

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Антонова Олеся Александровна

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ
НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

3.1.7. - Стоматология (медицинские науки)

3.1.24. – Неврология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Митронин Александр Валентинович

доктор медицинских наук, профессор
Максимова Марина Юрьевна

Москва-2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	23
1.1 Возникновение и развитие изменений в организме человека на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения	23
1.2 Взаимосвязь соматической патологии со стоматогенными заболеваниями	30
1.2.1 Проявления в полости рта на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения.....	37
1.3 Смешанная слюна как индикатор состояния органов и систем организма.....	40
1.4 Профилактика стоматологических заболеваний в систематической комплексной терапии пациентов с соматической патологией	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1 Дизайн диссертационного исследования	58
2.2 Общая характеристика обследуемых пациентов.....	61
2.3 Социологический метод исследования	65
2.4 Методы клинического обследования пациентов	66
2.4.1 Оценка неврологического статуса	66
2.4.2 Инструментальная и лабораторная диагностика пациентов	68
2.4.3 Комплексное стоматологическое обследование	68
2.4.3.1 Определение гигиенического статуса полости рта	69
2.4.3.2 Определение степени кровоточивости десны (РВІ).....	70
2.4.3.3 Пародонтальный индекс Russel (PI).....	71
2.4.3.4 Определение уровня стоматологической помощи	72
2.5 Оценка качества жизни пациентов в зависимости от стоматологического статуса.....	72
2.6 Лабораторные исследования смешанной слюны	73
2.6.1 Получение смешанной слюны и определение скорости саливации.....	73

2.6.2 Измерение водородного показателя смешанной слюны.....	74
2.6.3 Методика подготовки образцов смешанной слюны	75
2.6.4 ЯМР-спектроскопия смешанной слюны.....	78
2.6.5 Хромато-масс-спектрометрия смешанной слюны	79
2.7 Методика использования средств индивидуальной гигиены	81
2.7.1 Многофункциональное устройство для индивидуальной гигиены полости рта пациентов с ограниченными возможностями	81
2.8 Оценка эффективности программы стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией	82
2.9 Статистические методы исследования.....	82
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	84
3.1 Результаты социологического исследования.....	84
3.1.1 Медико-социальное анкетирование врачей стоматологов и врачей неврологов	84
3.1.2 Социальное анкетирование пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения	86
3.2 Результаты клинических исследований пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения	88
3.2.1 Результаты комплексного неврологического обследования	88
3.2.2 Результаты комплексного стоматологического обследования	94
3.2.2.1 Уровень оказания стоматологической помощи пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией	101
3.2.2.2 Оценка уровня качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в зависимости от стоматологического статуса	102
3.3 Результаты корреляционного анализа между анамнезом и клиническими данными пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения.....	104
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОБРАЗЦОВ СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ.....	106

4.1 Результаты протеомного анализа образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.....	106
4.2 Результаты спектрометрии и физических параметров смешанной слюны у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией	113
4.3 Результаты спектрального анализа образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией	116
4.4 Результаты ЯМР-спектроскопии образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией	117
4.5 Результаты корреляционного анализа показателей смешанной слюны с очаговыми изменениями головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией	120
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ	126
5.1 Оценка органолептических свойств ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом.....	127
5.2 Результаты коррекции индивидуальной гигиены полости рта у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-ой подгруппы	128
5.2.1.Результаты оценки качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-ой подгруппы после стоматологической помощи.....	131
5.3 Результаты эффективности проведения лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы	132
5.3.1 Результаты оценки качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы после стоматологической помощи	135
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	147
ВЫВОДЫ.....	150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	154

ПРИЛОЖЕНИЕ.....	204
------------------------	------------

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – Артериальная гипертензия

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрансфераза

АЭС-ИСП – Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДЭП – Дисциркуляторная энцефалопатия

ИРОПЗ – Индекс разрушения окклюзионной поверхности зуба

ИФА – Иммуноферментный анализ

КПУ – Индекс интенсивности и распространенности кариозного процесса

ЛДГ – Лактатдегидрогеназа

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ– Магнитно-резонансная томография

ОБ – Общий белок

ОФ – Ограничение функции

ПД – Психологический дискомфорт

ПН – Психологическое расстройство

РВІ – Индекс кровоточивости сосочков

РХОС – Индекс развития хронического орального сепсиса

СД – Социальная дезадаптация

СКН- сосудистые когнитивные нарушения

У – Ущерб

УСП – Уровень стоматологической помощи населению

ФД – Физический дискомфорт

ФН – Физическое расстройство

ХЭ – Холинэстераза

ЩФ – Щелочная фосфатаза

ЯМР – Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

FDI – World Dental Federation (Международной Федерацией Стоматологов)

HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

IADR – Международная стоматологическая научно-исследовательская ассоциация

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

NTproBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

OHIP – Oral Health Impact Profile (Профиль влияния стоматологического здоровья)

OHIS – Упрощенный индекс гигиены полости рта Грина- Вермиллиона

PI – Пародонтальный индекса по Russel

FDR (False Discovery Rate) – уровень ложноположительных идентификаций;

iBAQ – Абсолютная количественная оценка на основе интенсивности (Intensity-based absolute quantification)

LFQ - Количественная оценка без меток (Label free quantification)

MS/MS– tandemная масс-спектрометрия

ВЭЖХ-МС/МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием

PSM - Peptide-Spectrum Matches

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

В последние годы отмечается повышенный интерес врачей стоматологов к взаимосвязи и взаимообусловленности развития стоматологических заболеваний и полиорганной патологии. Взаимосвязь соматической патологии и состояния твердых тканей зубов, болезней пульпы и периапикальных тканей, тканей пародонта, слизистой оболочки рта, а также состава смешанной слюны общеизвестна [3, 188, 97, 215, 130, 198, 244, 272]. Однако, в практике врача-стоматолога, количество пациентов с сопутствующей патологией неуклонно растет [203, 335]. В рамках многоаспектного подхода к диагностике и лечению сочетанной патологии полости рта и нервной системы все большую актуальность приобретают работы, посвященные выявлению и изучению взаимосвязи стоматологических заболеваний с цереброваскулярной патологией [12, 139, 136, 137, 305].

Группа цереброваскулярных заболеваний, особенно ишемический и геморрагический инсульты, являются наиболее распространенными причинами инвалидности и смертности населения всего мира (ВОЗ 2017). Наиболее распространенной формой цереброваскулярной патологии являются хронические формы нарушений мозгового кровообращения [189]. На сегодняшний день в Международной классификации болезней (МКБ-10) диагноз хронические формы нарушений мозгового кровообращения (церебральная микроангиопатия) отсутствует и внесен в раздел I67.8 «Другие уточненные поражения сосудов мозга». Однако, в связи с тем, что наиболее широкое распространение в отечественной неврологической практике получил термин «дисциркуляторная энцефалопатия», далее он будет использован для обозначения диагноза хронические формы нарушений мозгового кровообращения. Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) характеризуется длительной и стойкой недостаточностью кровоснабжения мозга с постепенным нарастанием неврологических нарушений [172, 173].

Ведущими неврологическими признаками ДЭП являются нарушение познавательных функций; эмоционально-личностные расстройства; пирамидные, экстрапирамидные, псевдобульбарные и мозжечковые нарушения, что приводит к снижению двигательной функции верхней и нижней губы, языка, низкоэффективному жеванию и неспособности пациентов очищать полость рта от остатков пищи [331]. В связи с чем у пациентов с ДЭП выявлен повышенный уровень зубного налета, что приводит к развитию заболеваний твердых тканей зубов, тканей пародонта и является причиной потери зубов [14, 106]. Кроме того, у пациентов с ДЭП отмечаются нарушения функции жевательных мышц и височно-нижнечелюстного сустава [12]. В ранее проведенном исследовании установлено, что одним из факторов развития ДЭП может являться дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, особенно при дистальном сдвиге нижней челюсти, поскольку она может вызвать экстравазальную компрессию экстракраниального отдела внутренней сонной артерии [205]. Вместе с тем, у пациентов с ДЭП наблюдаются признаки эндотелиальной дисфункции слизистой оболочки полости рта. Данные изменения обусловлены повышением сопротивляемости току крови в капиллярах и развитием явления артерио-капиллярного переполнения в микроциркуляторном русле на фоне снижения сердечного выброса. Выявленные воспалительные заболевания в слизистой оболочке полости рта обусловлены повышением уровня провоспалительных цитокинов, увеличением нейроспецифического белка и активности ферментов на фоне хронических форм нарушений мозгового кровообращения [146].

Известно, что основными клиническими характеристиками ДЭП являются когнитивные расстройства, в том числе умеренные когнитивные нарушения [189]. Несмотря на достигнутые успехи в разработке концепции сосудистых когнитивных нарушений (СКН), многие вопросы, касающиеся главным образом диагностики доклинической, максимально ранней, стадии, остаются недостаточно изученными [173]. В последние годы предметом углубленных исследований является поиск молекулярно-биологических

маркеров и сигнальных молекул в крови, а также цереброваскулярной жидкости, ответственных за возникновение СКН [11, 140, 193, 221, 290]. Особое внимание уделяется поиску минимально-инвазивных методов диагностики СКН и внедрению их в практическое здравоохранение [15, 27, 203, 204, 305]. Большие надежды связаны с проведением протеомных, спектральных и метаболомных исследований смешанной слюны [141, 310].

Среди стандартных диагностических биологических жидкостей особое место занимает смешанная слюна, в которой обнаружен большой спектр органических и неорганических соединений [17, 213, 256]. Возрастающий интерес к исследованию смешанной слюны в качестве скринингового материала обосновывается содержанием в ней клеточных и растворимых компонентов [135, 318, 323]. Забор слюны безопасен, может быть выполнен в любое время и без помощи специализированного медицинского персонала. Неинвазивность получения смешанной слюны исключает возникновение негативных психологических реакций пациента [254, 253].

Согласно анализу данных литературы существуют лишь единичные работы, посвященные изучению связи заболеваний пародонта с ДЭП, а также состоянию височно-нижнечелюстного сустава. Вместе с тем, исследований, связанных с изучением клинико-функциональных особенностей твердых и мягких тканей зубов и физико-химического состава смешанной слюны не обнаружено. Кроме того, как в зарубежных, так и в отечественных литературных источниках отсутствует единый протокол стоматологической реабилитации пациентов с хроническими формами нарушений мозгового кровообращения. Стоит отметить, что исследований, основанных на спектральном анализе смешанной слюны у пациентов, имеющих СКН на фоне ДЭП, не обнаружено. В связи с этим комплексное изучение клинико-функциональных особенностей твердых и мягких тканей зубов, физико-химического состава смешанной слюны у пациентов с ДЭП с последующей разработкой лечебно-профилактических мероприятий в междисциплинарном

аспекте, а также поиск патобиохимических молекул СКН является актуальной проблемой медицины.

Степень разработанности темы исследования

В фундаментальных исследованиях имеется большое количество данных о нарушении компенсаторных механизмов естественного иммунитета полости рта, происходящих на фоне соматической патологии [34, 53, 70, 222, 372]. В настоящее время одним из наиболее простых, малоинвазивных и высокоинформативных методов диагностики является исследование смешанной слюны. Анализ смешанной слюны является новой областью клинических исследований, который получил распространение лишь в последнее десятилетие [213, 240, 300, 354]. Показатели смешанной слюны тесно связаны с физиологическим состоянием организма и патологией зубочелюстной системы. Наличие сопутствующей патологии, прием лекарственных препаратов, приводит к нарушению ее физико-химических и метаболических параметров, что непосредственно влияет на развитие заболеваний твердых тканей зубов, тканей пародонта и слизистой оболочки рта [35, 36, 74, 143]. Настоящая диссертационная работа направлена на изучение стоматологического статуса полости рта, состава и свойств смешанной слюны у пациентов с хроническими формами нарушений мозгового кровообращения (ДЭП), разработку стоматологических лечебно-профилактических мероприятий и поиску патобиохимических биомаркеров умеренных когнитивных нарушений, что определяет актуальность данной научной работы.

Цель исследования

Совершенствование методов стоматологической реабилитации, улучшающих качество диагностики, профилактики, лечения патологий полости рта и качество жизни у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Задачи исследования

1. Оценить стоматологический статус и его влияние на качество жизни у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.
2. Оценить значение прогрессирования хронической ишемии мозга (церебральной микроангиопатии) в развитии выраженных изменений стоматологического статуса, включая поражение твердых тканей зубов и воспалительные заболевания тканей пародонта.
3. Установить количественный состав белков в общем протеоме слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и провести анализ их индивидуального ранжирования со схожими биологическими процессами и молекулярными функциями.
4. Изучить у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией физико-химические свойства смешанной слюны, её микроэлементный состав, детальную идентификацию сигналов в спектрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P органических молекул, активность трансфераз, эстераз и оксидоредуктазы, количество D-димера и натрийуретического пептида.
5. Выявить взаимосвязь между клиническими характеристиками полости рта, параметрическими данными смешанной слюны и тяжестью течения дисциркуляторной энцефалопатии.
6. Разработать алгоритм стоматологической помощи пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией.

Научная новизна исследований

Впервые в группе российских пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией установлена взаимосвязь между тяжестью течения хронической ишемии мозга (церебральной микроангиопатии) и прогрессированием стоматологических заболеваний.

Пилотное исследование протеомного профиля смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с использованием метода хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения выявило количественные

и качественные изменения в белках, ответственных за клеточные, биологические и метаболические процессы.

Отличительной особенностью группы умеренных когнитивных расстройств явилась повышенная экспрессия белка эндоплазмينا.

Уточнены физико-химический состав смешанной слюны, её микроэлементный состав, активность трансфераз, эстераз и оксидоредуктазы, количество D-димера и натрийуретического пептида.

Проведена детальная идентификация сигналов в спектрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P органических молекул в смешанной слюне пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании клинико-лабораторных исследований была обнаружена взаимосвязь между тяжестью течения хронической ишемии мозга (церебральной микроангиопатии) и заболеваниями ротовой полости, включая как твердые ткани, так и мягкие ткани. Наиболее выраженные изменения стоматологического статуса выявлены при тяжелой церебральной микроангиопатии, соответствующей третьей стадии при оценке по шкале Fazecas.

Анализ физико-химического состава смешанной слюны у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией представляет собой методологический подход, ориентированный на улучшение комплексного обследования состояния полости рта при оказании стоматологической помощи.

Повышенная экспрессия белка эндоплазмينا при исследовании протеомного профиля слюны может быть использована в качестве раннего диагностического маркера умеренных когнитивных нарушений.

Разработано новое устройство для индивидуальной гигиены полости рта, специально предназначенное для пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (Патент RU № 229645 от 17.10.2024).

По клиническим данным и показателям смешанной слюны определено оптимальное средство для профилактики полости рта пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Разработан комплекс профилактических мероприятий, адаптированный для пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, и определена его эффективность.

Методология и методы исследования

По своей структуре настоящая диссертационная работа является открытым когортным контролируемым проспективным клинικο-лабораторным исследованием. Объектами клинικο-лабораторного анализа служили мягкие и твердые ткани ротовой полости, а также образцы смешанной слюны, взятые у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией. В основу работы положены общепринятые методы доказательной медицины, включающие клинические, инструментальные, биохимические и статистические подходы к исследованию.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне снижения резистентности и адаптационных возможностей организма отмечается развитие и прогрессирование стоматологических заболеваний, включая поражение твердых тканей зубов, воспалительные заболевания тканей пародонта, а также нарушение секреторной функции слюнных желез.

2. Количественный и качественный состав смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией имеет отличительные особенности в сравнении с группой здоровых пациентов, что связано с клеточными, биологическими и метаболическими процессами, протекающими на фоне прогрессирующего течения хронической ишемии мозга (церебральной микроангиопатии).

3. Специфический белок Endoplasmin, выявляемый при хромато-масс-спектрометрии смешанной слюны, ассоциируется с развитием умеренных когнитивных расстройств.

4. Разработанный алгоритм стоматологической помощи пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией, включающий применение ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом и двухчелюстную щетку-капу, позволяет улучшить стоматологический статус, уменьшить тяжесть течения воспалительных процессов в тканях пародонта и повысить качество жизни этих пациентов.

Внедрение результатов исследования

Полученные фундаментальные теоретические знания исследования используются в учебном процессе при чтении лекций, на теоретических и практических занятиях на кафедре терапевтической стоматологии и эндодонтии стоматологического факультета Научно- образовательного института им. А.И. Евдокимова ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, в неврологическом отделении №2 Научного Центра Неврологии г. Москве при обучении студентов, ординаторов и аспирантов. Предложенный способ молекулярной диагностики умеренных сосудистых когнитивных нарушений и алгоритм оказания стоматологической помощи у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией используется в практической деятельности врачей-стоматологов терапевтического отделения №2 стоматологического факультета Научно- образовательного института им. А.И. Евдокимова ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России и врачей-неврологов 2го неврологического отделения №2 Научного Центра Неврологии г. Москве. Полученные результаты клинико-лабораторного исследования опубликованы в научных журналах и представлены в лекционных материалах.

Степень достоверности и апробации результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов диссертационной работы обоснована достаточным количеством проведенных клинических и лабораторных исследований у 142 пациентов, среди которых 96 пациентов с диагнозом цереброваскулярные заболевания: дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация I 67.8 с применением четко обозначенных

критериев отбора в исследование, включения, невключения и исключения из исследования. Лабораторная работа проведена на современном высокотехнологичном оборудовании в соответствии с требованиями доказательной медицины и современных международных признанных методик. Осуществлен забор 920 проб смешанной слюны с последующим анализом с применением современных лабораторных методов исследования (спектроскопия ядерного магнитного резонанса, хромато-масс-спектрометрия, иммуноферментный и спектрофотометрический анализы). Подтверждена корреляционная зависимость между клиническими проявлениями и лабораторными показателями. Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы Statistica 10 и Jamovi 1.1.9. Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

Основные положения диссертационной работы были доложены на V стоматологическом форуме молодежной науки и практики, посвященный 55-летию кафедры кариеологии и эндодонтии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, 26 марта 2021г.; IV Международном Конгрессе стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» г. Ташкент, 10 декабря 2021г.; Международной научно-практической конференции «Инновационный подход и перспективы современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», г. Самарканд, 25 февраля 2022 г.; на VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, г. Нижний Новгород 17 марта 2022г.; на LXXXIII итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2022», г. Санкт-Петербург, 20 апреля 2022г.; на VI стоматологическом форуме молодежной науки и практики, посвященный 100-летию профессора М.И. Грошикова, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, 26 ноября 2021г.; на VII стоматологическом форуме молодежной науки и практики с международным

участием, посвященного 100-летию ММСИ-МГМСУ, г. Москва, 25 марта 2022г.; на XLIV (44) Итоговой научной конференции ОМУ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, 25 апреля 2022г.; на Международном научно-практическом форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения», г. Оренбург, 21 апреля 2022г.; XIII научно-практической конференции молодых ученых «Научные достижения современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, г. Москва, 27 мая 2022г.; V Международном конгрессе стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, г. Ташкент, 3 июня 2022г.; на симпозиуме «Современная эстетико-функциональная реставрация и практическая эндодонтия-междисциплинарные параллели здоровья зубочелюстной системы» в рамках «Дентал-Ревю 2022», г. Москва, 28 сентября 2022 г.; на VIII стоматологическом форуме молодежной науки и практики с международным участием, г. Москва, 24 марта 2023г.; на VII Всероссийском конкурсе молодых ученых и студентов на лучший доклад в области стоматологии и ЧЛХ, г. Москва, 4 апреля 2023 г.; на XLV (45) Итоговой научной конференции ОМУ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, 19 апреля 2023г; на Форуме университетской науки «Клиническая медицина и медицинские технологии» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, 17 мая 2023.

Апробация работы

Диссертационная работа доложена, обсуждена и одобрена на совместном заседании кафедр научно-образовательного института им. А. И. Евдокимова (терапевтической стоматологии и эндодонтии, пропедевтики хирургической стоматологии, детской стоматологии, ортопедической стоматологии и гнатологии, цифровой стоматологии), научно-образовательного института клинической медицины им. Н. А. Семашко (нервных болезней, общей и биоорганической химии) и научно-образовательного института фундаментальной медицины им. В. И.

Покровского (биологической химии) ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва 20 ноября 2024г.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: 3.1.7. Стоматология; область науки: 3. Медицинские науки; группе научных специальностей: 3.1. Клиническая медицина; направлениям исследований: изучение этиологии, патогенеза основных стоматологических заболеваний (кариес зубов, заболевания пародонта и др.), разработка методов их профилактики, диагностики и лечения. Направления исследований согласно пунктам 1, 2, 8, 9; отрасли наук: медицинские науки.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология; область науки: 3. Медицинские науки; группе научных специальностей: 3.1. Клиническая медицина; направлениям исследований: изучение этиологии, патогенеза и эпидемиологии сосудистых заболеваний нервной системы; разработка алгоритмов исследования, пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Направления исследований согласно пунктам 3, 19, 21; отрасли наук: медицинские науки.

Список опубликованных работ по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликовано 18 печатных работ из них 10 работ в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации, 7 статей в сборниках научных трудов всероссийских и международных конференций и 1 патент РФ на полезную модель. Основное содержание диссертационного исследования в полном объеме изложено в автореферате.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Митронин А. В., Максимова М. Ю., Хворостенко О. А. (Антонова О. А.) Стоматологическая помощь пациентам с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения (обзор литературы) //Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2021. – №. 75. – С. 40-42.

2. Митронин А. В., Хворостенко О.А. (Антонова О. А.), Останина Д.А., Митронин Ю.А. Биомаркеры слюны и протеомика: диагностические и клинические возможности будущего //Эндодонтия Today. – 2021. – Т. 19. – №. 3. – С. 171-174.
3. Митронин А.В., Антонова О.А., Тагиева Д.Р. Стоматологический статус пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Сборник тезисов IV Международного конгресса стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ташкент. – 2021г. – С. 34-36.
4. Митронин А. В., Антонова О. А. Биомаркеры смешанной слюны как индикаторы состояния организма //Российская стоматология Учредители: ООО" Издательство" Медиа Сфера", Московский государственный медико-стоматологический университет им. АИ Евдокимова. – 2022. – Т. 15. – №. 1. – С. 61-62.
5. Митронин А. В., Максимова М. Ю, Антонова О.А., Останина Д.А. Влияние хронической ишемии головного мозга на стоматологический статус пациентов //Актуальные вопросы стоматологии. – 2022. – С. 259-263.
6. Митронин А. В., Антонова О. А. Дентальный статус пациентов на фоне цереброваскулярной патологии// Сборник материалов V Международного научно-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения, Оренбург: Изд-во ОрГМУ. – 2022. – С. –209.
7. Митронин А. В., Антонова О. А., Бакалинская И.А. Дисциркуляторная энцефалопатия в амбулаторной стоматологической практике //Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2022: Сборник тезисов LXXXIII научно-практической конференции с международным участием / Отв. ред. Н.А. Гавришева. – СПб. – 2022. – С. –245.
8. Антонова О. А. Возможности ранней диагностики и реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной

стоматологической практике //Стоматология. – 2022. – Т. 101. – №. 3. – С. 93.

9. Митронин А.В., Антонова О.А., Тагиева Д.Р. Влияние цереброваскулярной патологии на состояние полости рта» // Сборник тезисов V Международного конгресса стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ташкент. –2022. –С. – 466-468.

10. Митронин А.В., Максимова М.Ю., Антонова О.А. Останина Д.А., Митронин В.А.. Стоматологический статус пациентов с хронической ишемией головного мозга// Medicine science and education scientific and informational journal may - no. 33, Yerevan – 2022. С. –117-121.

11. Митронин А.В., Максимова М.Ю., Антонова О.А. Современный подход к скринингу дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной стоматологической практике// Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2022. – № 80. – С. 26-29.

12. Митронин А.В., Максимова М.Ю., Антонова О.А., Останина Д.А. Стоматогенные проявления в полости рта на фоне дисциркуляторной энцефалопатии //VolgaMedScience. – 2022. – С. 597-598.

13. Митронин А.В., Антонова О.А., Привалов В.И., Гокжаев М.Б., Прокопов А.А., Останина Д.А. Спектральный анализ ротовой жидкости пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения// Российская стоматология. –2023. –Т. 16. – № 1. –С. 3-6.

14. Митронин А.В., Максимова М.Ю., Останина Д.А., Антонова О.А. Оценка стоматологической патологии у лиц с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения// «Междисциплинарный подход к диагностике, лечению и профилактике заболеваний тканей пародонта у пациентов с сахарным диабетом»: тезисы VI Международной научно-практической конференции. –2023. – С. 47-50.

15. Митронин А. В., Максимова М.Ю., Останина Д.А., Антонова О.А. Микроэлементный состав ротовой жидкости пациентов с хронической

ишемией головного мозга //Эндодонтия Today. – 2023. – Т. 21. – №. 1. – С. 62-66.

16. Митронин А.В., Максимова М.Ю., Останина Д.А., Антонова О.А., Митронин Ю.А. Оценка эффективности применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией: наблюдательное клиническое исследование. Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т.30. – № 4. – С. 61-70.

17. Максимова М.Ю., Митронин А.В., Иллариошкин С.Н., Антонова О.А. Протеомный профиль ротовой жидкости у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами// Нервные болезни. – 2023. –Т.3. – С. 9-13.

18. Патент № 229645. Российская Федерация. Устройство для индивидуальной гигиены полости рта пациентов с ограниченными возможностями: № 229645: заявл. 26.04.2024: опубл. 20. 10. 2024 / Митронин А. В., Останина Д. А., Антонова О. А., Митронин Ю. А. // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». – 2024. - №29.

Личный вклад соискателя

Автор самостоятельно и в полном объеме провела литературный поиск по теме диссертационной работы, и проанализировала в целом 384 источников отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Совместно с научными руководителями была сформулирована концепция и дизайн диссертационной работы, определены цель, задачи и методы проведения научного исследования. В рамках диссертационной работы автор провела медико-социальное анкетирование врачей-стоматологов и врачей-неврологов г. Москвы и Московской области. Совместно с врачами-неврологами 2-го неврологического отделения Научного центра неврологии проводила амбулаторное обследование 142 пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга и лично проанализировала стационарные и амбулаторные медицинские карты пациентов. Диссертант самостоятельно провела обследование полости рта, анкетирование и забор 920 проб смешанной слюны

у 96 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и 52 пациентов без соматической патологии. Выполнены клинико-лабораторные исследования, лечение и динамическое наблюдение 96 исследуемых пациентов. Автор разработала и предложила к практическому применению «Многофункциональное устройство для индивидуальной гигиены полости рта пациентов». Автор самостоятельно провела статистический анализ полученных результатов исследования, провела обсуждение результатов, подготовила к публикации статьи в научных журналах и оформила в виде диссертационной работы и автореферата.

Структура и объем диссертационного исследования

Диссертационная работа представлена в виде машинописного текста объемом 204 страниц и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, списка литературы, приложения, списка сокращений и условных обозначений. Библиографический список содержит 384 источника, среди которых 216 работ отечественных авторов и 168 публикаций зарубежных авторов. Диссертация сопровождается 50 иллюстрациями и 21 таблицей.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Возникновение и развитие изменений в организме человека на фоне хронического нарушения мозгового кровообращения

На сегодняшний день наиболее актуальной не только медицинской, но и социальной проблемой являются сосудистые заболевания головного мозга, поскольку занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности стран всего мира. На сегодняшний день зарегистрировано более 9 млн. человек в мире, страдающих цереброваскулярными болезнями [359]. Анализ структуры смертности населения Российской Федерации (РФ) показывает, что цереброваскулярные заболевания составляют 30,9 %, и занимают второе место, уступая лишь кардиоваскулярной патологии [31, 41, 96]. Кроме того, стоит отметить, что группа цереброваскулярных заболеваний ввиду развития тяжелых осложнений является наиболее распространенной причиной инвалидности и смертности населения всего мира, в связи с чем данной патологии уделяется особое внимание [195, 196, 305]. По данным Министерства Здравоохранения России в нашей стране зарегистрировано 6035,4 больного цереброваскулярными заболеваниями на 100 тыс. взрослого населения (ВОЗ 2017). Важно отметить, что сосудистые заболевания головного мозга в 20-30% случаев затрагивают лица трудоспособного возраста. Причем на сегодняшний день уже отмечается тенденция развития цереброваскулярных заболеваний в более молодом возрасте [62].

Одной из наиболее распространенных форм цереброваскулярной патологии является хроническое нарушение мозгового кровообращения. В научной литературе в понятие хроническое нарушение мозгового кровообращения входит «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая ишемия головного мозга», «хроническая цереброваскулярная недостаточность», «ишемическая болезнь мозга». В современной медицинской зарубежной литературе используют близкие по смыслу термины «церебральная микроангиопатия» или «болезнь малых сосудов». В

международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) диагноз хроническое нарушение мозгового кровообращения отсутствует и внесен в раздел I67.8 «Другие уточненные поражения сосудов мозга». Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен Е.В. Шмидтом в 1985 году и по-прежнему применяется чаще всего в отечественной литературе. Поскольку наиболее широко в отечественную неврологическую практику вошел термин «дисциркуляторная энцефалопатия», сохраняющий свое значение и на по сей день, далее он будет использован для обозначения диагноза хронического нарушения мозгового кровообращения.

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) является разновидностью сосудистой патологии, характеризующаяся многоочаговым нарушением функций головного мозга, имеющая прогрессирующее течение и формирующаяся на фоне сосудистых факторов риска, ухудшающих мозговое кровообращение с развитием комплекса неврологических расстройств [171, 92, 96]. В настоящее время общепризнаны 93 фактора риска развития и прогрессирования дисциркуляторной энцефалопатии. Основными являются артериальная гипертензия, атеросклероз, заболевания сердца, в том числе фибрилляция предсердий, метаболические эндокринные заболевания (сахарный диабет), гиперхолестеринемия, нарушения углеводного обмена, эндо- и экзогенная интоксикации. Дополнительными факторами риска развития дисциркуляторной энцефалопатии являются курение, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни и эмоциональный стресс [173, 107].

Развитие дисциркуляторной энцефалопатии в значительной степени обусловлено системой кровообращения. Основная масса белого вещества и подкорковые ядра получают кровоснабжение из артерий малого калибра, которые являются артериями конечного типа и практически не анастомозируют друг с другом [339]. Эти артерии уязвимы при артериальной гипертензии (АГ), сахарном диабете (СД), и их сочетании. Отсутствие демпфирующего механизма вызывает развитие стойкого повышения системного артериального давления, высокого пульсового давления, что

наряду с другими причинами приводит к изменению структуры и физических свойств сосудистой стенки [189]. Кроме того, малые церебральные артерии отвечают за резистивность сосудистого русла и играют ключевую роль в реализации ауторегуляции мозгового кровообращения. В результате чего изменяется чувствительность гладкой мускулатуры сосуда к эндогенным сосудорасширяющим стимулам и обуславливает нарушение перераспределения крови в полости черепа и нестабильное поступление крови к нуждающимся в ней областям мозга [47, 375].

Механизм развития хронического нарушения мозгового кровообращения отличается от острого процесса и характеризуется наличием элементов воспаления и нейродегенеративных процессов [85, 384]. В отличие от ишемического инсульта, для которого характерно фокальное повреждение головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия имеет постепенное развитие с мультифокальным (диффузным) поражением головного мозга. Прогрессирование дисциркуляторной энцефалопатии связано с кумуляцией полиморфных ишемических и вторичных дегенеративных изменений в головном мозге [63, 240].

Независимо от предикторного фактора риска, в каждом из случаев, на микроуровне работают универсальные механизмы развития ишемии. В патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии заложен ряд патофизиологических механизмов [148, 340]. Однако, большое количество научных исследований свидетельствует о том, что основным ключевым звеном является эндотелиальная дисфункция, которая способствует пропитыванию компонентов плазмы и миграции клеток в сосудистую стенку с нарушением ее нормальной архитектуры, повреждением гладкомышечных клеток и отложением фибрина [52, 191, 255]. В связи с чем, развиваются гипертонические и атеросклеротические поражения сосудов [295]. Установлено, что эндотелий выполняет ряд функций, такие как барьерная, секреторная, гемостатическая, вазотоническая, антиатерогенная и антитромботическая, а также принимает участие в процессах воспаления и

ремоделирования сосудистой стенки [44]. Нарушение одной из перечисленных функций приводит к развитию различных системных заболеваний [113]. Основными факторами развития эндотелиальной дисфункции являются окислительный стресс, гипоксия, микробные токсины, провоспалительные цитокины. В результате воздействия перечисленных факторов происходит смена профиля секретируемых веществ: антикоагулянты и фибринолитики замещается прокоагулянтами и ингибиторами фибринолиза, а вазодилататоры замещаются вазоконстрикторами [23, 227, 278]. На фоне оксидативного стресса происходит накопление в крови большого числа активных форм кислорода, который в свою очередь способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции [60, 188, 347]. Кроме того, в физиологических условиях свободнорадикальное окисление необходимо для нормального функционирования организма. Однако, в случае развития патологического процесса отмечается усиление оксидативного стресса, в результате чего повреждаются клетки и разобщаются процессы окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, ингибируются ферментативные системы, деполяризуется дезоксирибонуклеиновая кислота, повреждаются мембраны клеток и нарушается их проницаемость, отмечается потеря эластических свойств [50, 204]. Образование свободных радикалов является ключевым механизмом нейронального повреждения [152, 186, 194, 376].

Развитие стойкой эндотелиальной дисфункции приводит к стенозу и ареактивности сосудов мелкого калибра, которые в последствии утрачивают способность расширяться и перераспределять перфузию в активно работающие отделы головного мозга, снижая их функциональную активность [367]. В последующем данные изменения приводят к необратимым повреждениям отделов головного мозга способствуя диффузному поражению белого вещества [377]. В результате хронической гипоперфузии белого вещества головного мозга происходит формирование «неполных инфарктов», которые характеризуются демиелинизацией, гибелью олигодендроцитов,

утратой аксонов и глиозом без формирования очагов некроза [234] (рисунок 1).

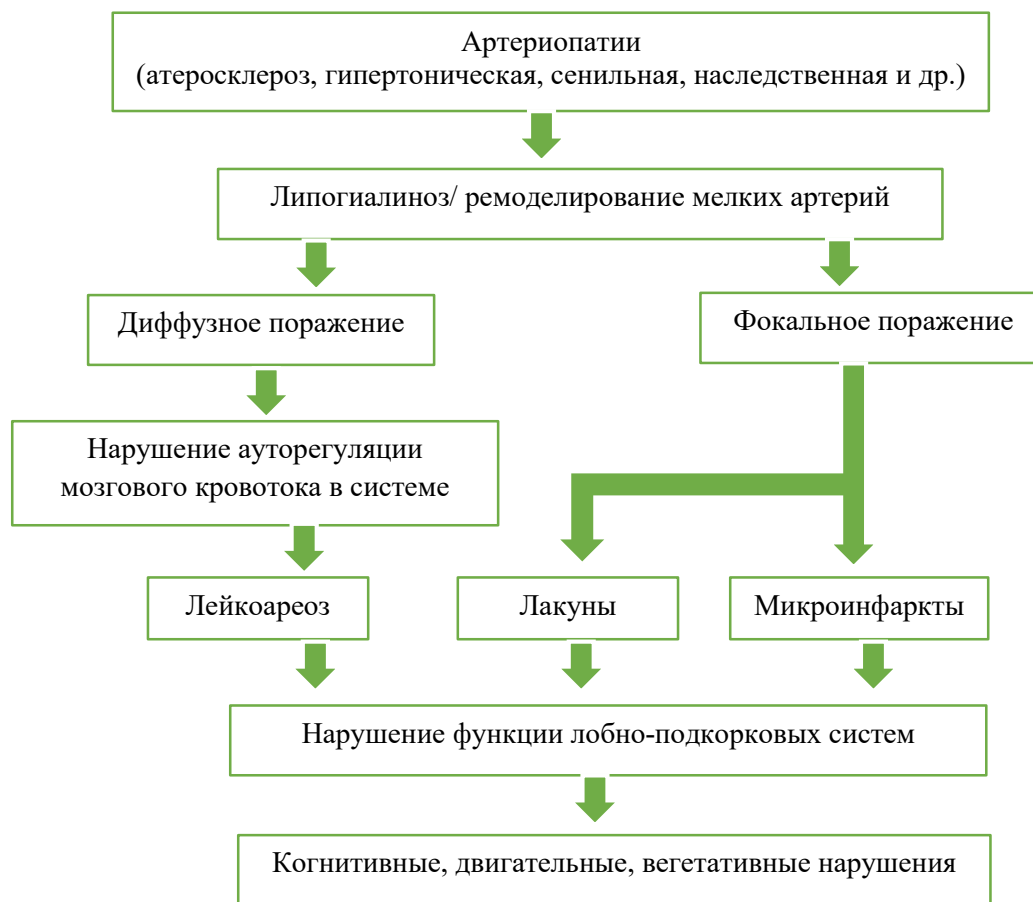


Рисунок 1 – Патогенез дисциркуляторной энцефалопатии

Клиническая картина дисциркуляторной энцефалопатии вариабельна и напрямую зависит от топографии, площади и глубины поражения сосудов и, как следствие, нервной ткани [171]. Всего выделяют 5 основных клинических синдромов: когнитивные нарушения, двигательные нарушения, психопатологические, псевдобульбарные и тазовые нарушения [313]. Однако основным ядром клинической картины дисциркуляторной энцефалопатии являются сосудистые когнитивные расстройства, выраженность которых колеблется от легких до весьма выраженных когнитивных расстройств [13, 85, 258, 287]. Нарушения когнитивных функций проявляются в ослаблении памяти, особенно касательно недавних событий, затруднениях в усвоении новой информации, снижении способности к концентрации, ухудшении

интеллектуальных способностей, замедлении скорости мышления, а также дезориентации относительно собственной личности, местоположения и времени [195]. Пациенты испытывают сложности в быстром переключении с одного дела на другое [109, 252]. В зависимости от нарушений выделяют три степени тяжести гипомнезии и когнитивных нарушений: легкие, умеренные и тяжелые [67]. Незначительное ухудшение когнитивных способностей проявляется в виде ощущаемых пациентом и/или выявляемых при осмотре отклонений в познавательной сфере, однако не подтверждается объективными методами (нейропсихологическое обследование) [173, 252]. Эти изменения в когнитивном функционировании не оказывают заметного влияния на повседневную жизнь, трудовую деятельность и социальное взаимодействие. Пациенты отмечают снижение скорости обработки поступающей новой информации, а также способность быстро переключаться с одного дела на другое. При умеренных когнитивных нарушениях отмечается более высокий уровень проявления перечисленных ранее симптомов ввиду заболевания головного мозга органического генеза. В данном случае выраженность симптомов нарушения выходят за рамки среднестатистической возрастной нормы, однако у пациента по-прежнему сохраняется независимость и самостоятельность в бытовой деятельности. Пациенты отмечают трудности в более сложных и непривычных для него ситуациях [171, 173]. Для описания тяжелых когнитивных нарушений используют термин «сосудистая деменция» [134, 151]. Деменция характеризуется стойким нарушением когнитивных функций, затрагивающие две и более когнитивные сферы (речь, память, внимание и др.). Пациенты испытывают определенные трудности в бытовой, профессиональной и социальной деятельности [172].

При дисциркуляторной энцефалопатии двигательные расстройства отличаются большим разнообразием, включая пирамидные, экстрапирамидные и мозжечковые проявления, а также нарушения равновесия и походки, что связано с поражением лобных отделов мозга, подкорковых структур и их соединений [189]. Пирамидные нарушения обычно проявляются

как незначительные или умеренные моно- или гемипарезы. Экстрапирамидные расстройства характеризуются развитием паркинсонических состояний, где доминируют замедленность движений и небольшая скованность [101]. При вертебрально-базилярной недостаточности возникают мозжечковые симптомы, вызывающие головокружение, сопровождающееся тошнотой, боли в затылке, неустойчивость при ходьбе и эпизоды зрительных иллюзий. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией развивается лобная диспраксия ходьбы, которая вначале проявляется в виде шаркающей походки [57, 59]. По мере прогрессирования нарушений больной может полностью утратить способность ходить и стоять. По мере прогрессирования дисциркуляторной энцефалопатии нарастают поструральные расстройства, которые нередко приводят к инвалидизации пациента [45, 64].

Для верификации диагноза дисциркуляторная энцефалопатия необходимо проведение неврологического осмотра, нейропсихического тестирования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) для получения нейровизуализационной картины сосудистого поражения [62, 81, 64, 358]. Выявляемые с помощью МРТ головного мозга малые субкортикальные инфаркты в глубинных отделах мозга, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния и церебральная атрофия, являются нейровизуализационными маркерами дисциркуляторной энцефалопатии [172, 173, 366]. Наибольшую клиническую значимость имеют множественные малые глубинные инфаркты и патологии белого вещества полушарий большого мозга.

Таким образом, имеющиеся научные данные свидетельствуют тому, что дисциркуляторная энцефалопатия ввиду широкой распространенности, высокого риска развития осложнений, а также высокого процента инвалидизации остается по-прежнему актуальной проблемой для медицины. Вместе с тем, развитие многочисленных изменений на микроуровне в организме больных дисциркуляторной энцефалопатией несомненно

отражается на физико-химических свойствах и составе смешанной слюны, а также на состоянии твердых тканей зубов, слизистой оболочки рта и тканей пародонта. В связи с чем, большой интерес у исследователей вызывают работы, посвященные изучению взаимосвязи дисциркуляторной энцефалопатии и стоматологических заболеваний.

1.2 Взаимосвязь соматической патологии со стоматогенными заболеваниями

В современном мире распространенность отмечается прогрессирующее развитие полиморбидности и охватывает почти четверть взрослого населения мира [371]. Безусловно, сосуществование хронических состояний не является новой концепцией, однако, по-прежнему, представляет собой растущую глобальную проблему всего мира [46, 72]. Согласно многочисленным исследованиям распространенность коморбидной патологии составляет от 69% у больных молодого возраста, до 93% средних лет и до 98% старшей возрастной группы. А.С. Аведисова и соавторы в 2018 году в журнале неврологии и психиатрии указывают распространенность полиморбидности среди населения старше 18 лет по странам следующим образом: Китай – 45%, Гана – 48%, Индия – 58%, Мексика – 64%, ЮАР – 64%, Финляндия – 68%, Польша – 69%, Испания – 69%, Россия – 72%. По данным иранских исследователей К.М. Siddiqi с соавт. (2016) установлено, что в практической деятельности врача-стоматолога из 12960 пациентов у 47% в возрасте 40 лет имеются сопутствующие заболевания в анамнезе: артериальная гипертензия (28%), сахарный диабет (20%) и кардиомиопатия (15%), причем чаще у пациентов женского пола (51%) [341].

Наличие нескольких соматических заболеваний у одного пациента ассоциируется с ухудшением качества жизни, психологическим стрессом, длительной госпитализацией, увеличением частоты послеоперационных осложнений, высокой смертностью и высокой стоимостью медицинского обслуживания [40, 317, 326]. Поэтому понимание эффективности обследования и лечения пациентов с множественными хроническими

заболеваниями является ведущей и наиболее сложной проблемой современной системы здравоохранения [342].

В практической деятельности врачи-стоматологи нередко связаны с лечением пациентов, имеющих в анамнезе тяжелые соматические заболевания. Согласно литературным источникам, встречаемость сопутствующей патологии в стоматологической практике составляет свыше 60% [160]. Причем по данным исследования Леонтьевой Е.Ю. с соавт. (2018) наиболее распространёнными являются патологии органов пищеварения, болезни системы кровообращения и эндокринные заболевания [122]. Однако, в современной клинической стоматологической практике не всегда уделяется должное внимание вопросам комплексного лечения стоматологических больных с учетом их соматической патологии. Поэтому изучение стоматологической заболеваемости с точки зрения коморбидности - является актуальным и необходимым многоаспектным подходом в рассмотрении организма как целостной системы [32].

Наиболее распространёнными терминами для описания сосуществования у одного пациента двух и более заболеваний, синдромов или психических расстройств, связанных между собой единым патогенетическим механизмом и приводящих к снижению качества жизни, инвалидности и повышению смертности в иностранной литературе является «полиморбидность», в отечественной литературе – «полипатия» или «сочетанная патология» [190].

За последние десятилетия целый ряд работ посвящен исследованиям взаимосвязи соматических заболеваний и болезней полости рта [65, 74, 76, 201, 178, 212]. В результате многочисленных фундаментальных исследований имеется достаточно данных о взаимоотношающем течении соматической патологии ввиду наличия тесной функциональной связи между пораженными органами. В основе развития как стоматологических, так и соматических заболеваний лежит действие многочисленных экзогенных и эндогенных факторов [88, 130]. Мультифакторный анализ встречаемости соматической

патологии в стоматологической практике продемонстрировал, что все патологические процессы, протекающие в организме человека, сопровождаются метаболическими сдвигами, нарушением нейрогуморального статуса, изменением иммунного и минерального обменов и не могут не отражаться на внутренних органах и системах, а также на мягких и твердых тканях ротовой полости [77, 209, 266]. С одной стороны, очаги хронической инфекции поло одонтогенного генеза негативно влияют на общее состояние организма и могут инициировать развитие различной системной патологии. Поскольку очаги хронической инфекции являются носителями микробной и аутогенной персистенции и приводят к иммунному дисбалансу организма в результате которого, общий потенциал противоинфекционной защиты организма истощается, появляются новые очаги инфекции с последующей хронизацией. В результате жизнедеятельности периодонтальные патогены (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*) выделяют продукты жизнедеятельности и стимулируют образование медиаторов воспаления, которые в дальнейшем попадают в систему кровообращения, вызывают аутосенсibilизацию организма и способствуют развитию иммунопатологических процессов [212, 317]. С другой стороны, наличие в анамнезе общесоматической патологии, приводит к снижению защитных свойств организма, что провоцирует возникновение патологических состояний органов полости рта, а это в свою очередь ведет к дальнейшему ослаблению иммунитета и к более тяжелому клиническому течению болезни и переходу в хроническую стадию [97, 201, 369].

