

УДК 616.314-002:612.018

3.1.7 Стоматология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.22

**ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ БИОЛОГИЧЕСКИ-AКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕГУЛЯЦИИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА, КАК ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ РАЗВИТИЯ КАРИЕСА**

© Путнева А.С., Мищенко М.Н., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П.

*Читинская государственная медицинская академия, Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39а**Резюме*

**Цель.** Изучить у лиц с множественным кариесом изменение уровня биологически-активных веществ, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена.

**Методика.** Проведено клинико-биохимическое обследование 44 студентов юношей (возраст 18-22 года), из которых сформированы 2 группы: с низкой (контроль) и высокой интенсивностью кариозного процесса. У всех проводили количественное определение гормонов (паратгормона, кальцитонина,  $T_3$  общего,  $T_4$  свободного,  $T_4$  общего) и содержание метаболита витамина D – 25(OH) $D_3$  в сыворотке крови, кроме того, оценивали уровень общего кальция, неорганического фосфора и активность щелочной фосфатазы. Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей); для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся критерий Манна-Уитни. Между определяемыми показателями рассчитан критерий корреляции Спирмена.

**Результаты.** Уровень гигиены полости рта в обеих группах был хорошим. Сравнительный анализ гормонов показал, что в группе студентов с высокой интенсивностью кариозного процесса относительно контроля были снижены цифры  $T_4$ -свободного на 10,6% ( $p=0,031$ ) и повышены концентрации 25(OH) витамина D – на 55,04% ( $p=0,010$ ) и паратгормона – на 30,4% ( $p=0,008$ ). В группе обследуемых с высоким значением индекса КПУ доля лиц с низкими величинами 25(OH) $D_3$  составляла 90,9%, корреляционный анализ выявил прямые связи средней силы между уровнем  $Ca^{2+}$  и количеством 25(OH) $D_3$  ( $r=0,60$ ;  $p=0,021$ ), а также между уровнями фосфатов и 25(OH) $D_3$  ( $r=0,54$ ;  $p=0,038$ ), установлено наличие обратной связи средней силы между уровнем  $Ca^{2+}$  и значениями паратгормона ( $r= -0,51$ ;  $p=0,043$ ).

**Заключение.** Нарушения функциональной активности паращитовидной и щитовидной желез, а также дефицит витамина D в организме и связанные с этим биохимические сдвиги, проявляющиеся на системном уровне, могут являться одним из многочисленных этиопатогенетических механизмов развития кариеса в юном возрасте.

*Ключевые слова:* кариес, паратгормон, кальцитонин, 25(OH) $D_3$

**ALTERATIONS OF PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM REGULATORS IN DENTAL DECAY PATHOGENESIS**

Putneva A.S., Mishchenko M.N. Karavaeva T.M., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P.

*Chita State Medical Academy, 39a, Gorky St., 672000, Chita, Russia**Abstract*

**Objective.** To study the variations of phosphorus-calcium metabolism regulators in dental decay.

**Materials and methods.** The clinical and laboratory examination were performed in young students (44 males aged 18-22), divided in two groups: severe dental decay and controls. Blood serum were collected and used for quantification of hormones (parathyroid hormone, calcitonin, thyroxine –  $T_4$ , free thyroxine, triiodothyronine –  $T_3$ ), 25-hydroxyvitamin D (25(OH) $D_3$ ), calcium ( $Ca^{2+}$ ), inorganic phosphorus and alkaline phosphatase activity. Descriptive statistics data were analyzed and presented as median and interquartile range (25th;75th percentiles). MannWhitney U-Test was used to examine differences between two independent groups. Spearman's rank coefficient was used to assess the relationship between the measured parameters.

