

На правах рукописи

ДУХОВСКАЯ НАТАЛЬЯ ЕВГЕНЬЕВНА

**СТОМАТОГЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НА ФОНЕ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СОПУТСТВУЮЩИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

14.01.14 – стоматология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва, 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России)

Научные консультанты:

Академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Янушевич Олег Олегович

доктор медицинских наук, профессор

Вавилова Татьяна Павловна

Официальные оппоненты:

Брагин Александр Витальевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра ортопедической и хирургической стоматологии с курсом ЛОР-болезней, заведующий кафедрой

Гажва Светлана Иосифовна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра стоматологии факультета дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой.

Николаев Александр Иванович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии, заведующий кафедрой .

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна », адрес: 123182, г. Москва, Живописная ул, 46

Защита диссертации состоится «16» декабря 2020 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.07, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России по адресу: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская д. 4, лекционный зал им. Н.А. Семашко.

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вутетича, д.10а) и на сайте <http://disov.msmsu.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Дашкова Ольга Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования: Довольно длительное время существовало убеждение, что развитие стоматологических патологий носит местный характер. В настоящее время появились доказательства, согласно которым существует очевидная взаимосвязь между здоровьем полости рта и общим состоянием организма (Горбачева И.А., Шестакова Л.А., 2008; Михальченко Д.В. с соавт., 2013; Гажва С.И., Иголкина Н.А., 2013; Наумова В.Н. с соавт., 2016; Mustapha I.Z. et al., 2013). С одной стороны, ротовая полость является депо для патогенных микроорганизмов, являющихся потенциальными источниками хронической одонтогенной инфекции (Васильев А.В. с соавт., 2019; Madianos P.N. et al., 2013; Янушевич О.О., Дмитриева Л.А., 2018); с другой стороны, множество болезней неинфекционного характера характеризуется проявлениями симптомов в ротовой полости (Соловьева А.М., 2012; Маслак Е.Е., Наумова В.Н., 2015; Reyes L. et al., 2013).

Среди врачей-стоматологов нарастает беспокойство относительно сопутствующих заболеваний у пациентов, обращающихся за стоматологической помощью, так как эта цифра достигает 60-80% (Кузнецов С.В., 2009; Прокопьев С.В. с соавт., 2017). Исследователями было выявлено, что сопутствующие заболевания сочетаются со структурными изменениями в тканях зубов, пародонта, слизистой оболочки рта и слюнных желез (Янушевич О.О. с соавт., 2013; Янушевич О.О., Сырбу О.Н., 2013; Курманалина М.А., Ураз Р.М., 2015; Митронин А.В. с соавт., 2016; Романенко И.Г. с соавт., 2017; Кильмухаметова Ю.Х. с соавт., 2017; Орлова Е.С., 2017; Вавилова Т.П. с соавт., 2017). Однако, не было принято во внимание, что у этих пациентов клинические проявления в полости рта может вызывать фармакологическое лечение (Yuan A., Woo S.-B., 2015), и для идентификации симптомов поражения тканей ротовой полости необходимо учитывать риски развития реакции на принимаемые лекарственные препараты (Neville B.W., Damm D.D., 2016). В этом

контексте этиологическим фактором являются как сами лекарственные вещества, так и их метаболиты, различные наполнители и консерванты (Shinkai K., et al., 2015). Выступая в качестве гаптен, они связываются с белками, вызывая тем самым аутоиммунные реакции со стороны тканей ротовой полости (Shear N.H., Knowles S.R., 2012).

В настоящем исследовании важно определить, что именно вызывает изменения со стороны тканей полости рта - сопутствующие заболевания или прием лекарственных веществ различных фармакологических групп. С этой целью в смешанной слюне пациентов, страдающих сопутствующими заболеваниями, будет необходимо изучить и установить концентрацию часто применяемых лекарственных средств, что, возможно, и будет являться причиной поражения тканей полости рта.

Знание действия системных лекарственных средств на ткани полости рта открывает возможность для целесообразного и дифференцированного выбора их использования, а также позволяет предложить различные методы диагностики, профилактики и коррекции негативного воздействия лекарственных препаратов на ткани ротовой полости. Поэтому изучение вопроса взаимосвязи распространенности и тяжести течения патологий зубочелюстной системы на фоне сопутствующих заболеваний и приема лекарственных препаратов является актуальным.

Степень разработанности темы

Ранее проведенными исследованиями были опубликованы наблюдения, показывающие встречаемость сопутствующих заболеваний на стоматологическом приеме (Пешкова Э.К., 2016; Копытов А.А. с соавт., 2018; Philip N., et al., 2018; Wasfi R., et al., 2018 и др.). Были попытки установить научность подхода к применению терминов «коморбидность» и/или «полиморбидность» к этой категории пациентов для использования их в клинической практике (Ефремова Е.В., Шутов А.М., 2014; Губанова Г.В. с соавт., 2015). Рядом авторов было показано, что наличие стоматологической патологии при сопутствующем заболевании и есть явление коморбидности

(Булкина Н.В. с соавт., 2012; Леонтьева Е.Ю. с соавт., 2017). Хотя эта проблема может рассматриваться шире, так как заболевания ротовой полости считаются следствием органной патологии или наоборот (Янушевич О.О. с соавт., 2013). Не умаляет важности проблемы тот факт, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями имеется полипрагмазия, вызываемая применением значительного количества системных лекарственных препаратов (Аракелян М.Г. с соавт., 2016; Ожегина А.Л., 2019). Помимо этого, несмотря на высокую встречаемость сопутствующих заболеваний, имеется низкая приверженность обследованных пациентов к лечению, что сводит всю работу врача-стоматолога к развитию осложнений неясной этиологии (Наумова В.Н. с соавт., 2016). При повышении уровня комплаентности добросовестность пациентов к лечению меняется как при приеме лекарственных препаратов, так и назначениях врача (Михальченко Д.В. с соавт., 2013). Все эти факторы вызывают очень много вопросов у профессиональной аудитории, связанных с повреждением тканевых структур ротовой полости на фоне сопутствующих заболеваний и методов его фармакологического лечения.

Несмотря на приведенные данные о неблагоприятном воздействии лекарственных препаратов на ткани ротовой полости, механизм этого действия не установлен. Неясно, это связано с их поступлением со слюнными железами, через кровь и с последующим выходом через десневую борозду или сосуды слизистой оболочки. Поэтому, до сих пор мы имеем ограниченные доказательства для выявления причинно-следственной связи между сопутствующими заболеваниями, их фармакологической коррекции и патологиями тканей ротовой полости, что и определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики, профилактики и коррекции стоматологических проявлений у пациентов с сопутствующими заболеваниями на фоне фармакологической терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности проявлений стоматологических заболеваний по показателям слюны у пациентов с патологиями желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, сахарного диабета тип 2, психотических расстройств.

2. Оценить влияние ятрогенных факторов на мягкие и твердые ткани рта пациентов с различными видами сопутствующих заболеваний по клиническим данным и активности ферментов окислительно-восстановительного цикла, гидролаз, трансаминаз, уровню цитокинов, ионов, D-димера в смешанной слюне.

3. Провести многосторонний анализ взаимосвязи между степенью отягощения стоматологического статуса и проводимым фармакологическим лечением, а также показателями плазмы крови и смешанной слюны.

4. Установить у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта взаимосвязь кислотно-щелочного баланса, объема слюны и конструкционных материалов зубных протезов с микробной колонизацией.

5. Исследовать возможность определения концентрации лекарственных средств или их метаболитов в смешанной слюне пациентов с сопутствующими заболеваниями методом хромато-масс-спектрометрии.

6. Разработать способ применения препарата на основе олигонуклеотидов специфичных к интерлейкину -6 для профилактики и коррекции стоматогенных проявлений в полости рта.

7. Разработать и апробировать объективные методы диагностики сопутствующих заболеваний и повреждений тканей рта с использованием теста «Показатель здоровья полости рта», данных осмотра видеогастроскопом и показателей смешанной слюны.

8. Создать алгоритм диагностики, профилактики и коррекции лекарственно-индуцированных проявлений в полости рта с учётом полученных данных о метаболических процессах, происходящих в тканях и органах рта на фоне приёма лекарственных препаратов.

9. Разработать рекомендации по использованию полученных данных для предупреждения возникновения и развития стоматологических заболеваний и их осложнений.

Научная новизна исследования

Впервые была проведена сравнительная характеристика стоматогенных проявлений у пациентов с одной или несколькими сопутствующими заболеваниями, включая поражение желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, сахарного диабета тип 2 и психотические расстройства.

Впервые были сопоставлены результаты биохимического анализа плазмы крови с клиническими проявлениями в ротовой полости и показателями смешанной слюны.

Впервые была проведена визуализация рельефной структуры эмали зуба, подлежащего дентина зуба, регистрация дефектов эмали при помощи видеогастроскопа с увеличением в 136 раз. Установлено, что разрешающая возможность оптической системы эндоскопа играет важную роль в диагностике начальной стадии разрушения эмали и дентина зуба, слизистой оболочки рта, больших и малых слюнных желез.

Впервые было доказано влияние функции слюнных желез и изменение кислотно-щелочного баланса на видовой и количественный состав микрофлоры в ротовой полости у пациентов с заболеванием желудочно-кишечного тракта.

Впервые были получены результаты о влиянии лекарственных препаратов различных фармакологических групп на слюновыделение, состояние тканей полости рта и показатели смешанной слюны.

Впервые у пациентов с сопутствующими заболеваниями в смешанной слюне была определена активность холинэстеразы, количество D-димера и ФНО- α .

Изменения концентрации D-димера в смешанной слюне были впервые применены для дифференциальной диагностики различных нозологических

форм заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Установлено, что одновременное повышение в смешанной слюне количества фактора некроза опухоли- α и D-димера свидетельствует о развитии воспалительной реакции в ротовой полости на фоне сопутствующих заболеваний.

Впервые показаны изменения активности холинэстеразы в слюне пациентов в зависимости от заболевания желудочно-кишечного тракта, психотических расстройств, бронхолегочной системы, сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета тип 2, что влияет на количество отделяемой слюны.

Впервые показана зависимость видовой контаминации микробных колоний в ротовой полости с кислотно-щелочным балансом и количеством отделяемой слюны у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, что может служить косвенным подтверждением активации тех или иных видов патогенов в ротовой полости.

Впервые результатами корреляционного анализа было доказано, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями ряд биохимических показателей плазмы крови достоверно совпадает с некоторыми клиническими параметрами и биохимическими показателями смешанной слюны.

Впервые методом рентгенофлюоресцентного анализа был изучен элементный состав смешанной слюны, и проведен его сравнительный анализ в зависимости от сопутствующих заболеваний у пациентов.

Впервые методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии у пациентов с сопутствующими заболеваниями в смешанной слюне была определена концентрация лекарственных препаратов – аторвастатина, биспролола, метформина и феназепамы, используемых для лечения артериальной гипертензии, сахарного диабета тип 2, психотических расстройств. Впервые было установлено, что те лекарственные препараты, которые слабо связываются с белками плазмы крови, легко проникают через

биологические барьеры и выводятся из организма почками, хорошо определяются в смешанной слюне.

В исследовании автором впервые применен интегральный тест для оценки здоровья полости рта и выявлено, что на результаты теста влияет изменение показателей смешанной слюны, которые выступают в качестве достоверных критериев ранней диагностики патологических проявлений в твердых и мягких тканях ротовой полости.

Впервые для профилактики воспалительных заболеваний ротовой полости были применены в качестве ополаскивателя наночастицы, содержащие олигонуклеотиды, специфичные к интерлейкину -6.

Теоретическая и практическая значимость

В основе методологии изучения проблемы влияния сопутствующих заболеваний и их фармакологического лечения на развитие патологии в тканях ротовой полости лежит уточнение этиопатогенеза отдельных нозологий стоматологического профиля с обсуждением характерных для них клинических проявлений, связанных с общим заболеванием. Был создан кластерный подход с объединением нескольких параметров, определяющих риск развития стоматологических патологий на фоне сопутствующих заболеваний. Это позволило разработать и внедрить в практическое здравоохранение интегративную тест-систему «Показатель здоровья полости рта», которая позволяет достоверно оценить стоматологический статус пациентов.

Были получены значимые теоретические результаты в области стоматологии, которые вошли в основу учебной образовательной программы ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России по специальности 31.05.03 «Стоматология», что позволило в соавторстве с коллегами издать учебник «Пропедевтика стоматологических заболеваний» с отдельными главами, посвященным изменениям в полости рта при развитии системной патологии.

Биохимические показатели смешанной слюны, наряду с клиническими параметрами, обобщены с целью их использования для дифференциальной диагностики не только стоматологических заболеваний, но и общесистемных патологий. В практическое здравоохранение внедрен инновационный метод дифференциальной диагностики различных нозологических форм заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта по уровню D-димера в слюне (Патент RU № 2672600 от 16.11.2018). Практическое применение также получили способ диагностики дефектов эмали и дентина зуба при помощи видеогастроскопа с увеличением в 136 раз (Патент RU № 2694007 от 08.07.2019) и способ определения концентрации препарата метформин в слюне (Патент RU № 2705063 от 07.11.2019).

