

Современный взгляд на клиническую ценность исследования ротовой жидкости в практике врача-педиатра

О.В. Борисова[✉], o.v.borisova@samsmu.ru, Г.А. Маковецкая, Ф.Н. Гильмиярова, И.А. Селезнева, Л.И. Мазур, В.А. Жирнов, С.Н. Решетова

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

В настоящее время актуализировано внимание врачебного сообщества к неинвазивному методу лабораторной диагностики – исследованию ротовой жидкости (пероральной, слюны, слюва-теста) в различных областях клинической медицины и преимущественно у взрослых пациентов. Тестирование слюны показало хорошие результаты, особенно в области геномики, микробиомики, протеомики, метаболомики и транскриптомики. В обзоре представлены возможности использования неинвазивного метода при инфекционных и неинфекционных заболеваниях у детей. Слюна содержит широкий спектр белковых ДНК- и РНК-биомаркеров, которые помогают в выявлении множества вирусных инфекций у детей. Анализы ротовой жидкости на вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В улучшили доступ к диагностике для младенцев. Как серологические, так и молекулярные анализы ротовой жидкости подходят для рутинного обследования и раннего выявления РНК вируса кори, полиомавирусов и др. В слюне детей с COVID-19 обнаружена экспрессия рецептора ангиотензинпревращающего фермента-2, что может использоваться для диагностики SARS-CoV-2. Тест со слюной столь же эффективен, как и стандартный тест при выявлении бессимптомных лиц при отслеживании контактов. Возможности саливадиагностики положительно оценены в трансплантологии. Выявлены новые биомаркеры в слюне для диагностики многих соматических заболеваний у детей. Показана роль ротовой жидкости в качестве альтернативы сыворотки крови у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, хронической болезнью почек (определение креатинина, мочевины) как у взрослых, так и детей. Полученные данные могут повлиять на рекомендации по лечению больных. Как неинвазивный метод исследование ротовой жидкости перспективно для диагностики, прогноза, мониторинга заболеваний, масштабного типирования детей и поиска новых биомаркеров.

Ключевые слова: дети, ротовая жидкость, исследование, биомаркеры, инфекционные и неинфекционные заболевания, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Борисова О.В., Маковецкая Г.А., Гильмиярова Ф.Н., Селезнева И.А., Мазур Л.И., Жирнов В.А., Решетова С.Н. Современный взгляд на клиническую ценность исследования ротовой жидкости в практике врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2022;16(19):139–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-139-145>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A modern view on the clinical value of the study of oral fluid in the practice of a pediatrician

Olga V. Borisova[✉], o.v.borisova@samsmu.ru, Galina A. Makovetskaya, Frida N. Gilmiarova, Inna A. Selezneva, Liliya I. Mazur, Vitaly A. Zhirnov, Svetlana N. Reshetova

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Currently, the attention of the medical community to a non-invasive method of laboratory diagnostics - the study of oral fluid (oral, saliva, saliva test) in various fields of clinical medicine and mainly in adult patients has been updated. Saliva testing has shown good results, especially in the areas of genomics, microbiomics, proteomics, metabolomics, and transcriptomics. The review presents the possibilities of using a non-invasive method for infectious and non-infectious diseases in children. Saliva contains a wide range of protein DNA and RNA biomarkers that help detect many viral infections in children. Oral fluid tests for human immunodeficiency virus, hepatitis B virus have improved access to diagnostics for infants. Both serological and molecular analyzes of the oral fluid are suitable for routine examination and early detection of measles virus RNA, polyomaviruses. Angiotensin-converting enzyme-2 receptor expression was found in the saliva of children with COVID-19, which can be used to diagnose SARS-CoV-2. The saliva test is as effective as the standard test at identifying asymptomatic individuals in contact tracing. The possibilities of saliva diagnostics are positively assessed in transplantology. New biomarkers in saliva have been identified for the diagnosis of many somatic diseases in children. The role of oral fluid as an alternative

to blood serum in patients with terminal renal failure, chronic kidney disease (determination of creatinine, urea) in both adults and children is shown. The data obtained may influence the recommendations for the treatment of patients. As a non-invasive method, the study of oral fluid is promising for the diagnosis, prognosis, monitoring of diseases, large-scale typing of children, and the search for new biomarkers.

