

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лукашевич Инесса Константиновна

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ
КАРИЕСА ЗУБОВ
У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.14. – Стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Горбунова Ирина Леонидовна

Омск – 2021

О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
Список общепринятых сокращений и условных обозначений6
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ У БЕРЕМЕННЫХ	16
1.1. Основные направления профилактики кариеса зубов у беременных	16
1.1.1. Этиотропное направление профилактики кариеса зубов у беременных	16
1.1.2. Патогенетическое направление профилактики кариеса зубов у беременных	21
1.2. Молекулярно-генетические основы профилактики кариеса у беременных	29
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Дизайн исследования	35
2.2. Общая характеристика групп обследования	37
2.3. Клинические методы обследования состояния органов и тканей полости рта	39
2.4. Лабораторные методы исследования ротовой жидкости и её осадка	41
2.5. Молекулярно-генетическое обследование	42
2.5.1. Методика генотипирования	42
2.5.2. Генотипирование по полиморфизмам – G2664153A и G2142A - гена <i>KLK4</i>	44
2.6. Методы социологического исследования: интервьюирование врачей-стоматологов, работающих в женских консультациях, и ретроспективный анализ амбулаторных карт беременных	44

2.7.	Характеристика используемых средств профилактики кариеса	45
2.8.	Оценка эффективности средств профилактики кариеса	47
2.9.	Методики статистического анализа полученных результатов	50
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ		52
3.1.	Клинико-лабораторная характеристика органов и тканей полости рта обследуемых пациенток	52
3.2.	Характеристика показателей ротовой жидкости и её осадка у обследованных пациенток	67
3.3.	Особенности полиморфизма гена калликреина-4 (<i>KLK-4</i>) у женщин основной группы обследования	74
Глава 4.	ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА У БЕРЕМЕННЫХ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА	80
4.1.	Анализ частоты использования различных средств профилактики кариеса у беременных	80
4.2.	Клиническая оценка эффективности применения средств профилактики кариеса у беременных	84
4.3.	Динамика показателей ротовой жидкости и её осадка у обследуемых женщин на фоне проведения курса профилактики кариеса	91
4.4.	Оценка влияния полиморфизма гена калликреина-4 (<i>KLK-4</i>) на интенсивность и темп прироста кариеса у женщин основной группы различного возраста в динамике проведения профилактических мероприятий	95
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ		114
ВЫВОДЫ		127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		129

ПРИЛОЖЕНИЯ

Опись:

1. Приложение 1. Патент на изобретение № 2639478 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, C12Q 1/68. Способ оценки прогноза кариеса зубов путём анализа полиморфизма гена каллекреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A в сыворотке крови / Горбунова И. Л., Абрамян И. Р., Лукашевич И. К. ; патентообладатель ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (RU). – № 2016129314 ; заявл. 18.07.2016 ; опубл. 21.12.2017.
2. Приложение 2. Лукашевич И. К. Показатели ротовой жидкости и её осадка беременных женщин г. Омска при физиологическом течении беременности (II и III триместры) : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621024 от 17.06.2019.
3. Приложение 3. Лукашевич И. К. Распространённость и интенсивность кариеса зубов у беременных женщин г. Омска при физиологическом течении беременности (II и III триместры) в зависимости от состояния гигиены полости рта : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621025 от 17.06.2019.
4. Приложение 4. Лукашевич И. К. Характеристика показателей надосадочной жидкости беременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте после 30 лет при физиологическом течении беременности : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620575 от 26.03.2020.
5. Приложение 5. Лукашевич И. К. Влияние количества беременностей и родов в анамнезе на динамику показателей индекса КПУП у беременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте до 30 лет на фоне местного применения кальций-фосфат-фтор-содержащего геля : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620614 от 27.03.2020.
6. Приложение 6. Лукашевич И. К. Характеристика показателей надосадочной жидкости беременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте до 30 при физиологическом течении беременности : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620615 от 27.03.2020.
7. Приложение 7. Лукашевич И. К. Влияние полиморфизма гена *калликреина-4* на динамику показателей распространённости и интенсивности кариеса зубов у повторнобеременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте после

- 30 лет при физиологическом течении беременности : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620630 от 31.03.2020.
8. Приложение 8. Лукашевич И. К. Влияние количества беременностей и родов в анамнезе на динамику показателей индекса КПУП у беременных женщин г.Омска (II и III триместры) в возрасте после 30 лет на фоне местного применения кальций-фосфат-фтор-содержащего геля : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620666 от 10.04.2020.
 9. Приложение 9. Лукашевич И. К. Влияние полиморфизма гена *калликреина-4* на динамику показателей распространённости и интенсивности кариеса зубов у первобеременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте до 30 лет при физиологическом течении беременности : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620672 от 13.04.2020.
 10. Приложение 10. Лукашевич И. К. Влияние полиморфизма гена *калликреина-4* на динамику показателей распространённости и интенсивности кариеса зубов у первобеременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте после 30 лет при физиологическом течении беременности : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620673 от 13.04.2020.
 11. Приложение 11. Лукашевич И. К. Влияние полиморфизма гена *калликреина-4* на динамику показателей распространённости и интенсивности кариеса зубов у повторнобеременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте до 30 лет при физиологическом течении беременности : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620995 от 17.06.2020.
 12. Приложение 12. Анкета для врачей-стоматологов.
 13. Приложение 13. Протокол индивидуального обследования беременной женщины или женщин на этапе планирования беременности.

**Перечень общепринятых сокращений и условных обозначений,
использованных в диссертации:**

КЗ – кариес зубов;

ОГ – основная группа;

ГС – группа сравнения;

ЗЭ – зубная эмаль;

КПУп – показатель интенсивности кариеса: среднее число зубов, поражённых кариесом и его осложнениями (К), запломбированных (П) и удалённых (У) с учётом локализации кариозной полости на определённой поверхности зуба;

ΔКПУп – прирост интенсивности кариеса за год (увеличение индекса КПУП за год);

ОHI-S – индекс, характеризующий уровень гигиены полости рта;

ИЗК – индекс зубного камня;

ИЗН – индекс зубного налёта;

РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, оценивающий степень воспаления в разных зонах десны;

SBI – индекс индуцированной кровоточивости краевого пародонта;

ИУИК – индивидуальный уровень интенсивности кариеса;

КЗН – кариесогенность зубного налёта;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

ПЭГ – полиэтиленгликоль;

KLK4 – ген калликреина-4;

ММП – матриксные металлопротеиназы;

ПААГ – полиакриламидный гель;

ЭОД – электроодонтодиагностика.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Профилактике кариеса зубов (КЗ) во все времена уделялось пристальное внимание. И сегодня эта проблема не утратила своей значимости (Гилева, О.С., 2018; Якубова И.И., Кузьмина В.А., 2016; Medeiros P.B.V., Otero S.A.M., Frencken J. E., с соавт., 2015; Курязов А.К., Рустамова Х.Е., 2012; Reich, E., 2011). В этой связи на государственном уровне разрабатываются и внедряются комплексные программы профилактики, профильно ориентированные на определённые декретированные группы населения: учащихся школ, работников промышленных предприятий, беременных (Атаева, Ш.З., 2012; Денисенко Л.Н., Деревянченко С.П., Колесова Т.В., 2012; Кисельникова Л.П., Попова Н.С., 2011; Косенко, И.Б., 2011; Орехова Л.Ю., Узденова А.А.; 2013; Якубова И.И., 2012; Meyer V.K., Khorshidi-Böhm M., Geurtsen W., Günay H., 2014). Среди последних эта проблема наиболее актуальна, т.к. направлена на коррекцию стоматологического статуса, укрепления стоматологического здоровья женщины и осуществление антенатальной профилактики КЗ у будущего ребёнка (Журбенко В.А., Саакян Э.С., Тишков Д.С., 2015; Калинина О. В., 2013; Кузьмина В.А., Якубова И.И., Бучинська Т.О., 2015; Amini H., Casimassimo P.S., 2010; Lakhani M.J., Girach M., Kadri W., с соавт. 2014; Kloetzel M.K., Huebner C.E., Milgrom P.J., 2011). Установлено, что формирование стоматологического здоровья ребёнка начинается задолго до его рождения и решающую роль в этом процессе играет состояние здоровья полости рта будущей матери (Riggs E., Slack-Smith L., Yelland J., с соавт., 2016; Wigen, T.I., Wang N.J., 2011).

Вместе с тем, приходится констатировать, что зачастую стоматологическая профилактика у беременных оказывается малоэффективной, а показатели, характеризующие интенсивность КЗ и темп его прироста во время беременности, оказываются на достаточно высоком уровне (Бахмудов Б.Р., Муртузалиев Г.М., Бахмудов М.Б., 2014; Курязов

А.К., Рустамова Х.Е., 2012; Леонова Л.Е., Омигова Е.Ю, 2006; Максюков С.Ю., Проходная В.А., Новосядлая Н.В., 2014; Данилина Т.Ф. с соавт., 2005; Ушницкий И.Д., Михайлова Р.И., Варламов П.Г., 2016; Савичук Н.О., 2013). В связи с этим необходимо дальнейшее изучение факторов, определяющих эффективность стоматологической профилактики у беременных.

В последние два десятилетия активно разрабатывается актуальное научное направление - концепция резистентности (устойчивости) твердых тканей зуба к процессам деминерализации, согласно которому изменение резистентности эмали зубов приводит к увеличению активности кариозного процесса (Дроздов В.А., Горбунова И.Л., Недосеко В.Б., 2002; Горбунова И.Л., Михейкина Н.И., Дроздов В.А., 2014; Горбунова И.Л., Михейкина Н.И., 2014). Резистентность зубов к кариесу определяется физико-химическими особенностями строения эмали, которые, в свою очередь, закреплены генетически (Горбунова И.Л., 2006; Liu J., с соавт., 2011; Tu S.J., с соавт., 2013; Qu Y., с соавт., 2015).

В связи с этим, именно с молекулярно-генетических позиций должна быть интерпретирована резистентность зубной эмали, обеспечивающая эффективность кариес-профилактических мероприятий при беременности.

Степень разработанности проблемы.

За формирование зубной эмали (ЗЭ) отвечает множество генов, которые кодируют матричные белки и протеиназы, необходимые для управления процессами минерализации и кристаллизации созревающей эмали. Ген калликреина-4 (*KLK-4*) является основным ферментом стадии созревания зубной эмали и отвечает за замещение белковой матрицы на минералы и формирование правильной организации кристаллов (Nagano T., Kakegawa A., Yamakoshi Y., с соавт., 2009; Simmer J.P., Hu Y., Lertlam R., с соавт., 2009; Wright J.T., Hart T.C., Hart P.S., с соавт., 2008). Влияние мутаций гена *KLK-4* проявляется в нарушении минерализации кристаллов гидроксиапатита и увеличении остаточного количества белка в эмали (Hart P.S., Hart T.C., Michalec M.D., с соавт., 2004).

Цель исследования – повышение эффективности профилактики кариеса зубов у женщин в период беременности с учетом результатов анализа полиморфизма гена калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A.

Задачи исследования.

1. Представить клинико-лабораторную характеристику органов и тканей полости рта обследуемых женщин различного возраста, проживающих в Омском регионе.
2. Выяснить перспективность клинической оценки полиморфизма гена калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A в качестве генетического маркера резистентности зубной эмали беременных различного возраста.
3. На основании анализа генетических мутаций гена калликреина-4 обосновать возможности применения средств профилактики кариеса зубов у беременных различного возраста.
4. Оценить прогноз развития кариеса у женщин в период беременности и через один год после её завершения с учетом определения полиморфизма гена калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A.

Научная новизна.

Разработан способ прогнозирования кариеса зубов у беременных путём анализа полиморфизма гена калликреина-4 (*KLK-4*) в мутационных точках G2664153A и G2142A. Носительство аллеля А гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A обуславливает нарушение регуляции процесса минерализации в зубной эмали, что свидетельствует о высоком риске развития кариеса зубов.

С опорой на генно-кандидатный анализ проведена оценка эффективности использования различных кариес-профилактических препаратов, обосновано применение трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля у беременных различного возраста на разных сроках беременности (II и III триместры).

Теоретическая и практическая значимость.

Проведен комплексный клинико-лабораторный мониторинг состояния полости рта женщин различного возраста в динамике беременности.

Предложен принципиально новый подход к прогнозированию кариеса зубов и назначению средств профилактики у беременных с учетом результатов анализа полиморфизма гена калликреина-4 (*KLK-4*) в мутационных точках G2664153A и G2142A, оказывающего существенное влияние на процессы минерализации эмали в стадию её созревания (Патент РФ № 2639478 «Способ оценки прогноза кариеса зубов путём анализа полиморфизма гена каллекриина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A в сыворотке крови» от 18.07.2016).

Обоснован выбор оптимального средства профилактики кариеса зубов у беременных различного возраста – трёхкомпонентный кальций-фосфат-фтор-содержащий гель, аппликационное применение которого обеспечивает отсутствие прироста интенсивности кариеса зубов как в течение всего периода беременности, так и через год после её завершения.

Результаты проведённого исследования теоретически обосновывают повышение эффективности профилактики кариеса у беременных. Изучение полиморфизма гена *KLK-4*, отвечающего за формирование белковой матрицы эмали зубов в мутационных точках G2664153A и G2142A, проводимое в сопоставлении с индивидуальными клиническими показателями состояния органов и тканей полости рта, обеспечивает персонафицированный подход к назначению средств профилактики кариеса у беременных.

Полученные данные могут быть использованы врачами-стоматологами женских консультаций при организации диспансерного наблюдения беременных различного возраста.

Методология и методы исследования. Методология настоящей диссертационной работы включает в себя современные практические методы в сочетании с актуальными теоретическими представлениями о генетической регуляции процесса минерализации зубной эмали, что

приводит к формированию определённого типа текстуры, обеспечивающей эффективность кариес-профилактических воздействий при беременности.

Данная работа включала в себя последовательность проводимых этапов. Начальный этап заключался в установлении взаимосвязи между реализацией кариеса зубов у беременных различного возраста с полиморфизмом гена калликреина-4, являющимся основным ферментом стадии созревания зубной эмали, в мутационных точках G2664153A и G2142A. Кроме того, было изучено влияние ротовой жидкости, как среды, окружающей зубы, на процессы реализации кариеса зубов с определением вероятностной оценки влияния параметров ротовой жидкости и её осадка на интенсивность кариозного процесса. Исследовательскую когорту составляли женщины основной группы (беременные) в возрасте до и после 30 лет и женщины группы сравнения (небеременные) аналогичного возраста.

Следующий этап заключался в сравнительной оценке эффективности наиболее часто применяемых в настоящее время средств местной профилактики кариеса у беременных с использованием клинических, лабораторных и электрометрических показателей.

Последний этап заключался в обосновании применения трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля в качестве оптимального средства профилактики кариеса у беременных с учётом молекулярно-генетической предрасположенности реминерализации зубной эмали.

Полученные данные были проанализированы и обработаны соответствующими статистическими методами.

Степень достоверности. Достоверность проведенного исследования подтверждается достаточным числом обследованных, высоким методологическим уровнем с применением современных информативных методов исследования: клинических, лабораторных, диагностических, молекулярно-генетических. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на XXIV, XXV, XXXVI, XXVII, XXVIII Международных семинарах-выставках «Новые материалы и оборудование, технологии и применение в стоматологической практике», (г.Омск, 2016-2020г.г.), Международной научно-практической конференции «Медицина и фармакология: Современный взгляд на изучение актуальных проблем», (г.Астрахань, 2016г.), XXIV Международном юбилейном симпозиуме «Инновационные технологии в стоматологии», посвященный 60-летию стоматологического факультета Омского государственного медицинского университета, (г. Омск, 2017г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения стоматологических заболеваний» - (Беларусь, г. Минск, 2018г.), V Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии» - (г. Санкт-Петербург, 2019 г.), IV Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», посвященная 100-летию со дня рождения ректора Свердловского государственного медицинского института, профессора Василия Николаевича Климова (г. Екатеринбург, 2019г.), на IX Международной научно-практической конференции «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной памяти профессора Кияшева Даулеткелды Каримовича, в рамках «90-летия Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова», на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 40-летию стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Актуальные вопросы стоматологии» (г. Ижевск, декабрь 2020г.), на XXIX Международном онлайн симпозиуме «Инновационные технологии в стоматологии», (г. Омск, 2021г.), на заседании научной проблемной комиссии №3 ФГБОУ ВО «Омский государственный

медицинский университет» МЗ РФ «Стоматологические заболевания населения Сибири и Севера» от 11.09.2020г., на заседании научно-координационного совета по стоматологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ от 17.12.2020г.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический список содержит 288 источников, из которых 124 отечественных и 164 иностранных. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 37 таблицами.

Личный вклад автора в исследование. Планирование этапов диссертационного исследования, постановка цели и задач осуществлены совместно с научным руководителем. Клиническое обследование пациенток, ведение медицинской документации, динамическое наблюдение и статистическая обработка полученных данных осуществлены лично диссертантом. Лабораторные методы исследования были выполнены на базе научной лаборатории стоматологического факультета и молекулярно-генетической лаборатории академического центра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Научные положения и выводы диссертации базируются на результатах собственных исследований автора.

Реализация результатов исследования. Работа выполнена на кафедре терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ в рамках реализации научно-исследовательской работы «Внедрение регионально ориентированной, научно обоснованной программы первичной профилактики основных стоматологических заболеваний у детей». Номер

государственной регистрации НИР: № ГР АААА-А18-118011190072-3 от 11.01.2018 г.

Основные результаты внедрены в практику врачей-стоматологов женской консультации БУЗОО «ГКПЦ» г. Омска, БУЗОО «ГСП №2» г. Омска и стоматологического отделения БУЗОО «ГП №10» г. Омска, а также включены в процесс обучения студентов на кафедре детской и терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ и на кафедре детской стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ.

По результатам исследования получен патент на изобретение № 2639478 «Способ оценки прогноза кариеса зубов путём анализа полиморфизма гена каллекриина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A в сыворотке крови» от 18.07.2016 и 10 свидетельств о государственной регистрации баз данных, изданы методические рекомендации «Обоснование выбора средств профилактики кариеса зубов у беременных различного возраста» для врачей-стоматологов, врачей акушеров-гинекологов женских консультаций, слушателей кафедр ДПО медицинских ВУЗов, врачей, клинических ординаторов, утвержденные Министерством здравоохранения Омской области.

Публикации. По материалам диссертации автором получен патент на изобретение № 2639478 от 18.07.2016г. «Способ оценки прогноза кариеса зубов путём анализа полиморфизма гена каллекреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A в сыворотке крови» и 10 свидетельств о государственной регистрации баз данных; опубликовано 18 научных работ, 10 из которых по перечню ВАК РФ при Министерства науки и высшего образования РФ, в том числе 2 - в издании, индексируемом библиографической международной базой данных Scopus; методические

рекомендации на региональном уровне «Обоснование выбора средств профилактики кариеса зубов у беременных различного возраста».

На защиту выносятся следующие основные положения:

1. Мера устойчивости твердых тканей зубов к процессам деминерализации определяется уровнем выработки полиморфизма гена калликреина-4, участвующего в формировании белковой матрицы эмали, обуславливая выбор оптимального средства профилактики кариеса зубов в период беременности. Полиморфизмы A/A и G/A гена калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A формируют фенотип высокого риска развития кариеса зубов.
2. Оптимальным средством профилактики кариеса зубов у беременных различного возраста, проживающих в г. Омске и Омской области, является трёхкомпонентный кальций-фосфат-фтор-содержащий гель, назначаемый аппликационно.

ГЛАВА I.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ У БЕРЕМЕННЫХ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Основные направления профилактики кариеса зубов у беременных

Уровень распространённости кариеса зубов у беременных остаётся достаточно высоким, а эффективность предлагаемых на сегодняшний день средств и методов профилактики заболевания у данной категории пациенток зачастую оказывается недостаточной [8;11;12;58;102;213;214;244]. Так, по данным ряда авторов, даже при физиологическом течении беременности распространённость кариеса зубов составляет 91,4%, при этом нередко отмечается прирост новых кариозных полостей в ранее интактных зубах [9;39; 52;69;77;79;104;149;192;205]. В связи с этим, до настоящего времени остаётся актуальным вопрос о максимально индивидуализированном подходе к назначению средств профилактики кариеса у беременных [13;53;78;101].

Основополагающим мероприятием профилактики кариеса у беременных является уменьшение кариесогенных факторов и повышение резистентности (устойчивости) зубов к действию неблагоприятных факторов. Наиболее эффективными являются методы, направленные на причину заболевания.

1.1.1. Этиотропное направление профилактики кариеса зубов у беременных

Большинство авторов считает, что причиной развития кариеса является микрофлора зубной бляшки [17;130;170;216]. При этом на практике достаточно часто приходится констатировать, что кариес у беременных может протекать активно и при идеальной гигиене полости рта [179;245].

Доказано, что при неудовлетворительной гигиене полости рта, под зубным налётом на поверхности эмали микрофлора образует органические кислоты, которые изменяют свойства эмали, в частности её проницаемость и этот момент является пусковым в развитии кариеса [1;112;271]. Однако есть мнение, что количество зубного налёта у беременных не является решающим звеном в патогенезе кариеса [247;263;272]. Большое значение имеет его качественная характеристика, главным образом, способность вызывать деминерализацию эмали [54;248]. Исследованиями В.Б. Недосеко было установлено, что наименьшая кариесогенность налёта отмечается у кариесрезистентных, а наибольшая - у лиц с поражением всех функционально-ориентированных групп зубов [74]. Им же установлено, что зубной налёт на очагах деминерализации имеет показатель деминерализующей активности в 1,6 раза выше, чем на зонах эмали, устойчивых к кариесу. Вместе с тем, доказано, что в популяции существуют группы лиц, имеющие различную интенсивность поражения зубов кариесом и практически не различающиеся при этом по индексу гигиены [69;143].

Этиотропная профилактика кариеса у беременных – это направление профилактики, воздействующее на причину заболевания (мягкий зубной налёт), но не устраняющее её [49;86;117;128]. Совершенствование гигиенического воспитания беременных женщин является действенным методом повышения эффективности первичной этиотропной стоматологической профилактики [139;140;141;242;257]. Гигиеническое воспитание беременных включает в себя два неотъемлемых раздела – санитарно-просветительную работу и обучение методам гигиены полости рта [161;164;234;246;267]. Санитарно-просветительная работа среди беременных направлена формирование здорового образа жизни, мотивацию по факторам риска возникновения стоматологических заболеваний - популяризацию рационального питания, устранение вредных привычек и неблагоприятных факторов внешней среды [115;161;165;279]. Гигиеническое обучение и

воспитание беременных предполагает получение знаний и формирование навыков, обеспечивающих должное гигиеническое содержание полости рта: индивидуальный подбор средств гигиены (зубных щёток, зубных паст, ополаскивателей и эликсиров), обучение навыкам чистки зубов и ухода за дёснами, знакомство с дополнительными средствами гигиены полости рта (зубные нити, стоматологические ерши, гели и прочее) [167;258].

Эффективным, простым и доступным методом профилактики стоматологических заболеваний у беременных – является правильно организованная индивидуальная гигиена полости рта [209;210]. Особенно важен сугубо индивидуализированный подход к выбору лечебно-профилактической зубной пасты для беременных [42;211;220;226;284]. В последние десять лет в качестве профилактического средства у беременных активно используются препараты линейки Colgate (зубные пасты в сочетании с ополаскивателем «Элмекс») [84;113]. Аминофторид, входящий в состав препаратов линейки Colgate и «Элмекс», обеспечивает мощный противокариозный эффект. Аминофториды быстро распределяются в полости рта. Благодаря поверхностно-активным веществам и слабокислому значению рН, они участвуют в образовании стабильного, устойчивого слоя фторида кальция на поверхности эмали [169;178;197]. Аминофторид ингибирует метаболическую активность бактерий, эффективно снижая уровень выделяемых ими кислот [230].

Ещё одна зубная паста, часто назначаемая беременным, - «Sensodyne. Восстановление и защита», основанная на применении кальций - фосфатной технологии NovaMin® [168;194;238;262]. Массовая доля фторида 0,145% F (1450 ppm). Зубная паста назначается при гиперчувствительности зубов, предупреждает образование новых кариозных полостей путем создания репаративного слоя на поверхности зубов при помощи формирования гидроксиапатита [169].

Высокоадгезивный гель «R.O.C.S.»[®] Medical Minerals содержит в своём составе: глицерофосфат кальция, хлорид магния, ксилит (10%) и комплекс полисахаридов [187]. За счёт ксилита, содержащегося в составе геля, повышается реминерализующий потенциал и подавляется активность кариесогенной микрофлоры зубного налёта [175;190]. Нанесение геля «R.O.C.S.»[®] Medical Minerals на зубы способствует образованию на их поверхности прозрачной плёнки, в которой содержатся биодоступные минералы, участвующие в формировании кристаллов гидроксиапатита [38;95;145;239;265;274]. Кроме того, ксилит оказывает противокариозное действие и нормализует состав микробиоты полости рта [87]. В геле «R.O.C.S.»[®] Medical Minerals отсутствует фтор. Рекомендуется наносить гель щёткой после чистки зубов и затем воздержаться от приёма пищи и напитков в течение 30 минут. Весьма эффективно применение геля в капшах. Рекомендуемая длительность курса профилактики с помощью геля «R.O.C.S.»[®] Medical Minerals – две недели. В год проводится от одного до трех курсов. Допускается постоянное использование геля, так как он безвреден и не имеет побочных эффектов. У беременных с целью профилактики кариеса рекомендует применение двух курсов в год по 12-15 аппликаций геля «R.O.C.S.»[®] Medical Minerals [60;119;120;121].

Важным аспектом профилактики кариеса у женщин во время беременности является формирование здорового образа жизни применительно к органам и тканям полости рта [174;195]. Помимо коррекции гигиены полости рта, это ещё и мероприятия, направленные на устранение вредных привычек, таких как жевательная ленность, неправильное положение языка, прикусывание губ, сосание щёк, неправильное дыхание [144;201;206]. Повышение общей культуры беременных в аспекте профилактики кариеса сводится также и к преодолению боязни посещения стоматолога, изменение менталитета по отношению к своему здоровью и

формирование убеждения в необходимости профилактического наблюдения специалиста стоматологического профиля [249].

В настоящее время произошла переоценка наших взглядов на рацион и режим питания беременных согласно концепции профилактики кариеса. Патогенетическая роль углеводов в реализации кариеса зубов определена и многократно доказана [61;220;226;228;237]. Даже после одного приёма углеводов происходит изменение видового и количественного состава микрофлоры полости рта, а также метаболических процессов в слюне [268]. Микрофлора полости рта переваривает ферментируемые углеводы, вырабатывая кислоты, которые являются наиболее важным субстратом для их метаболизма [235]. Деминерализующая способность зубного налёта усиливается за счёт содержания в пище рафинированных углеводов. Применение пищевых подсластителей, являющихся альтернативой рафинированным углеводам, делает возможным приготовление сладких блюд без применения сахаров. Эти альтернативные подсластители способны долго не расщепляться микрофлорой полости рта. В этом контексте особенно эффективен ксилит [87].

Таким образом, можно говорить о кариесогенном потенциале некоторых пищевых продуктов и их влиянии на определённые защитные механизмы слюны, а также резистентность твёрдых тканей зубов. Отмечается, что у беременных с множественным кариесом способность осадка ротовой жидкости вызывать деминерализацию эмали значительно выше, чем у кариесрезистентных женщин [241;255].

Некоторые авторы считают, что предрасположенность или резистентность к кариесу зависит от того, какими путями осуществляется распад углеводов в полости рта, что в свою очередь, зависит от особенностей микрофлоры [221;256]. Выявлено, что распад углеводов может идти двумя путями: анаэробный путь (по типу реакции гликолиза с образованием конечного продукта в виде молочной кислоты) и прямое биологическое

окисление (с образованием конечных продуктов в виде углекислого газа и воды) [223]. Наиболее существенный вклад в кариесогенность пищи вносят такие факторы, как частота поступления углеводов и структура режима приёма пищи [243]. Относительная кариесогенность пищи не коррелирует с количеством содержащихся в ней углеводов. Применение жевательной резинки и других ксилит-содержащих продуктов приводит к резкому снижению прироста кариеса [190].

1.1.2. Патогенетическое направление профилактики кариеса зубов у беременных

Местное нанесение фтористых препаратов с целью профилактики кариеса зубов у беременных давно заняло достойное место в стоматологической практике, и является на сегодняшний день одним из немногих научно обоснованных и доказанных методов кариеспрофилактики [82;178].

Противокариозное действие фтора связано с тремя механизмами действия [17;57]:

Во-первых, фториды взаимодействуют с гидроксиапатитом зубной эмали с образованием очень устойчивого соединения – гидроксифторапатита. В результате этого снижается проницаемость эмали и повышается её резистентность.

Во-вторых, фтор оказывает угнетающее влияние на рост микрофлоры полости рта за счёт ингибирующего действия на ферменты углеводного обмена. В результате этого снижается интенсивность расщепления углеводов и кислотопродукция.

В-третьих, фториды влияют на обмен белковой фазы эмали, участвуя в формировании зубов, и, следовательно, могут участвовать в формировании их устойчивости к кариесу.

Для профилактики кариеса применяются как органические, так и неорганические соединения фтора. В стоматологии давно нашли своё

широкое применение препараты фтористого натрия, фтористого калия. Аминофторид включён в состав многих зубных паст.

Местное применение фтористых препаратов у беременных обусловлено содержанием фтора в питьевой воде, социально-бытовых и климатических факторов [275].

За последние двадцать лет наблюдается редукция кариеса в группах беременных, у которых проводилось местное применение фторидов, несмотря на тот факт, что потребление рафинированных углеводов сохранялось высоким, или даже возрастало в определённых контрольных точках [197;203;207;232;251].

Эволюция сведений о механизмах защитного действия фторидов существенно изменило наши взгляды на многие методы фторпрофилактики. Применение фтор-содержащих средств гигиены полости рта в настоящий момент составляет основу любой кариеспрофилактической программы у беременных [26;178;233]. Инновационные подходы в профилактике кариеса у беременных, такие как использование органических фторсодержащих соединений и слабо-кислый водородный показатель применяемого средства гигиены полости рта, позволили значительно усилить их кариеспрофилактическое и реминерализующее действие [196;197].

Истинные механизмы противокариозного действия фторидов остаются предметом дискуссий до настоящего времени. Fejerskov O. (2004) в аналитической публикации «Изменение парадигм в теории профилактики кариеса» даёт следующую оценку сложившейся ситуации «В те времена, когда фториды было принято считать необходимыми на этапе минерализации зубных зачатков до их прорезывания, для оптимизации свойств биологических апатитов, системное применение фторидов представлялось обязательным для достижения максимального эффекта. При этом профилактика кариеса покупалась ценой повышения риска флюороза зубов. Ошибочность концепции «кариесрезистентности» доказана уже 25 лет

назад. Однако новая парадигма до настоящего времени не усвоена в полной мере практическим здравоохранением. В связи с этим мы всё ещё можем ожидать новых революционных достижений в области более эффективного применения фторидов при профилактике кариеса» [57].

Сегодня мы полностью отказались от системного применения препаратов фтора с целью профилактики кариеса зубов и можем говорить лишь о местном его использовании, особенно у беременных. В арсенале врачей-стоматологов имеется большое количество средств и методов профилактики кариеса зубов [26]. Для введения в ткани зуба активных компонентов используют аппликации, полоскания, гели, пенки, муссы, лаки, пасты, пленки и т.д. [71;83;130;135].

По современным сведениям, включённые в кристалл эмали фториды сами по себе очень ограничено действуют на её растворимость и при существенном снижении pH зубной бляшки практически не предотвращают деминерализацию [112;145;150]. Защитная роль фторапатита подвергнута критике в экспериментальных исследованиях Liu с соавт., 2011, который продемонстрировал, что эмаль зубов акулы, основу минерального компонента которой составляет фторапатит, легко подвергается деминерализации в клинической модели кариеса, при этом местная фторпрофилактика подавляет развитие кариозного очага более эффективно [145;196;197].

Ряд современных экспериментальных данных свидетельствует о том, что ключевая роль в реализации кариесостатических механизмов действия фторида принадлежит, в первую очередь, не максимальному содержанию фторапатита в эмали, а присутствию ионизированного фторида в среде, окружающей эмаль зуба [163;193]. В исследованиях *in vitro* показано, что ключевой механизм противокариозного действия фторидов связан с регулированием кинетики де- и реминерализации [207]. Согласно современным представлениям, ионизированные фториды обеспечивают

противокариозный эффект за счёт замедления деминерализации интактной эмали, влияния на кинетику реминерализации деминерализованной эмали и оптимизацию кристаллического состава эмали за счёт фторида кальция и фторапатита [287].

Эффект подавления деминерализации эмали в присутствии ионизированного фторида в окружающей среде носит подтверждённый дозозависимый характер, что открывает значительные возможности для совершенствования местной фторпрофилактики путём повышения концентрации ионизированного фтора в средах, непосредственно контактирующих с эмалью (в том числе в микробной биоплёнке), по сравнению с биологической жидкостью полости рта [169].

Стимуляция и ускорение реминерализации связаны с низкой растворимостью фторапатита, который начинает восстанавливаться даже в слабокислой среде раньше, чем остальные фазы апатита эмали [207]. Следовательно, в ходе реминерализации, развивающейся после воздействия кислоты, происходит перераспределение минеральных фаз эмали, при этом доля стабильных апатитов в ней повышается, а доля растворимых фаз фосфата кальция снижается [176;178].

Отложение фторида кальция на поверхности зубов после локальной аппликации фторидов ранее считали нежелательным [207]. Однако, как подтверждают современные исследования, в ходе кариесогенной кислотной атаки фторид кальция на поверхности эмали действует как основной рН-регулируемый резервуар свободного ионизированного фторида, который при понижении значения рН освобождает ионизированный фтор, а в нейтральном диапазоне рН на поверхности эмали остаётся стабильным [57]. Эффективными мерами по усилению отложения CaF_2 принято считать слабокислый рН, повышенную концентрацию ионизированного фторида и пролонгированное время воздействия [169]. Глобулы осаждённого на эмали фторида кальция содержат фосфат, влияющий на его химические свойства.

Глобулы CaF_2 , образованные при нейтральном pH, характеризуются относительно высоким содержанием фосфата и более высокой растворимостью в сравнении с чистым CaF_2 , глобулы которого образованные при слабокислом pH, имеют меньшее количество фосфатных «примесей» и отличается меньшей растворимостью, т.е. большей кислотоустойчивостью [57;169;177]. Регулируемая растворимость фторида кальция является перспективным направлением изучения механизмов фторпрофилактики кариеса.

Наиболее распространенным методом реминерализующей терапии является обработка пораженных участков зуба препаратами фтора (фторид натрия, монофторфосфат натрия, фторид олова, фосфорнокислый фторид, аминофторид), кальция (кальция глюконат) и фосфора (глицерофосфата казеин фосфопептид, аморфный кальций фосфат) [15;81;194].

На сегодняшний день одним из эффективных методов, способствующих реминерализации эмали, является глубокое фторирование [51]. Knappwost и Meuer установили, что эмалевые призмы представляют собой пучки кератиновых волокон, на которых возникают апатитовые кристаллы. В состоянии полной реминерализации пространства между кератиновыми волокнами заполнены апатитовыми кристаллами. Толщина кристаллов апатита равна 50 ангстрем, длина – 200 ангстрем [57]. Кроме того, эмаль покрывает слой из апатитовых кристаллов, толщина которого около 1-5μ [197]. В состоянии деминерализации поверхностный слой растворён. Кислоты проникают в эмаль вдоль кератиновых волокон, отслаивая и растворяя кристаллы апатита. В результате образуются поры в виде воронок с диаметром входа около 100 ангстрем и глубиной 10μ [83].

Разработка способа, позволяющего получить кристаллы особо высокой дисперсности, которые были бы соразмерны порам, образующимся в эмали, являлась серьёзной физико-химической проблемой. Её решением стал «метод глубокого фторирования», а также препараты «Эмаль-герметизирующий

ликвид» и «Дентин-герметизирующий ликвид» (производится фирмой «Humanchemie»). «Дентин-герметизирующий ликвид» обладает более выраженными бактерицидными свойствами, благодаря повышенному содержанию в нём ионов меди [51]. Его целесообразно использовать при обработке глубоких фиссур, а также при реставрациях с целью профилактики вторичного кариеса [83;96].

Для профилактики первичного кариеса и усиления реминерализации эмали следует использовать «Эмаль-герметизирующий ликвид» [57]. Этот комплект состоит из двух жидкостей. В результате взаимодействия этих последовательно наносимых на эмаль жидкостей воронки эмали заполняются кристаллами фтористого кальция, фтористого магния, фтористой меди и гелем кремниевой кислоты (которая, полимеризуясь, создаёт щелочную среду) [57].

Величина микрокристаллов составляет около 50 ангстрем. Кристаллы фторидов остаются в порах несколько месяцев (от полугода до 2-х лет) и постоянно выделяют ионы фтора, которые обеспечивают выраженный кариеспрофилактический эффект.

Известно, что растворимость кристаллов эмали обратно пропорциональна их величине [17;38;160]. Кристаллы фторидов, образующиеся при глубоком фторировании, имеют в десятки раз меньшую величину, чем кристаллы фтористого кальция, возникающие при взаимодействии фтористого натрия с апатитом [57]. При глубоком фторировании благодаря высокой растворимости микрокристаллов на поверхности зуба создаются высокие локальные концентрации ионов фтора – 100 мг/л [176].

Профилактическая эффективность глубокого фторирования доказана, так как оно позволяет создать в воронках эмали депо фтора, обеспечивая его оптимальную концентрацию от полугода до года. Это в свою очередь приводит к тому, что скорость процесса реминерализации эмали превышает

скорость деминерализации [51]. Такой механизм действия оптимально подходит для профилактики кариеса у беременных.

Кроме того, большинство препаратов имеет в своём составе вспомогательные вещества, усиливающие их реминерализующие способности. Например, ксилит усиливает реминерализующий потенциал слюны, а также снижает адгезию кариесогенных микроорганизмов к твёрдым тканям зубов, препятствуя образованию зубной бляшки [190]. Казеин («Tooth Mousse», GC) сохраняет кальций и фосфат в аморфном некристаллическом состоянии, а также обеспечивает высокую адгезию препарата к мягким тканям полости рта, твёрдым тканям зуба, к компонентам бляшки и пелликуле, обеспечивая пролонгированное действие препарата. Некоторые препараты (гель «Торех «00:60» Second», Sultan) подкислены фосфорной кислотой для снижения времени его экспозиции и усиления скорости реминерализации [81;82;197].

