

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-3-86-96>

Стоматологические нарушения у пациентов, излеченных от злокачественного новообразования в детском возрасте

Д.Ф. Смирнов¹, Л.В. Сидоренко^{2,3}

¹Клинико-диагностический центр High Guard Clinic; Россия, 107045, Москва, Рыбников пер., 1; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ³Департамент науки и инновационного развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 107045, Москва, Колокольников пер., 21

Контактные данные: Людмила Васильевна Сидоренко SidorenkoLV@rosminzdrav.ru

В период развития гомеостатических систем организма противоопухолевые препараты и облучение поражают как опухолевые клетки, так и здоровые ткани. Повреждение тканей с низким потенциалом восстановительных функций, таких как зубы, обуславливает высокую вероятность необратимых изменений. Целью настоящего обзора литературы является представление информации о стоматологических дефектах, развивающихся в результате противоопухолевого лечения. Наиболее часто аномалии развития зубов включают нарушения количества, размеров, формы, минерализации, дефекты формирования дентина и эмали. На моделях животных изучено влияние ряда химиотерапевтических препаратов: отмечается дефицит и истончение корней зубов, которые имеют место почти у 90 % пациентов. Облучение приводит к более расширенному спектру стоматологической патологии: изменяется целостность зубов, идет процесс формирования черепно-лицевого дисморфизма, формируется постлучевая нижнечелюстная гипомобильность, повреждаются слюнные железы, возрастает риск развития остеорадионекроза челюстей. Степень и тяжесть этих эффектов зависит от возраста ребенка на момент установления диагноза, типа опухоли и дозы облучения. Стадия развития зубов имеет решающее значение. Пациенты, получившие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в качестве метода лечения злокачественного новообразования до 3-летнего возраста, имеют более высокий риск возникновения стоматологических нарушений и аномалий развития и роста лица. Лучевая терапия (ЛТ) играет ведущую роль в формировании кариеса. Весь период созревания эмали зубов рассматривается как период высокого риска для развития кариеса. Исследование отдаленных эффектов ЛТ, химиотерапии, ТГСК на развитие стоматологических осложнений представляет интерес для выявления наиболее уязвимых групп пациентов в целях обеспечения возможности раннего вмешательства и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, стоматологические нарушения, денитация, повреждение зуба, агенезия, постлучевые осложнения, полихимиотерапия, кариес, отдаленные эффекты

Для цитирования: Смирнов Д.Ф., Сидоренко Л.В. Стоматологические нарушения у пациентов, излеченных от злокачественного новообразования в детском возрасте. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(3):86–96.

Dental disorders in patients recovered from malignant neoplasms in childhood

D.F. Smirnov¹, L.V. Sidorenko^{2,3}

¹Clinical and Diagnostic Center High Guard Clinic; 1 Rybnikov Per., Moscow, 107045, Russia; ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ³Department of Science and Innovative Development of Health Care of the Ministry of Health of the Russia; 21 Kolokolnikov Per., Moscow, 107045, Russia

During the development of the body's homeostatic systems, anticancer drugs and radiation affect both tumor cells and healthy tissues. Damage to tissues with low potential for restorative functions, such as teeth, leads to a high probability of irreversible changes. The purpose of this literature review is to provide information on dental defects resulting from anticancer treatment. The most common anomalies in the development of teeth include a violation of the number, size, shape, mineralization of teeth, defects of dentin and enamel. The effect of a number of chemotherapeutic drugs has been studied in animal models and include a deficiency and thinning of the roots of the teeth. Irradiation leads to a wider spectrum of dental pathology: the integritation of the teeth changes, craniofacial dysmorphism, post-radiation mandibular hypomobility, damage to the salivary glands, the risk of developing osteoradionecrosis. The extent and severity of these effects depends from the child's age type of tumor and the radiation dose. The stage of tooth development is critical. Patients who received hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) before the age of 3 have a higher risk of dental disorders and anomalies in the development and growth of the face. Radiation therapy plays a leading role in the formation of caries. The study of the long-term effects of radiation therapy, chemotherapy, HSCT on the development of dental complications is of interest to identify the most vulnerable groups of patients in order to ensure the possibility of early intervention and improve the quality of life.

Key words: malignant neoplasms, dental disorders, dentition, tooth damage, agenesis, post-radiation complications, polychemotherapy, caries, long-term effects

For citation: Smirnov D.F., Sidorenko L.V. Dental disorders in patients recovered from malignant neoplasms in childhood. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(3):86–96.

Информация об авторах

Д.Ф. Смирнов: к.м.н., врач-хирург-стоматолог высшей квалификационной категории HighGuard Clinic, e-mail: dfsmirnov2007@yandex.ru; AuthorID: 53467

Л.В. Сидоренко: к.м.н., врач-детский онколог высшей квалификационной категории, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, привлеченный сотрудник отдела организации научной деятельности подведомственных учреждений, осуществляющих научные исследования и разработки, Департамента науки и инновационного развития здравоохранения Минздрава России, e-mail: SidorenkoLV@rosminzdrav.ru; Author ID: 697440

Information about the authors

D.F. Smirnov: Cand. of Sci. (Med.), Dental Surgeon of the Highest Qualification Category at High Guard Clinic, e-mail: dfsmirnov2007@yandex.ru; AuthorID: 53467

L.V. Sidorenko: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Highest Qualification Category, Leading Researcher of the Department of Pediatrics Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Engaged Employee of the Department for Organizing Scientific Activities of Subordinate Institutions Carrying out Research and Development the Department of Science and Innovative Development of Healthcare of the Ministry of Health of Russia, e-mail: SidorenkoLV@rosminzdrav.ru; Author ID: 697440

Вклад авторов

Д.Ф. Смирнов: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, научное редактирование статьи

Л.В. Сидоренко: обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

Authors' contributions

D.F. Smirnov: design of the article, analysis of scientific material, scientific edition of the article

L.V. Sidorenko: review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of article, composing a resume

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Успехи лечения в последние несколько десятилетий значительно улучшили прогноз для детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО), что привело к увеличению популяции излеченных пациентов [1]. На сегодняшний день внедрение новых технологий терапии с применением интенсивных протоколов, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), терапевтической стратификации для минимизации побочных эффектов и поддерживающей терапии позволяют вылечить почти 80 % детей [2, 3]. В то же время использование противоопухолевых препаратов, лучевой терапии (ЛТ) приводит к неблагоприятным последствиям, которые могут быть неочевидными в течение многих лет. Излеченные пациенты подвержены риску развития неблагоприятных исходов, в том числе ранней смерти, нарушениям роста и развития, снижению фертильности и др. [4].

Риск стоматологической патологии, индуцированной противоопухолевым лечением в период долгосрочной выживаемости, также имеет место [5]. Повреждение тканей с низким потенциалом восстановительных функций, таких как зубы, обуславливает высокую вероятность необратимых изменений [6]. Аномалии развития зубов включают нарушение количества, размеров, формы, минерализации зубов, дефекты формирования дентина и эмали [7]. Медленное развитие зубов, настороженное отношение врачей-детских стоматологов общей сети к указанному контингенту пациентов не позволяет своевременно диагностировать и предотвратить быстро прогрессирующие изменения в ротовой полости [8]. Исследование отдаленных эффектов ЛТ, химиотерапии (ХТ), ТГСК на развитие стоматологических осложнений представляет интерес для выявления наиболее уязвимых групп пациентов в целях обеспечения возмож-

ности раннего вмешательства и улучшения качества жизни [9].

Целью настоящего обзора литературы является представление информации о стоматологических дефектах у детей, развивающихся в результате противоопухолевого лечения. При подготовке обзора использовалась библиографическая база данных электронно-поисковой системы PubMed Национального центра биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information, NCBI) и Американской национальной медицинской библиотеки (U.S. National Library of Medicine, NLM), входящих в состав Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH). Кроме этого, использовались отечественные материалы российской базы данных eLIBRARY.RU.