**Results.** Proper oral hygiene was observed in both groups. The research revealed 10,6% decrease of T4 level ( $p=0,031$ ), 55,04% – of 25(OH)D<sub>3</sub> ( $p=0,01$ ) and 30,4% increase of parathyroid hormone ( $p=0,008$ ), also low level of 25(OH)D<sub>3</sub> was observed in 90,9% students with severe dental decay. The Spearman's rank coefficient indicated positive correlation between Ca<sup>2+</sup> and 25(OH)D<sub>3</sub> ( $r=0,60$ ;  $p=0,021$ ); between inorganic phosphorus and 25(OH)D<sub>3</sub> ( $r=0,54$ ;  $p=0,038$ ). Negative correlation was determined between parathyroid hormone and calcium levels ( $r= -0,51$ ;  $p=0,043$ ).

**Conclusions.** Systemic biochemical shifts resulting from thyroid and parathyroid glands dysfunction and 25-hydroxyvitamin D deficiency could contribute to dental decay development in young individuals.

Key-words: dental decay, calcium, 25(OH)D<sub>3</sub>, parathyroid hormone, calcitonin

## Введение

Для объяснения этиологии и патогенеза кариеса зубов предложено множество теорий, самые известные из которых способствовали накоплению сведений, позволяющих высказать определенное завершённое суждение по этой проблеме [2, 10]. Кариес зубов - это многофакторное заболевание, которое модулируется иммунологическими, микробными, генетическими, поведенческими и экологическими факторами риска, которые в конечном итоге определяют тяжесть клинического заболевания [10]. Тем не менее, и в настоящее время далеко не все вопросы, касающиеся патогенетических механизмов развития кариеса и применения патогенетически обоснованных методов его профилактики, являются решёнными. Состояние и функционирование многих систем в организме определяется гормональным фоном. В основной механизм регуляции обмена кальция и фосфора – элементов, составляющих неорганический компонент твердых тканей зуба, включена работа трех гормонов: паратгормона, кальцитонина и кальцитриола, образующегося из витамина D. Кроме того 25(OH)D<sub>3</sub> обладает иммуномодулирующим действием [8]. Тиреоидные гормоны, наряду с другими многочисленными биологическими функциями, тоже стимулируют как костеобразование, так и резорбцию костной ткани: установлено, что они влияют на выработку кальций-регулирующих гормонов и этапы активации витамина D<sub>3</sub> [5]. Однако комплексные исследования по изучению гормонального статуса при множественном кариесе весьма малочисленны.

Цель работы: изучение у лиц с множественным кариесом изменений уровня биологически-активных веществ, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена

## Методика

Проведено клинико-биохимическое обследование 44 юношей-студентов (возраст 18-22 года) без соматической патологии. От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование. В работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки).

Были сформированы две группы: юноши с низкой интенсивностью кариозного процесса (индекс КПУ 0-3) (контроль); юноши с высокой интенсивностью кариозного процесса (индекс КПУ 10-13). В первой группе преобладал компонент «П» – в 86,4%, во второй – компонент «К» – 53,5%. С помощью анкетирования выясняли вредные привычки, характер питания, используемые зубные пасты, а также социальный статус. Группы были сопоставимы по социальному статусу и поведению в отношении здоровья полости рта (регулярность посещения стоматолога, частота чистки зубов). Качество ухода за полостью рта определяли при помощи гигиенического индекса по методике Федорова-Володкиной. Количественное определение гормонов (паратгормона (ПТГ), кальцитонина, Т<sub>3</sub> общего, Т<sub>4</sub> свободного, Т<sub>4</sub> общего) в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного ИФА с использованием наборов: «I-PTH ELISE» фирмы Diagnostic Systems Laboratories, Inc., США; «Calcitonin ELISE» фирмы BIOMERICA, США; «ТиреоидИФА-трийодтиронин», «ТиреоидИФА-тироксин», «ТиреоидИФА-свободный Т<sub>4</sub>», фирмы «Алкор-Био», Россия. Содержание метаболита витамина D – 25(OH)D<sub>3</sub> оценивали методом хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2). Кроме того, в крови были определены: активность щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень общего кальция и неорганического фосфора с помощью наборов фирмы «HUMAN», Германия. Описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей); для сравнения двух независимых

выборочных совокупностей применялся критерий Манна-Уитни. Между определяемыми показателями рассчитан критерий корреляции Спирмена.