Перспективным направлением профилактики кариеса у беременных является использование реминерализующих средств – кальций-фосфат-фтор содержащих гелей [89;224]. Реминерализующее средство в виде геля позволяет длительно существовать минеральным компонентам состава кальция, фосфора и фтора в активном ионизированном состоянии, что позволяет эффективно проводить минерализацию эмали. Концентрация агар-агара (5%) позволяет хорошо фиксировать гель на поверхности зуба, а сорбическая способность агар-агара обеспечивает обезболивающий эффект. При этом фторид кальция на поверхности эмали действует как основной рН-регулируемый резервуар свободного ионизированного фторида, который при понижении значения рН освобождает ионизированный фтор, а в нейтральном диапазоне рН на поверхности эмали остаётся стабильным [196].

Несмотря на то, что в патогенезе кариеса зубов решающую роль играют микроорганизмы зубного налёта, т.е. внешний раздражитель, устойчивость зубов к кариесу зависит от состава и свойств окружающей зубы слюны

[17;27;40;268]. Совокупность этих факторов (кариесогенности микрофлоры зубного налёта и параметров ротовой жидкости) определяет особенности протекания процессов деминерализации и реминерализации эмали зубов [56;183].

В настоящее время предложен ряд методов диагностики и преддиагностики кариеса зубов, основанных на определении состава и свойств ротовой жидкости [30;65;91;97;180]. Так, предлагается оценивать индивидуальную предрасположенность к развитию кариеса по ряду физико-химических показателей смешанной слюны, среди которых удельная электропроводность, вязкость, водородный показатель (рН), количество общего белка, активная концентрация калия и натрия, концентрация общего кальция и фосфора у кариесрезистентных лиц [105;264]. Подобные тесты позволяют судить о состоянии различных сторон системы «слюна - зубной налёт - эмаль» и наличии «факторов риска», свидетельствующих о предрасположенности к развитию кариеса. Выявление таких прогностических параметров ротовой жидкости и изучение их в динамике на фоне кариеспрофилактических мероприятий имеет высокую практическую значимость, в особенности применительно к беременным женщинам. На основании этих данных разработаны и внедрены в практику протоколы стоматологического обследования женщины на этапе планирования беременности, при беременности и после её завершения [73;80;110;111;185;236;278].

Стоматологическое здоровье человека во многом закладывается в период внутриутробного развития и зависит от здоровья будущей матери [37;204;240;254;273]. Как известно, беременные женщины имеют один из самых высоких рисков возникновения кариеса, при этом назначаемые средства профилактики не всегда эффективны [41;90;189;208;217;229].

В свете вышеизложенного можно констатировать, что в настоящее время основное направление в профилактике кариеса у беременных отведено

гигиене полости рта, рациональному питанию и местному применению фторидов. Многообразие средств профилактики кариеса, применяемых у беременных, диктует необходимость сравнительной оценки их эффективности. При этом продолжает оставаться актуальной разработка и научное обоснование новых подходов к диагностике, прогнозированию и своевременной профилактике кариеса. Необходимо как можно более ранний диагностический поиск, включающий интегральное отображение индивидуальных механизмов развития кариеса у конкретно взятой беременной женщины.

1.2. Молекулярно-генетические основы профилактики кариеса у беременных

В литературе по проблеме кариеса зубов существует достаточно много работ, авторы которых считают, что причиной кариеса является зубная бляшка [163;215;277]. Однако есть исследования, свидетельствующие, что кариес может протекать активно и при идеальной гигиене полости рта [129;253]. Хотя зубные бляшки образуются едва ли не у каждого человека, поражение зубов кариесом отнюдь не является их неизбежным следствием. Следовательно, тканевое поражение эмали определяется сочетанием внешнего деструктивного фактора (микрофлоры зубной бляшки) и локальной тканевой реакции (свойствами и строением самого субстрата воздействия микрофлоры, то есть эмали зубов).

Тканевая резистентность эмали определяется её физико-химическим строением, обуславливающим морфологические и текстуральные особенности, фазовый состав, взаимное расположение и распределение по размерам отдельных компонентов фаз, морфологию частиц и другие структурно-геометрические характеристики [35;36;43;154;219]. Совокупность этих факторов и определяют особенности протекания процессов деминерализации и реминерализации эмали зубов [95].

Хорошо известно, что при кариесе зубов существует наследственная предрасположенность [14;147]. Однако до сих пор не изучены какие-либо факторы впрямую связанные с наследственностью кариеса. Исходя из этого, генетическую обусловленность кариеса необходимо рассматривать с позиций наследуемости физико-химических, анатомических и морфологических особенностей зубных тканей, количественного и качественного соотношения в них апатитов, состава микроэлементов и т.д. [32,34].

Органическая (белковая) матрица формирует кристаллическую структуру эмали и является инициатором кальцификации эмали [17;18;134]. Функции минерализации и удержания минеральной фазы эмали осуществляются через построение нерастворимой в нейтральной среде трёхмерной белковой матрицы эмали, которая связана с кристаллами гидроксиапатита и кислоторастворимым белком эмали, образующими «скелет» этой ткани [150;287]. С белками связана способность твёрдых тканей к росту, регенерации и другим свойствам [269]. Сегодня не оставляет сомнения значение белков как матриц в процессах биологической кальцификации. Минерализации всегда предшествует формирование белковой матрицы, биологическая минерализация неосуществима без белковых матриц и совершается только на них [250]. На сформированной матрице возникают ядра кристаллизации, в которых происходит первоначальное обызвествление с образованием в дальнейшем кристаллов гидроксиапатита [171]. Таким образом, белковые матрицы иницируют минерализацию и делают процесс минерализации упорядоченным и регулируемым [131]. Подавление синтеза белка влечёт нарушение минерализации [173].

Процесс формирования зубной эмали – амелогенез - представляет собой сложный биохимический процесс. Выделяют 3 стадии амелогенеза: секреторную стадию, стадия созревания и стадия зрелой эмали [152]. Развитие структуры эмали и ее состав обеспечивается амелобластами,

которые формируют уникальную внеклеточную матрицу [181]. Первичная минерализация эмали представляет собой двухступенчатый процесс, включающий инициацию и последующий рост кристаллов [150;154]. Для роста кристаллов необходимы белки с небольшой молекулярной массой, а в составе секретируемых гранул белков содержатся высокомолекулярные гликофосфопротеины, поэтому в норме они подвергаются расщеплению протеолитическими ферментами – энамелизинами (ММР-20), калликреин-связанной пептидазой и матриксными сериновыми протеазами [172;177;184;198]. Процесс протеолиза носит каскадный характер, что сопровождается образованием белков с разной молекулярной массой и функциями [250]. В настоящее время практически полностью идентифицированы полиморфизмы генов, кодирующих основную триаду белков амелогенеза: амелогенина, энамелина, амелобластина [225;269]. Однако, полиморфизм генов, кодирующих протеолитические ферменты, участвующие в амелогенезе, изучен не полностью. В литературе описывается лишь несколько мутаций, идентифицированных до настоящего времени [173].

Пептидаза гена *KLK-4* является, своего рода, эвакуатором остаточных фрагментов матричных белков при замене их на минералы, регулирует обработку органической матрицы эмали, что в конечном итоге определяет структуру и состав эмали [162;182;200;202;218;225].

Ген *KLK-4* находится в 19 хромосоме (19q13) [138;181]. Мутации гена *KLK-4* приводят к усечению молекулы белка пептидазы, что влияет на протеолитическую активность и непосредственно на структуру гидроксиапатита [132]. В *KLK-4*- мутированной эмали повышено содержание белка по сравнению с нормальной эмалью, поэтому изменённая таким образом эмаль в большей степени подвержена процессам минерализации по сравнению с эмалью, не пострадавшей от мутаций гена калликреина-4 [125;288]. По данным литературы, измененная таким образом эмаль,

обладает меньшей устойчивостью к механическим и физическим факторам и подвергается нефизиологическим формам стираемости [194;196;197]. Изменяется ширина или толщина кристаллов, но их длина остается неизменной [182;282]. Причем этот дефект в большей степени проявляется в области эмалево-дентинной границы (низкая минерализация) [250]. Вследствие этого, имеет место несоответствие поражения кариозным процессом эмали и дентина. Даже при глубоких изменениях в дентине, поражения эмали могут быть поверхностными и локализоваться лишь в области фиссур [286]. Внешние слои эмали обладают нормальной твердостью, но внутренние области мягки и содержат намного больше белка, чем в норме [15]. Темп минерализации эмали при дефекте *KLK-4* в целом ниже на 25% [162;200]. Таким образом, эмаль, созревающая под влиянием мутированной пептидазы *KLK-4*, по толщине абсолютно не отличается от нормальной эмали. [136]. Электронная микроскопия показала, что эмаль, не пострадавшая от мутаций *KLK-4* была нормальной призматической структуры, а кристаллы в целом были четкими и правильно организованными [160].

Группа сериновых протеиназ до настоящего времени изучена мало [158;167;182;184;199]. В своем исследовании мы изучили влияние двух наиболее известных мутаций *KLK-4*-связанной пептидазы (далее *KLK-4*) на структуру зрелой зубной эмали беременных, и сопоставили данные с результатами клинического обследования.

Полиморфизм гена каллекреина-4 (*KLK-4*) в мутационных точках G2664153A и G2142A определяет наличие высокой или низкой массовой доли белка, и таких аминокислот, как аспарагиновая, глутаминовая, гистидин, глицин, лейцин, лизин и цистин, сопоставимых с повышением каллекреин-транслируемой пептидазы промотора гена *KLK4*, регулирующего амелогенез [126].

Об информативности гомозигот А/А гена *KLK-4* в мутационных точках G2664153A и G2142A свидетельствуют ранее проведённые в медицине исследования. Так, есть данные о том, что повышение гомозигот А/А, сопоставимое с повышением каллекреин-транслируемой пептидазы промотора гена *KLK4*, статистически значимо сопровождается активацией прогестероновых рецепторов (T47D) при ранней диагностике и прогнозе рака молочной железы и андрогенных рецепторов (LNCaP, 22Rv1 и MDA-PCa-2b) при ранней диагностике и прогнозе рака предстательной железы [127;162].

Ряд исследований посвящён анализу частоты распределения генетических маркеров предрасположенности к развитию заболеваний человека [14;19;72;144]. Обнаружены конкретные полиморфные варианты генов, вовлечённых в формирование патологии [131]. Полученные данные позволили выявить популяционные особенности генофонда и генетических взаимоотношений изучаемых выборок по исследованным маркерам предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям [156].

Повышенный интерес к изучению микроструктуры и минерального обмена твёрдых тканей зубов связан с желанием прогнозировать, моделировать и корректировать их свойства под влиянием патологических факторов, совершенствуя методы профилактики и лечения кариеса [99].

Патогенез воздействия на зубы двух сопряжённых между собой факторов: кариесогенной диеты, содержащей много рафинированных углеводов, способствующих образованию зубного налёта, и микроорганизмов полости рта, способных ферментировать зубной налёт в кислоты, в конечном счёте, определяется именно супрамолекулярной структурой эмали. При этом оказалось, что у разных людей при почти полной идентичности условий, характер и степень выраженности этих изменений не абсолютно одинаковы [166]. Это объясняется полиморфизмом генов, регулирующих процессы закладки и формирования эмали [147]. На уровне последовательностей генов отличия между двумя индивидуумами

составляют около 0,1% [151]. Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются точечные мутации – замены единичных нуклеотидов или, так называемый, полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP – single-nucleotide polymorphism) [227;252;270]. Кроме того, более редко встречаются и другие генетические изменения, например, различное число повторений одинаковых коротких участков гена – тандемные повторы частей гена, а также делеции нуклеотидов или небольших фрагментов гена [131;270].

Обзор зарубежных и отечественных литературных данных, а также анализ мировых компьютерных баз данных показал, что проблема генетической регуляции тканевой резистентности зубной эмали у беременных освещена довольно скупо. Настоящая работа является начальным этапом научных исследований, посвящённых изучению этой проблемы.

Основные позиции обзора литературы изложены в следующих публикациях автора:

1. Взаимосвязь генотипов гена калликреина-4 с реализацией и течением кариеса зубов / И. К. Лукашевич, Е. Г. Поморгайло, И. Л. Горбунова, И. Р. Абрамян // Клиническая стоматология. – 2019. – № 1 (89). – С. 74-77. (ВАК) Импакт-фактор РИНЦ 0,467.
2. Горбунова И. Л. Оптимизация процесса профилактики кариеса зубов у женщин в период беременности / И. Л. Горбунова, И. К. Лукашевич. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=24311> (ВАК) Импакт-фактор РИНЦ 0,351.
3. Горбунова И. Л. Генетическая детерминация тканевой резистентности пародонта и зубной эмали у населения Омской области / И. Л. Горбунова, И. К. Лукашевич, А. В. Ефименко. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=24546> (ВАК) Импакт-фактор РИНЦ 0,351.
4. Лукашевич И. К. Анализ частоты использования и степени эффективности различных средств профилактики кариеса у беременных / И. К. Лукашевич // Cathedra–Кафедра. Стоматологическое образование. – 2020. - №74. - С.44-46. (ВАК) Импакт-фактор РИНЦ 0,193.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глава 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами изучены особенности развития кариеса у беременных различного возраста на фоне проведения местной кариеспрофилактики, а также сделана попытка дать генетическое обоснование выявленным различиям.

2.1. Дизайн исследования

На первом этапе исследования, после изучения данных специальной литературы, постановки цели и задач, были установлены взаимосвязи между развитием кариеса зубов у беременных различного возраста с полиморфизмом гена калликреина-4, являющимся основным ферментом стадии созревания зубной эмали, в мутационных точках G2664153A и G2142A.

Исследование выполнено в дизайне открытого одноцентрового, стратифицированного, контролируемого проспективного поперечного кросс-секционного, типа «случай-контроль» с элементами ретроспективного и научно-прикладного [153]. Проведена сравнительная оценка эффективности наиболее часто применяемых в настоящее время средств местной профилактики кариеса у беременных с использованием клинических, лабораторных и электрометрических показателей. В дальнейшем, с учетом выявленной у пациента молекулярно-генетической предрасположенности (предрасположенности) реминерализации эмали зуба, обосновано применение трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля в качестве оптимального средства профилактики кариеса у беременных. Сформулированы выводы и практические рекомендации.



2.2. Общая характеристика групп обследования

Было проведено клиническое обследование и наблюдение 322 беременных женщин европеоидной расы, проживающих в г. Омске, срок беременности которых составлял 13-36 недель (II и III триместры) (табл.1), эти пациентки составили основную группу (ОГ) наблюдения. Средний возраст обследованных ОГ составил $29,1 \pm 0,2$ лет. Группа сравнения (ГС) была сформирована из числа 261 соматически сохранной (небеременной) пациентки в возрасте от 24 до 35 лет, обратившихся на поликлинический приём к врачу-стоматологу для плановой санации. Предварительно у всех пациенток получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол клинического исследования одобрен локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 109 заседания Комитета по этике ФГБОУ ВО Омского государственного медицинского университета Минздрава России от 13 декабря 2018 г.).

Таблица 1.

Возрастной профиль пациенток групп наблюдения

Возраст	Беременные – пациентки акушерско- гинекологического приема (ОГ)	Пациентки стоматологического приема (ГС)	Всего
До 30 лет	178 (55,3%)	141 (54,0%)	319 (54,7%)
После 30 лет	144 (44,7%)	120 (46,0%)	264 (45,3%)
Всего	322 (100%)	261 (100%)	583 (100%)

Критерии включения:

- Принадлежность к европеоидной расе;
- География проживания (г. Омск и Омская область);
- Возраст от 18 до 36 лет [103]¹.
- Добровольное решение принять участие в исследовании.

Критерии исключения:

- География проживания, не входящая в территорию г. Омска и Омской области;
- Наличие тяжелой системной патологии, потенциально влияющей на формирование и строение зубов (наследственные и специфические заболевания, сахарный диабет, эндемический паротит, болезнь Шегрена в анамнезе и др.);
- Наличие хронических системных заболеваний (патология ЖКТ; сахарный диабет, онкологические заболевания, заболевания печени и почек, патология крови; патология сердца и сосудов, дыхательной и нервной систем в фазе декомпенсации);
- Наличие поражений твёрдых тканей зубов некариозного происхождения;
- Отсутствие понимания цели исследования и подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании, а также отказ от участия в исследовании на любом из его этапов.

Критерии невключения:

- Запрет акушера-гинеколога на включение пациентки в группу обследования;

¹ Стратификация обследуемого контингента по возрасту осуществлялась в соответствии с классификатором ВОЗ для международных сравнений, приведённом в международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра по распределению обследованного контингента в медико-биологических исследованиях.

- Пациентки, беременность которых наступила при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ);
- Пациентки, имеющие профессиональные вредности (длительная работа перед монитором компьютера, работа в условиях промышленных и бытовых вредных факторов производства).

Клиническое обследование проведено на базе женской консультации БУЗОО ГКПЦ г. Омска (гл. врач – С.В. Николаев), БУЗОО «Городская клиническая стоматологическая поликлиника №1» г. Омска (гл. врач – А.И. Матешук) и БУЗОО «Городская поликлиника № 10» г. Омска (гл. врач – Т.И. Казанцева).

Из 322 обследованных ОГ 93 были первобеременными (73 (78,5%) в возрасте до 30 лет и 20 (21,5%) - в возрасте после 30 лет). Повторная беременность выявлена у 229 женщин (104 (45,4%) - в возрасте до 30 лет и 125 (54,6%) в возрасте после 30 лет).

Объём репрезентативной выборки определялся по методу Lopez-Jimenez et al., (1998), с учетом ожидаемого значения основного критерия оценки для исследуемых групп [212]. Необходимое для получения значимых статистически достоверных результатов число участников составило - 110 человек.

2.3. Клинические методы обследования состояния органов и тканей полости рта

Клиническое обследование пациенток проводили по специальной программе, включающей в себя углубленное изучение анамнестических данных, включая стоматологический и акушерский анамнез. На каждую беременную заполняли специально разработанную карту [108].

При стоматологическом обследовании использовали общепринятые методы (сбор и анализ анамнеза, осмотр, инструментальная диагностика). Со всеми пациентками в момент первичного осмотра проводили беседу о

правилах гигиены полости рта с индивидуальным подбором средств гигиены.

Оценку гигиенического состояния полости рта проводили с помощью упрощенного индекса гигиены (ОНИ-S) по методике I. Green, I. Vermillion [188], также определяли составные части этого индекса – индекс зубного налёта (ИЗН) и индекс зубного камня (ИЗК). Упрощенный индекс ОНИ-S позволяет оценить распространённость налёта и зубных камней в области так называемых «зубов Рамфьорда» (16,2,24,36,41,44), представляющих все фронтальные и дистальные сектанты полости рта. При проведении индекса проводили окрашивание щёчной поверхности 16 и 24, язычной поверхности 36 и 44, губной поверхности 21 и язычной поверхности 41 раствором Шиллера-Писарева. Количественную оценку зубного налёта осуществляли по 3-бальной системе. При хорошей гигиене полости рта ОНИ-S составляет от 0 до 0,6 баллов.

Состояние десны оценивали с помощью папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) по Schour E. и Massler J. в модификации Parma [68]. Индекс РМА основан на учёте воспаления в разных зонах десны в области всех зубов. Интерпретацию данных проводили после окрашивания десны 3-5% настойкой йода или раствором Люголя.

Степень индуцированной кровоточивости десны (SBI) после зондирования определяли в области «зубов Рамфьорда» по методике Mühlemann H.R, Son S., со щёчной и язычной сторон с помощью пуговчатого зонда [68;222].

Интенсивность поражения зубов кариесом определяли путём подсчёта индексов КПУ зубов (сумма всех зубов, имеющих кариозные полости, пломбы и удалённых) и КПУ полостей (сумма кариозных полостей, очагов деминерализации эмали, пломб с учётом локализации кариозной полости на определённой поверхности зуба и удалённых зубов). По изменению этих индексов в динамике беременности и через один год после её

завершения (Δ КПУ и Δ КПУп) судили о темпе прироста кариеса, при этом учитывали локализацию и количество вновь появившихся очагов поражения. Первичный подсчёт КПУ и КПУп проводился во II триместре беременности с 13 по 22 неделю беременности. Динамическое наблюдение за беременными проводили в период с 23 по 34 неделю беременности (III триместр) и через один год после первичного курса профилактики кариеса.

У всех пациенток определяли индивидуальный уровень интенсивности кариеса (ИУИК), предложенный Леусом П.А. [68].

Кариесогенность мягкого зубного налета (КЗН) определяли по методике Hardwick, Manley [191], в модификации В.Б. Недосеко с соавт. [74].

2.4. Лабораторные методы исследования ротовой жидкости и её осадка

Материалом для лабораторного исследования служила ротовая жидкость (смешанная слюна), забор которой осуществляли по методике В.К. Леонтьева, Ю.А. Петровича (1976) [67]. Обследуемая сразу после сна пассивно сплевывала слюну в пробирку до отметки 10 мл, при этом учитывали время, за которое удавалось набрать это количество слюны, определяли скорость секреции. Исследование слюны проводили в течение 1-2 часов после забора. Слюна перед анализом центрифугировалась 30 минут со скоростью 8000 об/мин при комнатной температуре.

Изучение параметров ротовой жидкости и её осадка было проведено у 267 беременных женщин, 142 из которых были в возрасте до 30 лет и 125 – в возрасте после 30 лет.

Исследование ротовой жидкости проводилось на базе научной лаборатории стоматологического факультета ОмГМУ (заведующий – к.х.н. Солоненко А.П.). Полученную смешанную слюну центрифугировали при 7000 об/мин. в течение 30 минут. В надосадочной жидкости определяли рН, концентрацию общего кальция, неорганического фосфора, активного

кальция, активного калия, активного натрия. Также изучали утилизирующую способность и деминерализующую активность осадка ротовой жидкости по методике Леонтьева В.К. и Широковой В.Г. (1978).

Концентрацию общего кальция устанавливали фотометрически по реакции ионов Ca^{2+} с Арсенazo III в щелочной среде. Неорганический фосфор ротовой жидкости определяли по методу Больца Д.М. и Льюка И.Г. в модификации Конвая В.Д., Леонтьева В.К., Брызгалиной В.П. [17]. Из полученных данных рассчитывали кальций-фосфорный молярный коэффициент (Ca/P), который определяется отношением количеств данных ионов в надосадочной жидкости. Методом прямой потенциометрии определяли рН и с помощью ионоселективных электродов на иономере «Анион 4154» фиксировали активные концентрации K^+ , Na^+ и Ca^{2+} . По соотношению электролитов в ротовой жидкости рассчитывался Na/K-коэффициент.

Осадок ротовой жидкости выделяли центрифугированием. Утилизирующую способность осадка ротовой жидкости определяли по изменению рН в процессе инкубации интактного человеческого зуба, приготовленного по методике Леонтьева В.К., с суспензией 150 мг осадка в 0.28 М растворе сахарозы при температуре 37°C в течение 3 часов [67]. Деминерализующую активность осадка ротовой жидкости оценивали по количеству кальция, извлечённого осадком ротовой жидкости из эмали зуба.

Изучение ротовой жидкости проводили в двух контрольных точках (до начала кариеспрофилактических мероприятий и спустя 6 месяцев после окончания курса профилактики).

2.5. Молекулярно-генетическое обследование

2.5.1. Методика генотипирования

Исследования выполнены на базе молекулярно-генетической лаборатории академического центра патологической анатомии ОмГМУ

(заведующий кафедрой – Засл. Деятель науки, РФ, д.м.н., профессор Кононов А.В.) под руководством д.б.н., профессора Поморгайло Е.Г.).

После забора цельной крови (3-4мл) у пациенток в вакуумную пробирку, производилось отстаивание материала в холодильнике в течение суток. После расслаивания крови отбирали интерфазу (преимущественно лейкоциты). Материал в количестве 1000мкл помещали в пробирку типа "Эппендорф", добавляли 1000 мкл раствора буфера NaHCl, выдерживали 10 минут, затем центрифугировали 15 минут со скоростью 3500 об./мин. Отмывание эритроцитов производилось дважды. Супернатант удаляли, осадок замораживали не менее, чем на сутки. По истечении необходимого времени, содержимое пробирки размораживали, вносили в пробирку реактив "ДНК-экспресс-кровь" в объеме, равном объему оставшихся форменных элементов (в среднем 500 мкл), содержимое пробирки в течение 10 секунд тщательно перемешивали на встряхивателе "Вортекс", осаждали, устанавливали пробирку в предварительно прогретый до 98°C термостат и выдерживали в течение 15 мин. Центрифугировали при комнатной температуре со скоростью 10000 об./мин. в течение 30 сек. Полученный, таким образом, супернатант, использовали в качестве исследуемого образца ДНК [118].

В пробирку для амплификации вносят 20 мкл. смеси из разбавителя, реакционной смеси и фермента Taq - полимеразы, добавляют 5 мкл. выделенной ДНК, помещают в прибор "Терцик" для ПЦР, затем проводится электрофорез в 3% геле агарозы. Используются праймеры, входящие в стандартный набор «Литех». Праймеры подобраны с помощью программы Primer-express 3.0. Специфичность праймеров проверена в программе NCBI для Macintosh.

2.5.2. Генотипирование по полиморфизмам - G2664153A и G2142A - гена *KLK4*

Для определения точечных мутаций использовали метод "SNP-Экспресс", представляющий собой универсальный процесс, основанный на единой программе амплификации, а также в формате реакционной смеси со стандартным праймером. ПЦР - набор "SNP-Экспресс" включает в себя две реакционные смеси для идентификации "нормальной" и "патологической" аллели соответственно. Каждая реакционная смесь содержит по паре аллель-специфичных праймеров, имеющих общие типовые черты: все праймеры имеют одинаковую длину в 40 нуклеотидов и один mismatch в 8-м положении от 3- конца, в результате амплификации формируются ампликоны одной длины (79 нуклеотидов). Таким образом, каждый образец выделенной ДНК подвергали амплификации дважды - с двумя аллель-специфичными реакционными смесями, что, соответственно, позволяло после проведения электрофореза давать три типа заключения: "нормальная" гомозигота, гетерозигота, "патологическая" гомозигота.

2.6. Методы социологического исследования: интервьюирование врачей-стоматологов, работающих в женских консультациях, и ретроспективный анализ амбулаторных карт беременных

В соответствии с поставленными задачами проведён опрос 52 врачей (23 мужчины и 29 женщин) - стоматологов-терапевтов, врачей стоматологов общей практики г. Омска и Омской области на основании разработанной анкеты, которая включала три части (вводная часть, основная часть, паспортная часть) и состояла из 12 вопросов открытого и закрытого типов. Анкетирование проводили анонимно, корреспондентским способом в письменной форме. В паспортной части анкеты респондентами указывались пол, возраст, стаж работы по специальности. В основной части анкеты врачи указывали назначаемое врачом средство профилактики кариеса у

беременных, высказывали субъективное мнение об основных причинах низкой эффективности программ профилактики кариеса зубов у беременных.

Средний возраст респондентов $-39,4 \pm 4$ года. Стаж работы – от 5 лет и более.

Кроме того, с целью выявления наиболее часто используемых кариес-профилактических средств, назначаемых врачами-стоматологами во время беременности, были проанализированы данные 298 медицинских карт беременных, состоящих на учёте в женских консультациях.

2.7. Характеристика используемых средств профилактики кариеса

В качестве кариеспрофилактических средств врачом-стоматологом назначались и использовались следующие кариеспрофилактические препараты:

1. «Эмаль-герметизирующий ликвид» (компании «Хуман-хеми», Германия);

2. Кальций-фосфат-содержащий гель модели «Слюна» с соотношением Ca/P=2:1 и со значением pH, приближенным к физиологическому – pH = 7,0, (разработанный на кафедре детской стоматологии Омского государственного медицинского университет);

3. Трехкомпонентный кальций-фосфат-фторсодержащий гель с соотношением Ca:P:F = 2:1:1 (разработанный на кафедре детской стоматологии Омского государственного медицинского университет);

4. Зубная паста и ополаскиватель Colgate Элмекс® Защита от кариеса (Colgate-palmolive manufacturing, Польша),

5. Профилактический гель «R.O.C.S.»® Medical Minerals (ЕвроКосМед ООО, Швейцария);

6. Фтор-содержащий гель «Fluocal Gel» (Septodont, Франция).

Курс профилактических мероприятий с использованием каждого из этих средств проводили согласно рекомендациям фирмы-производителя. Данные средства профилактики были выбраны как наиболее часто используемые у

беременных, что стало очевидным после анкетного интервьюирования врачей-стоматологов, работающих в женских консультациях, а также выкопировки записей амбулаторных карт беременных. Помимо этого, выбор данных средств кариеспрофилактики обусловлен составляющими их ингредиентами. Все они содержат основные микроэлементы, играющие ведущую роль в профилактике кариеса. Так, гель «R.O.C.S.»[®] Medical Minerals и Ca/P-содержащий гель модели «Слюна» содержат кальций, но не содержат фтора. Зубная паста Colgate элмекс[®]. ЗАЩИТА ОТ КАРИЕСА, напротив, содержит фтор, но не содержит кальция. «Эмаль-герметизирующий ликвид» и трёхкомпонентный гель содержат и кальций, и фтор. Таким образом, представлялась возможность сравнительной оценки эффективности использования кальций- и фтор- содержащих средств для профилактики кариеса. Все предлагаемые в исследовании средства современны, их применение научно обосновано, кроме того, они экономически доступны широкому кругу потребителей, а главное – их использование не противопоказано беременным (рис. 1).



Рис.1. Распределение пациенток (N) основной группы на подгруппы в зависимости от используемого кариес-профилактического средства и возраста.

Пациенты ОГ, в зависимости от применения того или иного кариес-профилактического средства, сформировали 6 подгрупп (ОГ-1, ОГ-2, ОГ-3 и т.д.) наблюдаемых в возрасте до и старше 30 лет с сопоставимым числом входящих в них пациенток (рис. 1).

2.8. Оценка эффективности средств профилактики кариеса

Об эффективности назначаемых средств профилактики кариеса у беременных судили по интенсивности и темпу прироста кариеса в динамике наблюдения и по показателю электропроводности зубной эмали [100]. Обследование проводили в трёх исследовательских точках: в момент первичного обращения (II триместр беременности), по истечении 6 месяцев

(III триместр беременности) и по истечении одного года после первичного курса кариеспрофилактики.

Электропроводность зубной эмали беременных определяли с помощью прибора «ДЕНТ-ЭСТ» (ЗАО «Геософт Дент, Россия») [44] (рис.2).



Рис.2. Электрометрический прибор «Дент-Эст».

Принцип действия аппарата «ДЕНТ-ЭСТ» основан на возможности электрометрического определения электропроводности твёрдых тканей посредством измерения величины (силы) микротока, проходящего через твёрдые ткани зуба. [50;54]. Измерения проводили при постоянном напряжении (4,26 вольт), а полученные результаты в микроамперметрах пересчитывали на значение сопротивления твёрдых тканей зуба.

Перед проведением электрометрии зубы очищали от мягкого зубного налёта, проводили профессиональная гигиена с использованием ультразвукового модуля и полировочной пасты, не содержащей фтор («Detartrinê Z», «Septodont»).



Фотография №1. Процесс стоматологического обследования пациентки из основной группы наблюдения.

2.9. Методики статистического анализа полученных результатов

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6 и возможностей Microsoft Excel [16;64;94]. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ [20].

Проверка нормальности распределения производилась с использованием критерия Шапиро-Уилки, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью F-критерия Фишера. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SE$, где M – среднее выборочное, SE – стандартная ошибка среднего [31]. При ненормальном распределении значений в ряду указывалась также медиана (P_{50}), 25-перцентиль (P_{25}) и 75-перцентиль (P_{75}).

Количество пациентов, необходимых для исследования, было рассчитано с помощью приложения StatCalc программы Epi Info (версия 6) с учетом численности генеральной совокупности и ожидаемого уровня распространенности изучаемого явления [48;116].

В исследовании применялись методы анализа таблиц сопряженности, корреляционный анализ. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики Пирсона хи-квадрат (χ^2), информационной статистики Кульбака ($2I$ – статистика) (для оценки связи изучаемых факторов и результативных признаков), которая рассматривается как непараметрический дисперсионный анализ.

Вычисление информационной статистики Кульбака для таблицы с двумя входами осуществлялось по следующей формуле:

$$2I = \left(\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c 2n_{ij} \ln n_{ij} + 2n \ln n \right) - \left(\sum_{i=1}^r 2n_i \ln n_i + \sum_{j=1}^c 2n_j \ln n_j \right), \text{ или}$$

$2I = (\text{сумма } 1) - (\text{сумма } 2)$, где

$2I$ – показатель информационной статистики;

n_i и n_j – объемы выборок в двух альтернативных группах.

Полученное фактическое значение $2I$ сравнивали с табличным значением χ^2 – квадрат при соответствующем числе степеней свободы.

Направление и силу связи между явлениями определяли с помощью коэффициента Пирсона (или Спирмена, в случае наличия распределения, отличного от нормального).

Если r_s находился в пределах от 0 до + 0,3 или –0,3, то такую связь расценивали как слабую. Связь от +0,3 до +0,7 или от –0,31 до –0,7 считалась средневыраженной.

Коэффициент корреляции от +0,71 до +1,0 или от –0,71 до –1,0 свидетельствовал о наличии сильной прямой либо сильной обратной (отрицательной) связи между сопоставляемыми признаками.

Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы. Для сравнения числовых данных двух независимых групп – U-критерий Манна-Уитни, числовых данных более чем двух групп – критерий Краскела-Уоллиса (H) [59;77].

Показатель силы влияния наблюдаемых факторов на результативные признаки (η_x^2) рассчитывался в ходе одно- и двухфакторного дисперсионного анализа качественных и количественных признаков для пропорциональных и неравномерных комплексов [85].

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-лабораторная характеристика органов и тканей полости рта обследуемых пациенток

Для решения поставленных задач нами изучен ряд клинических надосадочной жидкости и осадка слюны, а также функцию слюнных желёз у обследуемых женщин, проживающих в Омском регионе.

В рамках настоящего исследования была проанализирована частота встречаемости кариеса и гингивита среди обследуемых категорий пациенток. Результаты исследования представлены на рисунке 3.

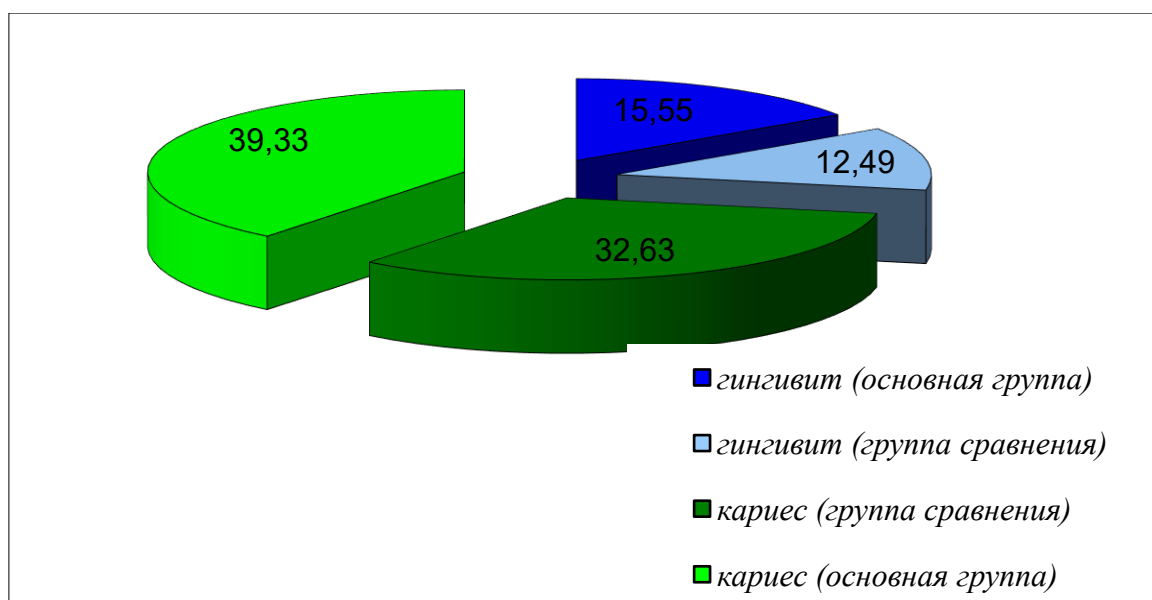


Рис.3. Частота выявления кариеса и гингивита у обследуемых женщин, проживающих в Омском регионе, (%).

Как следует из представленной диаграммы, частота распространения кариеса у женщин основной группы обследования, проживающих в Омском регионе, достаточно высока и составляет 39,33% от всей стоматологической патологии.

Поскольку решающая роль в возникновении и развитии КЗ отводится микрофлоре, на первом этапе была проведена оценка гигиенического состояния полости рта обследуемых.

Клиническое обследование показало, что как у лиц ОГ, так и пациенток ГС на момент первичного осмотра гигиена полости рта была хорошей. Так, у лиц ГС средние значения ОНI-S соответствовали $0,97 \pm 0,05$, у пациенток ОГ – $1,98 \pm 0,12$ баллам (табл.2). Вместе с тем, отмечаются достоверные различия значений этого показателя в сравниваемых группах ($p \leq 0,001$).

Таблица 2.

Индексная оценка состояния полости рта у пациенток групп наблюдения

Показатель	Группа сравнения	Основная группа	P
ОНI-S (балл)	$0,97 \pm 0,05$	$1,98 \pm 0,12$	0,0001
ИЗН (балл)	$0,43 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,07$	0,0001
ИЗК (балл)	$0,54 \pm 0,03$	$1,01 \pm 0,06$	0,0001
КЗН (балл)	$1,69 \pm 0,04$	$1,64 \pm 0,03$	-
SBI (балл)	$0,63 \pm 0,04$	$1,26 \pm 0,09$	0,0001
PMA, %	$20,14 \pm 0,91$	$31,58 \pm 1,51$	0,0001

Примечание: В таблице указаны только значимые различия; коэффициент значимости p рассчитан по отношению к соответствующему показателю между сравниваемыми группами.

Было отмечено, что у пациенток ОГ уровень гигиены полости рта достоверно ниже, чем у лиц ГС ($p \leq 0,0001$). Подобное утверждение справедливо, как для женщин ОГ в возрасте до 30 лет ($p \leq 0,01$), так и для женщин ОГ в возрасте после 30 лет ($p \leq 0,001$) (рис.4;5).