На сегодняшний день по данным отечественных и зарубежных исследований достоверно установлена корреляционная связь между заболеваниями тканей пародонта и системными заболеваниями организма человека [203, 296]. Научно доказано, что риск развития инфекционно-воспалительных заболеваний тканей пародонта тесно связан с общим иммунным статусом [16, 200, 277]. Однако, в свою очередь, прогрессирование

воспалительного процесса в тканях пародонта служит фактором риска развития многочисленных системных заболеваний [24, 218, 243]. Современные представления о взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и пародонтитом основаны на представлении о том, что ткани пародонта, подверженные воспалительному процессу, служат входными воротами для проникновения сложной ассоциации пародонтопатогенных микроорганизмов в кровяное русло и ее распространению к отдаленным органам и системам. Данная гипотеза была подтверждена исследованием, где были идентифицированы пародонтопатогенные микроорганизмы полости рта в атеросклеротических бляшках [235]. Взаимосвязь между пародонтитом и сердечно-сосудистыми патологиями прослеживается в исследованиях многих авторов [20, 168, 218, 346]. Кроме того, доказано негативное влияние заболеваний пародонта на функционирование пищеварительной системы [34, 82, 231, 275]. В научно-исследовательской работе установлено, что у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта в пародонтальном кармане определяются пародонтопатогены *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. denticola*, *T. forsythia* оказывающие негативное воздействие на состояние тканей пародонта и слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [7]. Что касается взаимосвязи инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта и эндокринных патологий в литературы мы нашли следующие данные. Согласно исследованию, воспалительные заболевания пародонта занимают 6 место среди осложнений течения сахарного диабета 2-го типа [382]. К тому же, пациенты с инфекционно-воспалительными заболеваниями тканей пародонта на 27-53% больше подвержены риску развития сахарного диабета, чем контрольная популяция. [285, 303].

В научной литературе также прослеживается корреляционная связь между заболеваниями пародонта и психоэмоциональным состоянием пациента. В исследовательских работах, установили, что наличие инфекционно-воспалительных заболеваний тканей пародонта негативно

сказывается на психоэмоциональном состоянии больного [56, 292, 361]. В результате многочисленных исследований установлена статистически значимая связь между пародонтитом и ревматическими заболеваниями. В частности, выявлено, что пациенты с ревматоидным артритом более подвержены развитию воспалительных заболеваний пародонта, чем здоровые люди [216].

Помимо взаимосвязи заболеваний тканей пародонта и системных заболеваний не малое внимание в научно-исследовательской литературе уделено корреляционной связи между развитием кариеса и некариозных заболеваний твердых тканей зуба и соматической патологии. В литературных источниках имеется ряд работ, подтверждающих высокий уровень распространённости и интенсивности кариозного процесса на фоне патологии щитовидной железы [102, 169, 329, 370]. В научно-исследовательской работе, проведённой в Университете Тоттори изучалась взаимосвязь между кариесом зубов и гликилированным гемоглобином (HbA1c) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [294]. В результате многократного линейного регрессионного анализа было установлено, что число зубов, пораженных кариесом достоверно коррелировало с уровнями HbA1c в сыворотке крови. Кроме того, значения индекса КПУ и уровни HbA1c в сыворотке крови показали значительную взаимосвязь. Следующее проспективное крупномасштабное популяционное исследование доказало, что пациенты с плохо контролируемым сахарным диабетом и длительным течением заболевания (≥ 5 лет) подвергаются повышенному риску прогрессирования кариеса [336]. Китайскими исследователями была выявлена достоверная корреляционная связь между воспалительными заболеваниями кишечника и высоким уровнем распространенности и интенсивности кариозного процесса [380].

В 2018-2019 годах в Финляндии было проведено ряд исследований, посвященных изучению стоматологического статуса пациентов с ревматоидным артритом (РА) и влиянию целенаправленного лечения данного

заболевания на состояние полости рта [220, 297]. Было выявлено, что у пациентов с РА отмечается высокая интенсивность и распространённость кариозного процесса, неудовлетворительная гигиена полости рта, причем с увеличением активности РА отмечалось ухудшение состояния полости рта. На фоне целенаправленного лечения РА пациенты сообщали о сухости полости рта, что подтвердилось в результате изучения ее физических свойств. Кроме того, имеются и в отечественной литературе работы, подтверждающее негативное влияние течения РА на развитие стоматогенных заболеваний. В научно-исследовательской работе установлено существенное снижение уровня местного иммунитета из-за нарушения или прекращения функций смешанной слюны [3]. В связи с чем у пациентов с РА резидентная микрофлора полости рта представлена преимущественно сапрофитными и условно патогенными стрептококками, стафилококками, лактобациллами, которые играют ключевую роль в сдвиге микробиологического равновесия при развитии кариозного процесса.

В научной литературе прослеживается положительная корреляционная связь между показателями гигиены полости рта и интенсивностью поражения зубов кариозным процессом со степенью тяжести течения системной красной волчанки (СКВ) [262, 289]. Анализ слюнных и бактериальных факторов, связанных с течением СКВ выявил снижение скорости саливации, значений pH смешанной слюны и изменение ее буферной емкости, а также увеличение количества *S. sobrinus* и *S. mutans*, что приводит к развитию заболеваний твердых тканей зубов.

Согласно ряду исследований, прослеживается взаимосвязь между хроническим заболеванием почек и кариесом зубов [1, 286]. В результате клинико-лабораторных исследований были выявлены высокие титры *S. mutans*, IgA и мочевины в смешанной слюне, а также высокая распространенность и интенсивность кариеса зубов у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности в сравнении с группой контроля [302]. В отечественной литературе корреляционная связь между

хроническим заболеванием почек и кариесом зубов прослеживается в работе Агранович Н. В., 2019, где выявлена высокая распространенность кариозного процесса (80%) [5].

Особый интерес в научной литературе уделен взаимосвязи соматической патологии и некариозных заболеваний твердых тканей зубов. Установлено, что при патологии желудочно-кишечного тракта у пациентов имеются эрозии и клиновидные дефекты, о чем свидетельствует изменение активности ферментов, иммуноглобулинов и ИЛ-1 β в смешанной слюне [38]. Согласно работам группы исследователей, выявлена положительная корреляционная связь между хронической почечной недостаточностью и некариозными заболеваниями твердых тканей зубов [89, 145]. В работе выявлено, что у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью широко распространены такие некариозные поражения твердых тканей зубов как клиновидные дефекты, эрозии эмали, повышенная патологическая стираемость [38]. Причем этиология развития данных заболеваний не зависит от pH смешанной слюны, но зависит от количества кальция и фосфора в смешанной слюне, что нарушает строение мицеллы слюны и тем самым сказывается на поддержании постоянства поверхностных слоев эмали.

В литературных источниках имеются также данные научно доказывающие развитие и отягощение заболеваний слизистой оболочки полости рта на фоне сопутствующей патологии [73, 161, 237, 280]. В работе Абрамкина Э.С., Петрова Т.Г., Пospelова Т.И., Залавина С.В (2018 г.) установлена взаимосвязь между клинико-цитологическими особенностями слизистой оболочки рта на фоне железодефицитной анемии [2].

По результатам литературного поиска среди отечественных и зарубежных исследований нами было обнаружено значительное количество работ подтверждающих, что ведущим симптомом соматической патологии (эндокринной, желудочно-кишечного тракта, заболеваний нервной системы, соединительной ткани) является развитие ксеростомии полости рта [163, 288].

На фоне снижения количества смешанной слюны возникает дисбактериоз полости рта, создаются благоприятные условия для существования контаминации микроорганизмов, а именно гемолитических стрептококков и стафилококков, что приводит к развитию заболеваний твердых тканей зубов, тканей пародонта и периодонта, заболеваний слизистой оболочки рта [158, 222].

Таким образом, анализ литературных источников показал, что изучению корреляционной связи между соматической патологией и стоматогенными заболеваниями посвящено значительное количество работ. Стоит отметить, что данное научно-исследовательское направление не теряет своей актуальности и по сей день. В связи с чем приоритетным направлением в современной медицине является выявление корреляционной связи между стоматогенными проявлениями в полости рта и дисциркуляторной энцефалопатией, что позволит улучшить качество стоматологических лечебно-профилактических мероприятий. Однако, для разработки программы стоматологической реабилитации пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения необходимо знать патогенез данного заболевания и его влияния на состояние органов и систем организма.

1.2.1. Проявления в полости рта на фоне хронических нарушений мозгового кровообращения

На сегодняшний день современная стоматология представляет широкий спектр высокотехнологичных методов диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний полости рта и челюстно-лицевой области [77, 162, 212]. Тем не менее, не смотря на очевидные успехи в совершенствовании методов и систем стоматологической помощи населению всего мира, вопрос, касающийся стоматологического здоровья пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, остается нерешенным. Наличие дисциркуляторной энцефалопатии влечет за собой комплексные приспособительные процессы в сердечно-сосудистой и эндокринной регуляции, ослабление общей сопротивляемости организма и нарушения в минеральном балансе. Все эти

факторы неизбежно оказывают негативное влияние на состояние полости рта [172, 173, 190].

Влияние дисциркуляторной энцефалопатии на учащение случаев возникновения и ухудшение стоматологических заболеваний является очевидным и не подлежит сомнению. Научно-исследовательские работы, проведенные в нашей стране и за рубежом, продемонстрировали существование тесной взаимосвязи стоматологических заболеваний полости рта с дисциркуляторной энцефалопатией. По мнению автора, (Dai R et al., 2015), местные факторы в сочетании с неврологическими изменениями при хронической ишемии головного мозга способствуют увеличению распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний [331]. Это обусловлено тем, что неврологические изменения сопровождаются снижением двигательной функции верхней и нижней губы, языка, что приводит к низкоэффективному жеванию и неспособности пациентов очищать полость рта от остатков пищи. В связи с чем у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения отмечается повышенный уровень зубного налета, что приводит к развитию заболеваний твердых тканей зубов, тканей пародонта и является причиной потери зубов [106]. Кроме того, у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией отмечаются нарушения функции жевательных мышц и височно-нижнечелюстного сустава [12]. В работе Жулева Е.Н. и Александрова А.А. (2013) установили, что ортопедическое лечение полной и частичной потери зубов способствует нормализации показателей мозгового кровообращения у больных как с начальными формами (I и II стадии энцефалопатии), так и с выраженными формами недостаточности кровоснабжения головного мозга (II и III стадии энцефалопатии) [9].

Научно доказано, что патогенные микроорганизмы ротовой полости, продукты их жизнедеятельности, а также медиаторы воспаления способны проникать и распространяться по кровеносным сосудам всего организма, способствуя развитию и прогрессированию атеросклероза, что

непосредственно приводит к развитию цереброваскулярных нарушений [331]. По данным исследований риск развития лакунарного инфаркта головного мозга в 4 раза выше у пациентов, страдающих пародонтитом, чем у пациентов без патологии пародонта [281, 282]. При снижении тяжести течения пародонтита, уменьшается системное воспаление, что снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [235]. Научное исследование, проведенное авторами (Жулев Е.Н.; Александров А.А., Трошин В.Д., 2015) установило взаимосвязь между хроническим нарушением мозгового кровообращения и развитием пародонтита, причем тяжесть течения и распространенность заболевания пародонта возрастала по мере прогрессирования основной соматической патологии [9].

Несмотря на то, что заболевания твердых тканей зубов и тканей пародонта являются наиболее изученным аспектом в современной стоматологии, раздел заболеваний слизистой оболочки полости рта не менее актуален. В научно-исследовательской работе было установлено, что системное иммунное воспаление, наблюдаемое при ишемии головного мозга, обусловленной атеросклерозом мозговых сосудов, играет ключевую роль в патогенезе развития воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта [146]. Об этом свидетельствует повышение уровня провоспалительных цитокинов, нейроспецифических белков и ферментов в сыворотке крови, инициирующих механизм воспаления.

В результате анализа данных литературы, можно констатировать, что существуют лишь единичные работы, посвященные изучению связи заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки ротовой полости с хроническим нарушением мозгового кровообращения, а также состоянию височно-нижнечелюстного сустава. Однако, исследований, связанных с изучением клинико-функциональных особенностей твердых тканей зубов, физико-химического состава смешанной слюны, а также изучению гемодинамики пульпы зуба не обнаружено. Вместе с тем, малоизученным аспектом в научной литературе является проблема стоматологической

помощи пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией, поскольку отсутствует единый комплекс профилактических мероприятий, эффективно улучшающих стоматологический статус данных пациентов. В связи с чем необходимо провести комплексное стоматологическое обследование пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, которое должно включать не только осмотр мягких и твердых тканей ротовой полости, но и изучение физико-химического состава смешанной слюны, который является индикатором состояния организма, как в норме, так и при патологических процессах.

1.3 Смешанная слюна как индикатор состояния органов и систем организма

Одной из шести биологических жидкостей организма играющей важную роль в сохранении и функционировании тканей полости рта и всего организма в целом является смешанная слюна. Смешанная слюна является динамической средой, в которую непрерывно поступают вещества из сыворотки крови и протекают биохимические процессы [179, 180, 174, 334].

В зарубежной и отечественной литературе используют два термина «собственно слюна» и «смешанная слюна» или «ротовая жидкость». «Собственно слюна» представляет собой бесцветную мутноватую жидкость, вырабатываемая слюнными железами [80, 322]. «Ротовая жидкость» или «смешанная слюна» помимо собственной слюны содержит клетки слущенного эпителия, экссудат слизистой оболочки полости рта, десневую жидкость, микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности, остатки пищи, бронхиальных и назальных секретов [37, 315].

Слюнные железы представляют собой особую группу больших и малых секреторных органов. Многочисленные малые слюнные железы расположены в слизистой оболочке языка, губ, щек, твердого и мягкого неба. Большие секреторные органы расположены за пределами полости рта и сообщаются с ней с помощью потоков и представлены тремя парами крупных желез: околоушные, поднижнечелюстные и подъязычные. В основном, 69% слюны

вырабатывается подчелюстными слюнными железами, значительная доля в 25% приходится на околоушные железы; подъязычные железы производят около 5%, и лишь 1% генерируется малыми слюнными железами [29, 130, 319]. Благодаря густой капиллярной сети, окружающей слюнные железы, биомаркеры, присутствующие в крови при различных системных заболеваниях и болезнях ротовой полости, способны проникать в ацинусы и впоследствии секретироваться в слюну [33]. Слюна представляет собой жидкость сложного биохимического состава, основу которой (99%) составляет вода. Оставшийся процент приходится на органические соединения, в частности, амилазу слюны, мочевины, аммиак, уриновую кислоту, глюкозу, холестерин, жирные кислоты, триглицериды, нейтральные липиды, гликолипиды, аминокислоты, стероидные гормоны, муцин, лектин, гликопротеины, пероксидазу, лактоферрин, лизоцим, а также ряд неорганических элементов, таких как ионы натрия (Na^+), калия (K^+), кальция (Ca^{2+}), хлора (Cl^-), бикарбоната (HCO_3^-), дигидрофосфата (H_2PO_4^-), фтора (F^-), йода (I^-) и магния (Mg^{2+}). Помимо этого, в смешанной слюне обнаруживается более 700 видов микроорганизмов, наличие которых связывают с развитием заболеваний ротовой полости и общими болезнями организма [33, 315]. При нормальном функционировании у взрослого человека в сутки секретруется от 0,5 до 2,2 л слюны. Водородный показатель (pH) колеблется в пределах от 5,5 до 8,0. Однако, количественный и качественный состав смешанной слюны обладает широким диапазоном значений и зависит от возраста, принятой пищи, состояния центральной и вегетативной нервной системы, а также наличия хронических заболеваний [37, 212, 328].

Известно, что смешанная слюна выполняет ряд жизненно важных функций: пищеварительную, минерализующую, защитную, выделительную и регуляторную, что связано с ее сложным химическим и биохимическим составом. В ряде исследований отмечается гомеостатическая роль смешанной слюны и в жизнедеятельности организма [118, 185]. Основным компонентом местного гомеостаза полости рта является ее кислотно-щелочной баланс,

который обеспечивает нормальное протекание всех биохимических процессов [184, 265]. Известно, что при подкислении смешанной слюны отмечается снижение степени ее насыщения гидроксиапатитом и, как следствие, уменьшение ее минерализующих свойств. Научно доказано, что уже при достижении значений pH смешанной слюны до 6,0-6,2 наблюдается переход ее из состояния перенасыщения в ненасыщенное состояние. В связи с чем начинают преобладать процессы деминерализации над реминерализацией, что приводит к развитию кариозных процессов [164, 120]. Обратный эффект дает подщелачивание смешанной слюны при котором отмечается увеличение степени ее насыщенности гидроксиапатитом, повышаются ее минерализующие свойства. Однако, в связи с перенасыщенностью смешанной слюны микроэлементами отмечается повышенное образование зубного камня, что приводит к развитию патологии пародонта [68, 33].

Следующая наиболее важная функция смешанной слюны, обеспечивающая поддержание нормальной жизнедеятельности органов полости рта, является ее очищающая способность. Самоочищение полости рта зависит от количественных характеристик смешанной слюны. Имеются данные, свидетельствующие, что при нормальном функционировании скорость слюноотделения колеблется в диапазоне от 0,03 до 2,40 мл/мин. [120]. Постоянный ток слюны способствуют сохранению органов полости рта в активном функциональном состоянии: обеспечивает увлажнение слизистой оболочки рта, вымывает нефизиологическое содержимое (консорциум микроорганизмов, остатки пищи, детрит) из ретенционных зон [214, 130]. Однако, нарушение функции самоочищения приводит к созданию благоприятных условий для жизнедеятельности микроорганизмов и развитию стоматологических заболеваний твердых и мягких тканей полости рта [75, 348]. Общеизвестно, что отрицательное влияние на самоочищение полости рта оказывают такие факторы как: малоподвижность или неподвижность языка и нижней челюсти, неудовлетворительная гигиена полости рта, наличие ортопедических конструкции (частично-съёмные и полные съёмные протезы),

отсутствия контактных пунктов зубов, а также наличие в анамнезе соматической патологии [33, 253].

В результате многочисленных исследований был определен количественный и качественный состав смешанной слюны, определены значения соотношения в ней электролитов, белков, ферментов, а также изучены ее кристаллогенные свойства, как при норме, так и при системных заболеваниях и патологии ротовой полости [131, 250]. Имеются данные об изменении параметров смешанной слюны с возрастом, так на протяжении периода от новорожденности до периода старческого возраста отмечается уменьшение количества суточной выработки слюны, что связано с возрастными изменениями морфологии слюнных желез [351]. В работе [34] отмечается достоверное снижение значений pH смешанной слюны при желудочно-кишечных заболеваниях. Причем наибольшее закисление pH смешанной слюны отмечается при таких заболеваниях как гастрит и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, где значения достигают от 5,4 до 5,7. Необходимо также отметить, что многие авторы отмечают влияние психоэмоционального состояния человека на кислотно-щелочной баланс полости рта. Рядом работ [8, 116, 133] установлено существенное снижение водородного показателя в кислую сторону у пациентов в период стресса, вследствие активизации обменных процессов в организме, сопровождающееся чрезмерной выработкой кислот. Взаимосвязь между снижением водородного показателя смешанной слюны и наличием сахарного диабета в анамнезе прослеживается в работах как отечественных, так и зарубежных авторов [191, 293, 325].

Помимо системных заболеваний, негативное влияние на физико-химические свойства смешанной слюны оказывают патологии челюстно-лицевой области, а именно заболевания непосредственно самих слюнных желез [18, 230]. Так при хроническом интерстициальном сиалоадените, хроническом паренхиматозном сиалоадените, остром бактериальном сиалоадените и эпидемическом паротите развивается ксеростомия

(гипосаливация), которая характеризуется стойким снижением секреторной функции слюнных желез [48, 307]. Противоположным симптом ксеростомии является сиалорея или гиперсаливация, сопровождающаяся обильным слюноотделением [19, 309]. Причинами сиалореи являются такие заболевания слюнных желез как цитомегаловирусная инфекция и сиалодохит [33].

Кроме того, научно доказано негативное влияние фармакологических препаратов на параметрические данные смешанной слюны [75, 155, 156]. На сегодняшний день насчитывается порядка 500 лекарственных препаратов, оказывающих негативное влияние на слюноотделительную функцию. Например, такие группы лекарственных препаратов как антигипертензивные, антигистаминные, миорелаксанты, антидепрессанты, деконгестанты, диуретики, нейролептики, бронхолитики, нестероидные противовоспалительные препараты угнетают функцию слюнных желез, что приводит к развитию ксеростомии [54, 349]. Вследствие чего у пациентов развиваются патологические процессы твердых и мягких тканях полости рта, а именно кариозное поражение зубов, бактериальные и грибковые заболевания слизистой оболочки рта и другие заболевания [212]. В широком фармакологическом арсенале имеются лекарственные препараты, которые оказывают обратное действие, то есть увеличивают скорость саливации. К гиперсаливации приводят следующие группы препаратов: антиконвульсанты, м-холиномиметики и нормотоники [372].

Известно, что в смешанной слюне насчитывается более 2000 пептидов, которые составляют 40-50% всех секретируемых белков организма, причем с каждым годом спектр обнаруживаемых биомолекул увеличивается [105, 330]. Стоит отметить, что протеом слюны содержит большую долю (14,5%) низкомолекулярных белков, в сравнении с протеомом плазмы крови, где их количество не превышает 7% [33]. Самая высокая доля белков, обнаруженных в смешанной слюне, колеблется от 20 до 40 кДа, тогда как для плазмы крови характерен диапазон 40-60 кДа, что связано с селективной проницаемостью между кровью и смешанной слюной для низкомолекулярных белков [238].

По данным различных исследований, основываясь на изученных параметрах смешанной слюны, а именно иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и секреторного IgA, провоспалительных факторов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли- α) отмечается, что у представителей пожилого и старческого возрастов снижается выработка маркеров иммунной защиты, что сопровождается увеличением риска развития аутоиммунных и воспалительных процессов в полости рта [124]. Кроме того, присутствующие в смешанной слюне IgA, IgM и IgG представляют класс антител, обеспечивающих местный иммунитет и, следовательно, могут отражать иммунологический статус и реакцию организма на внедрение инфекции. Например, в исследовании Васильева Н. А. и др. (2018г.) отмечается снижение уровня sIgA в смешанной слюне пациентов на фоне течения хронического генерализованного пародонтита, особенно при его тяжелой форме [43]. Группа авторов из Хорватии в своей работе продемонстрировала связь активного течения кариозного процесса с более высоким уровнем растворимого рецептора sCD14 в смешанной слюне [320]. В 2018 году Гилязева В. В. выявила, что при кариесе зубов цитокиновый профиль в смешанной слюне характеризуется дисбалансом, заключающемся в снижении уровня IL-10 и повышении уровня IL-8. Позже, группой зарубежных авторов было установлено, что IL-4, IL-13, IL-2-RA и эотаксин/CCL11 являются потенциальными слюнными биомаркерами для выявления кариозного процесса зубов [312]. О связи количественного и качественного состава смешанной слюны с воспалительно-дистрофическими заболеваниями пародонта отмечено в работе [381]. Установлено, что потенциальными биомаркерами ранней диагностики заболеваний пародонта являются слюнной интерлейкин (IL-1 β), матриксная металлопротеиназа (ММР-8) и пиридинолиновый сшитый карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (ICTP).

Большое диагностическое значение смешанной слюны играет в выявлении патологических процессов, протекающих в слизистых оболочках

полости рта [264]. По данным Carvalho M.F.M.S., Cavalieri D., Nascimento S. (2019) у пациентов с красным плоским лишаем полости рта отмечается высокий уровень экспрессии гамма интерферона (IFN- γ) и интерлейкин (IL-33) в смешанной слюне [236]. При анализе смешанной слюны пациентов с кандидозным стоматитом наблюдается активация процессов протеолиза, а именно достоверно ($p \leq 0,05$) увеличиваются значения каллектрина, прекалликреина, нейтрофильной эластазы и катепсина [208].

Кроме того, стоит отметить изменения физико-химического состава смешанной слюны на фоне сопутствующей патологии. Так, например, снижение количества sIgA в смешанной слюне отмечается при хронической обструктивной болезни легких, что продемонстрировано в работе Базикина Э. А., Лукиной Г. И., Стрюк Р. И., Гасановой Л. Р. (2016г.) [22]. Группой авторов была проведена научно-исследовательская работа, посвященная оценке гомеостаза полости рта у пациентов с хронической почечной недостаточностью [145]. В результате полученных данных, было установлено достоверное снижение количества ИЛ-1 β ($p > 0,001$) и увеличение количества IgA и IgG в смешанной слюне, что свидетельствует о развитии хронического воспаления в тканях пародонта. Установлено достоверное ($p = 0,001$) повышение уровня альфа-амилазы в смешанной слюне при сахарном диабете (СД) 2 типа [338]. Кроме того, по результатам проведенного исследования у пациентов с сахарным диабетом второго типа выявлено повышение уровня общего белка слюны человека 1 (CSP1), что указывает на то, что уровень CSP1 в смешанной слюне можно использовать в качестве потенциального биомаркера для выявления или скрининга больных СД 2 типа [379].

Особый интерес привлекли работы, посвященные изучению состава и свойств смешанной слюны пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [256]. В научно-исследовательской работе [290] оценили цитокиновый профиль образцов смешанной слюны пациентов с ишемическим инсультом. В результате статистического анализа данных было установлено, что у пациентов с ишемическим инсультом значительно выше титры фактора

некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-6 (IL-6), тогда как количество интерлейкина-10 (IL-10) снижено. Кроме того, значения TNF- α коррелируют с уровнем снижения когнитивных функций и тяжестью функциональных нарушений, что позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью дифференцировать пациентов с ишемическим инсультом с легкими когнитивными нарушениями от пациентов с умеренными и тяжелыми когнитивными нарушениями. По результатам проведенного исследования группой польских ученых была выявлена гиперактивация ксантиноксидазы у пациентов с ишемическим инсультом в сравнении с пациентами с геморрагическим инсультом и у здоровых людей [290]. Таким образом, оценка ксантиноксидазы в смешанной слюне является потенциальным скрининговым инструментом для дифференциальной диагностики инсульта. В 2021 году в Китае группа авторов продемонстрировала корреляционную связь между уровнем кортизола в смешанной слюне и степенью когнитивных нарушений. Более высокий уровень кортизола в смешанной слюне указывал на более высокую вероятность возникновения вторичных когнитивных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт [364].

В процессе литературного поиска нами было обнаружено значительное количество работ, посвященных изучению белкового профиля смешанной слюны пациентов с болезнью Паркинсона, с целью выявления потенциальных биомаркеров данного заболевания [256, 283, 344]. По результатам полученных данных установлено, что альфа-синуклеин (SNCA), идентифицированный как основной белковый компонент невропатологического признака идиопатической болезни Паркинсона, является потенциальным маркером данного заболевания [233, 257]. Позже, в 2021 году группой авторов было установлено, что помимо альфа-синуклеина (SNCA) потенциальным биомаркером болезни Паркинсона является гемоксигеназа-1, концентрация которой в смешанной слюне значительно выше в сравнении со здоровыми пациентами [259].

Изучен также белковый профиль смешанной слюны пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) [103, 284, 314, 353]. В 2017 году коллектив авторов выявил повышение количества секретируемого белка амилоида- β , оканчивающегося в положении 42 (A β 42), в два раза в сравнении с группой здоровых пациентов, что позволяет использовать его для диагностики БА, а также для прогнозирования риска возникновения данного заболевания в будущем [279]. По результатам полученных данных работ установлено достоверное снижение концентрации лактоферрина в смешанной слюне пациентов с болезнью Альцгеймера, что является следствием иммунологических нарушений, связанных с течением основного заболевания [225, 263]. Помимо лактоферрина и белка амилоида- β , большое диагностическое значение играет глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), концентрация которого значительно снижена у пациентов с БА [274].

Стоит отметить, что возрастающий интерес к саливадиагностике обосновывается присутствием в смешанной слюне клеточных и растворимых компонентов, и отсутствием свертываемости, характерной для крови [318, 323,]. Доступные протоколы показывают, что образцы слюны могут храниться кратковременно при комнатной температуре и длительно при -20°C или -80°C без значительного разрушения белка, аналогично образцам сыворотки или плазмы крови [21, 219]. Поскольку поступление всех молекул в смешанной слюне подвергается процессу биологической фильтрации, использование образцов смешанной слюны не требует подготовительных этапов разделения, которые являются необходимыми для лабораторного анализа крови [166, 182, 248]. Кроме того, забор образцов смешанной слюны безопасен, осуществляется в любое время и может быть выполнен без помощи специализированного медицинского персонала, а неинвазивность получения смешанной слюны исключает возникновение негативных психологических моментов для пациента [132, 254].

Таким образом, на основании многочисленных данных, полученных в области сialogики, можно констатировать, что смешанная слюна является

уникальной биологической жидкостью, обладающей огромным потенциалом для использования ее в фундаментальных исследованиях и в медицинской диагностике. Изучение состава и свойств смешанной слюны дает возможность в ряде случаев определить не только состояние организма в целом и тканей полости рта, но и в некоторых случаях прогнозировать течение заболевания. Основываясь на проведенном нами литературном поиске как отечественных, так и зарубежных авторов, можно констатировать, что исследований, посвященных изучению минеральных компонентов смешанной слюны при физиологическом и патологическом состоянии организма многочисленны. Однако, лишь единицы авторов изучали физико-химические свойства и состав смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. В связи с чем исследование смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по-прежнему остается актуальным направлением в современной медицине и требует углубленного изучения с применением новых высокотехнологичных методов лабораторного исследования, что позволит повысить качество стоматологических лечебно-профилактических мероприятий.

1.4. Профилактика стоматологических заболеваний в систематической комплексной терапии пациентов с соматической патологией

Несомненно, здоровье является важнейшей жизненной ценностью человека. В соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), термин «здоровье» рассматривается как «полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания». Безусловно одним из основных аспектов индивидуального здоровья человека является стоматологическое здоровье [39, 91]. Термин «стоматологическое здоровье» был сформулирован еще в 2000 году Леонтьевым В.К и трактуется как «состояние, которое позволяет человеку функционально питаться и улучшить коммуникативные функции, восстановить эстетическую функцию полости рта и лица, повысить

самооценку» [121]. Однако, актуальность стоматологической реабилитации в аспекте комплексного междисциплинарного подхода в лечении сопутствующей патологии не вызывает сомнений и подтверждается продолжающимся ростом соматических заболеваний среди лиц не только пожилого, но и молодого возраста [5]. В связи с чем, за последние годы большое количество как отечественных, так и зарубежных научно-исследовательских работ посвящено переосмыслению роли здоровья полости рта в качестве важнейшего компонента индивидуального здоровья человека [144, 183, 260, 345]. На глобальном уровне большое внимание проблеме стоматологического здоровья уделяется Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) совместно с Международной Федерацией Стоматологов (FDI) и Международной стоматологической научно-исследовательской ассоциацией (IADR), которые разработали глобальные стратегические цели для повышения качества здоровья полости рта по следующим аспектам: снижение влияния болезней полости рта и челюстно-лицевой области (ЧЛО) на общее здоровье и психосоциальное развитие человека, снижение проявлений системных заболеваний в ЧЛО в обществе с активным использованием этих проявления для диагностики, профилактики и эффективного лечения болезней.

На сегодняшний день одним из приоритетных направлений стоматологической науки и практики в мире является профилактика стоматологических заболеваний, направленная на предупреждение возникновения и развития заболеваний мягких и твердых тканей ротовой полости [167, 197, 337]. Постепенное внедрение программ профилактики в систему здравоохранения позволяет снизить интенсивность и распространенность кариозных процессов, развитие заболеваний пульпы, периодонтальных тканей и воспалительно-деструктивных процессов тканей пародонта [26, 83, 213]. За последние годы спектр стоматологических заболеваний в нашей стране возрос. Тем не менее, кариес зубов и болезни пародонта остаются по-прежнему основными патологиями ротовой полости

ввиду их высокой распространенности и негативного влияния на качество жизни людей [113, 316, 368]. На сегодняшний день распространенность кариеса достигает от 97% до 100%, а пародонтита от 65% до 95% (ВОЗ, 2017). В связи с чем, заболевания ротовой полости можно рассматривать как чувствительный клинический маркер социального неблагополучия, являющийся ранним индикатором нездоровья населения.

Профилактика стоматологических заболеваний твердых и мягких тканей ротовой полости требует четкого представления об этиологических факторах, способствующих их развитию [25, 149, 162, 271, 354]. Известно, что ротовая полость является уникальной экосистемой, включающей широкий спектр микроорганизмов таких как *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter*, *Actinomyces comitans*, *Tanerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* [66, 201, 304, 352]. Формирование благоприятных условий (постоянная влажность, оптимальные значения pH смешанной слюны) ведет к их колонизации и размножению, что приводит к развитию заболеваний твердых тканей зуба, заболеванию пульпы, тканей периодонта и пародонта [86, 121, 130, 212]. Однако, несмотря на то, что этиологические и патогенетические факторы известны давно, уровень стоматологического здоровья различных групп населения по-прежнему остается неудовлетворительным [87, 126, 154, 246].

Несомненно, неотъемлемой частью профилактики стоматологических заболеваний является рациональный индивидуальный уход за ротовой полостью, включающий регулярное и тщательное очищение поверхности зубов и десен при помощи различных основных и дополнительных средств гигиены [49, 333, 357]. Научно доказано, что систематический уход за ротовой полостью обеспечивает нормальное функционирование жевательного аппарата и способствует предупреждению заболеваний зубов и слизистой оболочки полости рта [4, 69, 93, 94, 206, 239, 383]. Благодаря научным достижениям непрерывно разрабатываются все более эффективные, специализированные и модернизированные средства гигиены полости рта. На

сегодняшний день в сфере ухода за полостью рта существует значительное количество различных средств индивидуальной гигиены [28, 114]. К основным средствам относятся стандартные мануальные щетки, электрические зубные щетки и зубные пасты, обладающие лечебно-профилактическими свойствами [159, 247]. Стандартные мануальные щетки имеют головку с множеством щетинок, при помощи которых производят механическое удаление зубного налета и остатков пищи [199]. Однако, для максимально эффективного очищения зубов стандартными мануальными щетками необходимо владеть правильными мануальными навыками и осуществлять чистку зубов предписанным способом, а именно не менее двух раз в день в течение двух минут. В случае нарушения техники чистки зубов мануальными щетками очищение полости рта будет неэффективным, что приведет к развитию заболеваний твердых тканей зубов и слизистых оболочек полости рта.

Электрические зубные щетки в отличие от мануальных имеют движущиеся головки с щетинками, воспроизводящие круговые и возвратно-поступательные движения, что значительно упрощает процедуру чистки зубов [14]. Научно доказана эффективность применения электрических зубных щеток в сравнении с мануальными зубными щетками [104, 202, 327]. Однако, по-прежнему необходимо проводить чистку в отдельности по каждому сегменту и точно позиционировать щетинки зубной щетки на различных поверхностях зубов, что затруднено для пациентов с нарушением двигательных функций. Кроме того, очищение зубов электрическими зубными щетками сопровождается болезненным соскабливанием, что может вызвать серьезные раздражения, в частности у пациентов, страдающих гингивитом, пародонтитом, а также при повышенной чувствительности.

В современной стоматологии можно выделить две группы зубных паст: гигиенические и лечебно-профилактические [113]. Гигиенические пасты не содержат в своем составе дополнительных специальных компонентов и обладают очищающими и дезодорирующими свойствами. В состав лечебно-

профилактических зубных паст включены биологически активные добавки, такие как витамины, минералы, экстракты и настои лекарственных растений и предназначены для целенаправленной профилактики заболеваний твердых тканей зубов, тканей пародонта, заболеваний слизистой оболочки полости рта и галитоза [298, 363]. По данным клинико-лабораторного исследования выявлено снижение воспалительных процессов в тканях пародонта на фоне применения зубной пасты «Parodontax комплексная защита» [111]. Активные компоненты, входящие в состав лечебно-профилактической зубной пасты «Mexidol dent Teens» обладают выраженным очищающим и противовоспалительным воздействием, стабилизируя микробиоценоз ротовой полости [114]. Имеющиеся в широком современном арсенале средств индивидуальной гигиены зубные пасты с добавлением нитрата калия и хлорида стронция высокоэффективны при гиперестезии зубов, особенно после процедуры профессионального отбеливания зубов [30, 125].

Следует учесть, что для оптимального уровня индивидуальной гигиены ротовой полости требуется применение дополнительных средств [177, 268]. К дополнительным средствам гигиены относятся флоссы, зубные ёршики, ирригаторы. Ирригатор представляет собой водоструйный распылитель или водоструйное устройство, сочетающее в себе очищающие действия воды, воздуха и зубной нити [150, 113]. Однако в таких устройствах используется одиночная струя жидкости, которая для удаления остатков органических веществ должна быть направлена точно в межзубный промежуток. В качестве дополнительных гигиенических или лечебно-профилактических средств, врачи-стоматологи назначают растворы или ополаскиватели для полости рта [99, 100]. На сегодняшний день имеется широкий арсенал ополаскивателей для ротовой полости, выпускаемые как отечественными, так и зарубежными производителями, однако практически все растворы содержат потенциально безопасные и потенциально опасные компоненты. Например, в состав известных ополаскивателей для полости рта Colgate Plax, Лесной бальзам, Listerine, Splat в качестве активного компонента входят фториды, в основном

в форме фторида натрия, которые подавляют рост патогенных микроорганизмов, в частности кислотообразующих бактерий, оказывая противокариозное действие [350]. Однако, известно, что повышенные концентрации фторидов оказывают негативное действие на систему организма, способствуя развитию флюороза зубов и остеопороза. Вместе с тем ополаскиватели для полоскания рта с фторидом натрия мало эффективны в отношении *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* и *A. actinomycetemcomitans* [229]. Некоторые ополаскиватели для полости рта такие как Oral-B (США), Glister (США), Biorepair Mouthwash (Италия), Веромистин (Верофарм АО, Россия) содержат этиловый или бензиловый спирты, оказывающие антисептический эффект. Однако при длительном использовании спирт оказывает раздражающее действие на слизистые оболочки полости рта, вызывая их сухость и развитие онкологических заболеваний [232, 356]. В связи с чем данные ополаскиватели не рекомендованы к применению лицам страдающим ксеростомией и принимающий широкий спектр лекарственных препаратов, подавляющих слюноотделительную функцию слюнных желез. Ряд ополаскивателей для полости в качестве антисептического компонента содержат в своем составе хлоргексидин или триклозан. Хлоргексидин является универсальным антисептиком широкого спектра действия [226, 269, 311]. Вместе с тем, также, как и спирты, при длительном применении подсушивает слизистые оболочки ротовой полости, притупляет чувствительность рецепторов языка и может вызвать окрашивание мягких и твердых тканей полости рта [273]. Введение в состав ополаскивателей триклозана способствует пролонгированию антибактериального действия до 12 часов, однако подавляет рост и развитие не только патогенной, но и нормальной микрофлоры [226, 228].

Известно, что у пациентов на фоне течения дисциркуляторной энцефалопатии развиваются когнитивные нарушения, что приводит к нарушению двигательных функций руки в связи с чем применение стандартных мануальных щеток становится неэффективным [331]. Вместе с

тем, пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией принимают широкий спектр лекарственных препаратов, которые в свою очередь оказывают негативное влияние на функцию слюнных желез с развитием ксеростомии [127, 128, 129]. В связи с чем применение ополаскивателей для полости рта содержащих в своем составе спирты и хлоргексидин не рекомендовано.

Проведенный анализ литературных источников и изучение средств для индивидуальных гигиенических мероприятий показывает, что по-прежнему существует потребность в подборе и разработке средств индивидуальной гигиены полости рта для пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, которые позволят исключить тщательное маневрирование щетки и снизить время и прилагаемые усилия, что повысит эффективность процедуры. В связи с чем, особый интерес выявил новый отечественный ополаскиватель для полости рта с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» (Бинергия, Россия). В результате анализа состава раствора отмечено ряд преимуществ в сравнении с ополаскивателями для полости рта, выпускаемые как отечественными, так и зарубежными производителями. Основным активным компонентом ополаскивателя с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» является лизат культуры молочнокислого стрептококка, а именно *Streptococcus thermophilus*. Известно, что *Streptococcus thermophilus* относится к отряду молочнокислых бактерий и является частью нормальной бактериальной флоры желудочно-кишечного тракта и не вызывает развитие патологических состояний [278, 294]. В результате ферментативной деятельности *Streptococcus thermophilus* продуцируется молочная кислота, что приводит к закислению среды его обитания [330]. Поскольку лизат на основе *Streptococcus thermophilus* содержит в своем составе короткоцепочные жирные кислоты, аминокислоты, тейхоевые кислоты, пептиды и экзополисахариды, он обладает широким спектром свойств: антимикробным, иммуномодулирующим, антиоксидантным и регенерирующим [249, 268]. На сегодняшний день широко используется при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как инфекционная диарея, паучит и язвенный колит [78, 181, 360].

Однако, работ, посвященных оценке эффективности ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» не выявлено. Вместе с тем, по-прежнему остается потребность в разработке устройства для индивидуальной гигиены полости рта, обладающего высокой степенью очищения зубов и межзубных промежутков, прилагая наименьшие усилия, что особенно важно для пациентов с выраженными когнитивными нарушениями, что определяет актуальность нашего исследования.

Таким образом, анализ имеющейся отечественной и зарубежной литературы показывает, что дисциркуляторная энцефалопатия является одной из наиболее распространенных форм сосудистых заболеваний головного мозга, характеризующаяся развитием когнитивных, двигательных, пирамидных и экстрапирамидных синдромов, что негативно влияет на общее состояние и социальную активность пациентов и, зачастую, приводит к их инвалидизации. Протекающие сложные адаптационные изменения в организме больного дисциркуляторной энцефалопатией несомненно отражаются на состоянии органов и тканей ротовой полости, что приводит к развитию стоматологических заболеваний. Научные работы, проведенные как в нашей стране, так и за рубежом установили нарушение двигательной функции верхней и нижней губы, языка, нарушение функций жевательных мышц и височно-нижнечелюстного сустава, а также течение воспалительных процессов в тканях пародонта и слизистой оболочки ротовой полости. Однако, исследований, посвященных изучению физико-химических свойств и состава смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, не обнаружено. Вместе с тем, не существует ни в отечественной, ни в зарубежной литературе единого протокола стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. В связи с чем, данная диссертационная работа направлена на разработку алгоритма стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией путем комплексного стоматологического обследования, включающего клинические и лабораторные методы диагностики, профилактики и лечения

стоматологических заболеваний, а также ранней диагностики умеренных сосудистых когнитивных нарушений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения цели и реализации поставленных задач диссертационного исследования нами был составлен дизайн работы, определены материалы, методы и объем клинико-лабораторного исследования.

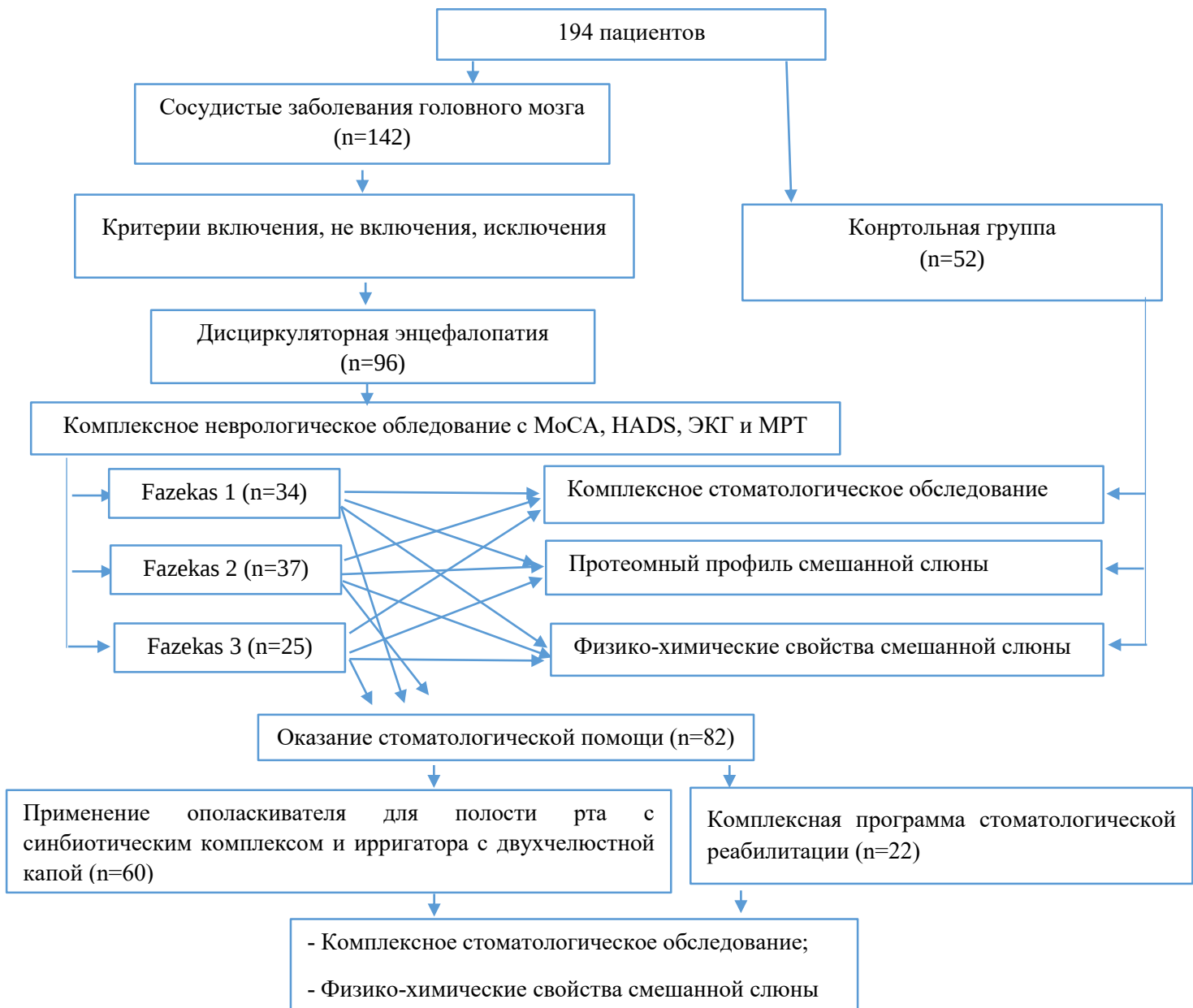
Клинические исследования проводились с 2020 по 2023 гг. в лечебно-учебных учреждениях г. Москвы: ФГБНУ Научный центр неврологии 2-ое неврологическое отделение (зав. отделением д.м.н., профессор Максимова М.Ю.), Клинический центр стоматологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России кафедра терапевтической стоматологии и эндодонтии стоматологического факультета Научно-образовательного института им. А.И. Евдокимова (зав. кафедрой д.м.н., профессор Митронин А.В.).