Методология и методы исследования

Работа выполнена с использованием основных методов доказательной медицины, включающих клинические, инструментальные, микробиологические и биохимические методы исследования. Биологическими объектами для клинического и лабораторного исследования являлись ткани полости рта, смешанная слюна и плазма крови пациентов, обследование и получение которых отвечало всем требованиям этического комитета. Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0, методов корреляционного и дисперсионного анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Полиморбидный статус обусловлен общностью патологических проявлений в полости рта в виде поражений твердых тканей зубов, пародонта, слизистой оболочки, языка, слюнных желез на фоне сопутствующих заболеваний и их фармакологической терапии.
2. Определены достоверные критерии дифференциальной диагностики стоматологических заболеваний у пациентов на фоне сопутствующих заболеваний по показателям плазмы крови и смешанной слюны.

3. Совокупностью факторов, которые влияют на количественный и качественный состав видового микробиоценоза в полости рта являются сопутствующие заболевания пациента, наличие конструкционных материалов зубных протезов в ротовой полости, изменения рН и скорости секреции слюны, прием лекарственных препаратов.

4. Применение лекарственных препаратов для коррекции сопутствующего заболевания вызывает значимые изменения в структуре твердых тканей зубов в виде некариозных и кариозных поражений и влияет на функцию слюнных желез.

5. Установлен перечень лекарственных препаратов, которые не связываются с белками плазмы крови, легко проникают через биологические барьеры и выводятся из организма почками, хорошо определяются в смешанной слюне.

6. Показана однонаправленность действия наночастиц, содержащих олигонуклеотиды, специфичные к ИЛ-6, что позволяет расширить показания для их применения в стоматологии с целью профилактики возникновения и лечения развития воспалительных процессов в тканях и органах рта.

Внедрение результатов исследования

Практические рекомендации выполненной работы внедрены в клиническую практику следующих лечебных учреждений: ГБУЗ МО «Центральная клиническая психиатрическая больница», отделения терапевтического профиля КДЦ стоматологии, КЦЧЛПХ и стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Фундаментальные теоретические положения внедрены и используются в учебном процессе кафедр пародонтологии, пропедевтики стоматологических заболеваний, биологической химии стоматологического факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России при обучении студентов, ординаторов, аспирантов. Полученные результаты представлены в научных журналах, учебнике, лекциях, ситуационных обучающих кейсах.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством проведенных клинических исследований у 554 пациентов с сопутствующими заболеваниями, плазмы крови и смешанной слюны у 661 обследованных с использованием современных методов исследования: спектрофотометрии, жидкостной хромато-масс-спектрометрии, электрофореза, иммуноферментного анализа, рентгенофлюороресцентного анализа, микробиологического анализа, инструментального обследования и статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Научно-практической конференции молодых ученых МГМСУ им. А. И. Евдокимова «Современные технологии в стоматологии», посвященная 95-летию со дня рождения профессора М.И. Грошикова (09 декабря 2016 г., Москва, Россия); Конференции с международным участием «Научно- методические проблемы нормальной физиологии и медицинской физики», посвященной 80- летию кафедр нормальной физиологии и медицинской физики МГМСУ им. А.И. Евдокимова. На IV симпозиуме (Современные проблемы стоматологии) (02 февраля 2017 г., Москва, Россия); X Юбилейной Российской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в 21 веке/2018» (30-31 марта 2017 г., Казань, Россия); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской биохимии и лабораторной диагностики» (19 сентября 2017 г., Ижевск, Россия); Научно-практической конференции молодых ученых МГМСУ им. А. И. Евдокимова «Современные технологии в стоматологии» (28 марта 2018 г., Москва, Россия); Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Истоки и перспективы отечественной сиалологии. В поле зрения Средний Урал» (01 июня 2018 г., Екатеринбург, Россия); Международной научной конференции, посвященная 110 –летию со дня рождения профессора В.Ю. Курляндского (05 декабря 2018 г., Москва, Россия); Научно-практической конференции

челюстно-лицевых хирургов и стоматологов «Актуальные вопросы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» (22 марта 2019 г., Москва, Россия); Научно-практической конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова «Современные технологии в стоматологии» (28 марта 2019 г., Москва, Россия); Всероссийской конференции «Биохимия в медицинской практике», посвященной 75-летию кафедры биологической химии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (10 апреля 2019 г., Москва, Россия); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская биохимия - от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы» (24-26 октября 2019 г., Тюмень, Россия); XIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в 21 веке» (20-21 марта 2020 г., Казань, Россия); совместном заседании кафедр пародонтологии, пропедевтики стоматологических заболеваний, хирургической стоматологии, терапевтической стоматологии, ортопедической стоматологии, кариесологии и эндодонтии, хирургии полости рта, биологической химии стоматологического факультета; фармакологии, физического воспитания и здоровья лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Публикации результатов исследования

По материалам исследования опубликовано 37 печатных работ, в их числе из которых 19 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ; 4 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Scopus, Web of Science), 11 статей в сборниках научных трудов всероссийских и международных конференций, 3 патента РФ на изобретения.

Личный вклад автора в исследование

Автор лично обследовала состояние тканей полости рта у 554 пациентов с сопутствующими заболеваниями и проанализировала стационарные и амбулаторные истории болезни пациентов. Совместно с врачами соответствующего профиля проводила амбулаторное обследование

140 пациентов с патологией ЖКТ и участвовала в осмотре слизистых оболочек органов желудочно-кишечного тракта и тканей полости рта при помощи видеогастроскопа, проводила забор материала для микробиологического исследования; у находящихся на стационарном лечении 193 пациентов с психотическими расстройствами, 118 пациентов с сердечно-сосудистой, 51 пациент с бронхолегочной и 52 пациента с эндокринными патологиями.

Автор лично провела обследование, анкетирование, сбор смешанной слюны у 661 обследованных, и определила в образцах слюны 3581 показатель. Предложила новую методику определения количества фармакологических лекарственных препаратов в смешанной слюне. Разработала и предложила к практическому применению способ применения раствора олигонуклеотидов, специфичных к интерлейкину-6. После выполнения статистической обработки материала диссертант провела обсуждение результатов в научных статьях и оформила в виде диссертационной работы.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа содержит «Введение», главы «Обзор литературы», «Методология и методы исследования», 4 главы «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов исследований» и «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений» и «Список литературы». Обзор литературы включает 458 источников, в том числе 221 отечественных и 237 иностранных авторов. Диссертация изложена на 318 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 109 таблицами, 73 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования. В период с 2015 по 2019 гг. в лечебно-учебных учреждениях г. Москвы было обследовано 554 пациента с сопутствующими заболеваниями: 140 пациентов с патологиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); 193 пациента с психотическими расстройствами

(ПР); 118 пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС); 51 пациент с патологией бронхолегочной системы (БЛС); 52 пациента с сахарным диабетом тип 2 (СД тип 2) (табл. 1). Пациенты были распределены на две подгруппы по количеству сопутствующих заболеваний: 1 заболевание и от 2-х и более заболеваний (полиморбидные пациенты).

Критерии включения: мужчины и женщины с соматической патологией, находящиеся на амбулаторном и стационарном лечении и принимающие лекарственные препараты различных фармакологических групп; мужчины и женщины, в течение 3-х лет не принимающие какие-либо лекарственные препараты и не имеющих заболеваний в полости рта.

Критерии не включения: мужчины и женщины, страдающие онкологическими заболеваниями, заболеваниями внутренних органов в остром периоде, заболеваниями крови, злоупотребляющие алкоголем или наркотиками в анамнезе; женщины, беременные и кормящие грудью.

Критерии исключения: невозможность проведения обследования, отказ пациента от обследования; выявленные в процессе проведения исследования противопоказания к каким-либо видам обследования, при отсутствии таковых на этапе предварительного отбора; отказ пациентов от дальнейшего участия в исследовании из-за возникших нежелательных явлений.

Клиническое стоматологическое обследование всех пациентов проводилось с применением основных и дополнительных методов исследования, выкопировкой из амбулаторных и стационарных карт данных пациентов, включая анамнез, общий и биохимический анализ крови. В план обследования был включен опрос, осмотр тканей полости рта, анкетирование и сбор смешанной слюны. Всем пациентам, согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (глава 2, статья 13, п.3) выдавалась памятка о проводимом исследовании, и было подписано информированное согласие.

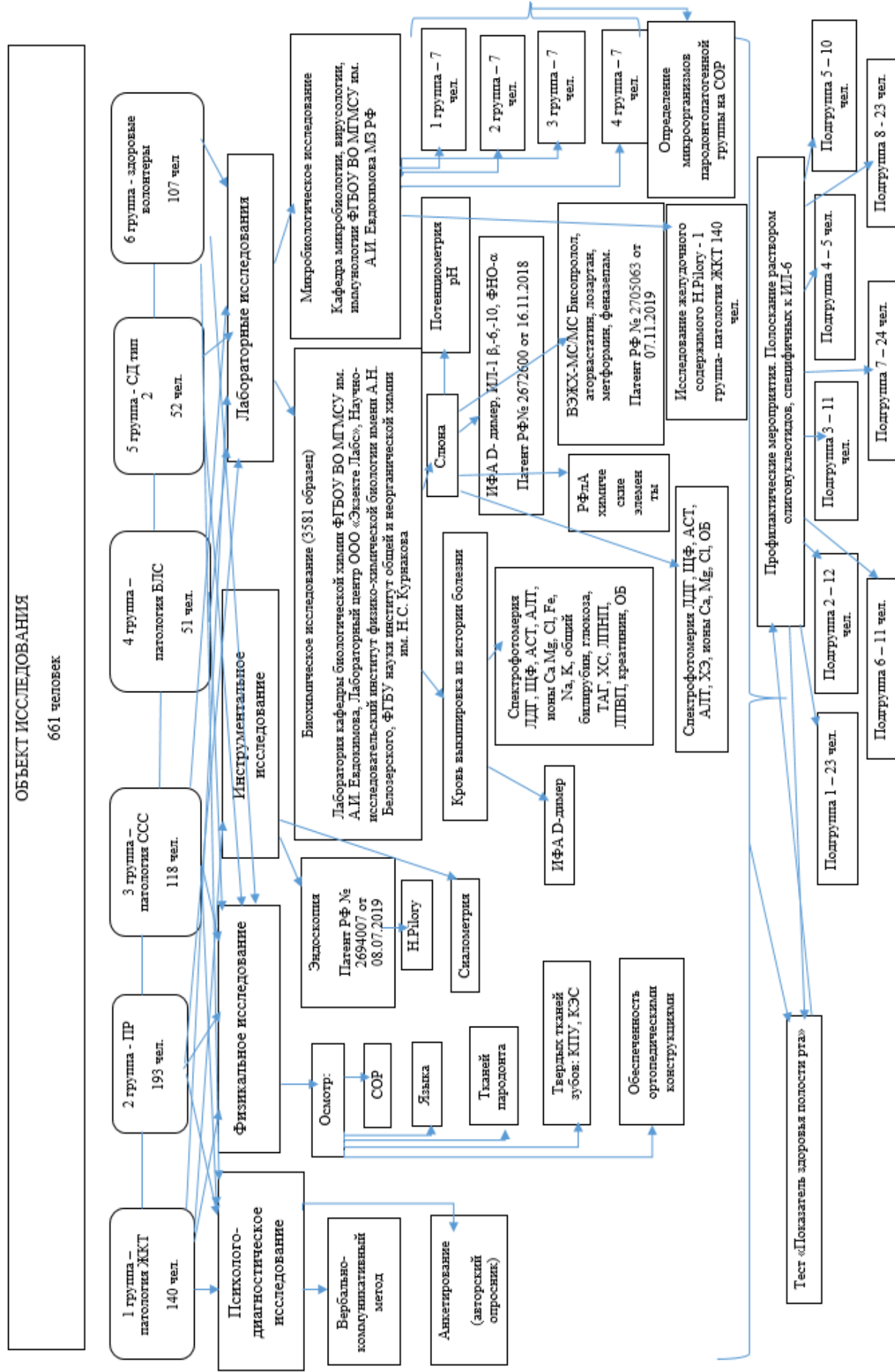


Рисунок 1. Схема проводимых исследований у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

При анкетировании использовали авторский опросник, состоящих из 13 вопросов, определяющих их отношение к индивидуальной гигиене полости рта, состоянию зубов, срокам заболевания, приему лекарственных препаратов. У пациентов рассчитывали индексы КПУ (ВОЗ, 1999) и КЭС (Золотницкий И.В., 2014); определяли гигиенический и пародонтальный статус ротовой полости на основании жалоб, визуального осмотра, показателей смешанной слюны. Дополнительно пациентам с патологией ЖКТ проводили бактериологический анализ мазков слизистой полости рта; узкоспектральную эндоскопию пищевода и желудка аппаратом «Evis Exera-II Olympus GIF-Q180b» (с ув. в 136 раз); анализ желудочного и дуоденального содержимого для выявления *H. pylori*.

Образцы смешанной слюны были получены у 554 пациентов с сопутствующими заболеваниями и у 107 здоровых волонтеров методом сплевывания в течение 5 минут. Рассчитывали скорость секреции слюны (мл/мин), водородный показатель (рН). Для биохимического исследования образцы слюны замораживали при -30°C , затем медленно размораживали и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут. Для количественного определения аналитов применялись спектрофотометрический, иммуноферментный, рентгенофлуоресцентный, хроматографический на спектрометрах «Biochem SA», «StatFax-2200», «M4 Tornado», «Sciex 4500», «LCMS-8040». В образцах слюны было проведено 3581 определение (табл.1).