Развитие зубов и наиболее частые повреждения

Дентиция человека включает 20 молочных зубов и 32 постоянных зуба. Четыре типа зубов включают 8 резцов, 4 клыка, 8 премоляров и 12 моляров. Главной особенностью молочных зубов является тонкий слой эмали по сравнению с постоянными зубами. Постоянные зубы развиваются аналогично молочным зубам из той же первичной зубной пластинки, но в более поздний срок, а именно с 5-го месяца эмбрионального периода. Эпителиальные зубные органы постоянных резцов, клыков и премоляров образуются позади и ниже оральной поверхности зачатков молочных зубов. Эпителиальные зубные органы моляров образуются на боковой части первичной зубной пластинки, рост которой продолжается кзади вместе с удлинением и ростом челюсти. Зародыш первого моляра появляется на 5-м месяце эмбрионального развития. Зародыш 2-го моляра закладывается в течение перво-

го года жизни, а 3-го моляра — на 4–5-м году жизни. Кальцификация премоляров и постоянных вторых моляров обычно начинается в возрасте от 2 до 3 лет. Обызвествление третьих моляров начинается в среднем в возрасте 8–10 лет, окончательное формирование дентиции заканчивается к 20 годам.

Эмаль зуба является самой твердой тканью в организме человека, что обусловлено высоким содержанием в ней (до 95 %) неорганических веществ. Органическая матрица эмали представляет собой макромолекулярный комплекс, образованный фибриллярным протеидом и кальций-связывающим белком при участии ионов кальция и полярных липидов. Основными минеральными компонентами, из которых построены кристаллы апатитов, являются кальций (33–39 %) и фосфаты (16–18 %). Концентрация этих веществ снижается от поверхностного слоя, наиболее минерализованного, до более глубоких слоев. Различается минерализация и отдельных участков коронки зуба: наиболее минерализованы жевательные поверхности, наименее — придесневые области всех зубов. Стоматологические нарушения могут возникнуть в результате травмы, дефицита питательных веществ, побочного действия некоторых лекарственных препаратов, неблагоприятных экологических факторов. Наиболее токсичным антропогенным химическим фактором является тетрахлордибензодиоксин, оказывающий негативное влияние на органогенез, в том числе и зубов. Стоматологические побочные эффекты после воздействия тетрахлордибензодиоксина напоминают стоматологические aberrации после комплексной терапии ЗНО у детей [10]. В последние годы установлено, что человеческий зуб с незрелостью вершины является развивающимся органом. Стволовые клетки вблизи верхушки способствуют формированию полного корня [11]. Клетки, полученные из кончика апикального сосочка человеческого развивающегося 3-го моляра с незрелыми верхушками, проявляют высокую активность пролиферации и мультилинейной дифференцировки и играют существенную роль в формировании корней развивающихся зубов [12].

Агенезия — наиболее частая стоматологическая мальформация, связанная с отсутствием молочных или постоянных зубов в результате нарушения развития. Агенезия зубов, особенно в тяжелых случаях, вносит вклад в аномальный прикус и может влиять на черепно-лицевое развитие. Агенезия 1-го или 2-го моляров наиболее распространена в отличие от агенезии 3-го или 4-го моляров [13]. Агенезия не может быть диагностирована в возрасте до 6 лет (при отсутствии третьих моляров), что связано с особенностями одонтогенеза детей. Данная аномалия часто ассоциирована с разного типа дефектами: задержкой развития, уменьшением размера и морфологии зубов. Типичные изменения морфологии коронок зубов включают конические или клинообразные зубы, которые распространены при синдромах эктодермальной

дисплазии. Агенезия более 6 зубов определяется как олигодонтия, а термин «анодонтия» используется при отсутствии всех зубов, что возможно только при синдромальных формах эктодермальной дисплазии [14]. «Гиподонтия» — наиболее широко используемый термин в случае отсутствия от 1 до 6 зубов (при исключении третьих моляров). По данным British Orthodontic Society, общая распространенность гиподонтии составляет 6,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,7–7,2). Распространенные формы, в том числе недоразвитие 3-го моляра и одного или нескольких резцов и премоляров, составляют значительное большинство случаев. Распространенность олигодонтии варьирует с приблизительной частотой от 3,2 до 13,3 % случаев в различных популяциях [15].

Меланодонтия — поверхностное окрашивание резцов и клыков в черный цвет при функционировании зуба или развитии в них кариеса. Изменение цвета зубов связано со структурными изменениями твердых тканей зуба в результате включения повреждающего агента в процессы минерализации зубной ткани во время формирования зубов. Гипоплазия эмали — некариозное поражение, связанное с нарушением минерализации или структуры эмали, дентина. Возникновение гипоплазии эмали связано с нарушением метаболических процессов в зачатках зубов. Если при этом затрагивается деятельность амелобластов, развивается гипоплазия эмали; если происходит нарушение на уровне одонтобластов, возникают наиболее тяжелые случаи гипоплазии, сопровождаемые пороками дентина и пульпы зуба. Различают очаговую и системную гипоплазию эмали. В результате воспалительного процесса в области верхушечного периодонта, нарушений белкового обмена, баланса минеральных веществ, поступления или утилизации витаминов, продукции гормонов страдает функция амелобластов, продуцирующих эмаль. Если патологический процесс развивается на стадиях кальцификации уже сформировавшегося зачатка зуба, то вследствие неравномерной минерализации в эмали образуются белые пятна, которые могут затем пигментироваться. При нарушении формирования твердых тканей на ранних стадиях развития зуба амелобласты продуцируют неполноценные структуры, и в таких случаях пятнистость определяется на фоне дефектов эмали, дентина вплоть до полного отсутствия эмали [15]. В целом отклонения зубочелюстной системы от нормы проявляются морфологическими, структурными, функциональными нарушениями, к которым относят изменение численности, размеров, формы зубов, их положения в ряду, нарушение сроков прорезывания и т. д.

Молекулярно-генетические основы регуляции формирования зубов

В последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании одонтогенеза как в идентификации генов, так и в выяснении роли кодируе-

мых ими белковых продуктов. Гены, вовлеченные в регуляцию процессов клеточного цикла, дифференцировки, морфогенетических реакций и апоптоза, могут быть объединены в несколько сигнальных каскадов. Эпителиальные-мезенхимальные взаимодействия опосредуются многочисленными одновременными и многократно используемыми сигнальными веществами или факторами роста регулируемых генов, которые определяют местоположение, тип, размер и форму зуба, образование упорядоченной серии зубов и их обновление [16]. Сигналы могут быть индуктивными или тормозящими через рецепторные молекулы на клеточной мембране: лигандами сигнальных клеток путем связи со специфическими рецепторами, активацией внутриклеточного каскада, ведущего к регуляции генов-мишеней с помощью факторов транскрипции. Мутации различных генов способны нарушить или остановить развитие всех или некоторых зубов. В большинстве случаев изолированное недоразвитие постоянных зубов связано с генетическими нарушениями. Наиболее изучена на животных моделях взаимосвязь этиологии агенезии зубов с дефектами генов семейств *MSX1*, *PAX9*, *AXIN2* и сигнального пути *EDA* [17, 18]. Доказана роль гена *MSX1* в развитии зубов: у гомозиготных мышей при воздействии неблагоприятных факторов имело место отсутствие резцов и задержка развития 1-го и 2-го моляров. Было доказано, что мутации генов *MSX1* и *PAX9*, являясь транскрипционными факторами, активирующими ген в области промотора, вызывают олигодонтию [18]. Другой ген – *MSX2* – экспрессируется в популяциях клеток эмалевого органа. Однако онтогенетические механизмы, с помощью которых *MSX2* функционирует в развитии зубов, и его роли во время дифференцировки эмалевого эпителия остаются до конца неясными [19, 20]. Ген *PAX9* (14q13.3)/*STXBP5L* (3q13.33) (paired box 9) также является членом семейства транскрипционных факторов, который регулирует экспрессию генов, опосредованно участвующих в пролиферации клеток и формировании устойчивости к апоптозу. Мутация R28P N-концевой подобласти гена *PAX9* значительно уменьшает связывание ДНК из парного домена и поддерживает гипотезу о том, что потеря связывания ДНК является патогенетическим механизмом, в результате которого формируется агенезия зубов. Делеция гена *PAX9* и мутации стартового кодона вызывают самые тяжелые дефекты, захватывающие премоляры и первичные моляры [21]. Третьим геном, дефекты которого вызывают агенезию зубов в качестве порока развития, постоянных моляров является *AXIN2*, внутриклеточный агонист передачи сигналов WNT. Мутация потери функции в *AXIN2* на хромосоме 17 особенно важна для процесса, связанного с замещением зубов и развитием постоянных моляров. Axin-связанный белок играет важную роль в регулировании стабильности сигнального пути.

