

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

Иощенко Евгений Сергеевич

**Прогнозирование и индивидуальная профилактика  
кариеса зубов у детей**

Специальность - 14.01.14 – стоматология

Диссертация на соискание учёной степени

Кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Бимбас Е.С.

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Козлова С.Н.

Екатеринбург - 2010

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Эпидемиология кариеса зубов у детей.....	10
1.2. Современное состояние вопроса о роли местных иммунологических факторов в развитии кариеса зубов.....	13
1.3. Роль цитокинов в развитии стоматологических заболеваний.....	19
1.4. Современные методы прогнозирования и донозологической диагностики кариеса.....	25
1.5. Современные взгляды на местную профилактику кариеса зубов...36	
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1. Общий дизайн и структура исследования.....	45
2.2. Клинические методы исследования.....	48
2.3. Лабораторные методы исследования.....	52
2.4. Индивидуальная профилактика кариеса у детей в сформированных группах.....	53
2.5. Статистические методы.....	54
ГЛАВА 3. Исследование активности кариеса зубов у детей 6-12 лет.....	55
ГЛАВА 4. Цитокиновый профиль слюны у детей с различной активностью кариеса.....	63
ГЛАВА 5. Особенности минерализации и скорости «созревания» эмали постоянных зубов в зависимости от содержания цитокинов слюны у детей.....	72
ГЛАВА 6. Профилактика кариеса зубов у детей в зависимости от содержания $\alpha$ -IFN слюны, оценка отдалённых результатов наблюдения.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
ВЫВОДЫ.....	96

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

## Список используемых сокращений

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ИФА - иммуно - ферментный анализ

$\alpha$ -IFN - интерферон альфа

$\gamma$ -IFN - интерферон гамма

IL-4 - интерлейкин 4

TNF-  $\alpha$  – тумор некротический фактор альфа

Th1 - T- хелперы 1-го типа

Th2 - T- хелперы 2-го типа

КПУ - индекс интенсивности кариеса, характеризует сумму удалённых, пломбированных и кариозных постоянных зубов

кп- индекс интенсивности кариеса временных зубов, характеризует сумму кариозных и пломбированных временных зубов

КПУ+кп - индекс интенсивности кариеса в сменном прикусе

МСП УГМА - многопрофильная стоматологическая поликлиника Уральской Государственной Медицинской Академии

ИГР-У - упрощённый индекс гигиены полости рта

## Актуальность темы

Проблема кариеса зубов у детей на протяжении многих лет остаётся актуальной. Несмотря на развитие и совершенствование методов профилактики, распространённость и интенсивность кариеса зубов остаётся высокой, особую тревогу представляет высокий уровень множественного кариеса у детей. По современным данным ряда авторов, распространённость кариеса временных зубов в России в 3 летнем возрасте составляет 57,7%, в 6 летнем возрасте колеблется от 77,6 до 86,1% при интенсивности от 2,54 до 4,37, а в 8 лет возрастает до 82,4- 93,4% при кп от 3,7 до 8,25 [14, 38, 56, 74, 93, 98]. Распространённость кариеса постоянных зубов у детей в 6 лет составляет 33,2-44,5%, в 12 лет 55,6-72,3%, достигая к 15 годам 70,2-94,3% [14, 38, 56, 74, 93, 98].

Развитие современной стоматологии требует разработки новых подходов в профилактике кариеса зубов. В целях повышения эффективности профилактики, представляет большой интерес поиск современных методов прогнозирования кариеса. Донозологическая диагностика является важнейшим элементом диспансерного наблюдения [44, 48, 57, 84].

Перспективным методом донозологической диагностики и прогнозирования кариеса является изучение иммунологического статуса слюны и поиск иммунологического маркера, определение которого будет способствовать прогнозированию развития и течения кариеса зубов у детей.

Однако, данные литературы, касающиеся изучения иммунологических факторов в развитии кариеса зубов у детей, в настоящее время не являются исчерпывающими [5, 27, 51, 62, 63, 90, 95, 109, 145, 158]. Изученные показатели общего и местного иммунитета, сопутствующие различной активности кариеса зубов, требуют сложного системного профессионального анализа и часто не могут быть интерпретированы и использованы практикующим врачом-стоматологом.

Особое значение в исследовании взаимосвязи состояния иммунитета полости рта и развития стоматологических заболеваний отводится изучению цитокинов - медиаторов межклеточных взаимодействий, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма, поддержании гомеостаза при внедрении патогенов [18, 22, 25, 26, 35, 40, 78, 141]. Изучение цитокинового профиля слюны позволит обратить внимание на ранее не изученные аспекты патогенеза стоматологических заболеваний и оценить состояние функциональной активности иммунной системы, факторов врождённого и адаптивного иммунитета. В литературе имеются лишь единичные публикации, касающиеся исследования уровня цитокинов слюны и их связи с заболеваниями пародонта и слизистой оболочки полости рта [1, 4, 9, 54, 59, 70, 143, 155, 176, 179], однако значимость показателей цитокинов слюны в развитии кариеса зубов не изучена.

Цель работы: на основании изучения цитокинового состава секрета ротовой полости разработать комплекс профилактических технологий кариозного процесса у детей, оценить их эффективность и прогностическую значимость.

Задачи исследования:

1. Оценить показатели распространённости, активности кариеса зубов и состояния гигиены полости рта у детей 6-12 лет.
2. Изучить особенности цитокинового профиля слюны ( $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF-  $\alpha$ , IL-4) у детей с различной степенью активности кариеса зубов.
3. Определить скорость созревания эмали у детей с различным уровнем цитокинов слюны ( $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF-  $\alpha$ , IL-4).
4. Исследовать прирост интенсивности кариеса в группах детей с различным содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне.

5. Разработать комплекс индивидуальных профилактических мероприятий кариеса зубов у детей с различным содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне и оценить их клиническую эффективность.

#### Научная новизна работы

Впервые изучено содержание цитокинов слюны у детей с различной степенью активности кариеса. На основании изучения факторов врождённого иммунитета установлена значимость определения биологического маркера  $\alpha$ -IFN в слюне в формировании кариозного процесса у детей. Доказана прогностическая значимость индикации уровня  $\alpha$ -IFN мукозального иммунитета со степенью активности кариеса, участие медиатора иммунной системы -TNF- $\alpha$ , и факторов адаптивного иммунитета  $\gamma$ -IFN и IL-4 с преимущественным ответом по Th ответу 1 типа.

Определена взаимосвязь продукции  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$  с показателем исходной электропроводности и скоростью «созревания» эмали постоянных зубов после прорезывания.

Определён принцип формирования диспансерных групп наблюдения детей в зависимости от содержания  $\alpha$ -IFN в слюне и определена эффективность индивидуальных профилактических мероприятий в группах.

#### Практическая значимость работы

Уровень  $\alpha$ -IFN слюны может иметь прогностическое значение для определения динамики развития кариеса зубов; позволит формировать диспансерные группы с дифференцированным подходом в выборе индивидуальных профилактических мероприятий, что повысит эффективность профилактики и лечения кариеса зубов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Определение уровня цитокинов ротовой жидкости может являться прогностическим маркером степени активности кариеса зубов у детей.
2. С целью повышения эффективности профилактики и лечения кариеса зубов у детей определение  $\alpha$ -IFN слюны может являться основой (одним из донозологических методов) формирования групп диспансерного наблюдения.

Внедрение в практику:

Результаты исследования внедрены в практику работы детского отделения МСП УГМА, в учебный процесс кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии УГМА, в практику работы стоматологической поликлиники «Приор», в практику работы МУ «Стоматологическая поликлиника №12» г.Екатеринбурга.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 62-ой Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (2007г.), на Международной стоматологической конференции «Пути повышения качества жизни жителей крупного индустриального центра» (Екатеринбург, 2008г.), на заседании кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии УГМА (2009 г.), на Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии» (г. Санкт-Петербург, 10-11 декабря 2009г.), на заседании проблемной комиссии УГМА (19.11.2009 г.).



### Публикации:

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 1 в издании, рекомендованном Перечнем ВАК Минобрнауки РФ.

Зарегистрировано в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам 3 заявки на изобретение, получены уведомления о положительном результате формальной экспертизы и о рассмотрении ходатайства о проведении экспертизы заявок на изобретения по существу: 1 - «Гель для реминерализации эмали зубов» (регистрационный №2009139097), 2,3 - «Способ прогнозирования кариозного процесса у детей» (регистрационные №2009139118 и №2009139119)

### Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 119 стр. машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Библиографический указатель содержит 100 работ отечественных и 90 иностранных авторов. Диссертация включает 9 таблиц и 12 рисунков.

## ГЛАВА 1. Обзор литературы

### 1.1. Эпидемиология кариеса зубов у детей

Проблема кариеса зубов у детей остается актуальной на протяжении многих лет. Кариес зубов является одним из самых распространенных заболеваний детей дошкольного и школьного возраста в России [14, 38, 56, 74, 93, 98]. Отмечается тенденция роста распространённости кариеса с возрастом.

В Российской Федерации у детей в возрасте 1 года интенсивность поражения зубов кариесом составляет 0,3 при распространённости 12,2%, к 3 годам поражённость зубов увеличивается почти в 10 раз - до 2,8 при распространённости 57,7%, к 6 годам интенсивность кариеса удваивается и достигает 5,4 при распространённости 85,4%, а среди 12 - летних школьников распространённость кариеса постоянных зубов колеблется от 61 % до 96% при интенсивности кариеса от 2,1 (в Пензенской области) до 6,6 (в Омской области) [41, 56, 98].

Заслуживают внимания данные интенсивности и распространённости кариеса зубов в Свердловской области. По данным Русаковой И.В. [74] , распространённость и интенсивность кариеса временных зубов у детей 6-ти лет, проживающих в Свердловской области составляет 82%, а интенсивность 4,7; распространённость и интенсивность кариеса постоянных зубов у детей 6 летнего возраста составляет 10,2% и 0,18 соответственно.

По данным этого же автора [74], распространённость кариеса по Свердловской области уже к 12 годам у детей составляет 69,2% и интенсивность 2,7, что соответствует средним показателям распространённости и интенсивности кариеса по классификации ВОЗ. Распространённость кариеса к 15 годам составляет 82,5% и интенсивность 4,38.