Для получения олигонуклеотидов, специфичных к ИЛ-6, был применен метод SELEX (от англ. Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment - Систематическая эволюция лигандов экспоненциальным обогащением) (Спиридонова В.А. с соавт., 2016); полученный лиофилизат (0,12 и 0,36 мг) растворяли в 1000 мл воды. У 142 испытуемых до и после полоскания раствором олигонуклеотидов, специфичных к ИЛ-6, и аналогично по сходной схеме водой в образцах слюны проводили электрофорез белков в 20% полиакриламидном геле (ПААГ); определяли скорость слюноотделения, рН, уровень ИЛ-6 в пг/мл (ИФА, ELISA Kit), активность ферментов АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ в МЕ/л, уровни Са, Mg и Cl в ммоль/л.

Таблица 1. – Показатели, применяемые для исследования образцов смешанной слюны

Наименование	Метод	Сокращ. назв.	Ед.изм.	Фирма производитель	Кол-во определений				
Количество общего белка	Спектрофотометрия	ОБ	г/л	ЗАО Вектор-Бест, Россия,	389				
Активность щелочной фосфатазы		ЩФ	МЕ/л		354				
Активность α -амилазы		α -АМ			97				
Активность лактатдегидрогеназы		ЛДГ			393				
Активность аспаргатаминотрансферазы		АСТ			393				
Активность аланинаминотрансферазы		АЛТ			393				
Активность холинэстеразы		ХЭ			297				
Количество ионов кальция		Ca ²⁺			273				
Количество ионов калия		K ⁺			75				
Количество ионов магния		Mg ²⁺			273				
Количество ионов хлора	Cl ⁻	273							
Количество фосфатов	PO ₄ ²⁻	ИФА	ммоль/л	для 9 образцов к ИЛ-6 (ELISA Human IL-6 ELISA Kit (Invitrogen))	75				
Количество интерлейкинов-1 β , -4, -6, -10	ИЛ				109				
Количество фактора некроза опухоли- α	ФНО- α				43				
Количество D-димера	D-димер				103				
Количество atorвастатина	ВЭЖХ-МС/МС				пг/мл	нг/мл	TLC Pharmaceutical Standards Ltd.; Toronto Research Chemicals, Канада	10	
Количество бисопролола								10	
Количество лозартана								7	
Количество метформина								7	
Количество феназепам								7	
Всего									

Все клинические результаты и биохимические показатели слюны пациентов были объединены в тест «Показатель здоровья полости рта», который рассчитывали по формуле $T=N/20$, где N – сумма всех полученных баллов, 20 – количество исследованных параметров, и оценивали в баллах: 1,0-1,3 - хорошее; 1,4-1,8 - удовлетворительное; 1,9 и более - неудовлетворительное. Для получения группового результата значения, полученные по формуле, складывались и делились на число участников. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0. Для оценки различий параметрических показателей между группами использовали t-критерий Стьюдента и дисперсионный анализ One-way ANOVA; для статистической связи - метод корреляционного анализа по Спирмену. При оценке достоверности различий сравниваемых показателей принят критерий значимости ошибки $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Часть I. Клиническое обследование пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Нами обследованы 554 пациента с сопутствующими заболеваниями, средний возраст $51,0\pm 5,13$ лет (рис.2).

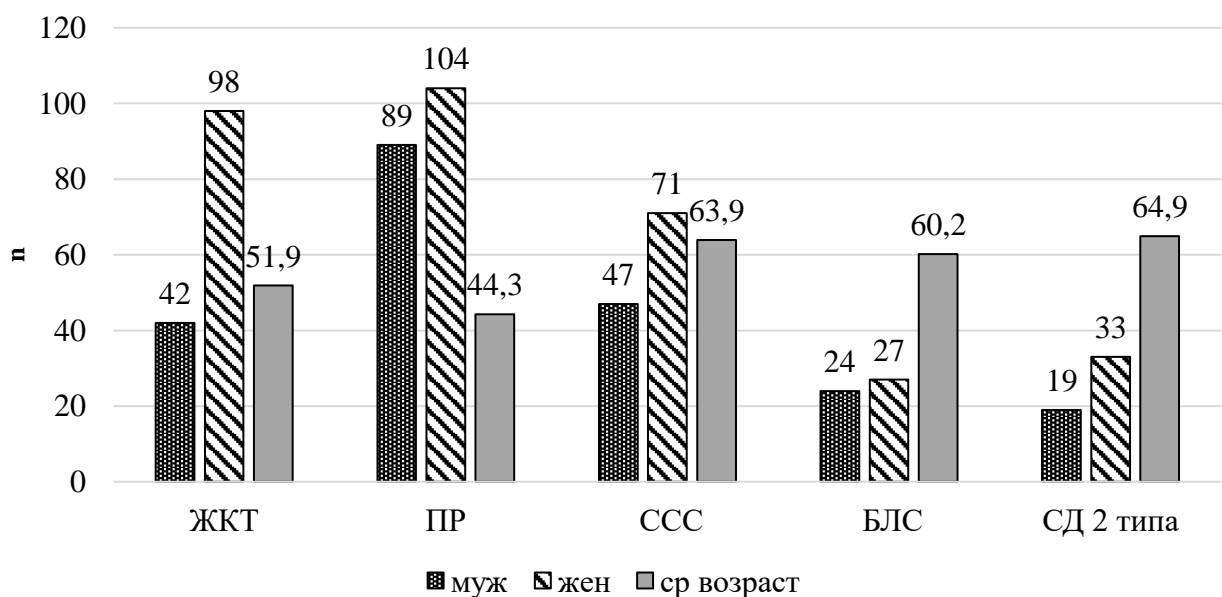


Рисунок 2. – Распределение числа пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Число пациентов с одной патологией составило 239 (43,1%) человек, а с несколькими заболеваниями - 315 (56,9%) человек. В группе пациентов с СД тип 2 и практически у всех обследованных пациентов с патологией БЛС выявлен полиморбидный статус (рис.3).

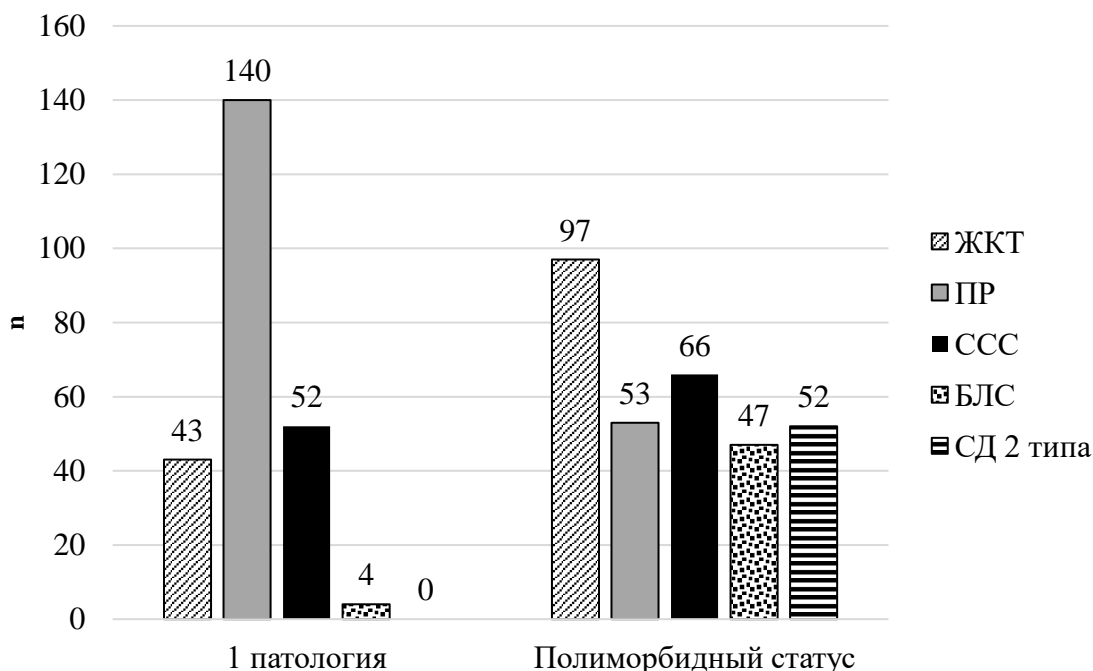


Рисунок 3. – Распределение числа пациентов по количеству системных заболеваний

По результатам анкетирования пациентов с сопутствующими заболеваниями было выявлено, что жалобы на ощущения сухости в ротовой полости предъявляли максимальное количество пациентов с ПР (67,9%) и СД тип 2 (65,4%). У значимого количества пациентов с ПР имелись жалобы на гиперсаливацию (29,5%) и изменение цвета слюны (18,6%). Чувство жжения в ротовой полости в большинстве своем ощущали пациенты с патологией ЖКТ (9,3%), БЛС (9,8%) и СД тип 2 (9,6%). На извращение вкуса жаловались 7,2% пациентов с патологией ЖКТ и 4,7% пациентов с ПР. Самое большое количество курящих пациентов выявлялось в группе пациентов с ПР (49,2%). На дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава указывали пациенты с патологией ЖКТ (2,1%). Неудовлетворенность эстетическим состоянием зубов в большей степени выражали пациенты с патологией ЖКТ (45%) и ПР (53,4%).

По нашим данным, 166 (30,1%) пациентов с сопутствующими заболеваниями посещают врача-стоматолога один раз в год (рис.4).

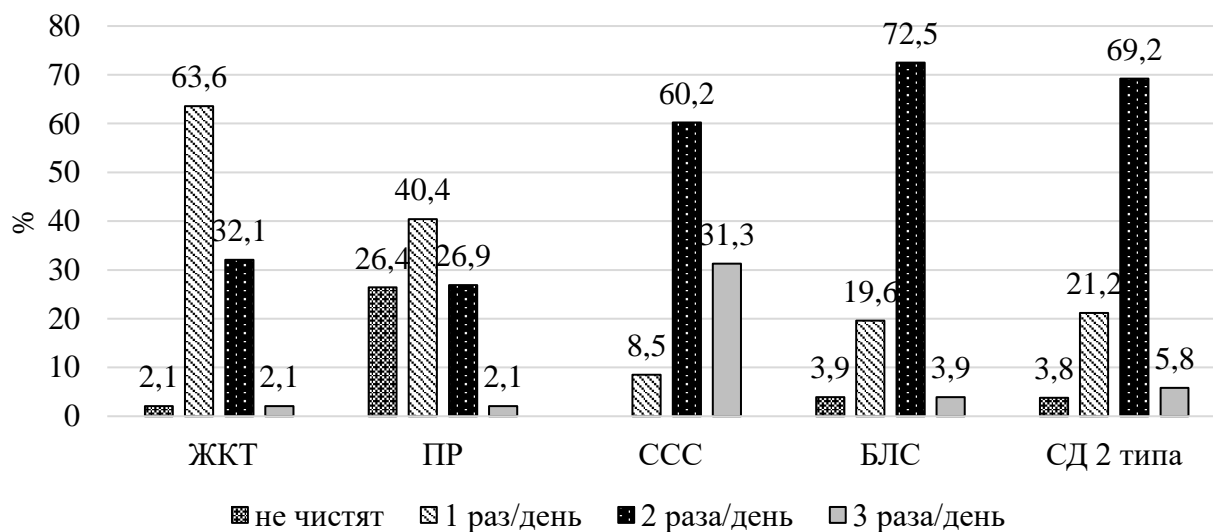


Рисунок 4. – Индивидуальная гигиена ротовой полости, проводимая пациентами с сопутствующими заболеваниями.

Не чистят зубы 58 (10,5%) опрошенных пациентов, чистят зубы 1 раз в день - 154 (27,8%), 2 раза в день - 285 (51,4%), 3 раза в день - 57 (10,3%). Не осуществляют чистку зубов 26,4% пациентов с ПР.

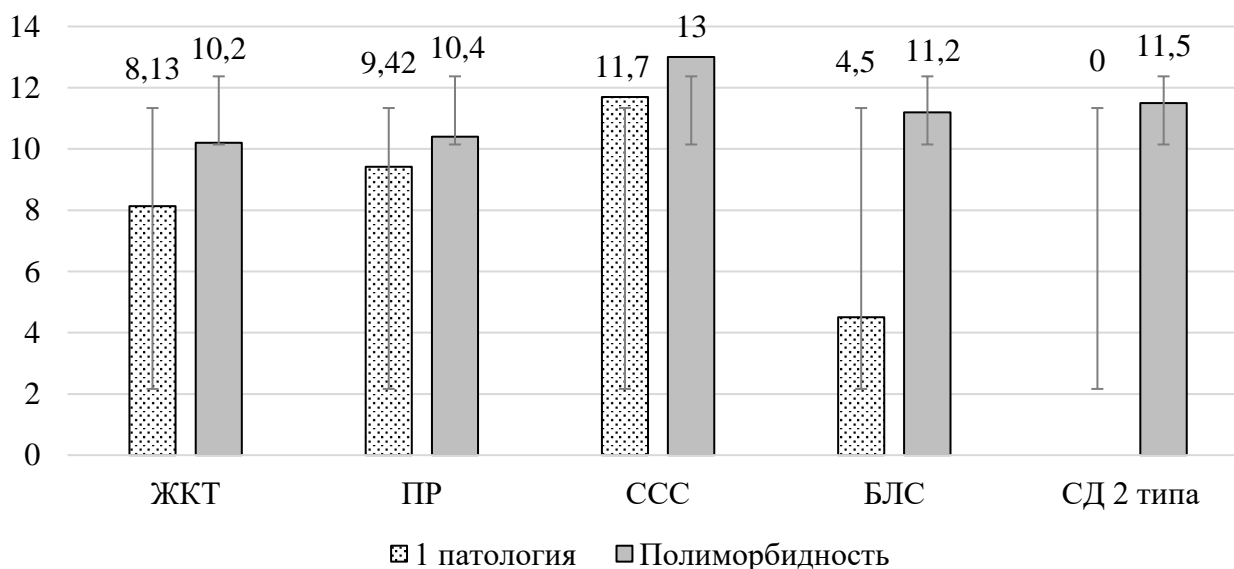


Рисунок 5. - Значения индекса КПУ в группах пациентов с соматической патологией в зависимости от полиморбидного статуса.

