

И. М. БЫКОВ¹, Л. Г. ИВЧЕНКО¹, Д. А. ДОМЕНИУК², Н. Ю. КОСТЮКОВА²,
П. Г. СТОРОЖУК¹, Д. М. ИЛИДЖЕВ²

УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ САЛИВАРНЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ КОМПЕНСАЦИИ ЭНДОКРИНОПАТИИ

¹Кафедра фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел.: 8(861)268-68-50; e-mail: ilyaMB@ksma.ru

²Кафедра стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; тел.: 8(918)870-12-05; e-mail: domenyukda@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить динамику уровня провоспалительных цитокинов и их рецепторов в смешанной слюне у больных с аутоиммунным сахарным диабетом в период сменного прикуса на различных стадиях компенсации заболевания и определить возможность применения данных значений в ранней диагностике и контроле эффективности лечения эндокринопатии.

Материалы и методы. Материалом лабораторно-диагностических и клинических исследований явились результаты обследования 93 детей в период сменного прикуса, которые были разделены на две группы. Группу сравнения составили дети без эндокринной патологии. Основную группу составили дети с диагнозом «Сахарный диабет 1 типа» (длительность заболевания 1-5 лет), которые были разделены на две подгруппы в зависимости от степени компенсации эндокринопатии. Уровень провоспалительных цитокинов и их рецепторов в нестимулированной ротовой жидкости проведен методом твердофазного иммуноферментного анализа при использовании наборов реагентов «Вектор-Бест» и «Цитокин».

Результаты. Полученные данные позволяют утверждать, что при компенсированной форме аутоиммунного сахарного диабета отмечается перенапряжение регуляторных механизмов с дисбалансом уровня растворимых рецепторов, инициирующих реализацию провоспалительных свойств данных цитокинов. Декомпенсированная форма аутоиммунного сахарного диабета обусловлена абсолютным повышением практически всех провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости на фоне еще более выраженного дисбаланса их растворимых рецепторов.

Заключение. Параллельно с проведением лечебных мероприятий по поводу основного заболевания, у детей с аутоиммунным сахарным диабетом обоснована целесообразность проведения комплексного стоматологического обследования с последующим диспансерным наблюдением у врачей стоматологического профиля. В связи с наличием прямой корреляционной связи между степенью активности кариозного процесса и увеличением степени тяжести эндокринопатии, лечебно-профилактические мероприятия у детей с аутоиммунным сахарным диабетом должны регулярно контролироваться и проводиться с особой тщательностью.

Ключевые слова: аутоиммунный сахарный диабет, провоспалительные цитокины, детское население, саливо-диагностика, ротовая жидкость

Для цитирования: Быков И.М., Ивченко Л.Г., Домениук Д.А., Костюкова Н.Ю., Сторожук П. Г., Илidgeв 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.

For citation: Bykov I.M., Ivchenko L.G., Domenyuk D.A., Kostyukova N.Yu., Storozhuk P.G., Iliev D.M. Salivary the level of proinflammatory cytokines in children with auto-immune diabetes mellitus in different phases of compensation endocrinopathy. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017;24(4):39-48. (In Russian). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-4-39-48.

I. M. BYKOV¹, L. G. IVCHENKO¹, D. A. DOMENYUK²,
N. YU. KOSTYUKOVA², P.G. STOROZHUK¹, D. M. ILIJEV²

SALIVARY THE LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE DIABETES MELLITUS IN DIFFERENT PHASES OF COMPENSATION ENDOCRINOPATHY

¹Department of fundamental and clinical biochemistry Kuban State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, 4 Sedina Street, Krasnodar, 350063, Russia; tel.: 8(861)268-68-50; e-mail: ilyaMB@ksma.ru

SUMMARY

Aim. To assess the dynamics of the level of proinflammatory cytokines and their receptors in mixed saliva in patients with autoimmune diabetes mellitus during the period of the occlusal occlusion at various stages of disease compensation and to determine the possibility of applying these values in the early diagnosis and control of the effectiveness of endocrinopathy.

Materials and methods. The material of laboratory-diagnostic and clinical studies was the results of examination of 93 children during the period of the change of occlusion, which were divided into two groups. The comparison group consisted of children without endocrine pathology. The main group consisted of children diagnosed with type 1 diabetes mellitus, which were divided into two subgroups depending on the degree of endocrinopathy compensation. The level of pro-inflammatory cytokines and their receptors in the unstimulated oral liquid was carried out by the solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay using the «Vector-Best» and «Cytokine» reagent kits.

Results. With the compensated form of autoimmune diabetes mellitus, there is an overregulation of regulatory mechanisms with an imbalance in the level of soluble receptors initiating the realization of the proinflammatory properties of these cytokines. The decompensated form of autoimmune diabetes is caused by an absolute increase in virtually all pro-inflammatory cytokines in the oral fluid, with an even more pronounced imbalance in their soluble receptors.

Conclusion. In parallel with the therapeutic measures concerning the underlying disease in children with autoimmune diabetes mellitus the expediency of conducting a comprehensive dental examination with subsequent medical observation of doctors of a stomatology profile. In connection with a direct correlation between the degree of activity of caries process and increase the severity of endocrinopathy, treatment and preventive measures in children with autoimmune diabetes should be regularly monitored and conducted with utmost care.

Keywords: autoimmune diabetes, proinflammatory cytokines, children, salivodiagnosics, oral liquid

Введение

Согласно данным доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2011), несмотря на длительное, планомерное проведение комплекса научно-исследовательских, лечебно-профилактических, организационно-правовых мероприятий, во всех странах мира, независимо от уровня экономического развития, СД (сахарный диабет) 1 типа в детском и подростковом возрасте продолжает оставаться острой медико-социальной проблемой, решение которой невыполнимо без активного государственного участия [1, 2].