Представленные автором показатели сопоставимы с показателями распространённости и интенсивности в других городах России. В Новосибирске, Твери кариес выявлен у 71 - 80% школьников; в Архангельске, Красноярске, Хабаровске, Москве, С-Петербурге, Екатеринбурге у 81-90%; свыше 90% отмечена в Анадыре, Асбесте, Кемерово, Кунгуре, Магадане, Омске, Сочи [14, 38, 56, 74, 93, 98].

Высокие цифры заболеваемости кариесом приводятся и в материалах ученых зарубежных стран. Так, распространённость кариеса зубов в большинстве стран Европы достигает 95 — 99%, в Южной и Северной Америке — 85 — 98% [133, 162, 182, 186]. Однако, интенсивность кариеса подвержена значительным колебаниям. Так, например, у 12-летних отмечается низкая интенсивность кариеса в Швейцарии, Дании, Бельгии, Шри-Ланке; средняя - в Великобритании, Швеции, Финляндии, Иордании; высокая - в Норвегии, Германии, Мексике, Кубе, Иране [133, 162, 182, 186].

Высокая интенсивность кариеса является социально значимой проблемой, связанной с изменением качества жизни населения и требует особого подхода в изучении и разработке методов профилактики, лечения и реабилитации.

Определённый интерес представляет программный документ «Здоровье 21 — здоровье для всех в 21 столетии», разработанный Европейским региональным бюро Всемирной Организации Здравоохранения, в котором отмечены цели стоматологического здоровья детей к 2020 году: распространённость кариеса у 6 летних детей должна быть не более - 20%, а интенсивность кариеса не более 2,0; у 12-летних детей средняя интенсивность кариеса зубов по индексу КПУ не должна превышать 1,5, при этом компонент «К» (нелеченый кариес) должен быть ниже 0,5; у 15-летних подростков средняя величина индекса КПУ не должна превышать 2,3, при этом компонент «К» должен быть менее 0,5, не должно быть зубов, удаленных вследствие осложнений кариеса [133].

Одной из задач для достижения поставленной цели является разработка, совершенствование и внедрение программ профилактики стоматологических заболеваний на государственном уровне [41, 44, 81], разработка скрининг - диагностики стоматологических заболеваний, в том числе кариеса зубов. Данный показатель достижения стоматологического здоровья не развит во всём мире. Из доступной информации [44, 46] известно, что по оценке «Центра по контролю болезней» в США (CDC) этот показатель составляет минус 5% от желаемого; данные по динамике этого показателя в других странах не доступны, число стран, проводящих национальные эпидемиологические исследования по изучению распространённости стоматологических заболеваний, неуклонно снижается.

Таким образом, кариес зубов у детей остаётся нерешённой и актуальной проблемой во всём мире и требует изучения новых подходов в профилактике.

## 1.2. Современное состояние вопроса о роли местных иммунологических факторов в развитии кариеса зубов

В настоящее время накопилось большое количество данных о роли иммунных факторов в формировании резистентности к кариесу. При рассмотрении значения иммунологических нарушений в процессе возникновения и развития кариеса выявляется, с одной стороны, недостаточность защитных механизмов полости рта (местных), с другой - повреждение иммунологической системы целостного организма [5, 27, 36, 50, 65, 66, 89, 99].

Одним из важнейших иммунологических защитных факторов, определяющих иммунитет полости рта, являются специфические факторы защиты [5].

В полости рта в наибольшей степени представлены IgA, IgG. Установлено, что высокое содержание антител в слюне коррелирует с устойчивостью к кариесу зубов, т. е. при кариесе антитела выполняют защитную роль [10, 27, 39, 62, 63, 95, 102, 109, 116, 119, 126, 142, 152, 154, 167, 170, 173, 174, 178, 181].

По данным независимых исследований Кочетковой Л. И. (1988) и Кипиани Г. Э. (1992) среднестатистические значения содержания S-IgA слюны в группах детей резистентных и восприимчивых к кариесу достоверно различаются, установлено, что кариесрезистентность зубов обусловлена высоким содержанием S- IgA [27, 39].

При изучении иммуноглобулинов, содержащихся в слюне детей с различной интенсивностью кариеса зубов, Т.Ф. Виноградова (1979) обнаружила снижение количества иммуноглобулинов класса А с константой седиментации 7S и 11S (7S-S-IgA и 11S-IgA). По мнению этого автора, кариес зубов развивается на фоне местного дефицита S-IgA [10].

Защитная роль секреторных антител слюны в отношении кариеса зубов подтверждена и другими исследователями [90, 95, 102, 109, 116, 119, 126, 152, 154, 167, 170, 173, 174, 178, 180, 181].

Однако, в литературе имеются и другие данные. Так R. Friadan и Cshic (1978), а также Н.А.Зелинская (1984) показали, что у больных с активным кариесом титр S-IgA в слюне выше, чем у здоровых лиц [63].

Однако, такое повышение количества S-IgA при кариесе зубов можно объяснить значительным антигенным раздражением, поскольку после пломбирования кариозных полостей титр антител нормализовался. Данный факт подтверждается E.Van, S.Wein и соавторы (1978) [63], A. Bagherian и соавторы (2008) [109].

Оптимальные условия для действия секреторного IgA создаются только при кооперации его с рядом факторов неспецифической защиты, в том числе с лизоцимом, являющимся активатором S-IgA [5, 34, 55, 60, 62, 110, 145, 158].

Интересен факт, что при рациональном уходе за зубами, приводящем к значительному снижению индекса гигиены полости рта, уровень S-IgA существенно повышается - Г.Д. Овруцкий, (1993) [62, 63], T.Sanui и соавторы, (2009) [173].

Механизм влияния секреторного иммуноглобулина А на восприимчивость к кариесу объясняют его внедрением в зубную бляшку и пелликулу, в результате чего уменьшается фиксация микроорганизмов на поверхности зуба, а также ускоряется их фагоцитоз нейтрофилами [90, 95, 102, 109, 116, 119, 126, 152, 154, 167, 170, 173, 174, 178, 180, 181]. Другие учёные также связывают противокариозное действие S-IgA с ингибицией ферментативной активности кариесогенных стрептококков D. Brattal (1997), M.V. Russell и соавторы (1999), N.A. Al Amoudi и соавторы (2007) [102, 116, 170].

Концентрация секреторного IgA в слюне переменна и увеличивается с возрастом, у взрослых она колеблется от 4,5 до 30,86 мг%. Отмечено, что у

детей в возрастные периоды, предшествующие началу и завершению прорезывания временных зубов, содержание S-IgA значительно повышается [51, 77, 95]. По данным Вельтищева Ю.Е. (1988), у детей 6-8 лет содержание S-IgA в слюне такое же, как у взрослых (10-15 мг/100мл) [63].

Исследователями установлено, что *Str. Mutans* индуцирует увеличение выработки плазменного IgG и его концентрацию в слюне, корреляцию высоких титров IgG слюны также связывают с повышенной резистентностью к кариесу (R. Kent (1992), I. Tag и соавторы (1999)) [142, 178]. Таким образом, IgG наряду с sIgA является одним из основных факторов, предупреждающих развитие кариеса.

Однако, в исследованиях других авторов при компенсированном течении кариеса IgG в слюне не определяется, а появляется лишь при дефиците S-IgA в слюне при активном течении кариеса (C.Carlo, 1985) [63].

Оптимальные условия для действия специфических факторов иммунитета создаются только при кооперации его с рядом факторов неспецифической защиты организма. Многолетние клинические наблюдения позволили сформулировать положение о зависимости поражённости зубов кариесом от состояния неспецифической резистентности организма [27, 36, 39, 40, 63, 100, 158, 183].

К факторам неспецифической иммунологической защиты полости рта относятся такие белковые компоненты слюны как лизоцим и лактоферрин.

По данным большинства исследователей, установлено, что концентрация лизоцима слюны у больных кариесом зубов значительно ниже, чем у здоровых лиц [27, 34, 55, 62, 63, 110, 145, 158, 180]. Прогрессированию кариозного процесса предшествует также и уменьшение активности лизоцима [27, 34, 145, 158]. На этом основании исследователи делают вывод, что низкое содержание лизоцима слюны и уменьшение его активности могут служить показателем предрасположенности человека к кариесу зубов.

Данные других авторов не подтверждают существования зависимости возникновения кариеса от содержания лизоцима слюны [132].

Лизоцим вызывает гидролиз пептидогликанов бактериальной стенки и действует на все грамположительные палочки и кокки. При низкой концентрации в слюне его антимикробное действие не проявляется. Вместе с тем, в присутствии лизоцима повышается литическая активность S-IgA (Г.Д. Овруцкий, 1991) [63]. В свою очередь, Е.В.Салина (1996) [77] считает, что с повышением антигенной нагрузки активность лизоцима слюны снижается. В случае низкого содержания лизоцима в слюне было выявлено увеличение скорости образования мягкого зубного налёта и его высокое обсеменение *Str.mutans* [126, 140, 180].

Некоторыми авторами отмечается более высокая эффективность неоперативного лечения (реминерализующая терапия, фторпрофилактика) у детей, в слюне которых обнаруживалось высокое содержание лизоцима [5].

Обнаруженное некоторыми авторами повышение активности лизоцима в слюне у лиц, подверженных кариесу зубов, можно рассматривать как один из компенсаторных механизмов при дефиците S-IgA [34].

Связь лактоферрина слюны в развитии кариеса зубов противоречива и до конца не ясна. Большинство исследователей отводят важную роль лактоферрину слюны в защите организма от инфекции, в том числе и от *Str.mutans*, являющегося этиологическим фактором кариеса. Механизм кариесстатического действия лактоферрина связывают с нарушением агрегации бактерий и образования биоплёнки (зубной бляшки на поверхности зубов) за счёт конкурентного связывания железа, находящегося во внутренней среде человека [60, 108, 110, 113]. При низком содержании лактоферрина в слюне или высоком содержании железа создаются условия для усвоения железа микроорганизмами, что увеличивает их рост и вирулентность. Однако, в исследовании Нао GF и Lin HC (2009) показана обратная зависимость содержания лактоферрина в слюне и интенсивностью поражения кариесом временных зубов у детей: у детей с высокой интенсивностью кариеса содержание лактоферрина в слюне выше, чем у детей с низкими показателями интенсивности [132].



