessary, which indicate a genetic predisposition to inflammatory periodontal diseases.

Key words: periodontitis, undifferentiated connective tissue disease, predictability, saliva, cytokines

For citation: Ippolitov YuA, Chubarov TV, Sharova OG, Buzulukina I.N., Folomeeva DM, Chan ChCh. Clinical laboratory assessment and predictability of the periodontal inflammation development in children with undifferentiated connective tissue disease. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2021;21(3):199-204. DOI: 10.33925/1683-3031-2021-21-3-199-204.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Дисплазия соединительной ткани – это клинический симптомокомплекс, который часто наблюдается в клинической практике. Многие формы этой патологии наследуются человеком и определяются клинически вовлечением в процесс нескольких систем организма, где присутствует соединительная ткань. Мутации в генах коллагена, белков внеклеточного матрица, а также трансформирующих факторов роста приводят к гетерогенности клинических проявлений, поэтому большое сходство клинических проявлений (фенокопий) требует точной дифференциальной диагностики [1].

Генные мутации, которые участвуют в контроле формирования соединительнотканых образований, могут приводить к заболеваниям многих органов и даже систем [2]. На сегодняшний день известно около тридцати типов коллагенов, в формировании которых принимают участие десятки генов, расположенных как минимум в семи хромосомах [3].

К причинам недифференцированной дисплазии соединительной ткани относят влияние неблагоприятных факторов во время внутриутробного развития: болезни роженицы в первом триместре беременности, прием ею токсичных медикаментов, профессио-

нальные вредности, эндемичные зоны с плохой экологией, приводящие к нарушению эмбриогенеза [4]. Патогенетическую роль могут играть аутоаллергические поражения соединительной ткани, нарушающие микроархитектонику мезенхимальных образований и выработкой аутоантител к фибрину [5].

На территории России недифференцированная дисплазия соединительной ткани, по данным литературы, колеблется от 2% до 30% [6].

При обследовании учащихся школы-интерната в возрастной группе от 7 до 18 лет с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани с различной степенью тяжести обнаружены признаки клинко-анамнестической характеристики, а также изменения стоматологического статуса с зубочелюстными аномалиями и деформациями [7].

Исследования детей и подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани показали, что при данной патологии имеется изменение показателей иммунной системы и могут расцениваться как вторичные иммунодефициты, констатированы изменения микробиоценоза кишечника с нарушением антилизоцимной и антиинтерфероновой активности, при этом некоторые авторы считают дисплазию соединительной ткани наследственной коллагенопатией, где установлено, что строение и функция соединительной ткани контролируется генами, а значит, может иметь и генетическое повреждение, что приводит к организации и проявлению различных синдромов [8].

Развитие полиорганных поражений при дисплазии соединительной ткани способствует снижению иммунологической резистентности организма у детей, что часто приводит к развитию вторичного иммунодефицита, который запускает нарушение гомеостаза полости рта и активизирует пародонтогенную микрофлору. Пародонтопатогены приводят к выработке противовоспалительных цитокинов, которые и запускают механизмы деструкции тканей пародонта. Такие биологически активные метаболиты как цитокины запускают биохимические процессы стимулирования и торможения воспалительного процесса [8, 9, 12].

Так, повышение уровня IL-1 β и матриксной металлопротеазы 8 (MMP8), по-видимому служат биомаркерами пародонтита [10], хотя это констатация берется под сомнение другими исследователями [11].

Цель исследования – установить взаимосвязь недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с предрасположенностью их к воспалительного-деструктивному поражению тканей пародонта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы пациенты эндокринологического отделения Детской клинической больницы ВГМУ имени Н. Н. Бурденко в возрасте от 15 до 17 лет с диагнозом «гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита, недифференцированная дисплазия соединительной ткани» (АИТ, n-12), «гипоталамо-гипофизарная дисрегуляция, недифференцированная дисплазия соединительной ткани» (ГГД, n-10), «остеопенический синдром в сочетании с гиперпаратиреозом, недифференцированная дисплазия соединительной ткани» (ОПС, n-10), «конституционная низкорослость, недифференцированная дисплазия соединительной ткани» (КН, n-7). Всех обследованных детей четырех групп объединял общий диагноз «недифференцированная