Ген *WNT10A* идентифицирован как ответственный за различные аутосомно-рецессивные формы эктодермальной дисплазии, включая онихо-одонто-кожную дисплазию, также играет существенную роль в регуляции развития зубов человека [22]. Так, при секвенировании панели 34 пациентов с изолированной несиндромальной гиподонтией мутации гена *WNT10A* были выявлены в 56 % случаев, мутации генов *MSX1*, *PAX9* и *AXIN2* в 3 %, 9 % и 3 % случаев соответственно [23]. При исследовании гена *WNT10A* на небольшой группе (65 неродственных пациентов) зарегистрировано 50 мутаций, в том числе 32 новых, что составило 16 % случаев. В целом идентифицированные гены, которые затрагивались при разных формах агенезии зубов, оказались почти исключительно генами, которые регулируют развитие зубов. Мутации в основном касаются всех основных сигнальных путей и транскрипционных факторов, обеспечивающих эти сигналы. Новые находки функций генов подкрепили эту тему [22]. Фенотипическая экспрессия мутаций *WNT10A* показывает высокую степень изменчивости. Предполагается, что другие гены могли бы функционировать с *WNT10A* в регуляции развития эктодермальных органов. Вовлечение мутаций других генов, таких как *EDA*, неясно. Не исключено, что мутация *EDA* взаимодействует с мутацией *WNT10A*, чтобы играть определенную роль в агенезии зубов. При анализе структуры ДНК 88 пациентов с изолированной агенезией дигенетические мутации *WNT10A* и *EDA* были выявлены у 2 (2,27 %) больных [24]. Были изучены мутации других генов на предмет ассоциации с челюстно-лицевыми патологиями. Среди них особенно выделяются ген *MMP* (matrix metalloproteinase gene), играющий важную роль в краниофациальном развитии, а также *BMP* (bone morphogenetic protein gene), которые напрямую участвуют в каскаде реакций на первых этапах одонтогенеза. Описаны аспекты эндогенной экспрессии и некоторые регуляторные последовательности *BMP-4* в развитии черепно-лицевых аномалий. По данным V.L. Thériault, M.W. Nachtigal (2013), выявленные полиморфизмы rs522616 (*MMP*) и rs1884304 (*BMP2*), располагаются в промоторе гена и обеспечивают регуляторный эффект на транскрипцию и функцию. Хотя не до конца изучены морфогенетические программы, в которых *BMP-4* и *MMP* играют решающую роль (например, дисплазия конечностей и развитие зуба), четко доказана связь между изменениями в этих генах и агенезией зубов [25]. Таким образом, при развитии дентиции связь между клетками и тканями осуществляется посредством взаимодействия многочисленных сигнальных молекул, определяя идентичность, размер, форму зубов, регулируя их развитие. В период формирования и развития зубов неблагоприятные факторы, в том числе облучение и ХТ, способны изменять развитие зуба, что происходит под строгим генетическим контролем.

Стоматологические нарушения, возникающие после лечения опухоли в детском возрасте

Противоопухолевая терапия у детей влияет на развитие зубов либо путем прямого токсического воздействия на одонтогенные клетки, либо путем нарушения сигнальных взаимодействий между эктодермой и мезенхимой. В исследовании случай–контроль на небольшой выборке, состоящей из 56 пациентов с острым лимфобластным лейкозом и эквивалентного числа здоровых пациентов, у 80,4 % получавших полихимиотерапию (ПХТ), облучение, ТГСК зарегистрирована одна стоматологическая аномалия [26, 27]. Группой Childhood Cancer Survivor (CCS) были изучены частотные характеристики и факторы риска здоровья полости рта и одонтогенеза у 9308 больных. Период наблюдения составил 16 лет, в исследование был также включен 2951 сиблинг. Средний возраст на момент постановки диагноза рака составлял 6 лет, среднее время от постановки диагноза до интервью было 22 года. В многофакторном анализе установлено, что излеченные пациенты по сравнению с сиблингами имели более высокую частоту всех неблагоприятных стоматологических исходов, включая микродонтию (9,2 % против 3,3 %), гиподонтию (8,2 % против 5,3 %), аномальное развитие корней (5,4 % против 1,9 %), гипоплазию эмали (11,7 % против 5,3 %), а также потерю более 6 зубов из-за распада или болезни десен (4,8 % против 1,8 %). Кроме этого, излеченные пациенты в отличие от сиблингов имели серьезные поражения десен (6,7 % против 5,7 %), увеличение частоты ксеростомий (2,8 % против 0,3 %), большую потребность в зубных протезах (3 % против 1,7 %). В многомерном анализе у излеченных больных чаще сообщалось о микродонтии (общий риск (ОР) – 3,0; 95 % ДИ 2,4–3,8), гиподонтии (ОР – 1,7; 95 % ДИ 1,4–2,0), аномалии корня (ОР – 3,0; 95 % ДИ 2,2–4,0), нарушении эмали (ОР – 2,4; 95 % ДИ 2,0–2,9), потере зубов ≥ 6 (ОР – 2,6; 95 % ДИ 1,9–3,6), тяжелом гингивите (ОР – 1,2; 95 % ДИ 1,0–1,5) и сухости во рту (ОР – 9,7; 95 % ДИ 4,8–19,7) [28, 29]. Распространенность недоразвития постоянных зубов (исключая третьи моляры) у пациентов после ТГСК была в 4 раза больше по сравнению с популяцией здоровых детей и составила 31 % против 8 %, что указывает на значительное влияние ХТ и ЛТ на развитие зубов у детей. Наиболее часто имело место отсутствие вторых премоляров нижней челюсти (42 %), далее следует отсутствие вторых премоляров верхней челюсти (29 %) и боковых резцов верхней челюсти (19 %). Потеря постоянных вторых моляров была очень редкой (1,4 %) [30].