Keywords: children, oral fluid, research, biomarkers, infectious and non-infectious diseases, chronic kidney disease

For citation: Borisova O.V., Makovetskaya G.A., Gilmiarova F.N., Selezneva I.A., Mazur L.I., Zhirnov V.A., Reshetova S.N. A modern view on the clinical value of the study of oral fluid in the practice of a pediatrician. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(19):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-139-145>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Относительно недавнее введение диагностики слюны как метода лабораторной диагностики в клинику привело к серьезному сдвигу парадигмы в диагностическом анализе. В эпоху больших данных тестирование ротовой жидкости показало многообещающие результаты, особенно в области геномики, микробиомики, протеомики, метаболомики и транскриптомики [1]. Применение слюны в качестве диагностической жидкости стало историей успеха трансляционных исследований. Затруднения, которые возникали при использовании данного метода, были вызваны нашим непониманием связи определяемых в слюне биомолекул с этиологией заболевания и отсутствием высокочувствительного метода их определения, поскольку слюна содержит аналиты в концентрациях в 1000 раз меньше, чем кровь [2]. Современные высокочувствительные усовершенствованные нанотехнологии, такие как секвенирование последнего поколения, масс-спектрометрия, высокочувствительные методы ИФА и ПЦР, позволили расширить диагностические возможности, в том числе использование ротовой жидкости. Исследование состояния ротовой полости и изучение ротовой жидкости вышло за рамки диагностики стоматологических заболеваний, позволяя проводить мониторинг общего здоровья и оценку обменных процессов в организме [1, 3].

Цель обзора: представить данные последних лет по применению ротовой жидкости (слюны, салива-теста) как неинвазивного метода лабораторной диагностики при обследовании детей с вирусными заболеваниями, в том числе и с инфекцией COVID-19, с неинфекционной патологией; показать возможности масштабного типирования детей, мониторинга на разных этапах наблюдения.

УТОЧНЕНИЯ ПО ПОВОДУ ТЕРМИНОЛОГИИ

Ротовая жидкость как биологический материал используется в научных исследованиях зарубежных авторов с 2001 г. и чаще именуется как «пероральная жидкость». Ротовая жидкость нередко заменяется общим термином «слюна». A. Garner et al. в 2020 г. в обзоре «Метаболомика слюны: от открытия диагностических биомаркеров к исследованию биологической функции»

изучили историю метаболомики слюны и обобщили современные знания в этой области [3]. Авторы, говоря о жидкости, образующейся при сплевывании или слюнотечении, рекомендуют пользоваться словосочетанием «слюна всего рта» (saliva of the whole mouth, WMS). Это означает, что WMS – по существу чистый продукт больших и малых слюнных желез, эукариотических клеток (эпителиальных и лейкоцитарных), бактерий и деснево-щелевой жидкости (фильтрат из сыворотки). Когда речь идет о слюне, вырабатываемой конкретными слюнными железами, название уточняется, например, «околоушная слюна» и т. д. В отечественной литературе чаще других применяются термины «ротовая жидкость», «общая слюна», в иностранной литературе – «салива-тест», «слюна».

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Исторически изучение метаболитов слюны ограничивалось несколькими изолированными интермедиатами, как, например, мочевины, которая влияет на pH ротовой жидкости, или лактата, который связывают с кариесом зубов. Всестороннее профилирование слюны появилось в начале 2010-х гг., что нашло отражение в статье «Слюна как зеркало здоровья организма» [4]. R.E. Choo et al. в 2004 г. приводят обзор за 5 лет с начала применения ротовой жидкости в клинической практике в сопоставлении с анализом плазмы крови [5]. Авторы приходят к выводу, что ротовая жидкость является ценным диагностическим инструментом, в частности при терапевтическом мониторинге содержания наркотиков.

Систематический анализ содержания метаболитов в слюне – относительно новое направление. Состав белков изучается с помощью метода масс-спектропии (МС). Протеомика – совокупность всех белков, протеидов. Метаболомика – это всесторонний количественный анализ совокупности всех метаболитов, конечных продуктов обмена веществ в клетке, ткани, органов или всего организма. В настоящее время в метаболическом профилировании используются две системы: ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) и МС [3].

Обзор прикладного значения исследования ротовой жидкости в клинической медицине, фармакологии и фармакогенетике сделан H. Shukla et al. [6]. В нарколо-

гии принципиальным является сопоставление показателей ротовой жидкости в сравнении с изучением содержания наркотиков в моче, изучение которой принято за золотой стандарт. Сопоставление данных ротовой жидкости и мочи по определению содержания наркотиков составляет корреляцию в 68–99%. Эти исследования продолжаются. Обсуждаются возможности скрининга онкомаркеров мочи и ротовой жидкости при онкологической патологии [7, 8].

Слюна содержит широкий спектр белковых ДНК- и РНК-биомаркеров, которые помогают в выявлении множества заболеваний и состояний, вызываемых вирусными инфекциями. Поэтому подробнее остановимся на освещении данных возможностей в педиатрической практике.