Большой интерес представляет концепция аутоиммунной теории кариеса. Спор об иммуногенности белков эмали ведется давно. Иммуногенные свойства белков эмали отмечались многими исследователями: G. Nikiforuk, M. Gruca, 1971, S. Schorfeld, 1979, однако по мнению других исследователей (Г.Д. Овруцкий, 1990) иммуногенность белков сформированной эмали не доказана [63].

Суть теории состоит в том, что тканевые дефинитивные структуры организма, не контактировавшие в эмбриогенезе с иммунокомпетентными клетками, в силу наличия между ними морфологического барьера, способны при определённых условиях приводить к развитию аутоиммунных болезней. К таким структурам относят эмаль зубов. Ю.П. Костиленко и И.В.Бойко (2005) в своих работах представили вполне убедительные доказательства, что на самых ранних этапах одонтогенеза процесс формирования эмали осуществляется в условиях, исключающих возможность контакта её органического матрикса с персонифицированными клеточными элементами иммунной системы в период её становления [58]. Авторы предполагают возможность появления очага первичной сенсбилизации регионарной иммунной системы на аутоантигены эмали при нарушении барьерной функции дентино-эмалевой разграничительной пластинки (структуры), рассматриваемой ими в качестве барьерного фильтра, который в норме является надёжным заслоном для веществ с большой молекулярной массой, обладающих иммуногенными свойствами. Среди таких причин авторы предполагают проявление врождённого «дефекта», либо каких-то органических изменений под влиянием определённых индуцирующих факторов. В данном случае вопрос состоит в выяснении путей презентации аутоантигенов эмали иммунокомпетентным клеткам пульпы зубов [58]. По мнению Ю.П.Костиленко и И.В.Бойко, в патогенезе кариеса инфекция играет второстепенную роль, которая, тем не менее, в значительной мереотягощает протекание данного процесса [58].

Таким образом, данные литературы, касающиеся изучения иммунологических факторов полости рта в развитии кариеса зубов у детей, в настоящее время не являются исчерпывающими. Подробно оценивается влияние секреторного IgA, лизоцима и лактоферрина, связь же других факторов иммунитета полости рта в развитии кариеса зубов у детей не изучена. Представляет интерес и является актуальным изучение цитокинового профиля слюны. В литературе есть единичные публикации, касающиеся изучения цитокинов слюны и их связи с заболеваниями пародонта и слизистой оболочки полости рта [1, 4, 9, 54, 70, 143, 155, 176, 179], однако значимость цитокинов слюны в развитии кариеса зубов не изучена. Дальнейшее углублённое изучение факторов иммунитета и их взаимосвязь с развитием кариеса зубов может послужить фундаментом для разработки новых методов профилактики и лечения.

### 1.3. Роль цитокинов в развитии стоматологических заболеваний

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, участвующих главным образом в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей, а также в регуляции нормальных физиологических функций [25, 26]. Цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции, существующую наряду с нервной и эндокринной системами поддержания гомеостаза, причём все три системы тесно взаимосвязаны и взаимозависимы [26, 78]. В настоящее время уже известно более 200 индивидуальных веществ, относящихся к семейству цитокинов.

Классификация цитокинов проводится по типу пространственной структуры, типу клеточных рецепторов, с которыми они взаимодействуют, по их биологическим свойствам [25, 26]. Согласно одной из принятых классификаций к цитокинам относят: интерфероны, колониестимулирующие факторы, хемокины, или хемотаксические цитокины, трансформирующие ростовые факторы, группа факторов некроза опухолей, интерлейкины, которые в свою очередь могут быть разделены на провоспалительные цитокины, ростовые и дифференцировочные факторы лимфоцитов и отдельные регуляторные цитокины [26].

Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток; о характере изменений в органах и тканях организма, о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень. Многие авторы указывают на перспективность метода локальной иммунокоррекции с помощью цитокиновых препаратов [9, 18, 25, 26, 78, 143].

За последние годы получены убедительные данные о важной роли иммунных нарушений с участием цитокинов в патогенезе заболеваний полости рта: заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта [1, 4,

9, 54, 59, 70, 143, 155, 176, 179]. Ряд исследований показывает, что содержание цитокинов в слюне не коррелирует с их уровнем в крови, а это указывает на автономность местного иммунитета (Абаджиди М.А. и соавт., 2002) [1].

Источниками цитокинов полости рта являются цитокины продуцируемые, лимфоцитами и макрофагами эпителия слизистой оболочки полости рта, лимфоидными фолликулами подслизистой основы, цитокины сывороточного транссудата, слюнных желез, эпителиальных клеток полости рта, миндалин [26].

Для понимания патогенеза стоматологических заболеваний наиболее часто определяется уровень саливарных про- и противовоспалительных цитокинов: IL-1, IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$ ,  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN и др.

Одним из важнейших провоспалительных цитокинов является IL-1 – ключевой медиатор многих патологических процессов, является главным медиатором развития местной воспалительной реакции [18, 25, 26]. Участвует в регуляции функций эндотелия и системы свёртывания крови, индуцируя прокоагулянтную активность. Синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию на поверхности эндотелия адгезионных молекул. Стимулирует выход нейтрофилов в очаг воспаления и вызывает их активацию, усиливая адгезию, хемотаксис, фагоцитоз, продукцию свободных форм кислорода [18, 25, 26]. Влияние на перечисленные функции нейтрофилов является опосредованным через индукцию синтеза других цитокинов- IL-8 [26].

Наряду с известными факторами роста (EGF, TGF, PDGF, bFGF) IL-1 оказывает действие на метаболизм соединительной ткани [26]. Под его влиянием клетки соединительной ткани усиливают синтез коллагена и коллагеназы. Таким образом IL-1 играет важную роль в репаративной регенерации, обеспечивая с одной стороны лизис и удаление повреждённых участков, а с другой стороны восстановление на их месте прежней нормальной структуры соединительной ткани [26]. IL-1 стимулирует

специфическое звено иммунитета, воздействуя на функциональную активность Т- и В- лимфоцитов [26]. Его действие заключается в индукции синтеза ростовых специфических факторов, в первую очередь ИЛ-2 и ИЛ-4, и в усилении экспрессии их рецепторов. При введении *in vivo* ИЛ-1 усиливает антителообразование [26]. Биологический эффект ИЛ-1 неразрывно связан с другим провоспалительным цитокином - TNF- $\alpha$  [26].

Фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) продуцируется моноцитами / макрофагами, эндотелиальными, тучными клетками, активированными Т-лимфоцитами, участвует в развитии иммунного ответа в качестве кофактора ростовых цитокинов, обуславливающих пролиферацию В и Т лимфоцитов, индуцирует цитотоксический эффект и продукцию провоспалительных цитокинов [26]. TNF- $\alpha$  регулирует развитие, пролиферацию, дифференцировку остеокластов и остеобластов, а также их функции [26]. ИЛ-1 является медиатором TNF- $\alpha$ -индуцированного остеокластогенного эффекта за счёт стимулирования экспрессии RANKL (лиганд рецептора активатора фактора транскрипции каппа Б) и дифференцировки предшественников остеокластов. Клиническими примерами такой регуляции могут быть деструкция костной ткани при пародонтите и при апикальном периодонтите, с генерализованным или локализованным остеолитом [26]. Индукторами запуска выработки остеокластогенных цитокинов (TNF -  $\alpha$  и ИЛ- 1) могут быть липополисахариды и другие бактериальные антигены [179]. Развитие хронического генерализованного пародонтита может быть следствием нарушений иммунной системы макроорганизма, приводящее к дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [179].

К противовоспалительным цитокинам относится ИЛ-4, который продуцируется преимущественно Th2- лимфоцитами [26]. Основная функция ИЛ-4- это контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, т.е. гуморального ответа, стимулирует продукцию активированными В лимфоцитами определённых типов антител- IgE и IgG4 ; кроме того ИЛ-4 играет роль одного из негативных регуляторов развития

реакций клеточного иммунитета, осуществляя это путём прямого подавления иммунологических реакций вызываемых цитокинами Th1[26]. Именно этому цитокину отводят важную роль в развитии воспаления в тканях пародонта [4, 9, 179] . У больных с хроническим генерализованным пародонтитом содержание IL-4 в ротовой жидкости снижено и коррелирует с тяжестью процесса, а содержание провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ ,  $\gamma$ -IFN,  $\alpha$ -IFN достоверно увеличивается, и является следствием активации макрофагов пародонта[4, 9, 179].

Повышенное содержание IL-4 в ротовой жидкости свидетельствует об активации лимфоцитов Th2 и возможном их участии в формировании аллерго- и аутоиммунной патологии, такие изменения можно наблюдать при синдроме Шегрена (Григорьев С.С. и соавт., 2008)[70], при непереносимости стоматологических материалов (Михайлова Е.С. и соавт., 2006)[54].

При красном плоском лишае отмечается дисбаланс цитокинов Th1/Th2 с преобладающим Th2 профилям в слюны, с повышением слюварного уровня Ил-4 пропорционально тяжести заболевания (Liu W., 2009) [155].

При синдроме Шегрена также выявили достоверное увеличение показателей уровней цитокинов  $\gamma$ -IFN,  $\alpha$ -IFN, IL-8, а также аутоиммунных антител к  $\alpha$ -IFN как в сыворотке крови так и в ротовой жидкости (Григорьев С.С. и соавт., 2008)[70].