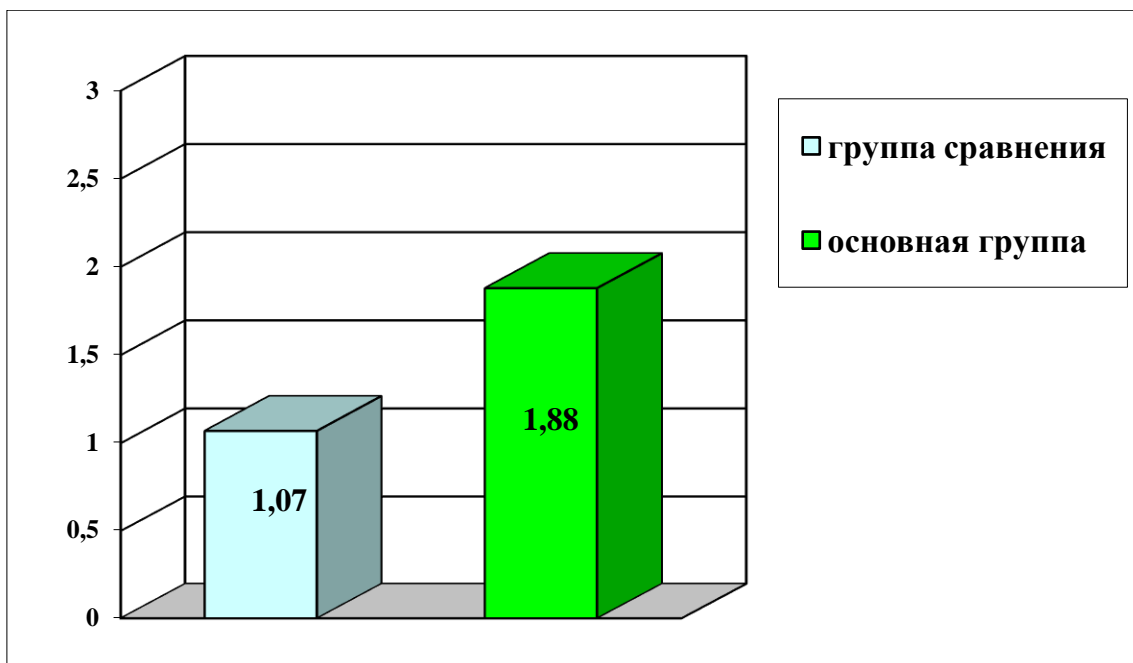


Рис.4. Значения индекса гигиены ОНI-S (баллы) у пациенток в группах наблюдения (в возрасте до 30 лет).

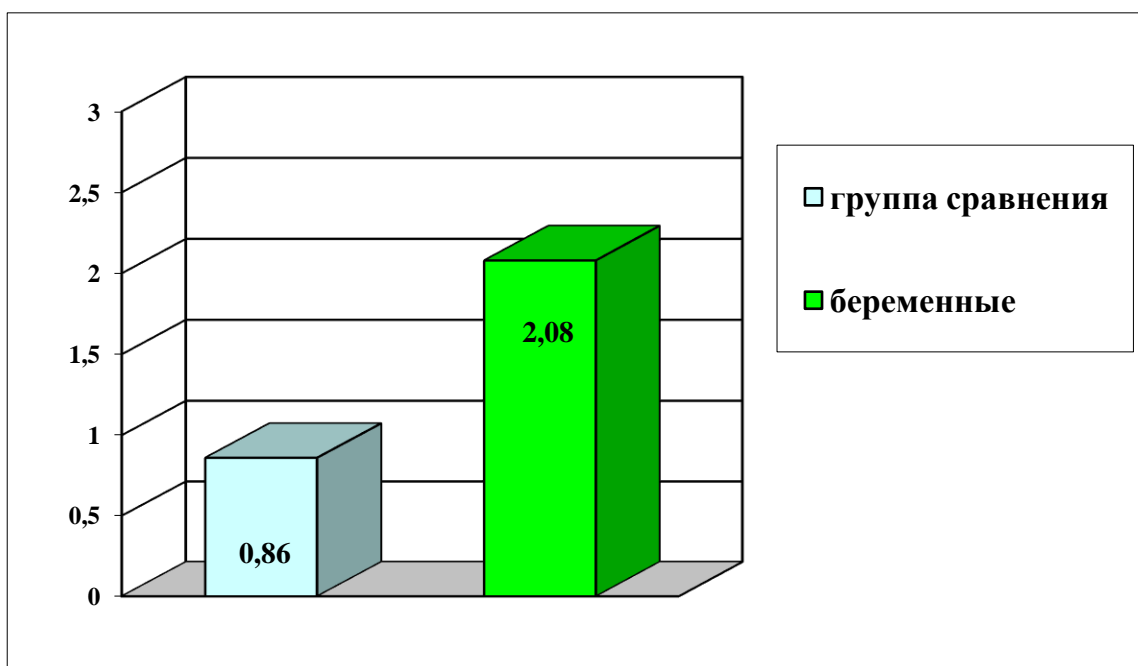


Рис.5. Значения индекса гигиены ОНI-S (баллы) среди обследуемых пациенток в возрасте после 30 лет.

При сравнении значений показателя ОНI-S между женщинами, у которых беременность наступила впервые, и женщинами с повторными беременностями не удалось выявить достоверных различий (рис.6).

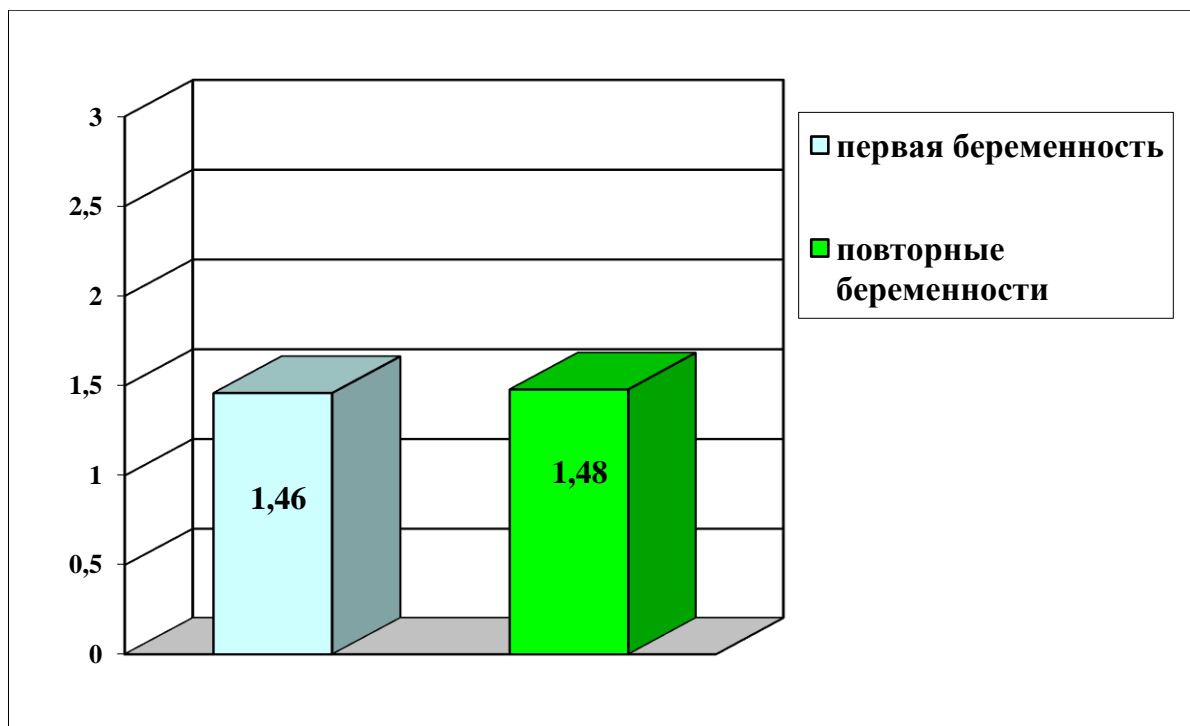


Рис.6. Значения индекса гигиены ОНІ-S (баллы) у женщин, беременность которых наступила впервые, и женщин с повторными беременностями.

Анализируя составляющие ОНІ-S (ИЗК и ИЗН) получены следующие данные. При сравнении значений индекса у лиц ОГ и ГС, без разделения их по возрастному признаку, показатели ОНІ-S у женщин ОГ достоверно увеличиваются, как за счёт ИЗК, так и за счёт ИЗН ($p \leq 0,001$) (табл.2). Однако, при сравнении значений ИЗК и ИЗН между всеми обследованными в возрасте до 30 лет и после 30 лет, без учёта наличия или отсутствия беременности, статистически значимые различия были получены лишь по ИЗК – у женщин после 30 лет данный показатель достоверно превосходил аналогичный у женщин до 30 лет ($p \leq 0,01$).

Индекс кровоточивости десен у женщин ОГ составил в среднем $1,26 \pm 0,09$ балла. Полученные значения имели достоверные различия со значениями индекса кровоточивости у лиц ГС - $0,63 \pm 0,04$ балла ($p \leq 0,001$) (табл.2). Данная особенность сохраняется и при разделении пациенток по возрасту: как до 30 лет, так и после 30 лет у женщин ОГ обследования показатели индекса SBI статистически значимо выше, чем у лиц ГС ($p \leq 0,01$) (рис.7;8). Кровоточивость маргинальной десны у пациенток основной группы

чаще всего возникала сразу же после проведения кончиком зонда по зубодесневой борозде, но всегда находилась в пределах 30 секунд. При этом корреляционная связь между показателями гигиены полости рта и выраженностью кровоточивости десны не имела достоверных отличий.

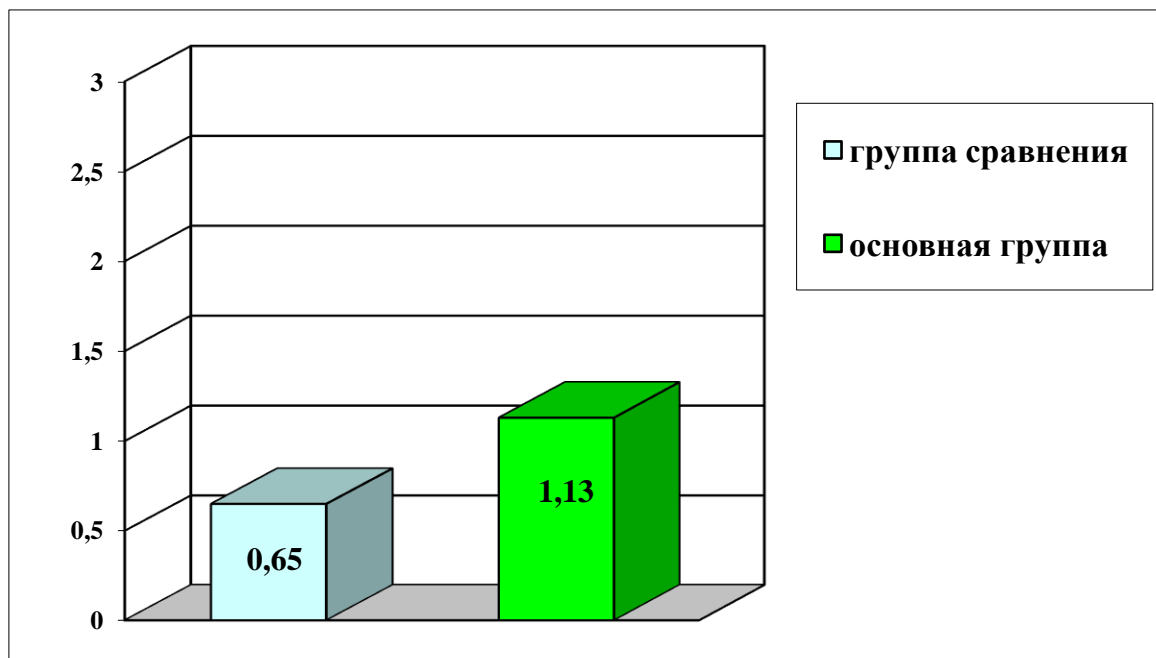


Рис.7. Значения индекса кровоточивости (баллы) среди обследуемых женщин в возрасте до 30 лет.

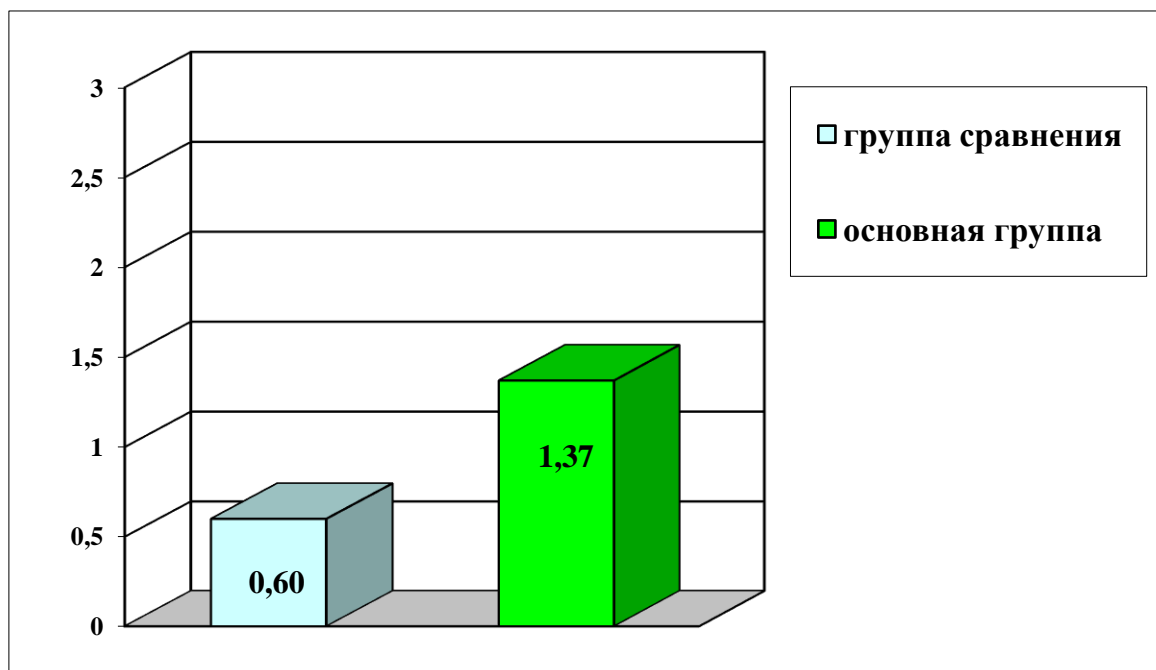


Рис.8. Значения индекса кровоточивости (баллы) среди обследуемых женщин в возрасте после 30 лет.

По показателю КЗН статистически значимых межгрупповых различий не установлено. Разделив обследованный контингент по возрасту, без учёта наличия или отсутствия беременности, также была установлена лишь тенденция к повышению индекса КЗН в подгруппе женщин после 30 лет по отношению к аналогичному показателю у женщин до 30 лет ($p \leq 0,05$). Вместе с тем, у женщин ОГ старше 30 лет зубной налёт был статистически значимо более кариесогенен, чем у женщин ОГ до 30 лет ($p \leq 0,01$) (рис.9).

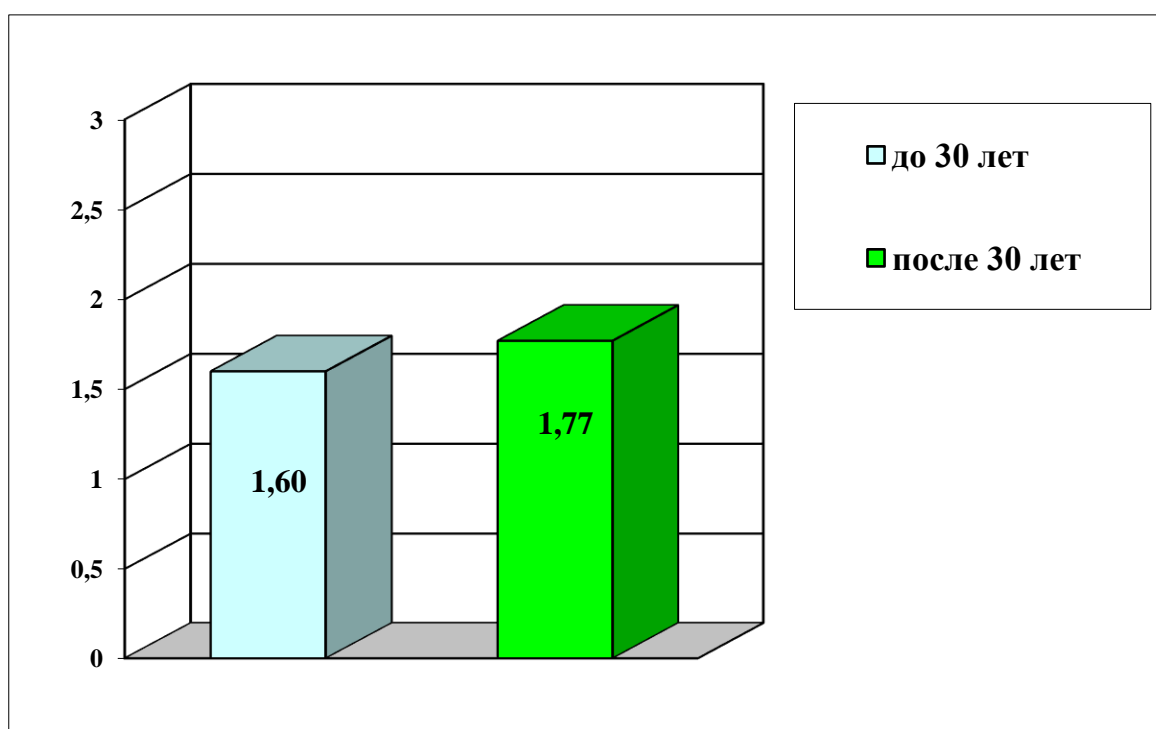


Рис.9. Значения индекса КЗН (баллы) в группе беременных.

Анализ значений индекса РМА позволил обнаружить статистически значимые различия между пациентками ОГ и ГС: у пациенток ОГ значения индекса РМА достоверно превосходили значения индекса РМА у пациенток ГС ($p \leq 0,001$) (табл.2). Без учёта наличия или отсутствия беременности удалось выявить значимо более высокий показатель индекса РМА у женщин в возрасте до 30 лет, по сравнению с женщинами в возрасте после 30 лет ($27,70 \pm 1,12\%$ и $23,82 \pm 1,54\%$ соответственно) ($p \leq 0,01$) (рис.10).

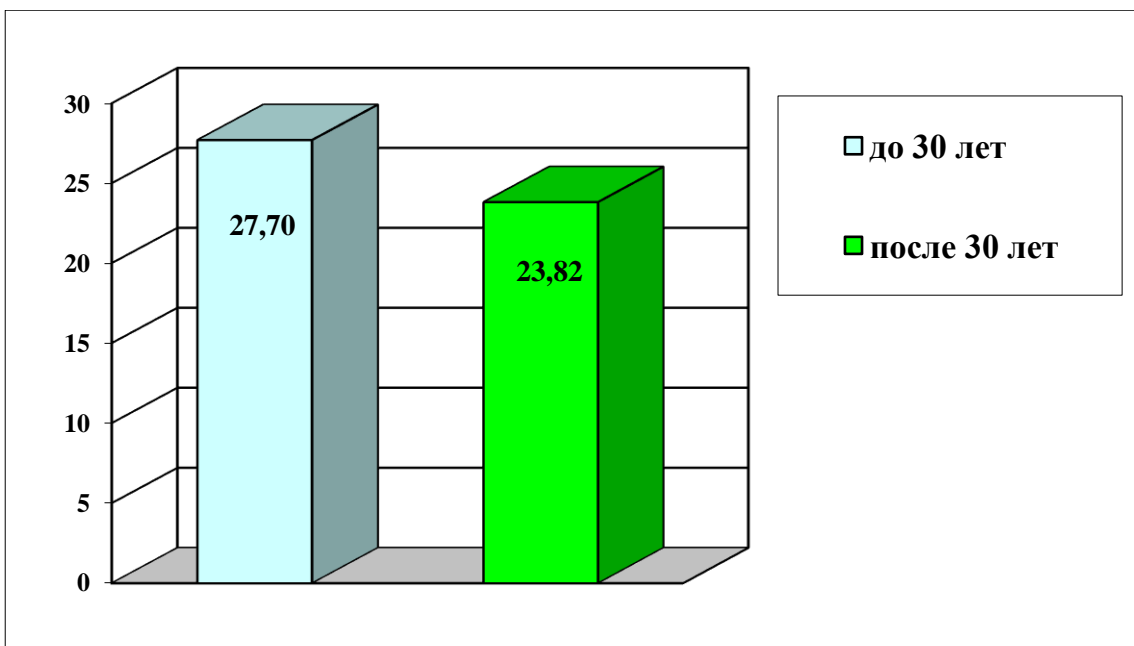


Рис.10. Значения индекса РМА (%) в обследуемых группах (без учёта фактора наличия или отсутствия беременности).

При сравнении значений индекса РМА среди пациенток ОГ удалось установить статистически значимое увеличение показателей у лиц в возрасте до 30 лет по сравнению с женщинами после 30 лет ($p \leq 0,01$), в то время как у женщин ГС обнаружен минимальный уровень достоверности такого увеличения ($p \leq 0,05$) (рис.11;12).

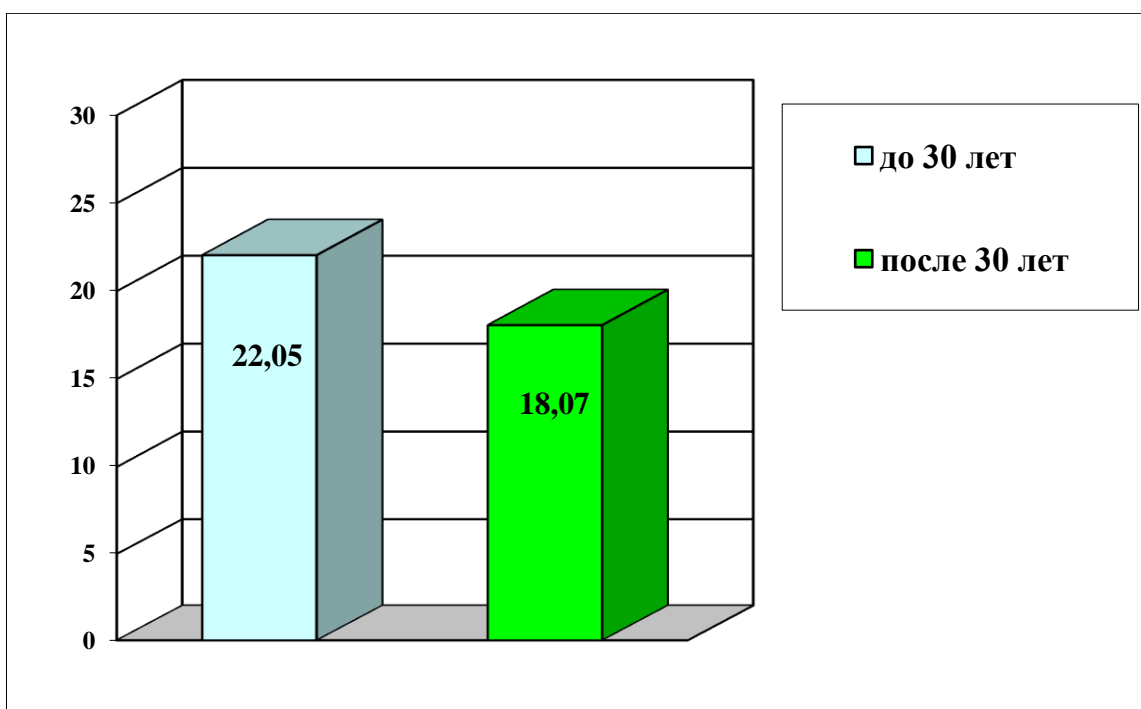


Рис.11. Значения индекса РМА (%) у пациенток основной группы обследования.

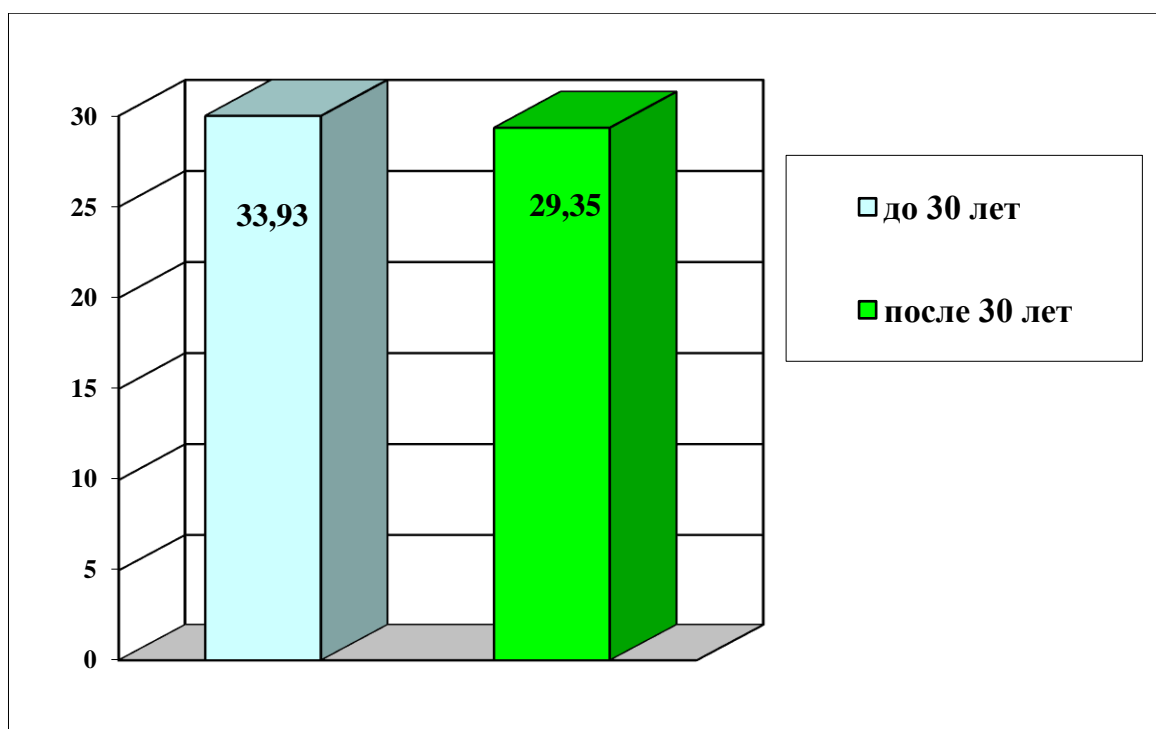


Рис.12. Значения индекса РМА (%) у женщин, входящих в группу сравнения.

В связи с тем, что клиническая ситуация в полости рта во многом зависит от состояния твёрдых тканей зубов были определены индексы КПУ и КПУп, а также Δ КПУ и Δ КПУп (в динамике беременности – II и III триместры). При первичном обследовании показатели индексов КПУ и КПУп не имели достоверных межгрупповых различий. При расчете индекса Δ КПУ были получены статистически значимые различия в группах обследуемых ($p < 0,01$) (табл.3). Помимо этого, отмечался минимальный уровень достоверности к повышению значений индекса Δ КПУп у пациенток ОГ по сравнению с женщинами, входящими в ГС ($p < 0,05$) (табл.3). Статистически значимыми различия индексов Δ КПУ и Δ КПУп были и в ОГ женщин, стратифицированных по возрасту ($p \leq 0,01$). У женщин ОГ в возрасте до 30 лет показатели интенсивности кариеса поверхностей и прироста интенсивности кариеса в динамике наблюдения значительно превосходили аналогичные значения, зафиксированные у женщин ОГ в возрасте после 30 лет (табл.4).

Таблица 3.

Интенсивность и темп прироста кариеса у обследуемых женщин

Показатели	Группа сравнения	Основная группа	P
КПУ	9,65±0,48	10,09±0,50	-
КПУ_п	11,77±0,59	11,63±0,57	-
ΔКПУ	9,96±0,44	11,55±0,51	0,01
ΔКПУ_п	11,94±0,54	13,38±0,58	0,05

Таблица 4.

Динамика интенсивности кариеса у пациенток в группах наблюдения

Показатели	До 30 лет	После 30 лет	P
ΔКПУ	11,60±0,66	9,40±0,51	0,01
ΔКПУ_п	13,67±0,79	11,26±0,66	0,01

Примечание: В таблице указаны только значимые различия; коэффициент значимости p рассчитан по отношению к аналогичному показателю в основной группе обследованных после 30 лет.

При анализе взаимосвязи индексов ΔКПУ_п и ОНI-S статистически значимые показатели получены у женщин ОГ всех возрастов, где зарегистрирована сильная корреляционная связь между изучаемыми показателями (табл.5).

**Связь показателей индексов ΔКПУП и ОНІ-S
у обследованных женщин**

Популяция	Пол	Количество пациентов	Коэффициент Spearman	t (N-2)	Уровень значимости
группа сравнения	До 30 лет	55	Корреляционная связь отсутствует		
	После 30 лет	49	0,568536	3,314376	0,003024
основная группа	До 30 лет	49	0,629939	4,729502	0,000038
	После 30 лет	52	0,524088	3,891939	0,000368

Устанавливая корреляционные связи между интенсивностью кариеса и индексом КЗН, было выявлено, что, как в ОГ, так и в ГС, интенсивность кариеса, в некоторой степени, определяется качественными характеристиками налёта на зубах (в частности, его кариесогенностью). В обеих группах была обнаружена корреляционная связь умеренной силы (табл.6).

Таблица 6.

**Связь показателей индекса КПУП и значения индекса КЗН
у обследованных женщин**

Популяция	Пол	Количество пациентов	Коэффициент Spearman	t (N-2)	Уровень значимости
группа сравнения	До 30 лет	55	0,375973	2,485612	0,032357
	После 30 лет	49	0,558359	3,196895	0,007613
основная группа	До 30 лет	49	0,384979	2,363210	0,044172
	После 30 лет	52	0,439237	3,218771	0,004216

При установлении парной ранговой корреляции значений индексов РМА и КПУП у пациенток ОГ и ГС статистически значимых значений выявлено не было (табл.7).

**Связь показателей индекса КПУП и значения индекса РМА
у обследованных женщин**

Популяция	Пол	Количество пациентов	Коэффициент Spearman	t (N-2)	Уровень значимости
группа сравнения	До 30 лет	55	Корреляционная связь отсутствует		
	После 30 лет	49	Корреляционная связь отсутствует		
основная группа	До 30 лет	49	Корреляционная связь отсутствует		
	После 30 лет	52	Корреляционная связь отсутствует		

Анализ частоты поражения кариесом зубов различной групповой принадлежности позволил установить, что у женщин ОГ наиболее часто кариозные поражения локализируются на молярах (в среднем 67,0%). Далее следует поражение кариесом премоляров (24,0%), чуть реже кариозные поражения локализируются на резцах (7,4%). Реже всего в кариозный процесс вовлекаются клыки (1,6%) (рис.13 а). У женщин ГС также чаще всего кариесом поражаются моляры и премоляры (57,9% и 24,0% соответственно). Поражение резцов и клыков встречается примерно одинаково: резцы вовлекаются в кариозный процесс в 10,7%, а клыки – в 7,4% случаев (рис.13 б).

Локализация кариозных полостей у женщин сравниваемых групп также имеет свои особенности.

Наиболее часто на зубах верхних челюстей в патологический процесс вовлекались апроксимальные поверхности зубов (медиальная – 67,8% и дистальная – 79,0% у беременных; медиальная - 64,5% и дистальная – 76,2% у небеременных) (рис.14).

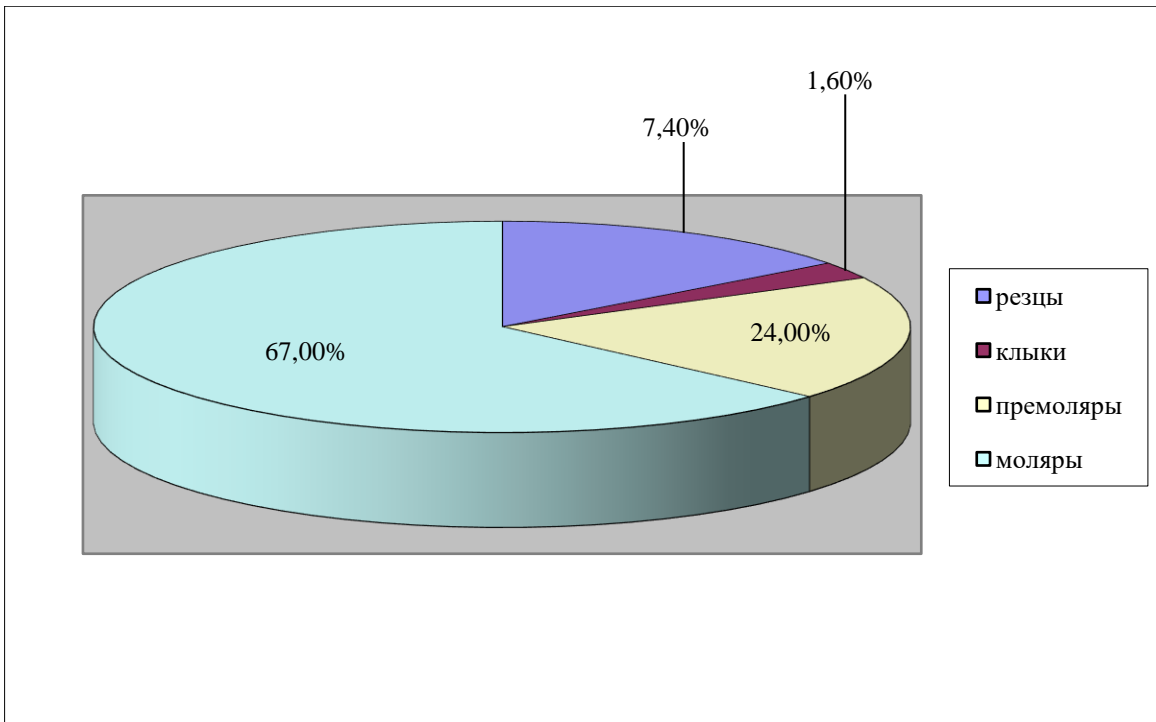


Рис.13(а). Частота поражения кариесом зубов различной групповой принадлежности у женщин основной группы обследования.

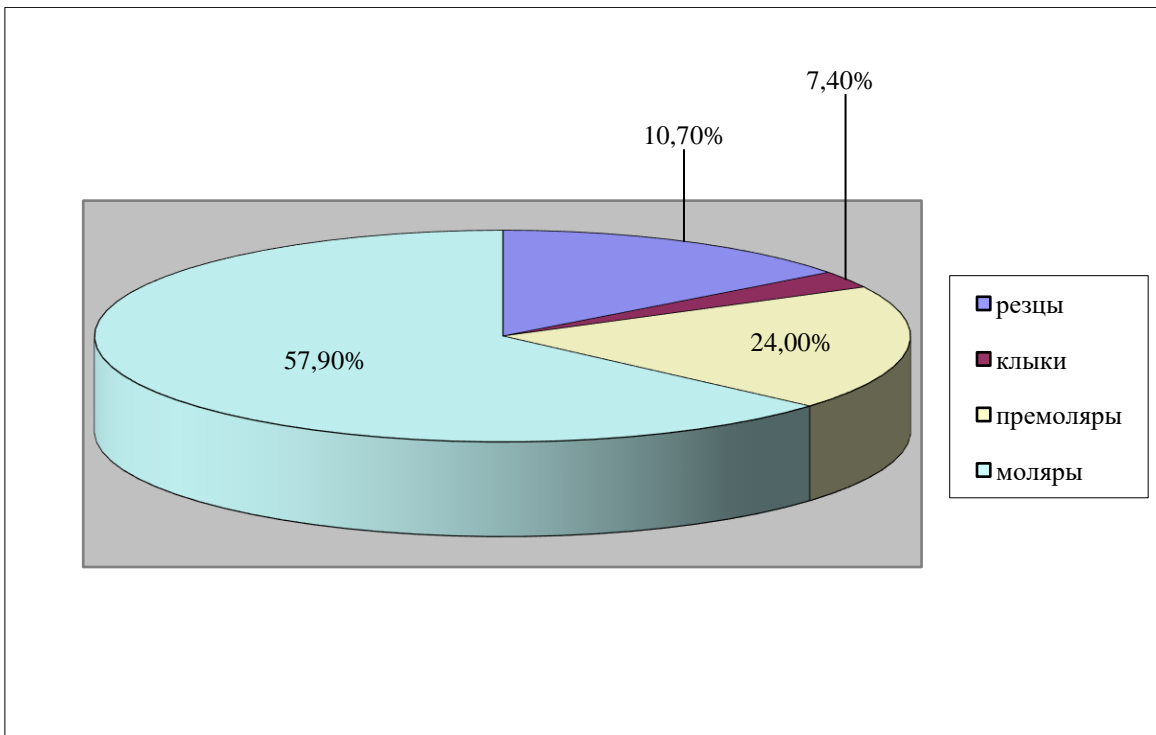
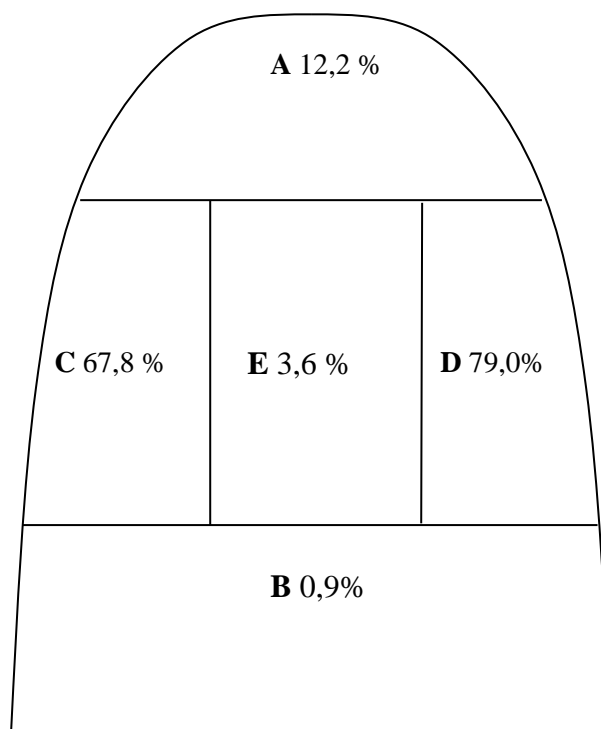


Рис.13(б). Частота поражения кариесом зубов различной групповой принадлежности у женщин группы сравнения.