1. Саливадиагностика используется для диагностики вирусных инфекций у детей. В частности, анализы ротовой жидкости на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) улучшили доступ к диагностике для младенцев в недостаточно обеспеченных ресурсами программах профилактики передачи инфекции от матери к ребенку. Младенцы, контактировавшие с ВИЧ, ждут 12–18 мес., прежде чем их ВИЧ-статус будет установлен [9]. Авторы впервые провели сравнительное изучение слюны у детей 12 мес. с ВИЧ-инфекцией в сравнении с ПЦР-анализом. Сбор ротовой жидкости проводился с помощью специального аппарата OraSure, который ранее успешно использовался у детей в возрасте 3–5 лет при наблюдении за другими вирусными заболеваниями. Подобное исследование оказалось возможным и у 12-месячных детей, что показано в этой работе. Однако проблемы тестирования на ВИЧ детей и передачи ВИЧ от матери ребенку сохраняются [10]. Авторы статьи отметили, что экспресс-тесты на ВИЧ с пероральным трансудатом слизистых оболочек обладают высокой чувствительностью и у взрослых. Проведенные исследования эффективности экспресс-теста у 1 776 детей в Кении и Зимбабве в возрасте от 18 мес. и до 18 лет дали положительный результат. Применялся экспресс-тест OraQuick ADVANCE Rapid-HIV ½ на антитела в ротовой жидкости и крови, существенной разницы не получено. В будущих исследованиях, учитывая доступность ротовой жидкости, рекомендуется использовать для этой возрастной группы оральный тест. Необходимо учитывать, что на фоне длительной антиретровирусной терапии использование ротовой жидкости для оценки на ВИЧ может дать ложноотрицательные результаты [11].

Образцы ротовой жидкости, как и сухие пятна крови пациента, могут быть альтернативой сыворотки для диагностики вирусного гепатита В и расширения доступа к диагностике в отдаленных районах или в группах высокого риска [12]. В образцах ротовой жидкости обнаруживаются маркеры HbsAg, anti-HBc, anti-HBs. Серологические и молекулярные тесты продемонстрировали хорошую эффективность для выявления вирусного гепатита В [1, 12, 13].

K. Vainio et al. в 2008 г. исследовали распространенность эпидемического паротита у норвежских призывников, которым в детстве провели вакцинацию против кори,

эпидемического паротита, краснухи вакциной MMR, с помощью определения специфических иммуноглобулинов G парных образцов сыворотки и ротовой жидкости [14]. Авторы рекомендуют использовать ротовую жидкость только для эпиднадзора за корью в Норвегии. Как серологические, так и молекулярные анализы ротовой жидкости подходят для рутинного обследования и раннего выявления РНК вируса кори и специфического антикоревого IgM. Авторы заключают, что это побудит врачей общей практики и педиатров к участию в бельгийской системе эпиднадзора за корью и в других эпидемиологических исследованиях в рамках Программы по элиминации, проводимой ВОЗ [15].

D.W. Brawn et al. присоединяются к рекомендациям иммунологического исследования ротовой жидкости для быстрого определения специфического иммуноглобулина М против кори [16]. Гены вируса также могут быть последовательно амплифицированы и в последующем секвенированы, что можно использовать как в рамках Национальных программ, так и глобального эпиднадзора за корью.

K.G. Weerakoon et al. в 2017 г. в своем исследовании сообщили, что для диагностики японского шизоматоза, кроме обнаружения возбудителя в кале и сыворотке крови пациента, ценным биологическим материалом является определение ДНК *S. japonicum* в слюне больного [17].

Известно, что слюнные железы являются частью всей иммунной системы слизистой оболочки. Доказательства, приведенные в исследованиях J. Gómez-Rial et al., показали, что ротавирусная инфекция вызывает иммунный ответ, подтвержденный анализом цитокинов в ротовой жидкости [18]. Оценивали цитокиновый статус у 27 детей с ротавирусной инфекцией в сравнении с контролем. В остром периоде инфекции в ротовой жидкости определяли 11 цитокинов: IFN-γ, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и др. Авторы обнаружили в разных соотношениях экспрессию цитокинов в слюне, что является результатом интегративного иммунного ответа на ротавирусную инфекцию слизистой оболочки в целом.

В слюне детей, заболевших COVID-19, обнаружена экспрессия рецептора ангиотензинпревращающего фермента-2, что говорит о том, что слюна может быть полезным образцом для диагностики SARS-CoV-2. Однако его присутствие в слюне говорит о возможности легко заразиться через эту жидкость [19]. Текущее тестирование слюны остается тем не менее дорогостоящим из-за необходимости использования специальных пробирок, содержащих буферы для стабилизации РНК SARS-CoV-2. H. Miranda-Ortiz et al. в 2021 г. предложили альтернативный метод тестирования с использованием TRIzol для выделения, вирусной инактивации и хранения РНК SARS-CoV-2 [20]. Метод актуален для стран с низким уровнем дохода. Известно, что золотым стандартом диагностики COVID-19 является молекулярный анализ эпителиальных выделений из верхних дыхательных путей в мазках из носоглотки или ротоглотки. F. Fronza et al. предложили в качестве альтернативы тест слюны