В развитии хронического воспаления центральную роль играет интерферон-гамма ( $\gamma$ -IFN), который активирует макрофаги, стимулирует фагоцитоз, киллинг нейтрофилов и естественных киллеров, способствует адгезии гранулоцитов к эндотелиальным клеткам.  $\gamma$ -IFN является важнейшим провоспалительным цитокином, который продуцируется активированными Т-лимфоцитами и NK-клетками [26]. Уровень продукции  $\gamma$ -IFN при иммунном ответе в значительной степени определяется доминированием определенной субпопуляции Th1 или Th2 [26]. Среди функций  $\gamma$ -IFN одной из важнейших является активация эффекторных функций макрофагов: их микробиоцидности и цитотоксичности, продукции цитокинов,

супероксидных нитрооксидных радикалов, простагландинов. Тем самым  $\gamma$ -IFN повышает эффективность презентации антигенов и способствует их распознаванию Т-лимфоцитов [26].  $\gamma$ -IFN осуществляет иммунорегуляторные функции-повышает или понижает антителообразование, стимулирует реакцию клеточного иммунитета, отторжение трансплантатов, усиливает активность НК-клетками и цитотоксическую активность[26].  $\gamma$ -IFN тормозит IL-4–медируемый эффект на В-лимфоциты, что, в свою очередь, приводит к торможению секреции IgE, тем самым блокирует развитие аллергической реакции [26]. В период ремиссии при синдроме Шегрена установлено увеличение уровня  $\gamma$ -IFN, что позволяет говорить о хронической активации клеточного иммунного ответа с поддержанием аутоиммунного процесса (Григорьев С.С. и соавт., 2008)[70].

Источниками интерферона-альфа ( $\alpha$ -IFN) главным образом являются макрофаги и дендритные клетки [26]. Индукторами его синтеза могут быть вирусы и их продукты, а также при воздействии микробных патогенов или при стимуляции микробными продуктами, такими как липополисахарид и бактериальная ДНК, синтетические полимеры [26]. Этот цитокин обладает иммуномоделирующим, противовирусным, антимикробным, противоопухолевым, антипролиферативным эффектами [26]. Известно, что INF- $\alpha$  стимулирует макрофаги, НК-клетки, подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов[26]. Интерферон-альфа ( $\alpha$ -IFN) является наиболее важным медиатором межклеточных взаимодействий.  $\alpha$ -IFN стимулирует врожденный иммунный ответ и постоянно участвует в согласовании начального врожденного иммунного ответа с последующим адаптивным иммунным ответом. Если продукция  $\alpha$ -IFN индуцирована невирусными агентами, требующих ответов по Th1, экспрессия  $\alpha$ -IFN ограничивается только первоначально стимулированными клетками и дендритными клетками, являющимися главным источником интерферона этого типа[26].  $\alpha$ -IFN обнаруживается при этих условиях наряду с IL-12 и способствует экспрессии

рецептора IL-12, а также увеличению продукции  $\gamma$ -IFN CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, происходит индукция иммунного ответа по Th1 типу [26].

Способность организма продуцировать  $\alpha$ -IFN значительно снижается в результате перенесенного стресса, физической нагрузки и других факторов, вызывающих снижение реактивности организма [26].

IL-8 продуцируются разными типами лейкоцитов, но главными являются активированные при встрече с патогенами макрофаги и эндотелиальные клетки; выработку IL-8 стимулируют и провоспалительные цитокины (например, IL-1, TNF- $\alpha$ ), бактерии и вирусы, а также продукты их метаболизма [26]. IL-8 участвует в привлечении нейтрофилов в очаг воспаления [26].

Значительное увеличение  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, IL-8 в ротовой жидкости при непереносимости стоматологических материалов (так содержание IL-8 в ротовой жидкости в 40 раз превышает показатели нормы) способствует поддержанию воспалительного процесса и развитию деструктивных изменений со стороны слизистой оболочки полости рта, они отражают состояние местного иммунного ответа при хронически текущем воспалительном процессе (Михайлова Е.С. и соавт., 2006)[54].

Определение цитокинового профиля позволило внести ясность в понимание патогенеза ряда заболеваний, однако биологическая роль цитокинов изучена не полностью [18, 26, 78, 155, 176]. Определение роли цитокинов в развитии многих заболеваний, в том числе и кариеса зубов, ранее не изучалось и остаётся актуальной темой.



#### 1.4. Современные методы прогнозирования и донозологической диагностики кариеса.

Кариес зубов является многофакторным заболеванием, поэтому проведение стереотипных методов прогнозирования, диагностики и профилактики не обеспечивает высокого желаемого эффекта. С целью повышения эффективности профилактики кариеса разрабатываются мероприятия по выявлению донозологических состояний и ранних признаков кариозного процесса. Достижения современной кариесологии, на наш взгляд, развиваются, но не позволяют предвидеть и оценить степень риска развития кариеса зубов в полной мере. Возможность прогнозирования кариеса зубов основывается на регистрации тех изменений (показателей), с которыми связывают этиопатогенез кариеса. Эти показатели условно можно разделить на четыре группы [64].

К первой группе относятся показатели, отражающие степень обсеменённости полости рта и зубов кариесогенными микроорганизмами. Для этого применяются способы, характеризующие площадь зубного налёта (гигиенические индексы), скорость его образования и изучение микробного пейзажа зубного налёта и ротовой жидкости. В стоматологической практике широко используется определение площади зубного налёта с использованием красителей и выражением результатов исследования в баллах (Ю.А.Фёдоров, В.В.Володкина, 1976; Green, Vermillion, 1964; Ambjornsen, Haugejorden, 1984) [46, 67, 84, 187].

Гигиеническое состояние полости рта у людей с высоким уровнем кариеса как правило, хуже, чем у лиц, с меньшим уровнем поражения (В. К. Леонтьев с соавт., 1981; Kleinberg, 1974; Micclalik-Papek, Bisniek, 1980) [13, 45, 46, 64, 86, 104, 117, 171]. Fehr с соавторами (1970), наблюдали интенсивный прирост кариеса зубов у студентов-добровольцев, нечистивших зубы в течение 23 суток и ежедневно полоскавших полость рта 50% -ным раствором сахарозы [129]. О. П. Максимова (1976) наблюдала достоверное увеличение показателя гигиенического состояния полости рта у детей с активным

течением кариеса зубов [64]. Высокие значения гигиенического индекса при интенсивном поражении кариесом зубов отмечено многими исследователями [5, 45, 64, 112, 114, 117, 135, 136, 140, 169, 187].

Определение гигиенического индекса авторы обоснованно считают прогностическим признаком в отношении развития кариозного поражения зубов.

J.L.Hardwick (1960) предложил метод определения кариесогенности зубного налета. В качестве цветного индикатора использовали метиленовый красный. Поверхность эмали обрабатывали 1% раствором глюкозы на 2 минуты с последующей аппликацией красителя 0,1%-ного водного раствора метиленового красного с экспозицией в 1 минуту. При изменении цвета красителя с желтого на красный реакция расценивается как положительная, что свидетельствует о снижении рН зубного налета и его кариесогенных свойствах. При отсутствии изменения цвета реакция считалась отрицательной [64].

Исследуя гигиеническое состояние полости рта по индексу Фёдорова – Володкиной у 596 детей 7-8-летнего возраста, А. М. Водолацкая (1988) [11, 64] выделила группу школьников с гигиеническим индексом 1,0-3,0 и вторую группу - с гигиеническим индексом 3,1-5,0. В этой группе интенсивность кариеса постоянных зубов была достоверно большей. Через два года показатель КПУ у детей с гигиеническим индексом 1,0-3,0 вырос от  $0,44 \pm 0,03$  до  $3,35 \pm 0,30$  (прирост КПУ 2,91). В группе школьников с гигиеническим индексом 3,1-5,0 КПУ увеличивалось намного интенсивнее: с  $0,65 \pm 0,06$  до  $4,47 \pm 0,70$  (прирост КПУ 3,82). Достоверно более высокий прирост пораженных кариесом зубов у детей с исходным неблагоприятным гигиеническим состоянием полости рта (3,1 -5,0) подтверждает возможность прогнозирования развития кариеса зубов у детей младшего возраста от показателей гигиенического индекса.

Приведенные данные дают основание использовать количественную характеристику гигиенического состояния полости рта как показатель при прогнозировании развития кариозного поражения зубов.

Однако, показатели гигиены полости рта являются лабильными критериями, особенно у детей, и при должной просветительной работе с населением (с родителями) теряют свою значимость для прогнозирования кариеса. Кроме того, учитывая многофакторность кариозного процесса, даже при хорошей гигиене полости рта и соответствующих показателях гигиенических индексов у детей возможен кариес зубов с тенденциями к росту [64].

Надёжные данные о вероятности развития кариеса зубов могут быть получены при бактериологическом исследовании слюны, количественном и качественном исследовании кариесогенных микроорганизмов. По данным ряда авторов [20, 80, 83, 115, 137, 188, 189, 190], люди с концентрацией *Str.mutans* в слюне  $2 \times 10^5$  мг/слюны должны быть отнесены к группе риска в отношении кариеса.

Многими авторами описана зависимость поражаемости кариесом зубов от величины титра лактобактерий в полости рта [11, 20, 52, 64, 80, 83, 103, 121, 124]. Так, в исследовании А. М. Водолацкой [11] достоверно более высокое значение индекса интенсивности кариеса зубов обнаруживалось в группе школьников с титром лактобактерий полости рта  $10^{-5}$  и выше. На протяжении 2 летних наблюдений индекс КПУ в группе детей с титром лактобактерий до  $10^{-4}$  возрастал с  $0,40 \pm 0,07$  до  $1,86 \pm 0,10$ , прирост КПУ составил 1,46. За этот же период времени у школьников, имеющих титр лактобактерий  $10^{-5}$  и более, показатель КПУ увеличивался намного заметнее: с  $0,84 \pm 0,13$  до  $3,16 \pm 0,19$ . Прирост КПУ равнялся 2,32.

Исследования многих учёных подтверждают возможность прогнозирования кариеса зубов по результатам бактериологического исследования слюны [11, 20, 36, 52, 80, 83, 101, 103, 105, 112, 120, 138, 156,

166, 177]. Авторы считают возможным рекомендовать результаты подобных исследований для тестирования чувствительности зубов к кариесу.

Таким образом, бактериологическое исследование слюны может быть использовано для прогнозирования кариеса, однако является достаточно трудоёмким и времязатратным, используется, в основном, в научно-исследовательских целях.

Ко второй группе относятся показатели позволяющие судить о собственно резистентности эмали зуба, о степени её минерализации. Методы определения химического состава поверхностного слоя эмали, её микротвёрдости используются главным образом в исследовательской практике. В клинических условиях получила распространение оценка устойчивости твёрдых тканей к действию кислот. Для оценки прижизненной резистентности поверхностного слоя эмали к действию кислот используются CRT-тест (Н.В. Морозова, 1975; П. Донат, 1980; Maiwald, Geiger, 1978), тест эмалевой резистентности (ТЭР), предложенный В.Р.Окушко (1984) [64, 65]. Результаты исследований выявили зависимость прироста КПУ от исходных показателей этих тестов.