Исследование индекса интенсивности кариеса показало, что индекс КПУ был выше у пациентов с полиморбидностью, и самым высоким у пациентов с

патологией ССС за счет пломбированных и удаленных зубов (рис.5). У пациентов с патологией ПР и ЖКТ, как с одной патологией, так и с полиморбидностью, чаще ($p<0,05$) выявлялись клиновидный дефект и патологическая стираемость эмали зуба, у пациентов с одной патологией ССС и БЛС превалировала ($p<0,05$) эрозия эмали (табл.2).

Таблица 2. - Распространенность некариозных поражений зубов у обследованных пациентов

Сопутств. заболеваний.	Подгруппы	n	Число пораженных зубов в среднем на человека (M±m)			Индекс КЭС, баллы
			Клин.деф.	Эрозия эмали	Патол. стир.	
ЖКТ	1 забол.	43	3,77±0,81 [▲]	0	6,00±0,01 [▲]	0,33
	Полиморб.	97	3,54±0,43 [▲]	3,00±0,65** [▲]	7,64±0,86* [▲]	0,44
ПР	1 забол.	140	6,08±0,03 [▲]	0	3,41±0,13 [▲]	0,06
	Полиморб.	53	1,70±0,02**	0,07±0,008**	4,41±0,05 [▲]	0,83**
ССС	1 забол.	52	0,50±0,03	0,57±0,01 [▲]	0,42±0,33	0,06
	Полиморб.	66	0,95±0,09*	0,15±0,04*	0,76±0,05*	0,07
БЛС	1 забол.	4	1,00±0,82	0,50±0,003 [▲]	2,00±0,33	1,46
	Полиморб.	47	0,72±0,02	0,04±0,002*	0,72±0,08*	0,07
СД 2	Полиморб.	52	1,17±0,81	0,15±0,06	1,08±0,18	0,11

Достоверность различий при ** $p<0,001$; * $p<0,05$ - между 1 заболеванием и полиморбидностью; при [▲] $p<0,05$ - между сопутствующими заболеваниями.

Полиморбидный соматический статус сопровождался увеличением числа зубов с некариозными дефектами. Индекс КЭС был самым высоким ($p<0,001$) у пациентов с патологией БЛС на фоне полиморбидного статуса. Некариозные поражения зубов в виде клиновидного дефекта, эрозии и патологической стираемости эмали зуба при заболевании ЖКТ сохранялись в большей степени.

Исследование слизистой оболочки рта показало, что гиперемия СОР была характерна для пациентов с патологией ЖКТ, СД тип 2, а бледный оттенок доминировал у пациентов с патологией ССС (табл.3). Значительная сухость поверхности СОР выявлялась у большинства пациентов с ПР (70,7%) и у 50% пациентов с полиморбидным статусом. На поверхности СОР язвы и эрозии чаще встречались у пациентов с патологиями ЖКТ и ССС.

Таблица 3. - Состояние слизистой оболочки полости рта у пациентов с соматической патологией (%)

Симптомы/ Патология	Гиперемия		Бледность		Сухость		Наличие язв, эрозий		Гиперплазия	
	1 патол.	полимор бидность	1 патол.	полимор бидность	1 патол.	полимор бидность	1 патол.	полимор бидность	1 патол.	полимор бидность
ЖКТ	9,30	3,10	11,6	15,5	16,3	42,3	6,97	3,09	6,98	12,4
ПР	2,10	3,80	11,4	5,70	70,7	67,9	0,70	1,90	0	0
ССС	0	0	32,7	45,5	36,5	53,0	5,77	10,6	0	3,00
БЛС	0	0	0	21,3	50,0	55,3	0	2,10	0	6,40
СД2	-	1,90	-	3,50	-	65,4	-	7,70	-	3,80

Таблица 4. - Состояние слизистой оболочки языка у пациентов с соматической патологией (%)

Симптомы/ Патология	Гиперемия/ Бледность*		Налет		Макроглоссия		Трещина языка		Складчатость	
	1 патол.	полимор бидность	1 патол.	полимор бидность	1 патол.	полимор бидность	1 патол.	полимор бидность	1 патол.	полимор бидность
ЖКТ	37,2	24,8	30,2	27,8	11,6	19,6	11,6	19,6	14,0	14,4
ПР	24,3	28,3	60,0	58,5	0,70	1,90	2,90	11,3	5,00	5,70
ССС	25,0*	33,3*	40,4	54,5	0	1,50	1,90	1,50	5,80	4,50
БЛС	0	10,6	25,0	36,2	0	2,20	0	17,0	0	4,30
СД2	-	38,5	-	50,0	-	5,80	-	13,5	-	13,5

У пациентов с патологией ЖКТ по результатам эндоскопического исследования выявлено наличие очагов гиперплазии на поверхности не только слизистой оболочки полости рта, но и верхних отделов ЖКТ.

Гиперемия слизистой оболочки языка выявлялась у большинства пациентов с патологией ЖКТ (37,2%) и СД тип 2 (38,5%), а у 25% пациентов с патологией ССС слизистая оболочка языка имела бледную окраску (табл.4). Налет на спинке языка обнаруживался у 60% пациентов с ПР, а при полиморбидности – во всех группах пациентов с соматической патологией. Увеличенный язык, трещины языка и складчатый язык выявлялись чаще у пациентов с патологией ЖКТ.

Гиперемия, кровоточивость и отек десны часто определялись у пациентов с патологией ЖКТ и СД 2 типа, но отсутствовали у пациентов с ССС (табл.5). Гиперплазия десны выявлялась у пациентов с патологией ЖКТ и у полиморбидных пациентов с заболеванием БЛС. Обильный зубной налет на поверхности зубов встречался у 100% пациентов с патологией БЛС.

Таблица 5. - Состояние тканей пародонта у пациентов с соматической патологией (%)

Симптомы/ Патология	Подгруппы	ЖКТ	ПР	ССС	БЛС	СД2
Гиперемия десны	1 патол.	11,6	7,1	0	0	-
	Полиморб.	21,7	3,8	0	17	11,5
Кровоточивость десны	1 патол.	14,0	1,4	0	0	-
	Полиморб.	23,7	0	0	14,9	13,5
Отек десны	1 патол.	11,6	4,3	0	0	-
	Полиморб.	22,7	3,8	0	21,3	13,5
Гиперплазия десны	1 патол.	2,3	0	0	0	-
	Полиморб.	6,2	0	0	6,4	0
Поверхностные образования	1 патол.	60,5	87,1	69,2	100	-
	Полиморб.	47,4	81,1	68,2	68	61,5

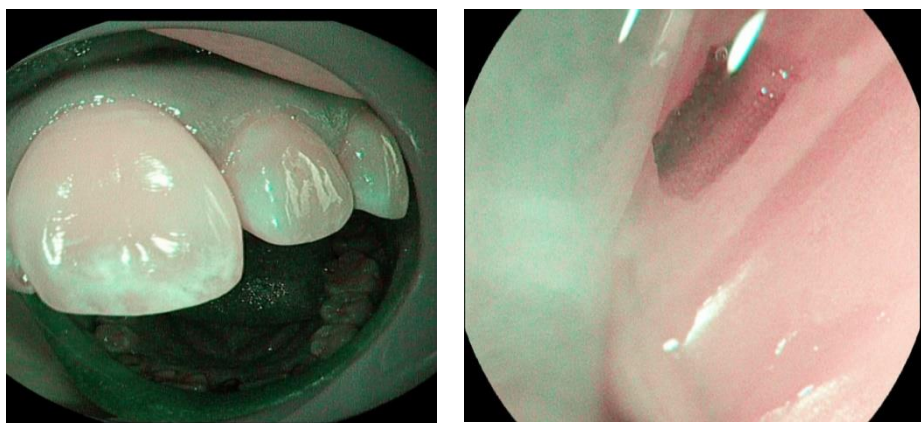
Всем пациентам с патологией ЖКТ проводили осмотр полости рта видеогастроскопом с увеличением в 136 раз. Была проведена визуализация рельефной структуры эмали зуба, подлежащего дентина зуба, регистрация дефектов эмали (рис.6 и 7). Установлено, что разрешающая возможность оптической системы эндоскопа играет важную роль в диагностике разрушения эмали и дентина зуба, что получило практическое применение и выдан патент на изобретение (№ 2694007 от 08.07.2019).



А

Б

Рисунок 6. - Клиновидный дефект зубов верхней челюсти в синем (А) и белом цвете (Б) у пациента К., диагноз - атрофический гастрит



А

Б

Рисунок 7. - Гипоплазия эмали (А), клиновидный дефект (Б) в синем цвете у пациента К с патологией ЖКТ; диагноз- атрофический гастрит

Видовое разнообразие микрофлоры у пациентов с патологией ЖКТ с ортопедическими конструкциями в полости рта было более выраженным по сравнению с группой здоровых лиц (рис.8).

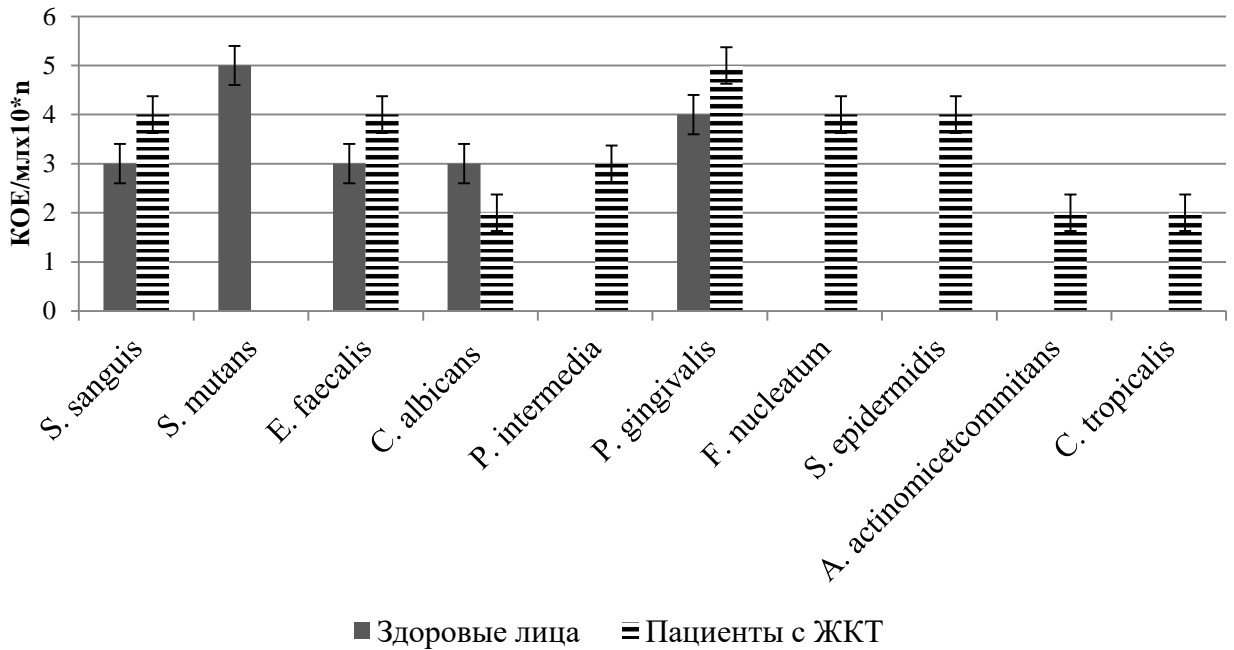


Рисунок 8. - Видовой состав микроорганизмов у пациентов с патологией ЖКТ, имеющих ортопедические конструкции в ротовой полости

У пациентов с патологией ЖКТ выявлялись самые низкие значения рН слюны, а у пациентов с патологией БЛС и ПР - гипосаливация (рис.9).