с использованием нового устройства для безопасности [21]. Тест со слюной оказался наиболее эффективным при выявлении бессимптомных лиц, набранных для отслеживания контактов. Подчеркивают, что при наблюдении за контактными людьми этот тест может быть самостоятельной альтернативой [22]. Высокочувствительный молекулярный тест со слюной полезен при обследовании детей школьного возраста [23]. Исследование слюны представлено в качестве альтернативы при обследовании детей с инфекцией COVID-19 для поиска диагностических и прогностических маркеров [24]. Менее инвазивные способы сбора материала для диагностики инфекции, особенно в период пандемии, нужны для проведения масштабных тестирований населения, в том числе детей, для принятия здравоохранением мер организационного санитарно-эпидемиологического характера и изучения эволюции заражения в разных регионах. В исследовании Ф.Н. Гильмияровой и соавт. определены молекулярные биомаркеры ротовой жидкости у больных с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести в сравнении с клинически здоровыми лицами [25]. Показано, что протеомные, углеводные, макро- и микроэлементные профили ротовой жидкости при коронавирусной инфекции могут применяться для диагностики. В работе E.D. Valinetz и A. Gerard в 2021 г. был проведен анализ отбора проб из полости рта для выявления инфекционных заболеваний, связанных не только с поражением ротовой полости [26]. Только для SARS-CoV-2 описано несколько способов сбора ротовой жидкости: путем кашля, слюнотечения, слюноотделения, сбора слюны из слюнной железы и др. Наименее инвазивный метод – слюнотечение – был одобрен в качестве высокопроизводительного образца для тестирования на COVID-19.

Используя тест на антиген *Helicobacter pylori* в слюне, Yuee Xu et al. доказали существование оральной инфекции *H. pylori*, обследовав 178 детей дошкольного возраста [27]. Этим объясняется потеря эффективности стандартных методов эрадикации *H. pylori*, что будет способствовать оптимизации лечения.

2. Исследования ротовой жидкости выявили новые биомаркеры для диагностики системных заболеваний.

Так, при системной красной волчанке (СКВ) особенно важна роль в выявлении и мониторинге аутоиммунных антител в сыворотке крови [28]. Вместо взятия крови авторы предлагают использовать неинвазивный метод анализа слюны. Анализ протеома слюны детей, матери которых больны СКВ, может помочь выявить новые белки – биомаркеры для раннего выявления и мониторинга болезни.

3. Возможности саливадиагностики исследованы в трансплантологии.

E. Davidovich et al. в 2021 г. исследовали цитокиновый профиль слюны в качестве потенциальной замены плазмы у 30 детей с пересаженной печенью в сравнении с 30 детьми того же пола и возраста в качестве контрольной группы [29]. Взятие крови

и слюны для биохимического анализа проводилось в одно и то же время. Референтные показатели крови были взяты из литературы для сравнения. Уровни цитокинов в слюне определяли количественно с помощью иммуноферментного метода (ELISA). В сыворотке крови контролировали показатели функции печени, содержание альбуминов, а также количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов. В слюне измеряли уровни ИЛ-6, СХСЛ-1, ИЛ-1 β , ИЛ-10. В группе детей с трансплантированной печенью уровни параметров функции печени были аналогичными, за исключением снижения маркеров воспаления. Содержание ИЛ-6 и ИЛ-10 в слюне было ниже в группе детей с трансплантированной печенью, чем в контроле.

4. Вопросы применения слюва-теста в нефрологии.

Будет справедливым отметить, что изучение роли слюны в качестве альтернативы сыворотки крови более всего было сосредоточено на пациентах с терминальной стадией ХПН (ESRD). В историческом контексте известны публикации в этом направлении еще в 80–90-е гг. XX столетия и чуть позже [30–32].

R. Venkatapathy et al. в 2014 г. изучали эффективность альтернативного исследования креатинина в слюне и сыворотке крови [33]. Под наблюдением было 105 больных с хронической болезнью почек и 37 здоровых людей. Уровни креатинина в слюне были значительно выше у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с контролем. На основе статистического анализа, проведения корреляций авторы пришли к заключению, что неинвазивный метод можно использовать на практике.

P. Buczko et al. в обзоре «Слюна и окислительный стресс в полости рта и при некоторых системных заболеваниях» показывают, что измерение окислительного стресса в слюнной жидкости – инструмент для диагностики, мониторинга и лечения некоторых системных заболеваний, в том числе и при ХПН [13]. Биомаркеры слюны окислительного стресса – метаболиты триптофана через кинурениновый путь, измеряемые в плазме и слюне.

Анализ слюны на креатинин и мочевину у пациентов случай-контроль провели T.J. Lasisi et al. [34]. Участвовали 50 пациентов с поздней стадией ХБП и 49 здоровых людей в качестве контроля. Приведены количественные параметры азотистых компонентов в биологической жидкости, корреляции. Авторы оценивают положительно использование слюны в качестве альтернативы.