Высокая распространённость, прогрессирующий рост заболеваемости в детской популяции различных стран и этнических групп, приобретающий характер «неинфекционной эпидемии», хроническое течение, определяющее кумулятивный характер патологии в популяции, развитие тяжелых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, почечная недостаточность, диабетическая ретинопатия и т.д.), ранняя инвалидизация больных в наиболее социально активном периоде жизни, снижение общей продолжительности жизни, преждевременная смертность, а также целесообразность постоянного совершенствования системы специализированной помощи, подтверждают особую актуальность решения проблемы СД 1 типа у детского населения через реализацию национальных программ здравоохранения всех стран мира [3].

По данным Международной Диабетической Фе-

дерации (IDF), количество ежегодно фиксируемых в мире случаев СД 1 типа – 218 000 человек, из них дети в возрасте от 0 до 14 лет составляют 75 800 (40% от общего числа выявленных случаев). Базируясь на сведения исследовательской группы ВОЗ можно констатировать, что аутоиммунным СД страдает один из каждых 500 детей и один из 200 подростков, причём наибольшая выраженность пика заболеваемости приходится на возраст 7–11 лет. Данные национальных и региональных регистров СД 1 типа у детей и подростков свидетельствуют о широкой вариабельности распространенности и заболеваемости в зависимости от географии, популяции в различных странах мира (7–40 случаев на 100 тыс. детского населения в год). Заболеваемость СД 1 типа среди детей и подростков за последние годы неуклонно увеличивается, причём четверть больных приходится на возраст до четырех лет жизни. К началу 2010 г. в мире зарегистрировано 476,6 тысяч детей с СД 1 типа, число впервые выявленных случаев – 75 800 при ежегодном приросте заболеваемости порядка 3% (данные IDF, 2013) [4].

Важность изучения проблем СД у детского и взрослого населения обосновали целесообразность создания стандартизированных методов изучения эпидемиологии заболевания. В настоящий момент в 172 странах мира, в том числе в РФ, сформированы государственные регистры СД 1 типа у детей. В среднем в России распространенность СД 1 типа составляет 56,52 на 100 тыс.

детей, заболеваемость – 9,61 на 100 тыс. детей с обширным диапазоном колебания показателей в разных субъектах РФ. Отличия связаны не только с различной степенью генетической предрасположенности в этнических группах, но и с факторами окружающей среды, соотношение влияния которых составляет примерно 30% и 70% соответственно. Данные эпидемиологических исследований, проводимые в РФ с 1996 года после создания Государственного регистра СД, свидетельствуют, что на 1 января 2015 года в РФ число больных СД 1 типа составило 340 462 человека, включая 16 654 детей и 9106 подростков. Согласно прогнозу, за ближайшие два десятилетия в РФ будет зарегистрировано 5,81 млн. больных с СД, при этом такое же число больных выявлено не будет. Важно отметить, что фактическая распространенность осложнений СД превышает регистрируемую, и у 40-55% больных они не выявляются [5].

Число больных СД в Краснодарском крае за последние пять лет наблюдений (2008-2013) ежегодно увеличивается, в среднем на 10%, что в относительном выражении равняется 184 больным на 100 тыс. населения, а в абсолютном выражении составляет 10,5 тыс. человек в год. Всего за отчетный период число зарегистрированных пациентов с СД увеличилось на 58,7% (с 1566 до 2485 на 100 тыс. населения). В абсолютных цифрах число больных возросло на 52597 человек, при этом распространенность СД 1 типа увеличилась на 32,7%. По данным Государственного регистра (2013), эпидемиологические показатели СД 1 типа среди подрастающего поколения Краснодарского края являются высокими: распространенность – $71,60 \pm 2,90$ у детей и $163,95 \pm 3,21$ у подростков; заболеваемость – $11,66 \pm 1,95$ у детей и $21,62$ у подростков на 100 000 соответствующего населения. При сохранении текущих темпов роста заболеваемости СД в Краснодарском крае, число больных данной эндокринопатией к 2025 году превысит 310 тыс. человек, что составит более 5% населения края [6].

Результаты, полученные отечественными и зарубежными специалистами, свидетельствуют, что ведущую роль в развитии патогенеза СД 1 типа играют клеточные механизмы развития аутоиммунитета и гуморальные медиаторы. Патогенетической основой развития СД 1 типа является цитотоксический эффект иммунной системы по отношению к собственным тканям, а аутоспецифические Т-лимфоциты относятся к главным факторам иммунного поражения. Цитокины – группа гормоноподобных медиаторов, принимающих активное участие в иммунном ответе, воспалении, регуляции лимфо- и гемопоэза. Цитокины являются продуктами активированных иммунокомпетентных клеток, а также вспомогательных клеток иммунного ответа. Вне воспалительной реакции и иммунного ответа цитокины в биологических жидкостях содержатся в чрезвычайно малом количестве.

Цитокины по биологическому действию условно разделяют на провоспалительные, участвующие в формировании воспалительной реакции и ингибирующие продукцию инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также противовоспалительные, оказывающие защитный и антидиабетический эффект. При этом ключевая роль в патогенезе системных и местных воспалительных и иммунопатологических реакций при различных заболеваниях отводится провоспалительным цитокинам [7, 8].

Необходимость планирования вопросов диагностики и лечения стоматологических заболеваний у детского населения с позиций подхода к организму как к единому целому не вызывает сомнений [9,10,11,12,13,14]. Работы исследователей указывают, что происходящие при СД 1 типа у детей морфологические, функциональные сдвиги в системе гуморального и местного иммунитета ротовой полости рта адекватно отображают тяжесть гомеостатических, иммунологических, метаболических, нейрорегуляторных и гемодинамических нарушений, происходящих в макроорганизме [15, 16]. Поэтому применение в качестве биологического объекта для неинвазивной диагностики СД 1 типа у детей ротовой жидкости является ценным неинвазивным методом оценки общего состояния организма и, в особенности, органов полости рта, представляя интерес не только для научных работников, но и практикующих специалистов [17,18,19].