Механизмы цитотоксического эффекта ПХТ и радиационного повреждения известны. Максимально переносимые дозы и переносимость лекарственной токсичности противоопухолевых препаратов увеличиваются при введении гемопоэтических факторов роста и стволовых клеточных трансплантатов. Более того, когда противоопухолевые препараты име-

ют различные профили токсичности, повреждение здоровых тканей уменьшается, риск лекарственной устойчивости снижается [31]. О нарушениях одонтогенеза сообщалось после введения некоторых химиотерапевтических агентов, таких как циклофосфамид, винкристин, актиномицин D, доксорубин и даунорубин. Типичные дозозависимые эффекты включают: уменьшение толщины стенки дентина, уменьшение ширины зуба, а при высоких дозах – нарушение одонтогенеза и дегенерацию пролиферирующих клеток зубов. Результатом прямой токсичности является некроз, при более низких дозах запускаются процессы апоптоза [32]. В экспериментах на животных интраперитонеальное введение циклофосфана в дозе от 25 до 125 мг/кг массы тела вызвало нарушение формирования резцов верхней и нижней челюстей. Снижение темпов роста резцов происходило после назначения дозы циклофосфамида 40 мг/кг, это сопровождалось повреждением преодонтобластов [30, 33]. В другом экспериментальном исследовании оценивалось влияние циклофосфана на развитие коренных зубов при дозе 100 мг/кг. Корни первых коренных зубов в основной группе были короче, чем в контрольной. Кроме того, в основной группе с большей частотой прослеживался V-образный корень. Вышеуказанные изменения связаны с разрушением эпителиальной оболочки, ранней ее потерей, что приводило к нарушению нормального формирования корней и необратимому развитию короткого корня. Увеличение дозы циклофосфана до 150 мг/кг приводило к прерыванию одонтогенеза [34]. Продемонстрирован токсический эффект однократной дозы циклофосфамида (300 мг/кг) – отмечался некроз примитивных мезенхимальных клеток и преодонтобластов пульпы, значительные изменения в слоях эмалевого органа. В большинстве клеток отмечались дегенеративные изменения, включая обширную вакуолизацию цитоплазмы, секвестрацию ядерных изменений, начиная от относительной целостности до полной дезорганизации. Повреждений одонтобластов и амелобластов, находящихся вне стадии митоза, не наблюдалось. Изменения прогрессировали в течение 2–3 дней, восстановление происходило только через 7 дней после введения циклофосфана [35].

Другие исследования подтвердили наличие непоражаемых дифференцированных одонтобластов независимо от дозы и высокую чувствительность их предшественников к введению циклофосфана. Отмечалось дозозависимое соотношение между суммарной дозой циклофосфамида (более 7500 мг/м²) и стоматологическими нарушениями: аплазия, микродонтия, нарушение соотношения корня/короны. Кроме этого, при лечении циклофосфамидом отмечалось снижение продукции слюны [36]. После введения винбластина отмечались изменения морфологии амелобластов, что приводило к нарушению формирования эмали в период от 1 до 6 ч после инъекции с обратимостью большинства изменений в течение 48 ч.

Исучено влияние винбластина на одонтобласты и преодонтобласты: через 6 ч после инъекции (2 мг/кг) отмечались незначительные изменения (смещение ядра, зернистость в цитоплазме), в течение 24 ч регистрировались изменения формы или их уничтожение. Указанные изменения сохранялись в течение 15 дней с постепенной нормализацией к 60-му дню. В дифференцированных одонтобластах также сохранялись морфологические изменения, однако через 7 дней в районе морфологически измененных одонтобластов отмечалось появление молодых здоровых преодонтобластов [37, 38].

После однократной инъекции доксорубина в дозе 5 мг/кг массы тела в резцах крыс регистрировалось разрушение преодонтобластов и некоторых соседних мезенхимных клеток пульпы. Чем более зрелыми были одонтобласты, тем более высокой была устойчивость к токсическому воздействию препарата. Полностью дифференцированные одонтобласты не были затронуты. В последующие 3–7 дней вблизи области разрушенных клеток отмечается появление мезенхимных клеточных скоплений предшественников и идет процесс восстановления. Нерегулярные отложения дентина при формировании пульпы более заметны при увеличении дозы доксорубина (10 и 20 мг/кг). При разделении суммарной дозы доксорубина на несколько меньших доз отмечалось возрастание одонтогенной цитотоксичности и значительная задержка регенерации по сравнению с введением однократной дозы. Такого же рода изменения были зарегистрированы после введения адриамицина в дозе 5,3 мг/кг. Воспаление альвеолярной кости, окружающей вершину зуба, сохранялось до 18-го дня и не восстанавливалось на 60-й день. Образование эмали при введении противоопухолевых антибиотиков оставалось неизменным [38, 39].

Продемонстрирован дефицит корней зубов в результате комплексной ПХТ: длина корней 1-го и 3-го моляров верхней челюсти у животных варьировала от 41 до 70 % от контрольных значений. Менее развитые третьи моляры пострадали больше, чем первые коренные зубы. Отмечалось истончение корней по сравнению с корнями контрольной группы. Короткие корни в отдаленном периоде наблюдения могут быть причиной патологии пародонта, что ставит под угрозу долгосрочное выживание зуба.

ЛТ увеличивает тяжесть нарушений, вызванных программной ХТ. Статистически значимых различий в частотных характеристиках стоматологических аномалий между пациентами, получавшими программное лечение только химиопрепаратами или комбинированное лечение (ХТ + облучение), получено не было [40]. ЛТ направлена на достижение местного и регионального контроля над злокачественной опухолью с приемлемым уровнем повреждения соседних нормальных тканей. Быстро пролиферирующие клетки (клетки слизистой оболочки полости рта, гемопоэтические стволовые клетки, многие опухолевые

клетки) повреждаются легче в отличие от непролиферирующих клеток (нейроны, зрелые кроветворные клетки). Чувствительность клеток к радиации зависит также от фазы клеточного цикла во время облучения, однако очень высокие дозы облучения уничтожают даже непролиферирующие клетки. При воздействии облучения нарушается регенерация тканей путем вовлечения механизма ограниченной дееспособности. В ответ на повреждение ДНК происходит индукция апоптоза, старение или аномальная дифференцировка стволовых и мезенхимных клеток, усиление дифференцировки с последующим функциональным истощением. При исследовании радиобиологических свойств стволовых клеток апикального сосочка был выявлен радиорезистентный фенотип, однако способность формирования твердых тканей зуба в естественных условиях после облучения была значительно снижена. Тем не менее способность клеток-предшественников к самообновлению может быть эффективным источником клеток для регенерации тканей в естественных условиях [41]. Первым признаком радиационной травмы в течение нескольких часов после облучения является фрагментация ядер пролиферативной зоны в предшественниках одонтобластов и амелобластов. Радиационно-индуцированное разрушение кровеносных сосудов приводит к тяжелым кровоизлияниям, отеку, тромбозу сосудов пульпы, формированию кистозных полостей. В результате нарушения кровоснабжения происходят вторичные дегенеративные изменения, что в конечном итоге приводит к необратимым изменениям в образовании твердых тканей зуба. При сублетальном повреждении клеток предусмотрены механизмы восстановления первоначальной структуры молекулы ДНК в течение нескольких часов. При обширном повреждении клетки не в состоянии восстановить ДНК и погибают во время деления или запускается механизм запрограммированной гибели клеток [42].

Эффекты влияния облучения на развитие зубов хорошо известны: изменяется целостность зубов, идет процесс формирования черепно-лицевого дисморфизма. Степень и тяжесть этих эффектов зависят от возраста ребенка на момент установления диагноза, типа опухоли и дозы облучения. Минимальная доза облучения, вызывающая изменения в клетках и тканях зуба, варьирует от 2 до 4 Гр. Радиационное повреждение в суммарной дозе до 4 Гр носит обратимый характер и может быть макроскопически незаметным. Дозы облучения от 15 до 40 Гр вызывают тяжелые инсульты, нарушение одонтогенеза, проявляющееся в виде изменения размера зуба и формы (короткие, конические или затупленные корни, микродонтия), анкилоза зубов или агенезии. В экспериментах на животных после облучения в дозе 20 Гр отмечалось дозозависимое от времени прекращение формирования корней зуба: апикальные концы в развивающихся зубах были частично или полностью герметизированы. Было доказано полное уничтожение

пролиферирующих одонтобластов после применения дозы облучения 42 Гр. Более высокие дозы облучения (45 Гр, 55 Гр и 75 Гр) в зависимости от стадии развития вызывают дегенеративные изменения, вплоть до торможения дальнейшего развития коронки и корня и уничтожения ростков третьих моляров [43].