Лабораторные этапы исследования были проведены на базе кафедр биологической химии стоматологического факультета Научно-образовательного института им. А.И. Евдокимова ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (зав. кафедрой д.х.н., профессор РАН Белогуров А.А.), общей и биорганической химии стоматологического факультета Научно-образовательного института им. А.И. Евдокимова ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (зав. кафедрой д.х.н., профессор Прокопов А.А.), лаборатория института Биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, лаборатория института Общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук.

2.1. Дизайн диссертационного исследования

Настоящее исследование, проводимое в рамках диссертационной работы, спланировано и реализовано как открытое когортное контролируемое проспективное клинико-лабораторное исследование, включающее пять этапов. На первом этапе научно-практической работы было проведено медико-социальное анкетирование, с целью изучения информированности врачей-стоматологов и врачей-неврологов о необходимости проведения

стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Клинико-лабораторные исследования, проводимые на втором, третьем, четвертом и пятом этапе представлены на рисунке 2.



*MoCa тест - Монреальской шкалы когнитивной оценки; HADS- госпитальной шкалы тревоги и депрессии

Рисунок 2– Дизайн клинико-лабораторного исследования

На втором этапе клинико-лабораторного исследования было проведено обследование 142 пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга, находившихся в стационаре 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН г.

Москвы. С применением критериев включения, невключения и исключения было отобрано 96 пациентов с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия.

Критерии включения:

1. Возраст от 45 до 74 лет обоих полов.
2. Пациенты с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения.
3. Изменения при МРТ, соответствующие церебральной микроангиопатии по критериям STRIVE (Wardlaw J.M. et al., 2013).
4. Подписанное информированное согласие на проведение исследования и обработку данных.

Критерии не включения:

1. Церебральная микроангиопатия, обусловленная генетическими, тромбофилическими и другими причинами.
2. Тяжелая деменция.
3. Декомпенсированная соматическая патология.
4. Перенесенные инфекционные и воспалительные заболевания в течение последнего месяца.

Критерии исключения:

Отказ пациентов от участия в исследовании.

Распределение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на 3 исследуемые подгруппы проводилось на основании комплексного неврологического осмотра и очаговых изменений головного мозга на МРТ согласно классификации Fazekas:

Fazekas 1- отдельные очаги поражения (лакуны) в количестве 2-5;

Fazekas 2- отдельные очаговые поражения в количестве 3-5 и сливающиеся очаги поражения ширина которых > 10 мм;

Fazekas 3- отдельные очаговые поражения в количестве > 5 и сливающиеся очаги поражения ширина которых > 20 мм.

Третьим этапом диссертационной работы являлось комплексное изучение стоматологического статуса 148 пациентов и забор 540 проб

смешанной слюны всех обследуемых пациентов с применением клинических и параклинических методов исследования.

На четвертом этапе научно-практической работы был изучен протеомный профиль и физико-химический состав смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

На пятом этапе клинико-лабораторного исследования основная группа пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией была распределена на 2 подгруппы в зависимости от оказанных стоматологических лечебно-профилактических мероприятий с последующим изучением динамического изменения стоматологического статуса полости рта и параметрических данных смешанной слюны.

Материалы и методы исследования, применяемые в рамках научно-практической работы, более подробно представлены в последующих разделах.

2.2. Общая характеристика обследуемых пациентов

Всего было обследовано 194 пациента, которые были распределены на две исследуемые группы. Основную исследуемую группу составило 96 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (МКБ-10 I68.7), находящиеся на лечении в стационаре 2-го неврологического отделения ФГБНУ Научного центра неврологии. На основании клинико-лабораторных исследований основная исследуемая группа была поделена на 3 подгруппы в зависимости от очаговых и диффузных изменений головного мозга на МРТ согласно классификации Fazekas. Группу сравнения составило 52 человека без соматической патологии, находящиеся на амбулаторном лечении кафедры терапевтической стоматологии и эндодонтии Научно-образовательного института им. А.И. Евдокимова ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (таблица 1).

Таблица 1.– Характеристика обследуемых пациентов на первом этапе клинико-лабораторного исследования

Группы и подгруппы пациентов		Число пациентов	Пол		Средний возраст (M±m, лет)	АГ			АТ	СД
			М	Ж		1ст	2ст	3ст		
Дисциркуляторная энцефалопатия	Fazekas 1	34	15	19	60,14±1,9	6	15	7	18	2
	Fazekas 2	37	17	20	61,06±1,8	5	19	10	21	1
	Fazekas 3	25	11	14	64,50±1,5	0	8	17	24	5
Всего пациентов с патологией		96	43	53	61,57±1,1	11	42	34	63	8
Без соматической патологии		52	24	28	59,05±1,3					
Всего пациентов, включенных в исследование		148	67	81	60,47±0,8					

Первую подгруппу составили 34 пациента с дисциркуляторной энцефалопатией, имеющих очаговые изменения головного мозга на МРТ соответствующие Fazekas 1. Из них 44,12% мужчины и 55,88% женщины в возрасте от 45 до 74 лет (средний возраст пациентов (60,14±1,99 лет). В медицинской истории 16 больных значилась лишь гипертоническая болезнь, у 6 – только атеросклеротические изменения, а у 12 наблюдалось сочетание этих двух патологий. В общей сложности, артериальная гипертензия первой степени была зафиксирована в анамнезе у 6 пациентов, второй степени – у 15, а третьей степени – у 7. Из 34 обследованных у 2 человек был обнаружен сахарный диабет второго типа.

Вторую подгруппу составило 37 пациентов, у которых отмечались очаговые изменения головного мозга на МРТ, соответствующие Fazekas 2. Из них 45,94% мужчины и 54,06% женщины в возрасте от 45 до 74 лет (средний возраст пациентов (61,06±1,86 лет). У 16 пациентов в анамнезе выявлена только артериальная гипертензия (АГ), у 3 – только атеросклеротическое поражение, а у 18 – комбинация этих двух патологий. В общей сложности,

гипертония 1 степени была зафиксирована в прошлом у 5 человек, 2 степени – у 19, и 3 степени – у 10. У одного из 37 обследованных в анамнезе был диабет 2 типа.

Третью подгруппу составило 25 пациентов, имеющих очаговые и диффузные изменения головного мозга на МРТ соответствующие Fazekas 3. Из них 44% мужчины и 56% женщины в возрасте от 45 до 74 лет (средний возраст пациентов $(64,50 \pm 1,53)$ лет). У 1 пациента в анамнезе была выявлена только артериальная гипертензия (АГ), у 24 пациентов отмечалось сочетание данных заболеваний. Всего АГ 2 степени у 8 пациентов и 3 степени у 17 человек. Из 25 человек у 5 пациентов был отмечен сахарный диабет 2.

В зависимости от объема оказанных лечебно-профилактических стоматологических мероприятий основная группа обследуемых больных была поделена на 2 подгруппы (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика обследуемых пациентов на втором этапе клинико-лабораторного исследования

Подгруппы пациентов		Число пациентов	Пол		Средний возраст ($M \pm m$, лет)
			М	Ж	
I подгруппа	Применяют ополаскиватель для полости рта «ДентаБаланс» (Бинергия, Россия) и ирригатора с двухчелюстной щеткой капой	60	24	36	$61,26 \pm 1,48$
II подгруппа	Применяют ополаскиватель для полости рта «ДентаБаланс» (Бинергия, Россия) и ирригатора с двухчелюстной щеткой капой + программа стоматологической реабилитации	22	9	13	$61,56 \pm 1,92$
Всего пациентов, включенных в исследование		82	33	40	$61,34 \pm 1,67$

Первую подгруппу составило 60 пациентов (36 женщин и 24 мужчин), применяющих в качестве стоматологической помощи ополаскиватель для полости рта с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» (Бинергия, Россия) и ирригатор для полости рта. Вторую подгруппу составило 22 пациента (13 женщин и 9 мужчин), прошедших комплексную программу стоматологической реабилитации.

Все пациенты, находящиеся на лечении по поводу дисциркуляторной энцефалопатии, принимали такие лекарственные препараты как «Эдарби» (гипотензивное средство), «Цитофлавин» (препарат, улучшающий метаболизм головного мозга), «Амлодипин» (блокатор кальциевых каналов), «Аторвастатин» (Гиполипидемический препарат), «Ципрофлоксацин» (фторхинолон), «Бисопролол» (бета-адреноблокатор), «Толперизон» (миорелаксант центрального действия), «Лозартан» (антагонист рецепторов ангиотензина II), «Омепразол» (ингибитор протонного насоса), «Торасемид» (диуретик), «Флуоксетин» (антидепрессант), «Грандаксин» (анксиолитическое средство).

Все обследования проводились в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований. Все пациенты получили памятку о проводимом исследовании, и подписали добровольное информированное согласие.

2.3. Социологический метод исследования

Для определения уровня информированности врачей-стоматологов и врачей-неврологов о необходимости проведения стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией было проведено медико-социальное анкетирование среди практикующих врачей-стоматологов и врачей-неврологов г. Москвы и Московской области, работающих в муниципальных и частных медицинских организациях. Анкетирование было проведено в дистанционном формате с применением интернет-площадки Google Forms (docs.google.com) (рисунок 3).

[illegible]

Рисунок 3 – Анкета-опросник для врачей-стоматологов и врачей-неврологов

Для социологического метода исследования был использован опрос среди 96 больных с дисциркуляторной энцефалопатией, который включал в себя вопросы, касающиеся индивидуального гигиенического ухода за полостью рта, а также частоту обращения к врачу-стоматологу (приложение №3) (рисунок 4).

Анкета-опросник для пациентов

Уважаемый пациент!

Вам предлагается принять участие в анонимном опросе, которое проводится кафедрой кариессологии и эндодонтии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России для разработки алгоритма стоматологической реабилитации при дисциркуляторной энцефалопатии

Пол: _____ Возраст: _____

1. Как часто вы чистите зубы?
 - 1) 1 раз в сутки
 - 2) 2 раза в сутки
 - 3) После каждого приема пищи
 - 4) Другой ответ _____
2. Какую зубную щетку Вы используете?
 - 1) Стандартную зубную щетку
 - 2) Электрическую зубную щетку
 - 3) Другой ответ _____
3. Применяете ли Вы дополнительные средства гигиены (зубные нити, ополаскиватели полости рта)?
 - 1) Да
 - 2) НетЕсли да, то как часто _____
4. Пользуетесь ли Вы ирригатором?
 - 1) Да
 - 2) НетЕсли да, то как часто _____
5. Отмечаете ли Вы жалобы со стороны полости рта в настоящее время?
 - 1) Да
 - 2) Нет

Рисунок 4 – Анкета-опросник для пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

- 2) Наименование- 3 балла;
- 3) Внимание- 6 баллов;
- 4) Язык – 3 балла;
- 5) Абстракция- 2 балла;
- 6) Отзыв- 5 баллов;
- 7) Ориентация – 6 баллов.

Интерпретация баллов:

Нормальное познание	26-30 баллов
Легкие когнитивные нарушения	18-25 баллов
Умеренные когнитивные нарушения	10-17 баллов
Тяжелые когнитивные нарушения	Менее 10 баллов

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS-Hospital Anxiety and Depression Scale) предназначена для выявления тревоги и депрессии у пациентов с соматической патологией, находящихся на стационарном лечении (рисунок 6).

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)	Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)
1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 - все время 2 - часто 1 - время от времени, иногда 0 - совсем не испытываю 2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться 3 - определенно, это так 2 - да, это так, но страх не очень велик 1 - иногда, но это меня не беспокоит 0 - совсем не испытываю 3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 - постоянно 2 - большую часть времени 1 - время от времени и не так часто 0 - только иногда 4. Я легко могу присесть и расслабиться 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь в некоторой степени, это так 3 - совсем не могу 5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь 0 - совсем не испытываю 1 - иногда 2 - часто 3 - очень часто 6. Я испытываю неуверенность, мне постоянно нужно двигаться 3 - определенно, это так 2 - наверно, это так 1 - лишь в некоторой степени, это так 0 - совсем не испытываю 7. У меня бывает внезапное чувство ланки 3 - очень часто 2 - довольно часто 1 - не так уж часто 0 - совсем не бывает	1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - это совсем не так 2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - совсем не способен 3. Я испытываю бодрость 3 - совсем не испытываю 2 - очень редко 1 - иногда 0 - практически все время 4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 - практически все время 2 - часто 1 - иногда 0 - совсем нет 5. Я не слежу за своей внешностью 3 - определенно, это так 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 - я слежу за собой так же, как и раньше 6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения 0 - точно так же, как и обычно 1 - да, но не в той степени, как раньше 2 - значительно меньше, чем обычно 3 - совсем так не считаю 7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы 0 - часто 1 - иногда 2 - редко 3 - очень редко
Количество баллов здесь _____	Количество баллов здесь _____
0-7 баллов → «нормальная» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии) 8-10 баллов → «субклинически выраженная тревога / депрессия» 11 баллов и выше → «клинически выраженная тревога / депрессия»	

Например: по шкале тревоги (слева) получилось 11 баллов, по шкале депрессии (справа) – 3 балла
 Можно сделать вывод, что имеет место клинически выраженная тревога, а уровень депрессии находится в пределах нормы
 Или: по шкале тревоги получилось 15 баллов, по шкале депрессии – 5 баллов
 Можно сделать вывод о том, что имеет место клинически выраженная тревога и субклинически выраженная депрессия
 Или: по шкале тревоги получилось 6 баллов, по шкале депрессии – 1 балл
 Можно сделать вывод о том, что уровни тревоги и депрессии находятся в пределах нормы

Рисунок 6 – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Шкала включает в себя 14 утверждений, обслуживающих две подшкалы: подшкала А (тревога) и подшкала D (депрессия). Для подшкалы А соответствуют утверждения по нечётным пунктам: 1, 3, 5, 7, 9, 11 и 13. Для подшкалы D – четные пункты: 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14. Каждому утверждению соответствует 4 варианта ответа, которые отражают градацию выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). Для заполнения шкалы пациенту отводится 10-15 минут. Интерпретацию результатов проводят по суммарным показателям по каждой подшкале:

0-7 баллов - норма;

8-10 баллов - субклинически выраженная тревога / депрессия;

11 и больше баллов - клинически выраженная тревога и депрессия.

2.4.2. Инструментальные и лабораторные методы исследования пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Инструментальные и лабораторные исследования включали в себя: магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга для визуализации очагов малых субкортикальных инфарктов в глубинных отделах мозга, лакун, гиперинтенсивности белого вещества, расширения периваскулярных пространств, микрокровоизлияния и церебральной атрофии, клинический и биохимический анализ крови.

2.4.3. Комплексное стоматологическое обследование пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Комплексное стоматологическое обследование состояло из сбора анамнестических данных, визуальную оценку лица, изучение полости рта и получение проб смешанной слюны.

Стоматологический осмотр пациентов осуществлялся с использованием как основных, так и вспомогательных диагностических методик, а с дальнейшим внесением информации в созданную нами регистрационную форму. При внешнем осмотре оценивали конфигурацию лица, слизистые оболочки, красную кайму губ, состояние регионарных лимфатических узлов.

В ходе обследования ротовой полости акцентировалось внимание на здоровье слизистой оболочки и пародонтальных тканей. При визуальном осмотре зубных рядов оценивалось состояние эмали и дентина, а также наличие и качество ортопедических конструкций.

У всех обследуемых пациентов изучалась распространенность (%) и интенсивность кариеса зубов по индексу КПУ, определяли гигиенический статус по упрощенному индексу гигиены полости рта (в модификации Леуса П.А.) (ИГР-У) (ОНИ- S. Greene, Wermillion 1964), изучали распространенность и интенсивность заболеваний пародонта с применением пародонтального индекса по Russel (PI Russel, 1956), для определения степени кровоточивости десны был применен папиллярный индекс кровоточивости (РВІ). Кроме того, у всех пациентов был определен уровень стоматологической помощи с применением индекса УСП (уровень стоматологической помощи населению) (Леус П.А., 1987) и оценен уровень качества жизни пациентов в зависимости от стоматологического статуса (ОНIP-49-RU).

2.4.3.1 Определение гигиенического статуса полости рта

Для определения гигиенического статуса полости рта применяли упрощенный индекс гигиены (в модификации Леуса П.А.) (ИГР-У) (ОНИ- S. Greene, Wermillion 1964) при наличии зубов. Данный индекс позволяет оценить количество зубного налета и зубного камня. Для определения индекса обследуют 6 зубов: 1.6, 1.1, 2.6, 3.1- вестибулярные поверхности 3.6, 4.6- язычные поверхности. Оценка зубного налета проводили визуально и с помощью окрашивающего раствора фуксина.

Код и критерии оценки зубного налета:

- 0- зубной налет не выявлен;
- 1- мягкий зубной налет, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба, или наличие любого количества окрашенных отложений (зеленых, коричневых и др.)
- 2- мягкий зубной налет, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба

3- мягкий зубной налет, покрывающий более 2/3 поверхности зуба

Определение над- и поддесневого зубного камня проводили с помощью стоматологического зонда

Код и критерии оценки зубного камня:

0- зубной камень не выявлен;

1- наддесневой зубной камень, покрывающий не более 1/3 поверхности зуба

2- наддесневой зубной камень, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба, или наличие отдельных отложений поддесневого зубного камня в пришеечной области зуба

3- наддесневой зубной камень, покрывающий более 2/3 поверхности зуба, или значительные отложения поддесневого зубного камня вокруг пришеечной области зуба

Расчет индекса складывается из значений, полученных для каждого компонента индекса с делением на количество обследованных поверхностей и суммированием обоих значений

Формула для расчета:

$$\text{ИГР-У} = \frac{\text{СУММА ЗНАЧЕНИЙ НАЛЕТА}}{\text{КОЛИЧЕСТВО ПОВЕРХНОСТЕЙ}} + \frac{\text{СУММА ЗНАЧЕНИЙ КАМНЯ}}{\text{КОЛИЧЕСТВО ПОВЕРХНОСТЕЙ}}$$

Интерпретация индекса:

0,0-1,2 хороший

1,3-3,0 удовлетворительный

3,1-6,0 плохой

2.4.3.2. Определение степени кровоточивости десны

С целью изучения кровоточивости десны у пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения мы использовали папиллярный индекс кровоточивости РВІ (papilla bleeding index), являющийся чувствительным индикатором тяжести воспаления десны. Оценка индекса осуществляется в течение 30 секунд после зондирования в области межзубного промежутка в соответствии с критериями:

- 1 степень – единичное точечное кровотечение;
- 2 степень – линейное или точечное легкое кровотечение по краю вершины сосочка;
- 3 степень – умеренное кровотечение из межзубного десневого сосочка;
- 4 степень – профузное кровотечение, возникающее немедленно после зондирования в межзубном промежутке.

2.4.3.3. Пародонтальный индекс Russel (PI)

С целью выявления воспалительных процессов на начальных этапах развития, анализа тяжести гингивита, наличия пародонтальных карманов, подвижности зубов и деструкции костной ткани мы использовали пародонтальный индекс по Russel (PI Russel, 1956). Для определения индекса PI необходимо для каждого зуба в зубном ряду проставить баллы (от 0 до 8), отражающие состояние тканей пародонта по следующим критериям:

- 0- воспаления десны нет;
- 1- легкий гингивит, воспаление не окружает весь зуб;
- 2- воспаление затрагивает все ткани, окружающие зуб без повреждения эпителиального прикрепления;
- 4- начальная степень резорбции вершин межзубных перегородок;
- 6- имеется пародонтальный карман, жевательная функция зуба не нарушена, зуб устойчив;
- 8- выраженная деструкция тканей пародонта, нарушена жевательная функция зуба, имеется подвижность зуба.

$$PI = \frac{\text{СУММА БАЛЛОВ ВОЗЛЕ КАЖДОГО ЗУБА}}{\text{КОЛИЧЕСТВО ОБСЛЕДОВАННЫХ ЗУБОВ}}$$

Интерпретация результатов

- 0,1-1,5 балла – начальная и I стадия заболевания;
- 1,5-4,0 балла- II стадия заболевания;
- 4,0-8,0 балла- III стадия заболевания.

2.4.3.4. Определение уровня стоматологической помощи

С целью определения уровня стоматологической помощи нами был применен групповой индекс УСП (Леус П.А., 1988), рассчитываемый по следующей формуле:

$$\text{УСП} = 100\% - \left[100 \times \frac{K+A}{\text{КПУ}} \right], \text{ где}$$

УСП - уровень стоматологической помощи

100% - условный максимальный уровень обеспечения нужд населения в стоматологической помощи

К - количество нелеченых кариозных зубов, включая кариес пломбированного зуба

А - количество отсутствующих зубов, невосстановленных протезами

КПУ - индекс интенсивность кариеса зубов (кариес, пломба, удаленный зуб)

Индекс УСП вычисляется в процентах и оценивается следующим образом:

Значения УСП (%)	Оценка уровня стоматологической помощи
0-9	Плохой
10-49	Неудовлетворительный
50-79	Удовлетворительный
80 и >	Хороший

2.5. Оценка качества жизни пациентов в зависимости от стоматологического статуса

С целью изучения качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией нами был применен специализированный русскоязычный валидизированный стоматологический опросник «Профиль влияния стоматологического здоровья» (ОНIP-49-RU) (Гилева О.С. и соавт., 2009). Данная анкета содержит 49 вопросов и разделена на 7 основных блоков: ограничение функции (ОФ), физический дискомфорт (ФД), психологический дискомфорт (ПД), физические расстройства (ФР), психологические расстройства (ПР), социальная дезадаптация (СД) и ущерб (У). В первом блоке (ОФ) анализируется аспект нарушений функций организма,

обусловленных возникновением и течением патологических процессов в органах и тканях ротовой полости. Блок ФД направлен на изучение болевых ощущений и дискомфорта на фоне заболеваний мягких и твердых тканей полости рта. Профиль ПД основан на вопросах, касающихся психоэмоциональных изменений у пациента, связанных со стоматологической патологией. Следующие три блока ФР, ПР и СД направлены на выявление и изучение степени нарушения и ограничения в жизнедеятельности больного на фоне течения патологических явлений в полости рта. По шкале Ущерб оценивается уровень материальных затрат, физического и психологического ущерба, обусловленных стоматогенными проявлениями в полости рта.

Оценку и интерпретацию результатов индекса OHIP-49-RU производят путем суммирования полученных баллов для каждого блока в отдельности и в целом по всей анкете. Чем выше значения индекса OHIP-49-RU, тем ниже показатели качества жизни пациентов.

2.6 Лабораторные исследования смешанной слюны

2.6.1. *Получение смешанной слюны и определение скорости саливации*

Сбор нестимулированной смешанной слюны осуществлялся в соответствии с указаниями Комиссии CORE, занимающейся вопросами стоматологического здоровья, исследований и эпидемиологии, входящей в состав Международной стоматологической федерации (FDI, 1991). Забор проб смешанной слюны проводили в утренние часы (9-11 часов) натощак в градуированные пластиковые пробирки объемом 15 мл в течение 10 минут (рисунок 7).



Рисунок 7 – Градуированная пробирка для сбора образцов смешанной слюны

Непосредственно до начала исследования исключались чистка зубов, прием пищи и жидкостей. По истечении времени мы оценивали экскреторную функцию слюнных желез методом сиалометрии – по базовой скорости саливации (Петрович Ю.А., 1974). Для определения скорости выделения смешанной слюны, объем собранной слюны (V, в миллилитрах) делили на продолжительность сбора образца (t, в минутах):

$$CC = \frac{\text{КОЛИЧЕСТВО СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ (МЛ)}}{10 \text{ МИН}}$$

Скорость саливации в диапазоне 0,31-0,6 мл/мин расценивали как норму (Вавилова Т.П. с соавт., 2014)

2.6.2. Измерение водородного показателя смешанной слюны

Изучение водородного показателя (pH) смешанной слюны проводили по стандартной методике с применением портативного электронного pH-метра «Hanna» (рисунок 8).



Рисунок 8 – Портативный электронный pH-метр «Hanna»

Для обеспечения высокой точности измерений pH смешанной слюны, перед началом исследования анализатор калибровали, применяя эталонные буферные растворы. При получении пробы смешанной слюны, электронный pH-метр помещали в пробирку и получали цифровые показатели, которые появлялись на табло прибора. Измерение каждого образца смешанной слюны проводили трижды с последующим выведением среднего показателя.

2.6.3. Методика подготовки образцов смешанной слюны

Для лабораторного исследования образцов смешанной слюны применялись спектрофотометрический, иммуноферментный, рентгенофлюоресцентный, хроматографический методы (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели, используемые для исследования смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Наименование	Сокращ. назв.	Метод исслед.	Ед. изм.
Количество общего белка	ОБ	Спектрофотометрия	г/л
Активность аспаратаминотрансферазы	АСТ		МЕ/л
Активность аланинаминотрансферазы	АЛТ		
Активность щелочной фосфатазы	ЩФ		
Активность холинэстеразы	ХЭ		
Активность лактатдегидрогеназы	ЛДГ		
Концентрация ионов кальция	Ca ²⁺	эмиссионный спектральный анализ	мкг/мл
Концентрация ионов калия	K ⁺		
Концентрация ионов магния	Mg ²⁺		
Концентрация молибдена	Mo ⁴⁺		
Концентрация ионов железа	Fe ⁺		
Концентрация ионов натрия	Na ⁺		
Концентрация ионов цинка	Zn ²⁺		
Концентрация ионов меди	Cu ⁴⁺		
Концентрация ионов фосфора	P		г/л
Количество N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида	NTproBNP	ИФА	пг/мл
Количество D-димера	D-димер		нг/мл

Полученные образцы смешанной слюны были подвержены заморозке при -30°C . Непосредственно перед проведением лабораторных исследований пробы смешанной слюны медленно размораживали при комнатной температуре с последующим их центрифугированием при 3000об/мин в течение 15 минут.

Количественное определение общего белка смешанной слюны проводили биуретовым методом с помощью набора реагентов «Белок общий ПГК» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Ферментативную активность смешанной слюны оценивали кинетическим методом с помощью набора реагентов «АЛТ IFCC», «АСТ IFCC», «Щелочная фосфатаза IFCC», «Холинэстераза», «ЛДГ-УФ-Ново». Количество N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и D-димера изучали иммуноферментным методом с помощью набора реагентов «NTproBNP-ИФА-БЕСТ», «NSE-ИФА-БЕСТ» и «D-димер-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Количество ионов фосфора определяли методом ультрафиолетовой спектроскопии с помощью набора реагентов «Фосфор УФ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Реагенты, которые были применены при проведении спектрофотометрического и иммуноферментного анализа смешанной слюны представлены на рисунке 9.



Рисунок 9 – Наборы реагентов для спектрофотометрического и иммуноферментного анализа ЗАО «Вектор-Бест»

Изучение перечисленных выше аналитов в образцах смешанной слюны выполнялось на спектрофотометре «Biochem SA» (HTI, США) (рисунок 10).



Рисунок 10 –Спектрофотометр «Biochem SA»

Непосредственно до проведения спектрофотометрического и иммуноферментного анализа, исследуемые образцы смешанной слюны были предварительно подготовлены согласно инструкциям к каждому набору реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (рисунок 11).

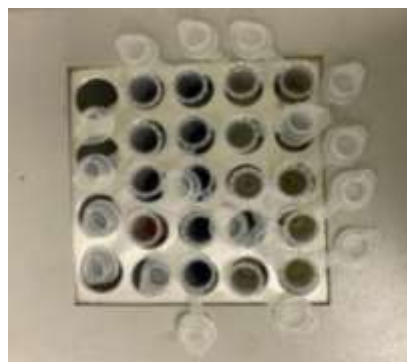
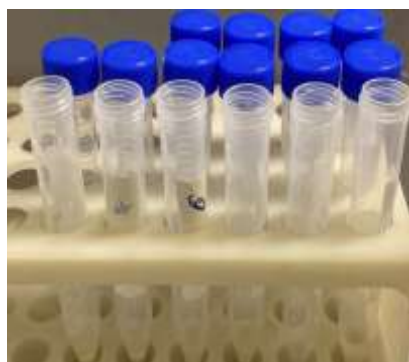


Рисунок 11 – Подготовленные образцы смешанной слюны для спектрофотометрического и иммуноферментного анализа

Количественное определение содержания ионов кальция, калия, магния, железа, натрия, цинка, меди, молибдена выполняли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП) на «АЭС-ИСП Optima 2000 DV» (PerkinElmer, США) (рисунок 12).

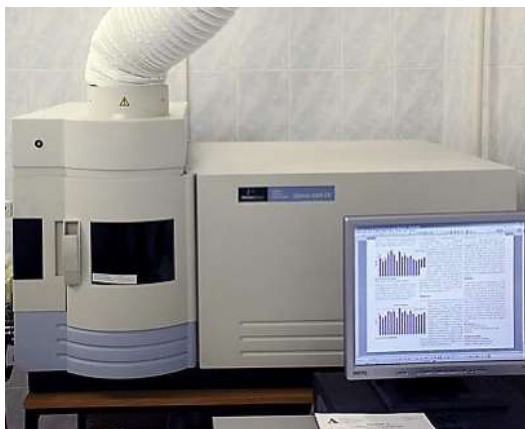


Рисунок 12 – Атомно эмиссионный спектрометр «Optima 2000 DV» (PerkinElmer, США)

2.6.4. ЯМР-спектроскопия смешанной слюны

Перед проведением магнитного резонанса ядер изотопа водорода-1 (^1H) образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, собранные образцы хранили при 290К в герметичных пластиковых пробирках. Непосредственно перед проведением записи спектров откалиброванные 5мм ЯМР-ампулы заполняли смешанной слюной на высоту 50-60 мм, добавляли тяжелую воду в количестве 10% от основного объема и помещали в датчик спектрометра ЯМР (рисунок 13).



Рисунок 13– Подготовленные образцы смешанной слюны для ЯМР-спектроскопии

Сигнал дейтерия тяжелой воды использовался для настройки однородности магнитного поля и ядерной стабилизации резонансных условий спектрометра. Спектры высокого разрешения ЯМР ^1H записывали на спектрометре «Bruker AVANCE-300» по одноимпульсной программе с предварительным насыщением сигнала воды (программа ZGPR) (рисунок 14).



Рисунок 14 – Спектрометр «Bruker AVANCE-300»

Параметры записи спектров:

- частота ЯМР резонанса – 300,21 МГц для ^1H и 121,50 МГц для ^{31}P ,
- длительность импульсов возбуждения – 2 мкс (30-градусный импульс),
- длительность насыщающего импульса 1 с.,
- подавление мощности насыщающего передатчика 40 dB,
- период следования импульсов – 1 с.,
- количество накопления сканов – 320.

Все химические сдвиги δ в миллионных долях (м.д. или ppm.) исследованных образцов протонов ^1H приведены относительно сигнала тетраметилсилана $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$, как внешнего стандарта, и фосфора ^{31}P относительно водного раствора 85% H_3PO_4 , как внешнего стандарта.

2.6.5 Хромато-масс-спектрометрия смешанной слюны

Хромато-масс-спектрометрический анализ проб смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и здоровой популяции после гидролиза трипсином осуществляли с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ) системы Ultimate 3000 RSLCnano, соединенной с масс-спектрометром Q-Exactive.

Пробы объемом 3 мкл загружали на обогащающую колонку Acclaim μ Precolumn при потоке 10 мкл/мин в течение 4 минут в изократическом режиме с использованием в качестве подвижной фазы 2% ацетонитрила, 0,1% муравьиной кислоты в деионизованной воде. Далее пептиды разделяли на колонке Acclaim Permap C18 в градиентном режиме элюирования. Градиент формировали подвижной фазой А: (0,1% муравьиной кислоты в деионизованной воде) и подвижной фазой Б: (80% ацетонитрил, 0,1% муравьиной кислоты в деионизованной воде) при скорости потока 0,4 мкл/мин. Колонку промывали 5% подвижной фазой Б в течение 3 минут, после чего линейно увеличивали концентрацию подвижной фазы Б до 15% за 2 минуты, затем линейно увеличивали концентрацию фазы Б до 45% за 75 минут, затем линейно увеличивали концентрацию фазы Б до 99% за 4 минуты, после 8 минутной промывки при 99% буфера Б, концентрацию этого буфера линейно снижали до исходных 5% за 3 минуты. Общая длительность анализа составляла 95 минут.

Масс-спектрометрический анализ проводили на масс-спектрометре Q-Exactive в режиме положительной ионизации с использованием источника NESI (Thermo Scientific).

Биоинформатическую обработку результатов хромато-масс-спектрометрического анализа проводили при помощи программы MaxQuant v.1.6.17.0 с использованием поискового алгоритма Andromeda. Идентификацию полученных пептидов проводили с применением базы данных UniProt (Swiss-prot) homo sapiens. Для верификации белков были установлены следующие критерии: расщепляющий фермент - трипсин, точность определения масс моноизотопных пептидов ± 5 ppm, точность определения масс в спектрах тандемная масс-спектрометрия (MS/MS) $\pm 0,01$. Да и возможность пропуска двух сайтов расщепления трипсином. Окисление метионинов, ацетилирование N-конца белка и модификация цистеина хлорацетоамидом были учтены как возможные и обязательная модификации пептидов, соответственно. Для валидации сопоставлений (образования пар)

спектров и пептидов PSM (Peptide-Spectrum Matches), идентификации пептидов и идентификации белков использовали величину FDR (False Discovery Rate) не более 1,0%. Белки рассматривались в качестве достоверно идентифицированных, если для них было обнаружено, по крайней мере, два пептида.

2.7. Методика использования средств индивидуальной гигиены

Всем участникам исследования был выдан ирригатор и ополаскиватель для полости рта с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» («Бинергия», Россия), которые использовали два раза в день (утром и вечером) в течение двух минут самостоятельно на протяжении 9 месяцев (рисунок 15).



Рисунок 15 - Ополаскиватель для полости рта с синбиотическим комплексом «ДентаБаланс» («Бинергия», Россия)

2.7.1. Многофункциональное устройство для индивидуальной гигиены полости рта пациентов с ограниченными возможностями

Предложенное нами устройство «Многофункциональное устройство для индивидуальной гигиены полости рта пациентов с ограниченными возможностями» включает в себя ирригационную систему и звуковую щетку-капшу, позволяя одновременно провести очистку зубов и десен, что значительно упрощает процедуру индивидуальной гигиены полости рта, а также значительно сокращает затрачиваемое время на проведение гигиенических процедур (рисунок 16) (патент № 229645 от 17.10.2024).

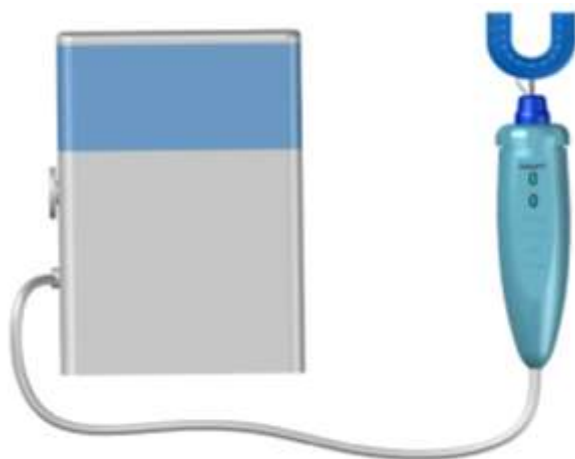


Рисунок 16 - Многофункциональное устройство для индивидуальной гигиены полости рта пациентов с ограниченными возможностями

Использование данного устройства не требует от пациентов прилагать усилия и контролировать процесс, достаточно поместить звуковую щетку-каппу в полость рта, поскольку процесс полностью автоматизирован.

2.8 Оценка эффективности программы стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Оценку эффективности проведения лечебно-профилактических мероприятий пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией проводили с помощью субъективных и объективных методов обследования, параметрических данных смешанной слюны до начала, в процессе и после окончания программы стоматологической реабилитации.

2.9 Статистические методы исследования

В рамках настоящего диссертационного исследования, клинико-лабораторные данные были подвергнуты систематизации и представлены в формате электронных таблиц с использованием Microsoft Office Excel 2013. Для анализа данных применялся программный комплекс STATISTICA 10.0 (StatSoft, США) совместно с Jamovi 1.1.9. С целью определения типа распределения, вычисления среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и стандартной ошибки среднего (m) для параметрических данных, были

задействованы методы описательной статистики. С целью определения нормальности распределения количественных показателей был применен критерий Шапиро-Вилка.

Для оценки статистической значимости различий между группами использовали параметрический метод- t-критерий Стьюдента по формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где, M_1 - средняя арифметическая первой сравниваемой группы,
 M_2 - средняя арифметическая второй сравниваемой группы,
 m_1 - средняя ошибка первой средней арифметической,
 m_2 - средняя ошибка второй средней арифметической.

Для достоверности результатов был выбран критический уровень значимости $p \leq 0,05$.

Для выявления взаимосвязи между исследуемыми показателями мы использовали непараметрический метод - коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

где, n - количество ранжируемых показателей,

D - разность между рангами по двум переменным для каждого испытуемого,

D^2 - сумма квадратов разностей рангов.

Коэффициенты корреляции (ρ) варьировали от -1 до +1. Приближение значений коэффициента корреляции Спирмена к показателю +1, свидетельствует о высокой связи между анализируемыми параметрами. В случае, когда показатель Спирмена близок к значению -1 - это свидетельствует об отсутствии тесной взаимосвязи между исследуемыми параметрами.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В данной главе представлены результаты наших социологических и клинико-лабораторных исследований, проведенных в рамках диссертационной работы. Программа стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией проводилась по модифицированному нами алгоритму, особенностями которого является применение ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом и разработанного нами «Многофункционального устройства для индивидуальной гигиены полости рта пациентов с ограниченными возможностями».

3.1 Результаты социологического исследования

3.1.1. Медико-социальное анкетирование врачей-стоматологов и врачей-неврологов

В социологическом исследовании приняли участие 65 врачей-стоматологов (29 мужчин и 36 женщин) со стажем работы от 5 до 20 лет, работающие в муниципальных и частных клиниках (таблица 4).

Таблица 4 – Демографические данные респондентов врачей-стоматологов медико-социального исследования

Демографические данные	Кол-во респондентов (n)	Демографические данные	Кол-во респондентов (n)
1. Пол		2. Регион	
Мужской	29	Москва	38
Женский	36	Московская область	27
3. Место работы		4. Стаж работы	
Муниципальная поликлиника	29	5-10 лет	22
Частная клиника	36	10-15 лет	26
		15-20 лет	17

Группу врачей-неврологов составило 27 человек (11 мужчин и 16 женщин) со стажем работы от 5 до 25 лет, работающих в муниципальных поликлиниках (таблица 5).

Таблица 5 – Демографические данные респондентов врачей-неврологов медико-социального исследования

Демографические данные	Кол-во респондентов (n)	Демографические данные	Кол-во респондентов (n)
1. Пол		2. Регион	
Мужской	11	Москва	18
Женский	16	Московская область	9
3. Место работы		4. Стаж работы	
Муниципальная поликлиника	20	5-10 лет	3
Частная клиника	7	10-15 лет	11
		15-20 лет	13

Согласно полученным данным проведенного нами медико-социального исследования 67,7% врачей-стоматологов и 70,4% врачей-неврологов на вопрос о необходимости проведения стоматологической реабилитации пациентов с цереброваскулярной патологией затруднялись ответить.

Лишь 26,1% врачей-стоматологов и 22,2% врачей-неврологов отмечают важность включения стоматологической реабилитации в комплексный план лечения пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения. И 6,2% врачей-стоматологов и 7,4% врачей-неврологов отрицают необходимость стоматологической реабилитации пациентов. Среди респондентов врачей-стоматологов 58,5% сталкивались с необходимостью оказания стоматологической помощи пациентам с цереброваскулярной патологией в амбулаторной практике, причем 65,8% из них отмечали определенные трудности (объем оказания стоматологической помощи и

длительности стоматологического приема в одно посещение, возможности проведения процедуры обезболивания) (рисунок 17).

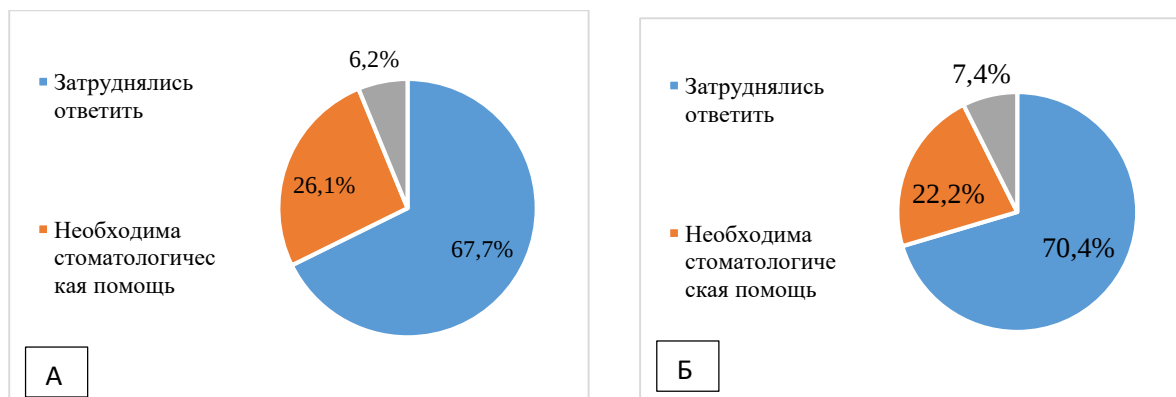


Рисунок 17– А: Результаты социологического опроса врачей-стоматологов; Б: Результаты социологического опроса врачей-неврологов.

Таким образом, результаты медико-социального анкетирования свидетельствуют о том, что на сегодняшний день в России отсутствует единый протокол стоматологической реабилитации и лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга в междисциплинарном аспекте.

3.1.2. Социальное анкетирование пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения

Всем обследуемым пациентам перед проведением осмотра полости рта предлагалось заполнить анкету-опросник, которая включала вопросы, касающиеся индивидуальной гигиены полости рта, использования дополнительных средств гигиены, а также кратности посещения врача-стоматолога.

В результате опроса было выявлено, что пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией уделяют недостаточное внимание индивидуальной гигиене полости рта: 52,6% пациентов предпочитают проводить гигиенические процедуры 1 раз в день, 26,3% исключают чистку зубов и лишь 21,1% пациентов проводят чистку зубов дважды в день (рисунок 18).

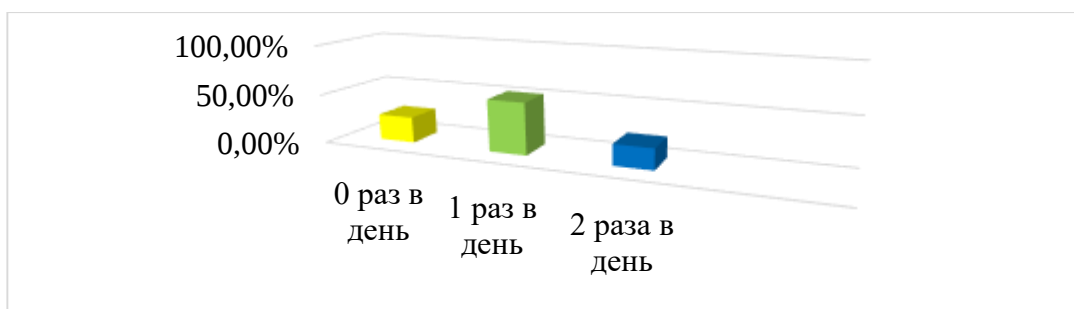


Рисунок 18 –Процентное распределение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (n=96) по частоте проведения индивидуальной гигиены полости рта

Причем, стоит отметить, что большая часть пациентов 71,4% отдает предпочтение в использовании стандартных мануальных щеток, вместо электрических (рисунок 19).

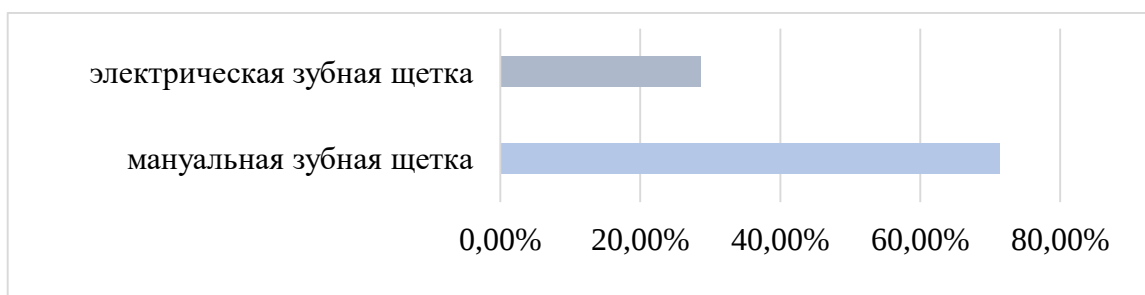


Рисунок 19 –Процентное распределение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (n=96) по выбору зубной щетки

На вопросы об использовании дополнительных средств гигиены (ирригатор, зубная нить, ополаскиватели и др.) пациенты ответили следующим образом: 78,6% пациентов не используют и 21,4% используют, однако не при каждой индивидуальной гигиенической процедуре.