Саливодиagnostика, в отличие от рутинных методов лабораторного анализа крови, является наиболее перспективной, имея следующие преимущества: информативность (содержание в слюне гормонов, антител, лекарств и т.д. отражает концентрацию в крови), простота и удобство забора неограниченного объема материала в физиологических условиях, безболезненность, доступность, атравматичность, безопасность получения для здоровья пациента и медицинского персонала, изучение показателей при скрининговых обследованиях, мониторинг и использование обследуемыми экспресс-анализов для самоконтроля, экономическая эффективность [20, 21, 22, 23, 24]. Кроме того, высокотехнологичные исследования белков в слюне, а также в других биологических секретах, позволяют устанавливать их биологическую активность и иммунные показатели даже при минимальных концентрациях [25, 26, 27, 28].

Согласно научным данным, СД 1 типа у детского населения достаточно часто диагностируется в декомпенсированной фазе при разрушении порядка 80-90% инсулинпродуцирующих β -клеток поджелудочной железы, причём деструктивные изменения могут возникнуть за два-три месяца до первых клинических проявлений эндокринопатии [29]. В доступных литературных данных сведения об уровне провоспалительных цитокинов и их рецепторов в смешанной слюне у детей с СД 1 типа на различных стадиях компенсации заболе-

вания единичны и имеют разрозненный характер. Углублённое изучение содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН- γ), их рецепторов (ИЛ-6SR, ФНО α RII) у детей с аутоиммунным сахарным диабетом позволит детализировать ранние диагностические критерии эндокринопатии, установить цитокины, обладающие наибольшей прогностической информативностью, а также повысить значимость смешанной слюны в качестве объекта неинвазивной диагностики СД 1 типа у детского населения.

Цель исследования: изучить динамику уровня провоспалительных цитокинов и их рецепторов в смешанной слюне у больных с аутоиммунным сахарным диабетом в период сменного прикуса на различных стадиях компенсации заболевания и определить возможность применения данных значений в ранней диагностике и контроле эффективности лечения эндокринопатии.

Материалы и методы

Материалом лабораторно-диагностических и клинических исследований являлись результаты обследования 93 детей в возрасте от 6 до 11 лет. Данная возрастная категория, согласно периодам развития ребенка после рождения (схема А.Ф. Тура, 1955) и формирования зубочелюстной системы, относится к III периоду функционального становления зубочелюстно-лицевой системы – сменному прикусу (V период по схеме А.Ф. Тура). Активность кариеса оценивали в соответствии с классификацией Т.Ф. Виноградовой (1972), а индивидуальную интенсивность – согласно классификации П.А. Леуса [30]. Все обследованные были разделены на две группы. Группу сравнения составили 29 практически здоровых детей (I-II группа здоровья, объединённых, согласно рекомендациям Ю.Е. Вельтищева (1994), в единую группу) с интактными зубами, а также имеющими компенсированную форму кариеса (единичные кариозные поражения – I степень кариеса; КПУ+кп>4,0). Диагноз «здоров» поставлен по результатам заключения врача-педиатра. Основную группу (64 человека) составили дети с диагнозом «СД 1 типа», проходящие лечение в эндокринологических отделениях ГБУЗ МЗ СК «Детская Городская Клиническая Больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя и ГБУЗ МЗ КК «Детская Краевая Клиническая Больница» г. Краснодара в период с 2010 по 2015 год. Состояние зубов у детей основной группы: 8 человек (12,5%) – I степень активности кариеса (компенсированная, КПУ+кп>4,0); 19 человек (29,7%) – II степень активности кариеса (субкомпенсированная, КПУ+кп – 5,0-8,0); 37 человек (57,8%) – III степень активности кариеса (декомпенсированная, КПУ+кп<8,0) (рис. 1).

Пациенты основной группы, в зависимости от степени компенсации эндокринопатии, были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу соста-



Рис. 1. Состояние зубов у детей основной группы.

вили 28 человека (43,7%) с диагнозом «СД 1 типа» в стадии компенсации. Вторая подгруппа включала в себя 36 человек (53,6%) с диагнозом «СД 1 типа» в стадии декомпенсации. Согласно данным клинической истории болезни детей с СД 1 типа у 18 человек (28,1%) отмечается давность заболевания до 1 года; у 34 человек (53,1%) – давность заболевания от 1 года до 5 лет; у 12 человек (18,8%) – давность заболевания свыше 5 лет (рис. 2).

Важно отметить, что в категории с давностью заболевания СД 1 типа до 1 года преобладают дети с декомпенсированной формой эндокринопатологии (13 человек – 72,2%), а компенсированная форма выявлена только у 5 детей (27,8%). Разделение по степени компенсации эндокринопатологии детского населения с диагнозом «СД 1 типа» на подгруппы базировалось на критериях компенсации углеводного обмена (Дедов И.И., 2007). Показатели уровня гликемии фиксировались из клинической истории болезни ребенка (табл. 1).

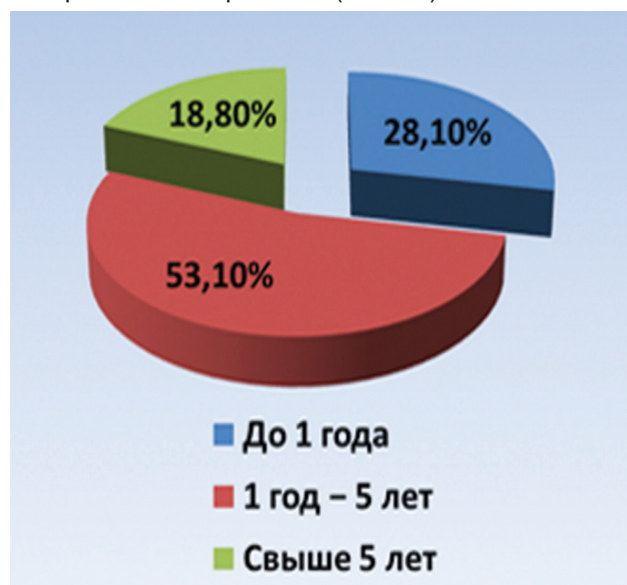


Рис. 2. Длительность течения СД 1 типа у детей основной группы.