Тест эмалевой резистентности (В.Р.Окушко) основан на оценке глубины дозированной протравки поверхности зуба путём окрашивания метиленовым синим. Автор рекомендует использовать 10-польную шкалу синего цвета, в которой каждая полоска принимается за 10%. Результаты исследования оцениваются в процентах. Интенсивность окрашивания протравленного участка эмали до 30% характеризует нормальную кислотоустойчивость зубов. Показатели ТЭР-теста от 40% и выше, напротив, указывают на снижение кислотоустойчивости эмали [65].

По данным А.М. Водолацкой (1988), снижение кислотоустойчивости эмали, определяемое по результатам ТЭР-теста, является неблагоприятным прогностическим показателем [11]. Обследование детей 7-8 летнего возраста на протяжении двух лет выявило у них интенсивный прирост числа кариозных зубов. Таким образом, дети 7-8-летнего возраста с пониженной

кислотоустойчивостью эмали по результатам ТЭР-теста (интенсивность прокрашивания протравленного участка эмали 40% и выше) могут быть отнесены в группу кариесвосприимчивых.

Указанные тесты определения резистентности эмали, по нашему мнению, характеризуют (констатируют) достаточно лабильные состояния: особенности развития кариесогенной ситуации в настоящее время и уровень минерализации твёрдых тканей зуба, при изменении же этих условий показатели резистентности эмали закономерно меняются. Также недостатком этих методов могут являться: достаточно большая сложность их проведения у маленьких детей (особенно при массовых обследованиях), субъективная оценка показателей врачами (оценка цвета по шкале) и относительная агрессивность метода для зуба, так как кислотный фактор является этиологическим в возникновении кариеса [64].

К третьей группе показателей прогнозирования течения кариеса и его донозологической диагностики относятся многочисленные тесты определения скорости слюноотделения, вязкости слюны, поверхностного натяжения слюны, минерализующий потенциал слюны и электропроводность. В литературе достаточно убедительно показана зависимость развития кариеса зубов от свойств смешанной слюны: её количества, вязкости, кислотности, буферной ёмкости, содержания в ней неорганических и органических компонентов и др. [43, 72, 87, 97, 99, 107, 111, 114, 120, 122, 123, 125, 131, 159, 163, 168, 172, 185].

Информативность показателя скорости слюновыделения оказывается неодинаковой в различных возрастных группах. По данным А.М.Водолацкой (1988), скорость слюновыделения у детей 7-8 летнего возраста являлась малоинформативным показателем в отношении кариеса зубов [11]. Доказано рефлекторное изменение слюновыделения при общесоматических заболеваниях, воспалительных процессах полости рта.

Выделяется 3 типа саливации: при гипосекреции колебания величины показателя находятся в пределах 0,03-0,30 мл/мин, нормальная секреция -

0,31-0,60 мл/мин, гиперсаливация - 0,61-2,40 мл/мин (Рединова Т.Л., Поздеев А.Р., 1994) [72]. Исследованиями учёных показано, что при скорости слюноотделения ниже 0,30 мл/мин в полости рта создается кариесогенная ситуация. Однако, прогностическая значимость скорости слюноотделения в отношении кариеса зубов составляет всего 14% (Мельник А.И., 1991)[84].

Данные, о существовании зависимости интенсивности поражения зубов кариесом от вязкости смешанной слюны послужили основанием для оценки показателя вязкости слюны в качестве теста для прогнозирования развития кариеса. А.М. Водолацкая (1988) [11] установила, что у школьников с повышенной вязкостью смешанной слюны (7,0 сп и выше) отмечалось достоверно более интенсивное поражение зубов кариесом. Индекс КПУ повышался у них через 2 года с  $0,86 \pm 0,13$  до  $4,42 \pm 0,26$ , прирост КПУ составил 3,56. В контрольной группе детей за этот же период времени прирост КПУ был в полтора раза меньше. У детей 12 лет в здоровой полости рта вязкость слюны 1,0-1,4; в 14-16 лет - 1,5--4,0 отн.ед. При кариесе - в 12 лет - 3,0--4,0; в 16 лет - 6,0-9,0 отн.ед. Зависимость активности кариеса зубов от вязкости слюны подтверждается и другими авторами [72, 99, 119, 120, 131, 181].

Для оценки риска развития кариеса также может исследоваться поверхностное натяжение слюны, которое характеризует ее омывающие и очищающие свойства. Снижение величины поверхностного натяжения слюны наблюдается при естественной и воспроизведенной кариесогенной ситуации [72, 73, 111].

Разработан способ прогнозирования кариеса зубов основанный на исследовании инфракрасного спектра слюны (Б.Н.Давыдов, А.В.Каргаполов, Н.Н. Слюсарь, В.Л.Чернигин, 2003) [82]. Для этого пробу смешанной слюны после очищения от механических примесей путем фильтрования помещают в кювету инфракрасного анализатора, представляющего собой 9-канальный спектрофотометр, работающий в диапазоне волн от 2 до 12 мкм ( $3500 - 963 \text{ см}^{-1}$ ). Определяют 30 значений коэффициента пропускания инфракрасного

излучения через каждую секунду. На основании полученных данных рассчитывается суммарная дисперсия. При величине дисперсии ниже  $117^{\pm}10$  авторы прогнозируют активное течение кариеса. Способ позволяет с высокой точностью определять группы лиц повышенного риска при диспансеризации.

Установлено, что при действии неблагоприятных факторов, обуславливающих развитие кариеса зубов, снижается реминерализующая способность слюны. По данным Т.Л.Рединовой (1994) [72] установлено, что у детей, подверженных кариесу, в смешанной слюне значительно снижается содержание кальция и неорганических фосфатов.

Известен также способ ранней диагностики кариеса у подростков (Ковинька М.А, Львова И.А., Матвеева Е.А.,2004), который включает сбор проб смешанной слюны (ротовой жидкости) и дальнейшее её исследование с определением биохимических показателей: концентрации кальция и хлоридов и расчета их соотношения [33]. При значениях показателя от 0,4 до 0,5 и выше диагностируют кариес. Слюну собирают утром натощак без предварительной стимуляции в градуированные пробирки, используемые для центрифугирования, посредством пассивного сплевывания в течение 20 минут по секундомеру с точностью  $\pm 0,1$  сек. По завершении сбора на поверхность слюны наслаивают 0,1 мл вазелинового масла во избежание контакта с атмосферным воздухом. Слюну для исследования доставляют в лабораторию через 2 часа с момента окончания забора, затем её центрифугируют для отделения клеточного материала, после чего в пробе определяют содержание хлоридов и кальция. Однако, количество кальция и хлоридов слюне пациента зависит от многих факторов и не является постоянной величиной даже в течение суток. Кроме того, концентрация кальция подвержена значительным индивидуальным колебаниям, а именно: от 1 до 2 ммоль/л. Всё это вносит элемент случайности в результат прогноза и снижает достоверность прогноза кариозного процесса. Кроме того, известный способ требует точность соблюдения продолжительности времени забора слюны (в течение 20 минут по секундомеру с точностью  $\pm 0,1$  сек.), так

как это связано с количеством слюны, выделяемой пациентом именно в течение этого времени, что важно для конечного результата. Это усложняет способ, а так же снижает его достоверность. При этом, способ требует от ребёнка усидчивости, поскольку он продолжителен по времени забора слюны, что так же снижает его достоверность и усложняет выполнение [33].

Минерализующий потенциал слюны определяется двумя разновидностями методов: референтная методика В.К. Леонтьева (1988) [43] путем биохимического определения концентрации Са и Р, рН и методика микрокристаллизации слюны, предложенная П.А. Леусом (1977), в различных модификациях и интерпретациях результатов в баллах (Токуева Л.И., 1985; Дубровина Л.А., 1989; Рединова Т.Л., 1994; Поздеев А.Р., 1993) [72, 73, 87].

Вид микрокристаллизации слюны, по мнению автора (Леус П.А.), свидетельствует о восприимчивости пациента к кариесу. По данным автора, у кариесрезистентных лиц наблюдается кристаллоподобное образование древовидной формы с тенденцией расположения по центру капли слюны. У кариесвосприимчивых лиц эта структура видоизменяется или же исчезает совсем. Однако, проведенное Н.В. Курякиной с соавт. (1993) [42] исследование выявило, что вид кристаллизации достоверно не зависит от степени поражения зубов кариесом (индекс КПУ), а основным критерием, характеризующим степень минерализующих свойств слюны, является площадь капли слюны, занимаемая кристаллоподобными структурами различного вида, что выражается в определении показателя кристаллизации. Установлено, что при минерализующем потенциале слюны до 2 баллов можно определять активное течение кариеса. Тест определения минерализующего потенциала слюны также пригоден для прогнозирования эффективности профилактики.

Разработан метод клинического определения скорости реминерализации эмали (КОСРЭ-тест) Т.Л. Рединова, Б.К. Леонтьев и Г.Д. Овруцким (1982)[72]. Предложенный способ является комбинированным и



служит для оценки устойчивости эмали (её структурно-функциональная кариесрезистентность) к действию кислот и реминерализирующих свойств слюны. Метод основан на свойстве протравленной, в результате теста, эмали адсорбировать краситель. Определяется интенсивность окраски и скорость реминерализации эмали. Число суток, в течение которых протравленный участок эмали сохраняет способность прокрашиваться, является цифровым показателем устойчивости зубов к кариесу. Так, окрашивание зуба по данным КОСРЭ-теста в пределах трех суток указывает на нормальное течение процессов реминерализации. Продолжительность окраски, равная 4 суткам и более, свидетельствует о замедлении реминерализации протравленного участка эмали и сопровождается повышенным поражением зубов кариесом [72]. В исследованиях А.М. Водолацкой показана не только зависимость между значениями КОСРЭ-теста и кариозным поражением зубов, но и установлена высокая прогностическая надежность показателей этого способа [11, 64]. В группе детей с неблагоприятными в отношении развития кариеса зубов показателями КОСРЭ-теста (продолжительность прокрашивания эмали до 4 суток и выше) показатель КПУ через два года увеличивался намного заметнее, чем у пациентов с неизменной скоростью реминерализации эмали. По результатам КОСРЭ-теста дети с продолжительностью прокрашивания протравленного участка эмали 4 суток и более могут быть выделены в группу кариесвосприимчивых. В исследованиях А.М. Водолацкой и В.В. Хуснутдинова прослеживается закономерная зависимость поражённости кариесом зубов от исходных значений КОСРЭ-теста на протяжении 7 летних наблюдений [11, 64].