Ответы на вопрос «Как часто посещаете врача-стоматолога?» распределились следующим образом. Только 10,5% из числа обследованных лиц с дисциркуляторной энцефалопатией проходят профилактические осмотры у стоматолога дважды в год. В то же время, 34,2% респондентов посещают стоматолога один раз в течение года. Большая часть пациентов (55,3%) обращаются к врачу-стоматологу терапевту с целью купирования острого воспалительного процесса (рисунок 20).

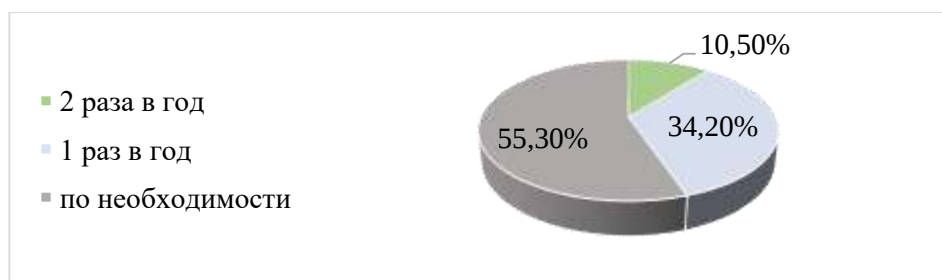


Рисунок 20 – Процентное распределение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (n=96) по частоте посещения врача-стоматолога

Таким образом, по результатам проведенного нами опроса можно сделать вывод о низкой информированности пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией о необходимости поддержания стоматологического здоровья и важности проведения ежедневных индивидуальных гигиенических мероприятий, а также диспансерного наблюдения у врача-стоматолога 2 раза в год.

3.2. Результаты клинических исследований пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения

3.2.1 Результаты неврологического обследования

Изучение неврологического статуса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией проводили с применением инструментальных и лабораторных методов исследования.

По результатам опроса было выявлено, что у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии (Fazekaz 1) отмечались жалобы на головные боли (68,4%), нарушение сна (43,5%), головокружение (47,8%), шум в голове (37,2%), снижение памяти (33,7%) и повышенную утомляемость (78,3%).

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2 стадии (Fazekaz 2) данные жалобы имели нарастающий характер: головные боли (70,6%), нарушение сна (53,7%), головокружение (73,2%), шум в голове (41,6%) и повышенную утомляемость (84,3%). Вместе с тем, отмечались жалобы на неустойчивость при ходьбе (42,1%) и снижение памяти (41,2%).

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 3 стадии (Fazekaz 3) в связи со снижением критики к своему состоянию отмечалось снижение количества жалоб. Однако помимо жалоб на головные боли (42,4%), нарушение сна (27,6%), головокружение (46,4%), шум в голове (57,9%) повышенную утомляемость (85,5%), неустойчивость при ходьбе (52,1%), снижение памяти (69,2%) появились жалобы на шум в ушах (57,2%).

Из анамнеза заболевания выявлено, у 9 (9,4%) пациентов был диагностирован атеросклероз, у 33 (34,4%) - артериальная гипертензия (АГ), преимущественно 2 и 3 степени и 54 (56,25) имели сочетание данных факторов. Длительность атеросклероза и АГ в среднем составили $9,50 \pm 0,98$ и $11,90 \pm 1,37$ лет соответственно. Вместе с тем, из анамнеза пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией у 8 (8,3%) пациентов установлен сахарный диабет 2 типа, длительность которого составила в среднем $7,14 \pm 0,55$ лет.

С целью выявления когнитивных нарушений и эмоционально-личностных расстройств мы применяли госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) и Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA тест).

Результаты по шкале HADS показали наличие субклинически выраженной тревоги и депрессии ($9,6 \pm 2,1$ и $8,2 \pm 1,9$ соответственно). Однако в 35,7% случаев у пациентов была выявлена клинически выраженная тревога ($11,5 \pm 1,3$) (рисунок 22).

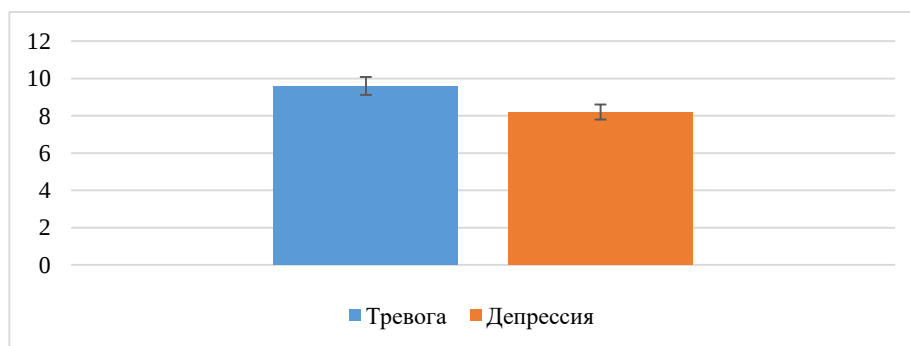


Рисунок 22 – Неврологический статус пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с применением шкалы HADS

МоСА тест выявил легкие и умеренные когнитивные нарушения ($16,4 \pm 1,9$) (рисунок 21).

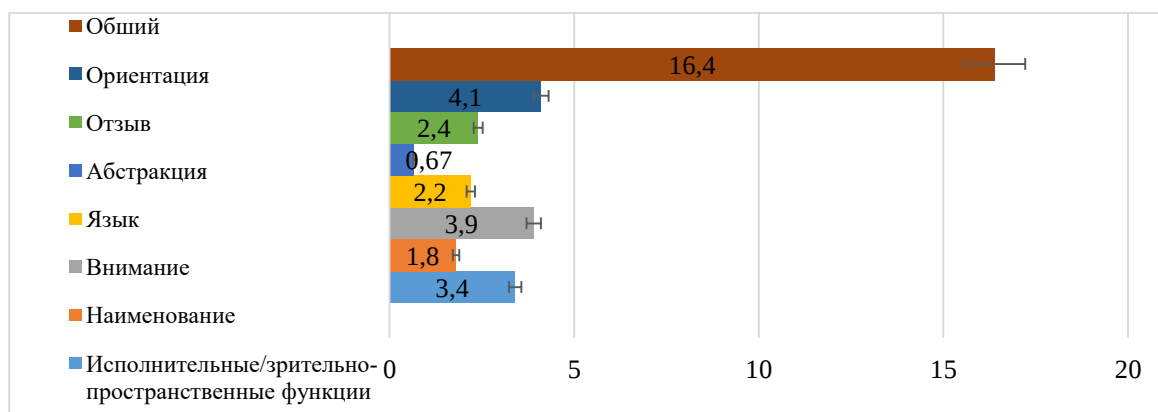


Рисунок 21 — Когнитивный статус пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с применением шкалы МоСА

При объективном неврологическом осмотре у пациентов с Fazekaz 1 были выявлены легкие нарушения зрительных функций: нистагм (13,6%), реже снижение реакции зрачков на свет (6,3%). При оценке рефлексоторной, координаторной и статической функций выявлены дискоординаторные явления (пальце-носовая проба, пяточно-коленная проба) у 13,7% пациентов, положительная проба Ромберга (16,4%), анизорефлексия (28,2%), астенический (33,6%) и астенодепрессивный (11,3%) синдромы. Интеллектуально-мнестические расстройства были выявлены у 8,3% пациентов.

У пациентов с Fazekaz 2 отмечались более выраженные нарушения зрительных функций: нистагм (25,7%), снижение реакции зрачков на свет (28,4%) и слабость конвергенции (29,5%). При оценке рефлексоторной, координаторной и статической функций выявлено четкое формирование неврологических синдромов: пирамидный (42,6%), дискоординаторный (51,7%), астенический (43,6%) и астенодепрессивный (12,3%) синдромы, легкие тазовые расстройства (14,2%). Интеллектуально-мнестические расстройства были выявлены у 31,5% пациентов.

У пациентов с Fazekaz 3 было установлено нарастание клинически-выраженных неврологических нарушений: нистагм (37,4%), снижение

реакции зрачков на свет (36,2%) и слабость конвергенции (35,2%), пирамидный (42,6%), дискоординаторный (69,3%), астенический (55,3%) и астенодепрессивный (37,8%) синдромы, нарушение функции тазовых органов (41,4%). Интеллектуально-мнестические расстройства были выявлены у 62,4% пациентов.

В результате проведения инструментальной диагностики пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с применением МРТ головного мозга, были выявлены различные одиночные и диффузные очаговые изменения белого вещества головного мозга. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии (Fazekas 1) были выявлены единичные мелкие локальные очаги неправильной формы с чёткими контурами. Минимальный размер единичных очагов $0,15 \pm 0,06$ кв.см, максимальный $0,79 \pm 0,22$ кв.см, что в среднем составило $0,54 \pm 0,09$ кв.см на группу (рисунок 23).

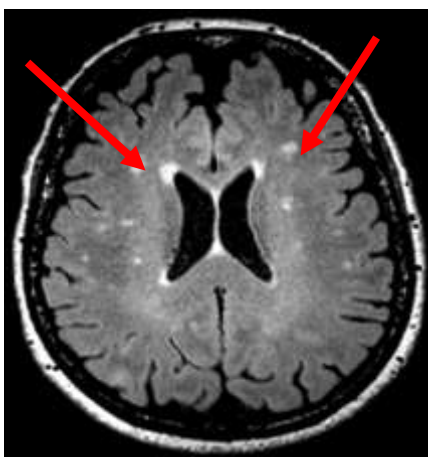


Рисунок 23.- Изображение МРТ головного мозга в режиме T2FLAIR в аксиальной плоскости (ж, 73 лет). Определяются очаговые изменения в обоих полушариях большого мозга повышенного МР-сигнала (Fazekas 1).

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2 стадии (Fazekas 2) были выявлены множественные мелкие локальные очаги неправильной формы с чёткими контурами и/или сливающиеся очаги, имеющие овальную или щелевидную форму. Минимальный размер единичных очагов $0,23 \pm 0,05$ кв.см, максимальный $2,98 \pm 1,92$ кв.см, что в среднем составило $1,87 \pm 0,55$ кв.см на группу (рисунок 24).

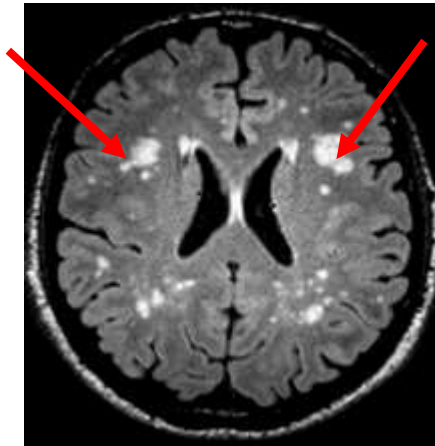


Рисунок 24 - Изображение МРТ головного мозга в режиме T2FLAIR в аксиальной плоскости (м, 50 лет). Определяются множественные очаговые изменения в обоих полушариях большого мозга, местами сливающиеся в диффузные зоны, повышенного МР-сигнала (Fazekas 2).

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 3 стадии (Fazekas 3) были выявлены множественные сливающиеся диффузно-очаговые изменения, имеющие овальную или щелевидную форму. Минимальный размер единичных очагов $0,61 \pm 0,09$ кв.см, максимальный $8,69 \pm 2,57$ кв.см, что в среднем составило $4,81 \pm 1,26$ кв.см на группу (рисунок 25).

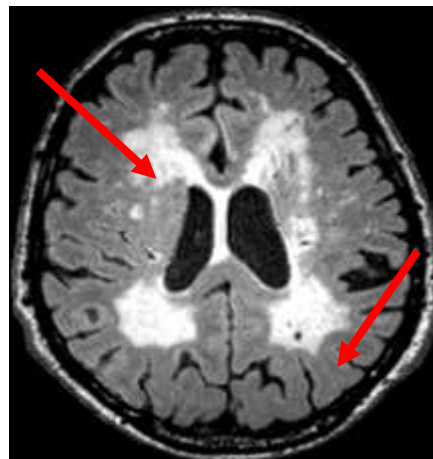


Рисунок 25 - Изображение МРТ головного мозга в режиме T2FLAIR в аксиальной плоскости (м, 72 лет). Определяются множественные диффузно-очаговые изменения в обоих полушариях большого мозга, повышенного МР-сигнала (Fazekas 3).

Сравнительная характеристика очаговых и диффузных изменений головного мозга у пациентов с хронической ишемией мозга (церебральной микроангиопатией) представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика очаговых и диффузных изменений головного мозга у пациентов с хронической ишемией мозга (церебральной микроангиопатией)

Параметры	Fazekas 1	Fazekas 2	Fazekas 3
Минимальный размер единичных очагов, кв.см	0,15±0,06	0,23±0,05	0,61±0,09
Максимальный размер единичных очагов, кв.см	0,79±0,22	2,98±1,92	8,69±2,57
Средний показатель размеров единичных очагов на группу, кв.см	0,54±0,09	1,87±0,55	4,81±1,26
Единичные очаговые изменения (% пациентов)	56,6	27,5	-
Множественные очаговые изменения (% пациентов)	43,4	55,2	42,6
Диффузные очаговые изменения (% пациентов)	-	17,3	57,4

По данным кардиологического обследования установлено, что сопутствующая соматическая патология у большинства пациентов была представлена синусовой тахикардией (13,5%), постинфарктными изменениями (12,6%), нарушениями ритма сердца (15,2%) и хронической сердечной недостаточностью (17,9%). По результатам измерения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) установлены средние значения: верхнее АД 168,29±11,88, нижнее АД 91,71±2,43 и ЧСС 75,71± 6,34.

3.2.2 Результаты комплексного стоматологического обследования

Перед этапом проведения осмотра полости рта у всех обследуемых пациентов был собран анамнез. Согласно полученным данным, 64,7% пациентов (22 человека) с Fazekas 1 (I-я подгруппа) отмечали жалобы на сухость полости рта, 73,5% (25 человек) на наличие неприятного запаха, 79,4% (27 человек) на кровоточивость десен при чистке зубов и 58,8% (20 человек) на затрудненное жевание в связи с большим количеством отсутствующих зубов.

У пациентов с Fazekas 2 (II-я подгруппа) жалобы на сухость полости рта отмечались у 62,2% пациентов (23 человека), на наличие неприятного запаха 75,7% пациентов (28 человек), 81,08% (30 человек) на кровоточивость десен при чистке зубов и у 62,2% пациентов (23 человека) имели трудности при приеме пищи.

В группе пациентов с Fazekas 3 (III-я подгруппа) у 64% пациентов (16 человек) имелись ощущения сухости полости рта, 76% (19 человек) на неприятный запах изо рта, 84% (21 человек) на кровоточивость десен при чистке зубов и у 72% пациентов (18 человек) отмечали трудности в пережевывании пищи.

При внешнем осмотре у 17,3 % пациентов I-ой подгруппы была выявлена сглаженность правой или левой носогубной складки, опущение одноименного угла рта. У II-ой и III-й подгрупп сглаженность правой или левой носогубной складки, опущение одноименного угла рта было выявлено у 57,6% и 67,3% пациентов соответственно [137].

При обследовании ротовой полости пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией оценивали число интактных зубов, число отсутствующих зубов, зубы, пораженные кариесом, наличие некариозных поражений твердых тканей зубов и количество зубов со значительными разрушениями (индекс ИРОПЗ < 70%), а также (таблицу 7).

Таблица 7 – Состояние твердых тканей зубов у пациентов с хронической ишемией мозга (церебральной микроангиопатией) (n, %)

Состояние твердых тканей зубов	Fazekas 1 (n=34)	Fazekas 2 (n=37)	Fazekas 3 (n=25)
Интakтные зубы/ среднее на человека (n)	376/ 11,06	356/ 9,62	228/ 9,12
Зубы, пораженные кариесом (n, %)	146/ 38,8	121/ 33,99	96/ 42,10
Разрушенные зубы (ИРОПЗ>70%) (n, %)	108/ 28,7	102/ 28,65	60/ 26,31
Отсутствующие зубы (n, %)	125/ 33,3	262/ 73,59	185/ 81,14
Патологическая стираемость (n, %)	47/ 12,5	45/ 12,64	33/ 14,47
Клиновидные дефекты (n, %)	32/ 8,51	20/ 5,62	0

Нами был осуществлен анализ состояния ротовой полости пациентов с Fazekas 1, в ходе которого было обнаружено 376 зубов без признаков поражения (в среднем 11,06 на одного человека). Кариозные поражения были зафиксированы у 146 зубов (38,8%), 125 зубов (33,3%) были удалены, а 108 зубов (22,87%) оказались значительно разрушены (ИРОПЗ>70%). Кроме того, у 32 зубов (8,51%) были выявлены клиновидные дефекты. Было установлено, что у 33,3% пациентов отмечалась средняя степень патологической стираемости. У 11,2% пациентов при выведении языка из полости рта была выявлена его девиация (рисунок 26).



Рисунок 26 – Состояние зубных рядов у пациентов с церебральной микроангиопатией (Fazekas 1).

У пациентов с Fazekas 2 нами было выявлено всего 356 здоровых зубов, 9,62 в среднем на человека, 121 (33,99%) кариозных зуба, 262 (73,59%) удаленных зуба, 102 (28,65%) разрушенных зуба и 20 (5,62%) зубов с клиновидными дефектами. У 22,7% пациентов отмечалась средняя степень патологической стираемости. Девиация языка при выведении его из полости рта была отмечена у 68,3% пациентов данной исследуемой подгруппы (рисунок 27).



Рисунок 27 – Состояние зубных рядов у пациентов с церебральной микроангиопатией (Fazekas 2).

По результатам проведенного нами обследования полости рта пациентов с Fazekas 3 были получены следующие данные. У 100% пациентов установлена девиация языка при выведении его из полости. Что касается патологии твердых тканей зубов, нами было зарегистрировано 96 (42,10%) кариозных зуба, 185 (81,14%) удаленных зубов и 60 (26,31%) разрушенных зуба. Количество интактных зубов составило 228 зубов, в среднем 9,12 на человека. У 21,4% пациентов отмечалась средняя степень патологической стираемости (рисунок 28).



Рисунок 28 – Состояние зубных рядов у пациентов с церебральной микроангиопатией (Fazekas 3).

В результате проведенного нами сравнительного анализа индекса КПУ и его компонентов у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения с аналогичными показателями у пациентов контрольной группы было установлено следующее (таблица 8) [136].

Таблица 8 – Индекс КПУ зубов у пациентов с церебральной микроангиопатией и пациентов без соматической патологии

Группы	n	Компоненты индекса (n)			Индекс КПУ (M $\pm$ m)	p
		К	П	У		
Fazekas 1	34	146	136	125	10,83 $\pm$ 0,69	p=0,049
Fazekas 2	37	121	95	262	12,95 $\pm$ 1,26	p=0,006
Fazekas 3	25	96	67	185	14,00 $\pm$ 1,74	p=0,009
Контрольная	42	113	169	97	9,02 $\pm$ 0,58	-

Индекс интенсивности и распространенности кариозного процесса (КПУ) пациентов I-ой подгруппы 10,83 $\pm$ 0,69, что незначительно выше (в 1,2 раза), но достоверно значимо (p=0,049) в сравнении с группой контроля и соответствует средней интенсивности кариозного процесса. Высокие показатели индекса КПУ были установлены у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой и III-й подгрупп (12,95 $\pm$ 1,26 и 14,00 $\pm$ 1,74 соответственно), что соответствует высокой интенсивности кариозного процесса. Примечательно, что в первой подгруппе обследуемых лиц высокие показатели индекса КПУ были обусловлены значительным количеством зубов с пломбами и кариозными поражениями. В то же время, во второй и третьей подгруппах показатели индекса КПУ определялись, главным образом, большим числом удаленных и пораженных кариесом зубов. Различие между контрольной группой составило 1,4 раза для II-ой подгруппы (p=0,006) и 1,5 раза для III-ей подгруппы (p=0,009). В первой подгруппе пациентов кариес зубов был выявлен в 77,8% случаев, во второй и третьей подгруппах этот показатель составил 68,18% и 78,5% соответственно. При сопоставлении результатов вычисления индекса КПУ и его составляющих между подгруппами пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией было выявлено, что с развитием основного заболевания наблюдается ухудшение состояния

полости рта. В частности, у таких пациентов отмечается увеличение числа кариозных зубов, а также возрастает количество зубов, подвергшихся удалению [139]. Это свидетельствует о негативном влиянии прогрессирования дисциркуляторной энцефалопатии на здоровье полости рта. Причем распространенность некариозных процессов уменьшается. Вероятно, этиология возникновения клиновидных дефектов на поверхностях зубов пациентов с хронической ишемией головного мозга обусловлена неправильным выполнением индивидуальных гигиенических процедур по уходу за полостью рта.

При оценке гигиенического состояния полости рта пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с применением упрощенного индекса гигиены (УИГ) Greene, Wermillion было установлено, что у пациентов I-ой подгруппы у 17% наблюдался хороший уровень гигиены, у 30,40% – удовлетворительный уровень гигиены, у 39,10 % - неудовлетворительный уровень гигиены, у 13% – плохой уровень гигиены (рисунок 29).

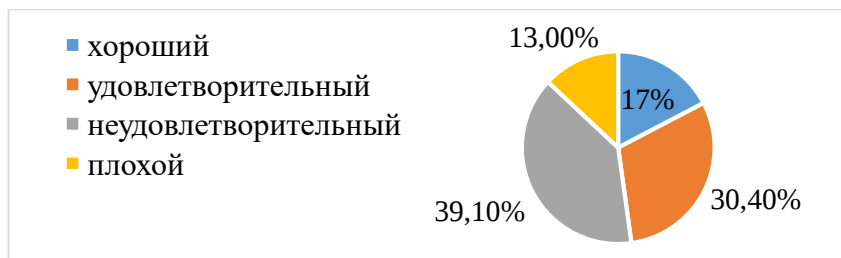


Рисунок 29 –Гигиенический статус пациентов с Fazekas 1

Во II-ой исследуемой подгруппе хороший уровень гигиены был выявлен лишь у 14,20% пациентов, 27,00% имели удовлетворительный уровень гигиены, 41,30%- неудовлетворительный уровень гигиены, у 17,50% – плохой уровень гигиены (рисунок 30).

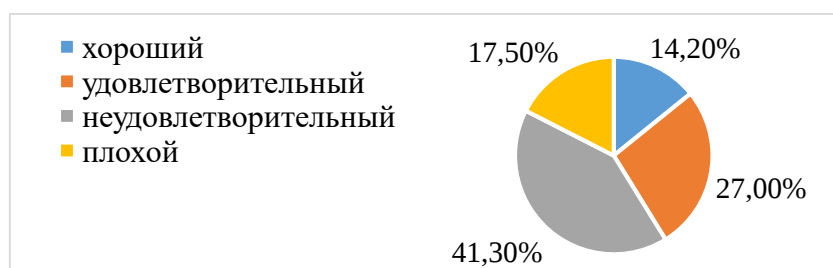


Рисунок 30 –Гигиенический статус пациентов с Fazekas 2

Что касается III-ей подгруппы исследуемых, у 13,60% пациентов выявлен хороший уровень гигиены, у 21,60% – удовлетворительный уровень гигиены, у 43,40% - неудовлетворительный уровень гигиены, у 21,40% – плохой уровень гигиены (рисунок 31).

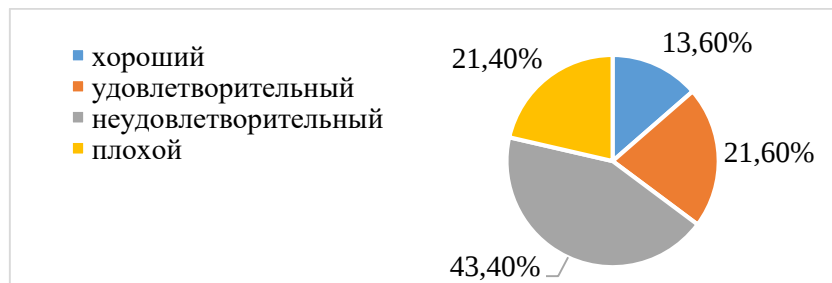


Рисунок 31 – Гигиенический статус пациентов с Fazekas 3

При анализе пародонтологического статуса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией мы изучили степень кровоточивости десны, измерили глубину пародонтальных карманов, а также рассчитали пародонтальный индекс Russel. Полученные результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты клинического обследований тканей пародонта у пациентов с церебральной микроангиопатией ($M \pm m$, n)

Подгруппы/ Состояние тканей пародонта	Единица измерения	Fazekas 1 (n=18)	Fazekas 2 (n=22)	Fazekas 3 (n=14)
Кровоточивость (РВІ)	баллы	2,64±0,19	3,09±0,22	3,14±0,28
Глубина пародонтальных карманов	мм	4,12±1,47	4,27±1,70	5,28±0,49
Индекс РІ	баллы	2,20±1,81	2,98±1,61	4,13±1,92

Клинический анализ тканей пародонта позволил определить, что у пациентов I-ой и II-ой подгрупп пародонтальный индекс равен $2,20 \pm 1,81$ и $2,98 \pm 1,61$ соответственно, что свидетельствует о средней степени тяжести течения хронического генерализованного пародонтита. У пациентов III-ей подгруппы установлена тяжелая степень течения хронического генерализованного пародонтита ($4,13 \pm 1,92$).

По результатам измерения глубины пародонтальных карманов у пациентов с Fazekas 1 было выявлено наличие пародонтальных карманов по глубине от 3,5мм до 5мм, со средним значением на подгруппу $4,12 \pm 1,47$ мм. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией Fazekas 2 глубина пародонтальных карманов варьировала от 4 до 5мм, показывая средний результат в $4,27 \pm 1,70$ мм для данной подгруппы. У пациентов с Fazekas 3 глубина пародонтальных карманов варьировала от 5мм и более, в среднем $5,28 \pm 0,49$.

В результате проведенного сравнительного анализа электровозбудимости пульпы зубов пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и контрольной группой показал увеличение порога возбудимости пульпы по мере прогрессирования течения основного заболевания (таблица 10).

Таблица 10 –Электровозбудимость пульпы пациентов с церебральной микроангиопатией

Область исследования	Пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией			Контрольная группа (n=42)
	Fazekas 1 (n=34)	Fazekas 2 (n=37)	Fazekas 3 (n=25)	
Верхняя челюсть	$9,63 \pm 0,44$ мкА	$10,31 \pm 0,52$ мкА	$11,12 \pm 0,31$ мкА	$9,47 \pm 0,52$ мкА
Резцы и клыки	$9,42 \pm 0,63$ мкА	$9,83 \pm 0,51$ мкА	$10,12 \pm 0,55$ мкА	$9,22 \pm 0,38$ мкА
Премоляры	$10,47 \pm 0,51$ мкА	$10,65 \pm 0,65$ мкА	$11,21 \pm 0,75$ мкА	$10,24 \pm 0,41$ мкА
Моляры	$11,76 \pm 0,48$ мкА	$12,18 \pm 0,42$ мкА	$12,24 \pm 0,55$ мкА	$11,16 \pm 0,58$ мкА
Нижняя челюсть	$9,73 \pm 0,64$ мкА	$9,92 \pm 0,65$ мкА	$10,22 \pm 0,39$ мкА	$9,39 \pm 0,54$ мкА
Резцы и клыки	$9,81 \pm 0,57$ мкА	$9,87 \pm 0,63$ мкА	$10,73 \pm 0,57$ мкА	$9,31 \pm 0,67$ мкА
Премоляры	$10,14 \pm 0,49$ мкА	$10,24 \pm 0,41$ мкА	$10,83 \pm 0,38$ мкА	$9,64 \pm 0,42$ мкА
Моляры	$11,49 \pm 0,58$ мкА	$11,83 \pm 0,37$ мкА	$12,33 \pm 0,42$ мкА	$10,54 \pm 0,43$ мкА

Однако, анализ данных, представленных в таблице выше, свидетельствует о том, что статистической разницы между исследуемыми группами не было выявлено.

3.2.2.1 Уровень оказания стоматологической помощи пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией

С целью изучения уровня оказанной стоматологической помощи и необходимости восстановления дефектов зубных рядов нами был выполнен осмотр ротовой полости. Оценивалась функциональность существующих ортопедических конструкций, а также вычислялся индекс УСП, отражающий уровень оказанной стоматологической помощи (таблице 11).

Таблица 11 – Распространенность ортопедических конструкций у пациентов с церебральной микроангиопатией

Вид ортопедической конструкции		Кол-во(n)/Распространенность (%)		
		Fazekas 1 (n=34)	Fazekas 2 (n=37)	Fazekas 3 (n=25)
Несъемные ортопедические конструкции	Металлокерамические	21/ 55,26	9/34,6	5/21,7
	Штампованные	8/21,05	7/26,9	10/43,5
	Мостовидный протез (мк)	3/7,89	4/15,38	3/13,04
Съемные ортопедические конструкции	Частично съемные протез	4/10,53	3/11,54	3/13,04
	Полный съемный протез	2/ 5,26	3/11,54	2/8,7
Всего конструкций		38	26	23

Анализ состояния полости рта у лиц с дисциркуляторной энцефалопатией показал, что у 47,74% наблюдались значительные дефекты зубных рядов, при этом у 31,81% из них выявлена полная вторичная адентия обеих челюстей. На момент проведения обследования среди 96 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией у 43 были зафиксированы съемные и

несъемные ортопедические конструкции (таблице 11). Причем большее их количество отмечалось у пациентов с Fazekas 1 и наименьшее с Fazekas 2, что вероятно связано со снижением критики к состоянию своего здоровья.

Результат проведенного комплексного стоматологического обследования пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с расчётом индекса УСП показал низкий уровень оказания стоматологической помощи пациентам (37,08%), что, вероятно связано с низкой мотивированностью и сниженной критики к своему здоровью у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

3.2.2.2 Оценка уровня качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в зависимости от стоматологического статуса

В результате оценки качества жизни в зависимости от стоматологического статуса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией установлено, что суммарные показатели индекса ОНП-49-RU в I-ой подгруппе равны $146,35 \pm 17,23$, II-ой и III-й подгруппах $163,44 \pm 17,16$ и $173,72 \pm 16,96$ соответственно, что выше более чем в 1,8 раз в сравнении с группой контроля, где значения индекса составили $79,30 \pm 12,23$ (рисунок 32).

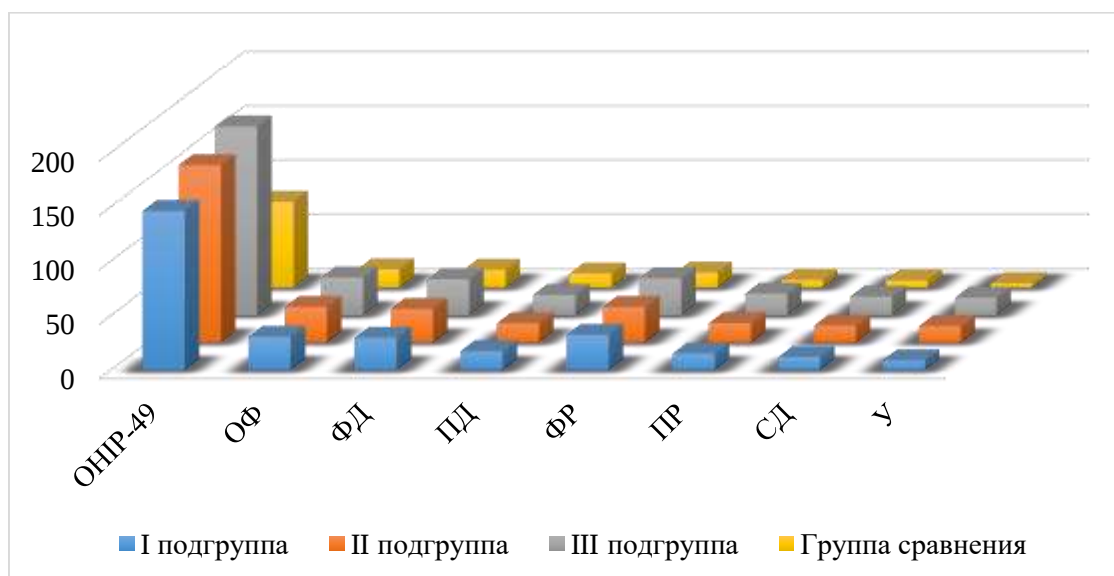


Рисунок 32 – Оценка качества жизни в зависимости от стоматологического статуса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и группы сравнения

Анализ значений структурных характеристик индекса ОНIP-49-RU показал следующее. В блоке «Ограничение функций» сумма баллов была выше более чем в 1,8 раз в сравнении с контрольной группой и составила в I-ой, II-ой и III-й подгруппах $30,64 \pm 3,15$, $32,82 \pm 3,11$ и $34,75 \pm 1,18$ соответственно. Значения в блоке «Физический дискомфорт» были выше более чем в 1,8 раз в сравнении с пациентами без дисциркуляторной энцефалопатии в анамнезе. Сумма баллов составила на I-ю, II-ю и III-ю подгруппы $29,73 \pm 2,7$, $31,12 \pm 2,82$ и $33,07 \pm 2,56$ соответственно. Индекс профиля «Психологический дискомфорт» у I-ой подгруппы равен $17,35 \pm 1,89$, у II-ой- $17,82 \pm 1,74$ и III-й подгруппы $-18,64 \pm 1,27$, что более чем в 1,3 раза выше чем у контрольной группы. Показатели профиля «Физические расстройства» составили $32,47 \pm 2,23$, $32,93 \pm 2,74$ и $34,17 \pm 1,62$ соответственно у I-ой, II-ой и III-й подгрупп, что более чем в 2,3 раза выше в сравнении с группой контроля. При изучении блока «Психологические расстройства» были получены следующие значения. У пациентов с Fazekas 1 сумма баллов составила $15,12 \pm 2,32$, у пациентов с Fazekas 2 – $17,96 \pm 2,15$, у пациентов с Fazekas 3 – $19,83 \pm 1,97$, что больше более чем в 2 раза в сравнении с условно здоровыми пациентами.

Показатели блоков «Социальная дезадаптация» и «Ущерб» также были выше у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией более чем в 1,7 и 2,2 раза соответственно. Значения профиля «Социальная дезадаптация» у I-ой подгруппы равны $11,92 \pm 1,87$, у II-ой- $15,64 \pm 1,93$ и у III-й- $17,12 \pm 1,89$. Среднее значений баллов по блоку «Ущерб» составило и у I-ой $9,12 \pm 1,72$, II-ой- $15,15 \pm 1,68$ и III-й- $16,14 \pm 1,74$ подгрупп соответственно. Таким образом, анализ структурных характеристик в отдельности и суммарного показателя индекса ОНIP-49-RU показал достоверное ($p < 0,001$) увеличение значений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в сравнении с пациентами группы контроля, что подтверждается многообразием жалоб, трудностями проведения индивидуальных гигиенических процедур, затрудненным приемом пищи, в следствие обширных дефектов зубных рядов. Вместе с тем,

имеющиеся физические и психологические расстройства, связаны с прохождением продолжительного, и нередко дорогостоящего комплексного стоматологического лечения в сочетании с сопутствующей патологией.

Сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в зависимости от стоматологического статуса между подгруппами выявил тенденцию к увеличению значений индекса ОНП-49-RU и его структурных характеристик в отдельности по мере отягощения течения основного заболевания. Однако статистически значимых отличий не установлено.

3.3 Корреляционный анализ между анамнезом и состоянием твердых и мягких тканей полости рта пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения

Корреляционный анализ между анамнезом и состоянием твердых и мягких тканей полости рта представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Корреляционный анализ между анамнезом и состоянием твердых и мягких тканей полости рта пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

R&r	Возраст	Гендерный признак	
		м	ж
Пломба	-0,62 (p=0,002)	-	0,27 (p=0,021)
Удаленные зубы	0,54 (p=0,032)	0,34 (p=0,017)	-
КПУ	0,56 (p=0,013)	-	-
ИГ	-0,45 (p=0,026)	0,23 (p=0,04)	0,21 (p=0,06)
Кровоточивость	-0,45 (p=0,040)	0,32 (p=0,007)	0,42 (p=0,009)
Глубина пародонтальных карманов	0,54 (p=0,011)	0,28 (p=0,002)	-
Скорость саливации	-0,56 (p=0,011)	-	-

Корреляционный анализ между анамнезом и состоянием твердых и мягких тканей полости рта пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией показал достоверно ($p < 0,05$) положительную взаимосвязь между возрастом пациентов и количеством удаленных зубов ($R = 0,54$), значениями индекса КПУ ($R = 0,56$), а также глубины пародонтальных карманов ($R = 0,54$).

Однако, возраст пациентов обратно пропорционален гигиеническому состоянию ротовой полости ($R = -0,45$; $p = 0,026$), количеству пломбированных зубов ($R = -0,62$; $p = 0,002$), кровоточивости десны ($R = -0,45$; $p = 0,040$) и скорости саливации смешанной слюны ($R = -0,55$; $p = 0,011$).

Анализ корреляционной зависимости между полученными данными о состоянии твердых и мягких тканей полости рта пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и гендерным признаком показал достоверную ($p < 0,05$) корреляцию между мужским полом и количеством удаленных зубов ($R = 0,34$), неудовлетворительным уровнем гигиены ротовой полости ($R = 0,23$), кровоточивости десны ($R = 0,32$) и глубины пародонтальных карманов ($R = 0,28$). Количество пломбированных зубов, неудовлетворительный уровень гигиены полости рта и кровоточивость десны коррелирует с женским полом ($p < 0,05$).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОБРАЗЦОВ СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

4.1 Результаты протеомного анализа образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Был проведен анализ образцов смешанной слюны пациентов методом хромато-масс-спектрометрии у двух исследуемых групп (основной и контрольной) [140]. На рисунке 33 представлена масс-хроматограмма проб по полному ионному току у пациентов контрольной группы.

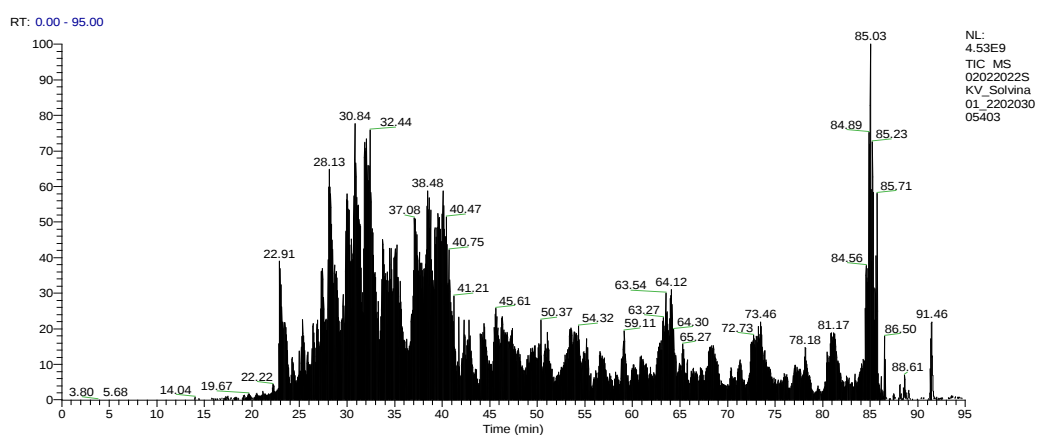


Рисунок 33 – LC-MS хроматограмма основных пиков образцов смешанной слюны пациентов контрольной группы

На рисунке 34 представлена масс-хроматограмма проб по полному ионному току пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

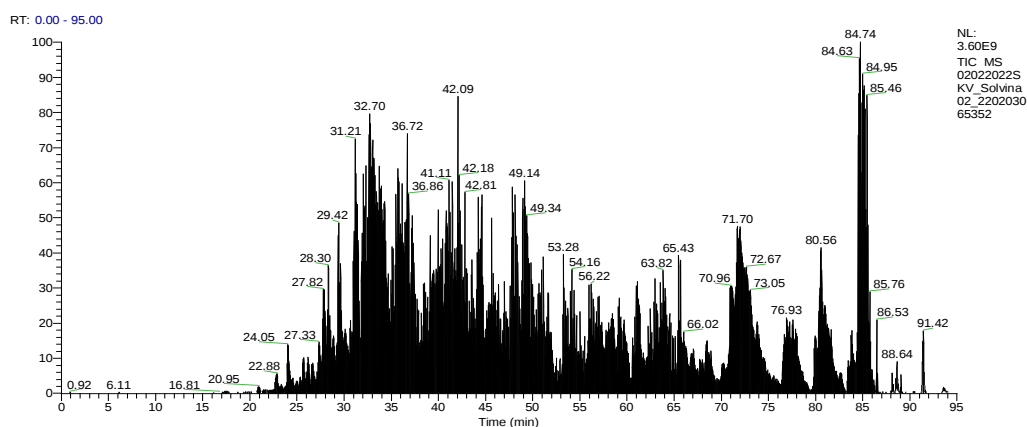


Рисунок 34 – LC-MS хроматограмма основных пиков образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Большая часть образовавшихся при гидролизе пептидов, элюировалась с 20 по 85 минуты анализа в течение часа, что позволило разделить большой пул образовавшихся пептидов и повысило чувствительность дальнейшего детектирования.

В результате анализа, с приложением критериев, определенных международной протеомной организацией HUPO (human proteome organization) о достоверности идентификации, были получены данные о присутствии в пробах 218 белков в пробах смешанной слюны пациентов основной и контрольной групп (рисунок 35) [15, 138].



Рисунок 35 – Протеомный профиль смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и группы сравнения.

По результатам биоинформатического анализа установлены наиболее представленные в пробах белки: основная исследуемая группа – аннексин A1, α-амилаза тип 1 и 2В, α-амилаза панкреатическая, лизоцим С; группа контроля – человеческий протеин (НР) тип 1-56 и 3-56, нейтрофильные дефензины тип 1, 2 и 3, α-амилаза тип 1 и 2В, α-амилаза панкреатическая, гистоны тип H2A (таблица 13) [135].

Таблица 13 – Наиболее и наименее представленные белки, идентифицированные в образцах смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и здоровых пациентов

Группа	Контрольная группа	Основная группа
Идентифицировано белков	217	216
Наиболее представленные белки	Аннексин А1; α -амилаза тип 1 и 2В; α -амилаза панкреатическая; лизоцим С	Нейтрофильные дефензины тип 1,2 и 3; НР тип 3-56 и 1-56; α -амилаза тип 1 и 2В; α -амилаза панкреатическая; Белок S100-A9; Протеин-дисульфид-изомераза А3; Гистоны тип H2A
Наименее представленные белки	Аполипопротеин формы В-100 и В-48; Спектрин SPTAN1 альфа, неэритроцитарный 1; Катепсин S	Пуромицин-чувствительная аминопептидаза; Белок, подобный пуромицин-чувствительной аминопептидазе; Катенин тип α 1 и α 2; Эукариотические факторы инициации трансляции тип 4A-I и 4A-II.
Эксклюзивно представленные в пробе белки		Эндоплазмин

Наиболее представленные белки:

Группу наиболее представленных белков составляют такие белки как **нейтрофильные дефензины тип 1, 2 и 3, человеческий протеин (НР) тип 1-56 и 3-56**, которые представляют собой небольшие катионные белки, богатые цистеином. Данные белки являются эффекторными молекулами врожденного иммунитета организма, которые проявляют прямую или опосредованную антимикробную активность.

Белок S100-A9 (кальций-связывающий белок S100A9), также известный как белок 14, связанный с фактором ингибирования миграции (MRP14) или

кальгранулин В, играет важную роль в регуляции воспалительной реакции и иммунного ответа. Данный белок, который у людей кодируется геном S100A9, способен стимулировать рекрутинг лейкоцитов и индуцировать секрецию цитокинов.

Гистоны H2A являются основным компонентом нуклеосомы и играют ключевую роль в процессах регуляции транскрипции, репарации и репликации ДНК, а также в обеспечении стабильности хромосом. Гистоны H2A ограничивают доступность ДНК к клеточным механизмам, которым она необходима в качестве матрицы для различных жизненно важных процессов.

Протеин-дисульфид-изомераза A3 (PD1a3), также известный как белок, регулирующий глюкозу, 58-кДа (Grp58), является фермент-изомеразой, которая выполняет важную роль в клеточных процессах. Этот белок находится в эндоплазматическом ретикулуме и взаимодействует с лектиновыми шаперонами кальретикулином и кальнексином. Главная функция PD1a3 состоит в модуляции сворачивания вновь синтезированных гликопротеинов. Он способствует образованию дисульфидных связей, что необходимо для правильного сворачивания белков. PD1a3 также взаимодействует с лектиновым шапероном кальретикулином, который помогает позиционированию субстратов рядом с каталитическими цистеинами. Это взаимодействие позволяет PD1a3 регулировать рост и гибель клеток в зависимости от концентрации кислорода. В целом, данное взаимодействие и регулирование позволяют PD1a3 играть важную роль в клеточных процессах, связанных с образованием и функционированием гликопротеинов.

Наименее представленными белками являются:

Пурамицин-чувствительная аминопептидаза, также известная как цитозольная аланиламинопептидаза или аланинаминопептидаза (AAP), является ферментом, кодируемым геном NPEPPS. Ее функцией является гидролиз аминокислот с N-конца своего субстрата. Белок AAP локализован как в цитоплазме, так и на клеточных мембранах. Важно отметить, что этот фермент играет роль в разрушении энкефалинов в мозге, а также был

определен как новый модификатор тау-индуцированной нейродегенерации. Он обладает нейропротекторными свойствами благодаря прямому протеолизу белка тау.

Катенин $\alpha 1$ (CTNNA1) и $\alpha 2$ (CTNNA2) являются членами семейства катениновых белков типа альфа, и они играют важную роль в первичном белковом связующем звене между кадгеринами и актиновым цитоскелетом. Комплексы катенина и кадгерина связываются с актиновым цитоскелетом, который является сетью белковых нитей, поддерживающей и определяющей форму клетки. Они обеспечивают структурную прочность и устойчивость клеточных структур, а также участвуют в различных клеточных процессах, включая миграцию, адгезию и сигнальные пути. Аномалии в функции катенина и кадгерина могут привести к различным патологическим состояниям, включая развитие системных заболеваний.