дисплазия соединительной ткани» (гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности, семейная слабость связок, код М-35.7 по Международной классификации болезней 10 пересмотра). Контрольную группу составили 15 детей с интактным пародонтом, обследованных на кафедре детской стоматологии с ортодонтией ВГМУ имени Н. Н. Бурденко. Критериями исключения для группы контроля явились: наличие ортодонтических аппаратов, сухость в полости рта, прием лекарственных препаратов, наличие хронических системных заболеваний. У родителей всех пациентов было взято информированное согласие на проведение клинко-лабораторного обследования детей. У всех детей, находящихся в эндокринологическом отделении, констатирована генерализованная гипермобильность суставов по критериям Бейтона [18] – переразгибание локтевого и коленного суставов свыше 10 градусов, наклон вперед без затруднений с достижением ладонями пола, пассивное сгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца в обе стороны и 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.

При оценке пародонтологического статуса детей оценивали индекс зубного налета в придесневой области по Силнессу – Лоэ (Loe H., Silness J., 1962), кровоточивость оценивали с помощью индекса Мюллемана (Mhhlmann H. R., Son S., 1971) [19], интенсивность и распространенность воспалительной реакции на основе цитологических изменений в тканях пародонта по Пэге – Шродеру (Page R. C., Schroeder M. E., 1976). Для оценки цитограммы десневой жидкости в десневую борозду вводили стерильные хлопчатобумажные нити на одну минуту. Мазки фиксировали метиловым спиртом, окрашивали по Романовскому – Гимзе, оценивали с помощью световой микроскопии с иммерсионной системой. Подсчет клеток десневой жидкости проводили по полям зрения.

Все пациенты перед забором ротовой жидкости воздерживались от чистки зубов в течение 12 часов от последнего приема пищи и использования жевательной резинки. У всех пациентов производили забор ротовой жидкости методом сплевывания в пробирку в количестве 2 мл. Образцы слюны центрифугировали при 1000 обор/мин. в течение 10 минут, надосадочную жидкость хранили до исследования при температуре минус 80°C.

Концентрацию провоспалительных цитокинов – IL-1 β , гамма-интерферон (IFN- γ) и противовоспалительного бета-фактора роста ткани (TGF- β 1) в ротовой жидкости определяли иммуноферментным методом на наборах eBioscience, а противовоспалительного цитокина рецепторного антагониста интерлейкина IL-1 (IL-1RA) с помощью набора Invitrogen в строгом соответствии с инструкциями на планшетном ридере Multiskan FC (Thermo Scientific). Концентрацию цитокинов по оптической плотности вычисляли в программе MS Excel 2013 методом линейной регрессии в пг/мл. Образцы ниже предела выявления анализа были записаны как ноль.

Идентификация именно этих цитокинов в ротовой жидкости связана с тем, что по литературным данным IL-1 β и его антогонист IL-1RA достоверно характеризует воспалительно-деструктивные процессы в пародонте в комбинации с другими цитокинами на фоне соматической патологии. В нашем случае это эндокринопатии, влияющие на минерализацию костной ткани.

Статистическую обработку результатов проводили в программе MS Excel 2013 с надстройкой AtteStat. Проверка нормальности распределения, в связи с ма-

Таблица 1. Оценка содержания цитокинов в ротовой жидкости у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в пг/мл ($M \pm m$)Table 1. Assessment of oral fluid cytokine level in children with undifferentiated connective tissue disease, pg/ml ($M \pm m$)

	Контроль Controls	АИТ Autoimmune thyroiditis	ГГД Hypothalamic-pituitary deregulation	ОПС Osteopenia	КН Short stature
IL-1 β	28,77 \pm 13,04	35,23 \pm 11,31	72,22 \pm 41,52	34,80 \pm 6,19	89,41 \pm 36,39
IFN- γ	0	8,21 \pm 1,04*	9,24 \pm 4,03*	5,31 \pm 2,07*	18,07 \pm 3,05*
TGF- β 1	852,12 \pm 121,23	541,31 \pm 162,32	620,31 \pm 110,12	482,71 \pm 153,31	431,28 \pm 125,23
IL-1ra	941,79 \pm 291,68	330 \pm 131,94	490,00 \pm 110,92	286,52 \pm 127,12	310,71 \pm 97,29

* $p < 0,001$ – достоверность различий в сравнении с контрольной группой* $p < 0,001$ – differences are significant in comparison with the control group $p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с контрольной группой $p < 0,05$ – differences are significant compared to the control group

лым числом наблюдений в выборках, осуществлялась по критерию Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения сравнение выборок проводили с помощью критерия Дункана из пакета однофакторного дисперсионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке пародонтологического статуса детей, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении, не выявлено ярких воспалительных клинических проявлений, которые могли бы вызывать беспокойство и жалобы на кровоточивость десны. Так, индекс зубного налета в придесневой области по Силнессу – Лоз составил $1,70 \pm 0,07$ (группа контроля $1,10 \pm 0,03$).