Перспективным, наряду с вязкостью, скоростью секреции, минерализующим потенциалом, является изучение интегрального физико-химического параметра слюны - электропроводности, связанной с неодинаковым соотношением электролитов и неэлектролитов (Коршунов А.Л., Сунцов В.Г. и др., 1992; Гунчев В.В., Поздеев А.Р., 1992; Рединова Т.Л., Поздеев А.Р., 1994) [16, 37, 72].

Существует множество различных приемов измерения электропроводности биологических объектов и конструкций измерительных ячеек. Наиболее приемлемыми в клинике являются методика Гунчева-Поздеева (1987) и Коршунова-Сунцова (1989) [16, 37].

Многочисленные исследования различных составных компонентов и свойств смешанной слюны при стоматологической патологии убедительно показали, что они существенно отличаются при различной интенсивности кариеса. Однако, в результате значительной мобильности показателей минеральной и органической фаз ротовой жидкости исследование этих отклонений в качестве диагностических и прогностических тестов весьма проблематично.

К четвёртой группе прогностических методов относятся показатели состояния местного иммунитета, определяющего уровень защиты против кариеса зубов.

Это самая малочисленная и не до конца изученная группа показателей взаимосвязи иммунных факторов полости рта с развитием кариеса зубов, однако по нашему мнению исследование именно этих показателей имеет наибольшую перспективу, т.к. именно эти факторы принимают активное (часто пока не до конца исследованное) участие в патогенезе кариеса зубов и имеют наибольшую прогностическую значимость, тогда как другие прогностические тесты (показатели и состояния) являются лишь следствием и констатацией случившихся изменений в процессе развития кариесогенной ситуации.

К показателям состояния местного иммунитета, определяющего уровень защиты против кариеса зубов относятся лабораторные методы определения концентрации секреторного иммуноглобулина А, концентрации и активности лизоцима, однако информативность этих методов неоднозначна: уровни лизоцима и секреторного иммуноглобулина А имеют возрастную изменчивость, к сожалению, чётких возрастных нормативов и калибровки показателей для

нормального содержания в слюне у детей нет. Так, интегральный показатель - коэффициент сбалансированности местного иммунитета (учитывающий содержание иммуноглобулинов А, G и активность лизоцима) с надёжностью может использоваться для прогнозирования кариеса зубов у детей лишь с 12 лет, до этого возраста коэффициент не показывает достоверной связи (Г.Д.Овруцкий, С.И. Гажва, Л.Н. Казарина,1990) [64].

Ведутся перспективные исследования по изучению содержания глюкозилтрансферазы «В» в слюне у детей (продукта метаболизма *Str.mutans*, принимающего активное участие в этиопатогенезе кариеса) как возможного маркера активности кариеса [146, 184]. С помощью моноклональных специфических антител (ИФА) обнаружена статистически достоверная связь уровня фермента в слюне и активностью кариеса зубов у детей ( $p = 0.006$ ).

Перспективой развития этой группы является поиск простых иммунологических маркеров которые легко могут быть использованы для скрининга кариеса зубов в системе практикующих врачей-стоматологов.

Большинство перечисленных выше тестов для прогнозирования и диагностики кариесогенной ситуации достаточно успешно используются в современной стоматологии, однако у детей младшего возраста они часто не могут быть применимы в силу своей трудоёмкости, значительной лабильности некоторых показателей у детей, временных затрат, низкой прогностической значимости и неоднозначной субъективной оценки их детьми. Разработка простых, малоинвазивных и информативных методов прогнозирования кариеса зубов у детей остаётся востребованной. У детей же старшего возраста, с целью выявления индивидуальной предрасположенности к кариесу зубов, необходимо выявление разнообразных факторов риска в отношении этого заболевания, путём комбинированного использования возможных методов прогнозирования кариеса.

### 1.5. Современные взгляды на местную профилактику кариеса зубов.

Одним из современных путей профилактики кариеса является разработка методов повышения резистентности твёрдых тканей зубов: реминерализация эмали и местная фторпрофилактика.

Профилактика кариеса методом реминерализации эмали хорошо обоснована и базируется на четких научных фактах, положениях и доказательствах, однако имеет большой потенциал практического развития и разработки новых более эффективных реминерализующих препаратов.

По данным многочисленных исследователей [3, 7, 8, 12, 15, 19, 65, 69, 71, 136, 144] основой эмали являются кристаллы апатитоподобного происхождения, основным из которых является гидроксиапатит. При декальцинации эмали, вызванной атакой органических кислот, происходит изменение формы, размеров и ориентации кристаллов гидроксиапатита. При прогрессировании деминерализации эмали происходят такие физико-химические изменения, которые, в конечном счете, приводят к протеолизу органической матрицы и появлению дефекта-кариозной полости. При формировании очаговой деминерализации происходит преимущественно декальцинация. Во время ионного обмена ионы водорода до определенного предела могут поглощаться эмалью без разрушения ее структуры, но при этом снижается величина Ca/P коэффициента. Таким образом, эмаль является своего рода буферной системой по отношению к кислотам, действующим на ее поверхности. Важно, что этот процесс обратим, и при благоприятных условиях в полости рта или под воздействием реминерализующих препаратов ионы кальция могут поступать в кристаллическую решетку, вытесняя ионы водорода [7, 12, 44, 46, 65, 69, 88]. Стимулирование минерализации эмали зубов также актуально в процессе её «созревания», когда риск развития кариеса является максимальным [28, 75, 128].

Для успешного лечения очаговой деминерализации эмали и профилактики кариеса применяют реминерализующие препараты, которые

восполняют дефекты кристаллической решетки, повышают резистентность эмали к действию кислот, понижают ее проницаемость.

Наиболее современный и эффективный класс реминерализующих средств - кальций-фосфат содержащие гели [23, 32, 84, 85, 89, 94, 118, 161, 165]. Гели перенасыщены ионами кальция и фосфата относительно их концентрации в слюне. Благодаря структурированным водным пространствам в гелях обеспечивается защитный эффект относительно взаимодействия  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{HPO}_4^{2-}$ , что позволяет сохранить минерализующие компоненты в свободном активном состоянии и тем самым обеспечить существенное повышение их проникновения в кристаллическую решётку эмали. Большую роль в процессах реминерализации эмали играют ионы магния. Магний непосредственно связан с биологической минерализацией костей и зубов. Было высказано предположение, что магний играет роль не только как строительный субстрат, но и как активатор ферментативных процессов, осуществляющих минерализацию твердых тканей зубов. Показано, что магний может напрямую влиять на биоминерализацию, изменяя размер и ориентацию кристаллов [3, 65, 85, 136].

Сочетание реминерализующих смесей с препаратами фтора дает более выраженный эффект, чем при отдельном их применении [2, 17, 19, 23, 61, 75, 96, 164]. Препараты фтора являются одним из основных средств профилактики кариеса зубов, хотя в механизме кариесстатического действия остаётся много неясного.

Механизм действия препаратов фтора объясняют широко распространённой гипотезой, согласно которой ионы фтора проникают в решетку гидроксиапатита, в результате чего образуется фторгидроксиапатит, более устойчивый к воздействию кислот [3, 17, 29, 47, 53, 65, 92, 106, 127, 130, 153, 160, 164, 169, 175]. Таким образом, зубы становятся более устойчивыми к кариесу. Помимо этого фториды оказывают угнетающее влияние на рост и обмен веществ микрофлоры полости рта, в результате чего снижается интенсивность расщепления углеводов и кислотопродукция [46,

47, 157]. Полоскания фторидами воздействуют на колонизацию бактерий на поверхности эмали путем изменения адгезии [47, 63, 157]. Работами некоторых учёных доказано действие фтора, наряду с минеральной, на белковую фазу эмали, что влияет на формирование зубов и на их устойчивость к кариесу [5, 63, 65,84].

Для профилактики кариеса применяются различные соединения фтора, которые обычно подразделяются на группы неорганических и органических веществ. Чаще всего используется фтористый натрий и калий, фтористое олово, аминоксид, монофторфосфат, фтористый цирконий [49, 79, 84, 94, 96]. Большинство соединений обладает близким по показателям противокариозным эффектом, хотя данные довольно противоречивы [53].

Для коллективной и индивидуальной профилактики кариеса используются полоскания 0,02-0,2% растворами фторидов, аппликации 1-2% растворов и гелей фтора, чистка зубов фторосодержащими пастами, введение фторидов с помощью электрофореза, нанесение фтористого лака [2, 24, 46, 53, 68, 84, 91, 94, 106, 128, 134, 139, 160, 164, 169, 175].

Однако, многочисленные экспериментальные исследования, проведенные проф. А. Кнаппвостом и соавторами, опровергли эти представления. Исследования, проведенные под руководством А. Кнаппвоста, убедительно доказали, что описанный способ позволяет достигнуть лишь очень непродолжительного и слабого результата (Кнаппвост, 1951, 1952, 1968, 1978), который однако вызван не встраиванием фтора в решетку апатита, а другими механизмами [29, 30, 147, 148, 149, 150, 151].

Согласно полученным данным, количество фтора в эмали после нанесения фтористых солей (например, фтористого натрия) на поверхность зуба практически не увеличивается. Это вполне отвечает физическим законам, согласно которым для проникновения фтора в гидроксипатит и вытеснения из его кристаллической решетки гидроксильных ионов требуется очень большая энергия или очень длительный период времени (миллионы лет). В условиях *in vivo* фторпатит образуется из его исходных

компонентов, то есть ионов, причем в очень небольших количествах. Согласно данным Moreno et al. (1977), во внешнем слое эмали менее 10% ОН-групп замещено ионами фтора. На глубине 50  $\mu\text{m}$  - их всего лишь 1 % [76].