## Результаты и их обсуждение

На основании проведенных тестов установлено, что уровень гигиены полости рта в обеих группах был практически одинаковым - хорошим. Значения изученных нами биохимических параметров, за исключением 25(ОН)D<sub>3</sub>, ни у кого из обследуемых не выходили за рамки лабораторных норм. Сравнительный анализ гормонов выявил, что в группе студентов с высокой интенсивностью кариозного процесса цифры Т<sub>4</sub>-свободного на 10,6% (p=0,031) были ниже контроля. При этом, выше контроля на 30,4% (p=0,008) была концентрация паратгормона (табл.1). Анализ 25(ОН) витамина D показал, что у обследуемых с высокой интенсивностью кариеса его содержание в сыворотке крови было ниже, чем в контроле на 55,04% (p=0,010). Причем в группе с высоким значением индекса КПУ доля лиц с низким величинами 25(ОН)D<sub>3</sub> составляла 90,9% (табл. 2), а в контрольной группе на лиц с недостатком и дефицитом витамина D пришлось 36,4%.

Таблица 1. Уровень биологически-активных веществ в сыворотке крови у лиц с различной интенсивностью кариозного процесса (Ме (25-й; 75-й))

| Показатели                                     | Индекс КПУ 1,5<br>(0,00; 2,00) (n=22) | Индекс КПУ 10,5<br>(10; 12,5) (n=22) |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Интактный паратиреоидный гормон (пг/мл)        | 54,57<br>29,91; 74,25                 | 71,16<br>(68,02; 82,37) p=0,008      |
| Кальцитонин (пг/мл)                            | 0,32<br>0,31; 0,34                    | 0,33<br>(0,32; 0,37) p=0,052         |
| Общий тироксин (нмоль/л)                       | 125,10<br>(118,35; 130,78)            | 128,25<br>(119,72; 140,68) p=0,623   |
| Свободный тироксин Т <sub>4</sub><br>(пмоль/л) | 16,68<br>(14,68; 18,37)               | 14,91<br>(13,88; 15,08) p=0,031      |
| Общий трийодтиронин<br>(нмоль/л)               | 1,73<br>(1,53; 2,16)                  | 1,96<br>(1,87; 2,20) p=0,053         |
| 25(ОН)D <sub>3</sub> (Ме (25-й; 75-й))         | 46,39<br>(30,10; 50,63)               | 23,10<br>(14,71; 30,19) p=0,010      |

Примечание: n- число обследуемых, p – достоверность различий по между группами

Таблица 2. Распространенность недостатка и дефицита 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови у лиц с различной интенсивностью кариозного процесса (Ме (25-й; 75-й))

| Показатели                                    | Индекс КПУ 1,5<br>(0,00; 2,00) (n=22) | Индекс КПУ 10,5<br>(10; 12,5) (n=22) |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Норма 25(ОН)D <sub>3</sub> (30-100 нг/мл)     | 14 человек                            | 2 человека                           |
| Недостаток 25(ОН)D <sub>3</sub> (20-29 нг/мл) | 7 человек                             | 15 человек                           |
| Дефицит 25(ОН)D <sub>3</sub> (<20 нг/мл)      | 1 человек                             | 5 человека                           |