Индекс кровоточивости Мюллмана у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани составил $2,10 \pm 0,05$ (контрольная группа 0).

Метод определения интенсивности воспалительной реакции в тканях пародонта у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани констатировал фазу раннего воспаления в виде кровоточивости при чистке зубов, в мазках десневой жидкости идентифицировано появление макрофагов $0,58 \pm 0,02$ (контроль 0), увеличение количества нейтрофилов $19,05 \pm 1,00$ (контроль $1,42 \pm 0,03$), лимфоцитов $1,19 \pm 0,03$ (контроль $0,11 \pm 0,03$), эпителиоцитов $6,87 \pm 0,23$ (контроль $3,38 \pm 0,05$). Маркером изменения гомеостаза десневой борозды при начальных стадиях воспаления явилось появление условно-патогенного гриба рода *Candida*.

При верификации полученных результатов по содержанию в ротовой жидкости цитокинов у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани прослежена тенденция к увеличению провоспалительных цитокинов на фоне аутоиммунного тиреоидита IL-1 β -35,23 \pm 11,31 пг/мл IFN- γ -8,21 \pm 1,04 пг/мл, гипоталамо-гипофизарной дисрегуляции IL-1 β -72,22 \pm 41,52 пг/мл IFN- γ -9,24 \pm 4,03 пг/мл, остеопенического синдрома в сочетании с гиперпаратиреозом IL-1 β -34,80 \pm 6,19 пг/мл IFN- γ -5,31 \pm 2,07 пг/мл, конституционной низкорослости IL-1 β -89,41 \pm 36,39 пг/мл IFN- γ -18,07 \pm 3,05 пг/мл (контрольная группа IL-1 β -28,77 \pm 13,04 пг/мл IFN- γ -0) и снижению противовоспалительных цитокинов у пациентов на фоне аутоиммунного тиреоидита TGF- β 1-541,31 \pm 162,32 пг/мл IL-1ra-490,00 \pm 110,92 пг/мл, гипоталамо-гипофизарной дисрегуляции TGF- β 1-620,31 \pm 110,12 пг/мл IL-1ra-490,00 \pm 110,92 пг/мл, остеопенического синдрома в сочетании с гиперпаратиреозом TGF- β 1-482,71 \pm 153,31 пг/мл IL-1ra-286,52 \pm 127,12 пг/мл, конституционной низкорослости TGF- β 1-431,28 \pm 125,23 пг/мл IL-1ra-310,71 \pm 97,29 пг/мл, (контрольная группа TGF- β 1-852,12 \pm 121,23 пг/мл IL-1ra-941,79 \pm 291,68 пг/мл) (табл. 1).

Основная анатомо-физиологическая особенность пародонта в детском возрасте – постоянная перестройка тканей, что связано с формированием, развитием, прорезыванием и рассасыванием временных и постоянных зубов. После физиологической резорбции корней и выпадения временных зубов удаляется и связочный аппарат пародонта этих зубов. Затем пародонтальный комплекс формируется вновь в соответствии с прорезыванием и формированием постоянных зубов. В этой связи воспалительно-деструктивные поражения пародонта у детей – это причина потери зубов во взрослом возрасте после 40 лет. Если бы не было замены временных зубов на постоянные, то потеря зубов во взрослом возрасте была бы после 30 лет.

Несомненно, что исходное состояние иммунной системы организма влияет на выраженность воспалительного и деструктивного процесса в тканях пародонта, но при этом появляется все больше доказательств влияния на эти процессы провоспалительных цитокинов. Воспалительные проявления в пародонте характеризуются аутоиммунными реакциями на фоне ослабления специфических факторов местного иммунитета полости рта, где существенную роль играет система цитокинов, многие из которых картированы молекулярно-генетическими методами и доступны для клинической диагностики.

