

На правах рукописи

Лукашевич Инесса Константиновна

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

14.01.14 – Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Пермь - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор М.А. Ливзан)

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, ассистент кафедры
терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО
«Омский государственный медицинский
университет» Минздрава России (г. Омск)

Горбунова Ирина Леонидовна

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры пропедевтики
стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава
России (г. Волгоград)

Данилина Татьяна Фёдоровна

доктор медицинских наук, доцент,
руководитель отдела профилактики ФГБУ
НМИЦ «Центральный научно-
исследовательский институт стоматологии и
челюстно-лицевой хирургии» Минздрава
России (г. Москва)

Аврамова Ольга Георгиевна

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (г. Москва)

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2021 г.
в _____ часов, на заседании диссертационного совета Д. 208.067.01 при ФГБОУ ВО
«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26).
С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО
«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), и на сайтах
<https://vak.minobrnauki.gov.ru/> и <https://psma.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного
совета Д. 208.067.01
доктор медицинских наук,
доцент

Шулятникова Оксана Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. 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.V.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 (*KLK4*) 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 (*KLK4*) 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-фторфосфат-содержащего геля у беременных различного возраста на разных сроках беременности (II и III триместры).

Теоретическое значение исследования.

Предложен принципиально новый подход к прогнозированию кариеса зубов и назначению средств профилактики у беременных с учетом результатов анализа полиморфизма гена калликреина-4 (*KLK4*) 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 калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A в сыворотке крови» от 18.07.2016).

Результаты проведённого исследования теоретически обосновывают повышение эффективности профилактики кариеса у беременных. Изучение полиморфизма гена *KLK4*, 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 персонализированный подход к назначению средств профилактики кариеса у беременных.

Практическая ценность.

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

Обоснован выбор оптимального средства профилактики кариеса зубов у беременных различного возраста – трёхкомпонентного кальций-фторфосфат-содержащего геля, аппликационное применение которого обеспечивает отсутствие прироста интенсивности кариеса зубов, как в течение всего периода беременности, так и через год после первичного курса кариеспрофилактики.

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-фторфосфат-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.

Положения, выносимые на защиту.

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-фторфосфат-содержащий гель, назначаемый аппликационно.

Связь работы с научными программами. Настоящее диссертационное исследование выполнено на кафедре терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ в рамках научно-исследовательской работы при реализации государственного задания МЗ РФ № АААА-А18-118011190072-3 от 11.01.2018:

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Представляемая кандидатская диссертация соответствует п. 1, паспорта специальности 14.01.14-стоматология. Данный вывод подтверждается тем, что в диссертации:

- проведен комплексный клинико-лабораторный мониторинг состояния полости рта женщин различного возраста в динамике беременности;
- разработан способ прогнозирования кариеса зубов у беременных путём анализа полиморфизма гена калликреина-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A;
- с опорой на генно-кандидатный анализ проведена оценка эффективности использования различных кариес-профилактических препаратов,
- обосновано применение трёхкомпонентного кальций-фторфосфат-содержащего геля у беременных различного возраста на разных сроках беременности (II и III триместры).

Представляемая кандидатская диссертация соответствует п. 6, паспорта специальности 14.01.14- стоматология. Данный вывод подтверждается тем, что в диссертации:

- предложен принципиально новый подход к прогнозированию кариеса зубов и назначению средств профилактики у беременных с учетом результатов анализа полиморфизма гена калликрейна-4 в мутационных точках G2664153A и G2142A;
- разработан 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.

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 результатов 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.

Личный вклад автора. 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.

Публикации. По теме диссертации опубликовано: 18 печатных работ, в том числе 10 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, включая 2 - Scopus; 18 в изданиях РИНЦ и сборниках научных трудов конференций различного уровня, а так же получен патент РФ 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» в соавторстве с И.Л. Горбуновой, И.Р. Абрамян; 10 Свидетельств о государственной регистрации баз данных; методические рекомендации на региональном уровне «Обоснование выбора средств профилактики кариеса зубов у беременных различного возраста».

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

Исследование выполнено в дизайне открытого одноцентрового, стратифицированно-го, контролируемого проспективного поперечного кросс-секционного, типа «случай-контроль» с элементами ретроспективного и научно-прикладного. 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. Эти пациентки составили основную группу (ОГ) наблюдения. Группу сравнения (ГС) составили 261 небеременная пациентка аналогичного возраста, обратившаяся на приём к врачу-стоматологу для плановой санации. Объём репрезентативной выборки определялся по методу Lopez-Jimenez et al., (1998), с учетом ожидаемого значения основного критерия оценки для исследуемых групп. 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.).