Стадия развития зубов имеет решающее значение. В случае сформированных коренных зубов помимо дефицита корней 1-го и 2-го моляров имеет место анкилоз зубов, а третьи моляры, менее развитые в момент облучения, могут представлять собой неразвитую дентинную массу [44]. Краниальное облучение приводит к более расширенному спектру стоматологической патологии, что подтверждено исследованием, включающем 423 панорамных рентгенограммы пациентов с ОЛЛ. Были отмечены следующие нарушения: задержка роста корней – 24,4 % ($n = 103$), микродонтия – 18,9 % ($n = 80$), гиподонтия – 8,5 % ($n = 36$), сохранение молочных зубов – 4,0 % ($n = 17$) в отличие от пациентов, не получающих ЛТ (42 % против 32 %). Частота этих факторов коррелировала с возрастом на момент начала лечения, кроме этого, отмечен статистически достоверный дозозависимый эффект. ОР радиационного воздействия для всех возрастов в суммарной очаговой дозе (СОД) до 20 Гр составляет 1,3 (95 % ДИ 1,2–1,5) против 5,6 (95 % ДИ 3,7–8,5) при дозе облучения ≥ 20 Гр. Кроме того, максимальный дозозависимый эффект облучения в СОД > 20 Гр прослеживается в возрастной группе от 6 до 10 лет, где ОР наиболее высокий и составляет 9,6 (95 % ДИ 4,1–22,4). Воздействие дозы облучения > 20 Гр способствовало более высокому риску развития стоматологической патологии: от 4-кратного до 10-кратного [45]. Краниофациальные и стоматологические нарушения имеют место почти у 90 % лиц, получающих высокие дозы ЛТ в области головы и шеи в возрасте до 10 лет. В исследовании случай–контроль, включающем 47 пациентов в долгосрочном периоде после облучения мантийной зоны в дозе 37 Гр по поводу болезни Ходжкина и 149 здоровых детей в возрасте от 7 до 12 лет, агенезия третьих моляров верхней и нижней челюстей у излеченных пациентов регистрировалась чаще. Помимо этого, отмечалась гипоплазия коронковой части и дефицит корней [40]. Дозы ЛТ (≥ 30 Гр) для выполнения миелооблативных режимов при подготовке ТГСК также способствуют высокой степени повреждения кости и деформации мягких тканей [46]. Высокие дозы ЛТ (50–70 Гр) сопровождаются риском развития остеорадионекроза челюстей. Вышеуказанный побочный эффект ЛТ обычно происходит в течение одного года после завершения лечения. Облучение приводит к необратимым повреждениям в остеоцитах с постепенной гиповаскуляризацией, изменениям в системе ремоделирования, атрофии тканей, асептическому некрозу или присоединению инфекции. Васкуляризация нижней челюсти более бедна по сравнению с верхней, плотность костной ткани выше, вследствие чего структуры нижней челюсти гораздо более

восприимчивы. Клинические проявления остеорадионекроза могут включать боль, тризм, нагноение в области очага поражения, формирование орофациального свища. Прогрессирование процесса приводит к интраоральной и/или внеротовой фистуле и патологическим переломам. Удаление зубов и коррекция стоматологических дефектов в облученных регионах уже давно признаны основными факторами риска развития остеорадионекроза [47]. Однако в педиатрической популяции это осложнение встречается редко, поскольку возникает при облучении ротовой полости или первичных опухолях близлежащих областей. Следует отметить, что радиационное воздействие на кости не уменьшается с течением времени, а скорее увеличивается – сохраняющаяся гиповаскуляризация ведет к прогрессирующему фиброзу.

Облучение головы и шеи часто приводит к повреждению слюнных желез. ЛТ изменяет состав слюны, увеличивая ее вязкость, снижая ее буферные свойства и выработку, изменяя иммунобиологические параметры и концентрацию электролитов. В результате формируется ощущение сухости во рту (ксеростомия). Вышеуказанные нарушения регистрируются как на ранней стадии, так и в процессе лучевого лечения. Продолжительность депрессии функции слюнных желез варьирует среди пациентов. Восстановление адекватной слюны может быть постепенным, в течение нескольких месяцев по окончании ЛТ. Необратимые изменения слюнных желез вызывают потерю способности секреции. Степень радиационно-индуцированных слюнных дисфункций зависит от дозы радиации, объема облученной ткани железы и характера слюнных желез. Функциональные нарушения слюнных желез приводят к затрудненной оральной функции, жжению, трещинам губ, повышенной восприимчивости к инфекции полости рта и кариесу [36, 48].

Редким осложнением ЛТ является тризм – хроническое уменьшение ротового отверстия (< 20 мм). Гипомобильность височно-нижнечелюстного сустава рассматривается в качестве основы развития этого осложнения. Механизмы, с помощью которых формируется постлучевая нижнечелюстная гипомобильность, и факторы, определяющие скорость наступления, тяжесть и степени мало изучены. Считается, что развитие этого осложнения происходит в 3 этапа: начальная или неспецифическая воспалительная фаза, фиброзно-клеточная фаза и фаза уплотнения, которая ведет к потере функции движения и расширения [49]. Применение фракционирования позволяет уменьшить токсическое воздействие на нормальные ткани, которые обладают большей способностью к восстановлению после сублетальных радиационных травм, в отличие от злокачественных клеток [49].

В литературе очень мало данных о влиянии миелооблативных режимов кондиционирования перед ТГСК на развитие корневой системы зуба при лечении ЗНО в детском возрасте. По имеющимся сообщениям, разработанные режимы кондиционирования

при ТГСК вызывают агенезию зубов от 31 до 80 % [46]. В большинстве случаев нет твердых диагностических критериев диагностики микродонтии. Рентгенологические микрооценки одонтоза после противоопухолевой терапии основаны на вертикальных измерениях и клинических решениях [28]. Соотношение корень—корона может быть использовано в качестве исходных данных и ссылки, чтобы помочь в диагностике ортодонтического лечения, планирования и прогнозирования, а также оценки развития корневого дефицита [50]. Однако более точным является определение площади поверхности корня. В исследование случай—контроль были включены 69 панорамных рентгенограмм, контрольную группу составили здоровые пациенты в эквивалентном числе. С помощью компьютерной программы определялась площадь поверхности корня, которая в основной группе оказалась значительно меньше по сравнению с контрольной группой, особенно у пациентов получающих тотальное облучение тела (ТОТ) в режиме подготовки к ТГСК. Статистически значимой разницы в различных возрастных группах не было замечено [8]. Результаты нелегко сравнивать, поскольку они зависят от изменений в методологии исследований, возраста пациентов и протоколов лечения.

Серьезными стоматологическими осложнениями ТГСК после применения миелооблативных режимов кондиционирования с применением ТОТ являются дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и нарушение вертикального роста краниофациальной области. Последние обычно описывают как значительно более низкий линейный вертикальный рост в альвеолярной высоте без каких-либо существенных различий длины в верхней и нижней челюстях [51]. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава наиболее часто встречалась у пациентов с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [50]. Распространенность дисфункции височно-нижнечелюстного сустава у реципиентов ТГСК выше по сравнению со здоровыми лицами. Пациенты, получившие ТГСК в качестве метода лечения ЗНО до 3-летнего возраста, имеют более высокий риск возникновения стоматологических нарушений и аномалий развития и роста лица [52]. Наиболее важными факторами риска оральных дисфункций являются хроническая РТПХ, облучение области головы и шеи, возраст пациента на момент трансплантации, включение в миелооблативные режимы кондиционирования бусульфана [49]. Оральные изменения затрагивают слизистую оболочку полости рта, слюнные железы, речевые и языковые мышцы, вкусовые рецепторы, десны, которые могут полностью регрессировать при разрешении хронической РТПХ [48].