ВЫВОД

Таким образом, качественный состав провоспалительных цитокинов – интерлейкина IL-1 β , гамма-интерферон IFN- γ и противовоспалительных цитокинов бета-фактора роста ткани TGF- β 1, рецепторного антагониста интерлейкина IL-1 (IL-1ra) в ротовой жидкости в комплексе с клиническими методами диагностики в пародонтологической практике способен предиктивно прогнозировать предрасположенность людей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани к воспалительно-деструктивным поражениям тканей пародонта.

Основной задачей диспансеризации у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани является проведение комплексных лечебно-профилактических мероприятий, позволяющих сохранить функции зубочелюстной системы. А так как отдельная детская пародонтологическая служба в Российской Федерации не выделена в реестре медицинских специальностей, дети с заболеваниями пародонта наблюдаются в основных стоматологических диспансерных группах, хотя уже сегодня понятна необходимость ведения пародонтологического паспорта с указанием генетической предрасположенности к воспалительному поражению тканей пародонта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Румянцева ВА, Заклязьминская ЕВ. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2015;2:5-17. Режим доступа: https://www.cesurg.ru/ru/jarticles_cesurg/114.html?Ssr=58013465a515ffffffffff27c__07e50b090f3a39-daa
2. Chu ML, Prockop DJ. Collagen: Gene Structure. In: Royce PM, Steinmann B, editors. *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*. 2nd edition. New York: Wiley-Liss; 2002:223-249
[https://doi.org/10.1002/0471221929.ch2\(ii\)](https://doi.org/10.1002/0471221929.ch2(ii))
3. Carter EM. Genetic and orthopedic aspects of collagen disorders. *Curr. Opin. Pediatr.* 2009;21(1):46-54
<https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32832185c5>
4. Шилиев РР, Шальнова СН. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2003;2(5):61-67
5. Lemaire R. Fibrillin in Marfan syndrome tight skin mice provides new insight into transforming growth factor- β regulation and systemic sclerosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006;18(6):582-587
<https://doi.org/10.1097/01.bor.0000245719.64393.57>
6. Конев ВП. Основные морфологические феномены для секционной диагностики дисплазии соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(3):19-22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16903664>
7. Прахин ЕИ. Клинико-анамнестические характеристики и состояния стоматологического статуса детей с недифференцированной дисплазией соединительной

ткани. *Бюллетень ВШНЦ СО РАМН*. 2011;77(1):120-124. Режим доступа:

<https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-anamnesticheskie-harakteristiki-i-sostoyanie-stomatologicheskogo-statusa-detey-s-nedifferentsirovannoy-displaziey>

8. Ушницкий ИД, Никифорова ЕЮ, Аммосова АМ. Современные аспекты проблемы стоматологических заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. *Якутский медицинский журнал*. 2015;52(4):85-91. Режим доступа:

<http://ymj.mednauka.com/files/YMJ-4-2015.pdf>

9. Орехова ЛЮ, Чурилов ЛП, Строев ЮИ, Александрова АА. Дисплазия соединительной ткани как общемедицинская и стоматологическая проблема *Пародонтология*. 2010;15(1):8-14. Режим доступа:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15244672>

10. Miller CS, King CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *Am. Dent. Assoc.* 2006;37(3):322-329

<https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0181>

11. Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD. Salivary cytokine levels in subject with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontol Res.* 2009;44(3):411-417

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01119.x>

12. Зяблицкая МС, Атрушкевич ВГ, Торопцова НВ. Роль нарушений метаболизма витамина D в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта (обзор). *Пародонтология*. 2012;17(1):3-10. Режим доступа:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17424677>

REFERENCES

1. Rumyantseva VA, Zaklyazminskaya EV. Clinical and genetic diversity of hereditary connective tissue dysplasia. *Clinical and experimental surgery*. 2015;2:5-17 (In Russ.). Available from: https://www.cesurg.ru/ru/jarticles_cesurg/114.html?Ssr=58013465a515ffffffffff27c__07e50b090f3a39-daa
2. Chu ML, Prockop DJ. Collagen: Gene Structure. In: Royce PM, Steinmann B, editors. *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*. 2nd edition. New York: Wiley-Liss; 2002:223-249
[https://doi.org/10.1002/0471221929.ch2\(ii\)](https://doi.org/10.1002/0471221929.ch2(ii))
3. Carter EM. Genetic and orthopedic aspects of collagen disorders. *Curr. Opin. Pediatr.* 2009;21(1):46-54
<https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32832185c5>
4. Shilyaev RR, Shalnova SN. Connective tissue dysplasia and its connection with the pathology of internal organs in children and adults. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2003;2 (5):61-67 (In Russ.)
5. Lemaire R. Fibrillin in Marfan syndrome tight skin mice provides new insight into transforming growth factor- β regulation and systemic sclerosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006;18(6):582-587.
<https://doi.org/10.1097/01.bor.0000245719.64393.57>
6. Konev VP. Main morphological phenomena for sectional diagnostics of dysplasia of the connective tissue. *Siberian Medical Journal*. 2011;26(3):19-22 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16903664>
7. Prakhin EI. Clinical-anamnestic characteristics and condition of dental status of children with non-differentiated dysplasia of connective tissue. *Bulletin of the VSSC SB RAMS*. 2011;77(1):120-124 (In Russ.). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-anamnesticheskie-harakteristiki-i-sostoyanie-stomatologicheskogo-statusa-detey-s-nedifferentsirovannoy-displaziey>