Критерии компенсации углеводного обмена при сахарном диабете 1 типа

Показатели		Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
<i>HbA1c, (%)</i>		6,0 – 7,0	7,1 – 7,5	>7,5
Самоконтроль глюкозы в капиллярной крови, ммоль/л (мг%)	Гликемия натощак	5,0 – 6,0	6,1 – 6,5	> 6,5
		(90 – 109)	(110 – 120)	(> 120)
	Постпрандиальная гликемия (2 ч после еды)	7,5 – 8,0	8,1 – 9,0	> 9,0
		(136 – 144)	(145 – 160)	(> 160)
Гликемия перед сном	6,0 – 7,0	7,1 – 7,5	> 7,5	
	(110 – 126)	(127 – 135)	(> 135)	

Диагноз «СД 1 типа» детям исследуемых групп был поставлен по результатам лабораторных исследований (общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови с определением уровня содержания глюкозы в крови) и клинического обследования врачом-эндокринологом в условиях ГБУЗ МЗ СК «Детская Городская Клиническая Больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя, ГБУЗ МЗ КК «Детская Краевая Клиническая Больница» г. Краснодара.

Для изучения у детей уровня провоспалительных цитокинов и их рецепторов в нестимулированной ротовой жидкости (НРЖ) забор биоматериала проводили в утренние часы (с 8 до 9 часов) натощак, до чистки зубов, после предварительного полоскания полости рта изотоническим (0,9%) раствором хлорида натрия. Забор НРЖ осуществляли в течение 5 минут путём сплёвывания в стерильную стеклянную пробирку. Объём НРЖ соответствовал 20 мл и более. Пробирку в течение 15 минут центрифугировали при 8000 об/мин и отделяли супернатант (надосадочную жидкость). Супернатант НРЖ переливали в пластиковые пробирки и хранили при температуре $t=76^{\circ}\text{C}$ (в замороженном состоянии) до начала исследования.

Оценку содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН- γ), их рецепторов (ИЛ-6SR, ФНО α RII) в НРЖ проводили методом «сэндвич-варианта» твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента при использовании соответствующих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Статистическая обработка материала проведена с использованием методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки. Достоверность различий между группами (p) оценивалась согласно t -критерия Стьюдента. В некоторых случаях использовали корреляционный анализ (коэффициент корреляции рангов Спирмена). Различия показателей считали значимыми при $p < 0,05$. Расчеты проведены с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США), MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты и обсуждение

Клинически доказано, что в состоянии относительного покоя иммунной системы синтез цитокинов практически не осуществляется. Запуск цитокинового каскада, включающего провоспалительные цитокины с одной стороны, и противовоспалительные медиаторы – с другой, лежит в основе развития воспаления любой этиологии, причём характер течения и исход патологического процесса определяется сбалансированностью между оппозитными группами. Активация секреции цитокинов при увеличении их содержания в биологических жидкостях является объективным фактором генерализации воспаления. Важно отметить, что тканевые макрофаги и активированные моноциты синтезируют как про-, так и противовоспалительные цитокины. Создание доступных методов, объективно отражающих смещение цитокинового баланса в сторону иммуносупрессорных (противовоспалительных) или воспалительных реакций, по мнению большинства исследователей, является одной из приоритетных задач лабораторной диагностики. Базируясь на знаниях о множественности, плейотропности и синергизме участвующих в реакциях воспаления цитокинов очевидно, что для объективной и достоверной оценки патофизиологических механизмов на различных стадиях компенсации эндокринопатии, целесообразно выявление в ротовой жидкости содержания не менее трёх-четырёх провоспалительных цитокинов и их рецепторов. Уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН- γ) и их рецепторов (ИЛ-6SR, ФНО α RII) в НРЖ у пациентов исследуемых групп представлен в табл. 2.

ИЛ-1 – провоспалительный, гипертермический цитокин, обладающий широким спектром иммунологической, неиммунологической активности и синергически усиливающий синтез ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12. Способность при иммунном ответе и воспалительной реакции стимулировать активность лимфоцитов и лейкоцитов является наиболее значимым свойством ИЛ-1. Кроме того, усиление экспрессии на клетках эндотелия контактных молекул и активирование остеокластов повышает проницаемость и резорбцию костной ткани. Опубликованные результаты исследований свидетельствуют, что ИЛ-1 β является ключевым медиатором, инициирующим замедле-

Уровень провоспалительных цитокинов и их рецепторов в НРЖ у пациентов исследуемых групп, (пг/мл), ($M \pm m$), ($p \leq 0,05$)

Цитокины	Группа сравнения (здоровые дети)	Дети с СД I типа	
		Компенсированный СД 1 типа	Декомпенсированный СД 1 типа
ИЛ-1 β	27,04 \pm 4,23	34,28 \pm 3,29	61,63 \pm 5,18
ИЛ-6	19,67 \pm 1,18	22,93 \pm 1,47	45,11 \pm 3,26
ИЛ-6SR	148,76 \pm 24,07	159,21 \pm 27,34	273,46 \pm 34,69
ФНО α	3,95 \pm 0,74	16,56 \pm 3,51	11,17 \pm 2,34
ФНО α RII	102,38 \pm 13,61	94,42 \pm 11,76	73,27 \pm 12,83
ИФН- γ	17,78 \pm 4,18	16,25 \pm 4,03	18,46 \pm 5,54

ние процессов секреции инсулина, а также стимулирующим экспрессию гена, ответственного за кодирование индуцибельной синтетазы оксида азота (NOS₂). Цитотоксичное действие ИЛ-1 на островки Лангерганса у человека происходит только при согласованном действии с ФНО α и/или ИФН- γ , причём смерть β -клеток наступает, в основном, от апоптоза. В проведённых нами исследованиях выявлено, что у детей с СД 1 типа в НРЖ отмечается гиперпродукция ИЛ-1 β в сравнении со здоровыми детьми, причём прирост показателей в стадии декомпенсации (143,8 \pm 8,4%) достигает наиболее высокого уровня по отношению к приросту в стадии компенсации (26,8 \pm 1,9%). С нашей точки зрения, увеличение содержания саливарного ИЛ-1 β обусловлено формированием и развитием активных иммунных процессов в островках Лангерганса, подтверждая научные сведения о регулирующем действии ИЛ-1 на функцию β -клеток.