Воспалительные изменения в соединительной и мышечной тканях в результате химиолучевого лечения приводят к фиброзу, задержке роста, формированию аномального прикуса и ограничению подвижности. Это осложнение имеет место у половины

пациентов с РТПХ в результате поражения слизистой ротовой полости, дисфункции слюнных желез и проявлений кожного склероза. Клиническим проявлением дисфункции височно-нижнечелюстного сустава являются болезненность и ограничения при попытке открыть рот. Последствия черепно-лицевых нарушений развития после ТГСК носят стойкий характер, приводят к эстетической и функциональной недостаточности пародонта, резорбции кости, нарушению жевательной способности, а также риску ранней потери зубов, тем самым ставя под угрозу долгосрочное поддержание здоровья полости рта. Вышеуказанные изменения наблюдаются приблизительно у 17 % пациентов с хронической РТПХ и значительно ухудшают качество их жизни [48].

Дети, получившие противоопухолевое лечение в первые годы жизни, отображают самые тяжелые зубные дефекты ввиду большей опасности нарушений развития незрелых зубов по сравнению с полностью развитыми зубами [53]. Возраст пациентов реципиентов ТГСК является более значимым фактором риска, нежели ТОТ, хотя само по себе ТОТ является дополнительным фактором стоматологической патологии. Существует положительная корреляция с высокой распространенностью стоматологических и черепно-лицевых нарушений между возрастом пациента на момент ТГСК и ЛТ. Агенезия и микродонтия зубов после ТГСК, включая третьи моляры, зарегистрированы у 100 % больных в возрасте младше 3 лет на момент ТГСК, у 78 % пациентов 3–5 лет и у 50 % в возрасте старше 5 лет. Ранний возраст на момент ТГСК предрасполагает к разрушению зубного зачатка при формировании постоянных зубов и минерализации вследствие ХТ или химиолучевой терапии. Высокая распространенность пациентов с недоразвитием зубов и большим числом отсутствующих зубов в группах раннего возраста указывает на высокий риск развития стоматологических нарушений. В возрасте 5 лет зубы уже находятся в стадии минерализации, однако минерализация третьих моляров начинается в возрасте 9–10 лет. Дети старше 5 лет на момент ТГСК имеют риск недоразвития третьих моляров в 43 % случаев, тогда как отсутствие других зубов практически не отмечается [40]. Дети младше 4 лет, получившие высокодозную ПХТ, входят в группу высокого риска по агенезии зубов. В небольшом исследовании, включающем 26 пациентов, изучался риск формирования стоматологических аномалий у детей различных возрастных групп, получающих в качестве миелооблативных режимов подготовки к ТГСК стандартную ПХТ, высокодозную ПХТ и высокодозную ПХТ в сочетании с ТОТ. В результате исследования агенезия и/или микродонтия были выявлены в 66 % случаев у пациентов до 4 лет против 18 % у пациентов более старшего возраста. Статистически значимой разницы между высокодозной ПХТ и высокодозной ПХТ в сочетании с ТОТ получено не было. Назначение высоких доз бусульфана в сравнении с высокими

ми дозами циклофосфида приводило к большему числу стоматологических аномалий. Вышеуказанные аномалии касались вторых премоляров и вторых моляров без вовлечения первых моляров и резцов [48].

Увеличение риска развития дефектов эмали и стоматологических аномалий развития у детей, получавших лечение в возрасте до 3 лет, показано в пилотном исследовании случай—контроль в итальянской популяции пациентов [54]. При изучении влияния программной терапии лимфом и солидных опухолей на небольшой группе пациентов ($n = 32$) исследователями группы CCS также описан ряд стоматологических нарушений развития: аномалии развития корней были зарегистрированы у 86,4 %, недоразвитие зубов—агенезия — у 16,2 %, микродонтия — у 13,5 %. В отличие от здоровых лиц первый и второй премоляры или вторые моляры были более поражены. Статистически значимых различий в частотных характеристиках стоматологических аномалий между пациентами, получавшими программное лечение только химиопрепаратами или комбинированное лечение (ХТ + облучение), не было получено. Среди нозологических форм ЗНО стоматологические нарушения наиболее часто регистрируются при нейробластоме. Это связано с возрастными особенностями развития этой патологии. В исследовании, проводимом St. Jude Children's Research Hospital, включающем 542 ребенка с нейробластомой за период 30 лет, оценивалась частота клинически и рентгенологически видимых стоматологических нарушений. Из 52 пациентов, отвечающих критериям исследования, включая 23 детей в возрасте до года, 71 % продемонстрировали стоматологические аномалии [44].

Важными факторами, влияющими на формирование кариесрезистентности, являются состав и структура эмали, степень ее зрелости, течение процесса созревания после воздействия повреждающих факторов. Весь период созревания эмали зубов рассматривается как период высокого риска для развития кариеса. ЛТ, по мнению ряда авторов, играет ведущую роль в формировании кариеса у пациентов, получающих программное лечение. Это было подтверждено в 64 работах, опубликованных за 18-летний период: общая распространенность кариеса зубов составила 28,1 % [52].

В арсенале у стоматологов до настоящего времени все еще недостаточно объективных прижизненных методов диагностики, позволяющих оценить функциональное состояние зуба. Доказана возможность использования спектрофотометрии в качестве метода, позволяющего получать объективную информацию по изменению оптических свойств эмали как при процессах деминерализации, так и реминерализации [55].

Для исследования степени снижения минеральной плотности преимущественно нижней челюсти используется метод эхоостеометрии. С отягощением хронического генерализованного пародонтита происходит снижение количественных в функциональном

отношении типов костной ткани компактной и губчатой, что указывает на развитие остеопоротических явлений в кости нижней челюсти при усугублении воспалительного процесса в тканях пародонтального комплекса. Для устранения аномалий применяются различные механические приспособления (ортодонтические аппараты), с помощью которых удается изменить в желаемом направлении взаимоотношение зубных рядов, их форму, положение отдельных зубов или групп. Используются аппаратно-хирургические методы, протетические методы (пришлифовывание и протезирование). Наиболее предпочтительным методом выбора лечения зубочелюстных аномалий у детей и подростков является комбинированный метод, т. е. сочетание аппаратного, функционального, хирургического и других методов лечения [27].

Клеточные технологии, основой развития которых служат стволовые клетки, являются перспективной отраслью современной медицины. В хирургической стоматологии стволовые клетки используются при восстановлении дефектов нижней челюсти, тканевых структур зуба, устранении повреждений после удаления опухолей челюсти. Ключевым моментом является модификация микроокружения клеток, в результате чего происходит активация эндогенных стволовых клеток и запускаются спящие механизмы спонтанной репарации. В испытаниях на мышах с помощью стволовых клеток можно вырастить ткани, составляющие основу зуба, однако полноценных живых компонентов человеческих зубов в настоящее время не получено [10].