8. Ushnickij ID, Nikiforova EYu, Ammosova AM, Cheremkina AS, Agafonova EYu. Modern aspects of the problems of dental diseases in children with connective tissue dysplasia. *Yacut Medical Journal*; 2015.52(4):85-91 (In Russ.). Available from:

<http://ymj.mednauka.com/files/YMJ-4-2015.pdf>

9. Orekhova LYu, Churilov LP, Stroeve Yul, Alexandrova AA. Systemic connective tissue dysplasia as a common problem in general medicine and dentistry. *Parodontologiya*. 2010;15(1):8-14 (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15244672>

10. Miller CS, King CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *Am. Dent. Assoc.* 2006;37(3):322-329
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0181>

11. Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD. Salivary cytokine levels in subject with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontol Res.* 2009;44(3):411-417 (In Russ.)

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01119.x>

12. Zjablickaja MS, Atrushkevich VG, Toroptsova NV. The role of metabolic disorders of vitamin D in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases (review). *Parodontologiya*. 2012;17(1):3-10 (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17424677>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 13.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2021

Принята к публикации / Accepted 19.10.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Ипполитов Юрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской стоматологии с ортодонтией Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Для переписки: dsvgma@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9922-137X>

Чубаров Тимофей Валерьевич, кандидат медицинских наук, директор Эндокринологического центра, главный врач Детской клинической больницы, Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Для переписки: chubarov25@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1352-7026>

Шаршова Ольга Геннадьевна, врач детский эндокринолог, генетик, заместитель главного врача по медицинской части Детской клинической больницы, Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Для переписки: genvgma@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0412-7853>

Бузулукина Инна Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики, заведующая клинко-диагностической лабораторией Детской клинической больницы, Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Для переписки: buzulukina@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0050-4423>

Фоломеева Дарья Михайловна, аспирант кафедры детской стоматологии с ортодонтией Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Для переписки: dsvgma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4285-2466>

Чан Чонг Чунг, аспирант кафедры детской стоматологии с ортодонтией Воронежского государственного медицинского университета имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

Для переписки: dsvgma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0244-5866>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Yuri A. Ippolitov, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Dentistry with Orthodontics, N. N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russian Federation

For correspondence: dsvgma@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9922-137X>

Timofey V. Chubarov, DMD, PhD, Director of the Endocrinological Center, Chief Physician of the Children's Clinical Hospital, N. N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russian Federation

For correspondence: chubarov25@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1352-7026>

Olga G. Sharshova, MD, pediatric endocrinologist, geneticist, Deputy Chief Physician for Medicine, Children's Clinical Hospital, N. N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russian Federation

For correspondence: genvgma@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0412-7853>

Inna N. Buzulukina, MD, clinical pathologist, Clinical Laboratory Director, Children's Clinical Hospital, N. N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russian Federation

For correspondence: buzulukina@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0050-4423>

Daria M. Folomeeva, DMD, PhD student, Department of Pediatric Dentistry with Orthodontics, N.N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russian Federation

For correspondence: dsvgma@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4285-2466>

Chong Chung Chan, DMD, PhD student, Department of Pediatric Dentistry with Orthodontics, N.N. Burdenko State Medical University Voronezh, Russian Federation

For correspondence: dr_alti@yhoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0244-5866>

Журнал «Пародонтология»

Стоимость подписки в печатном виде на 2021 год по России – 2700 рублей

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 18904

Стоимость подписки в электронном виде на 2021 год – 2500 рублей

www.parodont.ru