Эукариотические факторы инициации трансляции типа 4a-I (eIF4A1) и 4a-II (eIF4A2) – представлены белками или белковыми комплексами, которые играют существенную роль в фазе появления эукариотической трансляции. Своей функцией эти белки обеспечивают устойчивость формирования преинициационных комплексов рибосомы вокруг стартового кодона. Неотъемлемой частью их роли также является значимое участие в посттранскрипционной регуляции генов.

Эксклюзивно представленные белки:

Эндоплазмин, также известный как белок теплового шока 90 кДа бета-член 1 (HSP90B1), является белком-шапероном, который кодируется геном HSP90B1 и находится в эндоплазматическом ретикулуме. Он играет важную роль в сворачивании белков секреторного пути, таких как толл-подобные рецепторы и интегрины. Кроме того, эндоплазмин является важным иммунным шапероном, регулирующим врожденный и адаптивный иммунитет. Его функции включают участие в индукции цитокинов, запуск апоптоза и активацию NK-клеток. Когда белки секреторного пути не сворачиваются правильно, это может приводить к различным патологиям,

таким как недостаточная активность толл-подобных рецепторов и нарушение клеточной адгезии. Исследования показали, что некоторые мутации в гене HSP90B1 связаны с различными иммунными расстройствами, такими как аутоиммунные заболевания.

Статистический анализ проб смешанной слюны позволил выявить закономерности в распределении белков между исследуемыми группами. С использованием Volcano диаграммы было выявлено 134 белков, интенсивности сигналов пептидов которых значительно отличаются в образцах смешанной слюны у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по сравнению с группой здоровых пациентов (рисунок 36).

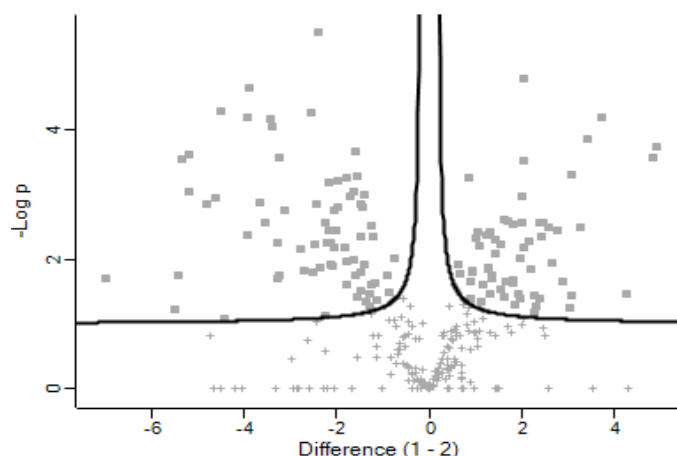


Рисунок 36 – Volcano plot. Ось x – диапазон различия, ось y – статистическая значимость, $+$ – белки со статистически незначимыми отличиями, $\blacksquare$ – белки со статистически значимыми отличиями. Примечание: Точки в области отрицательных значений принадлежат белкам, интенсивность сигнала которых выше у пациентов контрольной группы. Точки в области положительных значений принадлежат белкам, интенсивность сигнала пептидов которых выше у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Биоинформационный анализ показал, что наибольшая доля идентифицированных белков выполняет каталитическую функцию, т.е. является ферментами (catalytic activity GO:0003824). Вторая по частоте группа белков, содержащихся в пробах, участвует в процессах взаимодействия с

другими компонентами (белки, ДНК, субстраты и т.д.) клетки (binding GO:0005488) (рисунок 37).

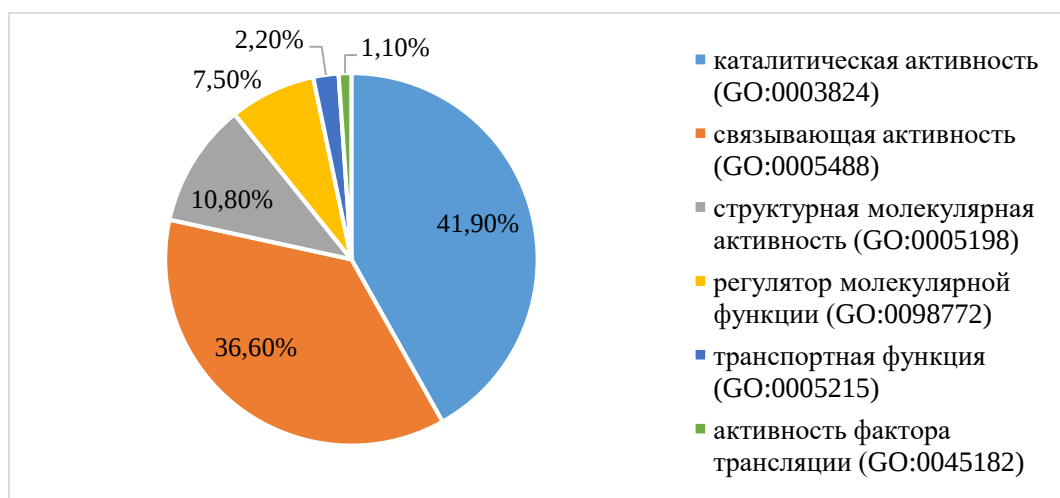


Рисунок 37 – Распределение идентифицированных белков в смешанной слюне по молекулярным функциям согласно GO аннотации у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

На рисунке 38 приведена информация о вовлеченности в клеточные биологические процессы идентифицированных белков в образцах смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

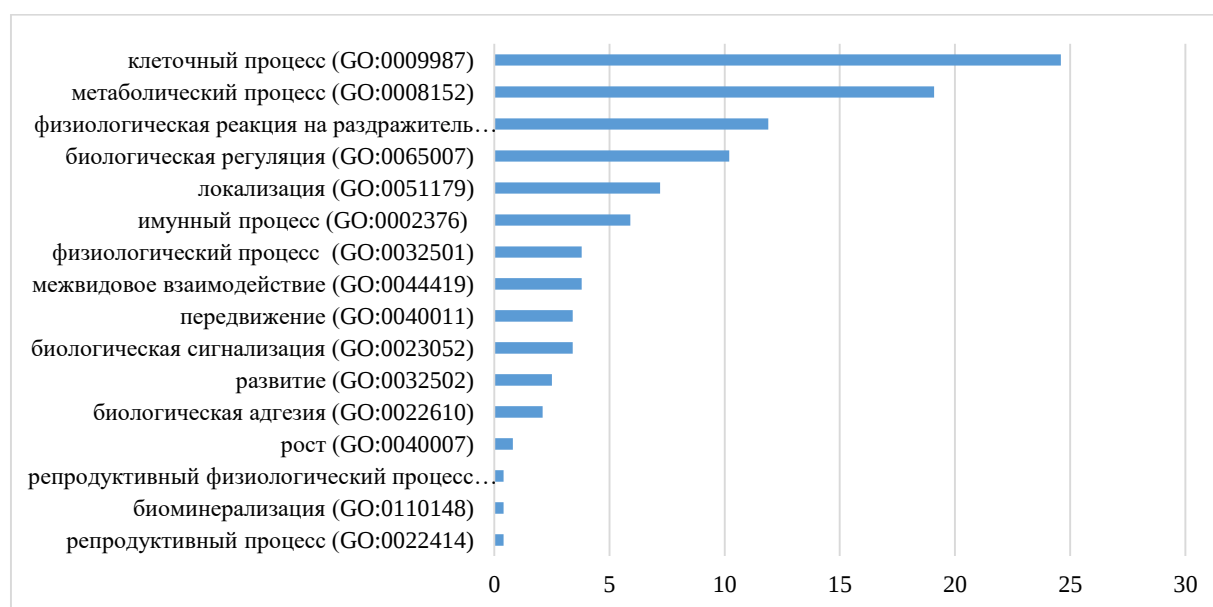


Рисунок 38 – Распределение идентифицированных белков в смешанной слюне по их вовлеченности в определенные биологические процессы согласно GO аннотации с дисциркуляторной энцефалопатией.

На рисунке 39 приведена информация о локализации в клетке идентифицированных белков в образцах смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

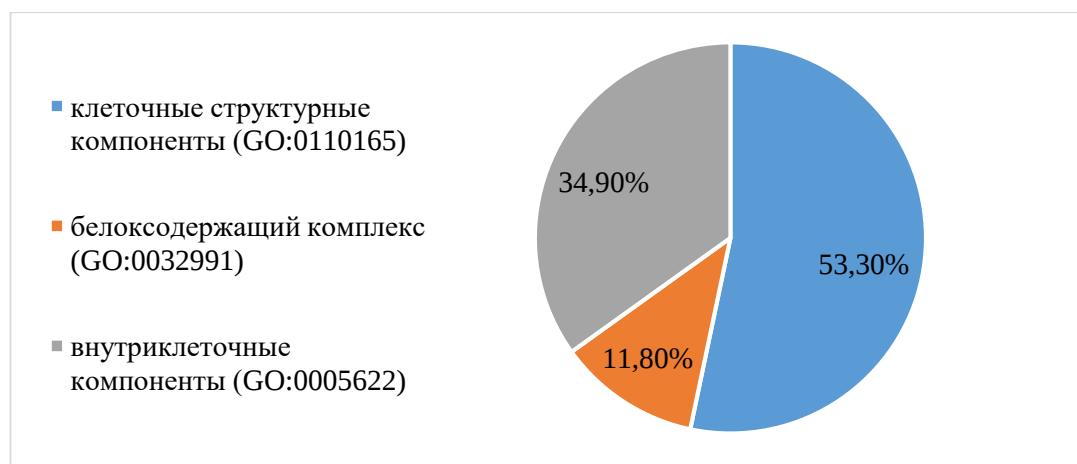


Рисунок 39 – Распределение идентифицированных белков в смешанной слюне по их локализации в клетке согласно GO аннотации с дисциркуляторной энцефалопатией.

Таким образом, анализ образцов смешанной слюны у больных, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, демонстрирует наличие значительного количества протеинов, задействованных в механизмах ядерного синтеза, а также в клеточных и метаболических процессах.

4.2 Результаты спектрометрии и физических параметров смешанной слюны у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

В таблице 14 отражены результаты изучения физико-химических свойств образцов смешанной слюны, полученных от пациентов, страдающих церебральной микроангиопатией. Анализ физических характеристик смешанной слюны у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией показал статистически значимое уменьшение ($p < 0,001$) скорости слюноотделения в сравнении с показателями, зафиксированными у здоровых лиц. Причем, по мере утяжеления течения церебральной микроангиопатии отмечается прогрессирование гипосаливации.

Таблица 14 – Физико-химический состав смешанной слюны у пациентов с церебральной микроангиопатией

Подгруппа/ Показатели (ед.изм.)	Контрольная группа (n=42)	Fazekas 1 (n=34)	Fazekas 2 (n=37)	Fazekas 3 (n=25)
pH	6,95±0,31	8,46±0,32*	8,74±0,71•	8,60±0,65•
Vsal (мл/мин)	0,46±0,03	0,27±0,09•	0,25±0,08•	0,20±0,09•
Об (г/л)	3,36±0,43	5,37±0,89•	5,53±0,97•	5,91±1,10•
ЛДГ (МЕ/л)	115±41,2	202,59±10,73•	210,65±13,83•	304,77±9,57*
АСТ (МЕ/л)	33,2±2,46	55,40±6,75•	58,79±6,09*	65,28±3,31*
АЛТ (МЕ/л)	29,1±4,67	49,47±4,93•	50,62±4,84•	54,46±2,87*
ЩФ (МЕ/л)	25,3±3,20	49,32±6,63•	55,97±7,17*	73,20±4,27*
ХЭ (МЕ/л)	58,7±8,6	33,23±3,96•	29,35±5,44•	31,87±6,72•
D-димер (нг/мл)	24,14±5,20	198,62±57,25•	216,74±67,92•	218,82±72,54•
NT-proBNP (пг/мл)	123,57±13,01	167,16±9,01•	227,71±10,78*	231,12±9,18*

Примечание. Значения корреляционного анализа по Spearman Rank Order достоверны при * $p<0,001$, • $p<0,05$ по отношению к контрольной группе

По данным pH-метрии смешанной слюны пациентов основной исследуемой группы отмечается смещение значений в щелочную сторону по сравнению с группой контроля. Снижение скорости саливации и повышение pH смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией может несомненно оказывать негативное влияние и инициировать развитие патологических процессов как мягких, так и твердых тканей ротовой полости.

В результате исследования активности ферментов в смешанной слюне пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией были получены следующие данные. У пациентов основной исследуемой группы отмечается достоверное ($p<0,001$; $p<0,05$) повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и аминотрансфераз по сравнению с группой

здоровых пациентов. Также необходимо отметить различия в активности ферментов смешанной слюны между подгруппами. Активность ЛДГ у пациентов III-й подгруппы достоверно выше ($p < 0,001$), в сравнении с I-ой и II-ой подгруппами в 1,5 и 1,4 раза соответственно. У пациентов с Fazekas 3, установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение активности ЩФ в сравнении с пациентами с Fazekas 1 и Fazekas 2, что выше в 1,5 и 1,3 раза соответственно. У пациентов всех трех подгрупп было выявлено достоверное ($p < 0,001$) снижение активности холинэстеразы (ХЭ) по сравнению с группой контроля.

У больных дисциркуляторной энцефалопатией установлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение концентрации общего белка в образцах смешанной слюны по сравнению с показателями контрольной группы. Причем, по мере отягощения соматической патологии отмечается тенденция к увеличению количества общего белка, однако статистической разницы между подгруппами не выявлено.

Изучение концентрации D-димера в образцах смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией показало его достоверное ($p < 0,05$) увеличение в сравнении с группой здоровых пациентов: в 8,23 раза у пациентов I-ой подгруппы, в 8,98 раза у II-ой подгруппы и в 9,06 раза у пациентов III-й подгруппы.

В результате определения количества мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в образцах смешанной слюны было установлено его достоверное повышение ($p < 0,05$) у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в сравнении с группой контроля. Причем, стоит отметить, что количество NT-proBNP увеличивается по мере прогрессирования течения основного заболевания.

В результате сравнительного анализа показателей смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и аналогичными показателями пациентов здоровой группы установлено повышение активности ЩФ, аминотрансфераз, ЛДГ, увеличение количества общего белка, а также снижение скорости саливации и сдвигом pH смешанной слюны

в щелочную сторону, что, очевидно, связано с повышением протеолитической активности организма. Перечисленные выше изменения способствуют минерализации зубного налета и, как следствие, развитию патологических процессов твердых и мягких тканей ротовой полости, что сочетается с полученными данными клинического осмотра полости рта: наличие обильного мягкого и кальцифицированного зубного налета, кровоточивости десны и нарушения зубодесневого прикрепления. Вместе с тем, увеличение количества Д-димера в образцах смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией свидетельствует о течении воспалительно-деструктивных процессах в тканях пародонта.

4.3 Результаты спектрального анализа образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

В результате проведенного эмиссионного спектрального анализа (ИСП-АЭС) и ультрафиолетовой спектроскопии смешанной слюны установлено, что концентрация микроэлементов у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией отличается от значений контрольной группы (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика концентрации микроэлементов в смешанной слюне пациентов основной и контрольной групп ($M \pm m$)

Микроэлементы смешанной слюны	Концентрация микроэлементов в смешанной слюне			
	Fazekas 1 (n=34)	Fazekas 2 (n=37)	Fazekas 3 (n=25)	Контрольная группа (n=42)
Ca	85,23 $\pm$ 2,87*	86,13 $\pm$ 2,73*	85,79 $\pm$ 2,39*	72,69 $\pm$ 3,13
K	1278,87 $\pm$ 82,49*	1235,87 $\pm$ 78,52*	1296,35 $\pm$ 69,31*	836,75 $\pm$ 62,15
Mg	10,99 $\pm$ 1,36	11,64 $\pm$ 1,53	11,75 $\pm$ 1,29	10,23 $\pm$ 1,32
Fe	0,22 $\pm$ 0,03•	0,24 $\pm$ 0,05•	0,21 $\pm$ 0,02•	0,40 $\pm$ 0,02
Zn	0,42 $\pm$ 0,04	0,42 $\pm$ 0,07	0,41 $\pm$ 0,12	0,49 $\pm$ 0,06
Cu	0,037 $\pm$ 0,01	0,038 $\pm$ 0,03	0,038 $\pm$ 0,08	0,042 $\pm$ 0,04
Se	0,025 $\pm$ 0,03	0,024 $\pm$ 0,06	0,025 $\pm$ 0,02	0,027 $\pm$ 0,03
Co	0,02 $\pm$ 0,001	0,019 $\pm$ 0,002	0,19 $\pm$ 0,003	0,019 $\pm$ 0,02
Mo	0,006 $\pm$ 0,0006*	0,005 $\pm$ 0,0007*	0,006 $\pm$ 0,0002*	0,003 $\pm$ 0,0002
Na	672,30 $\pm$ 47,30•	665,40 $\pm$ 42,10•	669,60 $\pm$ 39,50•	836,40 $\pm$ 65,23
P	8,73 $\pm$ 0,87•	8,83 $\pm$ 0,76•	8,94 $\pm$ 0,57•	5,72 $\pm$ 1,07

Примечание. Значения корреляционного анализа по Spearman Rank Order достоверны при $*p < 0,001$, $\bullet p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

Исследование концентрации микроэлементов смешанной слюны показало достоверную разницу ($p < 0,001$, $p < 0,05$) между основной и контрольной группами для шести химических элементов: Ca, K, P, Fe, Na и Mo. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией установлено повышение количества Ca, K, P и Mo и снижение уровня Na и Fe в сравнении с пациентами контрольной группы. При сравнении подгрупп в зависимости от стадии основного заболевания статистической разницы между количеством микроэлементов смешанной слюны не обнаружено.

Известно, что твердые зубные отложения содержат около 50% Ca, 30%-неорганического фосфата и 0,5 % магния, а также в следовых количествах-свинец, молибден, алюминий и кремний. Таким образом, высокий уровень ионов Ca, K, P и Mo в смешанной слюне пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией свидетельствует о повышенном образовании твердых зубных отложений на поверхности зубов, что инициирует развитие стоматологических заболеваний.

4.4 Результаты ЯМР-спектроскопии образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Исследование образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией методом спектроскопии магнитного резонанса ядер изотопа водорода-1 показало, что у пациентов основной исследуемой группы сигналы органических молекул сильно различаются по величинам и пиковым интенсивностям [141]. Они характеризуются индивидуальным набором химических сдвигов и пиковых интенсивностей. На рисунке 40 приведены спектры ЯМР ^1H образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, и там же приведены интегральные интенсивности суммарного сигнала, принятого за 100%.

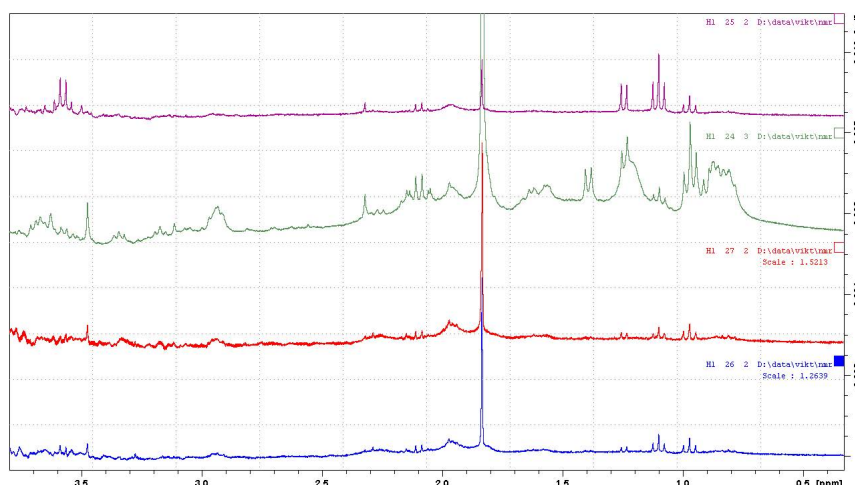


Рисунок 40 – Растянутый спектр ЯМР ^1H органической части образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. В верхней части спектра указаны химические сдвиги протонов (м.д. или ppm)

Детальную идентификацию сигналов в спектрах ЯМР ^1H органических молекул смешанной слюны мы провели с использованием многомерных методов корреляционной спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и выявили, что в смешанной слюне основной исследуемой группы наблюдается увеличение уровня молочной кислоты (сигнал протонов метила 1,41 м.д.) и снижение концентрации пировиноградной (сигнал протонов метила 2,29 м.д.). Полученные данные свидетельствуют о превалировании в полости рта пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией активности анаэробных патогенов, которые ответственны за развитие воспаления.

Известно, что практически важным и целесообразным для медицинских исследований является использование ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{31}P . На рисунке 41 приведено семейство ЯМР ^{31}P спектров с широкополосным подавлением протонов образцов смешанной слюны условно здоровых пациентов и образцов смешанной слюны пациентов с диагнозом МКБ-10 I68.7: Цереброваскулярная болезнь. Дисциркуляторная энцефалопатия, декомпенсация. У пациентов группы сравнения химические сдвиги практически совпадают (+1,69 и +1,75 м.д.), тогда как химические сдвиги сигналов у пациентов основной исследуемой группы на $0,5 \div 0,7$ м.д. меньше (+1,23 и +1,10 м.д.).

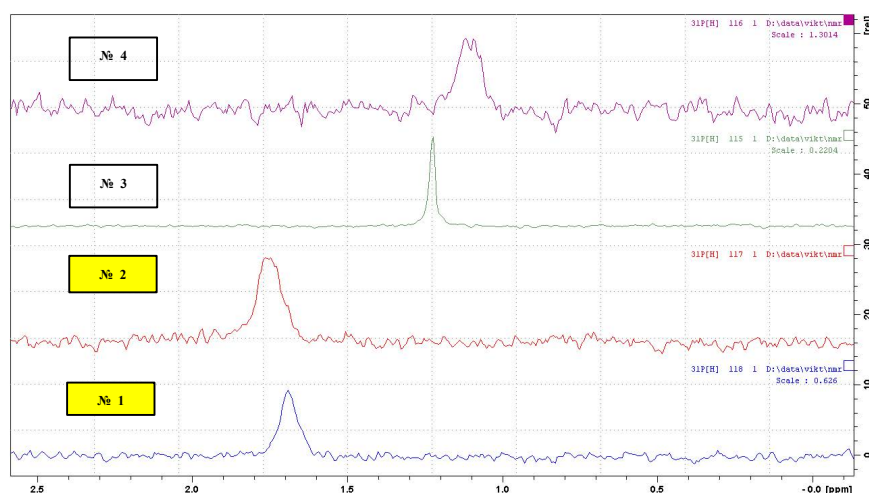


Рисунок 41 - Обзорные спектры ЯМР ^{31}P с широкополосным подавлением протонов ^1H образцов смешанной слюны здоровых пациентов и образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Известно, что фосфатные группы $(\text{PO}_4)_n$ смешанной слюны входят в состав структурированных жидких плёночных полимерных структур разной толщины, где величина n изменяется от 1 и более в зависимости от состояния здоровья или стадии болезни пациента. Существующая в составе смешанной слюны плёнка выполняет, в том числе и защитную функцию, а форма сигналов и химические сдвиги указывают, что в образцах смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией толщина плёнок больше по сравнению с пациентами без соматических заболеваний.

Полученные данные соответствуют представлению о том, что в результате действия защитных механизмов в смешанной слюне больных с дисциркуляторной энцефалопатией происходит утолщение биополимерной плёнки, которая является одним из источников неорганического фосфора, необходимого для функционирования фосфатаз, катализирующих присоединение фосфатной группы к акцептору. Однако, при увеличении толщины пленки повышается скорость образования минерализованных зубных отложений, что ухудшает гигиенический статус полости рта и оказывает негативное влияние на состояние тканей пародонта у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

4.5. Результаты корреляционного анализа показателей смешанной слюны и очаговыми изменениями головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Результаты корреляционного анализа между показателями смешанной слюны и очаговыми изменениями головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Корреляционный анализ показателей смешанной слюны и очаговыми изменениями головного мозга на пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

R&r	Fazekas
Скорость саливации	-0,833 (p<0,001)
pH	0,390 (p=0,017)
ОБ	0,79 (p=0,002)
ЩФ	0,373 (p=0,018)
ЛДГ	0,434 (p=0,005)
АЛТ	0,473 (p=0,002)
АСТ	0,531 (p<0,001)
ХЭ	-
Са	0,391 (p=0,013)
К	-0,36 (p=0,027)
Р	-
Mg	-
D-димер	0,941 (p<0,001)
NTproBNP	0,352 (p=0,026)

Корреляционный анализ между показателями смешанной слюны и очаговыми изменениями головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией согласно классификации Fazekas показал достоверно (p<0,05) положительную корреляционную зависимость между очаговыми изменениями в головном мозге и значениями pH смешанной слюны (R=0,390), количеством общего белка (R=0,79), щелочной фосфатазы (R=0,373), лактатдегидрогеназы (R=0,434), аминотрансфераз (R=0,473, R=0,531), кальция R=0,391), D-димера (R=0,941) и NTproBNP (R=0,352) в смешанной слюне. Количество калия (R=-0,36) и скорость саливации (R=-0,833) находятся в достоверно (p<0,05) отрицательной корреляционной зависимости с очаговыми

изменениями на МРТ головного мозга пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Результаты корреляционного анализа параметрических данных смешанной слюны и клинических характеристик ротовой полости пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Корреляционный анализ параметрических данных смешанной слюны и клинических характеристик ротовой полости пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

R&r	КПУ	Кариес	Удаленные	Пломба	ИГ	PI
pH	0,54 (p=0,012)	-	0,62 (p=0,003)	-0,67 (p<0,001)	0,59 (p=0,004)	0,48 (p=0,028)
Vsal	-	0,56 (p=0,008)	-0,64 (p=0,002)	-	0,48 (p=0,033)	-
Ca	0,35 (p=0,006)	-	-	-	0,47 (p=0,021)	0,52 (p=0,005)
K	0,43 (p=0,003)	-	0,52 (p=0,027)	-	-	0,55 (p=,0,031)
P	-	-0,47 (p=0,033)	0,53 (p=0,014)	-	-	0,46 (p=0,037)
Mg	-0,47 (p=0,031)	-0,73 (p<0,001)	-	-	0,57 (p=0,004)	-
Mo	0,46 (p=0,032)	-	0,54 (p=0,026)	-	0,47 (p=0,030)	0,63 (p=0,004)
ЩФ	-0,34 (p=0,043)	-	-	-	0,51 (p=0,024)	0,47 (p=0,032)
ЛДГ	-	-	-	-	-	0,27 (p=0,030)
АСТ	-	-	-	-	0,46 (p=0,019)	0,41 (p=0,031)
АЛТ	-	-	-	-	0,43 (p=0,037)	-
D-димер	-	-	-	-	0,52 (p=0,013)	0,63 (p=0,08)
NT-proBNP	-	-	-	-	-	0,38 (p=0,021)

Корреляционный анализ между параметрическими данными образцов смешанной слюны и клиническими характеристиками пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией показал достоверно (p<0,005)

положительную корреляционную зависимость между скоростью саливации смешанной слюны и кариесом зубов ($R=0,56$), неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта ($R=0,48$) и достоверно отрицательную ($p<0,005$) с количеством удаленных зубов ($R=-0,64$).

Количество пломбированных зубов ($R=-0,67$) находится в достоверно ($p<0,001$; $p<0,005$) отрицательной корреляционной зависимости с уровнем pH смешанной слюны, в то время как значения индекса КПУ ($R=0,54$), количество удаленных зубов ($R=0,62$), неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта ($R=0,59$) и наличие воспалительно-деструктивных явлений в тканях пародонта ($R=0,48$) находятся в достоверно ($p<0,005$) положительной взаимосвязи с уровнем pH смешанной слюны.

Содержание ионов кальция (Ca^{2+}) находится в положительной корреляционной зависимости ($p<0,005$) с высокими значениями КПУ ($R=0,35$), неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта ($R=0,47$) и индексом PI ($R=0,52$). Выявлена также достоверно ($p<0,005$) положительная связь между содержанием ионов калия (K^+) и высокими значениями КПУ ($R=0,43$), количеством удаленных зубов ($R=0,52$) и наличием воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта ($R=0,55$).

Уровень ионов фосфора (P^{3-}) в смешанной слюне пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией находится в достоверной ($p<0,005$) корреляционной зависимости с количеством удаленных зубов ($R=0,53$), высокими показателями индекса PI ($R=0,46$). Однако обратно пропорционально количеству зубов с кариозным поражением ($R=-0,47$).

Плохая гигиена ротовой полости ($R=0,57$) демонстрирует прямую корреляцию с концентрацией ионов магния Mg^{2+} . В то же время, число зубов, пораженных кариесом ($R=-0,73$), и высокие значения индекса КПУ ($R=-0,47$) показывают статистически значимую ($p<0,005$) обратную связь с уровнем Mg^{2+} .

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией обнаружена прямая взаимосвязь между увеличением концентрации молибдена в смешанной

слюне и рядом стоматологических показателей. В частности, выявлена корреляция между высоким уровнем молибдена и интенсивностью кариеса зубов ($R=0,46$). Также установлено, что повышенное содержание данного микроэлемента связано с большим количеством удаленных зубов ($R=0,54$), неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта ($R=0,47$) и воспалительно-деструктивными изменениями в тканях пародонта ($R=0,63$).

Активность аспартатаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы в смешанной слюне положительно коррелирует с пародонтальным индексом ($R=0,41$, $p<0,005$) и ($R=0,27$, $p<0,005$) соответственно. Вместе с тем, определена положительная взаимосвязь между повышенным количеством АСТ в смешанной слюне и неудовлетворительным гигиеническим статусом полости рта ($R=0,46$).

Также отмечена положительная корреляция между повышенной активностью щелочной фосфатазы и неудовлетворительным гигиеническим статусом ротовой полости ($R=0,51$, $p<0,005$), наличием воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта ($R=0,47$, $p<0,005$) и отрицательная взаимосвязь с высокими значениями индекса КПУ ($R=-0,34$).

Увеличение активности D-димера в смешанной слюне пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией положительно коррелирует с неудовлетворительным уровнем гигиены ротовой полости ($R=0,52$, $p<0,005$) и наличием воспалительно-деструктивных явлений в тканях пародонта ($R=0,63$, $p<0,005$).

Установлена прямая корреляционная зависимость между повышением концентрации NT-proBNP в смешанной слюне и патологическими процессами в тканях пародонта ($R=0,38$, $p<0,005$).

Анализ взаимоотношения между показателями плазмы крови и физико-химического состава смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией представлен в таблице 18.

Таблица 18 – Корреляционный анализ показателей плазмы крови и стоматологическим статусом пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

R&r	КПУ	Кариес	Удаленные	Пломба	ИГ	PI
КА	-0,44 (p=0,027)	-	-0,41 (p=0,038)	0,46 (p=0,003)	-	-
K⁺	-	-	-	-	-	-0,58 (p=0,006)
Na⁺	0,79 (p=0,002)	-0,45 (p=0,038)	-0,58 (p=0,006)	0,74 (p=0,001)	0,70 (p=0,002)	-
АЛТ	-0,73 (p=0,001)	-	-0,49 (p=0,023)	-	-	-
АСТ	-	-0,38 (p=0,003)	-	-	0,48 (p=0,029)	0,51 (p=0,012)
ОБ	-	-	0,51 (p=0,019)	-	-	0,80 (p=0,001)
Глюкоза	-	0,52 (p=0,016)	-	-0,58 (p=0,005)	0,56 (p=0,009)	0,46 (p=0,036)
Креатинин	-	-	0,46 (p=0,026)	-0,37 (p=0,006)	-	-
Холестерин	-0,36 (p=0,027)	-	0,48 (p=0,047)	-	0,32 (p=0,021)	0,67 (p=0,002)
Триглицериды	-	-	0,45 (p=0,041)	-	0,44 (p=0,046)	0,62 (p=0,003)
Мочевина	-	0,44 (p=0,043)	-	-0,67 (p=0,003)	0,39 (p=0,021)	0,62 (p=0,003)

Примечание: Значения корреляционного анализа по Spearman Rank Order достоверны при $p < 0,05$.

Выявлено, что коэффициент атерогенности плазмы крови пациентов основной исследуемой группы находится в положительной корреляции с числом пломбированных зубов ($R=0,46$; $p=0,003$) и в отрицательной с высокими показателями индекса КПУ ($R=-0,44$; $p=0,027$) и числом удаленных зубов ($R=-0,41$; $p=0,038$). Уровень ионов K^+ находится в достоверно отрицательной зависимости с высокими значениями пародонтального индекса ($R=-0,58$; $p=0,006$). Количество ионов Na^+ в плазме крови находится в достоверно положительной корреляционной связи с высокими значениями индекса КПУ ($R=0,79$), количеством пломбированных зубов ($R=0,74$), неудовлетворительным уровнем гигиены ротовой полости ($R=0,70$) и обратно пропорционально количеству удаленных зубов ($R=-0,58$) и пораженных кариесом ($R=-0,45$).

Высокие значения индекса КПУ ($R=-0,73$; $p=0,001$) и количество отсутствующих зубов ($R=-0,49$; $p=0,023$), находятся в обратно пропорциональной корреляционной связи с активностью АЛТ в плазме крови пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Активность АСТ достоверно ($p<0,05$) отрицательно коррелирует с количеством кариозных зубов ($R=-0,38$) и положительно с неудовлетворительным уровнем гигиены ротовой полости ($R=0,48$) и высокими значениями пародонтального индекса ($R=0,51$). Уровень общего белка плазмы крови находится в достоверно ($p<0,05$) положительной взаимосвязи с количеством отсутствующих зубов ($R=0,51$) и деструктивно-воспалительными процессами в тканях пародонта ($R=0,80$). Повышение уровня триглицеридов и холестерина в крови пациентов с хронической ишемией головного мозга прямо коррелирует ($p<0,05$) с высокими значениями пародонтального индекса, уровнем гигиены полости рта и количеством удаленных зубов. Уровень креатинина находится в достоверно ($p<0,05$) отрицательной корреляции с пломбированными зубами ($R=-0,37$) и прямой взаимосвязи с числом удаленных зубов ($R=0,46$).

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией обнаружена взаимосвязь между уровнями D-димера, измеренного в смешанной слюне и полученного из плазмы крови ($R=0,755$; $p<0,001$) (рисунок 42). Иными словами, анализ смешанной слюны может отражать изменения D-димера наблюдаемые в крови пациентов с данной патологией.

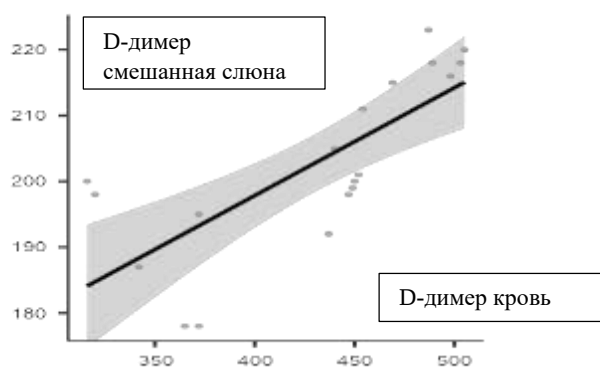


Рисунок 42 – Корреляционный анализ количества D-димера в смешанной слюне и крови пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Перед проведением лечебно-профилактических мероприятий пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 60 пациентов (24 мужчин и 36 женщин), которые использовали ирригатор с двухчелюстной капой и ополаскиватель для полости рта с синбиотическим комплексом. Во вторую подгруппу вошло 22 пациента (9 мужчин и 13 женщин), которые прошли комплексную программу стоматологической реабилитации.

Перед началом проведения лечебных и профилактических мероприятий всем пациентами, отнесённым к первой и второй подгруппам, была предоставлена информация и проведена образовательная программа по индивидуальной гигиене полости рта, выдан ирригатор с двухчелюстной щеткой капой для полости рта во 2-е неврологическое отделение, индивидуальные ополаскиватели для полости рта, а также памятки по их применению.

На втором этапе проведения стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией второй подгруппы помимо выполнения индивидуальных гигиенических процедур было проведено санирование ротовой полости. В рамках данного подхода осуществлялись следующие процедуры: профессиональная гигиена полости рта, лечение кариозных поражений и их осложнений, замена пломб, не отвечающих требованиям, а также экстракцию зубов, степень разрушения которых превышала 70% согласно индексу ИРОПЗ. Вместе с тем, пациенты второй подгруппы были направлены на консультацию к врачу стоматологу-ортопеду с целью восполнения утраченных зубов и восстановления жевательной функции. Динамическое наблюдение проводили через неделю, 1, 3, 6 и 9 месяцев по результатам клинического обследования и лабораторного исследования смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной

энцефалопатией. Оценку эффективности проведения лечебно-профилактических мероприятий проводили с применением индекса «Профиль влияния стоматологического здоровья», упрощенного гигиенического индекса Greene, Wermillion 1964, папиллярный индекс кровоточивости РВІ, пародонтального индекса по Russel и параметрических данных смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Вместе с тем, по окончании проведения программы лечебно-профилактических мероприятий пациенты проходили анкету-опросник, которая включала вопросы, касающиеся жалоб пациентов и органолептических свойств ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом.

5.1 Оценка органолептических свойств ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом

Оценку органолептических свойств ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом мы проводили по двум показателям: вкусовые качества и запах тестируемого раствора. Результаты опроса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией представлены на рисунке 43.

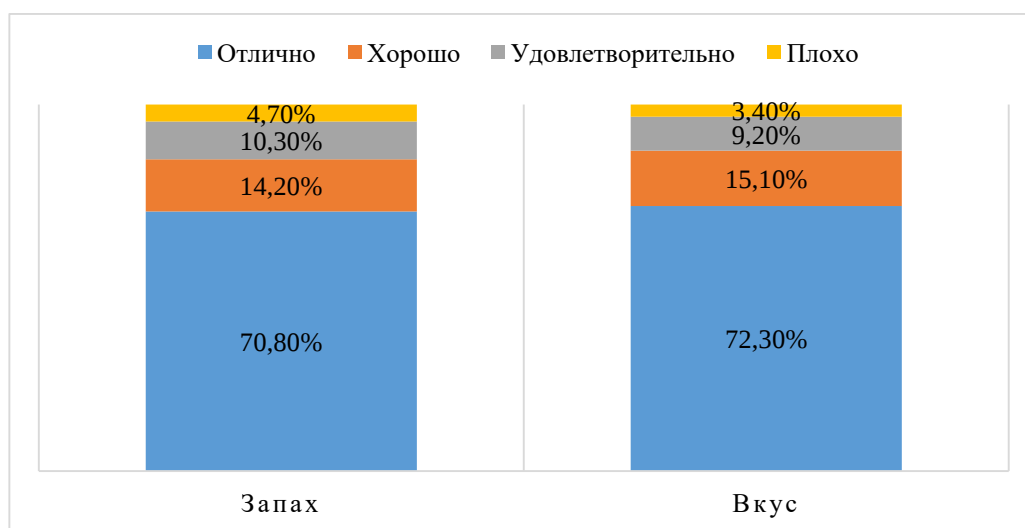


Рисунок 43 – Оценка органолептических свойств ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом

При оценке запаха ополаскивателя для полости рта 70,8% пациентов отметили ответ «отлично», 14,2%- «хорошо», 10,3%- «удовлетворительно» и 4,7% «плохо». Что касается оценки вкусовых качеств ополаскивателя для

полости рта ответы распределились следующим образом: отметку «отлично» поставило 72,3% пациентов, «хорошо» - 15,1%, «удовлетворительно» - 9,2% и «плохо» - 3,4%. Причиной низкой оценки органолептических свойств для небольшого процента (8,1%) пациентов стал резкий запах и вкус ополаскивателя для полости рта. Стоит отметить, что высокий процент пациентов (97,2%) выявил удобство в применении ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом в индивидуальной упаковке.

5.2 Результаты коррекции индивидуальной гигиены полости рта у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-ой подгруппы

Анкетирование пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, которые в качестве стоматологической реабилитации использовали только ирригатор и ополаскиватель для ротовой полости с синбиотическим комплексом показало положительную динамику. Пациенты отмечали улучшение состояния ротовой полости: уменьшение неприятного запаха изо рта, снижение кровоточивости зубов при проведении индивидуальных гигиенических процедур, а также снижение сухости полости рта. Динамика изменения показателей представлена на рисунке 44.

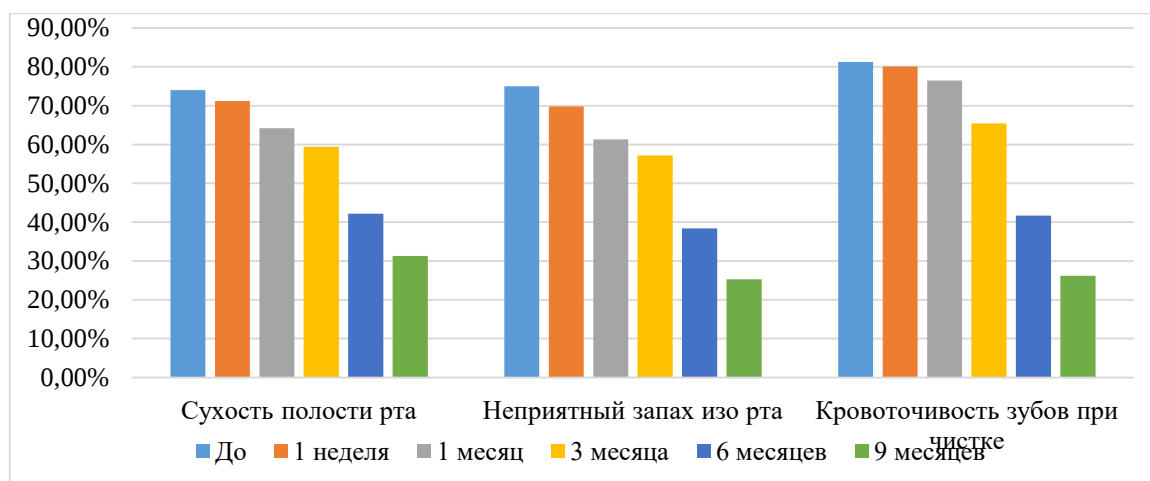


Рисунок 44 – Динамика изменения показателей анкетирования пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-ой подгруппы.

Применение ирригатора с двухчелюстной капой для полости рта совместно с ополаскивателем для полости рта с синбиотическим комплексом позволило снизить процент пациентов I-ой подгруппы, испытывающих

жалобы на сухость полости рта (31,3%), неприятный запах изо рта (25,3%) и кровоточивость десен при чистке зубов (26,2%).

При осмотре полости рта было выявлено улучшение стоматологического статуса. Динамическое изменение индексной оценки состояния полости рта представлено на рисунке 45.

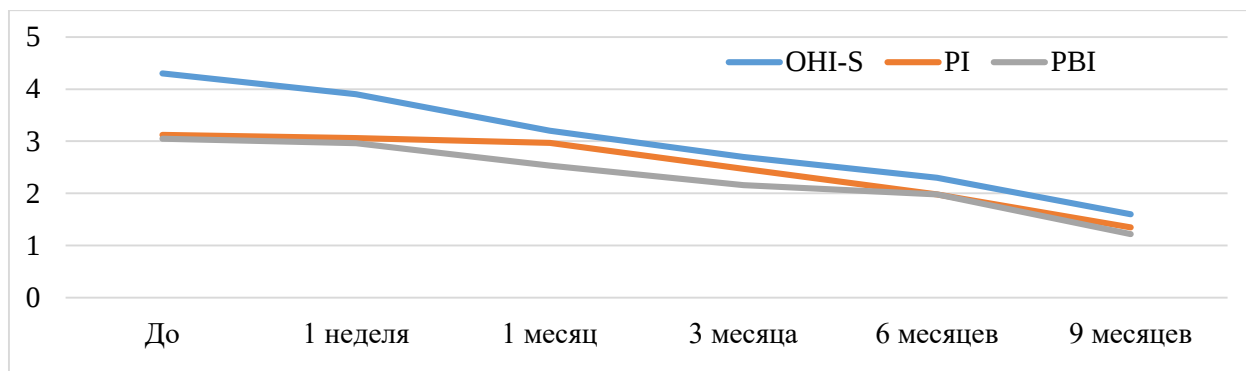


Рисунок 45 – Динамическое изменения индексов ОНI-S, РВI и PI у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-ой подгруппы

Динамический контроль состояния полости рта пациентов I-ой подгруппы после применения ирригатора для полости рта с двухчелюстной капой и ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом с синбиотическим комплексом выявило улучшение гигиенический статус и уменьшение воспалительных явлений в мягких тканях полости рта, что подтверждается проведенной индексной оценкой ротовой полости. Индекс гигиены по Green Wermillion спустя 9 месяцев снизился в 2,7 раза и равен $1,6 \pm 0,62$ в среднем на группу. Значения пародонтальный индекса (PI) и индекса РВI снизились в 2,3 и 2,5 раз соответственно, что свидетельствует об уменьшении воспалительно-дистрофических процесса, протекающих в тканях пародонта. Однако, стоит отметить, что применение в качестве лечебно-профилактических мероприятий только ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом недостаточно, поскольку значения индексов Green Wermillion, PI и РВI не достигли значений, полученных у лиц контрольной группы (без соматической патологии). Вместе с тем, по результатам изучения физических параметров смешанной слюны после применения ополаскивателя для полости рта у пациентов с дисциркуляторной

энцефалопатией I-ой подгруппы выявлено повышение скорости саливации в 2 раза и смещение pH смешанной слюны в сторону слабощелочных значений ($7,62 \pm 0,21$). Результаты динамического изменения параметров смешанной слюны пациентов до и после применения ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом пациентами с дисциркуляторной энцефалопатией представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Динамика изменения показателей смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-ой подгруппы

Время/ показатели	До	1 неделя	1 месяц	3 месяца	6 месяц	9 месяцев
pH	$8,84 \pm 0,56$	$8,51 \pm 0,52$	$8,42 \pm 0,43$	$8,17 \pm 0,37$	$7,86 \pm 0,35$	$7,62 \pm 0,21$
Vsal	$0,22 \pm 0,08$	$0,23 \pm 0,07$	$0,26 \pm 0,09$	$0,33 \pm 0,06$	$0,36 \pm 0,05$	$0,44 \pm 0,06$
ЩФ	$59,5 \pm 5,82$	$58,2 \pm 5,43$	$53,7 \pm 5,12$	$47,1 \pm 4,62$	$39,7 \pm 3,53$	$37,8 \pm 3,13$
ЛДГ	$298,78 \pm 28,6$	$298,63 \pm 28,42$	$216,21 \pm 26,34$	$188,52 \pm 21,22$	$164,78 \pm 23,54$	$187,5 \pm 27,4$
АСТ	$59,82 \pm 5,27$	$59,81 \pm 5,15$	$54,82 \pm 3,84$	$49,51 \pm 3,74$	$45,28 \pm 3,66$	$43,6 \pm 3,26$
АЛТ	$53,82 \pm 4,21$	$53,82 \pm 3,92$	$52,46 \pm 3,87$	$49,62 \pm 3,63$	$48,25 \pm 3,97$	$41,79 \pm 3,95$
ХЭ	$31,48 \pm 5,37$	$31,48 \pm 4,92$	$33,64 \pm 5,16$	$39,47 \pm 6,21$	$47,35 \pm 8,27$	$51,72 \pm 6,12$
ОБ	$5,92 \pm 0,87$	$5,92 \pm 0,79$	$5,73 \pm 1,32$	$5,62 \pm 1,43$	$4,41 \pm 0,93$	$3,73 \pm 0,53$
Ca	$85,72 \pm 2,67$	$85,64 \pm 2,64$	$84,52 \pm 2,45$	$82,73 \pm 2,51$	$80,92 \pm 1,78$	$79,23 \pm 1,83$
K	$1270,3 \pm 76,78$	$1269,8 \pm 76,65$	$1247,7 \pm 69,54$	$1127,4 \pm 64,82$	$984,6 \pm 64,57$	$913,7 \pm 62,2$
P	$8,92 \pm 0,72$	$8,84 \pm 0,54$	$8,27 \pm 0,62$	$7,97 \pm 0,71$	$7,38 \pm 0,67$	$6,12 \pm 1,17$
Mo	$0,005 \pm 0,0007$	$0,005 \pm 0,0007$	$0,005 \pm 0,0006$	$0,004 \pm 0,0007$	$0,004 \pm 0,0005$	$0,004 \pm 0,0003$
D-димер	$210,39 \pm 64,7$	$208,26 \pm 62,3$	$195,31 \pm 57,2$	$172,21 \pm 43,2$	$124,14 \pm 51,20$	$99,14 \pm 49,13$

Установлено снижения уровня общего белка в 1,59 раза, фосфора в 1,46 раза, калия в 1,39 и молибдена в 1,25 раз. Вместе с тем выявлено снижение активности ЩФ в 1,57 раз, АСТ в 1,37 раза, АЛТ в 1,29 раз и ЛДГ 1,59, повышение активности ХЭ в 1,64 раза. Вместе с тем, стоит отметить снижение концентрации в смешанной слюне D-димера в 2, 12 раза. Сравнительный анализ параметров смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-ой подгруппы показал положительную динамику и свидетельствуют о стабилизации состояния ротовой полости.