Заключение

С увеличением продолжительности жизни детей, излеченных от ЗНО, последствия противоопухолевого лечения становятся все более известными. Облучение и ХТ вызывают нежелательные побочные эффекты и в случае травмы тканей с низким потенциалом восстановления, к которым относятся зубы, приводят к необратимому повреждению. В результате программной ХТ или ТГСК формируются следующие стоматологические нарушения: повышенный риск для развития полостей, сокращение или утончение корней зубов, отсутствие зубов или корней, проблемы формирования зубной эмали по типу белых пятен и/или нарушения цвета эмали. Облучение полости рта и слюнных желез приводит к микродонтии, ранней потере зубов, задержке выпадения молочных зубов и прорезывания постоянных, проблемам развития зубов, сухости, изменению вкуса, ограничению способности полностью открыть рот. В более редких случаях ЛТ вызывает дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, аномальный рост костей, периодонтиты, остеорадионекрозы после стоматологической хирургии или удаления зубов. Возраст больных является значимым фактором риска. Пациенты раннего возраста имеют более выраженные повреждения всего спектра стоматологических нарушений. Ввиду

медленного развития зубов у пациентов, которые получили противоопухолевое лечение в детском возрасте, проблемы возникают по истечении длительного периода времени, поэтому забота о зубах и деснах при лечении онкологических заболеваний в детском возрасте является важным аспектом терапии. Однако эффекты влияния высоких доз противоопухолевой ХТ, общего облучения тела в отношении недоразвития зубов изучены недостаточно. Пороки

развития зубов являются постоянными, что делает их хорошими органами-мишенями для изучения неблагоприятного воздействия повреждающих факторов. Необходима разработка единой методики объективной оценки развития стоматологических нарушений и мер по снижению неблагоприятного воздействия противоопухолевой терапии, что приведет к снижению заболеваемости и смертности при долгосрочном наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Phillips S.M., Padgett L.S., Leisenring W.M., Stratton K.K., Bishop K., Krull K.R., Alfano C.M., Gibson T.M., de Moor J.S., Hartigan D.B., Armstrong G., Robison L.L., Rowland J.H., Oeffinger K.C., Mariotto A.B. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(4):653–63. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1418.
- Pui C.-H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371(9617):1030–43. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60457-2.
- Злодеева Е.А., Резник Н.В., Вялкова А.А., Сидоренко Л.В. Состояние здоровья пациентов, получивших противоопухолевое лечение в детском возрасте, и проблемы реабилитации на региональном уровне. *Педиатрический вестник Южного Урала* 2018;(1):22–9. [Zlodееva E.A., Reznik N.V., Vyalkova A.A., Sidorenko L.V. The health status of patients who received antitumor treatment in childhood, and the problems of rehabilitation at the regional level. *Pediatricheskiiy vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Urals* 2018;(1):22–9. (In Russ.)].
- Applebaum M.A., Cohn S.L. Surveillance of Childhood Cancer Survivors: A Lifelong Affair. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3531–2. doi: 10.1200/JCO.2015.62.7703.
- Обухов Ю.А., Карелин А.Ф. Контроль здоровья ротовой полости детей и подростков, перенесших лечение злокачественных новообразований. *Педиатрический вестник Южного Урала* 2018;(2):63–72. [Obukhov Yu.A., Karelin A.F. Monitoring the oral health of children and adolescents who have undergone treatment for malignant neoplasms. *Pediatricheskiiy vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Urals* 2018;(2):63–72. (In Russ.)].
- Mladosičevićová B., Jurkovič R., Izakovičová H.L. Dental abnormalities after treatment for childhood cancer. *Klin Onkol* 2015;28(1):20–3. doi: 10.14735/amko201520.
- Yeazel M.W., Gurney J.G., Oeffinger K.C., Mitby P.A., Mertens A.C., Hudson M.M., Robison L.L. An examination of the dental utilization practices of adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Public Health Dent Winter* 2004;64(1):50–4. doi: 10.1111/j.1752-7325.2004.tb02726.x.
- Landier W., Armenian S., Bhatia S. Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am* 2015;62(1):275–300. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.017.
- Sonoyama W., Liu Y., Fang D., Yamaza T., Seo B.M., Zhang C., Liu H., Gronthos S., Wang C.Y., Wang S., Shi S. Mesenchymal stem cell-mediated functional tooth regeneration in swine. *PLoS One* 2006;1(1):e79. doi: 10.1371/journal.pone.0000079.
- Witkowska-Zimny M. Dental Tissue as a Source of Stem Cells: Perspectives for Teeth Regeneration. *J Bioengineer Biomedical Sci* 2011;S2. doi: 10.4172/2155-9538.S2-006.
- Abe S., Yamaguchi S., Watanabe A., Hamada K., Amagasa T. Hard tissue regeneration capacity of apical pulp derived cells (APDCs) from human tooth with immature apex. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;371(1):90–3. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.04.016.
- Carter K., Worthington S. Morphologic and Demographic Predictors of Third Molar Agenesis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res* 2015;94(7):886–94. doi: 10.1177/0022034515581644.
- Nieminen P. Genetic basis of tooth agenesis. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2009;312B(4):320–42. doi: 10.1002/jez.b.21277.
- Neto O.L.C., Reis M.F., de Sabóia T.M., Tannure P.N., Antunes L.S., Antonio A.G. Clinical and Genetic Analysis of a Nonsyndromic Oligodontia in a Child. *Case Rep Dent* 2014;2014:137621. doi: 10.1155/2014/137621.
- Pekka L.G., Antonini H., Luder H.U. Discoloration of teeth from tetracyclines – even today? *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2011;121(5):414–31. PMID: 21656385.
- Mitsiadis T.A., Luder H.U. Genetic basis for tooth malformations: from mice to men and back again. *Clin Genet* 2011;80(4):319–29. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01762.x.
- Lei K.E., Wang L., Ma B., Shi P., Li L., Che T., He X. Effect of an EDA-A1 gene mutant on the proliferation and cell cycle distribution of cultured human umbilical vein endothelial cells. *Exp Ther Med* 2016;11(2):535–9. doi: 10.3892/etm.2015.2952.
- Jumlongras D., Bei M., Stimson J.M., Wang W.F., DePalma S.R., Seidman C.E., Felbor U., Maas R., Seidman J.G., Olsen B.R. A nonsense mutation in MSX1 causes Witkop syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;69(1):67–74. doi: 10.1086/321271.
- Bei M., Stowell S., Maas R. Msx2 Control Ameloblast Terminal Differentiation *Dev Dyn* 2004;231(4):758–65. doi: 10.1002/dvdy.20182.
- Onnida W., Piranit N. Preaxial polydactyly associated with a MSX1 mutation and report of two novel mutations. *Am J Med Genet A* 2016;170A(1):254–9. doi: 10.1002/ajmg.a.37417.
- Jumlongras D., Lin J.Y., Chapra A., Seidman C.E., Seidman J.G., Maas R.L., Olsen B.R. A novel missense mutation in the paired domain of PAX9 causes non-syndromic oligodontia. *Hum Genet* 2004;114(3):242–9. doi: 10.1007/s00439-003-1066-6.
- Wang B., Li H., Liu Y., Lin X., Lin Y., Wang Y., Hu X., Zhang Y. Expression patterns of WNT/β-CATENIN signaling molecules during human tooth development. *J Mol Histol* 2014;45(5):487–96. doi: 10.1007/s10735-014-9572-5.
- van den Boogaard M.J., Créton M., Bronkhorst Y., van der Hout A., Hennekam E., Lindhout D., Cune M., Ploos van Amstel H.K. Mutations in *WNT10A* are present in more than half of isolated hypodontia cases. *J Med Genet* 2012;49(5):327–31. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-100750.
- He H., Han D., Feng H., Qu H., Song S., Bai B., Zhang Z. Involvement of and interaction between *WNT10A* and *EDA* mutations in tooth agenesis cases in the Chinese population. *PLoS One* 2013;8(11):e80393. doi: 10.1371/journal.pone.0080393.
- Jumlongras D., Lachke S.A., O'Connell D.J., Aboukhalil A., Li X., Choe S.E., Ho J.W.K., Turbe-Doan A., Robertson E.A., Olsen B.R., Bulyk M.L., Amendt B.A., Maas R.L. An evolutionarily conserved enhancer regulates *Bmp4* expression in developing incisor and limb bud. *PLoSOne* 2012;7(6):e38568. doi: 10.1371/journal.pone.0038568.
- Maciel J.C., de Castro C.G. Jr, Brunetto A.L., Di Leone L.P., da Silveira H.E. Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):361–5. doi: 10.1002/pbc.22108.