I



II

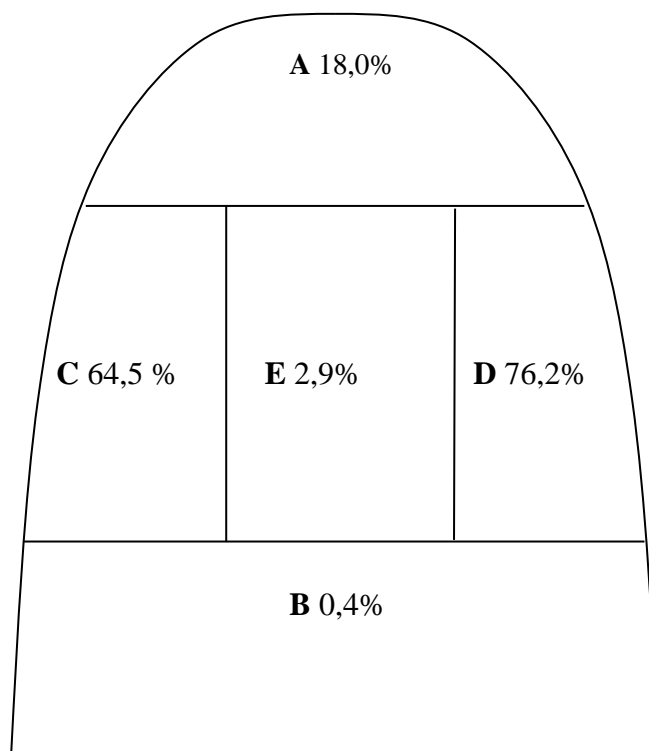


Рис.14. Локализация кариеса на зубах верхних челюстей у женщин сравниваемых групп обеих исследовательских когорт (КП поверхностей в %).
Условные обозначения: А - щёчная поверхность; В - язычная поверхность;
С – медиальная поверхность; D – дистальная поверхность; Е – жевательная поверхность.
I – основная группа, II- группа сравнения.

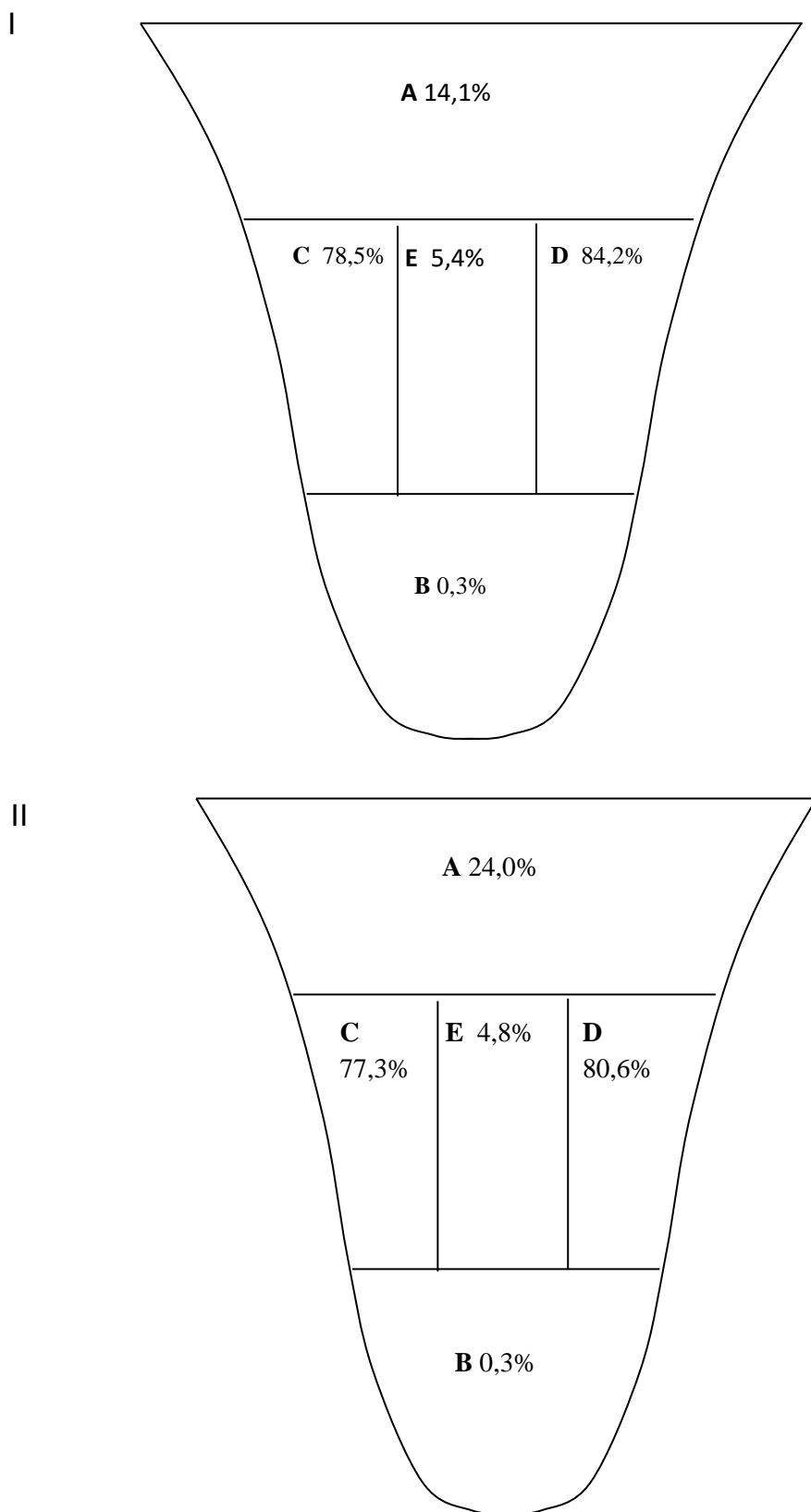


Рис.15. Локализация кариеса на зубах нижней челюсти у женщин сравниваемых групп обеих исследовательских когорт (КП поверхностей в %).
 Условные обозначения: А - щёчная поверхность; В - язычная поверхность;
 С – медиальная поверхность; D – дистальная поверхность; Е – жевательная поверхность.
 I – основная группа, II- группа сравнения.

Реже поражались вестибулярные поверхности зубов (12,2% у женщин ОГ и 18,0% у женщин ГС), а также жевательные поверхности (3,6% - у женщин ОГ; 2,9% - у женщин ГС). При поражении вестибулярных поверхностей кариозные полости отмечались в области шейки клинической коронки зуба (V класс по Блеку). Несмотря на наличие зубных отложений, оральная поверхность зубов вовлекалась в кариозный процесс крайне редко (0,9% у женщин ОГ и 0,4% у женщин ГС на зубах верхних челюстей; и 0,3% у женщин ОГ и женщин ГС на зубах нижней челюсти). Прирост кариозных полостей через год также отмечался в основном на апроксимальных поверхностях зубов (в среднем 73% от всех вновь образованных полостей). Следует отметить, что зубы нижней челюсти несколько чаще вовлекались в кариозный процесс, чем зубы верхних челюстей (рис.15). Однако эти данные не имели статистической значимости.

У всех обследованных пациенток был определён индивидуальный уровень интенсивности кариеса (ИУИК), предложенный П.А. Леусом (1989), однако по этому показателю достоверных различий между сравниваемыми группами получено не было. При подсчёте коэффициента парной ранговой корреляции Spearman между значениями индексов КПУП с одной стороны и значениями индекса ИУИК с другой стороны, у женщин обеих сравниваемых групп получена сильная и статистически значимая корреляционная связь (табл.8).

Таблица 8.

**Связь показателей индекса КПУП и значения ИУИК
у обследованных женщин**

Популяция	Пол	Количество пациентов	Коэффициент Spearman	t (N-2)	Уровень значимости
группа сравнения	До 30 лет	55	0,993542	37,14734	0,000000
	После 30 лет	49	0,922256	10,53713	0,000000
основная группа	До 30 лет	49	0,987259	38,16199	0,000000
	После 30 лет	52	0,905233	13,53728	0,000000

3.2. Характеристика показателей ротовой жидкости и её осадка у обследованных пациенток

Основные параметры ротовой жидкости женщин ОГ и ГС представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Сравнительная характеристика основных показателей ротовой жидкости обследованных женщин

Изучаемые показатели	Группы обследуемых		
	Группа сравнения	Основная группа	P
Скорость секреции, мл/мин	0,26	0,57	0,001
pH	7,04	6,62	0,01
Ca, г/л	0,057	0,054	-
P, г/л	0,12221	0,15079	0,01
Ca/P	0,47	0,36	0,01
АСа ²⁺ , моль/л	0,00024	0,00034	0,01
K ⁺ (акт), Г/л	1,22	1,77	0,001
Na ⁺ (акт), Г/л	0,074	0,109	0,01
Na/K	1,16	1,23	0,01

Примечание. В таблице указаны только статистически значимые показатели. коэффициент значимости p рассчитан по отношению к значениям соответствующего показателя у женщин группы сравнения.

Исходя из данных таблицы 9, становится очевидным, что у лиц сравниваемых групп отмечаются достоверные различия по ряду изучаемых показателей. Так, в ОГ выше такие показатели, как скорость секреции ротовой жидкости ($p \leq 0,001$) и общая концентрация неорганического фосфора ($p \leq 0,01$). При этом общая концентрация кальция не имеет достоверных отличий в ротовой жидкости пациенток ОГ и ГС. Эта особенность обуславливает достоверное снижение кальций-фосфорного коэффициента в ОГ ($p \leq 0,01$). Значение активной концентрации кальция было наибольшим также у пациенток ОГ и достоверно отличалось от аналогичного показателя у

женщин ГС ($p \leq 0,01$). Результаты изучения электролитного состава ротовой жидкости обследуемых групп позволяют отметить увеличение активных концентраций, как калия ($p \leq 0,001$), так и натрия ($p \leq 0,01$), и, как следствие, увеличение Na^+/K^+ – коэффициента ($p \leq 0,01$) в ротовой жидкости женщин ОГ по сравнению с женщинами, входящими в ГС.

При изучении осадка ротовой жидкости обследуемых удалось установить следующее (табл.10).

Таблица 10.

**Сравнительная характеристика
некоторых показателей осадка ротовой жидкости обследуемых женщин**

Изучаемые показатели	Группы обследуемых		
	Группа сравнения	Основная группа	p
Количество осадка, г/л	75,0±6,8	112,5±9,1	0,01
Утилизирующая способность (ΔрН)	4,48±0,04	4,51±0,02	-
Деминерализующая активность (ΔСа)	9,6±0,09	18,4±0,07	0,001

Примечание: В таблице указаны только статистически значимые показатели. коэффициент значимости p рассчитан по отношению к значения соответствующего показателя у женщин группы сравнения.

Количество осадка ротовой жидкости было достоверно большим в ОГ ($p \leq 0,01$). Деминерализующая активность осадка ротовой жидкости также была выше у пациенток ОГ ($p \leq 0,001$). По показателю утилизирующей способности осадка ротовой жидкости, в обследуемых группах не выявлено статистически значимых различий.

В ходе исследования установлено, что скорость секреции ротовой жидкости женщин ОГ в возрасте до 30 лет и женщин ОГ в возрасте после 30 лет, не имела достоверных различий (табл.11). При этом у женщин ОГ обеих возрастных когорт отмечено увеличение скорости секреции ротовой жидкости при сравнении со среднестатистическими значениями.

У женщин ОГ после 30 лет отмечался статистически значимый сдвиг

значений рН в кислую сторону. Зафиксировано постепенное снижение значений рН при увеличении срока беременности.

Таблица 11.

**Сравнительная характеристика
некоторых параметров ротовой жидкости
женщин основной группы различного возраста,
проживающих в Омском регионе**

Изучаемые показатели	До 30 лет	После 30 лет	р
Скорость секреции, мл/мин	0,56	0,58	-
рН	7,09	5,94	0,001
Са, г/л	0,052	0,056	
Р, г/л	0,0791	0, 2224	0,0001
Са/Р	0,66	0,25	0,001
Са ²⁺ _(акт) , моль/л	0,00049	0,00019	0,001
К ⁺ _(акт) , г/л	1,36	1,90	0,001
Na ⁺ _(акт) , г/л	0,076	0,115	0,01
Na/К	1,14	1,19	0,01

Примечание. В таблице указаны только статистически значимые показатели. коэффициент значимости р рассчитан по отношению к значениям соответствующего показателя у женщин основной группы в возрасте до 30 лет.

Содержание общего кальция в ротовой жидкости обследуемых групп не имело достоверных различий и составляло в среднем 0, 054 г/л. Содержание фосфора в ротовой жидкости женщин ОГ до 30 лет составило 0,0791 г/л, что достоверно ниже, чем аналогичный показатель в ОГ женщин после 30 лет - 0,2224 г/л ($p \leq 0,0001$).

Соотношение Са/Р в ОГ группе женщин до 30 лет достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями женщин после 30 лет ($p \leq 0,0001$). Следует отметить, что максимальные значения соотношения Са/Р (0,48) отмечались в подгруппе женщин до 30 лет, беременность которых наступила

впервые, а минимальные (0,32) в подгруппе женщин старше 30 лет с повторными беременностями. Различия значений Са/Р-коэффициента в указанных подгруппах также были выше у женщин в возрасте до 30 лет ($p \leq 0,01$).

Наибольшие значения активной концентрации кальция зафиксированы у женщин ОГ до 30 лет (0,00049 моль/л), они статистически значимо различаются с аналогичным показателем у женщин в возрасте после 30 лет (0,00019 моль/л), ($p \leq 0,001$).

Концентрация ионов натрия и калия в ротовой жидкости женщин ОГ различного возраста также имеют определённые различия. Установлено, что активная концентрация калия у женщин ОГ в возрасте до 30 лет ниже, чем у женщин в возрасте после 30 лет ($p < 0,001$). Активная концентрация натрия у женщин ОГ в возрасте до 30 лет также меньше, чем у женщин в возрасте после 30 лет ($p < 0,01$). Соответственно, и значение Na/K-коэффициента статистически значимо выше у женщин ОГ в возрасте после 30 лет.

Количество осадка ротовой жидкости у женщин ОГ различного возраста достоверных различий не имело. Величины ΔpH , характеризующие деминерализующую активность осадка ротовой жидкости, также не имели достоверных отличий в обеих возрастных группах. Утилизирующая способность осадка ротовой жидкости у женщин ОГ после 30 лет ниже значений данного показателя у женщин до 30 лет и составляет 7,6 мг ($p < 0,01$) (табл.12).

**Сравнительная характеристика
некоторых показателей осадка ротовой жидкости
женщин основной группы различного возраста,
проживающих в Омском регионе**

Изучаемые показатели	Основная группа обследуемых женщин		
	До 30 лет	После 30 лет	р
Количество осадка, г/л	122,5±8,4	116,3±7,1	-
Утилизирующая способность (ΔрН)	4,36±0,07	4,59±0,08	-
Деминерализующая активность (ΔСа)	15,5±0,04	7,6±0,01	0,01

Примечание В таблице указаны только статистически значимые показатели. коэффициент значимости р рассчитан по отношению к значения соответствующего показателя у женщин основной группы в возрасте до 30 лет.

Кроме того, проведена вероятностная оценка влияния параметров ротовой жидкости и её осадка на интенсивность КЗ у пациенток ОГ обеих возрастных групп. Выбранные лабораторные показатели представлены ниже. Интенсивность КЗ оценивалась по индексу КПУП.

В результате проведённого регрессионного анализа получены коэффициенты регрессии оказались статистически незначимыми. Однако, поскольку отсутствие статистической значимости коэффициентов регрессии не исключает взаимодействия изучаемых факторов, то мы воспользовались величиной t-критерия для вероятностной оценки влияния этих факторов на КПУП и показатель, характеризующий интенсивность прироста КЗ (табл.13,14).

Таблица 13.

**Влияние основных клинико-лабораторных показателей полости рта
на интенсивность поражения кариесом у женщин основной группы различного возраста,
находящихся Омскую область**

Основная группа обследуемых	Индекс КПУП	X ₁		X ₂		X ₃		X ₄		X ₅		X ₆		X ₇		X ₈		X ₉	
		Кариесогенность зубного налёта		Индекс гигиены		Скорость секреции		Количество осадка		Утилизирующая способность осадка		Деминерализую щая активность осадка		Концентрация активного Са в ротовой жидкости		Са/Р-мольный коэффициент ротовой жидкости		Прирост кариозных полостей	
		a	t	a	t	a	t	a	t	a	t	a	t	a	t	a	t	a	t
До 30 лет	У ₁	3,00	1,08	-4,87	-1,19	2,59	0,48	0,44	0,57	4,47	0,44	-0,52	-0,33	-3,52	-1,48	10,33	1,32	1,19	2,17
После 30 лет	У ₂	-2,75	-0,27	4,25	0,38	-3,12	0,25	0,50	0,42	6,72	0,45	0,58	0,69	-0,85	-0,98	5,59	0,25	0,13	0,18

**Влияние основных клинико-лабораторных показателей полости рта
на прирост интенсивности поражения кариесом
у обследуемых женщин**

Основная группа обследуемых	ΔКПУП	Х ₂		Х ₃	
		Утилизирующая способность осадка		Деминерализующая активность осадка	
		a	t	a	t
До 30 лет	У₁	5,40	0,68	-0,01	-0,18
После 30 лет	У₂	9,75	0,89	-0,11	-0,18

Установлено, что у женщин ОГ в возрасте до 30 лет индекс КПУП находится в прямой зависимости от кальций-фосфорного мольного коэффициента, кариесогенности мягкого зубного налёта, количества осадка ротовой жидкости, скорости её секреции и утилизирующей способности осадка ротовой жидкости. Факторы здесь и в дальнейшем перечисляются в порядке их вероятностной значимости. Чем выше вероятностная значимость данных показателей, тем выше интенсивность поражения зубов кариесом (индекс КПУП). Обратная зависимость прослеживается при взаимодействии этого показателя со следующими факторами: концентрация активного кальция в ротовой жидкости, состояния гигиены полости рта и деминерализующей активности осадка ротовой жидкости.

У женщин ОГ в возрасте старше 30 лет вероятностная значимость факторов, от которых в прямой и обратной зависимости находится индекс КПУП совершенно иная. Так, в данной возрастной группе беременных индекс КПУП находится в прямой зависимости от деминерализующей активности и утилизирующей способности осадка ротовой жидкости, его количества, состояния гигиены полости рта, мольного соотношения кальция и фосфора в ротовой жидкости, скорости её секреции. Обратная зависимость

прослеживается при взаимодействии этого показателя с такими параметрами, как концентрация активного кальция в ротовой жидкости, кариесогенность мягкого зубного налёта и интенсивности прироста кариозных полостей.

Из приведённых данных следует, что для каждой группы беременных, ранжированных по возрасту, один и тот же фактор оказывает неодинаковое вероятностное влияние на индекс КПУП. Следовательно, клинические показатели и лабораторные параметры ротовой жидкости у беременных различного возраста связаны и неодинаково взаимодействуют с показателем интенсивности кариеса (КПУП). Очевидно, это связано с различными механизмами возникновения и течения патологического процесса в полости рта пациенток. Допустимо предположить, что решающую роль в реализации патологии может играть вариабельность генетического фона, которому в последнее время придаётся всё большее значение в патогенезе различных стоматологических заболеваний. По-видимому, генетические факторы могут играть существенную роль в реализации кариеса, регулируя процессы минерализации белковой матрицы эмали зубов. Несомненно, что если выявится корреляция между молекулярно-генетическими факторами и клиническими характеристиками состояния тканевой резистентности эмали зубов, можно будет подтвердить, что данный фактор имеет важнейшее значение в патогенезе кариеса.

3.3. Особенности полиморфизма гена калликреина-4 (*KLK-4*) у женщин основной группы обследования

Частоты полиморфизма гена *KLK4* у обследованных женщин ОГ представлены в таблицах 15,16.

При анализе генотипов аллельного полиморфизма гена *KLK4* у 96 обследованных беременных (30%) в мутационной точке 1 (G2664153A) не было зафиксировано статистически значимых различий между частотами генотипов A/A, G/G и G/A, а также между аллелями A и G ($p>0,05$). В то же время, у 226 беременных (70%) в мутационной точке 1 (G2664153A)

отмечаются статистически значимые различия полиморфизмов G/G и A/A ($p < 0,01$), а также частот генотипов A/A и G/A ($p_1 < 0,05$).

В мутационной точке 2 (G2142A) аллельного полиморфизма гена *KLK4* у 296 обследованных беременных (92%) отмечается статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение не только патологических гомозигот A/A, но и значительное преобладание патологического аллеля A. У 26 обследованных беременных (8%), напротив, отмечается статистически значимое увеличение полиморфизма G/G (нормальная гомозигота) по сравнению с полиморфизмами G/A и A/A. Результаты статистического анализа представлены в таблицах 15-19.

Таблица 15.

**Распределение полиморфизмов гена *KLK-4*
у беременных, с отсутствием статистически значимых различий
между частотами генотипов A/A, G/G и G/A**

Полиморфизм	Аллель	Распространенность аллеля, %	Генотип	Распространенность генотипа, %
Мутация 1 (G2664153A)	G	52,0	G/G	19,7
	A	48,0	G/A	64,5
			A/A	15,8
Мутация 2 (G2142A)	G	69,7, $p_1 < 0,01$	G/G	47,4, $p < 0,001$
	A		30,3	G/A
			A/A	7,9

Примечание: В таблице указаны только значимые различия; коэффициент значимости p рассчитан по отношению к генотипам G/A и A/A в мутационных точках 2; коэффициент значимости p_1 рассчитан по отношению к аллелю A в мутационной точке 2.

**Распределение полиморфизмов гена *KLK-4*
у беременных, со статистически значимыми различиями
между частотами генотипов A/A, G/G и G/A**

Полиморфизм	Аллель	Распространенность аллеля, %	Генотип	Распространенность генотипа, %
Мутация 1 (G2664153A)	G	37,9	G/G	13,5
	A	62,1, $p_1 < 0,05$	G/A	48,6
			A/A	27,8, $p < 0,01$
Мутация 2 (G2142A)	G	27,7	G/G	10,8
	A	72,3, $p_1 < 0,001$	G/A	33,8
			A/A	55,4, $p < 0,001$

Примечание: В таблице указаны только значимые различия; коэффициент значимости p рассчитан по отношению к генотипам G/G и G/A в мутационных точках 1 и 2; коэффициент значимости p_1 рассчитан по отношению к аллелю G в мутационных точках 1 и 2.

Таблица 17.

**Результат оценки различий в группах
по распространенности аллелей/генотипов**

(2I – статистика, p)

	Аллели		Генотипы	
	2I	p	2I	p
Мутация 1 (G2664153A)	6,08	$< 0,05$	9,56	$< 0,01$
Мутация 2 (G2142A)	54,72	$< 0,001$	49,88	$< 0,001$

**Распределение полиморфизмов гена KLK-4
среди беременных различного возраста,
находящихся Омскую область**

Полиморфная точка	Возраст	генотип			аллели	
		Нормальные гомозиготы, %	Гетерозиготы, %	Патологические гомозиготы, %	Нормальный, %	Патологический, %
Мутация 1 (G2664153A)	До 30 лет	17,1±3,1	25±3,5	6,6±2,0	29,6±3,7	19,1±3,2
	После 30 лет	6,8±2,1	28,4±3,7	14,9±2,9	20,9±3,3	29,1±3,7
Мутация 2 (G2142A)	До 30 лет	23,7±3,4	18,4±3,1	6,6±2,0	32,9±3,8	15,8±3,0
	После 30 лет	5,4±1,9	14,9±2,9	29,8±3,8	12,8±2,7	37,2±4,0

Таблица 19.

**Результат оценки различий в группах
по распространенности аллелей/генотипов
среди женщин основной группы обследования,
проживающих в Омском регионе**

(2I – статистика, p)

Исследовательские точки	Аллели		Генотипы	
	2I	p	2I	p
Мутация 1 (G2664153A)	5,33	<0,05	6,09	<0,05
Мутация 2 (G2142A)	26,94	<0,001	21,55	<0,001

При оценке частоты выявления аллелей G и A (мутация 1 G2664153A), величина относительного риска развития кариеса (OR, OP) составила 1,374 (CI_{95%}: 1,062-1,776), величина отношения шансов (ОШ) составила 1,778 (1,122-2,816).

При оценке частоты выявления аллелей G и A (мутация 2 G2142A), величина относительного риска (OR, OP) составила 2,517 (CI_{95%}: 1,902-3,333), величина отношения шансов развития кариеса (ОШ) составила 6,014 (3,65-9,91).

Результаты исследования свидетельствуют об информативности полиморфизма гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A для прогноза развития кариеса.

Основные позиции главы №3 изложены в следующих публикациях автора:

1. Патент на изобретение № 2639478 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, C12Q 1/68. Способ оценки прогноза кариеса зубов путём анализа полиморфизма гена каллекреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A в сыворотке крови / Горбунова И. Л., Абрамян И. Р., Лукашевич И. К. ; патентообладатель ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (RU). – № 2016129314 ; заявл. 18.07.2016 ; опубл. 21.12.2017.
2. Молекулярно-генетические предпосылки эффективности профилактики кариеса зубов у беременных женщин разного возраста / И. Л. Горбунова, Е. Н. Кравченко, Г. В. Кривчик, О. Л. Шестовских, И. К. Лукашевич, Н. Н. Строецкая, И. Р. Абрамян // *Стоматология*. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 27-31. (Scopus) Импакт-фактор РИНЦ 0,547
3. Лукашевич И. К. Изучение показателей ротовой жидкости беременных при местном применении трехкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля как средства профилактики кариеса / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова // *Стоматология*. – 2018. – Т. 97, № 3. – С. 19-22. (Scopus) Импакт-фактор РИНЦ 0,547.
4. Взаимосвязь генотипов гена каллекреина-4 с реализацией и течением кариеса зубов / И. К. Лукашевич, Е. Г. Поморгайло, И. Л. Горбунова, И. Р. Абрамян // *Клиническая стоматология*. – 2019. – № 1 (89). – С. 74-77. (ВАК) Импакт-фактор РИНЦ 0,467.
5. Лукашевич И. К. Клиническая оценка состояния органов и тканей полости рта у беременных / И. К. Лукашевич, И. А. Кирпичникова, И. Л. Горбунова // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2016. – Т. 11, № 6 (66). – С. 67-69. (ВАК) Импакт-фактор РИНЦ 0,289
6. Лукашевич И. К. Особенности течения кариеса зубов у беременных различного возраста / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова // «Acta biomedica scientifica» (Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАН). – 2017. - №3. – С.19-23. (ВАК) Импакт-фактор РИНЦ 0,235.
7. Лукашевич И. К. Комплексная оценка стоматологического статуса беременных на этапе планирования кариеспрофилактических мероприятий / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Л. В. Лукашевич // Сборник научных трудов по итогам Международной научно-практической конференции «Медицина и фармакология: современный взгляд на изучение актуальных проблем». – Астрахань, 2016. – Вып. 1. – С. 99-104.
8. Лукашевич И. К. Характеристика параметров ротовой жидкости у беременных различного возраста / И. К. Лукашевич // *Инновационные технологии в стоматологии : материалы XXIV Международного юбилейного симпозиума, посвященного 60-летию*

- стоматологического факультета Омского государственного медицинского университета. – Омск, 2017. – С. 261-263.
9. Лукашевич И. К. Показатели ротовой жидкости и её осадка беременных женщин г. Омска при физиологическом течении беременности (II и III триместры) : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621024 от 17.06.2019.
 10. Лукашевич И. К. Распространённость и интенсивность кариеса зубов у беременных женщин г. Омска при физиологическом течении беременности (II и III триместры) в зависимости от состояния гигиены полости рта : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621025 от 17.06.2019.
 11. Лукашевич И. К. Характеристика показателей надосадочной жидкости беременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте после 30 лет при физиологическом течении беременности : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620575 от 26.03.2020.
 12. Лукашевич И. К. Характеристика показателей надосадочной жидкости беременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте до 30 при физиологическом течении беременности : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620615 от 27.03.2020.
 13. Лукашевич И. К. Влияние полиморфизма гена *калликреина-4* на динамику показателей распространённости и интенсивности кариеса зубов у повторнобеременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте после 30 лет при физиологическом течении беременности : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620630 от 31.03.2020.
 14. Лукашевич И. К. Влияние полиморфизма гена *калликреина-4* на динамику показателей распространённости и интенсивности кариеса зубов у первобеременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте до 30 лет при физиологическом течении беременности : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620672 от 13.04.2020.
 15. Лукашевич И. К. Влияние полиморфизма гена *калликреина-4* на динамику показателей распространённости и интенсивности кариеса зубов у первобеременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте после 30 лет при физиологическом течении беременности : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620673 от 13.04.2020.
 16. Лукашевич И. К. Влияние полиморфизма гена *калликреина-4* на динамику показателей распространённости и интенсивности кариеса зубов у повторнобеременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте до 30 лет при физиологическом течении беременности : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620995 от 17.06.2020.

Глава 4.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОГО СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА У БЕРЕМЕННЫХ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

4.1. Анализ частоты использования различных средств профилактики кариеса у беременных

При изучении данных медицинских карт беременных, полученных по результатам обследования врачами-стоматологами, работающими в женских консультациях, было выявлено, что наиболее часто (от 90,9% до 95,4%) используемыми средствами профилактики кариеса у беременных являются глубокое фторирование (обработка зубной эмали беременных «Эмаль-герметизирующим ликвидом») и нанесение на эмаль фтористых гелей. В 2017, 2018 и 2019 г.г. применение указанных кариеспрофилактических средств у беременных встречались приблизительно с одинаковой частотой (рис.16).

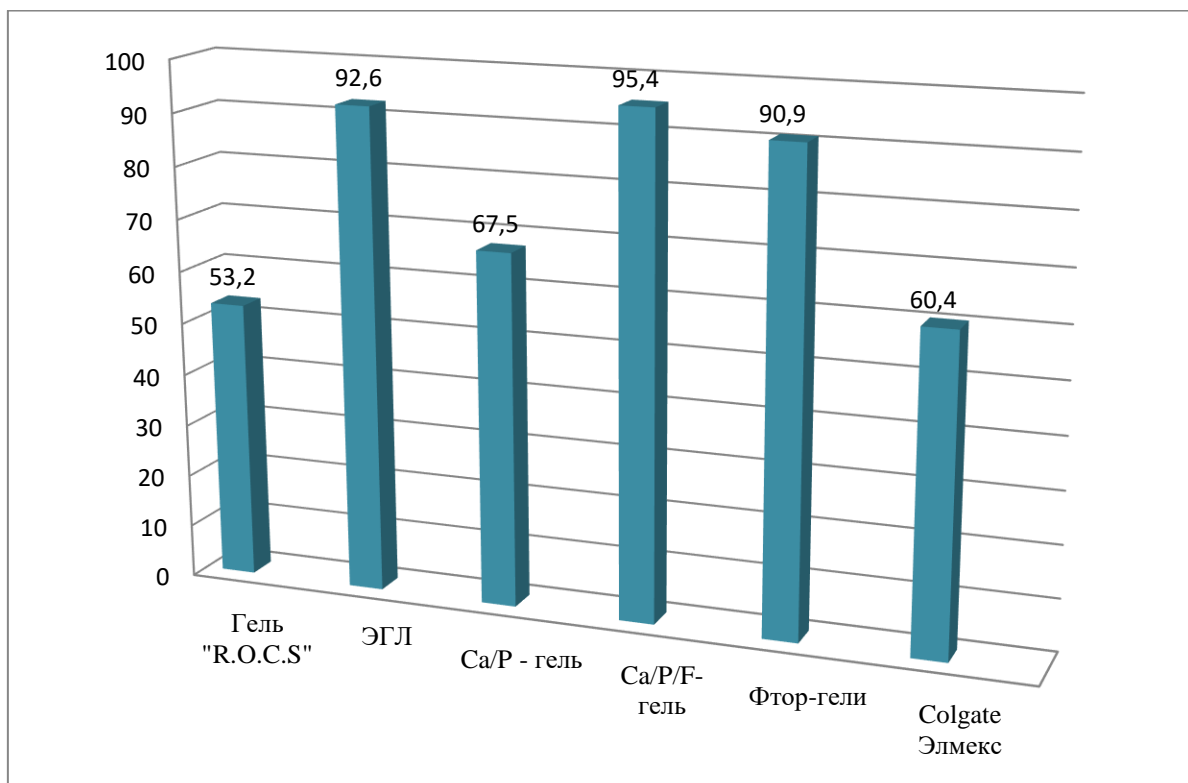


Рис.16. Рейтинг основных средств профилактики кариеса у беременных, применяемых врачами-стоматологами женских консультаций.

При этом было отмечено, что среди беременных наиболее часто стоматологическая профилактика кариеса проводилась женщинам в возрасте старше 30 лет.

Выкопировка данных медицинских карт беременных показала, что показанием к назначению кариес-профилактических средств чаще всего служил прирост интенсивности кариеса во время беременности или изначально высокий индекс КПУП при первичном осмотре стоматологом. Из чего следует, что в обоих случаях проводилась лишь вторичная профилактика кариеса, направленная на предотвращение дальнейшего развития уже имеющегося заболевания.

Удалось установить, что 67,5% беременных в возрасте до 30 лет и 51,7% беременных в возрасте старше 30 лет в течение беременности самостоятельно обращались к стоматологу по поводу осложнения течения кариеса – пульпита и периодонтита, что выражалось субъективными жалобами и подтверждалось данными объективного осмотра и ЭОД. И лишь 9,4% женщин до 30 лет и 12,3% женщин после 30 лет во время беременности активно посетили врача-стоматолога с целью профилактического осмотра. Среди прочих причин обращения к врачу у 39,5% беременных в возрасте до 30 лет и 25,8% беременных в возрасте после 30 лет следует отметить патологию пародонта – гипертрофический гингивит. У 5,1% беременных обеих возрастных групп в совокупности отмечались прочие причины обращения к врачу-стоматологу - травматические сколы коронки, клиновидные дефекты и эрозия эмали, выпадение и замена старых пломб, не отвечающих эстетическим требованиям, несостоятельность ортопедических конструкций (рис.17).

Клиническое обследование беременных, обратившихся к стоматологу самостоятельно с профилактической целью, обнаружило при отсутствии субъективных жалоб со стороны пациенток наличие кариозных полостей в зубах у 60,6% женщин в возрасте до 30 лет и 76,4% женщин в возрасте после 30 лет (рис.18).

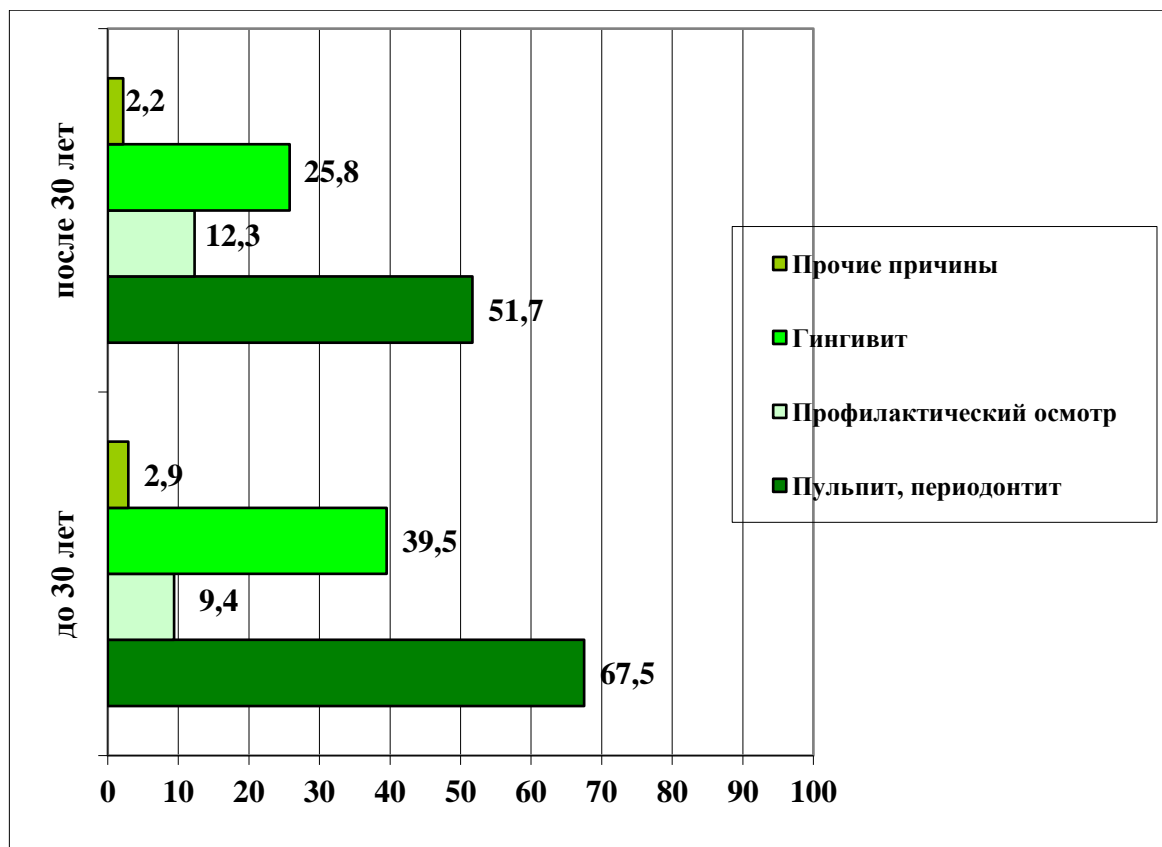


Рис. 17. Частота причин обращаемости за стоматологической помощью беременных различного возраста в течение беременности.