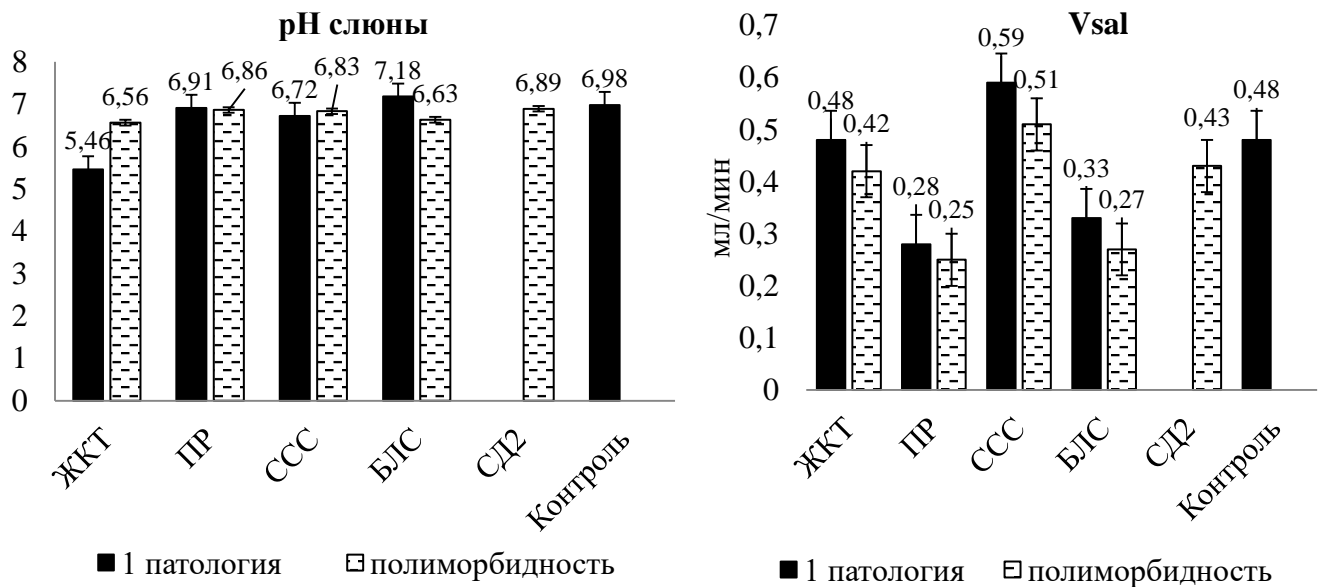


Рисунок 9. – Показатели рН и скорости слюноотделения (Vsal) в смешанной слюне пациентов с сопутствующими заболеваниями.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями в смешанной слюне была исследована активность ферментов (рис.10 и 11). В слюне во всех группах пациентов определялась высокая активность ЛДГ, и наивысшая его

активность выявлялась в группе пациентов с патологией БЛС, что совпадает с наличием большого количества зубного налета в ротовой полости и локализацией в нем анаэробных колоний.

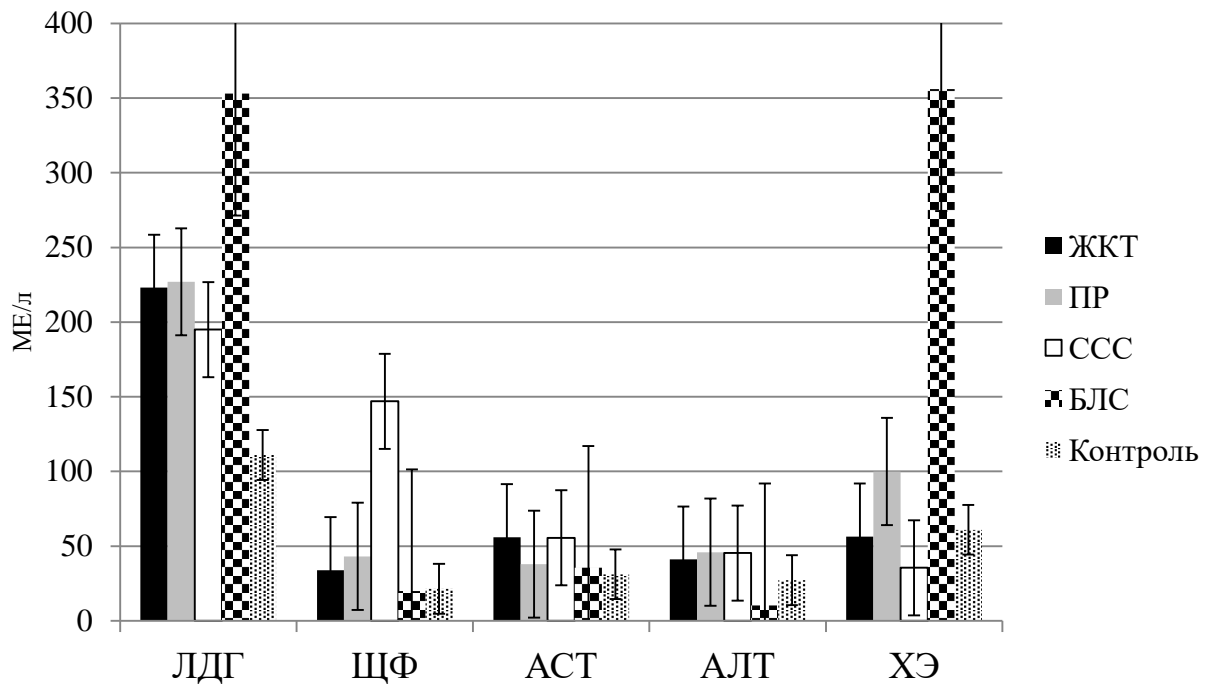


Рисунок 10. - Активность ферментов в смешанной слюне у обследованных пациентов с одним заболеванием.

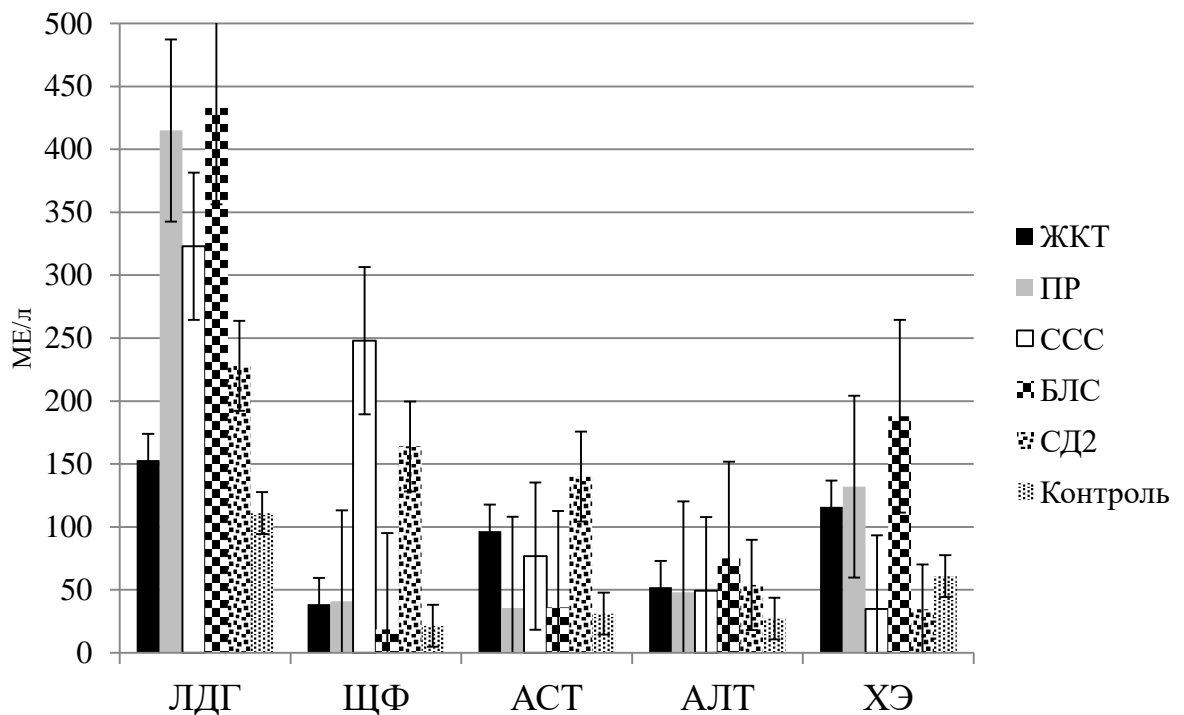


Рисунок 11. - Активность ферментов в смешанной слюне у обследованных пациентов с полиморбидностью.

Активность щелочной фосфатазы была самой высокой в слюне пациентов с патологией ССС, что также, возможно, характеризует активное повреждение мембран клеток на фоне гипоксии. На патологию пародонта и разрушение тканевых структур в полости рта у пациентов с патологией ЖКТ и СД тип 2 указывает высокая активность АСТ в слюне. Активность ХЭ в слюне при заболевании БЛС, ПР значительно выше, а при ССС патологии и СД тип 2 крайне низкая.

Количество общего белка в слюне на фоне общей патологии была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц, и это повышение было более значимым у пациентов с патологией БЛС. Количество D-димера в слюне пациентов с патологией ЖКТ, ССС, БЛС и СД тип 2 было достоверно ($p < 0,001$; $p < 0,05$) выше, а у пациентов с ПР ниже значений, полученных у здоровых волонтеров (рис.12).

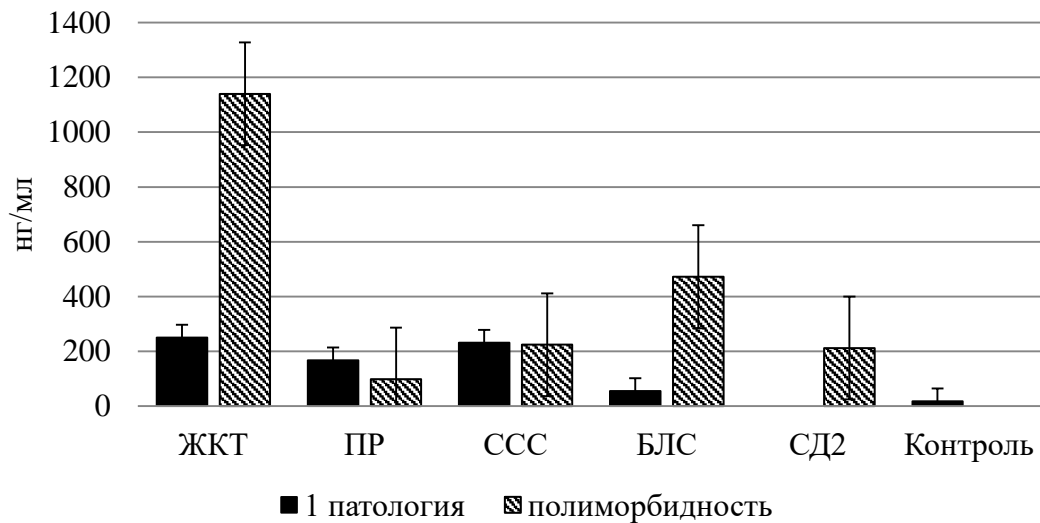


Рисунок 12. – Количество D-димера в смешанной слюне пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Во всех исследуемых группах пациентов с патологией ЖКТ и БЛС концентрация провоспалительного цитокина ФНО- α была достоверно ($p < 0,05$) ниже, а у пациентов с СД тип 2 выше, чем у здоровых лиц. Уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 в слюне пациентов с патологией ЖКТ, ПР, ССС, БЛС и СД тип 2 был значимо ($p < 0,001$) выше, чем у здоровых лиц.

У пациентов с общими хроническими заболеваниями органов и систем методом РФЛА в слюне было установлено, что при патологии БЛС преобладали элементы натрия, магний, фосфор, железо, цинк; при заболевании ЖКТ - сера и калий; при патологии ССС - кальций; при заболевании СД тип 2 – хлор (рис.13).

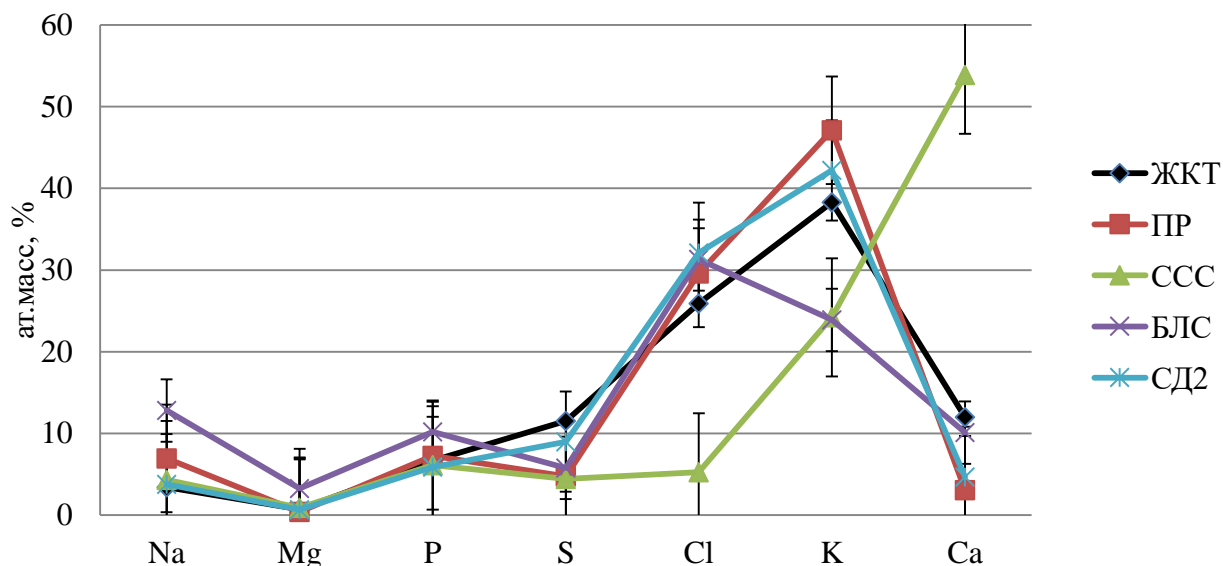


Рисунок 13. – Элементный состав в смешанной слюне пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Корреляционный анализ (R&r) выявил достоверные ($p < 0,05$; $p < 0,001$) взаимосвязи повышения уровня натрия, хлора, калия, креатинина, глюкозы, холестерина, мочевины, D-димера и активностью ЩФ в плазме крови со значительной потерей зубов и развитием кариеса зуба. Патологическая стираемость зубов совпадала с высокой активностью АЛТ, а клиновидные дефекты с увеличением активности АСТ в плазме крови.