Оценку гигиенического состояния полости рта проводили с помощью упрощенного индекса гигиены (ОНИ-S) по методике I. Green, I. Vermillion. Интенсивность поражения зубов кариесом определялась путём подсчёта индексов КПУ и КПУп. По изменению этих

индексов в динамике беременности и через один год после её завершения (ДКПУ и ДКПУп) судили о темпе прироста кариеса. Кариесогенность мягкого зубного налета (КЗН) определяли по методике Hardwick, Manley, в модификации В.Б. Недосеко с соавт. Первичный осмотр беременных проводился с 13 по 22 неделю беременности (II триместр). Динамическое наблюдение за беременными проводили в период с 23 по 34 неделю беременности (III триместр) и через один год после первичного курса профилактики кариеса.

В надосадочной ротовой жидкости определяли рН, концентрацию общего кальция, неорганического фосфора, активного кальция, активного калия, активного натрия. Также изучали утилизирующую способность и деминерализующую активность осадка ротовой жидкости. Изучение ротовой жидкости проводилось в двух контрольных точках (до применения средства профилактики кариеса и спустя полгода после окончания курса профилактики).

Материалом для молекулярно-генетических исследований служила венозная кровь пациенток. Для определения точечных мутаций использовался метод "SNP-Экспресс", 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 подвергается амплификации дважды - с двумя аллель - специфичными реакционными смесями, что, соответственно, позволяет после проведения электрофореза давать три типа заключения: "нормальная" гомозигота, гетерозигота, "патологическая" гомозигота.

В качестве кариеспрофилактических средств использовались «Эмаль-герметизирующий ликвид», кальций-фосфат-содержащий гель модели «Слюна» с соотношением Ca/P=2:1 и со значением рН, приближенным к физиологическому – рН = 7,0, трехкомпонентный кальций-фосфат-фторсодержащий гель с соотношением Ca:P:F = 2:1:1, зубная паста и ополаскиватель Colgate Элмекс® Защита от кариеса (Colgate-palmolive manufacturing, Польша), профилактический гель «R.O.C.S.»® Medical Minerals (ЕвроКосМед ООО, Швейцария), фтор-содержащий гель «Fluocal Gel» (Septodont, Франция). Данные средства профилактики были выбраны нами, 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 одновременно. Тем самым становится возможным сравнительная оценка эффективности использования кальций- и фтор-содержащих средств профилактики кариеса (рис. 1).



Рисунок 1 - Количественная характеристика групп обследуемых беременных с учётом применяемого кариеспрофилактического средства.

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. Курс профилактических мероприятий проводили для каждого средства, согласно общепринятым рекомендациям.

Об эффективности назначаемых средств профилактики кариеса у беременных судили по интенсивности и темпу прироста кариеса в динамике наблюдения и по показателю электропроводности зубной эмали (Иванова Г.Г., Леонтьев В.К., 2012). С этой целью пациентки осматривались в трёх исследовательских точках: при первичном обращении пациентки с 13 по 22 неделю беременности (II триместр); спустя 6 месяцев с 23 по 34 неделю беременности (III триместр) и спустя один год после проведения кариеспрофилактики. Клинический электрометрический способ определения резистентности тканей зуба, исключает субъективизм в оценке и интерпретации полученных результатов и основывается на определении исходной степени минерализации эмали у лиц с законченными процессами минерализации. Полученные результаты отражают взаимосвязь процессов минерализации и электропроводности эмали.

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6 и возможностей Microsoft Excel. 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: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. В

исследовании применялись методы анализа таблиц сопряженности, корреляционный анализ. Направление и силу связи между явлениями определяли с помощью коэффициента Пирсона (или Спирмена, в случае наличия распределения, отличного от нормального). 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). 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.



Рисунок 2 - Дизайн исследования.

Результаты исследования и их обсуждение.

Клиническое обследование продемонстрировало, что у пациенток ОГ на момент первичного осмотра гигиена полости соответствовала 1,98 баллам и имела значимые различия с аналогичным показателем у пациенток, входящих в ГС - 0,97 балла ($p \leq 0,001$). По показателю КЗН статистически значимых различий между пациентками ОГ и ГС установить не удалось (табл.1).