Не нашла подтверждения и гипотеза о стабилизации фтором эмали. Фторированный апатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})\text{F}$ , в идеальном случае даже фторапатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ , лишь немного более устойчив к действию кислот, чем гидроксиапатит. Впоследствии это было отмечено и в работах других исследователей (Konig, 1987; Cateten, 1979) [76]. В кислой среде происходит практически одинаково интенсивное растворение как гидроксиапатита, так и фторгидроксиапатита. Если в нейтральной среде (рН7) при комнатной температуре растворимость гидроксиапатита составляет 8 мг/ л, то при рН5 она возрастает до 600 мг/ л, то есть увеличивается в 75 раз.

Концепция повышения устойчивости к кариесу при увеличении содержания фтора в эмали была окончательно опровергнута исследованиями проведенными *in vitro* на зубах акулы, которые состоят из чистого фторапатита с содержанием фтора 32000 ppm. Количество фтора в зубах человека, использованных для контроля, составляло в поверхностном слое эмали 1270 ppm. В более глубоких слоях фтора было еще меньше. Оказалось, что в кариесогенной среде на поверхности зубов акулы образование дефектов происходило столь же быстро и они имели такую же глубину, как и на зубах человека [30, 76].

Разобраться в процессах, действительно происходящих в эмали в норме и при развитии кариеса, А. Кнаппвосту в значительной мере помогли результаты исследований Wolf и Neuwirt, полученные с помощью метода отражения (Repliqua-Methode) (1941) [76]. Этими авторами впервые были представлены доказательства протекания на поверхности эмали, не только процессов деминерализации, но и реминерализации. Методом отпечатков было показано, что после протравливания эмаль через некоторое время ( $\approx 8$  дней) вновь восстанавливается.

Профессором Кнаппвостом в его теории реминерализации было дано теоретическое объяснение этих процессов и их количественная характеристика [29, 30]. Согласно этой теории изменения в эмали при ре- и деминерализации полностью подчиняются химическим законам, регулирующим процессы, происходящие с кристаллами солей, помещенных в водный раствор. Количественные характеристики этого процесса поддаются определению, как путем химического анализа, так и с использованием математических расчетов.

Гидроксиапатит, представляющий собой, как известно, соль  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , может растворяться в слюне с переходом в раствор ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{2-}$ , и  $\text{OH}^-$  (или  $\text{F}^-$ , если он имеется в составе гидроксиапатита). Растворимость соли - величина постоянная и равна произведению концентраций ионов, взятых в степени, равной количеству ионов, входящих в молекулу соли [3, 15, 65, 71, 76]. Чтобы не происходило растворения гидроксиапатита в слюне, она должна являться насыщенным раствором его компонентов, то есть ионов кальция, фосфата и гидроксильных ионов. При уменьшении концентрации одного или большего количества ионов соли в растворе твердое вещество, апатит, переходит в раствор, то есть происходит деминерализация. И наоборот, при увеличении концентрации хотя бы одного из ионов (при достаточном количестве других ионов), происходит выпадение в осадок гидроксиапатита, рост его кристаллов. Как известно [76], что при  $\text{pH}=7$  имеет место равновесие концентрации ионов водорода ( $\text{H}^+$ ) и гидроксильных ионов ( $\text{OH}^-$ ), которая составляет  $10^{-7}$  моль/литр. Сумма показателей степени водорода и гидроксильных групп в среде всегда равна 14. При образовании зубного налета кислотность под ним составляет обычно  $\text{pH}4$ . Это соответствует концентрации ионов водорода  $10^{-4}$  моль/литр, а концентрация гидроксильных ионов под зубной бляшкой уменьшается до  $10^{-10}$  моль/л, т.е. становится в тысячу раз меньше. Это приводит к увеличению скорости растворения апатита в  $10^6$ , так как в уравнение растворимости гидроксиапатита концентрация гидроксильных ионов входит во второй



степени. Повысить общее рН слюны настолько, чтобы компенсировать кислоту под толстым зубным налетом, не представляется возможным, так как рН биологических жидкостей организма лежат преимущественно в нейтральной области и поддерживаются буферными системами (бикарбонатной, фосфатной, белковой). Однако регулирующую функцию ОН-ионов в процессах реминерализации эмали в большой степени принимают на себя ионы фтора [76]. При обычном питании и содержании фтора в питьевой воде 0,3 мг/л концентрация фтора в слюне составляет  $10^{-6}$  моль/л, что в 10 раз выше, чем концентрация ОН-ионов при нейтральном рН среды ( $10^{-7}$  моль/л). Поэтому процессы реминерализации имеют место даже при некотором изменении рН в кислую сторону. Установлено, что при обычном содержании фтора в питьевой воде граничным значением рН слюны в зубном налете является не 7, а 5,5 (критическое рН реминерализации). При рН более 5,5 происходит процесс реминерализации, менее – деминерализации [45].

В эксперименте, повышение количества поступающего в организм фтора, например путем увеличения его концентрации в питьевой воде до 3 мг/л, приводит к увеличению концентрации в слюне до  $10^{-5}$  моль/л, что позволяет в значительной степени предотвратить деминерализацию зубов даже при рН 4,5. Отсюда следует, что реминерализационный апатит в большой мере обязан своим существованием фтору. При недостаточности ОН - ионов в присутствии ионов фтора образуется апатит с более высоким содержанием фтора [29, 30, 147, 148, 149, 150]. Само по себе повышенное содержание фтора в эмали зубов не обеспечивает их устойчивости к кариесу, поскольку обогащенный фтором апатит почти так же легко растворяется в кислой среде, как и обычный. Однако увеличение содержания фтора в эмали может являться следствием наличия высоких концентраций фтора в слюне, что, согласно приведенным расчетам А. Кнаппвоста, предотвращает деминерализацию эмали и способствует сохранению зубов. По мнению А. Кнаппвоста, эти процессы лежат в основе наблюдений, согласно которым, у

лиц с более высоким содержанием фтора в эмали частота встречаемости кариеса ниже.

При увеличении рН слюны или повышении содержания фтора в слюне кариозный процесс может приостановиться даже при наличии уже существующего некоторого дефекта эмали (например, кариес в стадии «мелового пятна»). В ряде случаев при вышеуказанных условиях наблюдается полная реминерализация участка [76].

Вывод А. Кнаппвоста о том, что кариесопрофилактическое действие фтора обусловлено единственно усилением реминерализующего действия слюны, в том числе под зубным налетом, а не какими-либо другими механизмами, разделяют сегодня и другие исследователи (Reich, 1999) [164].

В ходе экспериментов А. Кнаппвостом и соавт. было установлено, что при нанесении традиционных препаратов фтора (фтористый натрий, фтористое олово, аминфторид, монофторфосфат) на поверхности зуба происходит реакция ионов F с гидроксиапатитом с образованием кристаллов труднорастворимого фтористого кальция.

Диаметр кристаллов образующегося при этих условиях фтористого кальция относительно велик и составляет около 1  $\mu$ , то есть 1000 нм. Величина кристалла и его растворимость находятся в обратно-пропорциональной зависимости, то есть чем крупнее кристалл, тем хуже он растворяется. В данном случае плохая растворимость  $\text{CaF}_2$  приводит к тому, что количество образующихся свободных ионов фтора очень невелико. А именно, растворимость фтористого кальция при температуре ротовой полости составляет всего около 25 мг/ л. Создаваемая при этом концентрация ионов фтора не превышает  $10^{-12}$  мг/л. Фтор в такой концентрации может обеспечить в кислой среде лишь слабое усиление реминерализации, а при малейшем механическом воздействии кристаллы с поверхности зуба удаляются [76].

Указанные исследования явились обоснованием необходимости в изыскании принципиально новых подходов для профилактики кариеса.

Профессором А.Кнаппвостом был предложен метод глубокого фторирования, подразумевающий использование препаратов: «Эмаль-герметизирующий ликвид» (или Тифенфлюорид) и «Дентин - герметизирующий ликвид» («Humanchemie») [29, 30, 31, 147, 148, 149, 150].

«Эмаль-герметизирующий ликвид» используется для профилактики как кариозных процессов, так и деминерализации, имеющих место на поверхности зуба [6, 30, 31]. Глубокое фторирование происходит в результате последовательной обработки зуба двумя растворами: первый раствор - представляет собой слабокислый магниево-фтористый силикат, содержащий ионы меди, второй раствор-гидроксид кальция высокодисперсную. Растворы проникают глубоко в воронки эмали, поэтому реакция между ними происходит не только на поверхности эмали, но и внутри воронок (или дентинных канальцев), при этом возникает фторо-силикатный комплекс, который спонтанно распадается с образованием кристаллов фтористого кальция  $\text{CaF}_2$ , фтористого магния  $\text{MgF}_2$ , гидроксофтористой меди  $\text{Cu}(\text{OH})\text{F}$ , а также кремниевой кислоты. Образующаяся кремниевая кислота является исключительно неустойчивым соединением и сразу конденсируется, превращаясь в гель.

В конечном счёте, возникает щелочная гелеобразная субстанция с включениями микрокристаллов фторидов кальция, магния, меди.

Величина кристаллов была определена методом рентгеноинтерференции и оказалась равной порядка 5 нанометров, то есть гораздо меньше, чем кристаллы  $\text{CaF}_2$ , возникающие при реакции гидроксиапатита с простыми фторидами. Это является одним из ключевых моментов, определяющих высокие реминерализующие свойства «Эмаль-герметизирующего ликвида» [29, 30, 147, 148, 149, 150]. Как было отмечено ранее, чем меньше величина кристалла, тем выше у него растворимость. Растворимость нанокристаллов, образующихся при глубоком фторировании, особенно фтористого магния, приблизительно в 10 раз больше, чем обычного фтористого кальция, что приводит к возникновению в порах эмали и на поверхности зуба в 10 раз

более высоких концентраций ионов фтора. Не 10 мг/л, как при обработке поверхности эмали фторидами, а около 100 мг/л. Следствием этого, в свою очередь, является в 100 раз большее ускорение реминерализации, так как фтор заменяет ионы ОН, входящие в уравнение растворимости во второй степени.