T. Castro et al. также применяют новые подходы к диагностике и в наблюдении за больными с ХПН [35]. В частности, речь идет о выявлении полиомавирусов ВК (ВКРyV), JC (JCPyV) с использованием пероральной жидкости. В норме эти вирусы инфицируют 80% здоровых людей и проживают в них латентно. В случаях иммуносупрессии они подвержены репликации, что приводит к заболеванию.

Дана положительная оценка альтернативному методу определения азотистых компонентов в образцах ротовой жидкости и крови у 112 пациентов с ХБП и 108 здоровых

лиц. Концентрация мочевины и креатинина в слюне у больных ХБП была значительно выше, чем в контроле. Авторы рекомендуют использование недорогого и доступного метода анализа в практике [36].

R. Renda был озадачен вопросом, можно ли использовать уровни креатинина и мочевины в слюне для диагностики ХБП у детей точно так же, как и уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови [37]. Были проведены аналогичные исследования с включением в случайный контроль 35 детей с ХБП и 28 здоровых (контроль). Приведены количественные показатели содержания в слюне азотистых метаболитов в норме и при ХБП. Корреляции оценены положительно, и автор заключает: слюна может быть использована в качестве альтернативы. Ранее в исследовании F. Obry et al. были изучены показатели азотистого обмена у 10 детей с ХПН [30].

D.O. Temilola et al. в 2019 г. также посвятили свое исследование использованию слюны в качестве безопасной и неинвазивной альтернативы для выявления пациентов с ХБП [38]. Исследование проведено в больнице Кейптауна с участием 230 пациентов с разными стадиями ХБП. Выведены количественные параметры креатинина и мочевины в слюне, скорости клубочковой фильтрации. Обработка полученных данных проведена у больных по стадиям ХБП. В настоящем исследовании оптимальной пороговой точкой для диагностики ХБП была определена концентрация креатинина в слюне 8,5 мкмоль/л. Был сделан вывод, что мочевина также может служить маркером ХБП по результатам анализа слюны.

В целом ряде стран Африки с низким уровнем жизни ценным является проведение скрининг-теста азота мочевины слюны для обнаружения заболеваний почек, когда исследование креатинина в сыворотке крови недоступно. Из 710 пациентов с повышенным риском заболевания почек у 482 был поставлен диагноз. Авторы заключают, что такой способ выявления патологии почек подходит как для стран с высоким уровнем доходов, так и особенно для стран с низкими доходами [39].

Хотелось бы отметить проведение многоцентрового рандомизированного контролируемого слепого исследования, которое включало слюва-тест 96 взрослых пациентов с подтвержденной биопсией болезнью минимальных изменений (БМИ) в больнице Дании [40]. Наряду с проведением слювадиагностики охарактеризована фармакокинетика преднизолона в сравнительном аспекте с генетическими вариациями конкретных ферментов печени, ответственных за метаболизм преднизолона. Полученные данные потенциально могут повлиять на текущие рекомендации по лечению БМИ у взрослых пациентов [40].

СБОР РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ

Существует несколько подходов к получению ротовой жидкости, включая использование запатентованных продуктов, например, запатентованная Salivette, жевательные ватные тампоны, впитывающие слюну. На практике во многих исследованиях выбирают пассивный сбор

слюны или слюнотечение в контейнер по мере того, как жидкость вырабатывается во рту [3]. В литературе это может упоминаться как нестимулированная слюна всего рта или ротовая жидкость.

Разработаны устройства для сбора ротовой жидкости у детей для тестирования на антитела краснухи и парвовируса [41]. В исследовании участвовали британские дети: 143 ребенка в возрасте 3,5–5 лет после получения соответствующей вакцины. В образцах ротовой жидкости исследованы общий IgG и IgM с помощью ELISA, а также неспецифические иммуноглобулины против краснухи и парвовируса. Образцы для исследования ротовой жидкости собирались с помощью 3 устройств и дали качественные результаты при тестировании на антитела. ORAL при этом оказался более доступен и предпочтителен.

Однако сбор ротовой жидкости может быть произведен и без всяких специальных устройств легко и быстро [42]. Взятие пробы ротовой жидкости может выполнить даже неподготовленный человек [7].

На выработку слюны влияет много факторов (циркадные и суточные ритмы, диета, возраст). Поэтому сбор ротовой жидкости должен проходить в стандартных условиях. Возраст влияет на слюнную протеомику. Отмечены большие вариации в детском и подростковом возрасте [42]. Но есть и противоположное мнение.