5.2.1 Результаты оценки качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-ой подгруппы после стоматологической помощи

Для оценки эффективности проведения лечебно-профилактических стоматологических мероприятий у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией нами был применен специальный русскоязычный валидизированный опросник OHIP-49-RU «Профиль влияния стоматологического здоровья» (Гилева О.С. и соавт., 2009) до и после оказания стоматологической помощи. Результаты оценки качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-ой подгруппы представлены на рисунке 46.

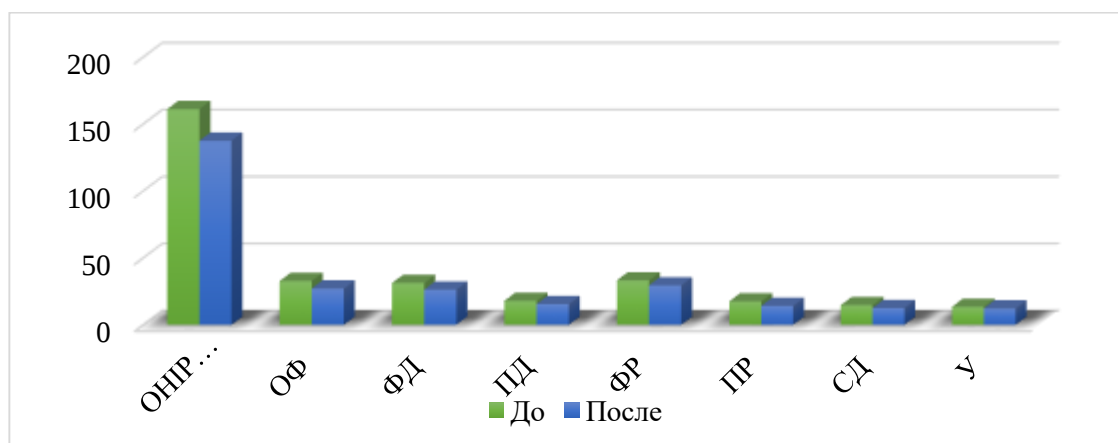


Рисунок 46– Оценка качества жизни в зависимости от стоматологического статуса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-ой подгруппы

В результате оценки качества жизни в зависимости от стоматологического статуса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, которые применяли в качестве лечебно-профилактической стоматологической помощи ирригатор с двухчелюстной капой и ополаскиватель для полости рта с синбиотическим комплексом, установлено уменьшение суммарных показателей индекса OHIP-49-RU на 14,7%. Анализ значений структурных характеристик индекса OHIP-49-RU до и после стоматологической помощи показал следующее. В блоке «Ограничение функций» сумма баллов уменьшилась на 17,3% и составила $27,14 \pm 3,12$. Значения в блоке «Физический дискомфорт» после применения ирригатора и ополаскивателя для полости рта

составили $26,32 \pm 2,13$, что в 1,19 раз меньше в сравнении со значениями до стоматологической помощи. Индекс профиля «Психологический дискомфорт» у пациентов I-ой подгруппы уменьшился в 1,6 раз и равен $15,46 \pm 1,87$. Показатель профиля «Физические расстройства» составил $29,53 \pm 2,27$, что на 11,16% меньше, чем до проведения лечебно-профилактических мероприятий. Уменьшились также и значения блока «Психологические расстройства» в 1,24 раза, чем до лечебно-профилактических мероприятий. Значения показателей шкал «Социальная дезадаптация» и «Ущерб» также уменьшились на 14,4% и 8,9% соответственно. Не смотря на тенденцию к снижению показателей индекса OHIP-49-RU после применения ирригатора и ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом статистическая, значимость не была выявлена.

5.3 Результаты эффективности проведения лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы

Результаты анкетирования пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, которые проходили программу стоматологической реабилитации, свидетельствуют об улучшении состояния ротовой полости, уменьшения неприятного запаха изо рта и снижении кровоточивости при чистке зубов. Комплексная программа стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы позволила снизить процент пациентов, испытывающих жалобы на сухость полости рта (28,20%), неприятный запах изо рта (16,30%) и кровоточивость десен при чистке зубов (18,20%). Вместе с тем, 76,8% пациентов отметили улучшение качества жизни, поскольку перестали испытывать чувство стеснения, которое причиняло им неудовлетворительное состояние ротовой полости (рисунок 47).

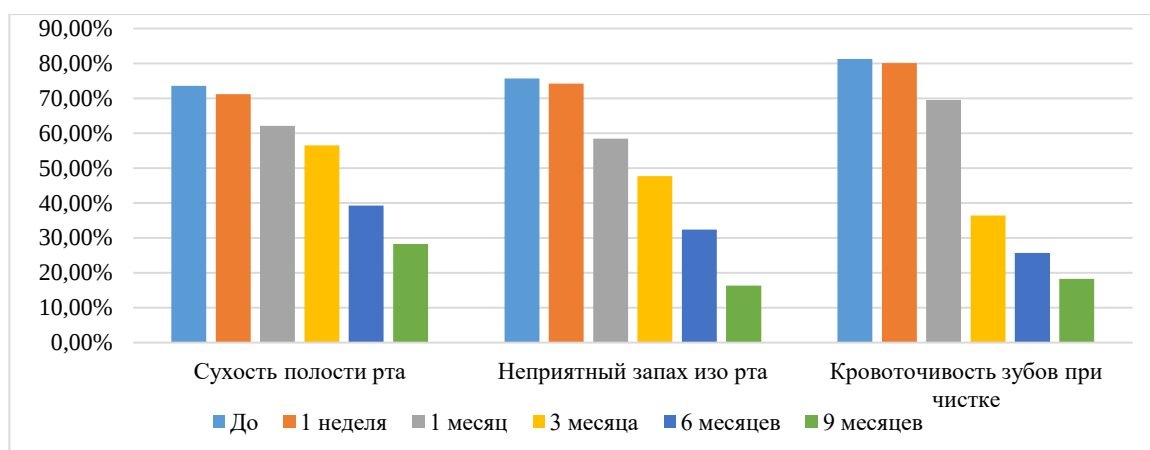


Рисунок 47–Динамика изменения показателей анкетирования пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы.

Анализ индексных показателей, характеризующих результативность стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы, показал существенное улучшение гигиенического состояния полости рта. В частности, индекс Green Wermillion снизился в 7,3 раза, индекса PI уменьшился в 2,85 раза, а PBI - в 4,16 раза. Данные изменения указывают на значительное сокращение объема зубного налета (мягкого и минерализованного) и уменьшении воспалительных и деструктивных явлений в тканях пародонта (рисунок 48).

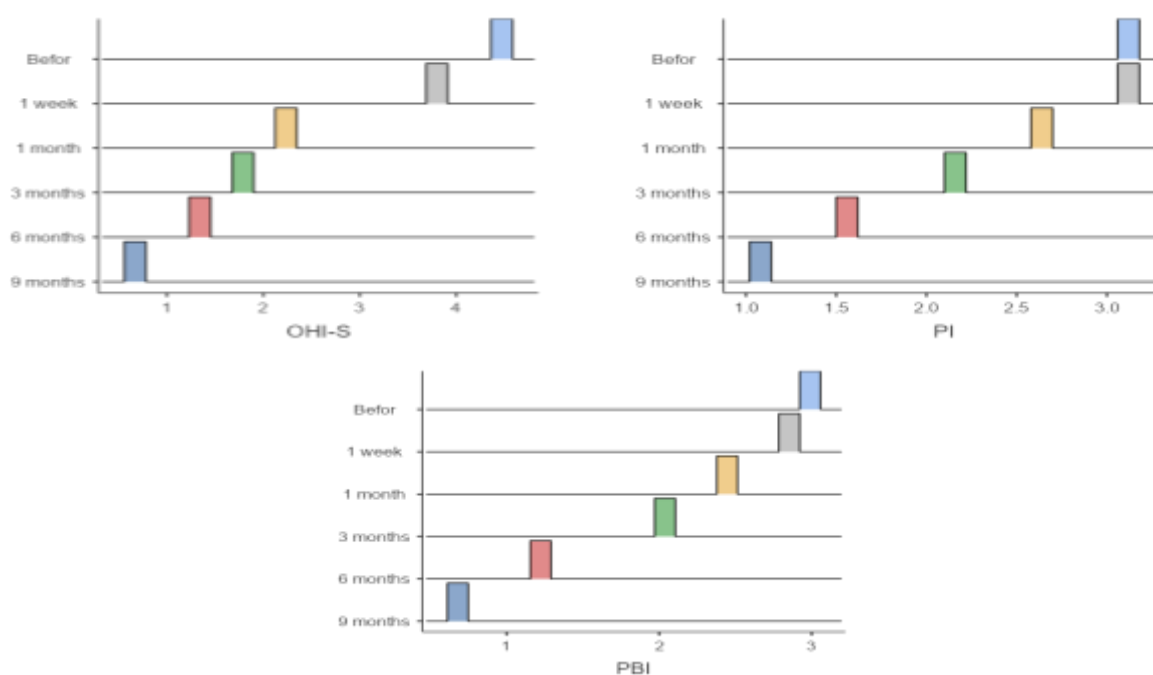


Рисунок 48 –Динамика изменения индексных показателей у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы

Анализ полученных результатов изучения динамического изменения параметров смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы выявил высокую эффективность проведения стоматологической реабилитации (таблица 20).

Таблица 20 – Динамическое изменения показателей смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы

Время/ показатели	До	1 неделя	1 месяц	3 месяца	6 месяц	9 месяцев
pH	8,85±0,41	8,83±0,53	8,48±0,39	7,96±0,29	7,57±0,32	7,21±0,24
Vsal	0,21±0,08	0,24±0,06	0,27±0,09	0,34±0,05	0,37±0,08	0,43±0,08
ЩФ	59,3±5,12	58,6±4,43	54,3±4,52	45,6±4,12	35,5±3,23	27,4±3,15
ЛДГ	298,86±27,53	298,13±26,92	277,71±26,16	218,63±24,13	169,87±25,74	117,21±21,62
АСТ	59,62±5,35	59,11±5,31	53,62±4,84	46,49±3,91	40,54±3,43	33,97±3,31
АЛТ	52,75±4,19	52,14±3,97	47,52±3,78	41,34±3,14	37,51±3,84	31,17±4,08
ХЭ	31,98±6,07	31,94±6,12	37,53±7,25	39,66±7,84	47,55±8,49	55,92±8,73
ОБ	5,92±0,93	5,69±1,16	5,12±1,32	4,38±1,21	3,97±0,84	3,39±0,73
Са	85,95±3,16	85,93±3,14	83,14±2,66	79,74±2,71	76,63±2,64	73,19±2,37
К	1269,2±75,83	1269,2±74,35	1217,8±69,44	1166,4±70,12	992,71±68,75	841,69±70,23
Р	8,91±0,93	8,84±0,87	8,28±1,21	7,87±1,10	6,73±1,12	5,87±1,19
Мо	0,005±0,0007	0,005±0,0007	0,005±0,0006	0,004±0,0007	0,004±0,0005	0,004±0,0003
D-димер	211,19±65,12	210,44±65,03	192,42±59,42	121,72±49,82	96,52±46,19	53,57±23,15

Установлено достоверно ($p < 0,005$) повышения скорости саливации смешанной слюны в 2 раза и достижение значений pH смешанной слюны слабощелочных показателей ($7,21 \pm 0,24$). Выявлено достоверное снижение активности ферментов смешанной слюны за счет уменьшения количества ЩФ в 2,16 раз, АСТ в 1,75 раза, АЛТ в 1,69 раз и ЛДГ в 2,55 раза, а также снижение количества общего белка в смешанной слюне в 1,75 раза. Вместе с тем установлено повышение активности холинэстеразы в 1,75 раза.

Динамическое изучение профиля смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, прошедших курс стоматологической реабилитации показало значительное (в 3,96 раза) снижение концентрации D-

димера, что свидетельствует об уменьшении воспалительных процессов в мягких тканях полости рта.

Эмиссионно-спектральный анализ смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы выявил достоверное снижение концентрации ионов Са в 1,17 раз, Мо в 1,25 раза, К и Р в 1,5 раза, что подтверждает эффективность программы стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

5.3.1 Результаты оценки качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы после стоматологической помощи

Анализ качества жизни в зависимости от стоматологического статуса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, которые прошли программу комплексной стоматологической реабилитации, выявил уменьшение суммарных показателей индекса OHIP-49-RU на 59% (рисунок 49).

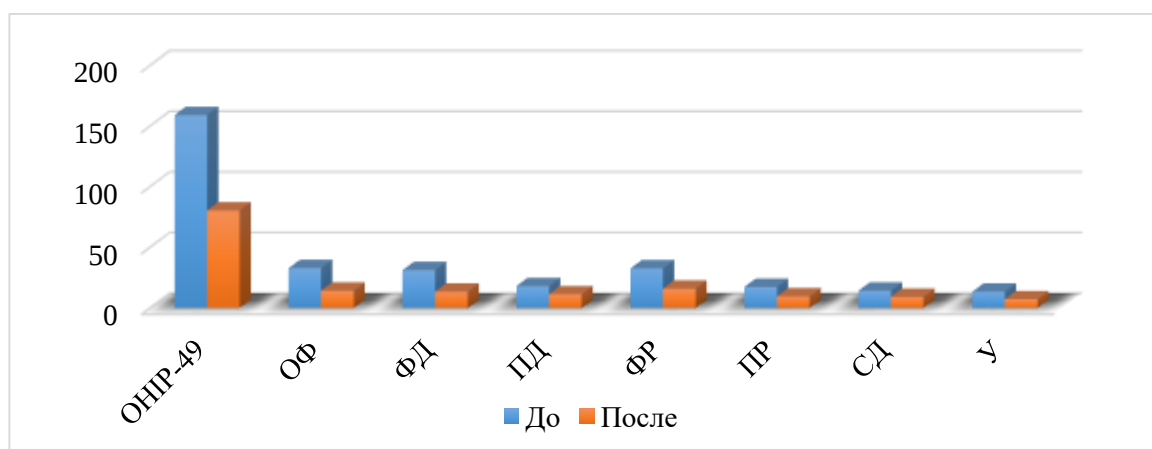


Рисунок 49 – Оценка качества жизни в зависимости от стоматологического статуса пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы

Анализ значений структурных характеристик индекса OHIP-49-RU до и после комплексной стоматологической реабилитации выявил достоверное ($p < 0,001$) уменьшение по шкале «Ограничение функций» на 56,8% и составила $14,13 \pm 3,15$. Показатель структуры «Физический дискомфорт» равен $13,35 \pm 1,97$, что на 57,1% меньше ($p < 0,001$) в сравнении со значениями до стоматологической реабилитации. Среднее значение профиля

«Психологический дискомфорт» у пациентов II-ой подгруппы уменьшилось в 1,6 раз ($p<0,05$) и составило $11,2\pm 2,17$.

Значения показателей шкал «Физические расстройства», «Социальная дезадаптация» и «Ущерб» также достоверно ($p<0,05$) уменьшились на 60,96%, 58,5% и 59,3% соответственно. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II-ой подгруппы показатель профиля «Физические расстройства» составил $15,83\pm 2,23$, «Социальная дезадаптация» - $9,12\pm 1,65$ и «Ущерб» - $7,12\pm 2,10$. Средний балл критерия «Психологическое расстройство» достоверно ($p<0,05$) снизился на 44,9% и равен $9,51\pm 2,53$.

Анализ проведения лечебно-профилактических мероприятий выявил комплексной программу стоматологической реабилитации эффективной по всем структурным показателям индекса ОНП-49-RU уровня качества жизни в зависимости от стоматологического состояния.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа посвящена ряду вопросов, касающихся комплексного изучения стоматологического статуса пациентов с хроническими формами нарушений мозгового кровообращения, возможности доклинической диагностики и разработке алгоритма оказания стоматологической помощи этим пациентам. В многокомпонентном клинικο-лабораторном исследовании приняли участие 148 пациентов, среди которых у 96 пациентов диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия и 52 человека без соматической патологии. Средний возраст обследуемых пациентов составил $60,47 \pm 0,84$. Из числа обследуемых основной группы были 53 женщины и 43 мужчины. Количественная характеристика по гендерному признаку свидетельствует о том, что пациенты женского пола занимают доминирующую часть в структуре обращаемости в медицинские учреждения. Эти данные совпадают с результатами исследования гендерных характеристик обращаемости за медицинской помощью (Духовская Н.Е., 2020).

Проведенный субъективный анализ стоматологического состояния пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией показал, что основная проблема заключается в дефиците внимания индивидуальной гигиене полости рта. Согласно результатам исследования, отказ от ежедневной чистки зубов наблюдается у 26,3% опрошенных пациентов. Большинство респондентов, а именно 52,6%, осуществляют гигиеническую обработку ротовой полости однократно в течение дня. И лишь 21,1% участников исследования придерживаются рекомендованной двукратной чистки зубов.

Также следует подчеркнуть, что большая часть пациентов (71,4%) отдает предпочтение стандартным мануальным щеткам, 21,4% респондентов прибегают к использованию вспомогательных средств для поддержания гигиены полости рта. Значительная часть пациентов (55,3%) обращается к врачу-стоматологу в связи с обострением воспалительных заболеваний. Выводы проведенного опроса говорят о низкой информированности пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией о важности поддержания

стоматологического здоровья и проведения ежедневных гигиенических процедур. Также рекомендуется регулярное диспансерное наблюдение у врача-стоматолога два раза в год. Проведенное анкетирование пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией показало, что независимо от тяжести основного заболевания, пациенты жалуются на сухость полости рта, неприятный запах изо рта, кровоточивость десен при чистке зубов и проблемы с приемом пищи из-за отсутствия зубов.

Анализ клинического обследования показал, что с прогрессированием дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов увеличивается индекс КПУ на 29,27%, ухудшается гигиенический статус на 18,60%, возрастают воспалительно-деструктивные процессы в тканях пародонта на 17,71% и повышается риск развития хронического орального сепсиса на 23,35%.

Ухудшение стоматологического состояния обусловлено нарастанием когнитивных нарушений, что приводит к ограниченной возможности проведения эффективной индивидуальной гигиены рта и, следовательно, образованию налета на зубах. Также с увеличением когнитивных нарушений пациенты становятся менее внимательными к своему состоянию и жалобам, что ведет к задержке обращения за медицинской помощью.

Оценка качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, зависящая от стоматологического состояния, показала значительное увеличение его ухудшения в сравнении с пациентами контрольной группы. Это связано с разнообразием жалоб, проблемами при проведении гигиенических процедур и затруднениями при приеме пищи из-за отсутствия зубов. Кроме того, физические и психологические расстройства, вызванные необходимостью прохождения продолжительного и дорогостоящего стоматологического лечения, также влияют на качество жизни этих пациентов.

Сравнительный анализ качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, зависящий от стоматологического состояния, показал тенденцию к ухудшению оценок индекса OHIP-49-RU и его структурных

характеристик по мере усугубления основного заболевания. Это связано с ухудшением когнитивных функций, что мешает эффективной индивидуальной гигиене полости рта и приводит к различным патологическим состояниям твердых и мягких тканей рта.

Выявление сосудистых когнитивных нарушений на ранней стадии имеет важное значение. Вероятность перехода умеренных когнитивных нарушений в деменцию ежегодно составляет 14-18%. Наше пилотное исследование протеомного профиля смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, проведенное с использованием метода хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения, позволило выявить количественные изменения в белках множества клеточных путей и клеточных процессов. Было обнаружено, что в профиле смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 134 белковых молекул имеют отличительную интенсивность в сравнении с группой здоровых пациентов. Было установлено достоверно увеличенное содержание следующих белков - нейтрофильные дефензины тип 1,2 и 3; НР тип 3-56 и 1-56; α -амилаза тип 1 и 2В; α -амилаза панкреатическая; Белок S100-A9; Протеин-дисульфид-изомераза A3; Гистоны тип H2A.

В смешанной слюне пациентов с умеренными когнитивными нарушениями эксклюзивно был выявлен белок эндоплазмин, присутствующий в эндоплазматическом ретикулуме клеток. Он играет важную роль в контроле качества складывания белков и регуляции стрессовых ответов клетки. Ряд исследований показал, что нарушение функции эндоплазмينا может привести к различным патологическим последствиям, включая развитие дисциркуляторной энцефалопатии [365].

Ключевым механизмом, связанным с ролью эндоплазмينا в развитии дисциркуляторной энцефалопатии, является его влияние на гомеостаз кальция в клетках. Эндоплазмин участвует в регуляции концентрации кальция внутри эндоплазматического ретикулума, что влияет на множество биологических процессов, включая свертывание крови, апоптоз клеток и синтез белков [343].

В условиях стресса эндоплазматического ретикулума, вызванного различными факторами, такими как окислительный стресс, нарушение гомеостаза кальция или недостаточная поставка эндоплазматического ретикулума, эндоплазмин активируется. Активированный эндоплазмин посылает сигналы о нарушении функции эндоплазматического ретикулума, что приводит к индукции стрессовых ответов через увеличение экспрессии различных генов [300].

Дисфункция эндоплазмин-связывающих белков может стать предпосылкой для развития дисциркуляторной энцефалопатии. Это, в свою очередь, может вызывать дисфункцию и гибель нервных клеток, изменение функции головного мозга и развитие симптомов, характерных для этого заболевания [251]. Полученные данные могут предложить ценные идеи для разработки новых методов диагностики и лечения этого неврологического заболевания.

Результаты клинико-лабораторного исследования образцов смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией показало снижение скорости саливации, которая прогрессирует по мере прогрессирования основного заболевания. Измерение pH проб смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией выявило сдвиг значений в щелочную сторону. Это объясняется недостаточным состоянием полости рта у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, поскольку образующиеся нитраты и нитриты в полости рта под воздействием ферментов патогенных микроорганизмов превращаются в свободный аммиак, что и приводит к сдвигу значений pH смешанной слюны в щелочную сторону.

Изучение активности ферментов смешанной слюны у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией выявило повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) и снижение активности холинэстеразы (ХЭ). Повышение активности ЩФ и ЛДГ в смешанной слюне пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией связано с активацией пародонтопатогенных

микроорганизмов и нарушением кровообращения в тканях пародонта. При этом стоит отметить, что активности ШФ и ЛДГ увеличивается по мере развития основного заболевания, что подтверждает наличием аспекта нарушения кровообращения в тканях пародонта и развитие воспалительных процессов.

Увеличение активности аминотрасфераз (АСТ и АЛТ) в смешанной слюне пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией свидетельствует об интенсивном распаде аминокислот в результате деструкции тканей пародонта. В результате протеолиза освобождаются аминокислоты, которые при расщеплении выделяют аммиак, обладающий цитотоксическим действием. При этом у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией снижается антитриптическая активность, что сопровождается развитием воспалительных процессов в тканях пародонта.

Одновременно у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в слюне выявлялось снижение активности холинэстеразы (ХЭ) и увеличение количества D-димера и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) значимость которых увеличивалась с отягощением и прогрессированием основного заболевания. Данные изменения, вероятно, связаны с органическим поражением структур головного мозга и нарастанием нейродегенеративных процессов.

Содержание общего белка в смешанной слюне пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией значительно выше в сравнении с пациентами контрольной группы, что обусловлено увеличением белка бактериального и клеточного происхождения.

Установлено повышение концентрации D-димера и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в образцах смешанной слюны. Установлено повышение концентрации D-димера и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в образцах смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Причем, стоит отметить, что

количество D-димера и NT-proBNP увеличивается по мере прогрессирования течения основного заболевания.

Исследование также выявило значительные различия в концентрации микро- и макроэлементов в образцах смешанной слюны у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и здоровых пациентов. Увеличение концентрации ионов кальция (Ca), калия (K), фосфора (P) и молибдена (Mo), а также снижение уровня натрия (Na) и железа (Fe) является характерным отличием для пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. При сравнении пациентов в зависимости от тяжести основного заболевания статистически значимых различий в концентрации микроэлементов смешанной слюны не выявлено

Известно, что твердые зубные отложения содержат значительные количества кальция (около 50%), неорганического фосфата (30%) и магния (0,5 %), а также в следовых количествах содержат свинец, молибден, алюминий и кремний. Поэтому, повышенный уровень кальция, калия, фосфора и молибдена в смешанной слюне пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией свидетельствует о большем образовании твердых зубных отложений, что способствует развитию стоматологических заболеваний.

Исследования смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией показали увеличение уровня молочной кислоты и снижение концентрации пировиноградной. Увеличение концентрации молочной кислоты, источником которой являются микроорганизмы ротовой полости (*Streptococcus mutans*, *streptococcus sangius*, *streptococcus mitis*, *lactobacillus casei*), способствуют деминерализации эмали и развитию кариеса зубов. Кроме того, у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией установлено утолщение биополимерной пленки, что ухудшает гигиенический статус ротовой полости и оказывает негативное влияние на состояние твердых и мягких тканей полости рта, способствуя развитию патологических процессов.

Для выявления связи между клиническими характеристиками полости рта и параметрическими показателями смешанной слюны пациентов с

дисциркуляторной энцефалопатией был проведен корреляционный анализ (таблица 21).

Таблица 21 – Корреляционный анализ физико-химического состава смешанной слюны и состояния твердых и мягких тканей ротовой полости пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

Показатели смешанной слюны	Уровень	Клинические проявления
pH	повышен	Высокие значения КПУ, неудовлетворительный уровень гигиены ротовой полости, удаленные зубы, пародонтит
Vsal	снижен	Кариес зубов, неудовлетворительный уровень гигиены ротовой полости
Ca	повышен	Высокие значения КПУ, неудовлетворительный уровень гигиены ротовой полости, удаленные зубы, пародонтит
K	повышен	Высокие значения КПУ, удаленные зубы, пародонтит
P	повышен	Удаленные зубы, пародонтит
Mg	повышен	Неудовлетворительный уровень гигиены ротовой полости
Mo	повышен	Высокие значения КПУ, неудовлетворительный уровень гигиены ротовой полости, удаленные зубы, пародонтит
ЩФ	повышен	неудовлетворительный уровень гигиены ротовой полости, пародонтит
ЛДГ	повышен	пародонтит
АСТ	повышен	неудовлетворительный уровень гигиены ротовой полости, пародонтит
АЛТ	повышен	неудовлетворительный уровень гигиены ротовой полости
D-димер	повышен	неудовлетворительный уровень гигиены ротовой полости, пародонтит
NT-proBNP	повышен	пародонтит

Значение pH смешанной слюны оказывает влияние на состояние мицелл слюны и образование зубных отложений. Повышение значения pH смешанной слюны сопровождается образованием плохорастворимого фосфата кальция, который затем фиксируется на поверхности зубов в виде мягких и твердых

зубных отложений. Смещение значений pH смешанной слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в щелочную сторону сопровождается ростом значений индекса интенсивности кариеса зубов (КПУ), увеличением количества удаленных зубов, ухудшением гигиены ротовой полости и развитием воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта. У обследованных пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией гипосаливация коррелирует с кариозными поражениями зубов и неудовлетворительным состоянием гигиены полости рта.

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией установлено увеличение концентрации кальция (Ca), калия (K), фосфора (P) и молибдена (Mo). При этом наблюдалось уменьшение содержания натрия (Na) и железа (Fe) относительно показателей здоровых пациентов.

При сравнении пациентов в зависимости от тяжести церебральной микроангиопатии статистически значимых различий в концентрации микроэлементов смешанной слюны не выявлено. Повышенный уровень кальция, калия, фосфора и молибдена в смешанной слюне пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией свидетельствует о предпосылках к образованию твердых зубных отложений, что в дальнейшем приведет к развитию стоматологических патологий. Увеличение содержания молибдена в смешанной слюне также связано с ухудшением гигиены ротовой полости, увеличением количества кариозных и удаленных зубов и развитием воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта.

Активность ферментов АСТ и ЛДГ в смешанной слюне пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией положительно коррелирует с пародонтальным индексом. Повышенная активность ЩФ и АЛТ сопровождается ухудшением гигиены полости рта и развитием патологических процессов в тканях пародонта.

Высокие концентрации D-димера в смешанной слюне также коррелируют с воспалительно-деструктивными проявлениями в тканях пародонта. D-димер – это белковый фрагмент, который является маркером

распада фибрина, поскольку образуется в результате протеолитической дегидратации фибринолизина, что сопровождается формированием отеков, гиперемией и кровоточивостью тканей пародонта. Увеличение содержания NT-proBNP в смешанной слюне пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией коррелирует с воспалительно-деструктивными процессами в тканях пародонта.

Выявлена взаимосвязь между органическими поражениями головного мозга у лиц, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией и характеристиками смешанной слюны. Анализ показал, что с ухудшением заболевания и изменения, отраженные при МРТ головного мозга, сочетаются со снижением скорости саливации, с увеличением активности ферментов в смешанной слюне, таких как аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ). Важно отметить, что у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией наблюдается повышение концентрации кальция, D-димера и NT-proBNP. Кроме того, обнаружена положительная взаимосвязь между уровнем D-димера в крови и его концентрацией в смешанной слюне у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Эти корреляционные зависимости подтверждают связь между прогрессией дисциркуляторной энцефалопатии и стоматологическим статусом пациентов.

Применение ополаскивателя для полости рта с синбиотическим комплексом и ирригатора для полости рта с двухчелюстной щеткой-капой в комплексе позволило значительно снизить кровоточивость десен при чистке зубов, уменьшить неприятный запах изо рта, улучшить гигиенический статус пациентов и увеличить скорость саливации. Однако, эти меры не решили все проблемы, с которыми сталкиваются пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией.

Только комплексный подход к стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией позволил существенно улучшить состояние их полости рта, включая уменьшение кровоточивости

десен при чистке зубов, снижение неприятного запаха изо рта, улучшение гигиенического статуса и снижение воспалительных проявлений в тканях пародонта. Кроме того, такой подход помог достичь ремиссии хронического генерализованного пародонтита и восстановить полную жевательную функцию. Затем было выяснено, что применение ирригатора с двухчелюстной щеткой-капой совместно с ополаскивателем для полости рта с синбиотическим комплексом способствовало снижению показателей индекса оценки качества жизни, связанного со здоровьем ротовой полости (OHIP-49-RU). При этом комплексная стоматологическая реабилитация показала еще более значимые результаты снижения данного показателя.

Проведенное клинико-лабораторное исследование подтвердило важную связь между стоматологическими заболеваниями и соматической патологией, так как патологические процессы в организме могут сопровождаться различными изменениями, включая метаболические сдвиги, нарушение нейрогуморального статуса, изменение иммунного и минерального обменов. Отсюда следует, что нарушение гигиены полости рта и развитие воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта связано с развитием когнитивных нарушений, их нарастание соответствует усугублению основного заболевания. К тому же, дисциркуляторная энцефалопатия сопровождается нарушением биохимических и нейромедиаторных процессов, которые отражаются на состоянии ротовой полости и функции слюнных желез.

Таким образом, для эффективной диагностики, профилактики и лечения пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией требуется междисциплинарный подход. Особенно важно исследование протеомного профиля смешанной слюны, которое может значительно улучшить раннюю диагностику и оценку эффективности лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение диссертационного исследования необходимо отметить, что при хронической ишемии мозга (церебральной микроангиопатии) наблюдается развитие и прогрессирование стоматологических заболеваний. Данные изменения проявляются в виде множественных поражений твердых тканей зубов, воспалительных процессах слизистой оболочки рта и тканей пародонта, а также нарушения секреторной функции слюнных желез. Особенно выраженные изменения стоматологического статуса отмечаются у пациентов с тяжелой церебральной микроангиопатией, соответствующей третьей стадии при оценке по шкале Fazecas, которая характеризуется сливными очаговыми и диффузными изменениями в головном мозге.

У пациентов с хроническими формами нарушений мозгового кровообращения (дисциркуляторной энцефалопатией) наблюдается снижение скорости саливации, что приводит к сухости полости рта и изменению вязкости смешанной слюны, а также сдвигу pH слюны в щелочную сторону, что полностью соответствует клиническим проявлениям в полости рта. Объективно определяется сухость слизистых оболочек, обильное отложение мягких и минерализованных зубных отложений, кариес зубов и воспаление тканей пародонта. Химический состав смешанной слюны также изменяется у этих пациентов: повышением уровня D-димера, NTproBNP, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ и ионов кальция, калия, фосфора, магния, молибдена и снижением содержания железа и натрия. Данные стоматологические изменения негативно влияют на качество жизни пациентов.

В рамках программы стоматологической реабилитации удалось улучшить стоматологический статус пациентов, нормализовать ферментативную активность и состав слюны, тем самым повысив уровень качества жизни пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (рисунок 50).

Алгоритм оказания стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией

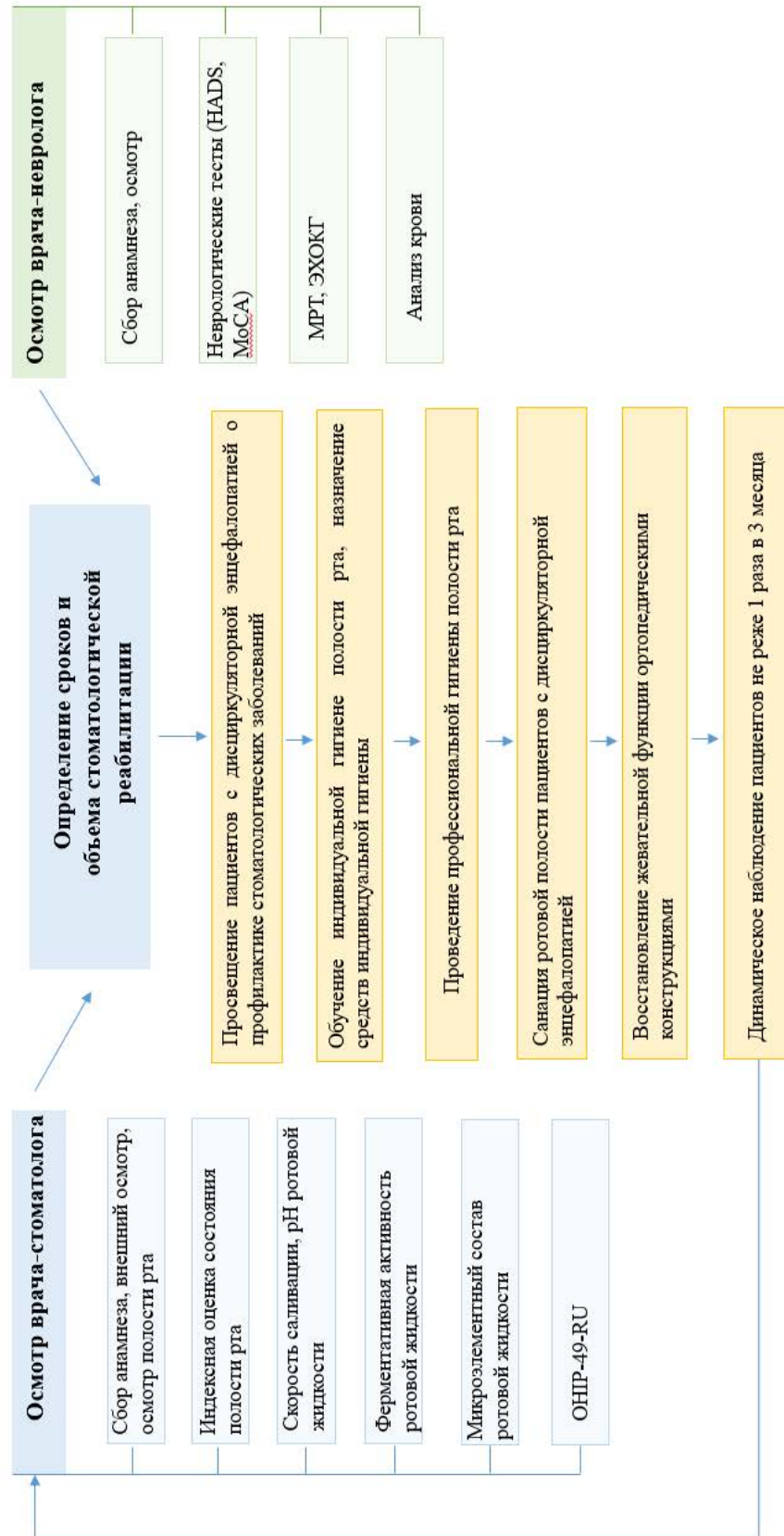


Рисунок 50. – Алгоритм оказания стоматологической реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Анализ протеомного профиля слюны позволяет использовать этот метод молекулярной диагностики для раннего выявления хронической ишемии мозга. Количественное различие в концентрации 134 белковых молекул позволяет идентифицировать пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Отличительной особенностью группы умеренных когнитивных расстройств явилась повышенная экспрессия белка эндоплазмينا.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией отмечается повышенный индекс интенсивности кариеса зубов ($KПУ=13,73\pm1,25$), за счет увеличения числа зубов, удаленных и пораженных кариесом, неудовлетворительный уровень гигиены ротовой полости ($ИГРУ=3,2\pm1,12$), выраженные воспалительно-деструктивные изменения в тканях пародонта ($PI=3,15\pm1,67$; $PBI=2,96\pm0,21$), что сопровождается значимым снижением качества жизни данных пациентов максимально за счет структурных компонентов ОНП-49-RU «Ограничение функций», «Физический дискомфорт» и «Физическое расстройство».

2. Хроническая ишемия мозга (церебральная микроангиопатия) характеризуется развитием и прогрессированием стоматологических заболеваний. Особенно выраженные изменения стоматологического статуса отмечаются у пациентов с тяжелой церебральной микроангиопатией, соответствующей третьей стадии при оценке по шкале Fazecas. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь ($p<0,05$) между нарастанием гиперинтенсивности белого вещества полушарий большого мозга и изменениями смешанной слюны.

3. Среди 216 белков, идентифицированных в каждом индивидуальном образце смешанной слюны, у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией выявлено количественное преобладание эндоплазмينا, нейтрофильных дефензинов (типы 1,2 и 3), человеческого протеина (типы 3-56 и 1-56), α -амилазы (типы 1, 2В и панкреатическая), белка S100-A9, протеин-дисульфид-изомеразы A3, гистонов (тип H2A), ответственных за клеточные, биологические и метаболические процессы.

4. Анализ протеомного профиля слюны пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией показал, что эксклюзивно представленным белком в ротовой полости у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями является эндоплазмин, что обосновывает возможность применения хромато-масс-спектрометрии для их ранней диагностики.

5. Выявлено, что у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в 2 раза снижена скорость саливации и имеется зашлачивание слюны ($8,67 \pm 0,53$). В слюне повышен уровень кальция (в 1,1 раза), калия (в 1,4 раза), фосфора (в 1,5 раза), молибдена (в 1,6 раз), общего белка (в 1,4 раза), D-димера (в 8,2 раза), натрийуретического пептида (в 1,3 раза), активность щелочной фосфатазы (в 1,9 раз), аспартатаминотрансферазы (в 1,6 раз), аланин-аминотрансферазы (в 1,7 раз), лактатдегидрогеназы (в 1,7 раз) и снижены уровни натрия (в 1,2 раза), железа (в 1,6 раз), активность холинэстеразы (в 1,7 раз), что подтверждает дисфункцию слюнных желез на фоне дезорганизации электролитного баланса и наличия воспалительного процесса

6. Разработан алгоритм стоматологической помощи пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией, который позволяет статистически значимо ($p < 0,05$) улучшить гигиенический статус, уменьшить тяжесть течения воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта, восстановить жевательную эффективность и достоверно повысить качество жизни по индексу OHIP-49-RU по всем его структурным компонентам, ($p \leq 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении и проведении реабилитационных мероприятий пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией необходимо реализовать междисциплинарный подход, который предусматривает взаимодействие врача-стоматолога и врача-невролога с целью определения объема оказания лечебно-профилактических стоматологических мероприятий, их срок и последовательность.

2. На этапе планирования объема проведения лечебно-профилактических стоматологических мероприятий пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией необходимо проведение комплексного обследования с применением спектрального и иммуноферментного анализов смешанной слюны, включающего исследование активности ферментов смешанной слюны и уровня D-димеров.

3. Алгоритм стоматологической помощи пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией должен включать проведение лечебно-профилактических стоматологических мероприятий, направленных на мотивацию и обучению индивидуальной гигиене, проведение процедур, направленных на устранение факторов риска развития патологических процессов в тканях полости рта (профессиональная гигиена, удаление разрушенных зубов по ИРОПЗ $\geq 70\%$, лечение кариеса зубов и его осложнений, замену несостоятельных пломб), стимулирование слюноотделительной функции и быть адаптированным к степени когнитивных и двигательных нарушений.

4. В практической деятельности врачей-неврологов на этапе ранней диагностики умеренных когнитивных нарушений рекомендуется применение метода хромато-масс-спектрометрии образцов смешанной слюны пациентов с целью обнаружения белка Endoplasmin.

5. На основании данных, полученных в ходе клинико-лабораторного исследования, предоставляется целесообразным рекомендовать использование ирригатора, оснащенного двухчелюстной щеткой капой и ополаскивателя для полости рта, содержащего синбиотический комплекс с

целью предотвращения возникновения стоматологических заболеваний, поражающих как мягкие, так и твердые ткани ротовой полости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасова, Д. Б. Особенности клинического течения и лечение стоматологических заболеваний при хронической болезни почек / Д. Б. Аббасова, М. Т. Кодирова // Вестник науки и образования. – 2021. – №. 13-2[116]. – С. 29-35.
2. Абрамкина, Э. С. Клинико-цитологические особенности слизистой оболочки рта у больных железодефицитной анемией / Э. С. Абрамкина, Т. Г. Петрова, Т. И. Пospelова, С. В. Залавина // Пародонтология. – 2018. – Т. 23[1]. – С. 22-25.
3. Авакова, Д. Р. Кариес зубов у больных ревматоидным артритом: современное состояние проблемы / Д. Р. Авакова, А. В. Митронин, Н. В. Торопцов, И. М. Еркян // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. – 2018. – Т. 13[1] – С. 143-146.
4. Аванесов, А. М. Влияние качества индивидуальной гигиены полости рта на тяжесть постлучевого мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком оротфарингеальной области / А. М. Аванесов, Е. Н. Гвоздиков, Т. В. Тарасова, Д. А. Хайдар, А. А. Виноградова, И. А. Захаркин // Южно-российский онкологический журнал. – 2020. – Т. 1[2] – С. 6-12.
5. Аведисова, А. С. Проблема множественной соматической и/или психической патологии / А. С. Аведисова, М. О. Жабин, Р. Г. Акжигитов, А. А. Гудкова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – Т. 5. – С. 5-13.
6. Агранович, Н. В. Анализ взаимосвязи развития стоматологической патологии у пациентов с хронической болезнью почек. Задачи врача-стоматолога амбулаторного звена в ранней диагностике и профилактике / Н. В. Агранович, А. А. Теунаева, С. А. Кнышова, И. Б. Шикина // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – №. 1. – С. 44-55.