27. Burden D., Mullally B., Sandler J. Orthodontic treatment of patients with medical disorders. *Eur J Orthod* 2001;23(4):363–72. doi: 10.1093/ejo/23.4.363.
28. Kaste S.C., Goodman P., Leisenring W., Stovall M., Hayashi R.J., Yeazel M., Beiraghi S., Hudson M.M., Sklar C.A., Robison L.L., Baker K.S. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009;115(24):5817–27. doi: 10.1002/cncr.24670.
29. Garming Legert K., Remberger M., Ringdén O., Heimdahl A., Dahllöf G. Salivary secretion in children after fractionated or single-dose TBI. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(3):404–10. doi: 10.1038/bmt.2011.96.
30. Holtta P., Alaluusua S., Saarinen-Pihkala U.M., Peltola J., Hovi L. Agenesis and Microdontia of Permanent Teeth as Late Adverse Effects after Stem Cell Transplantation in Young Children *Cancer* 2005;103(1):181–90. doi: 10.1002/cncr.20762.
31. Näsman M., Hammarstrom L. Influence of the antineoplastic agent cyclophosphamide on dental development in rat molars. *Acta Odontol Scand* 1996;54(5):287–94. doi: 10.3109/00016359609003540.
32. Lyaruu D.M., van Duin M.A., Bervoets T.J., Woltgens J.H., Bronckers A.L. Effects of actinomycin D on developing hamster molar tooth germs in vitro. *Eur J Oral Sci* 1997;105(1):52–8. doi:10.1111/j.1600-0722.1997.tb00180.x.
33. Koppang H.S. Histomorphologic investigations on the effect of cyclophosphamide on dentinogenesis of the rat incisor. *Scand J Dent Res* 1973;81(5):383–96. doi: 10.1111/j.1600-0722.1973.tb00341.x.
34. Kawakami T., Nakamura Y., Karibe H. Cyclophosphamide inhibits root development of molar teeth in growing mice. *Odontology* 2015;103(2):143–51. doi:10.1007/s10266-014-0158-1.
35. Anton E. Ultrastructural study of the effect of cyclophosphamide on the growth area of incisor teeth of DBA/2 and C57BL/6 mice. *Int J Exp Pathol* 1996;77(2):83–8. doi: 10.1046/j.1365-2613.1996.00967.x.
36. Hsieh S.G., Hibbert S., Shaw P., Ahern V., Arora M. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. *Cancer* 2011;117(10):2219–27. doi: 10.1002/cncr.25704.
37. Stene T. Effect of vincristine on odontoblasts in rat incisor. *Scand J Dent Res* 1978;86(5):346–56. doi: 10.1111/j.1600-0722.1978.tb00637.x.
38. Lyaruu D.M., van Duin M.A., Bervoets T.J., Woltgens J.H., Bronckers A.L. Effects of vincristine on the developing hamster tooth germ in vitro. *Connect Tissue Res* 1995;32(1–4):281–9. doi: 10.3109/03008209509013735.
39. Karim A.C., Woltgens J.H., Bervoets T.J., Lyaruu D.M., Bronckers A.L. Effect of Adriamycin on hamster molar tooth development in vitro: 1. Morphological changes. *Anat Rec* 1989;225(4):318–28. doi: 10.1002/ar.1092250408.
40. McGinnis J.P. Jr, Hopkins K.P., Thompson E.I., Hustu H.O. Mandibular third molar development after mantle radiation in long-term survivors of childhood Hodgkin's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63(5):630–3. doi: 10.1016/0030-4220(87)90242-8.
41. Abe S., Hamada K., Yamaguchi S., Amagasa T., Miura M. Characterization of the radioresponse of human apical papilla-derived cells. *Stem Cell Res Ther* 2011;2(1):2. doi: 10.1186/scrt.43.
42. Dahllöf G., Jonsson A., Ulmner M., Huggare J. Orthodontic treatment in long-term survivors after pediatric bone marrow transplantation *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001;120(5):459–65. doi: 10.1067/mod.2001.118102.
43. Runge M.E., Edwards D.L. Orthodontic treatment for an adolescent with a history of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Dent* 2000;22(6):494–8. PMID: 11132510.
44. Holtta P., Alaluusua S., Saarinen-Pihkala U.M., Wolf J., Nyström M., Hovi L. Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation with or without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(2):121–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1703330.
45. Vesterbacka M., Ringdén O., Remberger M., Huggare J., Dahllöf G. Disturbances in dental development and craniofacial growth in children treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Orthod Craniofac Res* 2012;15(1):21–9. doi: 10.1111/j.1601-6343.2011.01533.x.
46. Dahllöf G., Forsberg C.M., Borgström B. Changes in craniofacial development induced by growth hormone therapy in children treated with bone marrow transplantation. *Acta Paediatr* 1994;83(11):1165–9. doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb18274.x.
47. de Souza Tolentino E., Centurion B.S., Ferreira L.H.C., de Souza A.P., Damante J.H., Rubira-Bullen I.R.F. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients *J Appl Oral Sci* 2011;19(5):448–54. doi: 10.1590/S1678-77572011000500003.
48. Majhail N.S., Rizzo J.D., Lee S.J., Aljurf M., Atsuta Y., Bonfim C., Burns L.J., Chaudhri N., Davies S., Okamoto S., Seber A., Socie G., Szer J., Van Lint M.T., Wingard J.R., Tichelli A. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(3):337–41. doi: 10.1038/bmt.2012.5.
49. Giebel S., Marks D.I., Boissel N., Baron F., Chiaretti S., Ciceri F., Cornelissen J.J., Doubek M., Esteve J., Fielding A., Foa R., Gorin N.-C., Gökbüget N., Hallböök H., Hoelzer D., Parovichnikova E., Ribera J.-M., Savani B., Rijneveld A.W., Schmid C., Wartiovaara-Kautto U., Mohty M., Nagler A., Hervé D. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2019;54(6):798–809. doi: 10.1038/s41409-018-0373-4.
50. Duggal M.S. Root surface areas in long-term survivors of childhood cancer. *Oral Oncol* 2003;39(2):178–83. doi: 10.1016/s1368-8375(02)00089-1.
51. Najafi S.H., Tohidastakrad Z., Momenbeitollahi J. The Long-Term Effects of Chemo Radiotherapy on Oral Health and Dental Development in Childhood Cancer. *J Dent (Tehran)* 2011;8(1):39–43. PMID: 21998806.
52. Nishimura S., Inada H., Sawa Y. Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2013;22(3):353–60. doi: 10.1111/ecc.12038.
53. Hutton A., Bradwell M., English M., Chapple I. The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma. *Int J Paediatr Dent* 2010;20(1):15–23. doi: 10.1111/j.1365-263X.2009.00999.x.
54. Bagattoni S., D'Alessandro G., Prete A., Piana G., Pession A. Oral health and dental late adverse effects in children in remission from malignant disease. A pilot case-control study in Italian children *Eur J Paediatr Dent* 2014;15(1):45–50. *Eur J Paediatr Dent* 2014;15(1):45–50. PMID: 24745592.
55. Павлюковская Е.Г. Применение прибора спектрофотометр в стоматологической практике. Студенты и молодые ученые Белорусского государственного медицинского университета – медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь: сб. науч. тр. студентов и молодых ученых. Под ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной. Минск: БГМУ, 2016. С. 317–320. [Pavlyukovskaya E.G. Application of the device spectrophotometer in dental practice. Students and young scientists of the Belarusian State Medical University – medical science and health care of the Republic of Belarus: collection of scientific papers students and young scientists. Edited by A.V. Sikorsky, O.K. Doronina. Minsk: BGMU, 2016. Pp. 317–320. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 08.04.2021. Принята в печать: 13.09.2021.

Article was received by the editorial staff: 08.04.2021. Accepted for publication: 13.09.2021.