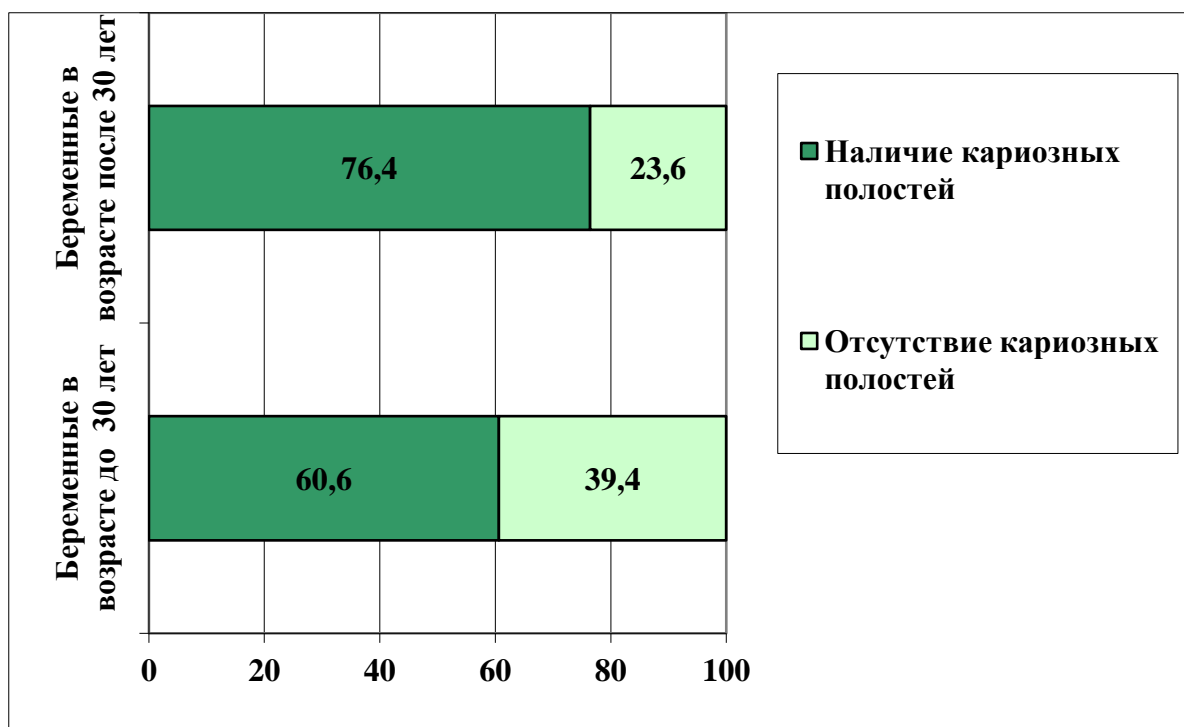


Рис. 18. Соотношение беременных женщин с наличием/отсутствием кариозных полостей в зубах при самостоятельном обращении к врачу-стоматологу в течении беременности с профилактической целью (%).

При анкетировании врачей-стоматологов, работающих в женских консультациях, установлено, что 97,9% всех опрошенных отмечали высокую распространённость и интенсивность кариеса зубов у беременных различного возраста. К наиболее значимым причинам возникновения кариеса зубов у беременных, врачи относят плохую гигиену полости рта (34%). При этом, такое же количество врачей отмечают, что кариес у беременных иногда развивается даже при идеальной гигиене полости рта, и его возникновение объясняется ими возможной наследственной предрасположенностью к заболеванию. Вместе с тем, 18% опрошенных врачей развитие кариеса при беременности связывают с чрезмерным употреблением углеводистой пищи, а 14% врачей считают, что причиной развития кариеса при беременности является низкая эффективность используемых средств профилактики (рис.19).



Рис. 19. Причины высокой распространенности кариеса зубов у беременных, по мнению врачей-стоматологов, женских консультаций (%).

Многие респонденты отмечали, что наиболее часто (97%) в качестве средства профилактики кариеса у беременных используют фтор-содержащие гели или проводят обработку эмали «Эмаль-герметизирующим ликвидом», что соответствует результатам анализа амбулаторных медицинских карт

беременных. При этом подавляющее большинство опрошенных отмечают, что, несмотря на проводимую профилактику, у значительной части беременных развитие кариеса всё же происходит.

Таким образом, совершенствование профилактики кариеса у беременных должно быть направлено на выяснение причин, порой очень низкой эффективности чаще назначаемых сегодня методов профилактики, и разработке на этой основе сугубо индивидуального подхода в назначении средств профилактики кариеса при беременности.

4.2. Клиническая оценка эффективности средств профилактики кариеса у беременных

Установлено, что электропроводность зубной эмали беременных до проведения профилактических мероприятий (II триместр беременности) превосходит электропроводность зубной эмали после курса кариеспрофилактики (III триместр беременности), как в случае использования «Эмаль-герметизирующего ликвида» ($p \leq 0,01$), так и после аппликации на зубы трехкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля ($p \leq 0,001$). При этом показатели электропроводности зубной эмали беременных в исследовательской точке 2 не имеют статистически значимых различий, как после применения трехкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля, так и после использования «Эмаль-герметизирующего ликвида» ($p \leq 0,05$) (табл.20).

Наибольшее снижение электропроводности зубной эмали у пациенток группы сравнения, также, как и у беременных женщин, отмечалось после аппликации на зубы трехкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля и «Эмаль-герметизирующего ликвида» ($p \leq 0,001$) (табл.21).

**Показатели электропроводности зубной эмали беременных
до (II триместр) и после (III триместр) нанесения
средств профилактики кариеса**

Используемые средства профилактики кариеса	Показатели электропроводности, мкА
До использования кариеспрофилактических средств	0,61
«Эмаль-герметизирующий ликвид» (глубокое фторирование)	0,29, $p \leq 0,01$, $p_1 \leq 0,05$
Кальций-фосфат-содержащий гель модели «Слюна»	0,35, $p \leq 0,05$, $p_1 \leq 0,001$
Трехкомпонентный кальций-фосфат-фторсодержащий гель	0,13, $p \leq 0,001$
Зубная паста Colgate элмекс®. ЗАЩИТА ОТ КАРИЕСА	0,44, $p \leq 0,05$, $p_1 \leq 0,001$
Гель «R.O.C.S.»®MedicalMinerals	0,42, $p \leq 0,05$, $p_1 \leq 0,001$
«Fluocal Gel» (Septodont)	0,33, $p \leq 0,01$, $p_1 \leq 0,001$

Примечание: В таблице указаны только статистически значимые различия; p – значимость рассчитана по отношению к исходным значениям электропроводности эмали, p_1 – значимость рассчитана по отношению к показателю электропроводности после нанесения трехкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля.

**Показатели электропроводности зубной эмали
пациенток группы сравнения до и после нанесения различных
средств профилактики кариеса**

Используемые средства профилактики кариеса	Показатели электропроводности, мкА
До использования кариеспрофилактических средств	0,58
«Эмаль-герметизирующий ликвид» (глубокое фторирование)	0,22, $p \leq 0,01$, $p_1 \leq 0,05$
Кальций-фосфат-содержащий гель модели «Слюна»	0,30, $p \leq 0,01$, $p_1 \leq 0,001$
Трехкомпонентный кальций-фосфат-фторсодержащий гель	0,16, $p \leq 0,001$,
Зубная паста Colgate элмекс®. ЗАЩИТА ОТ КАРИЕСА	0,39, $p \leq 0,05$, $p_1 \leq 0,001$
Гель «R.O.C.S.»® MedicalMinerals	0,38, $p \leq 0,05$, $p_1 \leq 0,001$
«Fluocal Gel» (Septodont)	0,32, $p \leq 0,01$, $p_1 \leq 0,001$

Примечание: В таблице указаны только статистически значимые различия; p – значимость рассчитана по отношению к исходным значениям электропроводности эмали, p_1 – значимость рассчитана по отношению к показателю электропроводности после нанесения трехкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля.

При сравнении показателей электропроводности зубной эмали пациенток ОГ и ГС после нанесения одноимённых средств профилактики кариеса, используемых в нашем исследовании, мы не обнаружили статистически значимых различий.

Анализируя показатели электропроводности ЗЭ у пациенток ОГ на фоне применения местных средств профилактики кариеса было отмечено незначительное снижение изучаемого показателя у женщин в возрасте до 30 лет (табл.22).

**Показатели электропроводности зубной эмали
беременных различного возраста
до (II триместр) и после (III триместр) применения
местных средств профилактики кариеса**

Используемые средства профилактики кариеса	Электропроводность, мкА		
	До 30 лет	После 30 лет	p
До использования кариеспрофилактических средств	0,54	0,62	0,01
«Эмаль-герметизирующий ликвид» (глубокое фторирование)	0,31	0,37	0,05
Кальций-фосфат-содержащий гель модели «Слюна»	0,33	0,38	0,05
Трехкомпонентный кальций-фосфат-фторсодержащий гель	0,23	0,28	0,01
Зубная паста Colgate элмекс®. ЗАЩИТА ОТ КАРИЕСА	0,41	0,50	0,01
Гель «R.O.C.S.» ®MedicalMinerals	0,44	0,46	-
«Fluocal Gel» (Septodont)	0,32	0,39	0,05

Примечание: В таблице указаны только статистически значимые различия;
p – значимость рассчитана по отношению к показателям электропроводности эмали пациенток основной группы обследования в возрасте до 30 лет.

При изучении отдалённых результатов кариеспрофилактики через один год после проведения первичного курса у пациенток ОГ, вновь была проведена оценка электропроводности эмали. Полученные результаты представлены в таблице 23.

**Показатели электропроводности зубной эмали
у женщин основной группы по истечении одного года
после первичного курса кариеспрофилактики**

Электропроводность зубной эмали, мкА Сроки наблюдения	«Эмаль- герметизирую- щий ликвид»	Са/P- содержащий гель	«Fluocal Gel»	Кальций- фосфат- фторсодержа- щий гель
II триместр (исследовательская точка 1)	0,36	0,31	0,38	0,38
III триместр (исследовательская точка 2)	0,26, $p \leq 0,01$	0,24, $p \leq 0,01$	0,34	0,25, $p \leq 0,01$
По истечении одного года наблюдения (исследовательская точка 3)	0,23, $p \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,01$	0,23, $p \leq 0,01$, $p_1 \leq 0,01$	0,33, $p_1 \leq 0,01$	0,17, $p \leq 0,001$, $p_2 \leq 0,01$

Примечание: В таблице указаны только статистически значимые различия;
 p – значимость рассчитана по отношению к значениям электропроводности после первичного курса кариеспрофилактики; p_1 – значимость рассчитана по отношению к значениям электропроводности, зафиксированным при аппликации трёхкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля; p_2 – значимость рассчитана по отношению к значениям электропроводности, зафиксированным при аппликации трёхкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля во второй исследовательской точке.

Согласно данным, представленным в таблице 23, по прошествии одного года наблюдения зафиксированы достоверные различия показателей электропроводности зубной эмали женщин ОГ обследования, как после применения трёхкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля, так и после аппликации «Эмаль-герметизирующего ликвида» во второй ($p \leq 0,01$) и третьей ($p \leq 0,001$) точках наблюдения. Однако при сравнении показателей электропроводности в обеих исследовательских точках между собой статистически значимые различия зафиксированы лишь в случае использования кальций-фосфат-фторсодержащего геля ($p \leq 0,01$). При этом,

очевидно, что значения электропроводности эмали в третьей исследовательской точке наименьшие после использования кальций-фосфат-фторсодержащего геля ($p \leq 0,01$).

Изучая состояние твердых тканей зубов по истечении года (исследовательская точка 3) после проведения курса профилактики кариеса, установлено, что величина индекса Δ КПУп у женщин ОГ, которым в качестве средства профилактики кариеса назначался трехкомпонентный кальций-фосфат-фторсодержащий гель, статистически значимо не изменилась и была равна $13,43 \pm 0,47$. Также показатель индекса Δ КПУп не имел статистически значимых различий и в подгруппе, где в качестве средства профилактики применялся «Эмаль-герметизирующий ликвид» - $13,01 \pm 0,17$. В подгруппах пациенток, где использовались другие средства кариеспрофилактики, отмечается тенденция к увеличению показателя Δ КПУп ($p \leq 0,05$), (табл.24).

Анализ частоты поражения кариесом зубов различной групповой принадлежности у пациенток показал, что прирост кариозных поражений отмечается преимущественно на молярах (в среднем 63,0%) и премолярах (37,0%).

**Прирост интенсивности кариеса у лиц основной группы
после использования различных средств профилактики кариеса
через один год наблюдения**

Используемые средства профилактики кариеса	КПУп II триместр	ΔКПУп III триместр	ΔКПУп через один год
«Эмаль-герметизирующий ликвид» (глубокое фторирование)	12,54±0,61	12,79±0,61	13,01±0,37
Кальций-фосфат-содержащий гель модели «Слюна»	13,36±0,72	14,82±0,43	16,84±0,42, p ≤ 0,05
Трехкомпонентный кальций-фосфат-фторсодержащий гель	13,25±0,55	12,92±0,59	13,43±0,47
Зубная паста Colgate элмекс®. ЗАЩИТА ОТ КАРИЕСА	13,27±0,23	14,96±0,35	16,98±0,54, p ≤ 0,05
Гель «R.O.C.S.»® MedicalMinerals	12,71±0,84	14,24±0,60	16,69±0,41, p ≤ 0,05
«Fluocal Gel» (Septodont)	12,65±0,88	14,87±0,56	17,42±0,34, p ≤ 0,05

Примечание: В таблице указаны только статистически значимые различия;
p – значимость рассчитана по отношению к показателям темпа прироста кариеса в III триместре беременности.

Проведенное исследование убедительно свидетельствует о том, что наилучшие результаты демонстрирует как трёхкомпонентный кальций-фосфат-фтор-содержащий гель, так и «Эмаль-герметизирующий ликвид». Это обстоятельство позволяет считать их препаратами выбора при назначении средств профилактики кариеса беременным.

4.3. Динамика показателей ротовой жидкости и её осадка у обследуемых женщин на фоне проведения курса профилактики кариеса

Статистическая обработка результатов лабораторного исследования показала, что до и после применения трёхкомпонентного геля и «Эмаль-герметизирующего ликвида» не наблюдается значимых различий в скорости секреции ротовой жидкости обследуемых. При этом после проведения кариеспрофилактических мероприятий в обоих случаях у женщин ОГ отмечается статистически значимый сдвиг значений рН в щелочную сторону ($p \leq 0,001$), (табл.25;26).

Концентрация общего кальция в ротовой жидкости женщин ОГ, как после нанесения трёхкомпонентного геля, так и после аппликации «Эмаль-герметизирующего ликвида», выше, чем до проведения курса профилактики ($p \leq 0,001$ и $p \leq 0,01$, соответственно). При этом достоверного различия концентрации неорганического фосфора в ротовой жидкости женщин ОГ до и после местного применения трёхкомпонентного геля и «Эмаль-герметизирующего ликвида» не установлено. Это обуславливает наблюдаемый значимый рост Са/Р-коэффициента после применения обоих кариеспрофилактических средств ($p \leq 0,01$).

Значения активной концентрации кальция оказались наибольшими после местного применения трёхкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля (0,00049 моль/л) и имели достоверные различия с аналогичным показателем до проведения курса кариеспрофилактики (0,00019 моль/л), ($p \leq 0,001$).

**Сравнительная характеристика
некоторых параметров ротовой жидкости женщин основной группы
до и после (через 6 месяцев) местного применения
трёхкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля**

Исследуемые показатели	До профилактики	После профилактики	p
Скорость секреции, мл/мин	0,43	0,49	-
pH	6,06	7,12	0,001
Ca, г/л	0,055	0,083	0,001
P, г/л	0,020	0,022	-
Ca/P	2,75	3,77	0,01
Ca²⁺_(акт), МОЛЬ/Л	0,00019	0,00049	0,001
K⁺_(акт), Г/Л	1,27	1,89	0,01
Na⁺_(акт), Г/Л	0,076	0,115	0,01
Na/K	0,06	0,06	-

Примечание. В таблице указаны только статистически значимые показатели. p-значимость рассчитана по отношению к показателям соответствующего значения до профилактики.

**Сравнительная характеристика
некоторых параметров ротовой жидкости женщин основной группы
до и после (через 6 месяцев) местного применения
«Эмаль-герметизирующего ликвида»**

Исследуемые показатели	До профилактики	После профилактики	p
Скорость секреции, мл/мин	0,47	0,52	-
pH	6,18	7,94	0,001
Ca, г/л	0,059	0,072	0,01
P, г/л	0,027	0,029	-
Ca/P	2,19	2,48	0,01
Ca²⁺_(акт), МОЛЬ/Л	0,00022	0,00037	0,001
K⁺_(акт), Г/Л	1,34	1,95	0,01
Na⁺_(акт), Г/Л	0,079	0,110	0,01
Na/K	0,05	0,06	-

Примечание. В таблице указаны только статистически значимые показатели. p-значимость рассчитана по отношению к показателям соответствующего значения до профилактики.

При изучении электролитного состава ротовой жидкости женщин ОГ выявлено статистически значимое увеличение активной концентрации калия после местного применения кальций-фосфат-фторсодержащего геля и «Эмаль-герметизирующего ликвида» по сравнению с аналогичными показателями до их нанесения ($p \leq 0,01$) (табл.25;26). Активная концентрация натрия в ротовой жидкости также имеет статистически значимые различия на

этапах кариеспрофилактики ($p \leq 0,01$). Значения Na/K-коэффициента до- и после нанесения обоих средств профилактики статистически значимых различий не имеют.

Результаты изучения осадка ротовой жидкости женщин ОГ обследования на этапах кариеспрофилактики представлены в таблицах 27;28. До местного применения трёхкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля деминерализующая активность осадка ротовой жидкости достоверно ($p \leq 0,0001$) превосходит деминерализующую активность осадка по окончании кариеспрофилактики. Утилизирующая способности осадка ротовой жидкости, напротив, достоверно выше после аппликаций кальций-фосфат-фторсодержащего геля ($p \leq 0,001$) (табл.27). Та же особенность прослеживается и в случае использования в качестве средства профилактики кариеса и «Эмаль-герметизирующего ликвида» (табл.28).

Таблица 27.

Характеристики осадка ротовой жидкости женщин основной группы до и после (через 6 месяцев) местного применения трёхкомпонентного кальций-фосфат-фторсодержащего геля

Исследуемые показатели	До профилактики	После профилактики	p
Утилизирующая способность (ΔрН)	0,35±0,03	4,60±0,02	0,001
Деминерализующая активность (ΔСа), мг/л	45,8±0,09	3,23±0,01	0,0001

Примечание: В таблице указаны только статистически значимые показатели. p-значимость рассчитана по отношению к показателям соответствующего значения до профилактики.

**Характеристики осадка ротовой жидкости женщин основной группы
до и после (через 6 месяцев) местного применения
«Эмаль-герметизирующего ликвида»**

Исследуемые показатели	До профилактики	После профилактики	p
Утилизирующая способность (ΔрН)	0,29±0,06	3,99±0,04	0,001
Деминерализующая активность (ΔСа), мг/л	44,7±0,07	13,26±0,02	0,001

Примечание: В таблице указаны только статистически значимые показатели. р-значимость рассчитана по отношению к показателям соответствующего значения до профилактики.

**4.4. Оценка влияния полиморфизма гена калликреина-4 (*KLK4*)
на интенсивность и темп прироста кариеса
у женщин основной группы различного возраста
в динамике проведения профилактических мероприятий**

При изучении ассоциаций генотипов и аллелей гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A с показателями интенсивности, распространённости и темпа прироста кариеса у беременных женщин в динамике проведения кариес-профилактических мероприятий установлены следующие факты.

Наличие гомозиготного полиморфизма A/A гена *KLK4* с преобладанием патологического аллеля A у беременных определялось в 4,8 раз чаще, чем гетерозиготный полиморфизм G/A, и в 12,3 раза чаще, чем гомозиготный полиморфизм G/G в мутационной точке G2664153A (мутационная точка 1).

Гомозиготный полиморфизм по мутантному аллелю A гена *KLK4* с преобладанием патологического аллеля A при G2142A (мутационная точка 2) у беременных встречается в 1,9 раз чаще, чем гетерозиготный вариант G/A, и в 9,6 раз чаще, чем гомозиготный полиморфизм G/G.

Повышение частот генотипов А/А по отношению к генотипам G/G и G/A в мутационных точках G2664153A и G2142A гена *KLK4* у беременных до 30 лет статистически значимо сопровождается повышением индексов ΔКПУ и ΔКПУп при использовании в качестве средства профилактики «Эмаль-герметизирующего ликвида» ($p \leq 0,001$). Подобная закономерность отмечается и у беременных женщин в возрасте старше 30 лет ($p \leq 0,001$).

При использовании в качестве средства профилактики кариеса трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля в случае преобладания частот генотипов А/А по отношению к генотипам G/G и G/A в мутационных точках G2664153A и G2142A гена *KLK4* у беременных обеих исследуемых возрастных групп статистически значимых различий по показателям ΔКПУ и ΔКПУп в динамике кариеспрофилактики зафиксировано не было даже по истечении одного года наблюдения (табл.29).

Таблица 29.

Характеристика клинических показателей состояния полости рта у женщин основной группы с носительством аллеля А гена *KLK4* до- и после аппликации трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля

Исследуемые показатели	Носители аллеля А гена <i>KLK4</i>	
	До аппликации трёхкомпонентного геля	После аппликации трёхкомпонентного геля
ОHI-S (баллы)	1,59±0,13	1,44±0,09
КЗН (баллы)	1,87±0,25	2,11±0,13
КПУп (%)	7,77±0,29	10,14±0,53, $p \leq 0,05$

Примечание: В таблице указаны только статистически значимые показатели. р-значимость рассчитана по отношению к показателю КПУп до аппликации трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля.

Помимо этого, у беременных обеих возрастных групп при повышении частот генотипов А/А по отношению к генотипам G/G и G/A в изучаемых мутационных точках отмечается снижение электропроводности эмали, как при аппликации «Эмаль-герметизирующего ликвида», так и при нанесении кальций-фосфат-фтор-содержащего геля ($p \leq 0,001$) (рис.20).

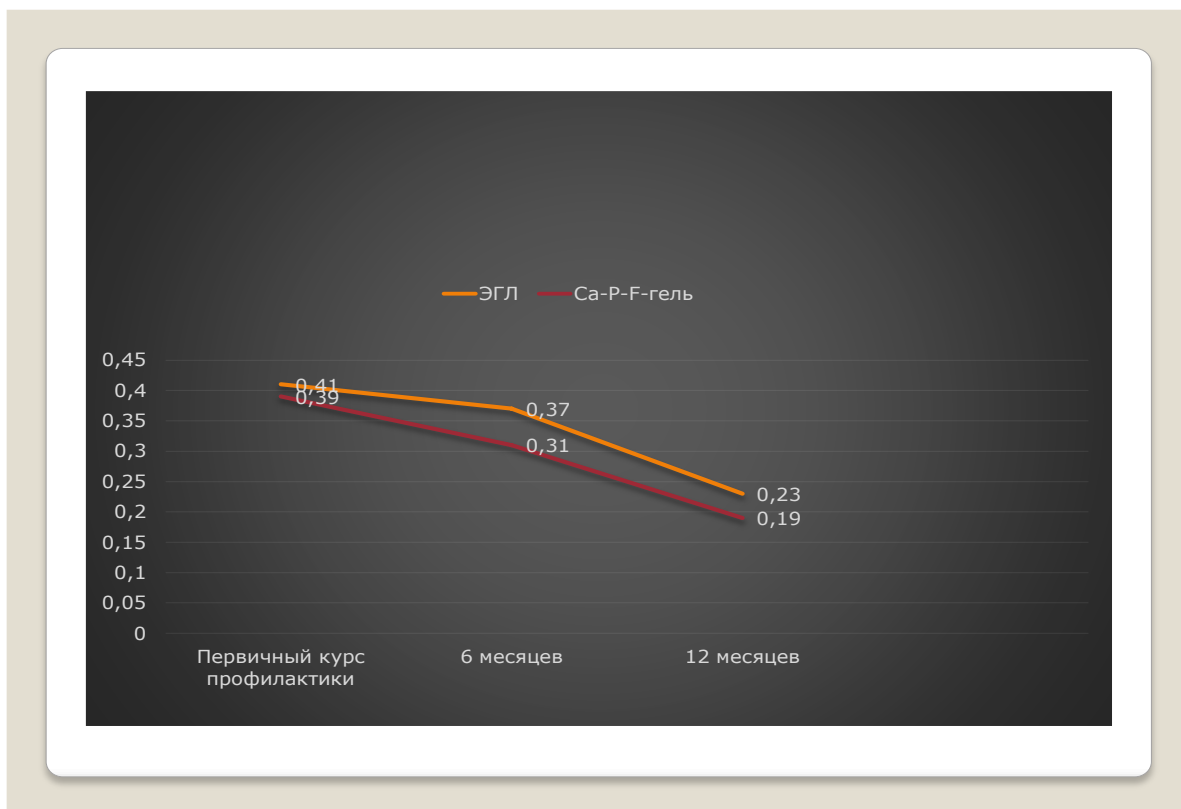


Рис.20. Изменения показателей электропроводности зубной эмали в динамике профилактики кариеса у женщин основной группы с преобладанием патологического аллеля А гена калликреина-4 (мкА).

Кроме того, полиморфизм А/А гена *KLK4* оказал влияние на показатели состояния тканевой резистентности полости рта - некоторые лабораторные показатели ротовой жидкости. По мере нарастания уровня спонтанной продукции полиморфизма А/А гена *KLK4* изменяются значения показателей, характеризующих клиническое состояние окружающей зубы среды – отмечается повышение концентрации фосфора, снижение активной концентрации кальция, и, как следствие, снижение кальций-фосфорного коэффициента (рис.21,22,23), Также отмечается повышение электролитного

состава ротовой жидкости и деминерализующей активности осадка ротовой жидкости.

Таким образом, становится очевидным, что генетически обусловленная дисрегуляция продукции KLK4 у беременных оказывает своё влияние и на системном уровне.



Рис.21. Концентрация неорганического фосфора в ротовой жидкости беременных с преобладанием патологического аллеля А и нормального аллеля G, г/л.



Рис.22. Активная концентрация кальция в ротовой жидкости беременных с преобладанием патологического аллеля А и нормального аллеля G, г/л.

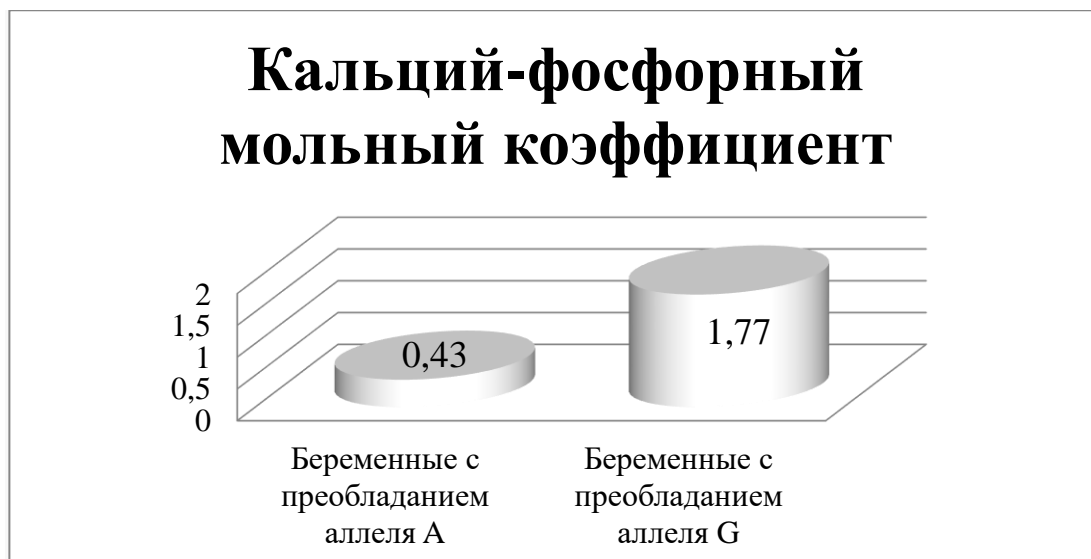


Рис.23. Кальций-фосфорный мольный коэффициент в ротовой жидкости беременных с преобладанием патологического аллеля А и нормального аллеля G.

При повышении частот генотипа G/G по отношению к генотипу A/A гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A у женщин ОГ в динамике проведения профилактики кариеса зубов значения показателей ΔКПУ и ΔКПУ_п не имеют статистически значимых отличий от исходных, как в случае использования в качестве средства профилактики кальций-фосфат-фтор-содержащего геля, так и в случае аппликации на зубы «Эмаль-герметизирующего ликвида» (табл.30).

Электропроводность эмали зубов женщин обеих обследуемых групп с преобладанием полиморфизма G/G и аллеля G гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A, меньше электропроводности эмали зубов обследуемых с преобладанием полиморфизмов G/A и A/A ($p \leq 0,01$ и $p \leq 0,001$ соответственно) (табл.31).

**Характеристика клинических показателей состояния полости рта
у женщин основной группы с полиморфизмом G/G гена *KLK4*
до- и после аппликации
трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля**

Носители аллеля G гена <i>KLK4</i> Исследуемые показатели	До аппликации трёхкомпонентного геля	После аппликации трёхкомпонентного геля
ОНИ-S (баллы)	1,49±0,22	1,52±0,17
КЗН (баллы)	1,74±0,19	1,93±0,12
КПУп (%)	5,24±0,33	5,43±0,28

**Показатели электропроводности эмали зубов
женщин обеих обследуемых групп с различными полиморфизмами
гена *KLK4***

Электропроводность зубной эмали, мкА Полиморфизмы гена <i>KLK4</i>	«Эмаль-герметизирующий ликвид»	Трёхкомпонентный кальций-фосфат-фтор- содержащий гель
G/G	0,21	0,19
G/A	0,29, p≤0,01	0,24, p≤0,01
A/A	0,34, p≤0,001	0,27, p≤0,001, p ₁ ≤0,01

Примечание: В таблице указаны только статистически значимые показатели. p-значимость рассчитана по отношению к показателям электропроводности женщин с генотипом G/G гена *KLK4*; p₁-значимость рассчитана по отношению к показателям электропроводности женщин с генотипом G/A гена *KLK4*.

При увеличении продукции полиморфизма G/G гена *KLK4* статистически значимо снижаются значения pH ротовой жидкости, увеличивается деминерализующая активность осадка ротовой жидкости ($p \leq 0,001$) и количество осадка ($p \leq 0,01$).

При наличии гетерозиготного полиморфизма G/A с преобладанием аллеля G гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A отмечается тенденция на увеличение значений индексов ΔКПУ и ΔКПУп по истечении одного года наблюдения в случае использования в качестве средства профилактики КЗ у беременных обеих возрастных подгрупп «Эмаль-герметизирующего ликвида» ($p \leq 0,05$). Аппликация трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля у беременных аналогичного возраста с гетерозиготным вариантом G/A гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A и преобладанием аллеля G не приводит к статистически значимым изменениям значений показателей ΔКПУ и ΔКПУп.

При обследовании женщин ГС, как в возрасте до 30 лет, так и в возрасте после 30 лет, с преобладанием гетерозиготного полиморфизма G/A гена *KLK4* и нормального аллеля G в мутационных точках G2664153A и G2142A отмечается такая же зависимость. При аппликации на эмаль зубов трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля значения показателей ΔКПУ и ΔКПУп в динамике наблюдения статистически значимо не изменяются. В то же время при использовании в качестве средства профилактики кариеса «Эмаль-герметизирующего ликвида» отмечается тенденция к увеличению значений указанных показателей ($p \leq 0,05$).

Электропроводность интактной зубной эмали у женщин без учёта факта наличия или отсутствия беременности с гетерозиготным полиморфизмом G/A и преобладанием аллеля G гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A статистически значимое выше, по сравнению с пациентками с гомозиготным полиморфизмом G/G гена *KLK4* при использовании в качестве

средства профилактики кариеса «Эмаль-герметизирующего ликвида» ($p \leq 0,01$) (табл.32).

Таблица 32

**Показатели электропроводности эмали зубов
женщин обеих обследуемых подгрупп с полиморфизмом G/A и
преобладанием аллеля G и полиморфизмом G/G гена *KLK4***

Электропроводность зубной эмали, мкА Полиморфизмы гена	«Эмаль-герметизирующий ликвид»	Трёхкомпонентный кальций-фосфат-фтор- содержащий гель
G/G	0,21	0,19
G/A с преобладанием аллеля G	0,27, $p \leq 0,01$	0,22

Примечание: В таблице указаны только статистически значимые показатели. р-значимость рассчитана по отношению к показателям электропроводности женщин с генотипом G/G гена *KLK4*.

При использовании в качестве средства профилактики кариеса трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля статистически значимых различий в изучаемых показателях обнаружено не было.

Данное утверждение справедливо, как для женщин до 30 лет, так и для женщин после 30 лет.

В ротовой жидкости женщин ОГ с нарастанием гетерозиготного полиморфизма G/A и преобладанием аллеля G гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A отмечается тенденция к снижению активной концентрации кальция и деминерализующей активности осадка ротовой жидкости ($p \leq 0,05$).

У женщин с генотипом G/A и преобладанием патологического аллеля A гена *KLK4*, без учёта факта наличия или отсутствия беременности, в мутационных точках G2664153A и G2142A отмечается статистически значимое увеличение показателей индексов ΔКПУ и ΔКПУ_п через один год

после аппликации на зубы «Эмаль-герметизирующего ликвида» ($p \leq 0,01$) (табл. 33). В группах беременных и небеременных пациенток, где в качестве средства профилактики кариеса использовался трёхкомпонентный кальций-фосфат-фтор-содержащий гель, статистически значимой разницы между изучаемыми показателями выявлено не было. Это утверждение справедливо, как среди женщин в возрасте до 30 лет, так и среди женщин в возрасте старше 30 лет.

Таблица 33

Характеристика клинических показателей состояния полости рта у женщин с генотипом G/A и преобладанием аллеля A гена *KLK4* до- и после аппликации «Эмаль-герметизирующего ликвида»

Носители аллеля A генотипа G/A гена <i>KLK4</i>	До аппликации «Эмаль-герметизирующего ликвида»	После аппликации «Эмаль- герметизирующего ликвида»
Исследуемые показатели		
ОНИ-S (баллы)	1,38±0,17	1,42±0,19
КЗН (баллы)	1,67±0,16	1,87±0,12
КПУп (%)	6,78±0,39	12,65±0,31, $p \leq 0,01$

Примечание: В таблице указаны только статистически значимые показатели. р-значимость рассчитана по отношению к показателю КПУп до аппликации «Эмаль-герметизирующего ликвида».

При сравнении основных показателей ротовой жидкости беременных с преобладанием патологического аллеля A и беременных с преобладанием нормального аллеля G гетерозиготного полиморфизма G/A гена *KLK4* было установлено, что значение активной концентрации кальция было наибольшим в группе беременных с преобладанием нормального аллеля G и имело статистически значимые различия с аналогичным показателем в

группе беременных с преобладанием патологического аллеля А ($p \leq 0,001$) (рис.24).

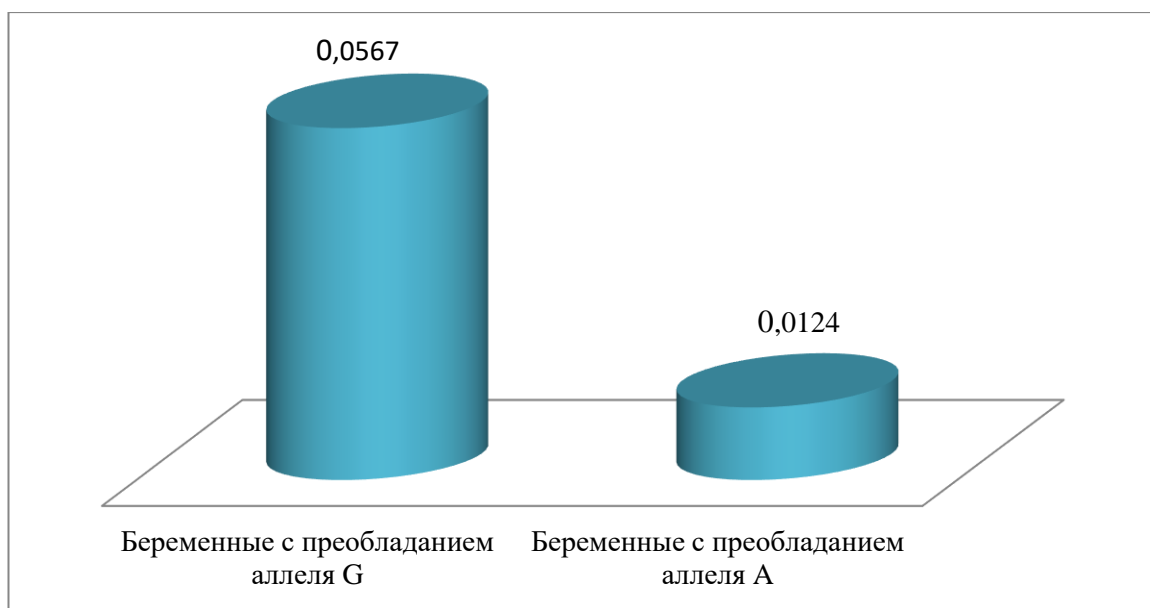


Рис.24. Активная концентрация кальция в ротовой жидкости беременных с преобладанием патологического аллеля А и нормального аллеля G, полиморфизма G/A гена *KLK4*, г/л.

Концентрация фосфора в ротовой жидкости женщин с преобладанием аллеля G полиморфизма G/A гена *KLK4* составило 0,0791г/л, и было значимо ниже, чем аналогичный показатель у беременных с преобладанием аллеля А - 0,2224г/л ($p \leq 0,001$) (рис.25).

Соотношение Ca/P среди беременных с преобладанием нормального аллеля G полиморфизма G/A гена *KLK4* было значимо выше по сравнению с аналогичными показателями в группе беременных с преобладанием патологического аллеля А (рис. 26).

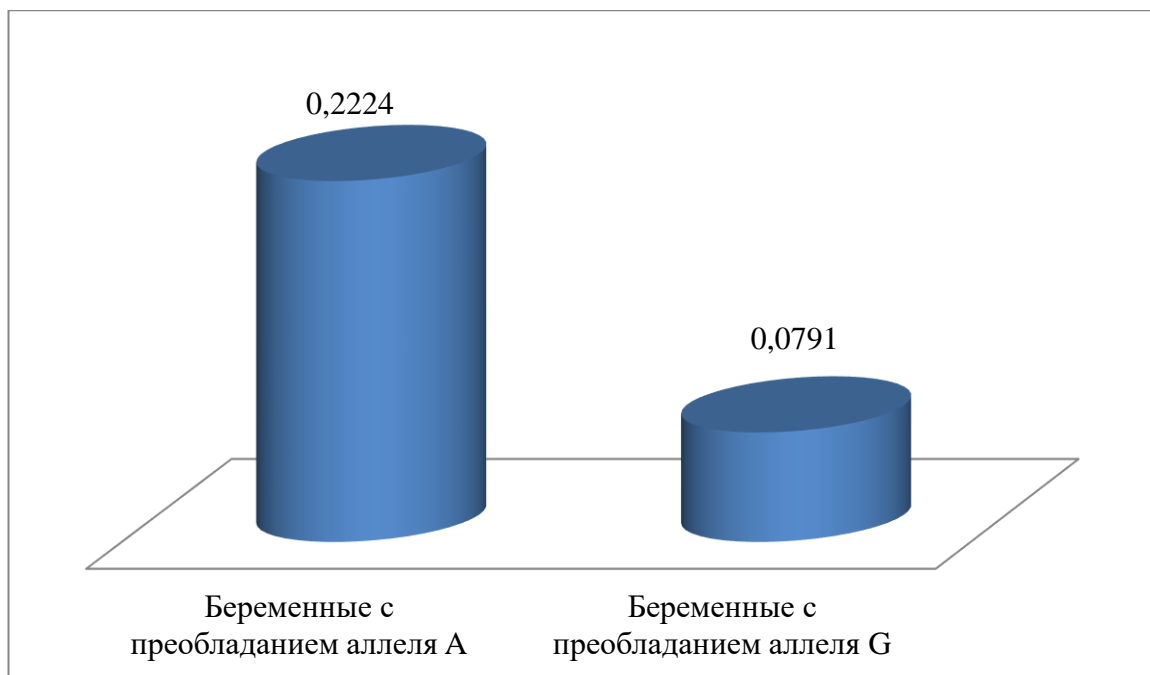


Рис.25. Концентрация фосфора в ротовой жидкости беременных с преобладанием патологического аллеля А и нормального аллеля G полиморфизма G/A гена *KLK4*, г/л.