Использование слюны затруднено главным образом из-за нашего непонимания биомолекул, присутствующих в слюне, и их связи с этиологией заболевания. Препятствия для применения тестирования слюны и ее продвижения в клинических условиях связаны и с некоторым скептицизмом клинициста, который, как нам кажется, следует преодолеть, судя по настоящему обзору. Публикации о применении этой биологической жидкости продолжаются в самых разных областях медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ротовая жидкость функционально эквивалентна сыворотке крови в отражении физиологических событий в организме. Так, неинвазивный метод слюва-тест перспективен для диагностики, прогноза, мониторинга инфекционных и неинфекционных заболеваний в детском возрасте. Слюна как диагностическая жидкость особенно полезна для исследования детей, когда необходимы повторные проведения анализов. Особенно это важно в период пандемии для проведения масштабных тестирований населения, в том числе детского, для принятия органами здравоохранения мер санитарно-эпидемиологического характера. Поиск биомаркеров в ротовой жидкости идет среди молекул не только белкового происхождения, поскольку слюна содержит различные компоненты, которые можно использовать для выявления системных заболеваний, осуществлять мониторинг лечения и реабилитаций, прогнозировать прогрессирование патологических процессов.



Поступила / Received 25.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2022
Принята в печать / Accepted 28.08.2022