Таблица 1 - Индексная оценка состояния полости рта у пациенток групп наблюдения

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

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

При первичном обследовании показатели индексов КПУ и КПУп не имели достоверных межгрупповых различий. При определении индекса ΔКПУ были получены статистически значимые различия в группах обследуемых ($p < 0,01$) (табл.2).

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 ($p < 0,01$).

Основные параметры ротовой жидкости беременных и женщин группы сравнения, представлены в таблице 3.

Таблица 2 - Интенсивность и темп прироста кариеса у обследованных женщин

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

Примечание: В таблице указаны только значимые различия; коэффициент значимости р рассчитан по отношению к аналогичному показателю в группе сравнения.

Таблица 3 - Сравнительная характеристика основных показателей ротовой жидкости обследованных женщин

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

Примечание. В таблице указаны только статистически значимые показатели. Коэффициент значимости р рассчитан по отношению к значениям соответствующего показателя у женщин группы сравнения (небеременных).

Было выявлено, что в ОГ обследованных такие показатели, как скорость секреции ротовой жидкости ($p \leq 0,001$) и общая концентрация неорганического фосфора ($p \leq 0,01$) были достоверно выше, чем у женщин группы сравнения. Значение активной концентрации кальция было наибольшим также в ОГ и имело достоверные отличия от аналогичного показателя у женщин ГС ($p \leq 0,01$). Отмечается увеличение активных концентраций калия ($p \leq 0,001$) 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. Количество осадка ротовой жидкости было большим в ОГ пациенток

($p \leq 0,01$). Деминерализующая активность осадка ротовой жидкости также была выше у пациенток ОГ, по сравнению с пациентками ГС, ($p \leq 0,001$) (табл.4).

Таблица 4 - 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 (ΔpH)	4,48±0,04	4,51±0,02	-
Деминерализующая активность (ΔCa)	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 значению соответствующего показателя у женщин группы сравнения.

При проведении вероятностной оценки влияния изучаемых факторов на индексы КПУП и Δ КПУП, установлено, что у пациенток 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. У пациенток ОГ 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.

Из приведённых данных следует, что для каждой группы беременных, ранжированных по возрасту, один и тот же фактор оказывает неодинаковое вероятностное влияние на индекс КПУП.

Оценка эффективности средств профилактики кариеса

Изучая состояние твердых тканей зубов по истечении года (исследовательская точка 3) после проведения курса профилактики кариеса, было установлено, что величина индекса Δ КПУП у женщин ОГ исследования, которым в качестве средства профилактики кариеса назначался трехкомпонентный кальций-фосфат-фторсодержащий гель, статистически значимо не изменилась и была равна 13,43±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±0,17. В подгруппах женщин, где использовались другие средства кариеспрофилактики отмечается тенденция на увеличение показателя Δ КПУП ($p \leq 0,05$) (табл.5).

Таблица 5 - Прирост интенсивности кариеса у женщин основной группы после использования различных средств профилактики кариеса через один год наблюдения

Используемые средства профилактики кариеса	КПУ_{II} II триместр	ΔКПУ_{II} III триместр	ΔКПУ_{II} 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.

Электропроводность зубной эмали пациенток ОГ до проведения профилактических мероприятий (II триместр беременности) статистически значимо 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.6).

Таблица 6 - Показатели электропроводности зубной эмали у женщин основной группы 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.

По истечении одного года наблюдения были зафиксированы статистически значимые различия показателей электропроводности зубной эмали беременных женщин, как после применения трёхкомпонентного кальций-фторфосфат-содержащего геля, так и после аппликации «Эмаль-герметизирующего ликвида» во второй ($p \leq 0,01$) и третьей ($p \leq 0,001$) исследовательских точках. Однако при сравнении показателей электропроводности в обеих исследовательских точках между собой статистически значимые различия зафиксированы лишь в случае использования кальций-фторфосфат-содержащего геля ($p \leq 0,01$) (табл.7).

Таблица 7 - Показатели электропроводности зубной эмали у женщин основной группы по истечении одного года после первичного курса кариеспрофилактики

Сроки наблюдения	Электропроводность зубной эмали, мкА			
	«Эмаль-герметизирующий ликвид»	Ca/P-содержащий гель	«Fluocal Gel»	Кальций-фтор фосфат-содержащий 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-фторфосфат-содержащего геля; p_2 – значимость рассчитана по отношению к значениям электропроводности, зафиксированным при аппликации трёхкомпонентного кальций-фторфосфат-содержащего геля во второй исследовательской точке.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наилучшие результаты демонстрирует трёхкомпонентный кальций-фторфосфат-содержащий гель и «Эмаль-герметизирующий ликвид». Это обстоятельство позволяет считать их препаратами выбора при назначении средств профилактики кариеса беременным.