Примечание: n- число обследуемых

Зафиксированные нами изменения со стороны паратгормона могут выглядеть вполне закономерными, поскольку для поддержания физиологического уровня кальция в крови при снижении его концентрации, в том числе и вследствие дефицита витамина D<sub>3</sub>, компенсаторно повышается секреция паратиреоидного гормона, который может вызывать резорбцию костей, опосредованно увеличивая дифференциацию и активность остеокластов [7]. При действии паратгормона остеобластами усиленно продуцируются инсулиноподобный фактор роста 1 и цитокины, которые в свою очередь стимулируют метаболическую активность остеокластов: ускоряется образование ферментов, таких как ЩФ и коллагеназа, воздействующих на компоненты костного матрикса и вызывающих его катаболизм. В результате чего происходит мобилизация Ca<sup>2+</sup> и фосфатов из костной ткани. Следует отметить, что содержание кальция и фосфора в крови не имело достоверных различий в группах, однако при множественном кариесе активность ЩФ и уровень кальция в крови демонстрировали тенденцию к снижению относительно контроля. Тем не менее корреляционный анализ выявил в группах с множественным кариесом наличие обратной связи средней силы между уровнем Ca<sup>2+</sup> и значениями паратгормона (r=-0,51; p=0,043).

Кроме того, ПТГ действует в почках, стимулируя образование активного метаболита витамина D, что приводит как к увеличению абсорбции  $\text{Ca}^{2+}$  из кишечника, так и реабсорбции в почках.

Кальцитриол непосредственно участвует в метаболизме костной ткани, прямо воздействуя через рецепторы VDR на ее клеточные элементы (хондроциты, остеобласты, остециты и остеокласты) [5]. Считается, что основной мишенью среди клеток костной системы для данного гормона являются остеобласты [1]. Во время нормального или положительного баланса кальция в организме кальцитриол обеспечивает минерализацию костной ткани. Показано, что последовательности VDREs имеются в промоторных участках генов остеокальцина, остеооптина и бета-3-интегрина [3], в связи с этим под влиянием гормона усиливается трансляция перечисленных белков. Остеокальцин – кальций связывающий и кальций транспортирующий белок, связанный с гидроксипатитом, остеооптин – основной нуклеотор в процессе минерализации внеклеточного матрикса; бета-3-интегрин – мембранный гликопротеин, являющийся рецептором для фибронектина, ламинина, металлопротеазы матрикса 2, остеооптина и некоторых других белков [3].

Передача сигналов VDR в остеобластах регулирует уровень фосфатов в костной системе, увеличивая синтез эктонуклеотид-пирофосфатазных фосфодиэстераз *Enpp1* и *Enpp3*, которые генерируют неорганический пирофосфат (PPi) из тринуклеотидов, повышая экспрессию гена *Ank*, кодирующего мембранный переносчик пирофосфата, что усиливает транспорт PPi [9], «нормальный» гомеостаз которых необходим для правильного развития, поддержания здоровья и восстановления зубов. Под действием кальцитриола также усиливается тубулярная реабсорбция Pi, данные литературы свидетельствуют, что это происходит и с участием тиреоидных гормонов, но реабсорбция ингибируется кальцитонином и паратгормоном за счет эндоцитарного удаления  $\text{NaPi}$ . И в то же время в проксимальных канальцах ПТГ индуцирует экспрессию мРНК 25-гидрокси-витамина D 1- $\alpha$ -гидроксилазы, ключевого фермента в активации витамина D, образующийся из которого кальцитриол, в свою очередь, мобилизует фосфаты, находящиеся в костном матриксе [6].

Следует отметить, что наряду с обеспечением минерализации костной ткани для кальцитриола была выявлена способность усиливать костную резорбцию [3]. В группе с множественным кариесом нами были зарегистрированы прямые связи средней силы между уровнем  $\text{Ca}^{2+}$  и количеством 25(OH) $\text{D}_3$  ( $r=0,60$ ;  $p=0,021$ ), а также между уровнями фосфатов и 25(OH) $\text{D}_3$  ( $r=0,54$ ;  $p=0,038$ ).

Хотя нами не была выявлена взаимосвязь между йодсодержащими гормонами щитовидной железы и другими изученными показателями, более низкий уровень активной (свободной) формы тироксина при множественном кариесе может указывать на участие сдвигов содержания данных гормонов в кариесрезистентности твердых тканей зуба, что подтверждается и другими исследованиями [4].