7. Айвазова, Р. А. Клинико-диагностические критерии и оценка эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с кислотозависимой патологией желудочно-кишечного тракта // Автореф. дисс... докт. мед. наук. – 2018. – С. 48.
8. Акбулатова, Э. Ю. Изменения функциональной активности слюны у студентов в зависимости от психоэмоционального состояния / Э. Ю. Акбулатова, А. И. Акбулатова // Лучшая научно-исследовательская работа 2019. – 2019. – С. 233-236.
9. Александров, А. А. Оценка пародонтологического статуса у больных с цереброваскулярной патологией / А. А. Александров, Е. Н. Жулев, В. Д. Трошин // Медицинский альманах. – 2015. – №. 3 [38]. – С. 155-157.
10. Александров, Д. А. Микроциркуляция в вопросах и ответах: учебно-методическое пособие / Д. А. Александров, А. И. Кубарко, Н. А. Башаркевич, В. А. Переверзев [и др.]. – Минск : БГМУ. – 2017. – 52 с.
11. Александрова, Е. В. Биохимический состав и функции биологических жидкостей ротовой полости в норме и при различных патологических состояниях / Е. В. Александрова, Д. Н. Синченко, О. Б. Макоед, С. В. Левич, К. В. Александрова // Запорожье: ЗГМУ. – 2017. – 103с.
12. Анисимова, Я. Ю. Клинические аспекты нарушений зубочелюстной системы у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения / Я. Ю. Анисимова, А. В. Артемова // Бюллетень медицинских интернет-конференций (ISSN 2224-6150) 2015. – №. 5. №10. – С. 1176-1176.
13. Антипенко, Е. А. Хроническая ишемия головного мозга современное состояние проблемы / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Медицинский совет. – 2016. – №. 19. – С. 38-43.
14. Антипина, А. Е. Сравнительная характеристика электрической и ручной зубной щетки / А. Е. Антипина, И. В. Спиридонов, А. А. Ивачева, Д. А. Беломестнова // Modern research and technology . – 2023. – С. 196-201.

15. Антонова О. А. Возможности ранней диагностики и реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной стоматологической практике // Стоматология. – 2022. – Т. 101. – №. 3. – С. 93.
16. Арутюнов, С. Д. Микроэкология пародонта: Взаимосвязь локальных и системных эффектов / И. П. Балмасова, В. Н. Царев, О. О. Янушевич [и др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Практическая медицина». – 2021. – 264с.
17. Атрушкевич, В. Г. Оценка эффективности электрических зубных щеток в поддержании здоровья десен (по результатам экспертного совещания 26 октября 2017 г., Санкт-Петербург) / В.Г. Атрушкевич, Л.Ю. Орехова, С.Л. Блашкова // Пародонтология. – 2018. – 24[3]. – С. 90-94
18. Афанасьев, В. В. К проблеме диагностики и лечения заболеваний слюнных желез / В. В. Афанасьев, М. Р. Абдусаламов // Стоматология. – 2018. – №. 97[3]. – С. 60-61.
19. Афанасьев, В. В. Слюнные железы. Болезни и травмы: руководство для врачей / В.В. Афанасьев, У.Р. Мирзакулова // 2-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 320с.
20. Бабич, Ю. М. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой патологии / Ю. М. Бабич, М. Е. Абрамова // Сибирский стоматологический форум. Инновационные подходы к образованию, науке и практике в стоматологии. – 2018. – С. 30-35.
21. Бабкина, А. С. Роль слюны в диагностике заболеваний / А. С. Бабкина, А. А. Липаева // Студенческий вестник. – 2019. – №. 28-1[78]. – С. 57-61.
22. Базилян, Э. А. Исследование гуморального иммунитета слюны больных хронической обструктивной болезнью легких / Г. И. Лукина, Р. И. Стрюк, Л. Р. Гасанова // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2016. – № 55. – С. 26-29.

- 23.Бакулин, И. С. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции / И. С. Бакулин, М. М. Танащян, А. А. Раскуражев // Нервные болезни. – 2018. – №. 2. – С. 3-10.
- 24.Балмасова, И. П. Заболевания пародонта и атеросклероз: микрoэкологические, метаболические и иммунологические механизмы взаимосвязи / И. П. Балмасова, В. Н. Царев, Е. Н. Ющук, А. С. Доровских, Е. С. Малова, К. Г. Караков, К. С. Эльбекьян, С. Д. Арутюнов // Иммунология.– 2020. – Т. 41[4]. – С. 370-380.
- 25.Беленова, И. А. Клинико-лабораторная оценка влияния гигиенических средств на состояние тканей пародонта и твёрдых тканей зуба при лечении кариеса непрямым методом / И. А. Беленова, В. А. Митронин, З. А. Филиппова, В. И. Хрячков, М. С. Васильева, Н. А. Проценко // Эндодонтия Today. – 2022. – Т. 20[3]. – С. 260-271.
- 26.Беленова, И. А. Сохранить молодость пародонта: правда или миф? Стратегия и тактические подходы в периодонтологии на основе профилактической, предиктивной, персонифицированной медицины/ И. А. Беленова, В. А. Митронин, А. В. Сударева, С. В. Старцева, М. С. Васильева, Е. А. Олейник // Эндодонтия today. – 2022. – №. 20[1]. – С. 90-98.
- 27.Белокопытова, М. Н. Роль белка S 100 в диагностике когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа. / М. Н. Белокопытова, И. Н. Долгова, В. А. Батурин, А. Ю. Муратова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – №. 5. – С. 1-10.
- 28.Бондаренко, Л. В. Современные средства гигиены полости рта / Л. В. Бондаренко, О. Г. Рыбак, С. В. Тармаева // Национальная школа челюстно-лицевой хирургии и имплантологии в Иркутске. – 2021. – С. 61-64.
29. Боровский, Е.В. Биология полости рта. М. Медицинская книга. / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 304 с.

30. Борщова, Е. С. Сравнительная оценка эффективности применения лечебно-профилактических зубных паст для снижения повышенной чувствительности зубов / Е. С. Борщова, Р. С. Мустапаева, С. Н. Исмаилова, С. Х. Алиева, А. В. Филина // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2019. – №. 5. – С. 30-35.
31. Бызов, Н. С. Современные вопросы медико-демографических последствий и здоровьесбережения при цереброваскулярных заболеваниях / Н. С. Бызов, Н. В. Ножкина // Демографическая и семейная политика в контексте целей устойчивого развития. – Том I. – Екатеринбург, 2018. – 2018. – С. 494-505.
32. Быковская, Т. Ю. Коморбидность стоматологических заболеваний / Т. Ю. Быковская, Е. Ю. Леонтьева // Стратегические направления развития науки, образования, технологий. – 2017. – С. 48-51.
33. Вавилова, Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта. учебное пособие. / под ред. Вавилова Т. П. М.- ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 208с.
34. Вавилова, Т. П. 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 // Медицинская биохимия-от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы. – 2019. – С. 21-23.
35. Вавилова, Т. П. Диагностическая ценность слюны у пациентов с различной соматической патологией / Т. П. Вавилова, А. В. Митронин, Н. Е. Духовская // Российская стоматология. – 2017. – Т. 10. – №1. – С. 96-107.
36. Вавилова, Т. П. Исследование влияния лекарственных препаратов на показатели смешанной слюны у пациентов с гипертонической болезнью / Т. П. Вавилова, И. Г. Островская, Г. Ф. Ямалетдинова, Н. Е. Духовская, Г. Д. Ахмедов, З. А. Алигишиева // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – №. 6. – С. 954-957.

37. Вавилова, Т. П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы / Т. П. Вавилова, О. О. Янушевич, И. Г. Островская – М.: Издательство БИНОМ, 2014. — 312 с
38. Вавилова, Т. П. Факторы, способствующие развитию некариозных поражений эмали зубов у пациентов с различными соматическими заболеваниями / Т. П. Вавилова, Г. И. Алекберова, Г. Ф. Ямалетдинова // Евразийский союз ученых. – 2017. – №. 1-1 (34). – С. 17-21.
39. Вагнер, В. Д. Значение стоматологического здоровья для качества жизни пациента / В. Д. Вагнер, К. Г., Гуревич, М. В. Пешков, О. Н. Архарова // Проблемы стоматологии. – 2013. – №. 2. – С. 21-25.
40. Вагнер, В.Д. Влияние соматических заболеваний на качество жизни стоматологических пациентов с коморбидностью, нуждающихся в оперативном лечении / В. Д. Вагнер, Д. С. Кабак // Институт стоматологии. – 2018. – №79. – С.26-27
41. Вайсман, Д. Ш. Достоверность показателей и структуры причин смерти от болезней системы кровообращения в российской Федерации при международных сопоставлениях / Д. Ш. Вайсман, Г. А. Александрова, С. А. Леонов, А. А. Савина // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – №. 3. – С. 87-102.
42. Варгина, С. А. Коморбидность заболеваний пародонта у пациентов с общей соматической патологией / С. А. Варгина, И. И. Коняева, К. В. Вяткин // Актуальные вопросы стоматологии: Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. – Казань : Казанский государственный медицинский университет, 2021. – С. 240-244.
43. Васильева, Н. А. и др. Оценка локального иммунитета полости рта при традиционной терапии воспалительных заболеваний пародонта / Н. А. Васильева, А. И. Булгакова, Э. А. Имельбаева, Э. А. Васильева // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14. – №. 3. – С. 11-16.

- 44.Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16. – №. 1. – С. 4-15.
- 45.Вахнина, Н. В. Нарушения походки и постуральной устойчивости при дисциркуляторной энцефалопатии / Н. В. Вахнина, В. В. Захаров // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №. 1. – С. 78-84.
- 46.Вербовой, А. Ф. Медицина XXI века: в фокусе коморбидность / А. Ф. Вербовой, И. А. Цанава, Н. И. Вербовая // Университетская медицина урала. – 2017. – Т. 3. – №. 2. – С. 27-31.
- 47.Ветровой, О. В. Веребральные механизмы гипоксического /ишемического посткондиционирования. Обзор / О. В. Ветровой, Е. А. Рыбникова, М. О. Самойлов // Биохимия. – 2017. – Т. 82. – №. 3. – С. 542-551.
- 48.Волосова, Е. В. Проблемы диагностики и лечения пациентов с ксеростомией. Современный взгляд / Е. В. Волосова, А. М. Панин, А. М. Цициашвили, А. В. Шишканов, А. И. Нильва // Медицинский алфавит. – 2021. – №. 35. – С. 44-47.
- 49.Воробьева, А. Л. Профилактическое значение гигиены полости рта // Научный Лидер. – 2021. – №. 14. – С. 63-65.
- 50.Воробьева, Е. Н. Свободно-радикальное окисление и атеросклероз / Е. Н. Воробьева, Г. И. Симонова, Р. И. Воробьев, И. Ж. Лещенко // Атеросклероз. – 2022. – Т. 6. – №. 2. – С. 20-27.
- 51.Воскресенская, О. Н. Механизмы формирования хронической ишемии головного мозга при артериальной гипертензии / О. Н. Воскресенская, Н. Б. Захарова, М. В. Иванов // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №. 2. – С. 68-71.
- 52.Воскресенская, О. Н. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний / О. Н. Воскресенская, Н. Б. Захарова,

- Ю. С. Тарасова, Н. Е. Терешкина, В. А. Перепелов, Е. М. Перепелова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – №. 1. – С. 32-36.
53. Газданова, А. А. Стоматологические проявления соматических заболеваний / А. А. Газданова, Т. М. Пономаренко, С. А. Соловьева, Н. И. Ленкова, О. В. Рязанцева, А. С. Сивокв, А. С. Дерюгин, Е. Э. Андреева // Профилактическая медицина. – 2022. – № 25[1]. – С. 104-110.
54. Гайсина, Е. Ф. Побочные реакции в полости рта, индуцированные приемом лекарственных препаратов, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях / Е. Ф. Гайсина, Н. В. Изможерова, Е. В. Мандра // Уральский медицинский журнал. – 2018. – №. 7. – С. 5-9.
55. Ганиева, М. Ж. Хроническая ишемия мозга: когнитивные нарушения и церебральная гемодинамика / М. Ж. Ганиева, Ф. К. Шермухамедова // «yosh olimlar tibbiyot jurnali» tashkent medical academy «medical journal of young scientists» ташкентская медицинская академия. – С. 29.
56. Герасимова, Л. П. Взаимосвязь функционального состояния зубочелюстной системы и психоэмоционального напряжения у лиц молодого возраста / Л. П. Герасимова, М. Ф. Кабирова, Н. С. Кузнецова, Л. В. Фархутдинова, Р. Р. Хайбуллина // Стоматология. – 2017. – Т. 96. – №. 5. – С. 34-36.
57. Гераскина, Л. А. Нарушения равновесия при хронической ишемии головного мозга: сравнительная эффективность различных методов коррекции / Л. А. Гераскина, А. А. Галаева, Р. Д. Шейхова, А. В. Фонякин, М. Ю. Максимова // Нервные болезни. – 2022. – №. 4. – С. 3-11.
58. Гилязева, В. В. Роль цитокинов в развитии кариеса зубов // Вестник Биомедицина и социология. – 2018. – Т. 3. – №. 3. – С. 28-36.
59. Головкин, В. Когнитивные нарушения и кардиореспираторная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии с

- кардиocereбральным синдромом / В. Головкин, А. Зуев, М. Привалова, Ш. Абакаров // Врач. – 2018. – Т. 29. – №. 4. – С. 51-54.
60. Горшунова, Н. К. Роль изменений окислительно-восстановительных реакций в патогенезе эндотелиальной дисфункции разной степени тяжести при артериальной гипертензии / Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев, О. В. Рахманова // Человек и его здоровье. – 2018. – №. 2. – С. 20-26.
61. Громова, С. Н. Влияние ополаскивателя с эфирными маслами на гигиеническое состояние полости рта / С. Н. Громова, Т. Н. Кайсина, Н. А. Гужавина, В. А. Кренева // ББК 56.6 А43. – 2021. – С. 35.
62. Гулевская, Т. С. Морфология и патогенез изменений белого вещества при хронической цереброваскулярной патологии / Т. С. Гулевская, П. Л. Ануфриев, М. М. Танащян // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 78-88.
63. Гулевская, Т. С. Современное состояние проблемы церебральной микроангиопатии при артериальной гипертензии / Т. С. Гулевская, П. Л. Ануфриев, А. Н. Евдокименко // Архив патологии. – 2021. – Т. 83, №6. – С.45-53
64. Гусева, Е. И. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. Б. Гехт. – М. : ГЭОТАРМедиа, 2018. – 688 с.
65. Давыдов, В. В. Карбонильный стресс и его роль в патогенезе стоматологических заболеваний / В. В. Давыдов, А. В. Бабичев, Т. П. Вавилова, И. Г. Островская, В. А. Митронин // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2019. – №. 70. – С. 34-39.
66. Давыдова, М. М. Микробиология, вирусология, иммунология полости рта: Учебник / М. М. Давыдова, Е. В. Ипполитов, Е. Н. Николаева [и др.]: Под редакцией В.Н. Царева. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – 720 с.

67. Дамулин, И. В. Умеренные когнитивные расстройства сосудистого генеза / И. В. Дамулин, А. А. Струценко // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16. – №. 10. – С. 28-31.
68. Данилова, Л. Биохимия полости рта: учебное пособие / Л. Л. Данилова, Н. Чайка. – СпецЛит, Россия, 2016 – 99с.
69. Дегтярёва, М. И. Индивидуальная гигиена полости рта у пациентов с оральным мукозитом // Паринские чтения 2022. Инновации в прогнозировании, диагностике, лечении и медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области и шеи. – 2022. – С. 402-406.
70. Дзампаева, Ж. В. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – №. 5. – С. 103-110.
71. Доменюк, Д. А. Отклонения цитологических и функциональных показателей буккального эпителия у больных с аутоиммунным сахарным диабетом (Часть II) / Д. А. Доменюк, Б. Н. Давыдов, М. П. Порфириадис // Институт стоматологии. – 2017. – № 4(77). – С. 30-35.
72. Драпкина, О. М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз-синонимы или разные понятия? / О. М. Драпкина, А. М. Шутов, Е. В. Ефремова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – №. 2. – С. 65-69.
73. Дурягина, Л. Х. Некоторые аспекты течения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта при сочетании с соматической патологией: обзор литературы / Л. Х. Дурягина, В. М. Колесник, Л. А. Дегтярева [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – №. 1. – С. 43-48.
74. Духовская, А. А. Исследование уровня цитокинов в смешанной слюне для оценки воспалительных изменений в тканях полости рта / А. А. Духовская, Ю. А. Островская, Ю. А. Митронин, К. Г. Ахмедов // Медицинские этюды. – 2018. – С. 217-218.

- 75.Духовская, Н. Е. Воздействие системных лекарственных препаратов на ткани полости рта / Н. Е. Духовская, Г. И. Алекберова, Н. И. Деркачева // Dental Forum. – Общество с ограниченной ответственностью "Форум стоматологии", 2017. – №. 3. – С. 23-27.
- 76.Духовская, Н. Е. 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 Today. – 2019. – Т. 16. – №. 3. – С. 13-17.
- 77.Духовская, Н. Е. Состояние тканей полости рта при различных заболеваниях / Н. Е. Духовская, Ю. А. Островская, А. А. Духовская, З. Т. Курбанова // Биохимия в медицинской практике. – 2019. – С. 27-29.
- 78.Евсютина, Ю. В. Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. – №. 3. – С. 18-22.
- 79.Евсютина, Ю. В. Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 3. – С. 18-22.
- 80.Еловикова, Т. М. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта. Учебное пособие / Т. М. Еловикова, С. С. Григорьев. – Екатеринбург: Издательский Дом "ТИРАЖ", 2018. – 136 с.
- 81.Емелин, А. Ю. Когнитивные и нейровизуализационные маркеры церебральной болезни малых сосудов / А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин, К. М. Наумов, К. А. Колмакова, Ю. Р. Салимханова // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39. – №. S3-2. – С. 67-70.
- 82.Журбенко, В. А. Влияние заболеваний желудочно-кишечного тракта на состояние тканей пародонта / В. А. Журбенко, А. Е. Карлаш // Евразийское Научное Объединение. – 2020. – №. 1-2. – С. 88-90.
- 83.Заблоцкая, Н. В. Современный взгляд на физиотерапевтические методы профилактики и лечения гиперестезии зубов / Н. В. Заблоцкая, М. И.

- Митерева, М. В. Заблочкая, Ю. А. Митронин // Эндодонтия Today. – 2020. – Т. 17. – №. 4. – С. 40-42.
84. Захаров, В. В. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина, В. А. Парфенов // Медицинский совет. – 2017. – С. 6-12.
85. Захаров, В. В. Хроническая ишемия мозга: взгляд из XXI века / В. В. Захаров, К. Б. Слепцова, О. О. Мартынова // РМЖ. – 2021. – Т. 29. – №. 5. – С. 45-49.
86. Зверев, В. В. Медицинская микробиология: учебник / В. В. Зверев, М. Н. Бойченко, В. Н. Царев [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 656
87. Золотарев, П. Н. Оценка состояния стоматологического здоровья взрослого населения в районах с низким уровнем стоматологической помощи / П. Н. Золотарев, А. В. Сеницына, Н. В. Курнакина // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Т. 29. – №. 1. – С. 86-89.
88. Иорданишвили, А. К. Патогенетические аспекты развития очаговообусловленных заболеваний / А. К. Иорданишвили, Т. Г. Робустова, Е. Х. Баринов // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2021. – №. 3. – С. 73-77.
89. Иорданишвили, А. К. Характеристика твердых тканей зубов при хронической болезни почек: морфология, химический состав, возможности реминерализующей терапии / А. К. Иорданишвили, О. А. Бельских, О. Л. Пихур // Стоматология. – 2019. – Т. 98. – №. 3. – С. 25-30.
90. Ишанова, М. К. Проблема кариеса зубов у детей младшего возраста / М. К. Ишанова, Г. К. Есбосинова // Вестник науки и образования. – 2021. – №13-2 (116). – С. 4-8.
91. Кабак, Д. С. Общее представление о качестве жизни, качество жизни в стоматологии. Обзор литературы // Клиническая стоматология. – 2018. – №. 1. – С. 76-79.

- 92.Кадыков, А. С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия / А. С. Кадыков, Л. С. Манвелов, Н. В. Шахпаронова. – 4-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2018. – 288 с.
- 93.Казарина, Л. Н. Комплексный подход к профилактике и лечению красного плоского лишая слизистой оболочки рта / Л. Н. Казарина, О. О. Гущина, У. Г. Гулян, Л. М. Егизарян, Н. А. Хилова // VolgaMedScience. – 2022. – С. 552-554.
- 94.Казарина, Л. Н. Комплексный подход к профилактике и лечению лейкоплакии слизистой оболочки рта / Л. Н. Казарина, А. Е. Белозеров, А. Е. Пурсанова // Dental Forum. – Общество с ограниченной ответственностью "Форум стоматологии". – 2020. – №. 1. – С. 52-54.
- 95.Какорина, Е. П. Особенности структуры смертности в Российской Федерации / Е. П. Какорина, С. Ю. Никитина // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27. – №. 5. – С. 822-826.
- 96.Камчатнов, П. Р. Хронические цереброваскулярные заболевания / П. Р. Камчатнов, А. В. Чугунов // Доктор. Ру. – 2017. – №. 1 (130). – С. 11-15.
- 97.Каримов, С. М. Взаимное отягощение патологического состояния сочетанных стоматологических и соматических заболеваний / С. М. Каримов, С. М. Азимзода, А. А. Исмоилов, М. Ш. Султанов, Х. И. Ирсалиев // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2019. – №. 4. – С. 106-111.
- 98.Карпук, Н. А. Матриксные металлопротеиназы 8 и 9 - биомаркеры аллергопатологии слизистой оболочки полости рта / Н. А. Карпук, И. Ю. Карпук // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2018. – Т. 2. – № 4. – С. 414-423.

99. Картон, Е. А. Адаптированная профилактика заболеваний полости рта у пациентов, страдающих сахарным диабетом / Е. А. Картон, М. С. Бардова, Э. Г. Зарецкая // *Medicus*. – 2020. – №. 4. – С. 46-51.
100. Картон, Е. А. Оценка эффективности применения ополаскивателя полости рта, содержащего пробиотик и борнеол, у ортодонтических пациентов с бронхиальной астмой по показателям смешанной слюны / Е. А. Картон, Н. З. Чантурия, И. Г. Островская, М. А. Постников // *Институт стоматологии*. – 2022. – Т. 4. – № 97. – С. 74-75.
101. Катунина, Е. А. Экстрапирамидные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е. А. Катунина, Н. Н. Сотникова, Д. А. Катунин // *Эффективная фармакотерапия*. – 2016. – №. 25. – С. 28-36.
102. Кекош, Е. А. Изучение параметров гемодинамики у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне аутоиммунного тиреоидита методом доплерографии / Е. А. Кекош, И. Г. Романенко // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. – 2018. – №. 5 (35). – С. 75-81.
103. Козинцев, А. Н. Биомаркеры слюны в диагностике ранних стадий болезни Альцгеймера / А. Н. Козинцев, О. П. Ковтун, Л. И. Волкова // *Нейрохимия*. – 2020. – Т. 37. – № 4. – С. 368-378.
104. Козлова, М. В. Сравнение качества чистки зубов электрической и мануальной зубными щетками среди ординаторов-стоматологов / М. В. Козлова, Е. А. Горбатова, Е. П. Якушечкина // *Пародонтология*. – 2019. – Т. 24, № 1-24(90). – С. 81-87.
105. Колесов, С. А. Особенности протеома и пептидома слюны человека / С. А. Колесов, Э. Н. Федулова, А. Е. Лаврова // *Физиология человека*. – 2016. – Т. 42. – №. 4. – С. 130-136.
106. Коннов, В. В. Стоматологический статус у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения / В. В. Коннов, И.

- И. Шоломов, Я. Ю. Анисимова, С. Н. Сальникова, М. И. Кленкова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1059.
107. Конопля, А. И. Хроническая ишемия головного мозга: состояние структурно-функциональных свойства эритроцитов / А. И. Конопля, А. А. Шульгинова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60. – №. 1. – С. 17-22.
108. Конушкина, С. И. Сравнительная характеристика эффективности мануальной и электрической зубных щеток для гигиены полости рта // Лучшая студенческая статья 2022. – 2022. – С. 197-202.
109. Коровка, С. Я. Оценка когнитивных нарушений у больных с хронической ишемией головного мозга / С. Я. Коровка, А. М. Кардаш, В. П. Кардаш // Университетская клиника. – 2020. – №. 3 (36). – С. 18-23.
110. Кочурова, Е. В. Оценка экспрессии биомаркеров ротовой жидкости в диагностике предопухолевых заболеваний слизистой оболочки полости рта / Е. В. Кочурова, В. Н. Николенко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163. – № 1. – С. 103-107.
111. Крихели, Н. И. Эффективность применения зубной пасты parodontax в комплексном лечении хронического гингивита / Н. И. Крихели, Е. В. Пустовойт, Е. Г. Журавлева // Стоматология. – 2021. – Т. 100. – №. 2. – С. 50-54.
112. Кузнецова, Н. С. Показатели гемодинамики тканей пародонта у лиц молодого возраста в состоянии психоэмоционального напряжения / Н. С. Кузнецова, М. Ф. Кабирова, Л. П. Герасимова, Р. Р. Хайбуллина, Э. Н. Когин, З. К. Мифтахова // Проблемы стоматологии. – 2018. – Т. 14. – №. 1. – С. 37-42.
113. Кузьмина, Э. М. Профилактическая стоматология: Учебник / Э. М. Кузьмина, О. О. Янушевич, И. Н. Кузьмина [и др.]. – Москва: Общество

- с ограниченной ответственностью «Практическая медицина», 2016. – 544 с.
114. Кузьмина, Э. М. Эффективность применения зубной пасты на основе оригинального антиоксиданта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта / Э. М. Кузьмина, В. Н. Царёв, М. С. Подпорин, В. Н. Беня, А. В. Лапатина, К. К. Борчалинская // Dental Forum. – Общество с ограниченной ответственностью "Форум стоматологии". – 2019. – №. 3. – С. 2-10.
 115. Кукес, В. Г. Влияние антиоксидантов на напряжение кислорода в крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В. Г. Кукес, А. Б. Прокофьев, О. А. Чеча, О. А. Горошко, И. А. Мазеркина, Е. Ю. Демченкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №. 6-1. – С. 56-58.
 116. Куликова, Е. М. Влияние психоэмоционального состояния на развитие кариеса / Е. М. Куликова, Д. А. Доброхотов, Н. В. Нестерова // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2019. – С. 239-245.
 117. Левин, О. С. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / О. С. Левин, А. Ш. Чимагомедова // Психиатрия. – 2018. – №78. – С. 158 –166.
 118. Леонтьев, В. К. Влияние состава и свойств ротовой жидкости на энергетическое взаимодействие в системе эмаль-слюна / В. К. Леонтьев, А. Н. Питаева, Г. И. Скрипкина, Г. В. Адкина // Материалы XXIV Международного юбилейного симпозиума "Инновационные технологии в стоматологии", посвященного 60-летию стоматологического факультета Омского государственного медицинского университета. – 2017. – С. 240-243.
 119. Леонтьев, В. К. О значении минерализующей функции слюны / В. К. Леонтьев // Институт стоматологии. – 2022. – № 2(95). – С. 84.

120. Леонтьев, В. К. Об этиологии кариеса зубов // Институт стоматологии. – 2019. – №. 1. – С. 34-35.
121. Леонтьев, В. К. Профилактика стоматологических заболеваний. / В. К. Леонтьев, Г. Н. Пахомов. – КМК-Инвест, 2006. – 415 с.
122. Леонтьева, Е. Ю. Изучение общесоматической коморбидности по данным обращаемости за стоматологической помощью / Е. Ю. Леонтьева, Т. Ю. Быковская // European research. – 2018. – С. 145-147.
123. Литвинчук, Я. О. Современные методы диагностики предраковых заболеваний сопр / Я. О. Литвинчук, Л. А. Казеко // Современная стоматология. – 2020. – №. 4 (81). – С. 3-5.
124. Лобейко, В. В. Возрастная характеристика иммунологических показателей слюны у взрослых людей / В. В. Лобейко, А. К. Иорданишвили, М. Е. Малышев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – №1. – С. 74-79.
125. Любомирский, Г. Б. Оценка эффективности применения зубной пасты с нитратом калия и хлоридом стронция при гиперестезии зубов после профессионального отбеливания диодным лазером / Г. Б. Любомирский, Р. С. Матвеев // Медицинский алфавит. – 2021. – Т. 1. – №. 38. – С. 30-34.
126. Макеева, И. М. Особенности стоматологического статуса у членов организованных коллективов и профессиональных сообществ / И. М. Макеева, О. Е. Авдеенко // Стоматология. – 2016. – Т. 95. – №. 1. – С. 63-66.
127. Максимов, М. Л. Фармакотерапия, проверенная временем: от механизмов к клинической эффективности / М. Л. Максимов, А. И. Малыхина, А. А. Шикалева // РМЖ. – 2020. – Т. 28. – №. 9. – С. 71-76.
128. Максимова, М. Ю. Комбинированное действие янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида, рибофлавина при лечении хронической ишемии головного мозга // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №. 21. – С. 20-26.

129. Максимова, М. Ю. Малые инфаркты головного мозга / М. Ю. Максимова, Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов. – М: МЕДпресс-информ, 2023.- 300 с.
130. Максимовский, Ю. М. Терапевтическая стоматология. Кариесология и заболевания твердых тканей зубов. Эндодонтия: руководство к практическим занятиям: учебное пособие / Ю.М. Максимовский, А.В. Митронин; под общ. ред. Ю.М. Максимовского.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 480с.
131. Мартусевич, А. К. Комплексная оценка кристаллогенных свойств слюны человека / А. К. Мартусевич, О. И. Шубина, С. Ю. Краснова // Медицинский альманах. – 2018. – №. 2 (53). – С. 54-56.
132. Машкин, Д. В. Характеристика слюны как биологической жидкости. Основы саливадиагностики - роль слюны в диагностике болезней / Д. В. Машкин, М. И. Муравьев, У. М. Колесова // Гистология. Клиническая и экспериментальная морфология: Сборник трудов третьей научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Киров, 15–18 декабря 2017 года / Под редакцией М.П. Разина. – Киров: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кировский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2018. – С. 36-42.
133. Милякова, Е. С. Изменение физико-химического состава слюны человека в зависимости от его психоэмоционального состояния / Е.С. Милякова, М. С. Клименко, И. В. Клименко // Биохимическая физика. – 2018. – С. 88-91.
134. Мистюкевич, Д. П. Деменция сосудистого генеза: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – №. 2 (32). – С. 27-34.

135. Митронин А. В. Биомаркеры смешанной слюны как индикаторы состояния организма / А. В. Митронин, О. А. Антонова // Российская стоматология Учредители: ООО "Издательство "Медиа Сфера", Московский государственный медико-стоматологический университет им. АИ Евдокимова. – 2022. – Т. 15. – №. 1. – С. 61-62.
136. Митронин А. В. Дентальный статус пациентов на фоне цереброваскулярной патологии / А. В. Митронин, О. А. Антонова // Сборник материалов V Международного научно-практического форума «Медицина будущего: от разработки до внедрения, Оренбург: Изд-во ОрГМУ. – 2022. – С. –209.
137. Митронин А. В. Влияние хронической ишемии головного мозга на стоматологический статус пациентов / А. В. Митронин, М. Ю. Максимова, О. А. Антонова, Д. А. Останина // Актуальные вопросы стоматологии. – 2022. – С. 259-263.
138. Митронин А. В. Биомаркеры слюны и протеомика: диагностические и клинические возможности будущего / А. В. Митронин, О. А. Хворостенко (О. А. Антонова), Д. А. Останина, Ю. А. Митронин // Эндодонтия Today. – 2021. – Т. 19. – №. 3. – С. 171-174.
139. Митронин А.В. Стоматологический статус пациентов с цереброваскулярными заболеваниями / А. В. Митронин, О. А. Антонова, Д. Р. Тагиева // Сборник тезисов IV Международного конгресса стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ташкент. – 2021г. – С. 34-36.
140. Митронин А.В. Современный подход к скринингу дисциркуляторной энцефалопатии в амбулаторной стоматологической практике / А. В. Митронин, М. Ю. Максимова, О. А. Антонова // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2022. – № 80. – С. 26-29.
141. Митронин А.В. Спектральный анализ ротовой жидкости пациентов с хроническими формами нарушения мозгового

- кровообращения / А. В. Митронин, О. А. Антонова, В. И. Привалов, М. Б. Гокжаев, А. А. Прокопов, Д. А. Останина // Российская стоматология. – 2023. – Т. 16. – № 1. – С. 3-6.
142. Митронин, А. В. Анализ белкового спектра пульпы зуба при различной патологии / А. В. Митронин, Т. П. Вавилова, И. Г. Островская, Д. А. Останина // Биохимия в медицинской практике. – 2019. – С. 41-44.
143. Митронин, А. В. Анализ белкового спектра пульпы зуба при различной патологии / А. В. Митронин, Т. П. Вавилова, И. Г. Островская, Д. А. Останина // Биохимия в медицинской практике. – 2019. – С. 41-44.
144. Митронин, А. В. Взаимосвязь стоматологического статуса пациентов с тяжестью течения респираторной коронавирусной инфекции COVID-19 / А. В. Митронин, Н. А. Апресян, Д. А. Останина, Е. Д. Юрцева // Эндодонтия Today. – 2021. – Т. 19. – №. 1. – С. 18-22.
145. Митронин, А. В. Исследование факторов, влияющих на развитие некариозных поражений зубов у больных с хронической почечной недостаточностью / А. В. Митронин, Г. И. Алекберова, Т. П. Вавилова, А. А. Прокопов, М. А. Пушкина // Эндодонтия today. – 2016. – Т. 14. – №. 4. – С. 3-6.
146. Муратова, С. К. Анализ особенностей стоматологического статуса и показателей гемостаза у больных с хронической ишемией мозга / С. К. Муратова, А. М. Хайдаров, А. А. Хожиметов // Проблемы биологии и медицины. – 2020. – С. 88-93.
147. Муртазаев, С. С. Профилактика стоматологических заболеваний при ортодонтическом лечении / С. С. Муртазаев, Л. А. Абдуазимова, М. М. Мухторова, К. Р. Мазифарова // Вестник науки и образования. – 2022. – №. 10-1 (130). – С. 85-89.

148. Мусхаджиева, А. Ш. Хроническая ишемия головного мозга / А. Ш. Мусхаджиева, М. А. Евзельман // Молодой ученый. – 2018. – №. 27. – С. 54-58.
149. Нагаева, М. О. Роль морфо-конституциональных факторов и системной патологии в развитии стоматологических заболеваний / М. О. Нагаева, В. В. Мирошниченко // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18. – №. 1. – С. 160-165.
150. Назаров, А. А. Эффективность ирригатора и средств индивидуальной самостоятельной гигиены полости рта в удалении зубного налета / А. А. Назаров, А. З. Гейдарли // Молодежь, наука, медицина. – 2022. – С. 189-189.
151. Недзведь, М. К. Изменения коры больших полушарий головного мозга при атеросклеротической деменции, сочетающейся с тяжелым течением ибс / М. К. Недзведь, С. А. Гузов, Д. П. Мистюкевич // хх давиденковские чтения. – 2018. – С. 284-285.
152. Нечипуренко, Н. И. Роль макро- и микроэлементов в патогенезе ишемии головного мозга / Н. И. Нечипуренко, И. Д. Пашковская, Т. А. Прокопенко // Медицинские новости. – 2019. – №. 1 (292). – С. 32-37.
153. Никитин, Ю. П. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Ю. П. Никитин, Г. И. Симонова, М. А. Хорева [и др.] // Атеросклероз. – 2022. – Т. 7. – №. 1. – С. 60-69.
154. Новоземцева, Т. Н. Особенности стоматологического статуса у членов отряда космонавтов // Российский стоматологический журнал. – 2018. – Т. 22. – №. 5. – С. 233-236.
155. Ожегина, А. Л. Влияние антигипертензивных препаратов на образование ксеростомического синдрома полости рта // Молодежь в науке: Новые аргументы. – 2019. – С. 159-161.
156. Ожегина, А. Л. Влияние лекарственных препаратов системного действия на образование ксеростомического синдрома полости рта // Молодая наука-практическому здравоохранению. – 2019. – С. 147-148.

157. Олейник, Е. А. Современные аспекты консервативного подхода к лечению воспалительных заболеваний пародонта у пациентов молодого, среднего и пожилого возраста / Е. А. Олейник, И. А. Беленова, О. И. Олейник, А. В. Сударева, З. С. Маркосян // Актуальные проблемы медицины. – 2022. – Т. 45. – №. 2. – С. 178-197.
158. Орехов, С. Н. Причины нарушения секреции слюнных желез и способы лечения / С. Н. Орехов, С. В. Матвеев, А. Э. Карамян, Э. З. Ибрагимова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2017. – №. 4. – С. 58-64.
159. Орехова, Л. Ю. Резолюция Экспертного совета «Современный взгляд на лечебно-профилактическое действие индивидуальных средств для ухода за полостью рта, содержащих фториды» / Л. Ю. Орехова, Э. М. Кузьмина, И. Н. Кузьмина [и др.] // Стоматология. – 2019. – Т. 98. – №. 4. – С. 29-33.
160. Орлова, Е. С. Анализ сопутствующей хронической патологии у пациентов на стоматологическом приеме / Е. С. Орлова // Академический журнал Западной Сибири. – 2020. – Т. 16, № 4(87). – С. 17-18.
161. Оруджова, Г. С. Влияние заболеваний почек на состояние слизистой оболочки полости рта / Г. С. Оруджова, Л. С. Новикова, А. В. Бищак // Медицина завтрашнего дня. – 2018. – С. 131-132.
162. Останина, Д. А. Обзор молекулярных маркеров воспаления пульпы зуба / Д. А. Останина, А. В. Митронин, И. Г. Островская, Ю. А. Митронин // Эндодонтия Today. – 2020. – Т. 18. – №. 2. – С. 34-40.
163. Островская, И. Г. Сравнительная оценка состояния тканей ротовой полости при гипо-и гиперсекреции слюны / И. Г. Островская, Т. П. Вавилова, Н. Е. Духовская [и др.] // Вестник КГМА имени И.К. Ахунбаева. – 2020. – Т. 2. – №. 2. – С. 103-109.
164. Островский, О. В. Биологическая химия, биохимия полости рта: учебно-методическое пособие для студентов мед. вузов, обучающихся

- по специальности «Стоматология» / О. В. Островский, В.Н. Перфилова, Т.А. Попова, А.К. Брель.- Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2017. — 111 с.
165. Остроумова, Т. М. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины / Т. М. Остроумова, В. А. Парфенов, О. Д. Остроумова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9. – №. 4. – С. 70-76.
 166. Парахонский, А. П. Принципы, возможности и перспективы саливадиагностики // Высшая школа: научные исследования: Материалы Межвузовского научного конгресса, Москва. – 2019. – С. 124-133.
 167. Петерсен, П. Э. Распространенность стоматологических заболеваний. Факторы риска и здоровье полости рта. Основные проблемы общественного здравоохранения / П. Э. Петерсен, Э. М. Кузьмина // Dental forum. – Общество с ограниченной ответственностью" Форум стоматологии", 2017. – №. 1. – С. 2-11.
 168. Петрова, Т. Г. Приверженность стоматологическому лечению пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / Т. Г. Петрова, Н. Б. Бородина, В. Г. Атрушкевич, Л. Д. Пересвет // Пародонтология. – 2022. – Т. 26. – №. 4. – С. 344-348.
 169. Пешкова, Э. К. Влияние пародонтологической инфекции на здоровье человека (обзор литературы) / Э. К. Пешкова, А. В. Цимбалистов //Актуальные проблемы медицины. – 2019. – Т. 42. – №. 4. – С. 497-506.
 170. Пинелис, И. С. Роль слюны в патогенезе патологических процессов в полости рта / И. С. Пинелис, Ю. И. Пинелис // Национальная школа челюстно-лицевой хирургии и имплантологии в Иркутске. – 2021. – С. 105-111.
 171. Пирадов, М. А. Академия инсульта. Цереброваскулярная патология: профилактика, терапия, нейропротекция / М. А. Пирадова

- М. А., М. М. Танащян, М. Ю. Максимова. М. А. Домашенко, О. В. Лагода, К. В. Антонова, А. А. Раскуражев.- Медиа Менте. – 2017. –147с.
172. Пирадов, М. А. Инсульт: пошаговая инструкция. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. М. А. Пирадов, М. Ю. Максимова, М. М. Танащян: ГЭОТАР-Медиа, – 2020. – 288с.
173. Пирадов, М. А. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: руководство для врачей. 3-е изд. доп. и перераб. / под ред. М. А. Пирадова, М. Ю. Максимовой, М. М. Танащян: Москва: МЕДпресс-информ. – 2018. – 360 с.
174. Пожарицкая, М. М. Возрастные изменения секреции слюны у здоровых лиц / М. М. Пожарицкая, Т. Г. Симакова, Д. В. Абальмасов, [и др.] // Итоги и перспективы отечественной сиалологии: Материалы юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной. – 2016. – С. 211-214.
175. Прокопьева, С. Р. Возможности ранней диагностики заболеваний путём анализа метаболитов слюны / С. Р. Прокопьева, Е. Н. Шамитова, Н. В. Николаева // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – №. 2. – С. 6-6.
176. Радайкина, О. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы / О. Г. Радайкина, А. П. Власов, Н. А. Мышкина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – №. 4. – С. 8-17.
177. Разумова, С. Н. Современные методы профилактики стоматологических заболеваний / С. Н. Разумова, А. С. Браго, Л. М. Хасханова, С. Н. Тихонова, О. Б. Саид // Медицинский алфавит. – 2018. – Т.3 – №. 24. – 69-70.
178. Ризаев, Ж. А. Влияние общесоматической патологии на стоматологическое здоровье. / Ж. А. Ризаев, Г. А. Гафуров // Пародонтология. – 2017. –№22(1). – С. 11-14.

179. Ромачева, И. Ф. Заболевания и повреждения слюнных желез / И. Ф. Ромачева, Л. А. Юдин, В. В. Афанасьев, А. Н. Морозов. – Москва: Медицина, 1987. – 238с.
180. Ронь, Г. И. Ксеростомия / под ред. Г. И. Ронь. – ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России. – Екатеринбург : Премиум Пресс, 2008. – 136 с.
181. Руженцова, Т. А. Рациональные подходы к терапии нарушений функции желудочно-кишечного тракта у детей / Т. А. Руженцова, Д. А. Хавкина, А. А. Плоскирева, Н. А. Мешкова // Медицинский совет. – 2020. – №. 1. – С. 103-109.
182. Савинов, С. С. Проблемы и оптимизация отбора образцов, их хранения и пробоподготовки при определении микроэлементного состава слюны человека / С. С. Савинов, А. А. Анисимов, А. И. Дробышев // Журнал аналитической химии. – 2016. – Т. 71, № 10. – С. 1063-1068.
183. Салеев, Р. А. Стоматологическое здоровье и качество жизни: исторические вехи и перспективы развития (обзор литературы) / Р. А. Салеев, Н. С. Федорова, Л. Р. Салеева // Клиническая стоматология. – 2020. – №. 4. – С. 92-98.
184. Сидельникова, А. Н. Кислотно-щелочной баланс в полости рта и его влияние на здоровье зубов // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2021. – С. 26-28.
185. Смирнова, Т. А. Водная фракция смешанной слюны в поддержании гомеостаза полости рта / Т. А. Смирнова, Л. А. Кручинина, В. П. Дегтярёв // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – №. 2. – С. 98-103.
186. Соловьева, Э. Ю. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга / Э. Ю. Соловьева, К. И. Фаррахова, А. Н. Карнеев,

- Д. Т. Чипова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №. 1. – С. 104-112.
187. Соловьева, Э. Ю. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению / Э. Ю. Соловьева, И. П. Амелина // Медицинский совет. – 2020. – №. 2. – С. 15-23.
188. Степанова, Т. В. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т. В. Степанова, А. Н. Иванов, Н. Е. Терешкина, Э. Б. Попыхова, Д. Д. Лагутина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64. – №. 1. – С. 34-41
189. Суслина, З. А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З.А.Суслина, Т.С.Гулевская, М.Ю. Максимова, В.А.Моргунов. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с.
190. Тарловская, Е. И. Коморбидность и полиморбидность-современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – №. 9S. – С. 29-38.
191. Тишков, Д. С. Исследование состава слюны у больных сахарным диабетом // Региональный вестник. – 2020. – №. 2. – С. 7-8.
192. Трусова, Н. А. Дисциркуляторная энцефалопатия-letzte wiese отечественной ангионеврологии / Н. А. Трусова, Н. О. Левина, О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2016. – №. 2. – С. 11-17.
193. Тулаев, М. Д. Проблемы Оптимизации Диагностики Нарушений Мозгового Кровообращения И Когнитивной Дисфункции // Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – С. 100-105.
194. Фатеева, В. В. Патогенез эндотелиальной дисфункции при церебральном атеросклерозе и способы ее коррекции // Журнал

- неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №. 12. – С. 67-70.
195. Федин, А. И. Роль миелопероксидазы в прогрессировании когнитивных нарушений у больных с сосудистой деменцией / А. И. Федин, Э. Ю. Соловьева, О. А. Баранова [и др.] //Международный конгресс, посвященный Всемирному Дню инсульта. – 2017. – С. 691-692.
 196. Филатов, В. Н. Особенности смертности населения Российской Федерации от цереброваскулярных болезней / В. Н. Филатов, Н. Д. Метелица, Г. М. Пивоварова // Проблемы городского здравоохранения. – 2019. – С. 30-33.
 197. Флейшер, Г.М. Профилактика стоматологических заболеваний // Издательские решения. – 2019. – С. 320с.
 198. Химич, И. В. Опыт применения местных анестетиков у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в амбулаторной практике хирурга-стоматолога / И. В. Химич, В. В. Подольский, О. Ю. Афанасьева, И. А. Максютин // Актуальные вопросы стоматологии: материалы межрегиональной заочной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию профессора В.Ю. Миликевича, Волгоград, 29 апреля 2017 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2017. – С. 390-393.
 199. Цакоев, А. Г. Обзор и характеристика на современные зубные щетки //Актуальные вопросы науки и практики. – 2022. – С. 79-82.
 200. Царев, В. Н. Значение вирусно-бактериального консорциума в возникновении и развитии хронического пародонтита / В. Н. Царев, Е. А. Ягодина, Т. В. Царева, Е. Н. Николаева // Пародонтология. – 2020. – Т. 25. – №. 2. – С. 84-89.
 201. Царев, В. Н. Микроэкология пародонта: Взаимосвязь локальных и системных эффектов / И. П. Балмасова, В. Н. Царев, О. О. Янушевич [и

- др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Практическая медицина». – 2021. – 264 с.
202. Царев, В. Н. Сравнительная оценка эффективности удаления микробной биопленки с поверхности зубов электрическими зубными щетками с различным типом вращения щетинок / В. Н. Царев, Н. П. Омеляненко, В. Г. Атрушкевич, Л. А. Елизова // Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – № 3. – С. 19-23.
203. Цепов, Л. М. Множественные хронические системные заболевания и патология пародонта / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, М. М. Нестерова, Е. Л. Цепова, А. Л. Цепов // Пародонтология. 2019;24(2):127-131.
204. Чуканова, Е. И. Гипоксия и оксидантный стресс при недостаточности мозгового кровообращения и эффективные пути их коррекции / Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова, Д. М. Родионова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2022. – Т. 122. – №. 8. – С. 35-40.
205. Шоломов, И. И. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и ее роль в возникновении хронической ишемии головного мозга / И. И. Шоломов, В. В. Коннов, Я. Ю. Степанова // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 3. – №. 9. – С. 20-23.
206. Шукюрова, А. З. Индивидуальная гигиена полости рта как ведущий компонент профилактики кариеса зубов / А. З. Шукюрова, Я. А. Петрова, Т. Р. Бобомурадов // Школа науки. – 2019. – №. 6. – С. 14-15.
207. Шульгинова, А. А. Иммунные нарушения при хронической ишемии мозга / А. А. Шульгинова, В. Б. Ласков, Н. А. Быстрова, А. В. Караулов // Иммунология. – 2017. – Т. 38. – №. 2. – С. 108-112.
208. Юсупалиходжаева, С. Изучение биомаркеров протеолиза–антипротеолиза в развитии кандидозного стоматита полости рта / С.