**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 анализе генотипов аллельного полиморфизма гена *KLK4* у 96 обследованных женщин ОГ (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 женщин ОГ (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 женщин ОГ (92%) отмечается статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение не только патологических гомозигот A/A, но и значительное преобладание патологического аллеля A. У 26 обследованных женщин ОГ (8%), напротив, отмечается

статистически значимое увеличение полиморфизма G/G (нормальная гомозигота) по сравнению с полиморфизмами G/A и A/A.

Повышение частот генотипов A/A по отношению к генотипам G/G и G/A в мутационных точках G2664153A и G2142A гена *KLK4* у женщин ОГ 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-фторфосфат-содержащего геля в случае преобладания частот генотипов A/A 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.8).

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

Таблица 8 - Характеристика клинических показателей состояния полости рта у женщин основной группы с носительством аллеля A гена *KLK4* до- и после аппликации трёхкомпонентного кальций-фторфосфат-содержащего геля

Исследуемые показатели	Носители аллеля A 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-фторфосфат-содержащего геля.

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 кариеса у беременных обеих возрастных подгрупп «Эмаль-герметизирующего ликвида» ($p \leq 0,05$). Аппликация трёхкомпонентного кальций-фторфосфат-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.

Исходя из изложенного выше следует, что максимальный кариесостатический эффект при использовании трёхкомпонентного кальций-фторфосфат-содержащего геля достигается у беременных женщин – носительниц нормального аллеля G и генотипа G/G.

Проведённое исследование убедительно свидетельствует о том, что в изученных группах пациенток отмечается статистически значимое более частое носительство патологического аллеля A 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 персонализированный 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) Изучение состояния гигиены полости с учётом мотивации пациентки по факторам риска и совершенствование её мануальных гигиенических навыков – гигиенический индекс (ОHI-S) по методике I. Green, I. Vermillion;

Б) Санация полости рта (при необходимости);

В) Однократная аппликация трёхкомпонентного кальций-фторфосфат-содержащего геля или «Эмаль-герметизирующего ликвида» во II триместре беременности или 1 раз в 6 месяцев на этапе планирования беременности.

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 методике I. Green, I. Vermillion;

Б) Количество и состав зубного налёта (вирулентность микрофлоры);

В) Скорость 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-фторфосфат-содержащий гель, кратность нанесения которого на эмаль 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.

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-фторфосфат-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-фторфосфат-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.

ПРАКТИЧЕСКИ 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 А над нормальным аллелем G более, чем на 30% в качестве средств профилактики кариеса рекомендованы однократные аппликации во II триместре беременности трёхкомпонентного кальций-фторфосфат-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 А над аллелем G гена *KLK4* в мутационных точках G2664153A и G2142A, необходимо увеличить кратность аппликаций трёхкомпонентного кальций-фторфосфат-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.

Перечень общепринятых сокращений и аббревиатур:

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);
ОНИ-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.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. Стронецкая, И. Р. Абрамян // Стоматология. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 27-31. (Из перечня ВАК и **Scopus**)
2. **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. (Из перечня ВАК и **Scopus**)
3. 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. (Из перечня ВАК)
4. 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. (Из перечня ВАК)

5. 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> (**Из перечня ВАК**)
6. 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> (**Из перечня ВАК**)
7. **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. (**Из перечня ВАК**)
8. **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. (**Из перечня ВАК**)
9. **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. (**Из перечня ВАК**)
10. **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. (**Из перечня ВАК**)
11. **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.
12. **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.
13. **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.
14. **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.
15. **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.
16. **Лукашевич И. К.** Качественный состав ротовой жидкости беременных до- и после проведения кариеспрофилактических мероприятий / **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. 1165-1169.

17. **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.
18. **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.
19. **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.

ПАТЕНТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

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.

СВИДЕТЕЛЬСТВА О РЕГИСТРАЦИИ БАЗ ДАННЫХ

1. **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.
2. **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.
3. **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.
4. **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.
5. **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.
6. **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.
 7. **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-фторсодержащего 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.
 8. **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.
 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 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.
 10. **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.

Подписано в печать 16.03.2021 г. Формат 60x84 1/16.
Печать оперативная. Гарнитура Times New Roman
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ ____

Отпечатано в типографии....