Список литературы / References

- Khurshid Z., Warsi I., Moin S.F., Slowey P.D., Latif M., Zohaib S., Zafar M.S. Biochemical analysis of oral fluids for disease detection. *Adv Clin Chem.* 2021;(100):205–253. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.04.005>.
- Pfaffe T., Cooper-White J., Beyerlein P., Kostner K., Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin Chem.* 2011;57(5):675–687. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.153767>.
- Gardner A., Carpenter G., Po-Wah So. Salivary Metabolomics: From Diagnostic Biomarker Discovery to Investigating Biological Function. *Metabolites.* 2020;10(2):47. <https://doi.org/10.3390/metabo10020047>.
- Motamayel F.A., Davoodi P., Dalband M., Hendi S.S. Saliva as a Mirror of the Body Health. *Avicenna J Dent Res.* 2010;(1):41–55. Available at: <https://ajdr.umsha.ac.ir/Article/ajdr-13>.
- Choo R.E., Huestis M.A. Oral fluid as a diagnostic tool. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(11):1273–1287. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.248>.
- Shukla H., Mason J.L., Sabyah A. Identifying genetic markers associated with susceptibility to cardiovascular diseases. *Future Sci OA.* 2018;5(1):FSO350. <https://doi.org/10.4155/foa-2018-0031>.
- Fábryová H., Celec P. On the origin and diagnostic use of salivary RNA. *Oral Dis.* 2014;20(2):146–152. <https://doi.org/10.1111/odi.12098>.
- Ademuyiwa F.O., Salyer P., Ma Y., Fisher S., Colditz G., Weilbaecher K., Bierut L.J. Assessing the effectiveness of the National Comprehensive Cancer Network genetic testing guidelines in identifying African American breast cancer patients with deleterious genetic mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;178(1):151–159. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05359-w>.
- Sherman G.G., Jones S.A. Oral fluid human immunodeficiency virus tests: improved access to diagnosis for infants in poorly resourced prevention of mother to child transmission programs. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(3):253–256. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000154325.85754.a3>.
- Chikwari D.C., Njuguna I.N., Neary J., Rainer C., Chihota B., Slyker J.A. et al. Brief Report: Diagnostic Accuracy of Oral Mucosal Transudate Tests Compared with Blood-Based Rapid Tests for HIV Among Children Aged 18 Months to 18 Years in Kenya and Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;82(4):368–372. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002146>.
- Olaru I.D., McHugh G., Dakshina S., Majonga E., Dauya E., Bandason T. et al. False-negative HIV tests using oral fluid tests in children taking antiretroviral therapy from Harare, Zimbabwe. *J Int AIDS Soc.* 2017;29(20)(6):21751. <https://doi.org/10.7448/IAS.20.7.21751>.
- Villar L.M., Bezerra C.S., Cruz H.M., Portinho M.M., Flores G.L. Applicability of Oral Fluid and Dried Blood Spot for Hepatitis B Virus Diagnosis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;(2019):5672795. <https://doi.org/10.1155/2019/5672795>.
- Buczko P., Zalewska A., Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. *J Physiol Pharmacol.* 2015;66(1):3–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25716960/>.
- Vainio K., Samdal H.H., Anestad G., Wedege E., Skutlberg D.H., Bransdal K.T., Mundal R., Aaberge I.S. Detection of measles- and mumps-specific IgG antibodies in paired serum and oral fluid samples from Norwegian conscripts. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(6):461–465. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0460-3>.
- Hutse V., Van Hecke K., De Bruyn R., Samu O., Lernout T., Muyembe J.J., Brochier B. Oral fluid for the serological and molecular diagnosis of measles. *Int J Infect Dis.* 2010;14(11):e991–e997. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.06.009>.
- Brown D.W., Warrener L., Scobie H.M., Donadel M., Waku-Koumou D., Mulders M.N., Rota P.A. Rapid diagnostic tests to address challenges for global measles surveillance. *Curr Opin Virol.* 2020;(41):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.05.007>.
- Weerakoon K.G., Gordon C.A., Williams G.M., Cai P., Gobert G.N., Olveda R.M. et al. Droplet Digital PCR Diagnosis of Human Schistosomiasis: Parasite Cell-Free DNA Detection in Diverse Clinical Samples. *J Infect Dis.* 2017;216(12):1611–1622. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix521>.
- Gómez-Rial J., Curras-Tuala M.J., Rivero-Calle I., Rodríguez-Tenreiro C., Redondo-Collazo L., Gómez-Carballa A. et al. Rotavirus intestinal infection induces an oral mucosa cytokine response. *PLoS ONE.* 2018;13(4):e0195314. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195314>.
- Parra-Ortega I., Rodríguez-Ortega D. SARS-CoV-2 impact on oral health: A general view. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(2):91–94. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000192>.
- Miranda-Ortiz H., Fernández-Figueroa E.A., Ruiz-García E.B., Muñoz-Rivas A., Méndez-Pérez A., Méndez-Galván J. et al. Development of an alternative saliva test for diagnosis of SARS-CoV-2 using TRIZot: Adapting to countries with lower incomes looking for a large-scale detection program. *PLoS ONE.* 2021;16(8):e0255807. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255807>.
- Fronza F., Groff N., Martinelli A., Passerini B.Z., Rensi N., Cortelletti I. et al. Community Study of SARS-CoV-2 Detection by RT-PCR in Saliva: A Reliable and Effective Method. *Viruses.* 2022;14(2):313. <https://doi.org/10.3390/v14020313>.
- Ku C.W., Shivani D., Kwan J.Q.T., Loy S.L., Erwin C., Ko K.K.K. et al. Validation of self-collected buccal swab and saliva as a diagnostic tool for COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;(104):255–261. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.080>.
- Sherby M.R., Walsh T.J., Lai A.M., Neidich J.A., Balls-Berry J.E., Morris S.M. et al. SARS-CoV-2 screening testing in schools for children with intellectual and developmental disabilities. *J Neurodev Disord.* 2021;13(1):31. <https://doi.org/10.1186/s11689-021-09376-z>.
- Santos C.N., Rezende K.M., Oliveira Neto N.F., Okay T.S., Braz-Silva P.H., Bönecker M. Saliva: an important alternative for screening and monitoring of COVID-19 in children. *Braz Oral Res.* 2020;(34):e0125. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0125>.
- Gilmiyarova F.N., Gusyakova O.A., Konstantinov D.Y., Selezneva I.A., Borodina I.A., Kolotyeva N.A. et al. Molecular profile of the oral fluid in a new coronavirus infection. *Clin Lab Diagn.* 2021;66(3):133–138. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PSO-2196>.
- Valinetz E.D., Cangelosi G.A. A Look Inside: Oral Sampling for Detection of Non-oral Infectious Diseases. *J Clin Microbiol.* 2021;59(10):e0236020. <https://doi.org/10.1128/JCM.02360-20>.
- Xu Y., Song Y., Wang X., Gao X., Li S., Yee J.K. A Clinical Trial on Oral *H. pylori* Infection of Preschool Children. *Ann Clin Lab Sci.* 2018;48(6):751–756. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610045/>.
- Abrão A.L., Falcao D.P., de Amorim R.F., Bezerra A.C., Pombeiro G.A., Guimarães L.J. et al. Salivary proteomics: A new adjuvant approach to the early diagnosis of familial juvenile systemic lupus erythematosus. *Med Hypotheses.* 2016;(89):97–100. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.02.010>.
- Davidovich E., Mozer Y., Polak D. Salivary inflammatory cytokines echo the low inflammatory burden in liver-transplanted children. *Clin Oral Investig.* 2021;25(5):2993–2998. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03619-4>.
- Obry F., Belcourt A.B., Frank R.M., Geisert J., Fischbach M. Biochemical study of whole saliva from children with chronic renal failure. *ASDC J Dent Child.* 1987;(54):429–432. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3478372/>.
- Lloyd J.E., Broughton A., Selby C. Salivary creatinine assays as a potential screen for renal disease. *Ann Clin Biochem.* 1996;(33):428–431. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8888975/>.
- Tomás I., Marinho J.S., Limeres J., Santos M.J., Araújo L., Diz P. Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Arch Oral Biol.* 2008;53(6):528–532. <https://doi.org/10.1016/j.archorabio.2008.01.006>.
- Venkatapathy R., Govindarajan V., Oza N., Parameswaran S., Pennagaram Dhanasekaran B., Prashad K.V. Salivary creatinine estimation as an alternative to serum creatinine in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol.* 2014;(2014):742724. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24818023/>.
- Lasisi T.J., Raji Y.R., Salako B.L. Salivary creatinine and urea analysis in patients with chronic kidney disease: a case control study. *BMC Nephrol.* 2016;(17):10. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0222-x>.
- Castro T., Fink M.C.D., Figueiredo M., Braz-Silva P.H., Pannuti C.M., Ortega K.L., Gallottini M. Polyomavirus BK and JC in individuals with chronic kidney failure, kidney transplantation, and healthy controls. *J Clin Virol.* 2017;(89):5–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.02.003>.
- Pham T.A.V. Validation of the salivary urea and creatinine tests as screening methods of chronic kidney disease in Vietnamese patients. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(8):551–556. <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1356467>.
- Renda R. Can salivary creatinine and urea levels be used to diagnose chronic kidney disease in children as accurately as serum creatinine and urea levels? A case-control study. *Ren Fail.* 2017;39(1):452–457. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1308256>.
- Temilola D.O., Bezuidenhout K., Erasmus R.T., Stephen L., Davids M.R., Holmes H. Salivary creatinine as a diagnostic tool for evaluating patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):387. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1546-0>.
- Evans D.R., Hemmila U., Mzinganjira H., Mtekateta M., Banda E., Sibale N. et al. Diagnostic performance of a point-of-care saliva urea nitrogen dipstick to screen for kidney disease in low-resource settings where serum creatinine is unavailable. *BMJ Global Health.* 2020;5(5):e002312. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002312>.
- Kristensen T., Birn H., Ivarsen P. A randomised controlled unblinded multi-centre non-inferiority trial with activated vitamin D and prednisolone treatment in patients with minimal change nephropathy (ADAPTinMCN). *Trials.* 2021;22(1):442. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05393-4>.
- Vyse A.J., Cohen B.J., Ramsay M.E. A comparison of oral fluid collection devices for use in the surveillance of virus diseases in children. *Public Health.* 2001;115(3):201–207. <https://doi.org/10.1038/sj.ph/1900751>.
- Pfaffe T., Cooper-White J., Beyerlein P., Kostner K., Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: Current state and future applications. *Clin Chem.* 2011;(57):675–687. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.153767>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Маковецкая Г.А., Гильмиярова Ф.Н.**