Часть II. Результаты исследования влияния фармакологической терапии на развитие стоматологических патологий

Было установлено, что 88,4% обследованных пациентов принимали лекарственные препараты различных фармакологических групп. Пациентам с патологией ПР и ССС назначается самое большое количество лекарственных препаратов (табл.6), из них - гипотензивные (40,3%), гиполипидемические (16,9%) и антиагрегантные лекарственные средства (15,5%). В системе

назначения антипсихотических лекарственных препаратов значительная доля отводилась на М, Н-холинолитики (89,1%), анксиолитики (87,6%) и типичные нейролептики (61,1%).

Таблица 6. - Количество лекарственных препаратов, принимаемых пациентами по группам основного заболевания

Группы	Всего препаратов	Мужчины	Женщины
ЖКТ (n=95)	203	61	142
ПР (n=193)	588	226	362
ССС (n=108)	429	205	224
БЛС (n=45)	153	90	63
СД (n=49)	216	90	132
Всего (n=490)	1593	673	926

Независимо от принадлежности к одной фармакологической группе и общности воздействия на орган или метаболизм, все препараты по-разному влияют на секреторную активность клеток слюнных желез (рис.14 и 15).

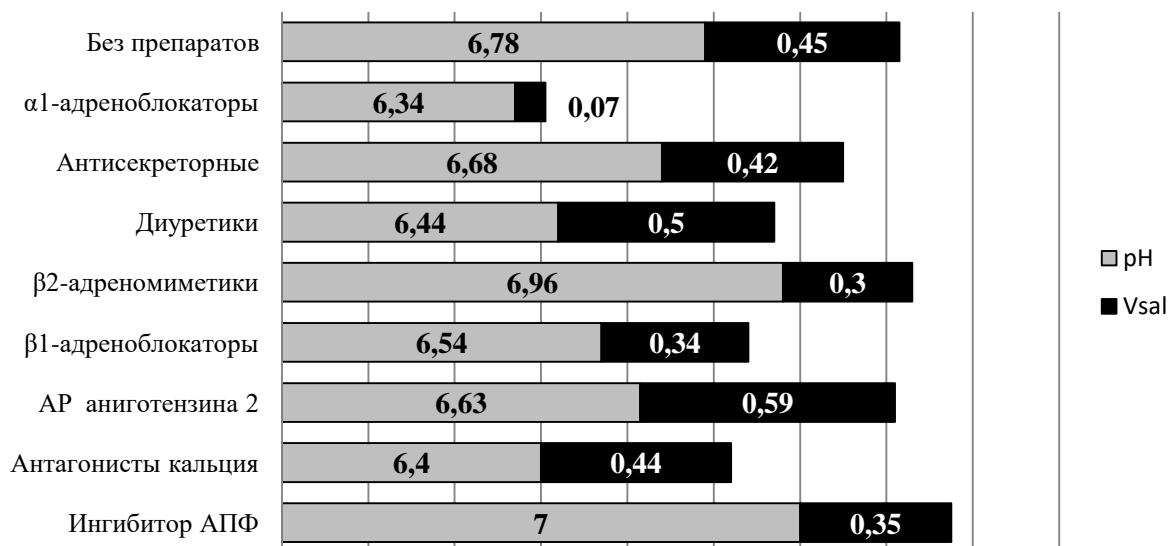


Рисунок 14. - Влияние системных лекарственных препаратов на pH слюны и скорость слюноотделения. Сокращения: АР ангиотензина 2 – антагонист рецептора ангиотензина II.

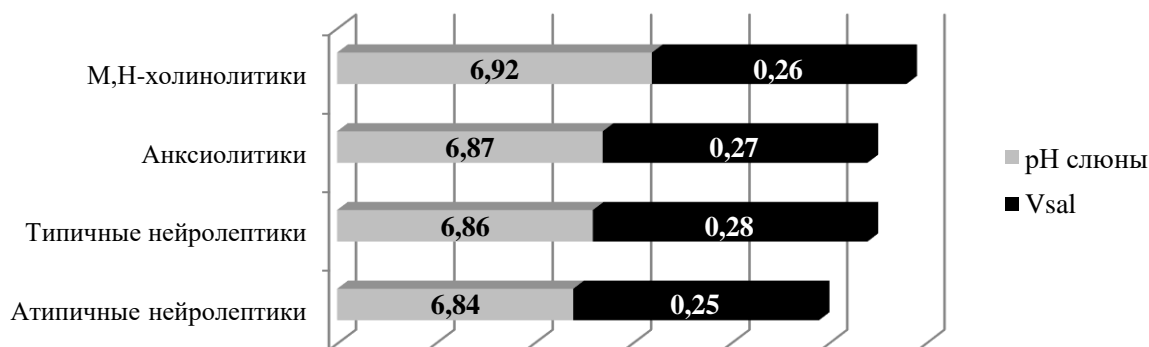


Рисунок 15. - Влияние антипсихотических препаратов на pH слюны и скорость слюноотделения.

Прием пациентами $\alpha 1$ -адреноблокаторов, $\beta 2$ -адреномиметиков, $\beta 1$ -адреноблокаторов, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антипсихотических препаратов существенно подавляет скорость слюноотделения, что следует рассматривать как один из факторов риска повреждения тканей ротовой полости. Сдвиг pH слюны в кислую сторону отмечался у пациентов, принимающих $\alpha 1$ -адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальция, а повышение pH слюны до щелочных значений наблюдалось при приеме пациентами ингибитора АПФ и М, Н-холинолитиков. Выявлена достоверная положительная взаимосвязь увеличения pH слюны с приемом ингибитора АПФ ($R=0,62$; $p=0,001$) и анксиолитиков ($R=0,35$; $p=0,03$). Высокие значения индекса КПУ были выявлены у пациентов, принимающих антипсихотические препараты (от 10,8 до 11,4) и антагонисты кальция (8,8). Дисперсионный анализ показал, что чаще всего количество кариозных зубов ($p<0,05$) совпадало с приемом пациентами препаратов биспролол и метформин; число пломбированных зубов с приемом препаратов амлодипин и метформин; число удаленных зубов с приемом препаратов метформин и тригексифенидил; клиновидный дефект с приемом препарата эналаприл.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, $\beta 2$ -адреномиметики в слюне определялась значительная активность АСТ, а при приеме ингибиторов АПФ и $\beta 1$ -адреноблокаторов - активность АЛТ.

Высокая активность ЩФ в слюне совпадала с приемом β 2-адреномиметиков, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, антагонистов рецептора ангиотензина II. Эти значения были выше, чем у пациентов, которые не принимали лекарственные препараты и принимающих диуретики. Самое высокое количество общего белка в слюне было у пациентов, принимающих диуретики. Это объясняется сдвигами в водно-солевом балансе организма и, как следствие, развитие компенсаторной защитной реакции в ответ на обезвоживание, в том числе и тканей ротовой полости.

Количество провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в слюне было наиболее высоким у всех пациентов с сопутствующими заболеваниями независимо от приема лекарственных препаратов. Количество ИЛ-6 и ИЛ-10 в слюне пациентов с ПР было значимо выше данных, полученных у здоровых лиц. Однако, уровень ИЛ-6 не зависел от принимаемых антипсихотических препаратов, в то время как ИЛ-10 был выше у пациентов, которые принимали атипичные нейролептики. Активность ХЭ в слюне зависела от приема атипичных нейролептиков и М, Н-холинолитиков.

У пациентов с соматической патологией были изучены образцы смешанной слюны с определением в них концентраций лекарственных препаратов - аторвастатина, бисопролола, лозартана, феназепам и метформина. Нашими методами в смешанной слюне не выявлялась концентрация препарата лозартан. Содержание в слюне препарата бисопролол в 1000 раз превосходило концентрацию препарата аторвастатин (табл.7). В случае одновременного приема аторвастатина и бисопролола концентрация аторвастатина становилась больше 0,5 нг/мл (пробы с 1 по 5). В случае отдельного приема аторвастатина, в образцах слюны выявлялись его следовые концентрации (пробы с 6 по 12). Проведенный корреляционный анализ показал достоверную положительную ($p < 0,001$) взаимосвязь между концентрациями аторвастатина и бисопролола в слюне (96%), суточной дозой бисопролола и его концентрацией в слюне (90%).

Таблица 7. - Результаты определения концентрации препаратов аторвастатин и бисопролол в слюне.

Препарат	Аторвастатин		Бисопролол	
	Слюна, нг/мл	Суточная доза, мг	Слюна, нг/мл	Суточная доза, мг
1	1,208	40	1195	5
2	0,39	40	121,2	5
3	2,608	10	2111	10
4	0,26	20	80,19	2,5
5	1,143	10	373,6	7,5
6,7	0,32	20	96,5	2,5
8,9	0,29	20	109,1	2,5
10	0,33	40	н/д	-
12	0,24	20	н/д	-

н/д – анализ проб не проводился.

У обследованных пациентов с психотическими расстройствами феназепам назначался в 51,2% случаях. Была определена концентрация феназепама во всех пробах смешанной слюны, но полученные числовые значения в пробах от 5 до 12 были крайне низкими (табл.8).

Таблица 8. - Результаты определения препарата феназепам в слюне.

Номер пробы	Концентрация препарата феназепам в слюне, нг/мл	Суточная доза, мг
1	1,127	2
2	3,874	2
3	1,108	2
4	1,962	2
5	0,3005	1
6	0,2931	1
7	0,2223	1
8	0,2227	1
9	0,2876	1
10	0,2654	1
11	0,3453	1
12	0,2987	1

Выявлено, что концентрация препарата феназепам в слюне зависит от принимаемой ежедневной дозы ($SS=8,0$; $df=1$; $MS=8,1$; $F=15,9$; $p=0,003$).

Результаты исследования образцов слюны пациентов с СД тип 2, которые принимали препарат метформин для снижения уровня глюкозы в крови, показали, что препарат хорошо определялся во всех изученных пробах слюны (табл.9).

Таблица 9. - Результаты определения препарата метформин в слюне.

Номер пробы	Концентрация метформина в слюне, нг/мл	Суточная доза, мг	Форма СД 2 типа
1	245,1	500	Компенсированная
2	203,5	500	Субкомпенсированная
3	162,3	500	Субкомпенсированная
4	371,4	500	Декомпенсированная
5	736,3	1000	Декомпенсированная

Дисперсионный анализ показал значимую зависимость уровня метформина в слюне от ежедневной дозы препарата ($SS=19648,8$; $df=1$; $MS=192648,8$; $F=23,6$; $p=0,02$).

Часть III. Результаты полоскания тканей ротовой полости раствором олигонуклеотидов, специфичных к интерлейкину-6.

Нами было проведено исследование по влиянию раствора олигонуклеотидов, специфичных к ИЛ-6, у группы пациентов с ПР и находящихся на лечении в стационаре закрытого типа. Так как у этой группы пациентов в смешанной слюне выявлен наибольший уровень ИЛ-6 и имелось воспаление тканей пародонта, с этой целью были изучены селективные свойства раствора олигонуклеотидов, специфичных к ИЛ-6, на концентрацию ИЛ-6 в смешанной слюне пациентов с воспалительными процессами в ротовой полости использовали метод электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) и ИФА. После однократного полоскания полости рта $0,36 \cdot 10^{-3}\%$ раствором олигонуклеотида, специфическим к ИЛ-6, были отобраны образцы слюны, и была проведена характеристика рабочих

образцов (n=8) путем электрофореза в 20% ПААГ в неденатурирующих условиях с использованием для окрашивания белковых полос ионами серебра (рис.16).

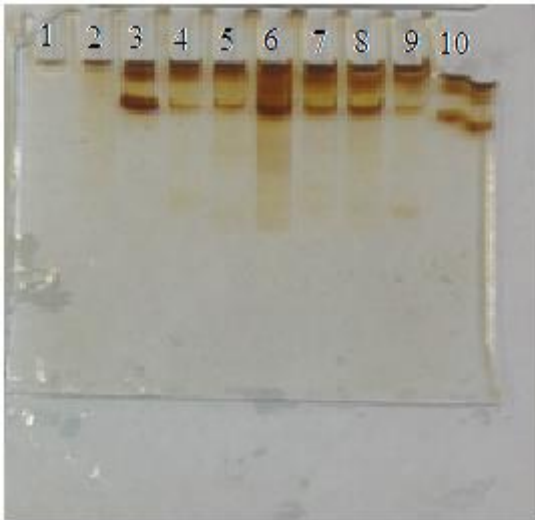


Рисунок 16. - Электрофореграмма образца смешанной слюны в 20% ПААГ в неденатурирующих условиях, окраска серебром. **1** - пустая дорожка; **2** - ИЛ-6 рекомбинантный, 5 мкл; **3** - ИЛ-6 коммерческий, 1мкл; **4-9** рабочие образцы слюны: **4** - волонтер «до полоскания»; **5** - волонтер «после полоскания»; **6, 8** - пациенты «до полоскания»; **7, 9** - пациенты «после полоскания»; **10** - ИЛ-6 коммерческий, 1мкл.