- Юсупалиходжаева, О. Бекжанова // Журнал проблемы биологии и медицины. – 2018. – №. 3 (102). – С. 114-117.
209. Ямалетдинова, Г. Ф. Исследование показателей смешанной слюны у пациентов с артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета второго типа / Г. Ф. Ямалетдинова, Н. Е.Духовская, И. Г. Островская // Биохимия в медицинской практике. – 2019. – С. 85-88.
210. Янушевич, О. О. Молекулярная стоматология: учебное пособие/ О. О. Янушевич, Т. П. Вавилова, И. Г. Островская, Н. И. Деркачева. –М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 160с.
211. Янушевич, О. О. Особенности стоматологического приема пациентов, страдающих психотическими расстройствами / О. О. Янушевич, Н. Е. Духовская, С. В. Абрамов [и др.] // Dental Forum. – Общество с ограниченной ответственностью" Форум стоматологии", 2019. – №. 2. – С. 27-31.
212. Янушевич, О. О. 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. – Общество с ограниченной ответственностью" Форум стоматологии".– 2019. – №. 1. – С. 2-5.
213. Янушевич, О. О. Применение безлекарственных антисептических средств в комплексном лечении хронического пародонтита / О. О. Янушевич, В. Г. Атрушкевич, Р. А. Айвазова, Е. Ю. Соколова //Dental Forum. – Общество с ограниченной ответственностью" Форум стоматологии".– 2017. – №. 1. – С. 63-67.
214. Янушевич, О. О. Пропедевтика стоматологических заболеваний: учебник / О.О. Янушевич, Э.А. Базилян, А.А. Чунихин; под ред. О.О. Янушевича, Э.А. Базиляна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 800с.
215. Янушевич, О. О. Стоматология России в цифрах и фактах. Учебное пособие. / О. О. Янушевич, С. Т. Сохов, Т. П. Сабгайда, Н. Б.

- Павлов, А. Е. Иванова, А. А. Модестов, А. П. Клименко— М.: АНМИ. 2010. — 208 с.
216. Янушевич, О. О. Тактика врача-стоматолога: практическое руководство / под ред. О.О. Янушевича. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 240с.
 217. Ahmed, B. A systematic review of reviews to identify key research opportunities within the field of Health implementation / B. Ahmed, T. Dannhauser, N. Philip // *Journal of telemedicine and telecare*.—2019. — Vol. 25, iss. 5. — P.276-285. DOI 10.1177/1357633x18768601
 218. Aoyama, N. Periodontitis deteriorates peripheral arterial disease in Japanese population via enhanced systemic inflammation / N. Aoyama, J. I. Suzuki, N. Kobayashi [et al.] // *Heart Vessels*. — 2017. — Vol. 32, iss. 11. — P. 1314-1319. DOI 10.1007/s00380-017-1003-6
 219. Awasthi, N. Role of salivary biomarkers in early detection of oral squamous cell carcinoma // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. — 2017. — Vol. 60, iss. 4. — P. 464. DOI 10.4103/ijpm.ijpm_140_16.
 220. Äyräväinen, L. Activity of rheumatoid arthritis correlates with oral inflammatory burden / L. Äyräväinen, A. M. Heikkinen, A. Kuuliala, K. Ahola [et al.] // *Rheumatology International*. — 2018. — Vol. 38, iss. 9. — P. 1661-1669. DOI 10.1007/s00296-018-4108-z.
 221. Azizkhanian, I. Plasma lipid profiling identifies biomarkers of cerebral microvascular disease / I. Azizkhanian, A. M. Heikkinen, A. Kuuliala [et al.] // *Frontiers in Neurology*. — 2019. — Vol. 10. — P. 950. DOI 10.3389/fneur.2019.00950.
 222. Barbe, A. G. Circadian rhythms and influencing factors of xerostomia among Parkinson's disease patients / A. G. Barbe, L. Ludwar, I. Scharfenberg [et al.] // *Oral Diseases*. — 2018. — Vol. 25, iss. 1. — P. 282-289. DOI 10.1111/odi.12942.
 223. Bendek, M. J. Periodontitis and Gestational Diabetes Mellitus: A Potential Inflammatory Vicious Cycle / M. J. Bendek, G. Canedo-Marroquín,

- O. Realini [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2021. — Vol. 22, iss. 21. — P. 11831. DOI 10.3390/ijms222111831
224. Benjamin, E. J. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association // Circulation. — 2017. — Vol. 135, iss. 10. DOI 10.1161/cir.0000000000000491.
225. Bermejo-Pareja, F. Salivary lactoferrin as biomarker for Alzheimer's disease: Brain-immunity interactions / F. Bermejo-Pareja, T. Del Ser, M. Valentí [et al.] // Alzheimers Dement. — 2020.—Vol. 16, iss. 8. — P. 1196-1204. DOI 10.1002/alz.12107.
226. Bescos, R. Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome / R. Bescos Garcia, A. Ashworth, C. Cutler, Z. Brookes [et al.] // Scientific reports. — 2020. — V. 10, iss. 1. — P. 5254. DOI 10.1038/s41598-020-61912-4
227. Bockus, L. Coronary endothelial dysfunction: from pathogenesis to clinical implications / L. Bockus, F. Kim // Open Heart. — 2022. — Vol. 9, iss. 2. — P. 002200. — 2022. — T. 9. — №. 2. DOI 10.1136/openhrt-2022-002200.
228. Brookes, Z. L. S. Effects of chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome / Z. L. S. Brookes, L. A. Belfield, A. Ashworth [et al.] // Journal of dentistry. — 2021. — T. 113. — C. 103768 DOI 10.1016/j.jdent.2021.103768
229. Brookes, Z. Mouthwash Effects on the Oral Microbiome: Are They Good, Bad, or Balanced? / Z. Brookes, L. Teoh, F. Cieplik, P. Kumar // International dental journal. — 2023. — V. 73, iss. 2. — P. S69-S73
230. Brown, J. E. Salivary Gland Diseases: Presentation and Investigation // Primary Dental Journal. — 2018. — Vol. 7, iss. 1. — P. 48-57. DOI 10.1308/205016818822610280.
231. Byrd, K. M. The “gum–gut” axis in inflammatory bowel diseases: A hypothesis-driven review of associations and advances / K. M. Byrd, A. S. Gulati // Frontiers in immunology. — 2021. — Vol. 12. — P. 620124. DOI 10.3389/fimmu.2021.620124.

232. Calderón-Montaño, J. M. A 30-s exposure to ethanol 20% is cytotoxic to human keratinocytes: possible mechanistic link between alcohol-containing mouthwashes and oral cancer / J. M. Calderón-Montaño, J. J. Jiménez-Alonso, E. Guillén-Mancina et al. // *Clinical Oral Investigations*. – 2018. – V. 22. – P. 2943-2946.
233. Campo, F. Alpha-synuclein in salivary gland as biomarker for Parkinson's disease / F. Campo, R. Carletti, M. Fusconi [et al.] // *Reviews in the Neurosciences*. – 2019. – Vol. 30, iss. 5. – P. 455-462. DOI 10.1515/revneuro-2018-0064.
234. Candelario-Jalil, E. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities / E. Candelario-Jalil, R. M. Dijkhuizen, T. Magnus // *Stroke*. – 2022.–Vol.53,iss.5.–P.1473-1486.DOI 10.1161/STROKEAHA.122.036946.
235. Carrizales-Sepúlveda, E. F. Periodontal disease, systemic inflammation and the risk of cardiovascular disease / E. F. Carrizales-Sepúlveda, A. Ordaz-Farias, R. Vera-Pineda [et al.] // *Heart, Lung and Circulation*. – 2018. – Vol. 27, iss. 11. – P. 1327-1334. DOI 10.1016/j.hlc.2018.05.102.
236. Carvalho, M. F. M. S. Cytokines Levels and Salivary Microbiome Play A Potential Role in Oral Lichen Planus Diagnosis / M. F. M. S. Carvalho, D. Cavalieri, S. Do Nascimento [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, iss. 1. – P.18137.
237. Cassol-Spanemberg, J. Oral lichen planus and its relationship with systemic diseases. A review of evidence / J. Cassol-Spanemberg, M. E. Rodríguez-de Rivera-Campillo, E. M. Otero-Rey [et al.] // *Journal of clinical and experimental dentistry*. – 2018. – Vol. 10, iss. 9. – P. 938-944. DOI 10.4317/jced.55145.
238. Castagnola, M. Salivary biomarkers and proteomics: Future diagnostic and clinical utilities= Biomarkers e proteomica salivari: Prospettive future cliniche e diagnostiche // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. – 2017. – Vol. 37, iss. 2. – P. 94-101.

239. Caymaz, M. G. Association of oral hygiene and periodontal health with third molar pericoronitis: A cross-sectional study / M. G. Caymaz, O. Buhara // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-7. DOI 10.1155/2021/6664434.
240. Chen, X. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication / X. Chen, J. Wang, Y. Shan, W. Cai, S. Liu, M. Hu [et al.] // *Journal of neurology*. – 2019. – Vol.266, iss.10. –P. 2347-2362. DOI 10.1007/s00415-018-9077-3.
241. Chen, X. Metabolomics study of oral cancers / X. Chen, D. Yu // *Metabolomics*. – 2019. – Vol. 15, iss. 2. – P. 1-15. DOI 10.1007/s11306-019-1483-8.
242. Chiamulera, M. M. A. Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: A systematic review and meta-analysis / M. M. A. Chiamulera, C. B. Zancan, A. P. Remor [et al.] // *BMC cancer*. – 2021. – Vol. 21, iss.1. – P. 1-16. DOI 10.1186/s12885-021-07932-2.
243. Cho, D. H. Risk of peripheral arterial disease in patients with periodontitis: A nationwide, population-based, matched cohort study / D. H. Cho, I. Song, J. Choi [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 297. – P. 96-101. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.012.
244. Choi, H. Role of periodontal infection, inflammation and immunity in atherosclerosis / H. Choi, A. K. Dey, A. Priyamvara [et al.] // *Current problems in cardiology*. – 2021. – Vol. 46, iss. 3. – P. 100638. DOI 10.1016/j.cpcardiol.2020.100638.
245. Chu, H. W. Identification of Salivary Biomarkers for Oral Cancer Detection with Untargeted and Targeted Quantitative Proteomics Approaches / H. W. Chu, K. P. Chang, C. W. Hsu, I. Y. F. Chang [et al.] // *Molecular & Cellular Proteomics*. – 2019. – Vol.18, iss.9. P. – 1796-1806. DOI 10.1077/mcp.ra119.001530.
246. Cruz, A. J. S. Perspectives on Social and Environmental Determinants of Oral Health / M. H. N. G. de Abreu, A. J. S. Cruz, A. C. Borges-

- Oliveira, R. C. Martins, F. F. Mattos // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol.18, iss.24. – P. – 13429. DOI 10.3390/ijerph182413429.
247. Cvikl, B. Supragingival Biofilm: Toothpaste and Toothbrushes / B. Cvikl, A. Lussi // Oral Biofilms – 2021. – Vol.29. – P.65-73.
248. Dadas, A. Biomarkers in traumatic brain injury (TBI): a review / A. Dadas, J. Washington, R. Diaz-Arrastia [et al.] // Neuropsychiatric disease and treatment. – 2018. –Vol. 14– P. 2989-3000. DOI 10.2147/ndt.s125620.
249. Dargahi, N. Immune modulatory effects of probiotic *Streptococcus thermophilus* on human monocytes / N. Dargahi, J. C. Johnson, V. Apostolopoulos // Biologics. – 2021. – Vol. 1, iss. 3. – P. 396-415. DOI 10.3390/biologics1030023.
250. Dawes, C. Role of saliva and salivary diagnostics in the advancement of oral health / C. Dawes, D. T. W. Wong // Journal of dental research. – 2019. – Vol. 98, iss. 2. – P. 133-141. DOI 10.1177/0022034518816961.
251. De Felice, F. G. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease / F. G. De Felice, S. T. Ferreira // Diabetes. – 2014. –Vol.63. –P. 2262–2272
252. Dichgans, M. Vascular cognitive impairment / M. Dichgans, D. Leys // Circulation research. – 2017. – Vol. 120, iss. 3. – P. 573-591.
253. Dreyer, N. S. Xerostomia / N. S. Dreyer, C. D. Lynggaard, K. K. Jakobsen [et al.] // Ugeskr Laeger. – 2021. – Vol.183, iss. 27. – P. V11200814.
254. D'Souza, W. OMICS, Oral Cancer Molecular Landscapes, and Clinical Practice / W. D'Souza, D. Saranath // OMICS. –2017. – Vol.21, iss.12. – P.689-703.
255. Fang, Y. C. Endothelial Dysfunction in Neurodegenerative Diseases / Y. C. Fang, Y. C. Hsieh, C. J. Hu, Y. K. Tu // International journal of

- molecular sciences. – 2023. – Vol.24, iss.3. – P. 2909. DOI 10.3390/ijms24032909.
256. Farah, R. Salivary biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases / R. Farah, H. Haraty, Z. Salame, Y. Fares, D. M. Ojcius, N. S. Sadier // Biomedical journal.–2018.–Vol.41, iss. 2. – P.63-87.
 257. Fayyad, M. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein / M. Fayyad, S. Salim, N. Majbour, D. Erskine [et al.] // Journal of neurochemistry. –2019. – Vol.150, iss. 5. –P.626-636.
 258. Fields, J. A. Preeclampsia and cognitive impairment later in life / J. A. Fields, V. D. Garovic, M. M. Mielke [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2017. – Vol. 217, iss.1. – P. 74.
 259. Galindez, J. M. Salivary Heme Oxygenase-1: A Potential Biomarker for Central Neurodegeneration / J. M. Galindez, L. Juwara, M. Cressatti [et al.] // Journal of Central Nervous System Disease. – 2021. – Vol. 13, iss.11. –P. 117957352110291. DOI 10.1177/11795735211029114
 260. Gao, S. S. Oral health and care for elderly people with Alzheimer's disease / S. S. Gao, C. H. Chu, F. Y. F. Young // International journal of environmental research and public health. – 2020. – Vol. 17, iss.16. – P. 5713.
 261. Gerreth, P. Is an Oral Health Status a Predictor of Functional Improvement in Ischemic Stroke Patients Undergoing Comprehensive Rehabilitation Treatment / P. Gerreth, K. Gerreth, M. Maciejczyk, A. Zalewska, K. Hojan // Brain sciences. – 2021. –Vol.11, iss.3. –P. 338.
 262. Gofur, N. R. P. Oral hygiene and dental caries status on systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional study / N. R. P. Gofur, K. Handono, N. Nurdiana, H. Kalim, W. Barlianto // Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada. – 2020. – Vol. 20. – P. 1-9.
 263. González-Sánchez, M. Decreased salivary lactoferrin levels are specific to Alzheimer's disease / M. González-Sánchez, F. Bartolome, D. Antequera [et al.] // EBioMedicine. –2020. –Vol.57. –P.102834.

264. Hassona, Y. Salivary changes in oral mucosal diseases / Y. Hassona, C. Scully // *Periodontol 2000*. –2016. – Vol.70, iss.1. –P. 111-27.
265. Helmerhorst, E. J. The complexity of oral physiology and its impact on salivary diagnostics / E. J. Helmerhorst, C. Dawes, F. G. Oppenheim // *Oral diseases*. –2018. –Vol.24, iss.3. –P. 363-371.
266. Holmstrup, P. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician / P. Holmstrup, C. Damgaard, I. Olsen [et al.] // *Journal of oral microbiology*. – 2017. – Vol. 9, iss.1. – P. 1332710.
267. Holtfreter, B. Intradental cleaning aids are beneficial for oral health at 7-year follow-up: Results from the Study of Health in Pomerania (SHIP-TREND) / B. Holtfreter, E. Conrad, T. Kocher [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2023. – V. 51, iss. 3. – P. 252-264
268. Huang, Y. Y. Metabolic Properties, Functional Characteristics, and Practical Application of *Streptococcus thermophilus* / Y. Y. Huang, Y. H. Lu, X. T. Liu, W. T. Wu [et al.] // *Food Reviews International*. – 2023. – P. 1-22. DOI 10.1080/87559129.2923.2202406.
269. Jain, A. Chlorhexidine: An effective anticovid mouth rinse / A. Jain, V. Grover, C. Singh, A. Sharma [et al.] // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2021. – T. 25. – №. 1. – C. 86-88
270. Jain, A. Identification of potential salivary biomarker panels for oral squamous cell carcinoma / A. Jain, C. N. Kotimoole, S. Ghoshal, J. Bakshi [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol.11, iss.1. –P. 3365.
271. Jepsen, S. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases / S. Jepsen, J. Blanco, W. Buchalla, J. C. Carvalho [et al.] // *Journal of clinical periodontology*. – 2017. –Vol.18. –P. 85-S93.
272. Kapila, Y. L. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors

- connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions // Periodontology 2000. – 2021. – Vol. 87, iss. 1. – P. 11-16.
273. Katsaros, T. Effect of different concentrations of commercially available mouthwashes on wound healing following periodontal surgery: a randomized controlled clinical trial / T. Katsaros, E. Mayer, A. Palaiologou [et al.] // Clinical Oral Investigations. – 2020. – T. 24. – C. 3587-3595.
274. Katsipis, G. Salivary GFAP as a potential biomarker for diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease and its correlation with neuroinflammation and apoptosis / G. Katsipis, E. E. Tzekaki, M. Tsolaki [et al.] // Journal of Neuroimmunology. – 2021. – Vol. 361. – P. 577744. DOI 10.1016/j.jneuroim.2021.577744.
275. Kitamoto, S. The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven / S. Kitamoto, H. Nagao-Kitamoto, Y. Jiao [et al.] // Colitis. Cell. – 2020. – Vol.182, iss.2. –P. 447-462.
276. Konukoglu, D. Endothelial Dysfunction and Hypertension. / D. Konukoglu, H. Uzun // Hypertension: from basic research to clinical practice. – 2017. – Vol.956. – P. 511-540. DOI 10.1007/5584_2016_90.
277. Kvaratskhelia, S. Influence of periodontitis on somatic diseases and the role of orthodontics in combined treatment of periodontitis (review) / S. Kvaratskhelia, N. Manjavidze, M. Orjonikidze [et al.] // Georgian Medical News. – 2020. – Vol.301. –P. 77-81.
278. Lavelle, K. Bacteriophage-host interactions in Streptococcus thermophilus and their impact on co-evolutionary processes / K. Lavelle, B. McDonnell, G. Fitzgerald, D. van Sinderen, J. Mahony // FEMS Microbiology Reviews. – 2023. – Vol. 47, iss. 4. – P. 32.
279. Lee, M. A Method for Diagnosing Alzheimer's Disease Based on Salivary Amyloid- β Protein 42 Levels / M. Lee, J. P. Guo, K. Kennedy, E. G. McGeer, P. L. McGeer // Journal of Alzheimer's Disease. – 2017. – Vol.55, iss.3. – P. 1175-1182.

280. Lee, Y. H. Progress in Oral Microbiome Related to Oral and Systemic Diseases: An Update / Y. H. Lee, S. W. Chung, Q. S. Auh, S. J. Hong [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol.11, iss.7. –P. 1283.
281. Leira, Y. Chronic periodontitis is associated with lacunar infarct: a case-control study / Y. Leira, I. López-Dequidt, S. Arias [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2016. – Vol.23, iss.10. –P. 1572–1579.
282. Leira, Y. Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / Y. Leira, J. Seoane, M. Blanco, M. Rodriguez-Yanez [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. –2016. –Vol. 32, iss.1. –P. 43–53.
283. Leodori, G. Salivary caffeine in Parkinson's disease / G. Leodori, M. I. De Bartolo, D. Belvisi, A. Ciogli [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. –Vol. 11, iss.1. – P. 9823.
284. Liang, D. Salivary biological biomarkers for Alzheimer's disease / D. Liang, H. Lu // *Archives of Oral Biology*. – 2019. – Vol.105. – P. 5-12.
285. Liccardo, D. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease / D. Liccardo, A. Cannavo, G. Spagnuolo [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20. iss.6. – P. 1414.
286. Limeira, F. I. R. Dental caries and developmental defects of enamel in individuals with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis / F. I. R. Limeira, M. Yamauti, A. N. Moreira [et al.] // *Oral diseases*. – 2019. –Vol.25, iss.6. – P. 1446-1464.
287. Litvin, O. V. Cognitive disorders in persons of working age with dyscirculatory encephalopathy / O. V. Litvin, T. V. Chernii, O. Y. Kovalenko, L. V. Klymenko, N. O. Perederii // *Wiad Lek*. – 2020. – Vol.73, iss.3. – P. 449-453.
288. López-Pintor, R. M. Risk factors associated with xerostomia in haemodialysis patients / R. M. López-Pintor, L. López-Pintor, E. Casañas, L.

- de Arriba, G. Hernández // *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. – 2017. – Vol. 22, iss. 2. – P. 185.
289. Loyola Rodriguez, J. P. Frequency of dental caries in active and inactive systemic lupus erythematosus patients: salivary and bacterial factors / J. P. Loyola Rodriguez, L. J. Galvan Torres, R. E/ Martinez Martinez [et al.] // *Lupus*. – 2016. – Vol. 25, iss.12. – P. 1349-1356.
290. Maciejczyk, M. Salivary Xanthine Oxidase as a Potential Biomarker in Stroke Diagnostics / M. Maciejczyk, M. Nesterowicz, A. Zalewska [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol.13. – P. 897413.
291. Majbaudín, A. Association between dental caries indicators and serum glycated hemoglobin-levels among patients with type 2 diabetes mellitus / A. Majbaudín, C. Tanimura, H. Aoto, S. Otani [et al.] // *Journal of oral science*. – 2019. – Vol. 61, iss. 2. – P. 335-342
292. Makkar, H. I. Periodontal, metabolic, and cardiovascular disease: Exploring the role of inflammation and mental health / H. Makkar, M. A. Reynolds, A. Wadhawan [et al.] // *Pteridines*. – 2018. – Vol.29, iss. 1. – P. 124-163.
293. Marín Martínez, L. Trace Elements in Saliva as Markers of Type 2 Diabetes Mellitus / L. Marín Martínez, D. Molino Pagán, P. López Jornet // *Biological trace element research*. – 2018. – Vol.186, iss.2. – P. 354-360.
294. Markakiou, S. Harnessing the metabolic potential of *Streptococcus thermophilus* for new biotechnological applications / S. Markakiou, P. Gaspar, E. Johansen, A. A. Zeidan, A. R. Neves // *Current opinion in biotechnology*. – 2020. – Vol. 61. – P. 142-152.
295. Markus, H. S. Genetics of vascular cognitive impairment / H. S. Markus, R. Schmidt // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50, iss. 3. – P. 765-772.
296. Martínez-García, M. Periodontal inflammation and systemic diseases: an overview / M. Martínez-García, E. Hernández-Lemus // *Frontiers in physiology*. – 2021. – Vol.12. – P. 709438 DOI 10.3389/fphys.2021.709438.

297. Martinez-Martinez, R. E. The frequency and severity of dental caries, and counts of cariogenic bacteria in rheumatoid arthritis patients / R. E. Martinez-Martinez, R. A. Domínguez-Pérez, J. Sancho-Mata [et al.] // Dental and medical problems. – 2019. – Vol.56, iss.2. – P. 137–42.
298. Martins, C. C. Desensitizing Toothpastes for Dentin Hypersensitivity: A Network Meta-analysis / C. C. Martins, R. T. Firmino, J. J. Riva [et al.] // Journal of dental research. – 2020. – Vol.99, iss.5. – P. 514-522.
299. Maryam, A. Medical Risk Assessment in Patients Referred to Dental Clinics, Mashhad, Iran (2011-2012) / A. Maryam, P. Atessa, M. M. Pegah, S. Zahra [et al.] // The open dentistry journal. – 2015. – Vol.9. – P. 420-5.
300. Mastrocola, R. Oxidative and nitrosative stress in brain mitochondria of diabetic rats / R. Mastrocola, F. Restivo, I. Vercellinatto [et al.] // Journal of Endocrinology. – 2005. – Vol.187. – P. 37–44
301. Melguizo-Rodríguez, L. Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies / L. Melguizo-Rodríguez, V. J. Costela-Ruiz, F. J. Manzano-Moreno, C. Ruiz, R. Illescas-Montes // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol.21, iss.14. – P. 5173.
302. Menezes, C. R. Is there association between chronic kidney disease and dental caries? A case-controlled study / C. R. Menezes, A. L. Pereira, C. C. Ribeiro [et al.] // Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal. – 2019. – Vol.24, iss. 2. – P. 211.
303. Minty, M. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases / M. Minty, T. Canceil, M. Serino, R. Burcelin, F. Tercé, V. Blasco-Baque // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2019. – Vol. 20. – P. 449-459.
304. Mosaddad, S. A. Oral microbial biofilms: an update / S. A. Mosaddad, E. Tahmasebi, A. Yazdanian [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2019. – Vol.38, iss.11. – P. 2005-2019.

305. Mozaffarian, D. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol.133, iss. 4. – P. 447-454. DOI 10.1161/CIR.0000000000000366
306. Narang, D. Saliva as a Medium: A new tool in diagnosis / D. Narang, M. Kaur, S. Shishodiya, F. Khan // *Int J Res Health Allied Sci*. – 2018. – Vol. 3, iss. 4. – P. 56-58.
307. Negrini, S. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease S. Negrini, G. Emmi, M. Greco [et al.] // *Clinical and experimental medicine*. – 2022. – Vol.22, iss. 1. – P. 9-25.
308. Nemesh, O. M. Pathogenetic mechanisms of comorbidity of systemic diseases and periodontal pathology / O. M. Nemesh, Z. M. Honta, O. M. Slaba [et al.] // *Wiad Lek*. – 2021. – Vol.74, iss.5. – P. 1262-1267.
309. Ogle, O.E. Salivary Gland Diseases / O. E. Ogle // *Dental Clinics*. – 2020. – Vol.64, iss. 1. – P. 87-104.
310. O'Sullivan, E. M. Proteomic Identification of Saliva Proteins as Noninvasive Diagnostic Biomarkers / E. M. O'Sullivan, P. Dowling, D. Swandulla, K. Ohlendieck // *Methods Mol Biol*. – 2023. – Vo.2596. – P. 147-167.
311. Pałka, Ł. Is chlorhexidine in dentistry an ally or a foe? A narrative review / Ł. Pałka, A. Nowakowska-Toporowska, B. Dalewski // *Healthcare*. – MDPI, 2022. – T. 10. – №. 5. – C. 764. DOI 10.3390/healthcare10050764
312. Paqué, P. N. Salivary biomarkers for dental caries detection and personalized monitoring / P. N. Paqué, C. Herz, D. B. Wiedemeier [et al.] // *Journal of personalized medicine*. – 2021. – Vol. 11, iss. 3. – P. 235.
313. Paradise, M. B. Vascular cognitive disorder / M. B. Paradise, P. S. Sachdev // *Seminars in Neurology*. – Thieme Medical Publishers. – 2019. – Vol. 39, iss.02. – P. 241-250.

314. Pawlik, P. The Role of Salivary Biomarkers in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease / P. Pawlik, K. Błochowiak // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Vol.11, iss.2. –P.371.
315. Pedersen, A. M. L. Salivary secretion in health and disease / A. M. L. Pedersen, C. E. Sørensen, G. B. Proctor, G. H. Carpenter, J. Ekström // *Journal of oral rehabilitation*. – 2018. – Vol. 45, iss. 9. – P. 730-746.
316. Peres, M. A. Oral diseases: a global public health challenge / M. A. Peres, L. M. D. Macpherson, R. J. Weyan [et al.] // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 394, iss.10194. – P. 249-260.
317. Philip, N. State of the art enamel remineralization systems: the next frontier in caries management / N. Philip // *Caries research*. – 2019. – Vol. 53, iss.3. – P. 284-295.
318. Pittman, T. W. Saliva-based microfluidic point-of-care diagnostic / T. W. Pittman, D. B. Decsi, C. Punyadeera [et al.] // *Theranostics*. – 2023. – Vol.13. iss.3. – P. 1091-1108.
319. Porcheri, C. Physiology, pathology and regeneration of salivary glands / C. Porcheri, T. A. Mitsiadis // *Cells*. – 2019. – Vol. 8, iss. 9. – P. 976.
320. Prester, L. Salivary sCD14 as a potential biomarker of dental caries activity in adults / L. Prester, N. Protrka, J. Macan, M. Katunarić // *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*. – 2017. – Vol. 68, iss. 4. – P. 315-320.
321. Priyamvara, A. Periodontal Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease / A. Priyamvara, A. K. Dey, D. Bandyopadhyay [et al.] // *Current atherosclerosis reports*. – 2020. –Vol.22, iss.7. – P. 28.
322. Proctor, G. B. The physiology of salivary secretion / G. B. Proctor // *Periodontol 2000*. – 2016. –Vol.70, iss.1. – P. 11-25.
323. Punyadeera, C. Saliva as an emerging biofluid for clinical diagnosis and applications of MEMS/NEMS in salivary diagnostics / C. Punyadeera, P. D. Slowey // *Nanobiomaterials in clinical dentistry: Elsevier*. – 2019. P. 543-65. DOI 10.1016/B978-0-12-815886-9.00022-X

324. Qin, R. Oral mucosa biology and salivary biomarkers / R. Qin R., A. Steel, N. Fazel N. // Clinics in dermatology. – 2017. – Vol. 35, iss. 5. – P. 477-483.
325. Rahiotis, C. Changes in saliva characteristics and carious status related to metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus / C. Rahiotis, V. Petraki, P. Mitrou // Journal of Dentistry. – 2021. – Vol. 108. – P. 103629 DOI 10.1016/j.jdent.2021.103629
326. Read, J. R. Multimorbidity and depression: a systematic review and meta-analysis / J. R. Read, L. Sharpe, M. Modini, B. F. Dear // Journal of affective disorders. – 2017. – Vol. 221. – P. 36-46.
327. Rmaile, A. The effectiveness of manual versus high-frequency, high-amplitude sonic powered toothbrushes for oral health: a meta-analysis / M. De Jager, A. Rmaile, O. Darch, J. W. Bikker // J Clin Dent. – 2017. – Vol.28. – P. 13-28.
328. Roblegg, E. Saliva: An all-rounder of our body / E. Roblegg, A. Coughran, D. Sirjani // Eur J Pharm Biopharm. – 2019. –Vol.142. – P. 133-141.
329. Rossa, C. Jr. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions / R. S. de Molon, C. Rossa Jr, R. M. Thurlings, J. A. Cirelli, M. I. Koenders // International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol.20, iss.18. –P.4541.
330. Roux, E. The genomic basis of the Streptococcus thermophilus health-promoting properties / E. Roux, A. Nicolas, F. Valence, G. Siekaniec [et al.] // BMC genomics. – 2022. – V. 23, iss. 1. – P. 210
331. Ruoxi, Dai. A systematic review and meta-analysis of clinical, microbiological, and behavioural aspects of oral health among patients with stroke / Ruoxi Dai, L. T. Lam Otto, C. M. Lo Edward [et al.] // Journal of Dentistry. – 2015. –Vol.43, iss.2. – P. 171-180
332. Rusthen, S. Oral disorders, saliva secretion, and oral health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome / S. Rusthen, A.

- Young, B. B. Herlofson [et al.] // European Journal of Oral Sciences. – 2017. – Vol. 125, iss. 4. – P. 265-271.
333. Sälzer, S. Contemporary practices for mechanical oral hygiene to prevent periodontal disease / S. Sälzer, C. Graetz, C. E. Dörfer [et al.] // Periodontol 2000. – 2020. – Vol.84, iss.1. – P. 35-44.
334. Samaranayake, L. Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem / L. Samaranayake, V. H. Matsubara // Dent Clin North Am. – 2017. – Vol.61, iss.2. – P. 199-215.
335. Samulak-Zielińska, R. Dental treatment of post-myocardial infarction patients: A review of the literature / R. Samulak-Zielińska, E. Dembowska, P. Lizakowski // Dent Med Probl. – 2019. – Vol.56, iss.3. – P. 291-298.
336. Schmolinsky, J. Diabetes status affects long-term changes in coronal caries-The SHIP Study / J. Schmolinsky, T. Kocher, W. Rathmann // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9, iss.1. – P. 1-11.
337. Schwendicke, F. Research for Prevention of Oral/Dental Diseases: How Far Have We Come? / F. Schwendicke, W. V. Giannobile // Scientific reports. – 2020. – Vol.99, iss.1. – P. 5-7.
338. Shah, V. S. Salivary alpha-amylase-biomarker for monitoring type II diabetes / V. S. Shah, D. Pareikh, B. S. Manjunatha // Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. – 2021. – Vol.25, iss. 3. – P. 441-445.
339. Shih, A. Y. The smallest stroke: occlusion of one penetrating vessel leads to infarction and a cognitive deficit / A. Y. Shih, P. Blinder, P. S. Tsai [et al.] // Nature neuroscience. – 2013. – Vol. 16, iss. 1. – P. 55-63.
340. Shin, T. H. Metabolome Changes in Cerebral Ischemia / T. H. Shin, D. Y. Lee, S. Basith [et al.] // Cells. – 2020. – Vol.9, iss.7. – P. 1630.
341. Siddiqi, K. M. Pattern of medical conditions among patients attending oral and maxillofacial surgery over a period of one year / K. M. Siddiqi, M. Z. Baig, M. J. Awan, H. A. Sahibzada, A. Akhtar // J Islamabad Med Dent Coll. – 2016. – Vol. 5, iss. 1. – P. 26-9.

342. Skou, S. T. Multimorbidity / S. T. Skou, F. S. Mair, M. Fortin [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2022. – Vol.8, iss.1. – P. 48.
343. Somfai, G. M. Soluble semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) activity is related to oxidative stress and subchronic inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats / G. M. Somfai, B. Knippel, E. Ruzicska [et al.] // *Neurochem Int*. – 2006. – Vol.48. –P. 746–752.
344. Song, W. Evaluation of salivary heme oxygenase-1 as a potential biomarker of early Parkinson's disease / W. Song, V. Kothari, A. M. Velly, M. Cressatti, A. Liberman, M. Gornitsky, H. M. Schipper // *Movement Disorders*. – 2018. – Vol.33, iss.4. – P. 583-591.
345. Spanemberg, J. C. Quality of life related to oral health and its impact in adults / J. C. Spanemberg, J. A. Cardoso, E. Slob [et al.] // *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*. – 2019. – Vol. 120, iss.3. – P. 234-239.
346. Sumayin Ngamdu, K. Association Between Periodontal Disease and Cardiovascular Disease (from the NHANES) / K. S. Ngamdu, I. Mallawaarachchi, E. A. Dunipace [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2022. – Vol.178. – P. 163-168.
347. Takata, F. Blood-Brain Barrier Dysfunction Amplifies the Development of Neuroinflammation: Understanding of Cellular Events in Brain Microvascular Endothelial Cells for Prevention and Treatment of BBB Dysfunction / F. Takata, S. Nakagawa, J. Matsumoto, S. Dohgu // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2021. – Vol.15. – P. 661838. DOI 10.3389/fncel.2021.661838.
348. Tanasiewicz, M. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature / M. Tanasiewicz, T. Hildebrandt, I. Obersztyn // *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. – 2016. –Vol.25, iss.1. – P. 199-206.
349. Teoh, L. A review and guide to drug-associated oral adverse effects—Dental, salivary and neurosensory reactions. Part 1 / L. Teoh, G. Moses, M.

- J. McCullough // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2019. – Vol. 48, iss. 7. – P. 626-636.
350. Thurnheer, T. Effect of sodium fluoride on oral biofilm microbiota and enamel demineralization / T. Thurnheer, G. N. Belibasakis // *Archives of oral biology*. – 2018. – V. 89. – P. 77-83.
 351. Toan, N. K. Aging-related metabolic dysfunction in the salivary gland: a review of the literature / N. K. Toan, S. G. Ahn // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22, iss. 11. – P. 5835.
 352. Tuganbaev, T. The effects of oral microbiota on health / T. Tuganbaev, K. Yoshida, K. Honda // *Science*. – 2022. – Vol. 376, iss. 6596. – P. 934-936.
 353. TvariJonaviciute, A. Salivary biomarkers in Alzheimer's disease / A. TvariJonaviciute, C. Zamora, J. J. Ceron [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2020. – Vol. 24, iss. 10. – P. 3437-3444.
 354. Twetman, S. Prevention of dental caries as a non-communicable disease / S. Twetman // *European journal of oral sciences*. – 2018. – Vol. 126, iss. 1. – P. 19-25.
 355. Uchida, H. Novel impacts of saliva with regard to oral health / H. Uchida, C. E. Ovitt // *The journal of prosthetic dentistry*. – 2022. – Vol. 127, iss. 3. – P. 383-391. DOI 10.1016/j.prosdent.2021.05.009.
 356. Ustrell-Borràs, M. Alcohol-based mouthwash as a risk factor of oral cancer: A systematic review / M. Ustrell-Borràs, B. Traboulsi-Garet, C. Gay-Escoda // *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. – 2020. – V. 25, iss. 1. – P. e1-e12 DOI 10.4317/medoral.23085
 357. Varela-Centelles, P. Oral hygiene habits. Results of a population-based study / P. Varela-Centelles, R. Bugarín-González, A. Blanco-Hortas [et al.] // *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*. – 2020. – Vol. 43, iss. 2. – P. 217-223.
 358. Vemuri, P. Imaging Markers of Vascular Brain Health: Quantification, Clinical Implications, and Future Directions / P. Vemuri, C. Decarli, M. Duering // *Stroke*. – 2022. – Vol. 53, iss. 2. – P. 416-426.

359. Virani, S. S. Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association / S. S. Virani // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143, iss. 8. – P. 254-743.
360. Vitetta, L. Gut dysbiosis and the intestinal microbiome: *Streptococcus thermophilus* a key probiotic for reducing uremia / L. Vitetta, H. Llewellyn, D. Oldfield // *Microorganisms*. – 2019. – Vol. 7, iss.8. – P. 228.
361. Wadhawan, A. Periodontal Pathogens and Neuropsychiatric Health / A. Wadhawan, M. A. Reynolds, H. Makkar, A. J. Scott [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol.20, iss.15. – P.1353-1397.
362. Walia, I. S. Prevalence of medical comorbidities in dental patients / I. S. Walia, L. Bhatia, A. Singh, K. Kaur, A. Duggal, A. Ajaypal // *Annals of International Medical and Dental Research*. –2016. – Vol 3., iss. 1. – P. 21-25.
363. Walsh, T. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries / T. Walsh, H. V. Worthington, A. M. Glenny [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2019. – Vol.3, iss.3. – P. CD007868.
364. Wang, J. The potential predictive value of salivary cortisol on the occurrence of secondary cognitive impairment after ischemic stroke / J. Wang, Q. Guan, Y. Sheng, Y. Yang [et al.] // *Neurosurgical Review*. – 2021. – Vol.44. iss.2. –P. 1103-1108.
365. Wang, Z. Endoplasmic reticulum stress-induced neuronal inflammatory response and apoptosis likely plays a key role in the development of diabetic encephalopathy / Z. Wang, Y. Huang, Y. Cheng [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol.7, iss.48. – P. 78455-78472. DOI 10.18632/oncotarget.12925.
366. Wardlaw, J. M. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study / J. M. Wardlaw, S. J. Makin, M. C. V. Hernández // *Alzheimer's & Dementia*. – 2017. – Vol. 13, iss. 6. – P. 634-643.

367. Wardlaw, J. M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications / J. M. Wardlaw, C. Smith, M. Dichgans // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol.18, iss.7. – P. 684-696. DOI 10.1016/S1474-4422(19)30079-1.
368. Watt, R. G. Ending the neglect of global oral health: time for radical action / R. G. Watt, B. Daly, P. Allison, L. M. D. Macpherson [et al.] // *The Lancet.* – 2019. – Vol. 394, iss. 10194. – P. 261-272.
369. Watt, R. G. Multimorbidity: a challenge and opportunity for the dental profession / R. G. Watt, S. Serban // *British Dental Journal.* – 2020. – Vol.229, iss.5. – P. 282-286.
370. Wen, S. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis. A systematic review / S. Wen, V. Beltrán, A. Chaparro, F. Espinoza, J. P. Riedemann // *Revista medica de Chile.* – 2019. – Vol.147, iss.6. – P. 762-775.
371. Whitty, C. J. M. Rising to the challenge of multimorbidity / C. J. M. Whitty, C. MacEwen, A. Goddard // *Bmj.* – 2020. – Vol. 368. – P. 16964
372. Wolff, A. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the world workshop on oral medicine VI / A. Wolff, R. K. Joshi, J. Ekström, D. Aframian [et al.] // *Drugs in R&d.* – 2017. – Vol. 17. – P. 1-28.
373. Wu, C. Z. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus / C. Z. Wu, Y. H. Yuan, H. H. Liu [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2020. – Vol.20, iss.1. – P. 204.
374. Xie, J. Dihydromyricetin Attenuates Cerebral Ischemia Reperfusion Injury by Inhibiting SPHK1/mTOR Signaling and Targeting Ferroptosis / J. Xie, T. Zhang, P. Li [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* 2022. – Vol. 16. – P. 3071-3085. DOI 10.2147/DDDT.S378786.
375. Yamamoto, Y. Cerebral deep vascular architectures and subcortical infarcts / Y. Yamamoto, Y. Nagakane, Y. Tomii // *Rinsho Shinkeigaku.* – 2020. – Vol. 60, iss. 6. – P. 397-406.

376. Yang, J. L. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke / J. L. Yang, S. Mukda, S. D. Chen // *Redox Biology* – 2018. – Vol.16. – P. 263-275.
377. Yuan, Y. Blood-brain barrier endothelial cells in neurodegenerative diseases: Signals from the "barrier" / Y. Yuan, J. Sun, Q. Dong, M. Cui // *Frontiers in Neuroscience*. – 2023.– Vol.17. – P. 1047778. DOI 10.3389/fnins.2023.1047778.
378. Zhachko, N. I. Improving dental health-is improving quality of life / N. Zhachko, T. Nespriadko-Monborgne, I. Skrypnyk, M. Zhachko // *Wiadomości Lekarskie*. – 2021. – Vol.3. – P. 722-725 DOI 10.36740/wlek202103229
379. Zhang, L. Common Salivary Protein 1 in Saliva of Diabetes Patients (II) / L. Zhang, H. T. Wang, H. Y. Jin, J. C. Kim, S. W. Oh // *Clinical Laboratory*. – 2020. – Vol.66, iss.12. DOI 10.7754/Clin.Lab.2020.200327.
380. Zhang, L. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease / L. Zhang, X. Gao, J. Zhou [et al.] // *International dental journal*. – 2020. – Vol. 70, iss. 3. – P. 227-236.
381. Zhang, Y. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis / Y. Zhang, N. Kang, F. Xue [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2021. – Vol. 21, iss.1. – P. 1-10.
382. Zheng, Y. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications / Y. Zheng, S. H. Ley, F. B. Hu // *Nature reviews endocrinology*. – 2018. – Vol. 14, iss. 2. – P. 88-98.
383. Zini, A. Effects of an oral hygiene regimen on progression of gingivitis/early periodontitis: A randomized controlled trial / A. Zini, S. Mazor, H. Timm, M. L. Barker // *Canadian Journal of Dental Hygiene*. – 2021. – Vol. 55, iss. 2. –P. 85-94.
384. Zotin, M.C.Z Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management / M. C. Z. Zotin, L. Sveikata, A

Viswanathan, P. Yilmaz // Current opinion in neurology. – 2021. – Vol.34, iss. 2. –P. 246-257. DOI 10.1097/WCO.0000000000000913.