Концепция и дизайн исследования – **Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Борисова О.В.**

Написание текста – **Маковецкая Г.А., Борисова О.В.**

Сбор и обработка материала – **Селезнева И.А., Жирнов В.А., Решетова С.Н.**

Обзор литературы – **Маковецкая Г.А., Борисова О.В.**

Перевод на английский язык – **Борисова О.В.**

Анализ материала – **Маковецкая Г.А., Гильмиярова Ф.Н., Мазур Л.И., Борисова О.В.**

Статистическая обработка – **Борисова О.В., Жирнов В.А.**

Редактирование – **Борисова О.В.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Маковецкая Г.А., Гильмиярова Ф.Н.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Galina A. Makovetskaya, Frida N. Gilmiarova**

Study concept and design – **Galina A. Makovetskaya, Liliya I. Mazur, Olga V. Borisova**

Text development – **Galina A. Makovetskaya, Olga V. Borisova**

Collection and processing of material – **Inna A. Selezneva, Vitaly A. Zhirnov, Svetlana N. Reshetova**

Literature review – **Olga V. Borisova**

Translation into English – **Olga V. Borisova**

Material analysis – **Galina A. Makovetskaya, Frida N. Gilmiarova, Liliya I. Mazur, Olga V. Borisova**

Statistical processing – **Olga V. Borisova, Vitaly A. Zhirnov**

Editing – **Olga V. Borisova**

Approval of the final version of the article – **Galina A. Makovetskaya, Frida N. Gilmiarova**

Информация об авторах:

Борисова Ольга Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>; o.v.borisova@samsmu.ru

Маковецкая Галина Андреевна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; <https://orcid.org/0000-0003-3934-8699>; gmakovetskaya@yandex.ru

Гильмиярова Фрида Насыровна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; <https://orcid.org/0000-0001-5992-3609>; f.n.gilmiyarova@samsmu.ru

Селезнева Инна Александровна, д.м.н., доцент, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; <https://orcid.org/0000-0001-6647-5330>; i.a.selezneva@samsmu.ru

Мазур Лилия Ильинична, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; <https://orcid.org/0000-0002-4373-0703>; l.i.mazur@samsmu.ru

Жирнов Виталий Александрович, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; v.a.zhirnov@samsmu.ru

Решетова Светлана Николаевна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; s.n.reshetova@samsmu.ru

Information about the authors:

Olga V. Borisova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>; o.v.borisova@samsmu.ru

Galina A. Makovetskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of Russia, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3934-8699>; gmakovetskaya@yandex.ru

Frida N. Gilmiarova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of Russia, Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-5992-3609>; f.n.gilmiyarova@samsmu.ru

Inna A. Selezneva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6647-5330>; i.a.selezneva@samsmu.ru

Liliya I. Mazur, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4373-0703>; l.i.mazur@samsmu.ru

Vitaly A. Zhirnov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; v.a.zhirnov@samsmu.ru

Svetlana N. Reshetova, Postgraduate Student of the Department of Hospital Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; s.n.reshetova@samsmu.ru