ИЛ-6 – провоспалительный, плейотропный цитокин, относящийся к центральным регуляторам кроветворения и иммунитета. ИЛ-6 является маркером системного воспаления и обладает широким спектром биологического действия: торможение секреции тиреоидстимулирующего гормона, регулирующего функцию щитовидной железы; стимулирование секреции гормона роста; усиление липолиза (расщепления жиров под действием липазы) и окисления жирных кислот; поддержание гомеостаза глюкозы путём усиления её продукции печенью и снижения потребления мышечной тканью. Данное влияние осуществляется посредством аутокринных и паракринных механизмов не только локально, но и дистанционно (аналогично действию гормонов). Современные сведения о роли ИЛ-6 в этиопатогенезе СД 1 типа у детей ограничены и противоречивы. По одним данным, ИЛ-6 относится к антидиабетическим цитокинам. Анализ результатов других исследователей свидетельствует, что при диабетической нефропатии у детей с СД 1 типа отмечается повышение образования ИЛ-6 в мезенхимальных глобулярных клетках почки, что обусловлено полиморфизмом гена данного цитокина и неспецифическим генерализованным воспалением. В проведённых наших исследованиях выявлено, что у детей с СД 1 типа в сравнении со здоровыми детьми наблюда-

ется усиление образования и повышение уровня саливарного ИЛ-6 и его растворимого рецептора ИЛ-6SR, причём прирост величин в стадии декомпенсации (129,3 \pm 6,9% и 83,8 \pm 5,1% соответственно) достигает наиболее высоких значений по отношению к приросту в стадии компенсации (16,6 \pm 1,3% и 7,0 \pm 0,6% соответственно). По нашему мнению, гиперпродукция, повышение уровня циркулирующего ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6SR в НРЖ, особенно в декомпенсированной фазе, свидетельствует об усилении антигенной нагрузки, отражая общее воспаление в макроорганизме. Комплекс перечисленных факторов создаёт предпосылки для хронизации острых и обострения хронических воспалительных процессов в полости рта.

ФНО (фактор некроза опухоли) – маркер неспецифического генерализованного воспаления, типичный воспалительный цитокин, обладающий широким спектром биологического действия: участие в патогенезе большого числа заболеваний; важнейший компонент стресса; цитотоксическое действие на клетки отдельных опухолей; влияние на метаболизм глюкозы посредством растворимого рецептора RI. **ФНО α (кахектин)** – один из двух видов фактора некроза опухоли, продуцирующийся макрофагами в ответ на действие бактерий, вирусов, иных иммунных медиаторов. Основные проявления биологической активности ФНО α : избирательная цитотоксичность в отношении некоторых опухолевых клеток; активация гранулоцитов, макрофагов, эндотелиоцитов, гепатоцитов, остеокластов, хондроцитов; участие в синтезе провоспалительных цитокинов; стимулирование пролиферации и дифференцировки нейтрофилов, фибробластов, эндотелиоцитов, гемопоэтических клеток, Т- и В-лимфоцитов; усиление поступления в кровь из костного мозга нейтрофилов; противовоспалительная, противовирусная активность; участие в сопутствующих воспалению реакциях (защитных, деструктивных, репаративных); медиатор деструкции тканей при длительном, хроническом воспалении. Согласно современным знаниям, ФНО- α – один из ведущих цитокинов, который при одномоментном применении с ИЛ-1 и ФНО- α , индуцирует апоптоз инсулинпродуцирующих клеток. Имеющиеся данные о патогенетическом действии ФНО- α

на β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы также требуют более углублённого изучения. По результатам полученным в опытах *in vitro* доказан деструктивный эффект ФНО- α в отношении островков Лангерганса, выделенных из поджелудочной железы человека. Согласно данных других исследователей, в суспензии изолированных островков Лангерганса содержится значительное число клеток панкреатических протоков, связанных с β -клетками, способными самостоятельно секретировать ФНО- α . Результаты наших исследований позволяют заключить, что у детей с СД I типа в сравнении со здоровыми детьми отмечается гиперпродукция и увеличение содержания саливарного ФНО- α , причём в компенсаторной стадии ($319,2 \pm 18,7\%$) прирост параметров достигает наиболее высоких показателей в сравнении с приростом аналогичных значений в стадии декомпенсации ($182,8 \pm 11,6\%$). С нашей точки зрения гиперпродукция, повышение уровня циркулирующего ФНО- α в НРЖ при СД I типа характеризует процессы деструкции β -клеток, объективно отображая интенсивность аутоиммунных процессов, происходящих в поджелудочной железе. Очевидно, что высокий уровень саливарного ФНО- α при ранней стадии деструкции β -клеток и является предиктором (прогностическим параметром) проявлений доклинической стадии заболевания.

Оценка динамики снижения уровня саливарного растворимого рецептора ФНО α II типа у детей с СД I типа в сравнении со здоровыми детьми (стадия компенсации – $7,8 \pm 0,4\%$; стадия декомпенсации – $28,4 \pm 1,9\%$) при увеличении содержания самого цитокина (ФНО- α) свидетельствует о потенцировании биологической активности ФНО α с нарастанием тяжести течения эндокринопатологии. По нашему мнению, разнонаправленная динамика изменения содержания растворимых рецепторов в НРЖ (увеличение ИЛ-6SR при снижении ФНО α II типа), обусловленная перенапряжением регуляторных механизмов и дисбалансом уровня растворимых рецепторов, указывает на усиление провоспалительной активности и реализацию провоспалительных свойств данных цитокинов (ИЛ-6, ФНО α).