## Заключение

Таким образом, в группе студентов с высокой интенсивностью кариозного процесса по сравнению с контролем (на фоне одинаковых гигиены полости рта, поведения в отношении здоровья полости рта, характере питания) зарегистрировано снижение концентрации  $\text{T}_4$ -свободного, уровня 25(OH) витамина D, повышение количества паратгормона.

В молодом возрасте уровень гигиены не является основным кариесогенным фактором. С другой стороны, одним из многочисленных этиопатогенетических механизмов развития кариеса в юном возрасте могут стать нарушения функциональной активности парашитовидной и щитовидной желез, а также дефицит витамина D в организме и связанные с этим биохимические сдвиги, проявляющиеся на системном уровне. Установленные взаимосвязи между биохимическими показателями, отражающими обмен костной ткани, могут быть использованы как специфические диагностические маркеры на ранних стадиях формирования кариеса, при оценке динамики клинического течения и эффективности профилактических мероприятий, что требует дополнительных исследований.

## Литература (references)

1. Ахполова В.О., Брин В.Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – №2. – С. 38-47. [Ahplova V.O., Brin V.B. *Zhurnal fundamental'noy mediciny i biologii*. Journal of Fundamental Medicine and Biology. – 2017. – N2. – P. 38-47. (in Russian)]

2. Кисельникова Л.П., Алексеева И.А., Данилова И.Г. и др. Изучение особенностей фосфорно-кальциевого обмена в патогенезе кариеса у детей подросткового возраста // Российский медицинский журнал. – 2014. – №2. – С.27-30. [Kisel'nikova L.P., Alekseeva I.A., Danilova I.G. i dr. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. Russian medical journal. – 2014. – N2. – P.27-30. (in Russian)]
3. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Регуляция витамином D метаболизма костной ткани // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – №1. – С. 12-20. [Maylyan Je.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. Medical Bulletin of the South of Russia. – 2017. – N1. – P. 12-20. (in Russian)]
4. Масюк Н.Ю., Городецкая И.В. Анализ корреляционной связи концентрации йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови, интенсивности кариеса и активности перекисного окисления липидов в слюне крыс // Вестник ВГМУ. – 2018. – Т.17, №3. – С. 38-43. [Masyuk N.Y., Gorodeckaja I.V. *Vestnik VGMU*. Vestnik VGMU. – 2018. – V.17, N3. – P. 38-43. (in Russian)]
5. Bassett J.H., Williams G.R. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance // *Endocrine Reviews*. – 2016. – V.37, N2. – P. 135-187.
6. Foster B.L., Tompkins K.A., Rutherford R.B. et al. Phosphate: known and potential roles during development and regeneration of teeth and supporting structures // *Birth defects research*. – 2008. – V.84, N4. – P. 281-314.
7. Fuller K.E. Vitamin D: balancing cutaneous and systemic considerations // *Southern Medical Journal*. – 2001. – V.94, N1. – P. 58-64.
8. Mak A. The Impact of Vitamin D on the Immunopathophysiology, Disease Activity, and Extra-Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – V.19(8). pii: E2355. doi: 10.3390/ijms19082355.
9. Wang W., Xu J., Du B., Kirsch T. Role of the progressive ankylosis gene (ank) in cartilage mineralization // *Molecular and Cellular Biology*. – 2005. – V.25, N1. – P. 312-323.
10. Yeh D.Y., Kuo H.C., Yang Y.H., Ho P.S. The Responsiveness of Patients' Quality of Life to Dental Caries Treatment-A Prospective Study // *PLoS One*. – 2016. – 11(10) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164707>

### Информация об авторах

*Путнева Александра Сергеевна* – аспирант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: putnevaas@yandex.ru

*Мищенко Мария Николаевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: mishenkomaria82@mail.ru

*Караваева Татьяна Михайловна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, доцент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ ЧГМА Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: KaTany1@yandex.ru

*Максименя Мария Владимировна* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, ассистент кафедры химии и биохимии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: mmv4510@mail.ru

*Терешков Павел Петрович* – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: trp6915@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.