Рис.26. Кальций-фосфорный мольный коэффициент в ротовой жидкости беременных с преобладанием патологического аллеля А и нормального аллеля G полиморфизма G/A гена *KLK4*.

Исходя из изложенного выше следует, что максимальный кариесостатический эффект при использовании трёхкомпонентного кальций-

фосфат-фтор-содержащего геля достигается у беременных женщин – носительниц нормального аллеля G и генотипа G/G.

После систематизации обследуемых кариесрезистентных беременных по признаку наличия/отсутствия прироста кариеса во время беременности удалось установить следующее.

При сравнении исследуемых генотипов аллельного полиморфизма гена *KLK4* в группах кариесрезистентных беременных до 30 лет, удалось обнаружить статистически значимые различия как по генотипам, так и по аллелям, как в первой ($p < 0,05$), так и во второй ($p < 0,001$) мутантных точках. У беременных аналогичного возраста, в течение беременности которых произошла реализация кариеса, отмечаются значимо бóльшие частоты генотипов A/A (патологические гомозиготы), чем в группе женщин, оставшихся кариесрезистентными на протяжении всей беременности: 14,9% и 6,6%, соответственно для мутации 1 (G2664153A) и 29,8% и 6,6% соответственно для мутации 2 (G2142A).

Частота патологического A-аллеля в группе беременных женщин до 30 лет, у которых в течение беременности произошла реализация кариеса при изначально высоком уровне кариесрезистентности, значимо ($p < 0,05$) повышается, а частота нормального G – аллеля имеет статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение в мутационной точке 1 (G2664153A) аллельного полиморфизма гена *KLK4* по сравнению с аналогичным показателем у беременных в возрасте до 30 лет, оставшихся кариесрезистентными на протяжении всей беременности.

В мутационной точке 2 (G2142A) аналогичная закономерность носит еще более выраженный характер ($p < 0,001$). Распределение полиморфизмов гена *KLK-4* среди оставшихся кариесрезистентными на протяжении всей беременности женщин, и женщин, у которых в ходе беременности произошла реализация кариеса в возрасте до 30 лет, а также результаты статистического анализа представлены в табл.34 и 35.

При оценке частоты выявления аллелей G и A (мутация 2 G2664153A) среди оставшихся кариесрезистентными на протяжении всей беременности женщин в возрасте до 30 лет, величина относительного риска (OR, OR) составила 1,452 (CI_{95%}: 1,049-2,009), величина отношения шансов (ОШ) составила 2,152 (1,116-4,15).

При оценке частоты выявления аллелей G и A (мутация 3 G2142A) среди беременных женщин в возрасте до 30 лет, у которых в течении беременности произошла реализация кариеса, величина относительного риска (OR, OR) составила 2,632 (CI_{95%}: 1,732-3,999), величина отношения шансов (ОШ) составила 6,031 (2,955-12,308).

Таблица 34

Распределение полиморфизмов гена *KLK-4* среди кариерезистентных (КР) и кариесподверженных (КП) беременных в возрасте до 30 лет

Полиморфная точка	Наличие/отсутствие реализации кариеса	генотип			аллели	
		G/G, %	G/A, %	A/A, %	G, %	A, %
Мутация 1 (G2664153A)	КР	17,1±3,1	25±3,5	6,6±2,0	29,6±3,7	19,1±3,2
	КП.	6,8±2,1	28,4±3,7	14,9±2,9	20,9±3,3	29,1±3,7
Мутация 2 (G2142A)	КР	23,7±3,4	18,4±3,1	6,6±2,0	32,9±3,8	15,8±3,0
	КП.	5,4±1,9	14,9±2,9	29,8±3,8	12,8±2,7	37,2±4,0

**Результат оценки различий в группах
по распространенности аллелей/генотипов гена *KLK-4* среди
кариерезистентных (КР) и кариесподверженных (КП) беременных
в возрасте до 30 лет
(2I – статистика, p)**

Исследовательские точки	Аллели		Генотипы	
	2I	p	2I	p
Мутация 1 (G2664153A)	5,33	<0,05	6,09	<0,05
Мутация 2 (G2142A)	26,94	<0,001	21,55	<0,001

Среди беременных женщин в возрасте после 30 лет, разделённых по принципу наличие/отсутствия реализации кариеса во время беременности, также отмечаются статистически значимые различия генотипов в обеих полиморфных точках.

В мутационной точке 1 (G2664153A) статистически значимо ($p < 0,05$) повышается число патологических гомозигот с генотипом А/А в группе женщин в возрасте после 30 лет, во время беременности которых произошла реализация кариеса при исходном отсутствии кариозных полостей, по сравнению с беременными женщинами аналогичного возраста, оставшимися кариесрезистентными на протяжении всей беременности (23% и 9,2% соответственно), а при анализе распределения аллелей в данной точке статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Во второй полиморфной точке (G2142A) наблюдается статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение как числа патологических гомозигот А/А – 25,7%, так и числа патологических аллелей А - 35,1% - в группе женщин в возрасте после 30 лет, во время беременности которых произошла

реализация кариеса, по сравнению с аналогичными показателями у кариерезистентных на протяжении всей беременности женщин аналогичного возраста (А/А – 1,3%, аллелей А-14,5%). Распределение полиморфизмов гена *KLK-4* среди кариесрезистентных и кариесподверженных женщин в возрасте после 30 лет, а также результаты статистического анализа представлены в таблицах 36 и 37.

При оценке частоты выявления аллелей G и A (мутация 1 G2664153A) среди оставшихся кариесрезистентными на протяжении всей беременности женщин в возрасте после 30 лет, величина относительного риска (OR, OR) составила 1,29 (CI_{95%}: 0,859-2,923), величина отношения шансов (ОШ) составила 1,515 (0,785-2,923).

При оценке частоты выявления аллелей G и A (мутация 3 G2142A) среди беременных женщин в возрасте после 30 лет, у которых в течении беременности произошла реализация кариеса, величина относительного риска (OR, OR) составила 2,415 (CI_{95%}: 1,057-3,520), величина отношения шансов (ОШ) составила 5,997 (2,984-12,131).

Таблица 36

Распределение полиморфизмов гена *KLK-4* среди кариерезистентных (КР) и кариесподверженных (КП) беременных в возрасте после 30 лет

Полиморфная точка	Наличие/отсутствие реализации кариеса	генотип			аллели	
		G/G, %	G/A, %	A/A, %	G, %	A, %
Мутация 1 (G2664153A)	КР	2,6±1,3	39,5±4,0	9,2±2,3	22,4±3,4	29,0±3,7
	КП.	6,8±2,1	20,3±3,3	23,0±3,5	16,9±3,1	33,1±3,9
Мутация 2 (G2142A)	КР	23,7±3,4	26,3±3,6	1,3±0,9	36,8±3,9	14,5±2,9
	КП.	5,4±1,6	18,9±2,9	25,7±3,6	14,9±2,9	35,1±3,9

**Результат оценки различий в группах
по распространенности аллелей/генотипов гена *KLK-4* среди
кариерезистентных (КР) и кариесподверженных (КП) беременных
в возрасте до 30 лет
(2I – статистика, p)**

Исследовательские точки	Аллели		Генотипы	
	2I	p	2I	p
Мутация 1 (G2664153A)	1,54	>0,05	10,67	<0,01
Мутация 2 (G2142A)	27,74	<0,001	30,43	<0,001

Клинические сопоставления полиморфизмов A/A и G/A гена *KLK-4* с показателями интенсивности и темпа прироста кариеса, а также с некоторыми показателями ротовой жидкости позволили установить, что носительство указанных генотипов обуславливает реализацию кариозного процесса при клиническом отсутствии кариозных полостей в начале беременности. Напротив, у носителей гомозиготных полиморфизмов G/G гена *KLK-4* в мутационных точках G2664153A и G2142A отмечалось отсутствие статистически значимых различий по показателям ΔКПУ и ΔКПУп, как на протяжении всей беременности, так и по истечении одного года после родоразрешения. Максимальное увеличение концентрации фосфора, снижение активной концентрации кальция и повышение деминерализующей активности осадка ротовой жидкости отмечалось в ротовой жидкости беременных - носителей гомозиготного полиморфизма «A/A» гена *KLK-4* в позиции G2664153A и G2142A, что статистически значимо ($p < 0,001$) сопровождалось повышением показателей ΔКПУ и ΔКПУп в динамике наблюдения.

Проведённое исследование убедительно свидетельствует о том, что у лиц обеих групп наблюдения отмечается статистически значимое более частое носительство патологического аллеля А у женщин, во время беременности которых отмечается повышение значений индексов ΔКПУ и ΔКПУп, что обусловлено, по-видимому, различием в структуре и текстуре эмали зубов, зависящих от мутации гена *KLK4*.

В этой связи мы предлагаем следующий протокол индивидуального обследования беременной женщины или женщин на этапе планирования беременности, обеспечивающий персонифицированный подход в назначении средств профилактики кариеса и увеличивающий, тем самым, эффективность профилактических процедур:

1. Определение полиморфизма гена калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A.

2. При выявлении полиморфизма G/G или G/A с преобладанием аллеля G гена калликреина-4:

а) Оценка состояния гигиены полости с учётом мотивации пациентки по факторам риска и совершенствование её мануальных гигиенических навыков – гигиенический индекс (ОHI-S) по I. Green, I. Vermillion;

б) Санация полости рта (по показаниям);

в) Однократная аппликация трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля или «Эмаль-герметизирующего ликвида» на очищенную поверхность эмали зубов у пациенток во II триместре беременности или 1 раз в 6 месяцев на этапе ее планирования.

г) Динамическое наблюдение пациентки.

3. При выявлении полиморфизма A/A или G/A с преобладанием аллеля A гена калликреина-4:

а) Изучение состояния гигиены полости с учётом мотивации пациентки по факторам риска и совершенствование её мануальных гигиенических навыков – гигиенический индекс (ОHI-S) по I. Green, I. Vermillion;

б) Оценка количества и состава зубного налёта (вирулентность микрофлоры);

в) Оценка скорости образования зубного налёта (независимо от качества и интенсивности гигиены);

г) Количественный и качественный состав ротовой жидкости и её осадка;

д) Санация полости рта (при необходимости);

е) В качестве средства профилактики кариеса использовать исключительно кальций-фосфат-фтор-содержащий гель, кратность нанесения которого на эмаль зуба соответствует: для беременных 1 раз в месяц, начиная с 13 недели беременности; на этапе подготовки к беременности – 1 раз в 3 месяца.

ж) Диспансерное наблюдение.

Основные позиции главы №4 изложены в следующих публикациях автора:

1. Оценка реминерализации зубной эмали беременных на фоне проведения кариеспрофилактических мероприятий / И. К. Лукашевич, Г. И. Скрипкина, Е. Н. Кравченко, Г. И. Кривчик, И. Л. Горбунова // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2018. – Т. XVIII, № 3 (66). – С. 23-27. (ВАК) Импакт-фактор РИНЦ 0,899.
2. Горбунова И. Л. Оптимизация процесса профилактики кариеса зубов у женщин в период беременности / И. Л. Горбунова, И. К. Лукашевич. – Текст : электронный // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 2. – URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=24311> (ВАК) Импакт-фактор РИНЦ 0,351
3. Лукашевич И. К. Анализ частоты использования и степени эффективности различных средств профилактики кариеса у беременных / И. К. Лукашевич // *Cathedra–Кафедра. Стоматологическое образование*. – 2020. - №74. - С.44-46. (ВАК) Импакт-фактор РИНЦ 0,193.
4. Лукашевич И. К. Обоснование необходимости дифференцированного подхода в назначении средств профилактики кариеса у женщин во время беременности / И. К. Лукашевич // *Уральский медицинский журнал*. – 2017. – № 1 (145). – С. 69-72. (ВАК) Импакт-фактор РИНЦ 0,166.
5. Лукашевич И. К. Сравнительная оценка эффективности средств профилактики кариеса у беременных / И. К. Лукашевич // *Инновационные технологии в стоматологии : материалы XXIV Международного юбилейного симпозиума, посвященного 60-летию стоматологического факультета Омского государственного медицинского университета*. – Омск, 2017. – С. 257-261.
6. Лукашевич И. К. Обоснование выбора средств профилактики кариеса у беременных с учётом частоты полиморфизма гена калликреина-4 / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, О. К. Вардугина // *Современная стоматология*. – 2018. – № 2. – С. 39-40.

7. Лукашевич И. К. Современные подходы к первичной профилактике кариеса у беременных / И. К. Лукашевич // Материалы IV Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», IV Всероссийского форума медицинских и фармацевтических ВУЗов «За качественное образование» : сборник статей. – Екатеринбург, 2019. – Т. II. – С. 1161-1165.
8. Лукашевич И. К. Персонализированный подход в назначении средств профилактики кариеса беременным / И. К. Лукашевич, Г. И. Скрипкина, И.Л. Горбунова // Материалы IX Международной научно-практической конференции «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной памяти профессора Кияшева Даулеткелды Каримовича, в рамках «90-летия Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова» : сборник статей. – Алматы, 27 ноября 2020. – С. 184-186.
9. Лукашевич И. К. Влияние трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля на проницаемость зубной эмали беременных / И. К. Лукашевич, Г. И. Скрипкина, И.Л. Горбунова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2020. - №3. – С.29-31.
10. Лукашевич И. К. Обоснование выбора средств профилактики кариеса зубов у беременных различного возраста: методические рекомендации для врачей-стоматологов, врачей-акушеров-гинекологов женских консультаций, слушателей кафедр ДПО медицинских ВУЗов, врачей – клинических ординаторов. / И. К. Лукашевич, Г. И. Скрипкина, Е. Н. Кравченко, И. Л. Горбунова. – Омск, 2019. – 30с.
11. Лукашевич И. К. Влияние количества беременностей и родов в анамнезе на динамику показателей индекса КПУП у беременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте до 30 лет на фоне местного применения кальций-фосфат-фтор-содержащего геля : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620614 от 27.03.2020.
12. Лукашевич И. К. Влияние количества беременностей и родов в анамнезе на динамику показателей индекса КПУП у беременных женщин г.Омска (II и III триместры) в возрасте после 30 лет на фоне местного применения кальций-фосфат-фтор-содержащего геля : пособие для самостоятельной работы : база данных / И. К. Лукашевич, И. Л. Горбунова, Г. И. Скрипкина. – Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620666 от 10.04.2020.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема профилактики кариеса у беременных женщин актуальна, как в нашей стране, так и за рубежом [7;92;146;259;260;261;280;281;283]. Несмотря на более чем столетнюю историю изучения вопросов этиологии, патогенеза, клиники, лечения и профилактики кариеса, его распространённость остаётся высокой и не имеет тенденции к снижению. В этой связи разработка и научное обоснование новых подходов к диагностике, прогнозированию и своевременной профилактике кариеса у беременных продолжает оставаться актуальной [25]. Значимость проблемы определяется огромной распространённостью кариеса в популяции юга Западной Сибири, превышающая по некоторым данным среднеевропейские показатели.

В литературе по проблеме кариеса зубов у беременных существует очень много работ, авторы которых считают, что причиной кариеса является зубная бляшка.

Однако есть исследования, свидетельствующие, что кариес может протекать активно и при идеальной гигиене полости рта [23;24;148]. Следовательно, сама структура зубной эмали, на наш взгляд, играет важнейшую роль в реализации кариеса, обеспечивая устойчивость или «податливость» её при воздействии деминерализующих факторов. Другими словами, реализация кариеса в значительной мере определяется тканевой резистентностью эмали, обеспечивающей возможность противостоять воздействию на неё патогенной микрофлоры зубного налёта. Хотя зубные бляшки образуются едва ли не у каждого человека, поражение зубов кариесом отнюдь не является их неизбежным следствием. В настоящее время становится всё более очевидным, что тканевое поражение определяется сочетанием внешнего деструктивного фактора (факторов) и локальной тканевой реакции. Последняя может широко варьировать у разных индивидуумов и зависит как от местных комплексных патофизиологических реакций, так и от системных предрасполагающих или, напротив,

предохраняющих особенностей организма. Углублённое изучение факторов тканевой резистентности зубной эмали реализует стратегию индивидуализированного подхода к профилактике кариеса.

Под факторами тканевой резистентности эмали понимают совокупность генетически детерминированных защитных механизмов, обуславливающих невосприимчивость к инфекции, которые выступают в качестве первых защитных «барьеров», при патогенном воздействии микрофлоры.

Многочисленные клинико-экспериментальные исследования, выполненные в ведущих стоматологических центрах России и за рубежом, доказывают, что в формировании резистентности зубов ведущая роль принадлежит морфологической структуре эмали, особенностям её химического состава и текстуры. Под текстурой понимается совокупность таких структурно-геометрических характеристик, как удельная поверхность частиц, удельный объем пор, размер частиц и пор, пористость, и др., количественно отражающих геометрическое строение (морфологию) вещества. Текстура определена связью с белковой матрицей эмали. Эта связь может нарушаться при заболеваниях или патологических состояниях, например, гестозах. Патогенез воздействия на зубы двух сопряжённых между собой факторов: кариесогенной диеты, содержащей много рафинированных углеводов, способствующих образованию зубного налёта, и микроорганизмов полости рта, способных ферментировать зубной налёт в кислоты, в конечном счёте, определяется именно супрамолекулярной структурой эмали.

Хорошо известно, что при кариесе зубов существует наследственная предрасположенность. Однако до сих пор не изучены какие-либо факторы напрямую связанные с наследственностью кариеса. С другой стороны совершенно достоверно, что кариес зубов является типичной болезнью цивилизации и зависит от ряда факторов, связанных с этим явлением. Исходя из этого, генетическую обусловленность кариеса необходимо рассматривать с позиций наследуемости физико-химических, анатомических и

морфологических особенностей зубных тканей, количественного и качественного соотношения в них апатитов, состава микроэлементов и т.д..

Генетическим исследованиям в стоматологии в прошлом уделялось мало внимания, в связи с чем, многие важные вопросы, касающиеся генетической предрасположенности к кариесу зубов, сводились лишь к изучению типа строения зубочелюстной системы. При этом оставались совершенно непонятными генетические механизмы формирования «дефектной» эмали, подверженной кариесогенным атакам со стороны полости рта.

Гены, регулирующие амелогенез, характеризуются аллельным полиморфизмом. Наиболее распространённые точечные мутации, результатом которых является аллельный полиморфизм, могут затрагивать как кодирующие, так и некодирующие районы генов. Гены амелогенина являются высококонсервативными структурами, в связи с чем, неконсервативные мутации внутри экзонов генов редки и обуславливают отсутствие или изменение функций конечного экспрессируемого протеина.

Можно предполагать, что полиморфизм генов, регулирующих амелогенез, может оказывать влияние на особенности морфофизиологического строения эмали при индивидуальном развитии человека. Поиск аллельных вариантов генов, регулирующих амелогенез, в которых мутации затрагивали бы кодирующую часть и приводили бы к появлению новых функций или изменению старых, интенсивно продолжается, т.к. представляет интерес в связи с возникающими при этом изменениями закладки и развития зубов, а также формированию эмали, легко подвергающейся деминерализации.

Таким образом, можно предположить, что минерализация зубов обусловлена действием генетических и средовых факторов и проявляется в двух аспектах – количественном составе органической составляющей зубной эмали и её закономерностях. Количественный состав аминокислот и массовая доля белка в зубной эмали сугубо индивидуальны и зависят, прежде всего,

от генетических факторов, а именно – влияния полиморфизмов гена каллекреина 4 (*KLK-4*).

Ген *KLK-4* является основным ферментом стадии созревания зубной эмали и отвечает за замещение белковой матрицы на минералы и формирование правильной организации кристаллов.

Помимо этого минерализация эмали зависит также и от свойств слюны, состояния слюнных желёз и других причин. При этом изменяются процессы минерализации и самоочищения полости рта.

В этой связи изучение молекулярно-генетических основ минерализации твёрдых тканей зубов представляется весьма перспективным в аспекте изучаемой проблемы.

Во время беременности в полости рта, наряду с типичными физиологическими процессами могут иметь место и патологические изменения [106;155;158]. Даже при физиологическом течении беременности отмечается значительная распространённость кариеса зубов, при этом нередко происходит прирост новых кариозных полостей в ранее интактных зубах, а кариеспрофилактические мероприятия среди беременных, зачастую, оказываются малоэффективными [159;220;276]. Поэтому комплексная оценка состояния органов и тканей полости рта при беременности имеет большое значение для врача-стоматолога при планировании профилактических и лечебных мероприятий для этой категории пациенток.

В свете вышеизложенного цель настоящего исследования была определена как повышение качества ранней диагностики и эффективности профилактики кариеса зубов у женщин в период беременности на основании выявления аллеля А при анализе полиморфизма гена калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A.

Было проведено клиническое обследование и наблюдение 322 беременных женщин европеоидной расы, проживающих в г. Омске, срок беременности которых составлял 13-36 недель (II и III триместры). Средний возраст обследованных беременных - $29,1 \pm 0,2$ лет. Группу сравнения

составили 261 небеременная пациентка аналогичного возраста, обратившаяся на приём к врачу-стоматологу для плановой санации.

У беременных были выявлены статистически значимые различия по ряду параметров, характеризующих состояние твёрдых тканей зубов (ΔКПУ, ΔКПУп), а также особый характер локализации кариозных полостей. При этом было установлено, что для каждой группы беременных, ранжированных по возрасту, один и тот же фактор оказывает неодинаковое вероятностное влияние на индекс КПУП. Так, у беременных в возрасте до 30 лет индекс КПУП находится в прямой зависимости от интенсивности прироста кариозных полостей, кальций-фосфорного мольного коэффициента, кариесогенности мягкого зубного налёта, количества осадка ротовой жидкости, скорости её секреции и утилизирующей способности осадка ротовой жидкости. У беременных в возрасте после 30 лет индекс КПУП находится в прямой зависимости от деминерализующей активности и утилизирующей способности осадка ротовой жидкости, его количества, состояния гигиены полости рта, мольного соотношения кальция и фосфора в ротовой жидкости, скорости её секреции. Следовательно, клинические показатели и лабораторные параметры ротовой жидкости у беременных различного возраста связаны и неодинаково взаимодействуют с показателем интенсивности кариеса (КПУП). Вероятно, это связано с различными механизмами возникновения и течения патологического процесса в полости рта разных людей. Скорее всего, решающую роль в реализации патологии может играть вариабельность генетического фона, которому в последнее время придаётся всё большее значение в патогенезе различных стоматологических заболеваний. По-видимому, генетические факторы могут играть существенную роль в реализации кариеса, регулируя процессы минерализации белковой матрицы эмали зубов. Несомненно, что если выявится корреляция между молекулярно-генетическими факторами и клиническими характеристиками состояния тканевой резистентности эмали

зубов, данный фактор может иметь важнейшее значение в патогенезе кариеса.

Молекулярно-генетические исследования выполнены по авторской методике (Патент на изобретение №2639478 от 18.07.2016. «Способ оценки прогноза кариеса зубов путём анализа полиморфизма гена калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A в сыворотке крови» И.Л. Горбунова, И.Р. Абрамян, И.К. Лукашевич). Способ основан на анализе полиморфизма гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A в сыворотке крови, характеризующийся тем, что в случае присутствия аллеля А в мутационных точках G2664153A и G2142A гена *KLK4* прогнозируют развитие кариеса у конкретной пациентки.

При анализе генотипов аллельного полиморфизма гена *KLK4* среди некоторых беременных, находящихся в возрасте до 30 лет, а также беременных старше 30 лет, в мутационной точке (G2664153A) было зафиксировано статистически значимое ($p < 0,01$) повышение частот генотипов А/А по отношению к генотипам G/G и G/A, а также значимое ($p < 0,05$) преобладание патологического аллеля А, в то время как у других беременных обеих возрастных групп была значимо ($p < 0,01$) выше частота генотипа G/G (нормальная гомозигота) и преобладание нормального аллеля G ($p < 0,05$).

В мутационной точке (G2142A) аллельного полиморфизма гена *KLK4* у части обследуемых также отмечается статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение не только патологических гомозигот А/А, но и значительное преобладание патологического аллеля А. У других, напротив, отмечается статистически значимое увеличение полиморфизма G/G (нормальная гомозигота) по сравнению с полиморфизмами G/A и А/А. Полученные закономерности присущи женщинам обеих обследованных возрастных групп.

При оценке частоты выявления аллелей G и A (мутация 2 G2664153A), величина относительного риска (OR, OP) составила 1,374 (CI_{95%}: 1,062-1,776), величина отношения шансов (ОШ) составила 1,778 (1,122-2,816).

При оценке частоты выявления аллелей G и A (мутация 3 G2142A), величина относительного риска (OR, OP) составила 2,517 (CI_{95%}: 1,902-3,333), величина отношения шансов (ОШ) составила 6,014 (3,65-9,91).

Клиническими исследованиями были установлены существенные различия в интенсивности, распространённости и темпе прироста кариеса у беременных, являющихся носителями патологического аллеля A гена *KLK4*, по сравнению с беременными с преобладанием нормального аллеля G гена *KLK4*. При подборе оптимального средства профилактики кариеса зубов у женщин во время беременности было установлено, что наилучшие результаты демонстрирует трёхкомпонентный кальций-фосфат-фтор-содержащий гель, который приводит к отсутствию статистически значимых различий по индексу ΔКПУ и ΔКПУп, как у женщин с преобладанием нормального аллеля G гена *KLK4*, так и у женщин с носительством патологического аллеля A гена *KLK4*. Так, было выявлено, что в обеих группах пациенток, как на момент первичного осмотра, так и после проведения курса кариеспрофилактики с использованием трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля, показатели, характеризующие состояние гигиены полости рта и кариесогенность зубного налёта не имели статистически значимых различий. При этом было установлено, что величина индекса КПУп в группе беременных, являющихся носителями патологического аллеля A гена *KLK4*, имела тенденцию на увеличение показателя по сравнению с первичным осмотром, несмотря на проведение кариеспрофилактических мероприятий, - ΔКПУп - 10,14±0,53 (p≤0,05). Этого, очевидно, не произошло в группе пациенток с преобладанием нормального аллеля G гена *KLK4*.

Частоты аллеля A гена *KLK4* и генотипов A/A в популяции беременных обеих возрастных групп с реализацией в ходе беременности кариеса зубов

близки к описанным в литературе [200]. Дальнейшее изучение данного вопроса, возможно, позволит нам сделать выводы о влиянии молекулярно-генетических особенностей на течение кариеса у женщин во время беременности.

Вместе с тем, устойчивость зубов к кариесу зависит от состава и свойств окружающей зубы слюны [17]. Совокупность этих факторов (кариесогенности микрофлоры зубного налёта и параметров ротовой жидкости) определяет особенности протекания процессов деминерализации и реминерализации эмали зубов [56].

В настоящее время предложен ряд методов диагностики и преддиагностики кариеса зубов, основанных на определении состава и свойств ротовой жидкости [75;157]. Так, предлагается оценивать индивидуальную предрасположенность к развитию кариеса по ряду физико-химических показателей смешанной слюны, среди которых удельная электропроводность, вязкость, водородный показатель (рН), количество общего белка, активная концентрация калия и натрия, концентрация общего кальция и фосфора у кариесрезистентных лиц. Подобные тесты позволяют судить о состоянии различных сторон системы «слюна - зубной налёт - эмаль» и наличии «факторов риска», свидетельствующих о предрасположенности к развитию кариеса. Выявление таких прогностических параметров ротовой жидкости и изучение их в динамике на фоне кариеспрофилактических мероприятий имеет высокую практическую значимость, в особенности применительно к беременным женщинам.

Согласно результатам литературного обзора, большое количество исследований посвящено изучению концентрации кальция и неорганического фосфора в ротовой жидкости. Интерес к данным параметрам обусловлен тем, что именно количество Ca^{2+} и PO_4^{3-} в ротовой жидкости, а также её ионная сила и рН определяют минерализующий потенциал и степень пересыщенности относительно гидроксиапатита. Высокая вариабельность содержания кальция и фосфора в слюне может оказывать выраженное

влияние на интенсивность процессов минерализации и реминерализации в полости рта, обуславливая индивидуальную резистентность к кариесу.

В результате проведённого исследования установлены существенные различия содержания некоторых неорганических компонентов в ротовой жидкости беременных в возрасте до и после 30 лет. При этом сам факт беременности и приём беременными витаминных комплексов, содержащих микроэлементы, на наш взгляд, не приводит к уменьшению концентрации одних компонентов и увеличению других в ротовой жидкости. Это связано, вероятно, с тем, что с возрастом нарушается функция слюнных желёз, в частности, симпатическая иннервация их секреторных элементов.

При сравнении основных показателей ротовой жидкости беременных с преобладанием патологического аллеля А и беременных с преобладанием нормального аллеля G гена *KLK4* было установлено, что концентрация общего кальция в ротовой жидкости обследуемых групп не имело статистически значимых различий. Концентрация фосфора в ротовой жидкости женщин с преобладанием аллеля G составило 0,0791г/л и было значимо ($p \leq 0,0001$) ниже, чем аналогичный показатель у беременных с преобладанием аллеля А - 0,2224г/л. Соотношение Са/Р среди беременных с преобладанием нормального аллеля G было значимо ($p \leq 0,0001$) выше по сравнению с аналогичными показателями в группе беременных с преобладанием патологического аллеля А.

Значение активной концентрации кальция было наибольшим в группе беременных с преобладанием нормального аллеля G гена *KLK4* (0,00049 моль/л) и имело статистически значимые различия с аналогичным показателем в группе беременных с преобладанием патологического аллеля А гена *KLK4* (0,00019 моль/л), ($p \leq 0,001$).

При изучении активных концентраций натрия и калия в ротовой жидкости обследуемых групп было установлено статистически значимое ($p \leq 0,001$) увеличение активной концентрации калия в группе беременных с преобладанием патологического аллеля А гена *KLK4* по сравнению с

аналогичным показателем в группе женщин с преобладанием нормального аллеля G гена *KLK4*. Активная концентрация натрия в ротовой жидкости обеих обследованных подгрупп не имеет статистически значимых различий. Na^+/K^+ – коэффициент в группе женщин с преобладанием нормального аллеля G гена *KLK4* был значимо выше, чем у женщин с преобладанием патологического аллеля A гена *KLK4* ($p \leq 0,001$).

При изучении осадка ротовой жидкости стоматологических обследуемых беременных удалось установить, что деминерализующая активность осадка ротовой жидкости была значимо ($p \leq 0,001$) выше у беременных с преобладанием нормального аллеля G гена *KLK4*, по сравнению с деминерализующей активностью осадка беременных с преобладанием патологического аллеля A гена *KLK4*.

Результаты исследования свидетельствуют об информативности полиморфизма гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A.

Отсутствие прямой связи между частотой генотипа A/A и заболеваемостью кариесом в группах беременных с различным преобладанием аллелей G и A гена *KLK4* позволяет предполагать, что реализация патогенного потенциала аллеля A зависит от внешних факторов. Нельзя также исключать и возможность влияния других компонентов генома, сцепленных или несцепленных с полиморфизмами G2664153A и G2142A. Присутствие аллеля A, по-видимому, следует рассматривать как необходимый, но недостаточный фактор для развития кариеса. В этом контексте можно объяснить отсутствие менделевского наследования этого заболевания.

Немаловажным звеном в профилактике кариеса зубов у беременных является формирование здорового образа жизни, их рациональное питание, устранение вредных привычек и неблагоприятных факторов внешней среды. Гигиеническое обучение и воспитание беременных предполагает получение знаний и формирование навыков, обеспечивающих должное гигиеническое содержание полости рта.

При этом отмечается, что, несмотря на то, что вопросы санитарно-просветительной работы постоянно находятся в поле зрения стоматологов женских консультаций, знания и навыки беременных в вопросах физиологии, патологии, профилактики органов и тканей полости рта всё ещё находятся на достаточно низком уровне. Это обуславливает нарушение элементарных гигиенических норм и правил ухода за полостью рта и, как следствие, повышение поражаемости кариесом и заболеваемости тканей пародонта.

Так, при анкетировании беременных было установлено, что значение гигиены полости рта недооценивается 38,7% обследованных. При этом каждая вторая обследованная женщина не владеет навыками рационального ухода за полостью рта и чистит зубы только один раз в день, отводя гигиене полости рта не более 1,5 минут.

Высокая распространённость и большая интенсивность поражения кариесом зубов женщин во время беременности выдвигает проблему профилактики именно среди этой категории населения в число особо актуальных и первостепенных. Вместе с тем, приходится констатировать, что назначаемые во время беременности средства профилактики кариеса зачастую оказываются малоэффективными.

В настоящее время в арсенале врачей-стоматологов имеется большое количество средств и методов профилактики кариеса зубов. Они основаны на местном применении препаратов фтора, кальций-фосфат-содержащих соединений, соблюдении гигиены полости рта, рационализации питания и культуры потребления углеводов.

При этом во время беременности в полости рта наряду с типичными физиологическими процессами могут иметь место и патологические изменения, что подтверждено многими исследователями. Так, С.В. Тармаевой (1989) отмечена значительная активизация кариозного процесса. Причину этого И.К. Луцкая (1990) видит в снижении кислотоустойчивости эмали зубов во время беременности. О.Б. Левахина (2004) отмечает, что даже при физиологическом течении беременности распространённость кариеса

зубов составляет 91,4%, а поражение ранее интактных зубов с преимущественным острым течением кариозного процесса встречается у 38% беременных пациенток. Все эти особенности развития кариеса при беременности объясняются влиянием функциональных изменений организма женщины на состояние органов и тканей полости рта. Поэтому проведение стереотипных профилактических мероприятий среди беременных не даёт возможности надеяться на высокий конечный результат.

Клиническая эффективность методики глубокого фторирования эмали зубов, как средства профилактики кариеса, доказана и многократно подтверждена на практике. Последовательное нанесение двух жидкостей позволяет создать между эмалевыми призмами депо фтора, обеспечивая его оптимальную концентрацию от полугода до года. Это в свою очередь приводит к тому, что скорость процесса реминерализации эмали превышает скорость деминерализации.

Омскими учёными разработаны и широко внедрены в стоматологическую практику кальций-фосфат-содержащие гели на основе агар-агара. Гели очень эффективны для процесса реминерализации твёрдых тканей зубов, благодаря диффузии активных ионов кальция и фосфора в слюну и зубные ткани непосредственно.

Нами предпринята сравнительная оценка эффективности средств экзогенной профилактики кариеса, назначаемых беременным.

Установлено, что электропроводность зубной эмали беременных до проведения профилактических мероприятий статистически значимо превосходит электропроводность зубной эмали после курса кариеспрофилактики, как в случае использования «Эмаль-герметизирующего ликвида», так и в случае аппликации на трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля. При этом наилучшие показатели электропроводности зубной эмали беременных зарегистрированы после применения трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля. Этот препарат демонстрирует очевидные преимущества перед остальными,

обуславливая более глубокое проникновения в зубную эмаль, что подтверждается электрометрией зубов обследуемых. Это обстоятельство позволяет считать трёхкомпонентный кальций-фосфат-фтор-содержащий гель препаратом выбора при назначении средств профилактики беременным.

Оценка эффективности кариеспрофилактических средств среди беременных с различной частотой носительства патологических аллелей гена каллекреина-4, осуществлялась по истечении одного года после проведения курса кариеспрофилактики по окончании беременности.

В группе женщин с низкой частотой носительства патологических аллелей гена каллекреина-4 показатели электропроводности зубной эмали имели статистически значимое снижение по отношению к исходному уровню после нанесения трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля и процедуры глубокого фторирования.

Электропроводность зубной эмали женщин с высокой частотой носительства патологических аллелей гена каллекреина-4 после года кариеспрофилактических мероприятий статистически значимо снизились по сравнению с исходным уровнем исключительно только в случае использования трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля.

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости отказа от шаблонного подхода к профилактике кариеса зубов среди беременных и требует обязательной оценки потенциальной эффективности того или иного средства.

ВЫВОДЫ

1. Клинические показатели стоматологического здоровья женщин основной группы обследования отличаются от соответствующих показателей, зарегистрированных у женщин группы сравнения. У женщин основной исследовательской группы повышены значения индекса гигиены полости рта, скорости секреции ротовой жидкости, содержание фосфора и концентрация активного кальция в ротовой жидкости, её электролитный состав, а также деминерализующая активность осадка ротовой жидкости. Клинические показатели и лабораторные параметры ротовой жидкости у беременных различного возраста связаны и неодинаково взаимодействуют с показателем интенсивности кариеса.
2. Установлена сильная корреляционная связь полиморфизма гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A с клиническими показателями, характеризующими интенсивность и темп прироста кариеса зубов: у женщин основной группы с генотипами A/A и G/A гена *KLK4* увеличивается риск развития кариеса, даже при исходно высоком уровне резистентности, полиморфизм G/G гена *KLK4* ассоциирован с устойчивостью зубной эмали к возникновению кариозного процесса.
3. При использовании трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля в качестве кариес-профилактического средства показатели интенсивности и темпа прироста кариеса зубов не имеют достоверных различий в динамике беременности и через один год после проведения первичного курса кариеспрофилактики.
4. У женщин основной группы с генотипами G/G, G/A и A/A гена *KLK4* при использовании в качестве средства профилактики кариеса трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля наблюдается значимое увеличение активной концентрации кальция, электролитного состава ротовой жидкости и утилизирующей способности осадка ротовой жидкости, а также снижение деминерализующей активности осадка ротовой жидкости.