ИФН (интерфероны) – плейотропные, провоспалительные цитокины первого типа, обладающие обширным диапазоном биологического действия: цитостатическим, противовирусным, противопролиферативным, антинеопластическим. Являясь модуляторами реактивности, ИФН относятся к важнейшим иммунорегуляторам иммунной системы человека. В результате воздействия антигенов, вирусов и митогенов, большинство ИФН секретируется клетками крови и костного мозга, однако способность к продуцированию ИФН имеют практически все виды клеток. Из трёх классов ИФН (ИФН- α – I тип лейкоцитарный, противовирусный; ИФН- β – I тип фибробластный, лимфотоксин; ИФН- γ – II тип, эндотоксин) выраженное локаль-

ное цитотоксическое действие на инсулинпродуцирующие клетки островков Лангерганса человека оказывают ИФН- γ за счёт усиления экспрессии антигенов (МНС I, МНС II, адгезивных молекул) на различных клеточных типах, особенно в сочетании с ФНО- α и ИЛ-1. Тем не менее, существует гипотеза, что в патогенезе СД I типа у детей наиболее значимую роль играет ИФН- α , т.к. возникающее при энтеровирусной патологии существенное повышение в периферической крови уровня именно ИФН- α оказывает непосредственное цитотоксическое действие на панкреатические β -клетки.

Данные, полученные различными авторами при исследовании циркулирующего ИФН- γ в биологических жидкостях человека при предиабете и СД I типа, противоречивы и неоднозначны. Опубликованные результаты одних авторов свидетельствуют, что в сыворотке крови у детского населения с впервые выявленным СД I типа наблюдается существенное повышение уровня ИФН- γ , особенно после митогенной стимуляции. Сведения, полученные другими специалистами указывают, что после стимуляции митогенами CD3+ клеток сыворотки крови у детей и подростков с впервые выявленным СД I типа установлено понижение уровня секреции ИФН- γ . Снижение числа клеток, содержащих ИФН- γ в CD4+ и CD8+ лимфоцитах сыворотки крови у детского населения с СД I типа в сравнении с параметрами здоровых детей, обусловлено, по мнению авторов, не только деструкцией β -клеток из-за чувствительности к вирусным инфекциям, но и миграцией CD4+ и CD8+ популяций лимфоцитов в воспалительный очаг. Данные наших исследований позволяют утверждать, что у больных детей с СД I типа, в сравнении с детьми без эндокринопатологии (нормогликемическими), отсутствуют статистически достоверные изменения содержания ИФН- γ в НРЖ.

Таким образом, секреция и поступление в циркуляторное русло провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , ИФН- γ) и их рецепторов (ИЛ-6SR, ФНО α RII) имеет существенную индивидуальную вариабельность как у здоровых детей, так и у детей с диагнозом «СД I типа».

У детей с СД I типа цитокиновые изменения в ротовой жидкости соответствуют синдрому системного воспалительного ответа. При компенсированной форме СД I типа отмечается перенапряжение регуляторных механизмов с дисбалансом уровня растворимых рецепторов (ИЛ-6SR и ФНО α II типа), инициирующих реализацию провоспалительных свойств данных цитокинов (ИЛ-6, ФНО α). Декомпенсированная форма СД I типа обусловлена усилением системных нарушений – абсолютным повышением практически всех провоспалительных цитокинов в ротовой жидкости на фоне еще более выраженного дисбаланса их растворимых рецепторов.

Анализ уровня провоспалительных саливарных цитокинов у детей с СД I типа при увеличении

степени тяжести заболевания, в сравнении с аналогичными показателями у здоровых детей, выявил разнонаправленную динамику: повышение содержания ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α , растворимого рецептора ИЛ-6SR при снижении величины растворимого рецептора ФНО α RII.

Существенный прирост в ротовой жидкости уровня циркулирующих макрофагальных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α), обладающих локальным и дистанционным действием, свидетельствует об усилении их ингибирующего действия на продукцию инсулина островковыми β -клетками, а повышение содержания растворимого рецептора ИЛ-6SR – на увеличение антигенной нагрузки, что объективно отражает общее воспаление в макроорганизме у детей с эндокринопатией.

Снижение уровня растворимого рецептора ФНО α II типа у детей с СД 1 типа при увеличении содержания самого цитокина (ФНО- α) указывает на потенцирование биологической активности ФНО α с нарастанием тяжести течения заболевания. Статистически достоверные изменения уровня ИФН- γ в ротовой жидкости у детей с СД 1 типа на различных стадиях эндокринопатии не выявлены.

Широкое внедрение в медицину современных 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 и повышение эффективности лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий детского населению, обеспечивив существенный экономический и медико-социальный эффект.

Заключение

Параллельно с проведением лечебных мероприятий по поводу основного заболевания, у детского населения с СД 1 типа обоснована целесообразность проведения комплексного стоматологического обследования с последующим диспансерным наблюдением у врачей стоматологического профиля (пародонтолога, терапевта, хирурга, ортодонта, ортопеда).