Образцы слюны сравнивались с рекомбинантным образцом ИЛ-6, полученным в лабораторных условиях. Электрофореграмма подтверждала, что полоскание раствором олигонуклеотидов, специфичных к ИЛ-6, снижает его содержание в смешанной слюне у пациентов и не влияет на его количество в смешанной слюне здоровых волонтеров. Анализ индивидуальных образцов смешанной слюны как пациентов, так и здоровых волонтеров до полоскания с применением метода ELISA показал присутствие ИЛ-6 во всех образцах.

После полоскания полости рта 0,36*10⁻³% раствором олигонуклеотидов, специфичных к ИЛ-6, наблюдалось снижение уровня ИЛ-6 в слюне (рис.17).

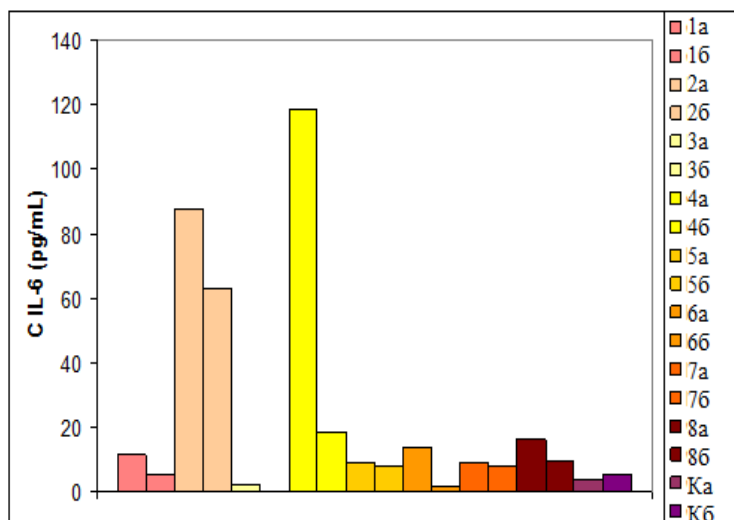


Рисунок 17. - Изменение количества ИЛ-6 (пг/мл) в индивидуальных образцах смешанной слюны пациентов до и после полоскания раствором олигонуклеотида, специфического к ИЛ-6 (метод ELISA). Примечание: 1-8 - пациенты с воспалительными изменениями в ротовой полости; К - контроль (здоровые волонтеры); «а» - до полоскания, «б» - после полоскания.

Как показали исследования на образцах слюны испытуемых, предложенный $0,36 \cdot 10^{-3}\%$ раствор олигонуклеотидов, специфичных к ИЛ-6, позволил снизить концентрацию ИЛ-6 в ротовой полости уже при однократном ополаскивании ротовой полости.

Часть IV. Результаты проведения теста «Показатель здоровья полости рта» у пациентов с сопутствующими заболеваниями

Во всех группах пациентов с сопутствующими заболеваниями нами был выполнен тест «Показатель здоровья полости рта» (табл.10).

Таблица 10. – Тест «Показатель здоровья полости рта» у пациентов с сопутствующими заболеваниями ($M \pm m$)

Сопутствующие заболевания	Подгруппы	n	Значения теста ($M \pm m$)
ЖКТ	Одно заболевание	43	$1,36 \pm 0,36$
	Полиморбидность	97	$1,80 \pm 0,52$
ПР	Одно заболевание	140	$1,14 \pm 0,29$
	Полиморбидность	53	$1,65 \pm 0,65$
ССС	Одно заболевание	52	$1,15 \pm 0,59$
	Полиморбидность	66	$1,36 \pm 0,59$
БЛС	Одно заболевание	4	$0,72 \pm 0,24$
	Полиморбидность	47	$1,04 \pm 0,40$
СД тип 2	Одно заболевание	0	-
	Полиморбидность	52	$1,38 \pm 0,43$

Согласно полученным данным, у пациентов с одной патологией БЛС, ПР и ССС здоровье полости рта оценивалось как хорошее, а у пациентов с одной патологией ЖКТ здоровье полости рта как удовлетворительное. Пациенты с полиморбидным статусом, имели удовлетворительное состояние

полости рта, кроме тех пациентов, у которых в совокупности имелось заболевание БЛС. Таким образом, данный тест показывает, что самая нестабильная ситуация в полости рта наблюдается у пациентов, имеющих полиморбидное поражение органов, включая патологию желудочно-кишечного тракта.

Пациентам с ПР проводили тест «Показатель здоровья полости рта» до и после полоскания 0,36*10⁻³% раствором олигонуклеотидов, специфичных к ИЛ-6 (табл.11). Данные представленные в таблице 11 свидетельствуют об изменении значений «Показателя здоровья полости рта» до уровня «хорошее», вероятно, за счет активации функции слюнных желез и противовоспалительного действия.

Таблица 11. – «Показатель здоровья полости рта» в группе пациентов с ПР до и через неделю после полоскания ротовой полости раствором олигонуклеотидов, специфичных к ИЛ-6.

Сопутствующие заболевания	Группа	n	Значения теста до полоскания раствором ОН (M±m)	Значения теста после полоскания раствором ОН (M±m)
Психотические расстройства	Одно заболевание	47	1,14±0,29	1,01±0,35
	Полиморбидность	23	1,65±0,65	1,15±0,37

Сокращение: ОН – раствор олигонуклеотидов, специфичных к ИЛ-6

Таким образом, предложенный нами тест «Показатель здоровья полости рта» является комплексной объективной количественной характеристикой состояния полости рта пациентов. Его изменения позволили создать алгоритм структурно-функциональных изменений в тканях ротовой полости, характерных как для отдельной нозологии заболевания, так и на фоне приема лекарственных препаратов (рис.18,19).

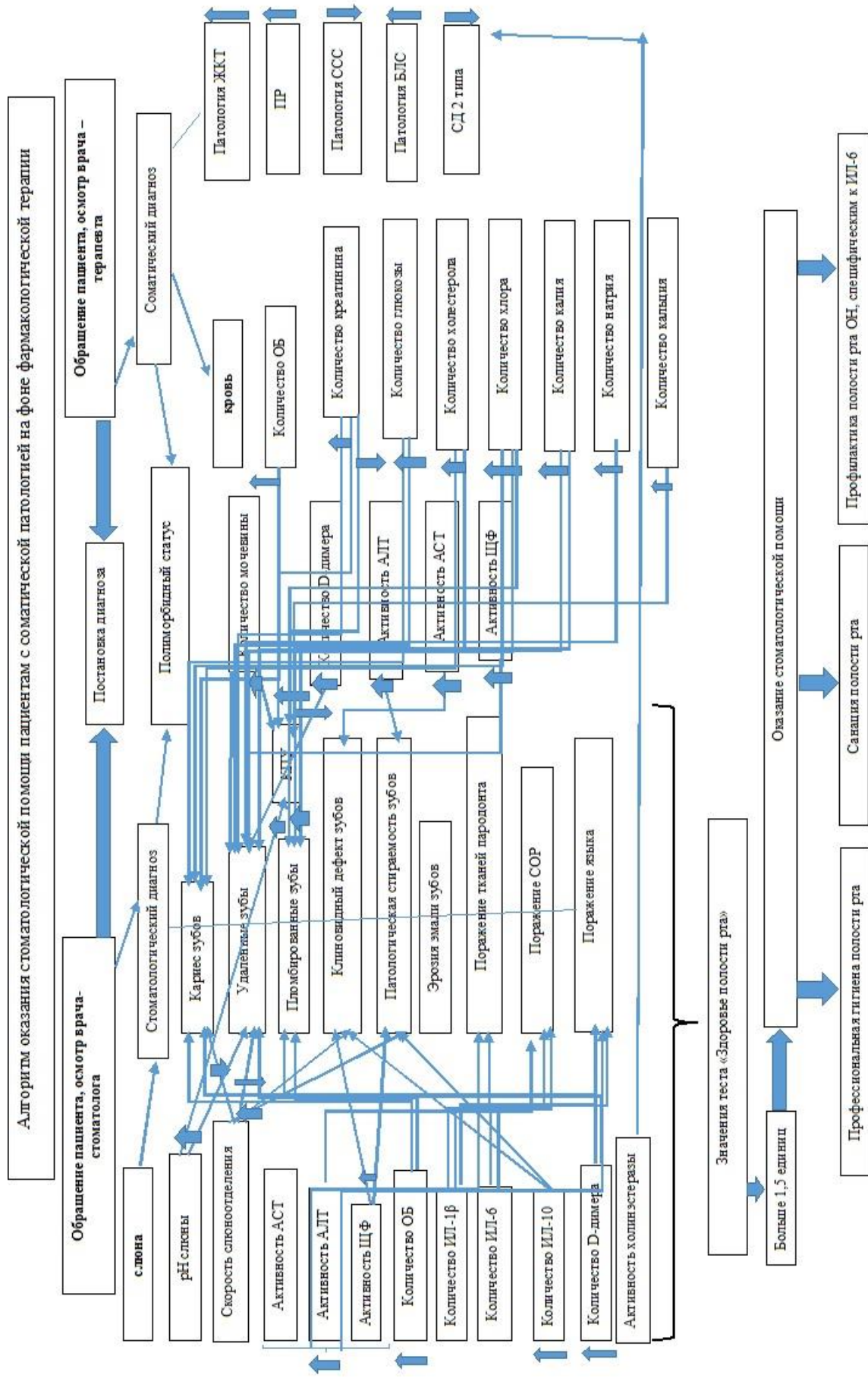


Рисунок 18. Алгоритм оказания стоматологической помощи пациентам с сопутствующими заболеваниями

СТОМАТОГЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НА ФОНЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ



Рисунок 19. Схема влияния лекарственных препаратов на ткани ротовой полости.

ВЫВОДЫ

1. Характерными стоматологическими заболеваниями, которые выявлялись при патологии желудочно-кишечного тракта, являются гиперплазия (2,3%), гиперемия (9,3%), язвы и эрозии (6,97%) слизистой оболочки рта, макроглоссия (11,6%), трещины (11,6%) и складчатость языка (14%), воспаление краевого пародонта (11,6%), клиновидный дефект зубов (6%). У большинства пациентов с психотическими расстройствами выявлялся мягкий зубной налет (87,1%) и сухость слизистой оболочки рта (70,7%). Сердечно-сосудистая патология характеризуется бледностью (32,7%) и эрозиями (5,77%) слизистой оболочки рта, эрозией эмали зуба (0,57%), большим числом удаленных и пломбированных зубов (КПУ=11,7). Для бронхолегочной патологии характерны чувство жжения в полости рта (9,8%), сухость слизистой оболочки рта (50%), эрозия эмали зубов (0,5%), обильный зубной налет (100%). У пациентов с сахарным диабетом тип 2 выявлялись сухость (65,4%) и гиперемия краевого пародонта (11,5%).

2. У пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта в смешанной слюне выявлялись значимо высокие уровни D-димера (в 65,1 раз), интерлейкина-1 β (в 20 раз) и активности трансаминаз (в 1,5 раза). У пациентов с психотическими расстройствами в слюне определялась высокая активность лактатдегидрогеназы (в 3,5 раза) и уровень интерлейкина-6 (в 5 раз). У пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями в слюне выявлялась самая высокая активность щелочной фосфатазы (в 6,8 раз) и низкая активность холинэстеразы (в 1,5 раза). У пациентов с патологией бронхолегочной системы в слюне определялись самая высокая активность лактатдегидрогеназы (в 3,1 раза) и холинэстеразы (в 5,8 раз). У пациентов с сахарным диабетом тип 2 в слюне выявлялась низкая активность холинэстеразы (в 1,5 раза) и высокий уровень ионов кальция (в 1,3 раза).

3. Установлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь между: повышением индекса КПУ и приемом гиполипидемических и

антисекреторных препаратов; образованием клиновидных дефектов зубов и приемом ингибиторов АПФ; развитием кариеса и приемом анксиолитиков, β -адреноблокаторов, гипогликемических препаратов; количеством пломбированных зубов и приемом гипогликемических препаратов, антагонистов кальция; числом удаленных зубов и приемом статинов, М, Н-холинолитиков.

4. Прием лекарственных средств приводит к изменениям секреции и свойств слюны. Антипсихотические и гипотензивные препараты подавляют скорость слюноотделения (в 1,5-2 раза), что приводит к снижению буферной емкости слюны и угнетению ее защитных свойств.

5. У пациентов с сопутствующими заболеваниями выявлена положительная корреляция между показателями смешанной слюны и плазмы крови: концентрацией натрия в плазме крови и D-димера в слюне; уровнем общего белка в плазме крови и количеством магния, рН смешанной слюны.

6. У пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта при наличии зубных протезов в полости рта выявлялась самая большая видовая популяция бактерий и дрожжеподобных грибов, что обусловлено негативным воздействием конструкционных материалов.

7. В слюне могут быть определены только лекарственные препараты, которые выводятся почками, и их концентрация достоверно зависит от суточной дозы. При сочетанном приеме препаратов аторвастатин и бисопролол, в слюне значительно преобладает концентрация препарата аторвастатин.

8. На основании данных клинического осмотра и анализа показателей смешанной слюны разработан и апробирован комплексный тест «Показатель здоровья полости рта». Хорошим можно признать состояние полости рта при уровне показателя не выше чем 1,3 балла.