5. Эффективность применения кариеспрофилактических средств во время беременности зависит от генотипического разнообразия полиморфизма гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A. Установленные фенотипические проявления аллельного полиморфизма гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A удалось ранжировать общепринятыми клиническими индексами, определяющими величину относительного риска развития кариеса. Подобный клинико-генетический подход может составить фундаментальную базу для персонализированной профилактики кариеса у женщин в период беременности и на этапе её планирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У женщин на этапе планирования беременности целесообразно включение в схему обследования установление ассоциаций между определением аллельного полиморфизма G/G, G/A и A/A гена каллекреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A с показателями тканевой резистентности полости рта для определения индивидуальной потенциальной вероятности развития (прироста) кариеса.
2. Кариеспрофилактические мероприятия у женщин во время беременности целесообразно проводить с учётом фенотипа гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A: В случае преобладания патологического аллеля A над нормальным аллелем G более, чем на 30% в качестве средств профилактики кариеса рекомендованы однократные аппликации во II триместре беременности трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля. В остальных случаях помимо трёхкомпонентного геля, допустимо использование «Эмаль-герметизирующий ликвида» по классической методике Knappwost во II и III триместрах беременности.
3. У беременных в возрасте старше 30 лет с преобладанием патологического аллеля A над аллелем G гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A, необходимо увеличить кратность аппликаций трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля до 1 раза в месяц, начиная с 13 недели беременности.
4. При проведении регулярных стоматологических осмотров беременных следует обратить особое внимание на состояние гигиены полости рта, а также используемое средство профилактики кариеса. В комплексе диагностического обследования беременных помимо клинического обследования состояния твёрдых тканей зубов, целесообразно проводить электрометрию зубной эмали, и оценку жидкостного гомеостаза полости рта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ динамики процессов де- и реминерализации твердых тканей зубов у беременных женщин / С. В. Тармаева, Л. Ф. Лучшева, Т. С. Осетрова [и др.] // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. – 2014. – № 1 (14). – С. 4.
2. Арсеенкова, О. Ю. Медико-социальные аспекты оптимизации профилактики осложнений беременности по фактору стоматологическое здоровье : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. Ю. Арсеенкова. – Москва, 2012. – 23 с.
3. Атаева, Ш. З. Медико-социальные и организационные аспекты оказания стоматологической помощи беременным и роженицам в условиях специализированных учреждений акушерско-гинекологической службы : дис. ... канд. мед. наук / Атаева Шекев Заирбековна. – Москва, 2014. – 163 с.
4. Барер, Г. Стоматологические заболевания беременных и их связь с особенностями психологического статуса / Г. Барер, Е. Орестова, В. Горожеева // Cathedra. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 58-61.
5. Бахмудов, Б. Р. Анализ распространенности кариеса зубов среди беременных женщин Дербента в динамике за 10 лет наблюдения / Б. Р. Бахмудов, З. Б. Алиева, М. Б. Бахмудов // Стоматология. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 60-62.
6. Бахмудов, Б. Р. Динамика поражаемости кариесом у беременных и оценка уровня стоматологической помощи / Б. Р. Бахмудов, М. Б. Бахмудов, З. Б. Алиева // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 27-29.
7. Бахмудов, Б. Р. Особенности клиники и тактика лечения гиперплазии десны у беременных женщин / Б. Р. Бахмудов, А. М. Шахназаров // Клиническая стоматология. – 2014. – № 2. – С. 34-38.
8. Бахмудов, Б. Р. Структурная характеристика интенсивности кариеса зубов и исходный уровень стоматологической помощи у беременных женщин по данным 4-летнего наблюдения / Б. Р. Бахмудов, М. Б. Бахмудов, З. Б. Алиева // Клиническая стоматология. – 2008. – № 2. – С. 82-86.
9. Бахмудов, М. Б. Гигиеническое состояние полости рта и пораженность кариесом зубов у беременных с первоначально здоровой полостью / М. Б.

- Бахмудов, З. Б. Алиева, Б. Р. Бахмудов // Стоматология. – 2010. – Т. 89, № 3. – С. 16-19.
10. Бахмудов, М. Б. Динамика нуждаемости в лечении кариеса зубов у беременных женщин / Б. Р. Бахмудов, Г. М. Муртузалиев, М. Б. Бахмудов // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2014. – № 3 (12). – С. 52-56.
11. Бахмудов, М. Б. Заболеваемость беременных женщин кариесом зубов по данным пятилетнего наблюдения / М. Б. Бахмудов, З. Б. Алиева, Б. Р. Бахмудов // Российский стоматологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 29-33.
12. Бахмудов, М. Б. Нуждаемость беременных в санации полости рта и опыт ее организации в условиях женской консультации / М. Б. Бахмудов, Б. Р. Бахмудов, З. Б. Алиева // Стоматология. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 64-68.
13. Бахмудов, М. Б. Опыт организации санации полости рта у беременных женщин и пути ее совершенствования / М. Б. Бахмудов, З. Б. Алиева, Б. Р. Бахмудов // Стоматология. – 2009. – Т. 88, № 4. – С. 4-8.
14. Бикслер, Д. Клиническая генетика в стоматологической практике / Д. Бикслер, Д. К. Хартсфилд-мл. // Стоматология детей и подростков : пер. с англ. / под ред. Е. Ральфа [и др.] – Москва, 2003. – Гл. 6. – С. 94-114.
15. Биоминерализация в организме человека и животных / В. Т. Волков, Н. Н. Волкова, Г. В. Смирнов [и др.] ; под ред. В. Т. Волкова, А. Г. Бакирова. – Томск : Тандем-Арт, 2004. – 498 с.
16. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере / В. Боровиков. – 2-е изд. – Электрон. прикладная прогр. и электрон. текстовые дан. – Санкт-Петербург : Питер, 2003. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – Текст : электронный.
17. Боровский, Е. В. Биология полости рта / Е. В. Боровский В. К. Леонтьев. – Москва : Медицина, 1991. – 302 с.
18. Вавилова, Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т. П. Вавилова. – Москва : Гэотар-Медиа, 2008. – 208 с.

- 19.Вишнягова, Н. А. Экспрессия молекул TLR-2 Arg(-753)→Gly, TLR-4 Asp(-299)→Gly и TLR-6 Ser(-249)→Pro – рецепторов у больных хроническим генерализованным пародонтитом / Н. А. Вишнягова, И. Л. Горбунова // Маэстро стоматологии. – 2011. – № 1 (41). – С. 82–85.
- 20.Власов, В. В. Введение в доказательную медицину, Или как использовать биомедицинскую литературу для усовершенствования своей практики и исследований / В. В. Власов. – Москва : Медиа Сфера, 2001. – 392 с
- 21.Волкова, А. Н. Значение полиморфизма генов человека, участвующих в амелогенезе и формировании микросреды ротовой полости для развития кариеса зубов / А. Н. Волкова, Л. Ю. Лошакова // Медицинская генетика. – 2011. – № 2. – С. 12-16.
- 22.Волошина, И. М. Взаимосвязь состояния здоровья беременных женщин и стоматологического статуса их детей / И. М. Волошина // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 26-29.
- 23.Волошина, И. М. Взаимосвязь характера течения беременности и наличия в анамнезе соматической и стоматологической патологии / И. М. Волошина // Здравоохранение Российской Федерации. – 2014. – № 1. – С. 43-47.
- 24.Волошина, И. М. Состояние соматического и стоматологического здоровья беременных женщин / И. М. Волошина // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 8. – С. 25-27.
- 25.Вычислительное моделирование начальной стадии кариеса зубов: геометрическое моделирование зуба / О. С. Гилева, М. А. Муравьева, Н. И. Симакина [и др.] // Вестник Пермского университета. – 2012. - №2. – С.20-25.
- 26.Walsh, L. J. Современное состояние средств реминерализации эмали / L. J. Walsh // Проблемы стоматологии. – 2010. – № 4. – С.17-20.
- 27.Гайворонская, Т. В. Состояние врожденного иммунитета ротовой полости у беременных женщин с кариесом зубов / Т. В. Гайворонская, В. А. Проходная, С. О. Сурменова // Практическая медицина. – 2014. – № 7 (83). – С. 91-94.

28. Гилева, О.С. Консервативно-профилактическая стоматология: современные тренды развития /О.С. Гилева // Пермский стоматологический журнал. – 2018. – Т.35., №6. – С. 61-72.
29. Гилева, О.С. Экспериментально-клиническая оценка эффективности применения различных методов лечения очаговой деминерализации эмали /О.С. Гилева, А.Д.Левицкая, Е.С.Сюткина, С.В.Коротин, Н.В.Гибадуллина, А.Л.Свистков // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 6. - С. 99.
- 30.Гилязева, В. В. Обоснование диагностического алгоритма при определении показаний к патогенетической терапии кариеса зубов / В. В. Гилязева, И. И. Гиниятуллин, Л. Д. Муратова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 2. – С. 225-227.
- 31.Голева, О. П. О применении некоторых современных методов статистического анализа результатов научных медицинских исследований / О. П. Голева. – Омск : Изд-во ОГМА, 2001. – 82 с.
- 32.Горбунова, И. Л. Использование ДНК-технологий для раннего выявления предрасположенности к кариесу / И. Л. Горбунова // Стоматология. – 2006. – № 4. – С. 18-19.
- 33.Горбунова, И. Л. Молекулярно-генетические аспекты реализации кариеса зубов / И. Л. Горбунова // Стоматология для всех. – 2006. – № 1. – С. 6-9.
- 34.Горбунова, И. Л. Обоснование возможностей генетического маркирования стоматологических заболеваний / И. Л. Горбунова // Омский научный вестник. – 2006. – № 3 (37). – С. 240-242.
- 35.Горбунова, И. Л. Особенности морфологического строения интактной зубной эмали кариесподверженных и кариесрезистентных лиц / И. Л. Горбунова, Н. И. Михейкина, В. А. Дроздов. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – URL: www.science-education.ru/120-15682 (дата обращения 23.03.2020).
- 36.Горбунова, И. Л. Элементный состав, морфология и текстура интактной эмали зубов лиц различных возрастных групп / И. Л. Горбунова, Н. И.

- Михейкина // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 4 (118). – С. 89-93.
37. Данилова, М. А. Структурно-функциональные изменения в зубочелюстной системе у детей с высокой степенью перинатального риска (клинико-морфологическое исследование). Лечебно-профилактические методы коррекции : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. А. Данилова. – Пермь, 2003. – 47с.
38. Данильченко, С. Н. Морфология и структура кристаллов биогенного апатита по данным просвечивающей электронной микроскопии и электронной дифракции / С. Н. Данильченко // Вісник СумДУ: Серія Фізика, математика, механіка. – 2007. – № 2. – С. 94-101.
39. Денисенко, Л. Н. Влияние патологической беременности на твердые ткани зубов / Л. Н. Денисенко, В. Н. Наумова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 499-500.
40. Денисенко, Л. Н. Оценка минерализующего потенциала ротовой жидкости беременных женщин / Л. Н. Денисенко, Т. В. Колесова, В. Н. Наумова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9, вып. 6. – С. 1003-1005.
41. Денисенко, Л. Н. Стоматологическое здоровье беременных женщин / Л. Н. Денисенко, С. П. Дервянченко, Т. В. Колесова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 147.
42. Дорошина, В. Ю. Роль профессиональной гигиены в профилактике стоматологических заболеваний у беременных женщин / В. Ю. Дорошина, Т. А. Набатова, Н. Л. Гудкова // Современные аспекты профилактики и лечения стоматологических заболеваний : тез. докл. – Москва, 2000. – С. 88-89.
43. Дроздов, В. А. Текстурные характеристики эмали зуба и её резистентность к кариесу / В. А. Дроздов, И. Л. Горбунова, В. Б. Недосеко // Стоматология. – 2002. – № 4. – С. 4-9.
44. Ерганова, О. И. Возможности метода электрометрии твердых тканей зуба / О. И. Ерганова // Dental Forum. – 2013. – № 3 (49). – С. 44-45.

- 45.Жаркова, О. А. Профилактика стоматологических заболеваний в период беременности / О. А. Жаркова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 94-101.
- 46.Жулев, Е. Н. Стоматологический статус беременной женщины / Е. Н. Жулев, Л. М. Лукиных, М. Ю. Покровский // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – № 4. – С. 47-50.
- 47.Журбенко, В.А. Профилактика стоматологических заболеваний у беременных – основа стоматологического здоровья детей раннего возраста /В.А. Журбенко, Э.С. Саакян, Д.С. Тишков// Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 3-4. – С. 582-583.
- 48.Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – Санкт : Петербург : Фолиант, 2003. – 432 с.
- 49.Знания и навыки гигиены полости рта беременных женщин / А. И. Горюнова, М. О. Скрипка, Т. Ф. Данилина [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 1 (18). – С.162-164.
- 50.Иванова, Г. Г. Изучение резистентности зубов к кариесу по электропроводности твердых тканей зубов / Г. Г. Иванова, В. К. Леонтьев // Институт стоматологии. – 2012. – Т. 1, № 54. – С. 68-69.
- 51.Использование эмаль-герметизирующего ликвида для профилактики и лечения кариеса и гиперестезии зубов / Н. В. Еремина, Л. Д. Романовская, Т. В. Посметная [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 290-291.
- 52.Исследование влияния беременности на состояние твердых тканей зубов у женщин / В. С. Булгаков, С. А. Теодорович, М. И. Пиддубный, К. Э. Карпов // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2007. – № 1. – С. 57-63.
- 53.Калинина, О. В. Особенности формирования индивидуальной гигиенической программы профилактики стоматологических заболеваний у беременных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Калинина. – Санкт-Петербург, 2013. – 23 с.

54. Кисельникова, Л. П. Изучение исходного уровня минерализации и уровня функциональной резистентности эмали постоянных зубов у детей, проживающих в очаге эндемического флюороза / Л. П. Кисельникова, С. С. Богомолова // Институт стоматологии. – 2010. – Т. 2, № 47. – С. 56-57.
55. Кисельникова, Л. П. Стоматологический статус и профилактика стоматологических заболеваний у беременных / Л. П. Кисельникова, Н. С. Попова // Институт стоматологии. – 2011. – № 1 (50). – С. 86-87.
56. Клиническая оценка скорости реминерализации эмали зубов (КОСРЭ-тест) : метод. рекомендации / сост. Г. Д. Овруцкий [и др.]. – Москва, 1988. – 9 с.
57. Кнаппвост, А. О роли системного и локального фторирования в профилактике кариеса. Метод глубокого фторирования / А. Кнаппвост // Новое в стоматологии. – 2004. – № 1. – С. 39-42.
58. Косенко, Б. Б. Качество и доступность стоматологической помощи беременным женщинам / Б. Б. Косенко, Н. Х. Шарафутдинова // Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья имени Н. А. Семашко. – 2010. – № 2. – С. 94-95.
59. Косенко, И. Б. Пути совершенствования профилактики стоматологических заболеваний и организации стоматологической помощи беременным в системе обязательного медицинского страхования : дис. ... канд. мед. наук / И. Б. Косенко. – Москва, 2011. – 172 с.
60. Кравченко, О. В. Профилактика стоматологических заболеваний у беременных женщин с применением комбинированного препарата карбоната кальция и холекальциферола : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Кравченко. – Москва, 2008. – 25 с.
61. Кравченко, О. В. Эффективность применения препарата «Кальций-Д 3 Никомед» для профилактики стоматологических заболеваний у беременных женщин / О. В. Кравченко, М. В. Мазуркевич // Dental Forum. – 2005. – № 4. – С. 44-49.
62. Кузьмина, В. А. Стоматологический статус беременных женщин в зависимости от особенностей протекания беременности / В. А. Кузьмина,

- И. И. Якубова, Т. О. Бучинська // Современная стоматология. – 2015. – № 3 (77). – С. 51.
63. Курязов, А. К. Показатели заболеваемости кариесом зубов у беременных / А. К. Курязов, Х. Е. Рустамова // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 64-67.
64. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : МОРИОН, 2000. – 319 с.
65. Левахина, О. Б. Динамика изменений клинико-лабораторных показателей состояния органов и тканей полости рта у женщин в период беременности / О. Б. Левахина // Институт стоматологии. – 2006. – № 2. – С. 90-93.
66. Леонова, Л. Е. Заболеваемость кариесом у беременных / Л. Е. Леонова, Е. Ю. Омигова // Пермский медицинский журнал. – 2006. – Т. 23, № 1. – С. 105-107.
67. Леонтьев, В. К. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии / В. К. Леонтьев, Ю. А. Петрович. – Омск, 1976. – 93 с.
68. Леус, П. А. Значение некоторых индексов в эпидемиологических исследованиях болезней пародонта / П. А. Леус // Стоматология. – 1990. – Т. 69, № 1. – С. 80–83.
69. Локализация кариозных поражений по группам зубов у беременных женщин / С. Н. Разумова, В. С. Булгаков, А. С. Манвелян [и др.] // Медицинские науки. – 2009. – № 6. – С. 24.
70. Максюков, С. Ю. Особенности течения кариеса у беременных женщин и кормящих матерей в Ростовской области / С. Ю. Максюков, В. А. Проходная, Н. В. Новосядлая // Российский стоматологический журнал. – 2014. – Т. 18, № 6. – С. 55-57.
71. Маслак, Е. Е. Возможности и особенности применения стоматологического лака ColgateDuraphat для профилактики лечения кариеса зубов / Е. Е. Маслак // Новое в стоматологии. – 2011. – № 8. – С. 46-47.

72. Наследственная патология эмали и дентина. Обзор молекулярно-генетических исследований / Ю. А. Беляков, В. М. Елизарова, В. А. Кротов, О. Е. Блинникова // Стоматология. – 2000. – № 1. – С. 8-9.
73. Недельская, Л.А. Оценка состояния полости рта у беременных / Л.А. Недельская, Н.В. Прозорова, А.А. Бритова, М.В. Романова // Научное обозрение. Педагогические науки. – 2019. – № 5-3. – С. 99-101.
74. Недосеко, В. Б. Модификация способа определения кариесогенности зубного налёта / В. Б. Недосеко, И. В. Поселянова // Кариес зубов и его осложнения. – Омск, 1991. – С. 30.
75. Олейник, Е. А. Использование GENOTYPE PST-теста для определения риска возникновения заболеваний пародонта / Е. А. Олейник // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 16-17.
76. Орехова, Л. Ю. Опыт клинического применения лечебно-профилактической программы у беременных женщин / Л. Ю. Орехова, А. А. Узденова // Пародонтология. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 41-44.
77. Орехова, Л. Ю. Состояние твердых тканей зубов и пародонта у беременных, проживающих в мегаполисе : обзор / Л. Ю. Орехова, А. А. Узденова, С. А. Лукавенко // Пародонтология. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 76-80.
78. Орехова, Л. Ю. Сравнительная оценка эффективности применения лечебно-профилактической программы у беременных женщин в зависимости от зон проживания / Л. Ю. Орехова, А. А. Узденова, З. Х. Узденова // Пародонтология. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 27-30.
79. Особенности оказания неотложной стоматологической помощи беременным / Е. Н. Анисимова, Л. А. Аксамит, Е. И. Манухина [и др.] // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 18-25.
80. Оценка неспецифической защиты организма по определению гуморальных факторов в ротовой жидкости / Л. А. Мозговая, В. П. Рочев, Н. Б. Фокина [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т.33(6). – С.83-89.
81. Оценка эффективности применения кальцийсодержащих препаратов в программе профилактики кариеса зубов / А. А. Кунин, И. А. Беленова, А. Ю.

- Скорынина [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 226-227.
82. Оценка эффективности разных фторсодержащих препаратов для восстановления резистентности эмали после профессионального отбеливания зубов / Е. В. Андреева, И. А. Беленова, Д. С. Глазьева, Е. К. Гудкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 86-88.
83. Оценка эффективности средств для реминерализующей терапии / О. В. Сысоева, О. В. Бондаренко, С. И. Токмакова, Е. Г. Дударева // Проблемы стоматологии. – 2013. – № 3. – С. 32-36.
84. Пародонтологический статус и эффективность комплекса индивидуальной гигиены полости рта в профилактике воспалительных заболеваний пародонта у беременных женщин с сахарным диабетом / Л. Ю. Орехова, А. А. Александрова, Э. С. Силина [и др.] // Пародонтология. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 33-39.
85. Петри, А. Наглядная статистика в медицине : пер. с англ. / А. Петри, К. Сэбин. – Москва : ГЭОТАР МЕД, 2003. – 144 с.
86. Покровский, М. Ю. Уровень санитарно-гигиенических знаний по уходу за полостью рта у беременных женщин / М. Ю. Покровский // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 144-147.
87. Попова, Н. С. Обоснование включения гигиенических средств с ксилитом в программу антенатальной профилактики кариеса раннего детского возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Попова Наталья Станиславовна. – Москва, 2013. – 22 с.
88. Поражаемость зубов кариесом у беременных женщин / Т. Ф. Данилина, Л. В. Ткаченко, А. Ф. Касибина, Л. Н. Денисенко // Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии. – Волгоград, 2005. – Т. 62, № 2. – С. 49-52.
89. Применение лечебно-профилактических гелей в стоматологической практике / Н. В. Голочалова, В. А. Дистель, Т. Н. Жорова [и др.] ; под ред. В. Г. Сунцова. – Омск : Изд-во ОмГМА, 2007. – 164 с.

90. Проходная, В. А. Особенности кариесогенного статуса беременных женщин в динамике гестационного периода / В. А. Проходная // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3-4. – С.643-648.
91. Проходная, В. А. Прогнозирование рецидивного течения кариеса зубов у беременных женщин лабораторным методом оценки активности антимикробного иммунитета ротовой жидкости / В. А. Проходная, Т. В. Гайворонская, А. С. Ломова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 2 (151). – С. 131-136.
92. Проходная, В. А. Сравнительный анализ стоматологического статуса беременных женщин и кормящих матерей в Ростовской области / В. А. Проходная, С. Ю. Максюков // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. – С. 154-157.
93. Райкер, С. Стоматологическая помощь беременным и кормящим / С. Райкер, Г. Терезалми // Квинтэссенция: международный стоматологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 255-272.
94. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа-Сфера, 2002. – 305 с.
95. Результаты исследования морфологического строения, химического состава и параметров кристаллической решетки апатитов твердых тканей зубов / А. В. Цимбалистов, О. Л. Пихур, О. В. Франк-Каменецкая [и др.] // Институт стоматологии. – 2004. – № 2 (23). – С. 60-63.
96. Reich, E. Профилактика кариеса сегодня / E. Reich // Новое в стоматологии. – 2011. – № 6 (178). – С. 6-15.
97. Романко, О. П. Влияние витаминно-минерального комплекса «Гравинова» на кальций-фосфорный обмен в ротовой жидкости у беременных женщин / О. П. Романко // Молодой ученый. – 2015. – № 10 (90). – С. 443-446.

98. Савичук, Н. О. Инновационные подходы к профилактике кариеса зубов у детей и беременных женщин / Н. О. Савичук // Современная стоматология. – 2013. – № 5 (69). – С. 50.
99. Sellmann, Н. Н. Генетический тест определения риска возникновения кариеса / Н. Н. Sellmann // Новое в стоматологии. – 2003. – № 6 (114). – С. 21-24.
100. Скрипкина, Г. И. Применение электрометрии твёрдых тканей зубов у детей / Г. И. Скрипкина, К. С. Хвостова, С. В. Вайц // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 23-25.
101. Современные особенности динамики распространенности и течения кариеса зубов среди беременных женщин, повышение эффективности профилактических мероприятий / В. А. Проходная, Т. В. Гайворонская, С. Ю. Максюков [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 30-33.
102. Стоматологическая заболеваемость населения России / под ред. Э. М. Кузьминой. – Москва : Информэлектро, 1999. – 228 с.
103. Стоматологические обследования. Основные методы. – 3-е изд. – Женева : ВОЗ, 1989. – 58 с.
104. Сунцов, В. Г. Взаимосвязь характера течения беременности и состояния соматического и стоматологического здоровья женщин / В. Г. Сунцов, И. М. Волошина // Профилактическая медицина. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 50-52.
105. Сунцов, В. Г. Принципы формирования профилактических групп в стоматологии на основании анализа физико-химических показателей смешанной слюны кариесрезистентных лиц / В. Г. Сунцов, О. Ю. Пузикова // Стоматология. – 1998. – Спец. выпуск. – С. 46-47. – Материалы IV съезда Стоматологической ассоциации России.
106. Тармаева, С. В. Прижизненная растворимость эмали зубов у женщин в динамике беременности / С. В. Тармаева // Новые методы лечения и профилактики в стоматологии. – Омск, 1984. – С. 51-55.

107. Толмачева, С. М. Индивидуальные методы профилактики кариеса зубов и болезней пародонта у беременных женщин : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. М. Толмачева. – Тверь, 2004. – 24 с.
108. Толмачева, С. М. Особенности диспансерного наблюдения беременных врачом-стоматологом : лекция / С. М. Толмачева // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 4. – С. 138-141.
109. Толмачева, С. М. Стоматологические заболевания в период беременности и их профилактика / С. М. Толмачева, Л. М. Лукиных. – Москва : Мед. кн., 2005. – 152 с.
110. Тутуева, Т. А. Организация специализированной медико-генетической консультации стоматологического профиля / Т. А. Тутуева, О. И. Герасимов, Т. В. Савицкая // Генетика человека и патология. – Томск, 1989. – С. 115-116.
111. Узденова, А. А. Исследование состояния тканей пародонта у беременных в зависимости от зон проживания и разработка лечебно-профилактической программы начальных форм заболеваний пародонта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Узденова Аминат Алексеевна. – Санкт-Петербург, 2013. – 18 с.
112. Ультрамикроскопическое исследование процессов деминерализации и реминерализации эмали зубов / Н. В. Булкина, Е. А. Пудовкина, А. М. Захаревич [и др.] // Стоматология. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 11-14.
113. Успенская, О. А. Стоматология беременных: учебное пособие / О. А. Успенская, Е. А. Шевченко, Н. В. Казарина. – Нижний Новгород : Изд-во НГМА, 2017. – 40 с.
114. Ушницкий, И. Д. Клинико-эпидемиологическая характеристика кариеса зубов у беременных женщин г. Якутска / И. Д. Ушницкий, Р. И. Михайлова, П. Г. Варламов // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера. – Якутск, 2016. – С. 50.
115. Флейшер, Г. М. Стоматологическое просвещение у беременных / Г. М. Флейшер // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 3-4. – С. 28-32.

116. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины : пер с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Москва : Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
117. Хамадеева, А. М. Влияние осведомленности беременных женщин по вопросам профилактики кариеса зубов и заболеваний пародонта на их стоматологический статус / А. М. Хамадеева, А. П. Мышенцева // Dental Forum. – 2012. – № 5. – С. 128.
118. Щербакова, Е. В. Усовершенствованный способ подготовки костной и зубной ткани для молекулярно-генетических экспертных исследований / Е. В. Щербакова, Р. А. Добринский, П. Л. Иванов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2003. – № 6. – С. 16-19.
119. Якубова, И. И. Обоснование тактики врача-стоматолога до и во время беременности, в период лактации : (обзор литературы). Ч. I. Подготовительный этап к беременности (прогенез) / И. И. Якубова, О. В. Крижалко // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2007. – Т. 6. – № 3. – С. 13-17.
120. Якубова, И. И. Обоснование тактики врача-стоматолога до и во время беременности, в период лактации : (обзор литературы). Ч. II. I Триместр беременности / И. И. Якубова, О. В. Крижалко // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 33-41.
121. Якубова, И. И. Обоснование тактики врача-стоматолога до и во время беременности, в период лактации. Ч. IV. II Триместр беременности : обзор / И. И. Якубова, О. В. Крижалко // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 35-39.
122. Якубова, И. И. Опыт внедрения программы профилактики стоматологических заболеваний у беременных женщин в условиях большого города / И. И. Якубова, В. А. Кузьмина // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 2 (79). – С. 76-79.

123. Якубова, И. И. Эффективность внедрения диспансеризации беременных женщин у стоматолога / И. И. Якубова // Современная стоматология. – 2012. – № 4 (63). – С. 66.
124. Ямщикова, Е. Е. Профилактика кариеса зубов и заболеваний пародонта у беременных женщин / Е. Е. Ямщикова, К. К. Борчалинская // Dental Forum. – 2009. – № 4. – С. 49.
125. A deletion in the amelogenin gene (AMG) causes X-linked amelogenesis imperfecta (AIH1) / M. Lagerström, N. Dahl, Y. Nakahori [et al.] // Genomics. – 1991. – Vol. 10, № 4. – P. 971-975.
126. A novel gene expressed in rat ameloblasts codes for proteins with cell binding domains / R. Cerny, I. Slaby, L. Hammarström, T. Wurtz // J. Bone Miner Res. – 1996. – Vol. 11 № 7. – P. 883-891.
127. A novel splice acceptor mutation in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II / J.-W. Kim, S. H. Nam, K. T. Jang [et al.] // Human Genetics. – 2004. – Vol. 115, № 3. – P. 248-254.
128. A survey of the oral health knowledge and practices of pregnant women in a Nigerian teaching hospital / A. Abiola, A. Olayinka, B. Mathilda [et al.] // Afr. J. Reprod. Health. – 2011. – Vol. 15, issue 4. – P. 14-19.
129. About, I. Molecular aspects of tooth pathogenesis and repair: in vivo and in vitro models / I. About, T. A. Mitsiadis // Adv. Dent. Res. – 2001. – Vol. 15. – P. 59-62.
130. Acharya, S. Factors affecting oral health-related quality of life among pregnant women / S. Acharya, P. V. Bhat, S. Acharya // Int. J. Dent. Hyg. – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 102-107.
131. Amelogenesis imperfecta in a new animal model – a mutation in chromosome 5 (human 4q21) / H. Seedorf, I. N. Springer, E. Grundner-Culemann [et al.] // J. Dent. Res. – 2004. – Vol. 83, № 8. – P. 608-612.
132. Amelogenin gene expression in porcine odontoblasts / S. Oida, T. Nagano, Y. Yamakoshi [et al.] // J. Dent. Res. – 2002. – Vol. 81, № 2. – P. 103-108.

133. Amini, H. Prenatal dental care: a review / H. Amini, P. S. Casimassimo // *Gen. Dent.* – 2010. – Vol. 58, № 3. – P. 176-80.
134. Amino acid sequence of a major human amelogenin protein employing Edman degradation and cDNA sequencing / J. Catalano-Sherman, A. Palmon, Y. Burstein, D. Deutsch // *J. Dent. Res.* – 1993. – Vol. 72, № 12. – P. 1566-1572.
135. An early oral health care program starting during pregnancy - a long-term study--phase / V. K. Meyer, M. Khorshidi-Böhm, W. Geurtsen, H. Günay // *Clin. Oral. Investig.* – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 863-872.
136. Arguitt, C. K. Cyclic fibrosis transmembrane regulator gene (CFTR) is associated with abnormal enamel formation / C. K Arguitt, C. Boyd, F. T Wright // *J. Dent. Res.* – 2002. – Vol. 81, № 7. – P. 492-496.
137. Attitude and perception of oral health problems in pregnant women. / M. J. Lakhani, M. Girach, W. Kadri [et al.] // *Med. Forum Month.* – 2014. – Vol. 25, issue 3. – P. 89-91.
138. Autosomal localization of the amelogenin gene in monotremes and marsupials: implications for mammalian sex chromosome evolution / J. M. Watson, J. A. Spencer, J. A. Graves [et al.] // *Genomics.* – 1992. – Vol. 14, № 3. – P. 785-789.
139. Bates, S. B. Changing knowledge and beliefs through an oral health pregnancy message / S. B. Bates, C. A. Riedy // *Public Health Dent.* – 2012. – Vol. 72, № 2. – P. 104-111.
140. Borysewicz-Lewicka M. Selected problems related to the prophylaxis of caries in pregnant women. (Review) / M. Borysewicz-Lewicka, J. Chłapowska // *Fam. Med. Prim. Care Review.* – 2006. – Vol. 8, issue 1. – P. 131-134.
141. Cardenas, L. M. Effects of an oral health education program for pregnant women / L. M Cardenas, D. D. Ross // *J. Tenn. Dent. Assoc.* – 2010. – Vol. 90, № 2. – P. 23-26.
142. Chemical, morphological and thermal effects of 10.6- μ m CO₂ laser on the inhibition of enamel demineralization / C. Steiner-Oliveira, L. K. A. Rodrigues, L. E. S. Soares [et al.] // *Dent. Mater. J.* – 2006. – Vol. 25, № 3. – P. 455-462.

143. Chen, M. Oral health status by social group / M. Chen, R. Andersen // Comparing oral health care system: a second International Collaborative Study. – Geneva, 1997. – P. 149-163.
144. Chen, M. Oral health status: multivariate analyses / M. Chen, R. Andersen // Comparing oral health care system: a second International Collaborative Study. – Geneva, 1997. – P. 165-185.
145. Chow, L. C. Diffusion of ions between two solutions saturated with respect to hydroxyapatite: A possible mechanism for subsurface demineralization of teeth / L. C. Chow // J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol. – 2010. – Vol. 115, № 4. – P. 217-224.
146. Clinically determined and self-reported dental status during and after pregnancy among low-income Hispanic women / J. A. Weintraub, T. L. Finlayson, S. A. Gansky [et al.] // Public Health Dent. – 2013. – Vol. 73, № 4. – P. 311-20.
147. Cloning human enamel cDNA, chromosomal localization, and analysis of expression during tooth development / C. C. Hu, T. C. Hart, B. R. Dupont [et al.] // J. Dent. Res. – 2000. – Vol. 79, № 4. – P. 912-919.
148. Coalition of attitude and practice behaviors among dental practitioners regarding pregnant patient's oral health and pregnant patient's perception toward oral health in and around Pondicherry / S. Jeelani, K. A. Khader, R. V. Rangdhol [et al.] // Pharm. Bioallied. Sci. – 2015. – Vol. 7, suppl. 2. – P. S509-12.
149. Comparative evaluation of oral health knowledge, practices and attitude of pregnant and non-pregnant women, and their awareness regarding adverse pregnancy outcomes / S. Gupta, A. Jain, S. Mohan [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. – 2015. – Vol. 9, № 11. – P. ZC26-32.
150. Comparative tem study of dental tissue hydroxyapatite with chemically obtained apatite / C. Stefanov, A. Caraiane, V. Ciupina, G. Prodan // Romanian in Biotechnological Letters. – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 117-125.
151. Comparison of upstream regions of X- and Y-chromosomal amelogenin genes / E. Chen, Z. A. Yuan, P. M. Collier [et al.] // Gene. – 1998. – Vol. 216, № 1. – P. 131-137.

152. Crawford, P. J. Clinical features of a family with X-linked amelogenesis imperfecta mapping to a new locus (AIH3) on the long arm of the X chromosome / P. J. Crawford, M. J. Aldred // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 1993. – Vol. 76, № 2. – P. 187-191.
153. Cross-cultural validity of a dietary questionnaire for studies of dental caries risk in Japanese / C. Shinga-Ishihara, Y. Nakai, P. Milgrom [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2014. – № 14. – Article 1.
154. Cui, F.-Z. New observations of the hierarchical structure of human enamel, from nanoscale to microscale / F.-Z. Cui, G. Jun // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2007. – Vol. 1, № 3. – P. 185-191.
155. Delemotte, M. Oral health and precariousness in pregnant women / M. Delemotte, J. Valcarcel, P. Tramini // *Odontostomatol. Trop.* – 2013. – Vol. 36, № 141. – P. 14-26.
156. Dental anomalies associated with genetic factors / J. Vozza, E. Barbato, G. De Muro, M. Quaranta // *Minerva stomatol.* – 2003. – Vol. 52, № 11-12. – P. 253-259.
157. Dental awareness and oral health of pregnant women in Poland / E. Gaszyńska, J. Klepacz-Szewczyk, E. Trafalska [et al.] // *Int. J. Occup. Med. Environ Health.* – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 603-611.
158. Dental caries and gingivitis among pregnant and non-pregnant women in Chiang Mai, Thailand / N. Rakchanok, D. Amporn, Y. Yoshida [et al.] // *Nagoya J. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 72, № 1-2. – P. 43-50.
159. Dental caries and periodontal disease among U.S. pregnant women and nonpregnant women of reproductive age, National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004 / A. Azofeifa, L. F. Yeung, C. J. Alverson, E. Beltrán-Aguilar // *Public Health Dent.* – 2016. – Vol. 76, № 4. – P. 320-329.
160. Dental enamel – a biological ceramic: regular substructures in enamel hydroxyapatite crystals revealed by atomic force microscopy / C. Robinson S. Connell, J. Kirkham [et al.] // *J. Mater. Chem.* – 2004. – Vol. 14. – P. 2242-2248.

161. Dentists' knowledge of oral health during pregnancy: a review of the last 10 years' publications / D. R. Vieira, A. E. de Oliveira, F. F. Lopes, M. M. F. e Lopes // *Com. Dent Health.* – 2015. – Vol. 32, № 2. – P. 77-82.
162. Direct Progesterone Receptor and Indirect Androgen Receptor Interactions with the Kallikrein-Related Peptidase 4 Gene Promoter in Breast and Prostate Cancer / J. Lai, S. A. Myers, M. G. Lawrence [et al.] // *Mol. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 7, №1. – P. 129-141.
163. Doméjean-Orliaguet S. Caries risk assessment in an educational environment / S. Doméjean-Orliaguet, S. A. Gansky, J. D. Featherstone // *J. Dent. Educ.* – 2006. – Vol. 70, № 12. – P. 1346-1354.
164. Dynamics of pregnant women's oral health status during preventive programme / I. Vasiliauskiene, S. Milciuviene, E. Bendoraitiene [et al.] // *Stomatologija.* – 2007. – Vol. 9, № 4. – P. 129-136.
165. Educational intervention to improve oral health beliefs and behaviors during pregnancy: a randomized-controlled trial / N. Bahri, H.R. Tohidinik, N. Bahri [et al.] // *Egypt Public Health Assoc.* – 2015. – Vol. 90, № 2. – P. 41-45.
166. Effect of Anticipatory Guidance Presentation Methods on the Knowledge and Attitude of Pregnant Women Relative to Maternal, Infant and Toddler's Oral Health Care / N. Ramazani, I. Zareban, R. Ahmadi [et al.] // *Dent. (Tehran).* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 22-30.
167. Effect of intensive oral hygiene regimen during pregnancy on periodontal health, cytokine levels, and pregnancy outcomes: a pilot study / M. Kaur, M. L. Geisinger, N. C. Geurs [at al.] // *Periodontol.* – 2014. – Vol. 85, № 12. – P. 1684-1692.
168. Effectiveness of an oral health program for mothers and their infants / P. B. V. Medeiros, S. A. M. Otero, J. E. Frencken [et al.] // *Int. J. Paed. Dent.* – 2015. – Vol. 25, issue 1. – P. 29–34.
169. Effects of different amine fluoride concentrations on enamel remineralization / E. A. Naumova, N. Niemann, L. Aretz, W. H. Arnold // *J. Dent.* – 2012. – Vol. 40, № 9. – P. 750-755.