В связи с наличием прямой корреляционной связи между степенью активности кариозного процесса и увеличением степени тяжести эндокринопатии, лечебно-профилактические мероприятия (профессиональная чистка зубов, активные формы гигиенического обучения и воспитания с применением специальных средств, тщательный контроль приобретенных мануальных навыков, санитарно-просветительная работа, фторирование, соблюдение принципов рационального питания и т.д.) у детей с аутоиммунным сахарным диабетом должны регулярно контролироваться и проводиться с особой тщательностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kukko M., Virtanen S.M., Toivonen A. et al. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabet Care*. 2004;27:3:676-681.
2. U.S. Department of Health and Human Services. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). National Diabetes Statistics, 2011. URL: <http://www.dia-betes.niddk.nih.gov/>
3. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998. Vol.21, №9. P.1414-1431.
4. McKinney P.A., Okasha M., Parslow R.C. et al. Early social mixing and childhood Type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK. *Diabet Med*. 2000;17:3:236-242.
5. Дедов И.И. Государственный регистр сахарного диабета в российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2015. – №18(3). С. 5-22.
6. Басинская Л.А. Распространённость сахарного диабета первого и второго типов в Краснодарском крае / Л.А. Басинская, Е.Н. Комаровских, С.Н. Сахнов // Бюллетень. – 2013. – № 50. – С. 126-129.
7. Ивченко Л.Г. Диагностика иммунометаболических расстройств у детей с сахарным диабетом I типа / Л.Г. Ивченко, Д.А. Доменюк // Кубанский научный медицинский вестник. – Краснодар, 2017. – № 2 (163). – С. 73-82.
8. Mandrup-Poulsen T.: The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM // *Diabetolog*. – 1996. – V. 39. – P. 1005-1029.
9. Баранов А.А. Оценка здоровья детей. Новые подходы к профилактике и оздоровительной работе в образовательном учреждении: руководство для врачей / А.А. Баранов, В.Р. Кучма. – М.: ГЕОТАР-мед., 2008. – 424 с.
10. Доменюк Д.А. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями (Часть I) / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Э.Г. Ведешина // Институт стоматологии. – 2015. – № 4 (69). – С. 98-101.
11. Доменюк Д.А. Применение амплитудно-визуальных и ультразвуковых исследований в совершенствовании диагностики аномалий зубочелюстной системы (Часть I) / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Э.Г. Ведешина // Институт стоматологии. – 2015. – № 1 (66) – С. 58-61.
12. Доменюк Д.А. Совершенствование методов диагностики зубочелюстных аномалий по результатам изучения функциональных сдвигов в системе орального гомеостаза (Часть II) / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Э.Г. Ведешина // Институт стоматологии. – 2016. – № 3 (72) – С. 58-60.
13. Индивидуализация размеров зубных дуг у детей в сменном прикусе / Д.А. Доменюк, А.А. Коробкеев, Э.Г. Ведешина. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 163 с.
14. Особенности морфогенеза челюстно-лицевой области в сменном прикусе / Д.А. Доменюк, А.А. Коробкеев, Э.Г. Ведешина. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 124 с.
15. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
16. Дедов И.И., Кураев Т.К., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.

17. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. Шестокова. 4-е изд-е. – Вып. 4. – М., 2009. – 101 с.

18. Метаболические и микробиологические особенности биотопов полости рта у детей с зубочелюстной патологией / Д.А. Доменюк, Ф.Н. Гильмиярова, Н.И. Быкова. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2017. – 312 с.

19. Микроэкология полости рта детей с врождённым несращением нёба / Д.А. Доменюк, И.А. Базиков, М.Г. Гевандова. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 160 с.

20. Быков И.М. Биохимия ротовой и десневой жидкости: учебное пособие / И.М. Быков, А.А. Ладутько, Е.Е. Есауленко – Краснодар, 2008 – 100 с.

21. Доменюк Д.А. Изменение маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с зубочелюстными аномалиями (Часть II) / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Э.Г. Ведешина // Институт стоматологии. – 2016. – № 1 (70). – С. 64-66.

22. Доменюк Д.А. Морфология твёрдой фазы ротовой жидкости как метод диагностики зубочелюстных аномалий (Часть I) / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Э.Г. Ведешина // Институт стоматологии. – 2016. – № 3 (72). – С. 52-55.

23. Доменюк Д.А. Применение амплитудно-визуальных и ультразвуковых исследований в совершенствовании диагностики аномалий зубочелюстной системы (Часть II) / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Э.Г. Ведешина // Институт стоматологии. – 2015. – № 2 (67) – С. 74-77.

24. Karslieva A.G., Domenyuk D.A., Zelensky V.A. Mixed saliva trace element composition in children with dentoalveolar anomalies through apparatus-involved treatment // Archiv euromedica. 2014. – Vol. 4. – № 1. – P. 29-35.

25. Доменюк Д.А. Качественная и количественная оценка кристаллографии ротовой жидкости в норме и при зубочелюстной патологии / Д.А. Доменюк, Э.Г. Ведешина, С.В. Дмитриенко // Кубанский научный медицинский вестник. – Краснодар, 2016. – № 5 (160) – С. 38-47.

26. Доменюк Д.А. Морфология твёрдой фазы ротовой жидкости как метод диагностики зубочелюстных аномалий (Часть II) / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Э.Г. Ведешина // Институт стоматологии. – 2016. – № 4 (73). – С. 72-75.

27. Доменюк Д.А. Совершенствование методов диагностики зубочелюстных аномалий по результатам изучения функциональных сдвигов в системе орального гомеостаза (Часть I) / Д.А. Доменюк, Б.Н. Давыдов, Э.Г. Ведешина // Институт стоматологии. – 2016. – № 2 (71) – С. 74-77.

28. Domenyuk D.A. Evaluation of microvasculature tissues viability after the imposition of removable orthodontic appliances in children and adolescents / D.A. Domenyuk, L.V. Tashueva, I.V. Zelensky // Archiv euromedica. 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 5-9.

29. 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) / Л.Г. Ивченко, Д.А. Доменюк, Ф.Н. Гильмиярова // Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – № 2 (83). – С. 53-60.

30. Стоматологический уровень здоровья. Рекомендации по методике определения / П.А. Леус, Е.И. Соколова, С.А. Васин. – М., 1990. – 39 с.

cell autoimmunity in a high-incidence country. Diabet Care. 2004; 27(3): 676-681.

2. U.S. Department of Health and Human Services. National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). National Diabetes Statistics, 2011. URL: <http://www.diabetes.niddk.nih.gov/>.

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

4. McKinney P.A., Okasha M., Parslow R.C. et al. Early social mixing and childhood Type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK. Diabet Med. 2000; 17(3): 236-242.

5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. State register of diabetes mellitus in the Russian Federation: the 2014 status and prospects for development. Saharnyy diabet. 2015; 18(3): 5-22. (In Russ.).

6. Basinska L.A., Komarovskikh E.N., Sakhnov S.N. The prevalence of diabetes first and second types in Krasnodar Krai. Byulleten. 2013; 50 (1): 126-129. (In Russ.).

7. Ivchenko L.G., Domenyuk D.A. Diagnosis immunopatologicheskikh disorders in children with diabetes type I. Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik. 2017; 1(2): 73-82. (In Russ.) DOI:10.25207/1608-6228-2017-2-73-82.

8. Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. Diabetolog. 1996; 39(3): 1005-1029.

9. Baranov A.A., Kuchma V.R. Otsenka zdorovya detey. Novyye podhody k profilaktike i ozdorovitelnoy rabote v obrazovatelnom uchrezhdenii: Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2008. 424 p. (In Russ.).

10. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G. Izmenenie markerov metabolizma kostnoy tkani v sыворотке крови i rotovoy zhidkosti u patsientov s zubochelyustnymi anomaliyami (Chast I). Institut stomatologii. 2015; 4(69): 98-101. (In Russ.).

11. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G. Primenenie amplitudno-vizualnykh i ultrazvukovykh issledovaniy v sovershenstvovanii diagnostiki anomaliy zubochelyustnoy sistemy (Chast I). Institut stomatologii. 2015; 1(66): 58-61. (In Russ.).

12. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G. Sovershenstvovanie metodov diagnostiki zubochelyustnykh anomaliy po rezul'tatam izucheniya funktsionalnykh sdvigoв v sisteme oralnogo gomeostaza (Chast II). Institut stomatologii. 2016; 3(72): 58-60. (In Russ.).

13. Domenyuk D.A., Korobkeev A.A., Vedeshina E.G. Individualizatsiya razmerov zubnykh dug u detey v smennom prikuse. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ., 2016. 163 p. (In Russ.).

14. Domenyuk D.A., Korobkeev A.A., Vedeshina E.G. Osobennosti morfogeneza chelyustno-litsevoy oblasti v smennom prikuse. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ., 2016. 124 p. (In Russ.).

15. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Differentsialnaya diagnostika i lechenie endokrinnykh zabolevaniy: Rukovodstvo. Moscow: Meditsina, 2002. 752 p. (In Russ.).

16. Dedov I.I., Kuraev T.K., Peterkova V.A. Saharnyy diabet u detey i podrostkov: Rukovodstvo. 2-e izd. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2013. 272 p. (In Russ.).

17. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie kristallicheskh struktur rotovoy zhidkosti u detey s anomaliyami okklyuzii. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2017; 2(61): 9-16. (In Russ.).

18. Domenyuk D.A., Gilmiyarova F.N., Bykova N.I. Metabolicheskie i mikrobiologicheskie osobennosti biotopov polosti

REFERENCES

1. Kukko M., Virtanen S.M., Toivonen A. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-

rta u detey s zuboehelyustnoy patologiej. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ., 2017. 312 p. (In Russ.).

19. Domenyuk D.A., Bazikov I.A., Gevandova M.G. Mikroekologiya polosti rta detey s vrozhdennym nesrashcheniem neba. Stavropol: Stavropolskii Gos.Univ., 2016. 160 p. (In Russ.).

20. Bykov, I.M., Ladutko A.A., Esaulenko E.E. Biohimiya rotovoy i desnevoy zhidkosti: Uchebnoe posobie. Krasnodar, 2008. 100 p. (In Russ.).

21. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G. Izmenenie markerov metabolizma kostnoy tkani v syvorotke krovi i rotovoy zhidkosti u patsientov s zuboehelyustnymi anomalijami (Chast II). Institut stomatologii. 2016; 1(70): 64-66. (In Russ.).

22. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G. Morfologiya tvYordoy fazyi rotovoy zhidkosti kak metod diagnostiki zuboehelyustnyh anomalij (Chast I). Institut stomatologii. 2016; 3(72): 52-55. (In Russ.).

23. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G. Primenenie amplitudno-vizualnyh i ultrazvukovyh issledovaniy v sovershenstvovanii diagnostiki anomalij zuboehelyustnoy sistemy (Chast II). Institut stomatologii. 2015; 2(67): 74-77. (In Russ.).

24. Karslieva A.G., Domenyuk D.A., Zelensky V.A. Mixed saliva trace element composition in children with dentoalveolar anomalies through apparatus-involved treatment. Archiv EuroMedica, 2014; 4(1): 29-35.

25. 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.) DOI:10.25207/1608-6228-2016-5-38-47.

26. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G. Morfologiya tvYordoy fazyi rotovoy zhidkosti kak metod diagnostiki zuboehelyustnyh anomalij (Chast II). Institut stomatologii. 2016; 4(73): 72-55. (In Russ.).

27. Domenyuk D.A., Davydov B.N., Vedeshina E.G. Sovershenstvovanie metodov diagnostiki zuboehelyustnyh anomalij po rezultatam izucheniya funktsionalnyh sdvigo v sisteme oralnogo gomeostaza (Chast I). Institut stomatologii. 2016; 2(71): 74-77. (In Russ.).

28. Domenyuk D.A., Tashueva L.V., Zelensky V.A. Evaluation of microvasculature tissues viability after the imposition of removable orthodontic appliances in children and adolescents. Archiv EuroMedica, 2013; 3(1): 5-9.

29. Ivchenko L.G., Domenyuk D.A., Gilmiyarova F.N. Vliyanie tyazhesti techeniya saharnogo diabeta I tipa u detey na stomatologicheskij status i immunologicheskie, biokhimicheskie pokazateli syvorotki krovi i rotovoy zhidkosti (Chast I). Parodontologiya. 2017; 2(83): 53-60. (In Russ.).

30. Leus P.A., Sokolova E.I., Vasin S.A. Stomatologicheskij uroven zdorovya. Rekomendatsii po metodike opredeleniya. Moscow, 1990. 39 p. (In Russ.).

Поступила/Received 20.01.2017

Принята в печать/Accepted 21.04.2017

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

Контактная информация: Быков Илья Михайлович; тел.: 8-861-268-68-50; e-mail: ilyaMB@ksma.ru; Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

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

Corresponding author: Ilya M. Bykov; tel.: 8-861-268-68-50; e-mail: ilyaMB@ksma.ru; 4 Sedin Street, Krasnodar, Russia, 350063. Dmitry A. Domenyuk; tel.: 8(918)870-12-05; e-mail: domenyukda@mail.ru; 355017, Stavropol, Mira str., 310.