9. Полоскание раствором олигонуклеотидов, специфичных к интерлейкину-6, снижает уровень интерлейкина-6 в слюне и показатель теста здоровья полости рта до оптимальных значений, и не влияет на его количество в смешанной слюне здоровых волонтеров.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании созданного алгоритма оказания стоматологической помощи пациентам с сопутствующими заболеваниями при разработке стратегии стоматологической помощи и фармакологической терапии следует поддерживать тесное информационное взаимодействие с врачом общей практики, осуществляющим терапию сопутствующего заболевания.

2. Для выявления скрытых дефектов твердых тканей зубов можно применять видеогастроскоп с увеличением в 136 раз. Интенсивность окрашивания, которая меняется от розового до малинового цвета, усиливается по мере увеличения глубины поражения твердых тканей зубов.

3. Для снижения влияния ятрогенных и патогенных факторов на ткани полости рта рекомендуется в целях профилактики и коррекции проводить однократное полоскание рта $0,36 \cdot 10^{-3}\%$ раствором олигонуклеотидов, специфичных к ИЛ-6, объемом 2 мл в течение 10 минут. Раствор олигонуклеотидов, специфичных к ИЛ-6, получают растворением 0,36 мг лиофилизата в 1000 мл воды.

4. Для контроля фармакологического действия лекарственных препаратов бисопролола, феназепам, метформина, аторвастатина на ткани ротовой полости можно определять их концентрации в слюне методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии.

5. У пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта для дифференциальной диагностики таких нозологий таких как хронический гастрит с атрофией слизистой оболочки желудка, хронический эрозивный гастрит, поражения слизистой оболочки желудка с эрозиями в острую фазу заболевания может быть использовано определение уровня D-димера в слюне как менее инвазивный метод диагностики по сравнению с фиброгастроуденоскопией.

6. Рекомендовано определять активность холинэстеразы в слюне пациентов с сопутствующими заболеваниями как маркер наличия этого заболевания.

7. С целью получения нормативно-ориентированной интерпретации состояния тканей рта у пациентов с сопутствующими заболеваниями рекомендовано применять тест «Показатель здоровья полости рта», включающий алгоритм клинической диагностики стоматогенных проявлений на фоне фармакологической терапии сопутствующих заболеваний и показатели смешанной слюны.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Минобрнауки

России

1. Нуждаемость в профилактическом наблюдении состояния пародонта у пациентов с бронхиальной астмой/ Т.А.Шкурова, Э.А.Базилян, Н.Е.Духовская // **Dental forum** – 2014. -№4.-С.102-103.

2. Показатели местного иммунитета в полости рта у больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести ее течения/ Т.А.Шкурова, Э.А.Базилян, Н.Е.Духовская, А.В.Бойчук // **Медицина критических состояний**. – 2013.-№5-6.-С.54-57

3. Состояние местного иммунитета полости рта у пациентов с бронхиальной астмой/ Т.А.Шкурова, Э.А.Базилян, К.И. Головин, Н.Е.Духовская// **Медицина критических состояний**. – 2014.-№1-2.-С.46-51.

4. Реакция тканей полости рта на системные лекарственные препараты у пациентов старшей возрастной группы/ Н.Е.Духовская// **Российская стоматология**. – 2017. - том10. - №3. - С.10-15.

5. Исследование влияния лекарственных препаратов на показатели смешанной слюны у пациентов с гипертонической болезнью/Т.П. Вавилова, И.Г.Островская, Н.Е.Духовская// **Казанский медицинский журнал**. – 2017. - Том98. - №6. – С.954-957.

6. Исследование влияния лекарственных препаратов различного спектра действия на ткани полости рта/ И.Г.Островская, Н.Е.Духовская// **Dental forum**. – 2017. - №2. – С.28-31.

7. Диагностическая ценность слюны у пациентов с различной соматической патологией/ Т.П. Вавилова, А.В.Митронин, И.Г.Островская, Н.Е.Духовская, Г.И.Алекберова// **Российская стоматология.** – 2017. – Том10. - №1. – С.96-97.

8. Распространенность некариозных поражений эмали зубов у жителей мегаполиса в разных возрастных группах/ Т.П. Вавилова, А.В.Митронин, Н.Е.Духовская, Г.И.Алекберова, И.Н.Хими́на// **Российская стоматология.** - 2017. – Том10. - №1. – С.57-58.

9. Оценка состояния твердых тканей зубов у пациентов с гипопункцией щитовидной железы/ Н.Е.Духовская, И.Г.Островская, Г.Д.Ахмедов// **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии.** – 2017. - №2(23). - С.48-53.

10. Воздействие системных лекарственных препаратов на ткани полости рта/ Н.Е. Духовская, Г.И. Алекберова, Н.И. Деркачева// **Dental forum.** – 2017. - №3. – С.23-28

11. Взаимосвязь стоматологических проявлений с патологиями желудочно-кишечного тракта/ Н.Е. Духовская, И.Н. Хими́на, И.Г. Островская, С.Т. Сохов, А.В. Митронин// **CATHEDRA.Стоматологическое образование.** – 2017. – № 60-61. – С.36-41.

12. Новый подход к лечению хронического пародонтита у больных с бронхиальной астмой, ассоциированной с грибами рода *Paecilomyces*/ Н.Е.Духовская, Т.А. Шкурова, Е.В. Руднева, Е.В. Мухина// **CATHEDRA.Стоматологическое образование.** – 2017. – № 62. – С.16-19.

13. Состояние тканей пародонта полости рта у больных с параноидальной шизофренией непрерывного течения/ Н.Е.Духовская, Т.П.Вавилова, И.Г. Островская, С.В. Абрамов, Г.Ф. Ямалетдинова// **Dental forum.** – 2018. - №2. – С.40-44.

14. Состояние полости рта у пациентов с психотическими расстройствами/ Н.Е.Духовская, О.О.Янушевич, Т.П.Вавилова, И.Г.Островская, С.В.Абрамов, Г.Ф.Ямалетдинова// **Dental forum.** – 2018. - №3. – С.8-13.

15. Клиническая и биохимическая оценка состояния тканей ротовой полости у пациентов с параноидальной шизофренией непрерывного течения/ Н.Е.Духовская, С.В. Абрамов, Т.П. Вавилова, Ю.А. Митронин, Ю.А. Островская, А.А. Духовская// **Эндодонтия сегодня.** – 2018. - №3. – С.13-17.

16. Показатели смешанной слюны у лиц с соматической патологией/ О.О.Янушевич, Н.Е.Духовская, Т.П.Вавилова, И.Г. Островская, Н.Р. Еварницкая// **Dental forum.** – 2019. - №1. – С.2-5.

17. Особенности стоматологического приема пациентов, страдающих психотическими расстройствами/ О.О.Янушевич, Н.Е.Духовская, С.В.Абрамов, Т.П.Вавилова, И.Г.Островская// **Dental forum.** – 2019. - №2. – С.27-31.

18. Исследование гомеостаза полости рта у пациентов с бронхолегочными патологиями по показателям смешанной слюны/ Т.П.Вавилова, Н.Е.Духовская, Г.Ф.Ямалетдинова, А.В.Цатурова // **Российская стоматология.** – 2019. - №1. - С.58-59.

19. Исследование состояния зубов и показателей слюны у пациентов с кардиоваскулярными патологиями на фоне приема гипотензивных средств/ Н.Е.Духовская, Т.П.Вавилова, Г.Ф.Ямалетдинова, А.А.Духовская// **Российская стоматология.** – 2019. - №1. - С.68-69.

Работы, опубликованные в ведущих рецензируемых журналах, Scopus

20. Метод количественного определения феназепама в смешанной слюне/ Н.Е.Духовская, О.О.Янушевич, Т.П.Вавилова. П.В.Гремякова, Островская И.Г.// **Georgian Medical News.** – 2019. - №2. – С.132-137.

21. Применение метода жидкостной хромато-масс-спектрометрии для определения бисопролола и аторвастатина в слюне/ Н.Е.Духовская, Т.П.Вавилова, С.Ю.Горбачева, П.В.Гремякова. И.Г. Островская// **Клиническая лабораторная диагностика.** – 2019. – Т. 64, №5. – С.271-276.

22. Исследование количества интерлейкина -6 методами SDS- ПААГ электрофореза и иммуноферментного анализа в смешанной слюне после ополаскивания полости рта раствором олигонуклеотида, специфического к интерлейкину-6/ О.О.Янушевич, Н.Е.Духовская, И.Г.Островская, Т.П.Вавилова,

Г.Д.Ахмедов, Т.М.Новикова, В.С.Шашковская. В.А.Спиридонова// Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т.64, №7. – С.413-416.

23. Исследование активности холинэстеразы в смешанной слюне пациентов с соматической патологией/ Янушевич О.О., Духовская Н. Е., Островская И.Г., Вавилова Т. П., Ахмедов Г.Д., Духовская А.А.// Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т.65, №4. – С.212-215.

Тезисы в сборниках и материалах научных конференции

24. Особенности физико-химических свойств слюны у пациентов с соматической патологией/ Т.П.Вавилова, И.Г.Островская, Н.Е.Духовская // В сб. материалов конференция с международным участием «Научно-методические проблемы нормальной физиологии и медицинской физики»; М., 2017. – С 31-32.

25. Оценка параметров смешанной слюны у пациентов, принимающих лекарственные препараты различного спектра действия/ И.Г.Островская, Н.Е.Духовская, Г.И.Алекберова // В сб. научных статей IX-ой Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке»; Казань, 2017. – С.282-285.

26. Исследование проявлений галитоза у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта/ Н.Е.Духовская, И.Г.Островская, А.В.Митронин// В сб. материалов межвузовской научной конференции с международным участием, посвященной 95-летию МГМСУ им. А.И. Евдокимова «Гигиена и клиническая медицина: современные достижения, проблемы, перспективы»; М., 2017. – С. 106-107.

27. Оценка гомеостаза полости рта на фоне соматической патологии/ Т.П.Вавилова, Н.Е.Духовская, И.Г.Островская// В сб. материалов научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской биохимии и лабораторной диагностики»; Ижевск, 2017. – С. 42-44.

28. Влияние системных лекарственных препаратов на функцию слюнных желез/ Т.П.Вавилова, Н.Е.Духовская, И.Г.Островская, Г.Ф.Ямалетдинова // В

сб. материалов юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70- летию со дня рождения заслуженного работника высшей школы РФ, д.м.н, профессора Ронь Г.И.; Екатеринбург, 2018. – С. 44-46.

29. Состояние тканей полости рта при различных заболеваниях/ Н.Е.Духовская, Ю.А.Островская, А.А.Духовская, З.Т.Курбанова // В сб. научных трудов, посвященный 75-летию кафедры биологической химии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; М., 2019. – С. 27-28.

30. Исследование показателей смешанной слюны у пациентов с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета второго типа/ Г.Ф.Ямалетдинова, Н.Е.Духовская, И.Г.Островская // В сб. научных трудов, посвященный 75-летию кафедры биологической химии МГМСУ им. А.И. Евдокимова; М., 2019. – С.84-86.

31. Влияние ряда системных лекарственных препаратов на секреторную функцию слюнных желез/ Н.Е.Духовская, И.Г.Островская, Т.П.Вавилова, А.В.Цатурова, Ю.А.Островская// В сб. материалов конференции «Актуальные вопросы хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии»; М., 2019. – С.89-92.

32. Показатели смешанной слюны у пациентов с кардиоваскулярными патологиями, принимающих гипотензивные средства/ Т.П.Вавилова, Н.Е.Духовская, А.В.Цатурова// В сб. научных статей XI научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в 21 веке»; Казань, 2019. – С.245-249.

33. Взаимосвязь кислотно-щелочного баланса и объема слюны с микробной колонизацией в полости рта у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта/ Т.П.Вавилова, Н.Е.Духовская, И.Г.Островская// В сб. научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская биохимия - от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы»; Тюмень, 2019 – С.21-23.

34. Исследование микробиоценоза полости рта у пациентов гастроэнтерологического профиля с ортопедическими конструкциями/ Н.П.Химин. А.А.Духовская, В.Н.Царев, Н.Е.Духовская// «Молодежный инновационный вестник», М., №1, 2018. – С.135.

Публикации Роспатента- Патенты на изобретение

35.Патент 2672600 Российская Федерация МПК G01N 33/50 Способ диагностики воспалительных поражений верхних отделов ЖКТ/ Н.Е. Духовская, Т.П. Вавилова, И.Г. Островская, Г.Д. Ахмедов, Е.В. Холодкова, А.А. Духовская, Ю.А. Островская; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И, Евдокимова, опубл. 16.11.2018г. – 2 с.

36.Патент 2694007 Российская Федерация, МПК А61В 5/00 Способ диагностики дефектов эмали зуба/ Н.Е. Духовская, Т.П. Вавилова, И.Г. Островская, И.Н. Хими́на, Е.В. Холодкова, А.А. Духовская, Н.П. Химин; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И, Евдокимова, опубл. 08.07.2019г. – 2 с.

37.Патент 270563 Российской Федерации, МПК А61К 31/132 Способ определения лекарственного препарата метформин в смешанной слюне пациента, страдающего сахарным диабетом/ О.О. Янушевич, Н.Е. Духовская, Т.П. Вавилова, И.Г. Островская, А.А. Духовская; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И, Евдокимова, опубл. 07.11.2019г. – 2 с.

Подписано в печать 16.09.2020 г.
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз. Заказ № 159045-2-09
Типография ООО «МДМпринт» (Печатный салон МДМ)
119146, г. Москва, Комсомольский пр-кт, д.28