170. Effects of oral environment stabilization procedures on *Streptococcus mutans* counts in pregnant women / F. C. Volpato, F. Jeremias, D. M. P. Spolidório [et al.] // *Braz. Dent. J.* – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 280-284.
171. Enamel inspired nanocomposite fabrication through amelogenin supramolecular assembly / Y. Fan, Z. Sun, R. Wang [et al.] // *Biomaterials.* – 2007. – Vol. 28, № 19. – P. 3034-3042.
172. Enamel proteins and proteases in *Mmp20* and *Klk4* null and double-null mice / Y. Yamakoshi, A. S. Richardson, S. M. Nunez, [et al.] // *Eur. J. Oral. Sci.* – 2011. – Vol. 1, № 119. – P. 206-216.
173. Exclusion of candidate genes in two families with autosomal dominant hypocalcified amelogenesis imperfecta / P. S. Hart, J. T. Wright, M. Savage [et al.] // *Eur. J. Oral. Sci.* – 2003. – Vol. 111, № 4. – P. 326-331.
174. Factors Associated with Receipt of Pre-pregnancy Preventive Dental Care Among Women in West Virginia: Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS) Survey 2009-2010 / A. Umer, Z. T. Haile, H. Ahmadi-Montecalvo [et al.] // *Oral Health Prev. Dent.* – 2016. – Vol. 15, № 5. – P. 413-422.
175. Featherstone, J. D. The role of remineralizing and anticaries agents in caries management / J. D. Featherstone, S. Domejean // *Adv. Dent. Res.* – 2012. – Vol. 24, № 2. – P. 28-31.
176. Fluoride and apatite formation in vivo and in vitro / T. Aoba, Y. Shimazu, Y. Taya [et al.] // *J. Electron Microsc (Tokyo).* – 2003. – Vol. 52, № 6. – P. 615-625.
177. Fluoride down-regulates the expression of matrix metalloproteinase-20 in human fetal tooth ameloblast-lineage cells in vitro / Y. Zhang, Q. Yan, W. Li, P. K. DenBesten // *Eur. J. Oral Sci.* – 2006. – Vol. 1, № 114. – P.105-110.
178. Fluoride uptake in enamel after application of amine fluoride and sodium fluoride toothpaste – an in situ study / J. Klimek, C. Ganss, P. Schwan, R. Schmidt // *Oralprophylaxe.* – 1998. – Vol. 20. – P. 192-196.
179. Food intake, oral hygiene and gingival bleeding in pregnancy: does lifestyle make a difference? A cross sectional exploratory study / B. O. Gaffar, M. M. A. El

- Tantawi, A. S. AlAgl, A. Al-Ansari // *Int. J. Health Sci (Qassim)*. – 2016. – Vol. 10, № 1. – P. 13-20.
180. Frequency and risk indicators of tooth decay among pregnant women in France: a cross-sectional analysis / J. N. Vergnes, M. Kaminski, N. Lelong [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 5. – P.33296.
181. Full-length sequence, localization, and chromosomal mapping of ameloblastin. A novel tooth-specific gene / P. H. Krebsbach, S. K. Lee, Y. Matsuki [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271, № 8. – P. 4431-4435.
182. Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation / Y. Lu, P. Papagerakis, Y. Yamakoshi [et al.] // *Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 389, № 6. – P. 695-700.
183. Gadzhula, N. G. The interdependence of indicators of mineral metabolism of saliva and the individual factors of risk appearance of dental caries with the account of their correction during pregnancy / N. G. Gadzhula // *Новини Стоматології*. – 2013. – № 2 (75). – С. 44-51.
184. Genetic variation in MMP20 contributes to higher caries experience / P. N. Tannure, E. C. Kuchler, A. Lips [et al.] // *J. Dent.* – 2012. – Vol. 40, № 5. – P. 381-386.
185. Goldie, M. P. Oral health care for pregnant and postpartum women / M. P. Goldie // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2003. – Vol. 1, issue 3 – P. 174–176.
186. Gomez, S. S. A prospective study of a caries prevention program in pregnant women and their children five and six years of age / S. S. Gomez, A. A. Weber, C. G. Emilson // *ASDC J. Dent Child.* – 2001. – Vol. 68, № 3. – P. 191-195.
187. Gomez, S. S. Effectiveness of a caries preventive program in pregnant women and new mothers on their offspring / S. S. Gomez, A. A. Weber // *Int. J. Paediatr. Dentistry.* – 2001. – Vol. 11, issue 2. – P. 117–122.
188. Green, I. C. The simplified oral hygiene index / I. C. Green, I. R. Vermillion // *Amer. Dent. Ass.* – 1964. – Vol. 68, № 1. – P. 7-13.

189. Gupta, R. Oral Health Status and Treatment Needs among Pregnant Women of Raichur District, India: A Population Based Cross-Sectional Study / R. Gupta, A. K. Acharya // *Scientifica* (Cairo). – 2016. – Article ID 9860387.
190. Hanson, J. Xylitol and caries prevention / J. Hanson, L. Campbell // *J. Massachusetts Dent. Soc.* – 2011. – Vol. 60, issue 2. – P. 18-21.
191. Hardwick, J. L. Caries of the enamel. Acidogenic caries / J. L. Hardwick, E. B. Manley // *Brit. Dent. J.* – 1952. – Vol. 92. – P. 225-236.
192. Haskin, C. The Impact of Women's Oral Health on Systemic Health / C. Haskin, C. Mobley // *Women and Health* / eds. M. B. Goldman [et al.]. – 2nd ed. – New York, 2013. – P.1473–1488.
193. He, L. H. Understanding the mechanical behavior of human enamel from its structural and compositional characteristics / L. H. He, M. V. Swain // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* – 2008. – Vol. 1, № 1. – P. 18-29.
194. He, L. Preparation and characterization of dicalcium phosphate dehydrate coating of enamel / L. He, Z. Feng // *Mater. letters.* – 2007. – Vol. 61, issue 18. – P. 3923-3926.
195. Health education as a strategy for the promotion of oral health in the pregnancy period / D. M. Reis, D. R. Pitta, H. M. Ferreira [et al.] // *Cien Saude Colet.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 269-76.
196. Hicks, J. Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2) / J. Hicks, F. Garcia-Godoy, C. Flaitz // *J. Clin. Pediatr. Dent.* – 2004. – Vol. 28, № 2. – P. 119-124.
197. Hicks, J. Biological factors in dental caries: Role of remineralization and fluoride in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 3) / J. Hicks, F. Garcia-Godoy, C. Flaitz // *J. Clin. Pediatr. Dent.* – 2004. – Vol. 28, № 3. – P. 203-214.
198. How do enamelysin and kallikrein 4 process the 32-kDa enamelin? / Y. Yamakoshi, J. C.-C. Hu, M. Fukae [et al.] // *Eur. J. Oral Sci.* – 2006. – Vol. 1, № 114. – P. 45-51.

199. Human and Mouse Enamel Phenotypes Resulting from Mutation or Altered Expression of AMEL, ENAM, MMP20 and KLK4 / J. T. Wright T. C. Hart, P. S. Hart [et al.] // *Cells Tissues Organs*. – 2008. – Vol. 189, № 1-4. – P. 224-229.
200. Human enamel phenotype associated with amelogenesis imperfecta and a kallikrein-4 (g.2142G>A) proteinase mutation / J. T. Wright, B. Daly, D. Simmons [et al.] // *Eur. J. Oral Sci.* – 2006. – Vol. 1, № 114. – P. 13-17.
201. Hunter, L.P. Oral health and oral health care practices among low-income pregnant women / L. P. Hunter, S. M. Yount // *J. Midwifery Womens Health*. – 2011. – Vol. 56, № 2. – P. 103-109.
202. Hypomaturation Enamel Defects in KLK4 Knockout/LacZ Knockin Mice / J. P. Simmer, Y. Hu, R. Lertlam, [et al.] // *J. Bio. Chem.* –2009. – Vol. 284, № 28. – P. 19110-19121.
203. Improving oral health in low-income pregnant women with a nurse practitioner-directed oral care program / N. J. Cibulka, S. Forney, K. Goodwin [et al.] // *Am. Acad. Nurse Pract.* – 2011. – Vo. 23, № 5. – P. 249-257.
204. Jessani, A. A. Self-reported oral health and dental service utilization of vulnerable pregnant women registering for the prenatal public health program in Fraser Health, BC, Canada / A. A. Jessani. – 2014. – URL: <http://hdl.handle.net/2429/46132> (access date 25.03.2020). – Text : electronic.
205. Kandan, P. M. Oral health in pregnancy (guidelines to gynaecologists, general physicians & oral health care providers) / P. M. Kandan, V. Menaga, R. R. Kumar // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2011. – Vol. 61, № 10. – P. 1009-1014.
206. Klepacz-Szewczyk, J. Most frequent oral pathological states problems occurring in pregnant patient / J. Klepacz-Szewczyk , H. Pawlicka // *Dent. Med. Probl.* – 2014. – Vol. 51, issue 3. – P. 387-396.
207. Klimek, J. Fluoride uptake in enamel after application of amine fluoride and sodium fluoride toothpaste – an in situ study / J. Klimek // *Oralprophylaxe*. – 1998. – Vol. 20, № 4. – P. 192-196.

208. Kloetzel, M. K. Referrals for dental care during pregnancy / M. K. Kloetzel, C. E. Huebner, P. J. Milgrom // *J. Midwifery Womens Health*. – 2011. – Vol. 56, № 2. – P. 110-117.
209. Knowledge and beliefs regarding oral health among pregnant women / K.A. Boggess, D. M. Urlaub, M.-K. Moos [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2011. – Vol. 142, issue 11. – P. 1275–1282.
210. Kumar, J. Oral health care during pregnancy recommendations for oral health professionals / J. Kumar, R. Samelson // *NY State Dent J*. – 2009. – Vol. 75, № 6. – P. 29-33.
211. Lin, D. L. Can a prenatal dental public health program make a difference? // D. L. Lin, R. Harrison, J. Aleksejuniene / *Can. Dent. Assoc.* – 2011. – Vol. 77. – P. b32.
212. Lopez-Jimenez F. Problems and solutions in the interpretation of diagnostic tests / F. Lopez-Jimenez, L. E. Rohde, M. A. Luna-Jimenez // *Rev. Invest. Clin.* – 1998. – Vol. 50, № 1. – P. 65-72.
213. Maintaining oral health during pregnancy: Perceptions of midwives in Southwest Sydney / A. George, M. Johnson, M. Duff [et al.] // *Collegian*. – 2011. – Vol. 18, issue. 2. – P. 71–79.
214. Malkawi, Z. A. Knowledge, practice and utilization of dental services among pregnant women in the north of Jordan / Z. A. Malkawi, R. S. Tubaishat // *Contemp. Dent. Pract.* – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 345-51.
215. Maternal dental caries and pre-term birth: Results from the EPIPAP study / J.-N. Vergnes, M. Kaminski, N. Lelong [et al.] // *Acta Odont. Scand.* – 2011. – Vol. 69, issue 4. – P. 248-256.
216. Maternal Oral Bacterial Levels Predict Early Childhood Caries Development / B. W. Chaffee, S. A. Gansky, J. A. Weintraub [et al.] // *Dent. Res.* – 2014. – Vol. 93, № 3. – P. 238-244.
217. Matsubara, S. Oral health care during pregnancy: four aims may be too many / S. Matsubara, T. Kuwata, A. Ohkuchi // *Rural Remote Health*. – 2012. – Vol. 12. – P. 2294.

218. Mmp-20 and Klk4 cleavage site preferences for amelogenin sequences / T. Nagano, A. Kakegawa, Y. Yamakoshi [et al.] // *J. Dent. Res.* – 2009. – Vol. 88, № 9. – P. 823-828.
219. Modern human molar enamel thickness and enamel-dentine junction shape / T. M. Smith, A. J. Olejniczak, D. J. Reid [et al.] // *Arch. Oral Biol.* – 2006. – Vol. 51, № 11. – P. 974-995.
220. Monalisa, R. Oral health in pregnancy / R. Monalisa // *Res. J. Pharm. Technol.* – 2015. – Vol. 8, issue 8. – P.1129-1131.
221. Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome): oral and radiographic findings and ultrastructural/chemical features of enamel and dentin / G. Guven, Z. C. Cehreli, C. Altun [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Patol. Oral Radiol. Endod.* – 2008. – Vol. 105, № 1. – P. 72-78.
222. Muhlemann, H. R. Gingival bleeding – a leading symptom in initial gingivitis / H. R. Muhlemann, S. Son // *Helv. Odont. Acta.* – 1971. – Vol. 15, № 1. – P. 107-113.
223. Murphey, C. Dental health, acidogenic meal, and snack patterns among low-income women during early pregnancy: a pilot study / C. Murphey, E. Fowles // *Midwifery Womens Health.* – 2010. – Vol. 55, № 6. – P. 587-92.
224. Murphey, C. Oral health experiences of pregnant and parenting adolescent women: a qualitative descriptive study / C. Murphey // *Int. J. Nurs Stud.* – 2013. – Vol. 50, № 6. – P. 768-75.
225. Mutationin kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfect / P. S. Hart, T. C. Hart, M. D. Michalec [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2004. – Vol. 41, № 7. – P. 545-549.
226. Nayak, A. G. Oral healthcare considerations for the pregnant woman / A. G. Nayak, C. Denny, K. M. Veena // *Dent. Update.* – 2012. – Vol. 39, № 1. – P. 51-54.
227. Nicholls, D. ABC of adolescence: Eating disorders and weight problems / D. Nicholls, R. Viner // *Bri. Med. J.* – 2005. – Vol. 330, № 7497. – P. 950-953.

228. Nutrient supplementation may adversely affect maternal oral health--a randomised controlled trial in rural Malawi / U. Harjunmaa, J. Järnstedt, K. G. Dewey [et al.] // *Matern. Child Nutr.* – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 99-110.
229. Oral and dental health in pregnant women: attitudes among dentists in southeastern Spain / P. López-Jornet, F. Camacho-Alonso, M. Sanchez-Siles, F. Molina-Miñano // *NY State Dent J.* – 2014. – Vol. 80, № 1. – P. 38-41.
230. Oral Care for Pregnant Patients: A Survey of Dental Hygienists' Knowledge, Attitudes and Practice / S. A. Schramm, M. E. Jacks, T. J. Prihoda [et al.] // *J. Dent. Hyg.* – 2016. – Vol. 90, № 2. – P. 121-127.
231. Oral health and dental care during pregnancy / B. J. Steinberg, I. V. Hilton, H. Iida, R. Samelson // *Dent. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 57, № 2. – P. 195-210.
232. Oral health behaviors and dental treatment during pregnancy: A cross-sectional study nested in a cohort in Northeast Brazil / R. F. M. Martins, J. A. P. de Azevedo, C. R. L. Dourado [et al.] // *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clinica Integrada.* – 2014. Vol. 14, issue 1. – P. 5-11.
233. Oral health care for the pregnant patient / J. A. Giglio, S. M. Lanni, D. M. Laskin, N. W. Giglio // *Today's FDA.* – 2011. – Vol. 23, № 5. – P. 47-53.
234. Oral health challenges in pregnant women: Recommendations for dental care professionals / M. Naseem, Z. Khurshid, H. A. Khan [et al.] // *Saudi J. Dent. Res.* – 2016. – Vol. 7, issue 2. – P. 138–146.
235. Oral health conditions and dental visits among pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004 / A. Azofeifa, L. F. Yeung, C. J. Alverson, E. Beltrán-Aguilar // *Prev. Chronic Dis.* – 2014. – Vol. 11. – P.163.
236. Oral health during pregnancy / H. Silk, A. B. Douglass, J. M. Douglass, L. Silk // *Am. Fam. Physician.* – 2008. – Vol. 77, № 8. – P. 1139-1144.
237. Oral health during pregnancy / M. A. Morgan, J. Crall, R. L. Goldenberg, J. Schulkin // *Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2009. – Vol. 22, № 9. – P. 733-739.

238. Oral Health in Pregnancy / E. Hartnett, J. Haber, B. Krainovich-Miller [et al.] // *Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* – 2016. – Vol. 45, № 4. – P. 565-573.
239. Oral health in pregnancy: educational needs of dental professionals and office staff / M. K. Kloetzel, C. E. Huebner, P. Milgrom [et al.] // *Public Health Dent.* – 2012. – Vol. 72, № 4. – P. 279-86.
240. Oral Health Knowledge of Pregnant Women on Pregnancy Gingivitis and Children's Oral Health / C. Zhong, K. N. Ma, Y. S. Wong [et al.] // *J. Clin. Pediat. Dent.* – 2015. – Vol. 39, issue 2. – P. 105-108.
241. Oral health literacy and knowledge among patients who are pregnant for the first time / J. M. Hom, J. Y. Lee, K. Divaris [et al.] // *Am. Dent. Assoc.* – 2012. – Vol. 143, № 9. – P. 972-80.
242. Oral health of pregnant women and their awareness of oral hygiene / A. Güntsch, I. Schüler, S. Kneist [et al.] // *Gesundheitswesen.* – 2013. – Vol. 75, № 6. – P. e69-73.
243. Oral health promotion interventions during pregnancy: a systematic review / C. A. Vamos, E. L. Thompson, M. Avendano [et al.] // *Community Dent. Oral Epidemiol.* – 2015. – Vol. 43, № 5. – P. 385-396.
244. Oral Health Related Awareness and Practices among Pregnant Women in Bagalkot District, Karnataka, India / P. Sajjan, J. I. Pattanshetti, C. Padmini [et al.] // *Int. Oral Health.* – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 1-5.
245. Oral health status of pregnant women in Kumamoto Prefecture / S. Chiga., T. Ohba, J. Miyoshi [et al.] // *Nihon Eiseigaku Zasshi.* – 2015. – Vol. 70, № 2. – P. 167-72.
246. Oral hygiene practices and dental service utilization among pregnant women / K. A. Boggess, D. M. Urlaub, K. E. Massey [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2010. – Vol. 141, № 5. – P. 553-561.
247. Oral infections and pregnancy: knowledge of gynecologists/obstetricians, midwives and dentists / H. Boutigny, M.-L. de Moegen, L. Egea [et al.] // *Oral Health Prev. Dent.* – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 41-47.

248. Oral infections and pregnancy: knowledge of health professionals / L. Egea, H. Le Borgne, M. Samson [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2013. – Vol. 41, № 11. – P. 635-640.
249. Oral-systemic health during pregnancy: exploring prenatal and oral health providers' information, motivation and behavioral skills / C. A. Vamos, M. L. Walsh, E. Thompson [et al.] // *Matern. Child Health J.* – 2015. – Vol. 19, № 6. – P. 1263-75.
250. Paiosaari, H. Matrix metalloproteinases (MMPS) and their specific tissue inhibitors (TIMPS) in nature human odontoblasts and pulp tissue / H. Paiosaari // *Acta Univ. Oulu.* D. – 2003. – Vol. 739. – P.17-18.
251. Patil, R. B. Oral health considerations in pregnant women – a review / R. B. Patil, S. S. Shettar // *Indian J. Publ. Health Res. Devel.* – 2013. – Vol. 4, issue 2. – P.199-202.
252. PCR detection of the human amelogenin gene and its application to the diagnosis of amelogenesis imperfecta / H. Sekiguchi, K. Minaguchi, Y. Machida, M. Yakushiji // *Bull. Tokyo Dent. Coll.* – 1998. – Vol. 39, № 4. – P. 275-285.
253. Perceived oral health and use of dental services during pregnancy: the MaterniDent study / J. N. Vergnes, D. Pastor-Harper, D. Constantin [et al.] // *Sante Publique.* – 2013. – Vol. 25, № 3. – P. 281-292.
254. Perinatal outcomes and changes in the oral cavity: Brazilian cohorts of Ribeirão Preto and São Luís / É.B. Thomaz, C.M. Alves, C.C. Ribeiro [et al.] // *Rev. Bras. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 966-970.
255. Pregnancy and oral health: utilisation of dental services during pregnancy in northern Greece / K. Dinas, V. Achyropoulos, E. Hatzipantelis [et al.] // *Acta Obst. Gynecol. Scand.* – 2007. – Vol. 86, issue 8. – P. 938-944.
256. Pregnant women's self-report of oral health condition and its relation with oral clinical status / H. H. Kazemi, M. Z. Zadeh, F. Farsam [et al.] // *Iran. J. Obst. Gyn. Infert.* – 2016. – Vol. 18, issue 186. – P. 9-16.
257. Pregnant Women's Infant Oral Health Knowledge and Beliefs: Influence of Having Given Birth and of Having a Child in the Home / S. D. Baker, R. B.

- Quiñonez, K. Boggess, C. Phillips // *Matern. Child Health J.* – 2016. – Vol. 20, № 6. – P. 1288-1295.
258. Pregnant women's oral hygiene knowledge and habits after the second millennium in South-East Hungary / E. Battancs, I. Gorzó, A. Pál [et al.] // *Fogorv Sz.* – 2011. – Vol. 104, № 3. – P. 75-79.
259. Promoting oral health during pregnancy: current evidence and implications for Australian midwives / A. George, M. Johnson, A. Blinkhorn [et al.] // *Clin. Nurs.* – 2010. – Vol. 19, № 23-24. – P. 3324-3333.
260. Providing dental care to pregnant patients: a survey of Oregon general dentists / C. E. Huebner, P. Milgrom, D. Conrad, R. Shuk, Y. Lee // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2009. – Vol. 140, № 2. – P. 211-222.
261. Radha, G. Oral care during pregnancy: Dentists knowledge, attitude and behaviour in treating pregnant patients at dental clinics of Bengaluru, India / G. Radha, P. Sood // *J. Pierre Fauchard Acad. (India Section)*. – 2013. – Vol. 27, issue 4. – P. 135–141.
262. Rahbari, M. Knowledge and behaviors regarding early childhood caries among low-income women in Florida: a pilot study / M. Rahbari, J. Gold // *Dent. Hyg.* – 2015. – Vol. 89, № 2. – P. 132-138.
263. Rainchuso, L. Improving oral health outcomes from pregnancy through infancy / L. Rainchuso // *J. Dent. Hyg.* – 2013. – Vol. 87, № 6. – P. 330-335.
264. Research and Practice Communications Between Oral Health Providers and Prenatal Health Providers: A Bibliometric Analysis / J. Skvoretz, K. Dyer, E. Daley [et al.] // *Matern. Child Health J.* – 2016. Vol. 20, № 8. – P. 1607-1619.
265. Rietveld refinements and spectroscopic studies of the structure of Ca-deficient apatite / R. M. Wilson, J. C. Elliott, S. E. P. Dowker, L. M. Rodriguez-Lorenzo // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26, № 11. – P. 1317-1377.
266. Interventions with pregnant women and new mothers for preventing caries in children / E. Riggs, L. Slack-Smith, J. Yelland [et al.]. – Text : electronic // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 4. – [CD012155]. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012155>

267. Russell, S. L. Pregnancy and oral health: a review and recommendations to reduce gaps in practice and research / S. L. Russell, L. J. Mayberry // *MCN Am. J. Matern. Child Nurs.* – 2008. – Vol. 33, № 1. – P. 32-37.
268. Salivary antimicrobial defensins in pregnancy / M. Gürsoy, U.K. Gürsoy, A. Liukkonen [et al.] // *Clin Periodontol.* – 2016. – Vol. 43, № 10. – P. 807-815.
269. Sasaki, S. The amelogenin gene / S. Sasaki, H. Shimokawa // *J. Dev. Biol.* – 1995. – Vol. 39, № 1. – P. 127-133.
270. Sekiguchi, H. DNA diagnosis of X-linked amelogenesis imperfecta using PCR detection method of the human amelogenin gene / H. Sekiguchi, K. Minaguchi, M. Yakushiji // *Dent. Jap.* – 2001. – Vol. 37. – P. 109-112.
271. Self-perception and oral health in pregnant adolescents / T. A. Roviada, S. A. Moimaz, D. P. Lima, C. A. Garbin // *Oral Health Dent. Manag.* – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 842-846.
272. Self-reported oral health and hygiene habits, dental decay, and periodontal condition among pregnant European women / Y. Martínez-Beneyto, M. V. Vera-Delgado, L. Pérez, A. Maurandi // *Int. J. Gynaecol Obstet.* – 2011. – Vol. 114, № 1. – P. 18-22.
273. Sienicka, M. Pregnant women's knowledge of early childhood caries prevention / M. Sienicka, A. Turska-Szybka // *Dent. Med. Probl.* – 2015. – Vol. 52, issue 1. – P. 93-100.
274. Strohmenger, L. Maternal and infant oral health prevention / L. Strohmenger, S. Mastroberardino // *G. Ital. Ostetr. Ginecol.* – 2009. – Vol. 31, issue 6-7. – P. 281-285.
275. The Association of Oral Health Literacy and Oral Health Knowledge with Social Determinants in Pregnant Brazilian Women / K. D. Vilella, S. G. Alves, J. F. de Souza [et al.] // *Community Health.* – 2016. – Vol. 45, № 1. – P. 1027-1032.
276. The dental caries associated with risk factor during pregnancy / A. C. P. Oviedo, M. B. Valladares, N. E. Nápoles [et al.] // *Revista Cubana de Estomatologia.* – 2011. – Vol. 48, issue 2. – P. 104-112.

277. The impact of gene therapy on dentistry: A revisiting after six years / B. J. Baum, M. Kok, S. D. Tran, S. Yamano // *J. Amer. Dent. Ass.* – 2002. – Vol. 133, № 1. – P. 35-44.
278. The midwifery initiated oral health-dental service protocol: an intervention to improve oral health outcomes for pregnant women / M. Johnson, A. George, H. Dahlen [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2015. – Vol. 15. – P. 2.
279. The role of nutrition in caries prevention and maintenance of oral health during pregnancy / M. Jevtić, J. Pantelinaci, T. Jovanović Ilić [et al.] // *Med. Pregl.* – 2015. – Vol. 68, № 11-12. – P. 387-93.
280. The routine utilization of dental care during pregnancy in eastern China and the key underlying factors: a Hangzhou City study / W. Sun, J. Guo, X. Li [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e98780.
281. The status of dental caries and some acting factors in a sample of Iranian women with pregnancy / M. Shamsi, A. Hidarnia, S. Niknami, M. Khorsandi // *World J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 9, issue 4. – P.190-197.
282. Tiznado-Orozco, G. E. Structural and thermal behaviour of carious and sound powders of human tooth enamel and dentine / G. E. Tiznado-Orozco, R. García-García, J. Reyes-Gasga // *J. Physics. D: Applied Physics.* – 2009. – Vol. 42, № 23. – P. 235-408.
283. Turkish women's self-reported knowledge and behavior towards oral health during pregnancy / B. Ozen, L. Ozer, F. Başak [et al.] // *Med. Princ. Pract.* – 2012. – Vol. 21, № 4. – P. 318-22.
284. Use of mouth rinse during pregnancy to improve birth and neonatal outcomes: a randomized controlled trial / H. Jiang, X. Xiong, P. Buekens [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2015. – Vol. 15. – P. 311.
285. Wigen, T. I. Maternal health and lifestyle, and caries experience in preschool children. A longitudinal study from pregnancy to age 5 yr. / T. I. Wigen, N. J. Wang // *Eur. J. Oral Sci.* – 2011. – Vol. 119, issue 6. – P. 463–468.

286. Wright, J. T. Relationship of phenotype and genotype in X-linked amelogenesis imperfecta / J. T. Wright // *Connect. Tissue Res.* – 2003. – Vol. 44, № 1. – P. 72-78.
287. Yanagisawa, T. High-resolution electron microscopy of enamel-crystal demineralization and remineralization in carious lesions / T. Yanagisawa, Y. Miake // *J. Electr. Microsc.* – 2003. – Vol. 52, № 6. – P. 605-613.
288. Zeichner-David, M. Enamelin gene expression during fetal and neonatal rabbit tooth organogenesis / M. Zeichner-David, M. MacDougall, H. C. Slavkin // *Differentiation.* – 1983. – Vol. 25, № 2. – P. 148-55.

Приложение 1.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2639478

**СПОСОБ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА КАРИЕСА ЗУБОВ ПУТЕМ
АНАЛИЗА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КАЛЛЕКРЕИНА-4
В МУТАЦИОННЫХ ТОЧКАХ G2664153A И G2142A В
СЫВОРОТКЕ КРОВИ**

Патентообладатель: *государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2016129314

Приоритет изобретения 18 июля 2016 г.

Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 21 декабря 2017 г.

Срок действия исключительного права на изобретение истекает 18 июля 2036 г.



Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Излиев Г.П. Излиев

Приложение 2.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2019621024

Пособие для самостоятельной работы. Тема: «Показатели ротовой жидкости и её осадка беременных женщин г. Омска при физиологическом течении беременности (II и III триместры)»

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Лукашевич Инесса Константиновна (RU), Горбунова Ирина Леонидовна (RU), Скрипкина Галина Ивановна (RU)*

Заявка № 2019620943

Дата поступления 04 июня 2019 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 17 июня 2019 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Иевлев



Приложение 3.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2019621025

Пособие для самостоятельной работы. Тема: Распространённость и интенсивность кариеса зубов у беременных женщин г. Омска при физиологическом течении беременности (II и III триместры) в зависимости от состояния гигиены полости рта»

Правообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Лукашевич Инесса Константиновна (RU), Горбунова Ирина Леонидовна (RU), Скрипкина Галина Ивановна (RU)*

Заявка № 2019620944

Дата поступления 04 июня 2019 г.

Дата государственной регистрации
в Реестре баз данных 17 июня 2019 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



Приложение 4.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2020620575

Пособие для самостоятельной работы. Тема: «Характеристика показателей надосадочной жидкости беременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте после 30 лет при физиологическом течении беременности».

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Лукашевич Инесса Константиновна (RU), Горбунова Ирина Леонидовна (RU), Скрипкина Галина Ивановна (RU)*

Заявка № 2020620479

Дата поступления 20 марта 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 26 марта 2020 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ившин



Приложение 5.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2020620614

Пособие для самостоятельной работы. Тема: «Влияние количества беременностей и родов в анамнезе на динамику показателей индекса КПУП у беременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте до 30 лет на фоне местного применения кальций-фосфат-фтор-содержащего геля».

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Лукашевич Инесса Константиновна (RU), Горбунова Ирина Леонидовна (RU), Скрипкина Галина Ивановна (RU)*

Заявка № 2020620466

Дата поступления 20 марта 2020 г.

Дата государственной регистрации
в Реестре баз данных 27 марта 2020 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



Приложение 6.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2020620615

Пособие для самостоятельной работы. Тема: «Характеристика показателей надосадочной жидкости беременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте до 30 лет при физиологическом течении беременности».

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Лукашевич Инесса Константиновна (RU), Горбунова Ирина Леонидовна (RU), Скрипкина Галина Ивановна (RU)*

Заявка № **2020620464**

Дата поступления **20 марта 2020 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных **27 марта 2020 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 *Г.П. Ившин*



Приложение 7.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2020620630

Пособие для самостоятельной работы. Тема: «Влияние полиморфизма гена *калликреина-4* на динамику показателей распространённости и интенсивности кариеса зубов у повторнородящих женщин г. Омска (II и III триместры), в возрасте после 30 лет при физиологическом течении беременности».

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Лукашевич Инесса Константиновна (RU), Горбунова Ирина Леонидовна (RU), Скрипкина Галина Ивановна (RU)*

Заявка № 2020620468

Дата поступления 20 марта 2020 г.

Дата государственной регистрации
в Реестре баз данных 31 марта 2020 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



Приложение 8.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2020620666

Пособие для самостоятельной работы. Тема: «Влияние количества беременностей и родов в анамнезе на динамику показателей индекса КПУП у беременных женщин г. Омска (II и III триместры) в возрасте после 30 лет на фоне местного применения кальций-фосфат-фтор-содержащего геля».

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Лукашевич Инесса Константиновна (RU), Горбунова Ирина Леонидовна (RU), Скрипкина Галина Ивановна (RU)*

Заявка № 2020620480

Дата поступления 20 марта 2020 г.

Дата государственной регистрации
в Реестре баз данных 10 апреля 2020 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ильев



Приложение 9.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2020620672

Пособие для самостоятельной работы. Тема: «Влияние полиморфизма гена *калликреина-4* на динамику показателей распространённости и интенсивности кариеса зубов у первобеременных женщин г. Омска (II и III триместры), в возрасте до 30 лет при физиологическом течении беременности».

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Лукашевич Инесса Константиновна (RU), Горбунова Ирина Леонидовна (RU), Скрипкина Галина Ивановна (RU)*

Заявка № 2020620467


Дата поступления 20 марта 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 13 апреля 2020 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Илев

Приложение 10.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2020620673

Пособие для самостоятельной работы. Тема: «Влияние полиморфизма гена *калликреина-4* на динамику показателей распространённости и интенсивности кариеса зубов у первобеременных женщин г. Омска (II и III триместры), в возрасте после 30 лет при физиологическом течении беременности».

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Лукашевич Инесса Константиновна (RU), Горбунова Ирина Леонидовна (RU), Скрипкина Галина Ивановна (RU)*

Заявка № 2020620465

Дата поступления 20 марта 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 13 апреля 2020 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ильев



Приложение 11.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2020620995

Пособие для самостоятельной работы. Тема: «Влияние полиморфизма гена *калликреина-4* на динамику показателей распространённости и интенсивности кариеса зубов у повторнобеременных женщин г. Омска (II и III триместры), в возрасте до 30 лет при физиологическом течении беременности».

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Лукашевич Инесса Константиновна (RU), Горбунова Ирина Леонидовна (RU), Скрипкина Галина Ивановна (RU)*

Заявка № 2020620463

Дата поступления 20 марта 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 17 июня 2020 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев

Приложение 12.

АНКЕТА

для врачей стоматологов, работающих в женских консультациях

I. Вводная часть

1. Какова осведомлённость беременных по вопросам профилактики кариеса зубов и мотивация их по факторам риска его развития?
2. Как часто, на Ваш взгляд, необходимо проводить осмотр беременных женщин врачом-стоматологом с целью профилактики кариеса зубов и на каком сроке беременности?
3. Как часто, на Ваш взгляд, необходимо проводить профессиональную гигиену полости рта беременным женщинам и на каком сроке беременности?
4. Эффективно ли назначение фтор-содержащих зубных паст и эликсиров для полости рта беременным с целью профилактики кариеса зубов в домашних условиях?

II. Основная часть

1. Распространённость кариеса у беременных по данным клинических наблюдений
 - А) значительная
 - Б) незначительная
 - В) умеренная
2. Часто ли во время беременности у женщин наблюдается прирост новых кариозных полостей
 - А) очень часто
 - Б) часто
 - В) редко
 - Г) крайне редко
 - Д) не встречается

3. Причиной (-ами) возникновения кариеса у беременных, по Вашему мнению, является:
- А) чрезмерное потребление углеводов
 - Б) плохая гигиена полости рта
 - В) сам факт беременности
 - Г) генетическая предрасположенность
 - Д) количество беременностей и родов в анамнезе
 - Е) характер течения беременности (осложнения)
 - Ж) регион проживания (в том числе, количество фтора в питьевой воде водоисточника в регионе)
 - З) используемые средства гигиены (зубные пасты, зубные щётки)
 - И) возраст беременной
 - К) другие причины (указать)
4. К каким средствам и методам профилактики кариеса у беременных Вы наиболее часто прибегаете в своей повседневной практике?
- А) профессиональное нанесение фтористых гелей (указать название)
 - Б) профессиональное нанесение фтор-содержащих лаков (указать название)
 - В) обработка эмали «Эмаль-герметизирующим ликвидом» (глубокое фторирование по методике Knappwost)
 - Г) профессиональное нанесение на эмаль кальций-фосфат-фтор-содержащего геля
 - Д) проведение реминерализующей терапия (нанесение на эмаль кальций-фосфат-содержащих гелей модели «Эмаль», «Слюна»)
 - Е) рекомендации по использованию фтор-содержащих зубных паст в домашних условиях (каких именно)
 - Ж) рекомендации по использованию кальций-содержащих зубных паст, гелей в домашних условиях (каких именно)
 - З) помощь в подборе средств профилактики кариеса

- И) формирование здорового образа жизни применительно к органам и тканям полости рта (гигиеническое воспитание беременных, беседы о культуре потребления углеводов, использование средств массовой информации для популяризации сохранения стоматологического здоровья во время беременности и на этапах её планирования, отказ от вредных привычек, другое)
- К) профессиональная гигиена полости рта во время беременности и на этапах её планирования
- Л) своевременная санация полости рта

III. Паспортная часть

1. Пол интервьюируемого врача (М./Ж.)
2. Возраст интервьюируемого врача
3. Стаж работы по специальности
4. Стоматологическая специализация (врач-стоматолог-терапевт, врач стоматолог общей практики).

Дата анкетирования _____

Приложение 13.

Протокол индивидуального обследования беременной женщины или женщин на этапе планирования беременности

1. Определение полиморфизма гена калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A.

2. При выявлении полиморфизма G/G или G/A с преобладанием аллеля G гена калликреина-4:

а) Оценка состояния гигиены полости с учётом мотивации пациентки по факторам риска и совершенствование её мануальных гигиенических навыков – гигиенический индекс (ОНИ-S) по I. Green, I. Vermillion;

б) Санация полости рта (по показаниям);

в) Однократная аппликация трёхкомпонентного кальций-фосфат-фтор-содержащего геля или «Эмаль-герметизирующего ликвида» на очищенную поверхность эмали зубов у пациенток во II триместре беременности или 1 раз в 6 месяцев на этапе ее планирования.

г) Динамическое наблюдение пациентки.

3. При выявлении полиморфизма A/A или G/A с преобладанием аллеля A гена калликреина-4:

а) Изучение состояния гигиены полости с учётом мотивации пациентки по факторам риска и совершенствование её мануальных гигиенических навыков – гигиенический индекс (ОНИ-S) по I. Green, I. Vermillion;

б) Оценка количества и состава зубного налёта (вирулентность микрофлоры);

в) Оценка скорости образования зубного налёта (независимо от качества и интенсивности гигиены);

г) Количественный и качественный состав ротовой жидкости и её осадка;

д) Санация полости рта (при необходимости);

е) В качестве средства профилактики кариеса использовать исключительно кальций-фосфат-фтор-содержащий гель, кратность нанесения которого на эмаль зуба соответствует: для беременных 1 раз в месяц, начиная с 13 недели беременности; на этапе подготовки к беременности – 1 раз в 3 месяца.

ж) Диспансерное наблюдение.