Нанофториды длительное время (от 0,5 до 2 лет) сохраняются в воронках, постепенно выделяя фтор. В эксперименте *in vitro* содержание фтора в эмали после обработки Эмаль-герметизирующим ликвидом повышалось в 2,5-3 раза, особенно в верхнем слое [30, 76].

Многочисленными исследованиями установлено, что ионы меди оказывают поливалентное бактерицидное действие, приводя непосредственно к разрушению бактерий, в том числе анаэробов, спор бактерий [147, 148, 149, 150].

На сегодняшний день существует большой спектр средств экзогенной профилактики кариеса зубов, однако поиск и разработка новых более эффективных форм остаётся актуальной. Важной задачей при разработке реминерализующих препаратов у детей является создание средств сочетающих высокую эффективность реминерализации эмали и безопасность применения, создание средств близких по своему составу и свойствам к составу и свойствам ротовой жидкости (смешанной слюны). Сочетанное использование реминерализующих кальцийсодержащих средств и метода глубокого фторирования эмали способно синергитически повышать кариеспрофилактическую эффективность этих препаратов.

Разработка новых методов прогнозирования кариеса позволит оптимизировать применение комплекса профилактических препаратов и снизит заболеваемость кариесом зубов у детей.

## Глава 2. Материалы и методы исследования.

### 2.1. Общий дизайн и структура исследования

Научно исследовательская работа выполнена на базе многопрофильной стоматологической поликлиники Уральской Государственной Медицинской Академии и Академического медицинского центра «Семья и здоровое поколение» в 2007-2009г.

Проведённая нами научно-исследовательская работа состояла из 5 этапов.

**Первый этап исследования:** проведение эпидемиологического обследования детей 6-12 лет, проживающих в Юго-Западном районе г.Екатеринбурга. Изучение распространённости и интенсивности кариеса зубов, расчёт показателей активности течения кариеса в выделенных возрастных группах, оценка гигиены полости рта.

**Второй этап исследования:** на основании показателей активности кариеса детей 6-12 лет, полученных в ходе эпидемиологического обследования, из числа обратившихся за стоматологической помощью пациентов в детское отделение МСП УГМА выделение групп детей с различной активностью кариеса зубов. Определение уровня цитокинов слюны у детей с различной степенью активности кариеса методом ИФА:  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, IL-4, TNF-  $\alpha$ .

**Третий этап исследования:** на основании полученной статистически достоверной зависимости содержания цитокинов в слюне у детей с различной активностью кариеса выделение диспансерных групп детей. Проведение в диспансерных группах электрометрического исследования эмали постоянных зубов после прорезывания и спустя 3, 6 месяцев; определение прироста интенсивности кариеса за 6 мес. наблюдения.

**Четвёртый этап исследования:** определение в выделенных группах детей прироста интенсивности кариеса зубов через 6 и 12 мес. после назначения разработанного индивидуального комплекса профилактических мероприятий.

**Пятый этап исследования:** оценка полученных результатов, формулирование выводов исследования и практических рекомендаций.

Общий дизайн и структура исследования представлены также на схеме (рис.1).



Рис. 1. Общий дизайн и структура исследования

## 2.2. Клинические методы исследования

Обследование детей проводили с помощью набора стандартных инструментов, при искусственном освещении в стоматологическом кабинете по общепринятой в стоматологии методике.

В группах детей проводилось изучение стоматологического статуса по показателям: интенсивность кариеса (за основу взят рекомендованный Комитетом экспертов ВОЗ (1962) показатель (индекс) кп, КПУ+кп, КПУ), уровень гигиены полости рта, электрометрическое исследование эмали.

Для определения интенсивности кариеса, которая характеризует степень поражаемости зубов кариесом у каждого ребенка, в постоянном прикусе подсчитывали индекс КПУ, в сменном КПУ +кп, во временном кп.

К - кариозные постоянные зубы, П - пломбированные постоянные, У - удаленные постоянные зубы, к - кариозные временные, п - пломбированные временные зубы.

Индекс кп зубов - сумма кариозных и пломбированных временных зубов.

Индекс КПУ зубов - сумма кариозных, пломбированных и удаленных постоянных зубов у одного обследованного.

Индекс КПУ+кп зубов - сумма кариозных, пломбированных и удаленных постоянных зубов, а также сумма кариозных и пломбированных временных зубов.

У обследованных детей в процессе динамического наблюдения и назначения профилактических мероприятий определяли прирост интенсивности кариеса - увеличение индекса интенсивности за год у одной и той же возрастной группы.

Состояние гигиены полости рта определяли с помощью Упрощенного индекса гигиены полости рта (ИГР-У) [84]. Дети с неудовлетворительной гигиеной полости рта в диспансерные группы не включались.



Упрощённый индекс гигиены полости рта - (ИГР-У), (ОHI-S), J.C. Green, J.R. Vermillion (1964).

Оценка индекса проводилась у всех обследованных детей. Индекс позволяет отдельно оценить количество зубного налета и зубного камня.

Для определения индекса обследовали 6 зубов:

16, 11, 26, 31 - вестибулярные поверхности

36, 46 - язычные поверхности

Оценка зубного налета проводилась визуально или с помощью окрашивающих растворов (Шиллера-Писарева, фуксина, эритрозина).

Критерии оценки зубного налёта:

0 - зубной налет не выявлен;

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

2 - мягкий зубной налет, покрывающий более 1/3, но менее 2/3 поверхности зуба;

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

Определение над- и поддесневого зубного камня проводят с помощью стоматологического зонда.

Критерии оценки зубного камня:

0 - зубной камень не выявлен;

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

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

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

Расчет индекса складывается из значений, полученных для каждого

компонента индекса с делением на количество обследованных поверхностей, суммированием обоих значений.

Формула для расчета:

ИГР-У = сумма значений налёта + сумма значений зубного камня/количество поверхностей

Интерпретация индекса

Значение ИГР-У	Оценка ИГР-У	Оценка гигиены полости рта
0-0,6	низкий	хорошая
0,7-1,6	средний	удовлетворительная
1,7-2,5	высокий	неудовлетворительная
$\geq 2.6$	очень высокий	плохая

В выделенных группах диспансерного наблюдения детей проводили в динамике оценку степени минерализации твёрдых тканей с помощью метода электрометрии [21]. Электрометрическое исследование проводилось у 63 детей 6-12 лет сразу после прорезывания постоянных зубов, через 3 и через 6 месяцев. Электрометрическое исследование проводилось в фиссурах моляров и премоляров.

Электрометрический метод исследования основан на измерении величины микротока, проходящего через твердые ткани зуба, позволяет судить о

степени минерализации эмали [21]. Измерения проводили аппаратом «ДентЭст» (Геософт). За условный ноль принята интактная полностью минерализованная эмаль. Наличие условного нуля в электрометрических исследованиях дало возможность в последующем сопоставлять все полученные данные с интактной полностью минерализованной эмалью и определять в клинических условиях сроки и уровень минерализации зубов. В качестве пассивного электрода используется стерильное зубоорточное зеркало, установленное в держатель, соединенный посредством проводника с измерительным прибором. В качестве активного электрода - микрошприц (инсулиновый, с тонкой иглой), в который набирается раствор электролита  $\text{CaCl}_2$  -10% (рис.2). При проведении электрометрических исследований зуб тщательно очищается от зубного налёта, изолируется от слюны, поверхность зуба высушивается. Пассивным электродом касаются слизистой оболочки полости рта, активным - высушенной поверхности зуба. Величину проходящего микротока (электрометрический параметр) фиксировали по шкале прибора в условных единицах измерения (усл.ед.).



Рис.2. Аппарат «ДентЭст» (Геософт)

### 2.3. Лабораторные методы исследования

У 63 обследованных детей, с различной интенсивность кариеса зубов, определяли уровень цитокинов в слюне методом иммуноферментного анализа (ИФА) на оборудовании « Stat Fax 303» с применением тест-систем «Вектор Бест» (г. Новосибирск):  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, IL-4, TNF- $\alpha$ . Исследование проведено в Академическом медицинском центре « Семья и здоровое поколение» ГОУ ВПО УГМА Росздрава (директор профессор, д.м.н. Козлова С.Н.). Слюну у детей на анализ брали после завершения санации полости рта, количеством не более 1 мл, натошак.

Метод определения основан на твердофазном «сэндвич» – варианте иммуноферментного анализа. Специфическими реагентами набора являются моноклональные антитела к цитокинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгат моноклональных антител к цитокинам с пероксидазой хрена и калибровочные образцы.

На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющийся в образцах цитокин связывается с иммобилизованными антителами. Несвязавшийся материал удаляется отмывкой. Связавшийся цитокин взаимодействует при инкубации с конъюгатом антител. Несвязавшийся конъюгат удаляется отмывкой. После второй отмывки количество связавшегося конъюгата определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливают добавлением стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна количеству содержащегося в образце цитокина.

Результаты ИФА регистрируют с помощью спектрофотометра. Для анализа требуется 100 мкл образца.

### 2.3. Индивидуальная профилактика кариеса у детей в сформированных группах

Для профилактики кариеса у 63 детей в двух сформированных группах диспансерного наблюдения использовался с разной кратностью разработанный нами профилактический комплекс, состоящий из 2-х компонентов:

1. Разработанный нами «Гель для реминерализации эмали зубов» (заявка зарегистрирована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам, регистрационный №2009139097 от 22.10.2009г.; авторы: Иощенко Е.С., Бимбас Е.С., Каминская Л.А.),

2. «Эмаль-герметизирующий ликвид» («Humanchemie»).

Для детей с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне назначался реминерализующий гель в домашних условиях и покрытие «эмаль-герметизирующий ликвидом» у стоматолога каждые 6 месяцев; детям с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне проводилось назначение аналогичных препаратов, но с кратностью применения каждые 3 мес.

Методика применения геля:

1. Традиционная чистка зубов
2. Нанесение геля в стандартную капу и аппликация в течение 15 мин.
3. Курс 15 процедур.

Методика глубокого фторирования «Эмаль-герметизирующий ликвидом»:

1. Тщательное удаление зубного налёта с поверхности зубов
2. Зуб изолируется от слюны, высушивается
3. Наносится «микробрашем» жидкость №1, тщательно и обильно увлажняя обрабатываемую поверхность
4. Через 0,5-1 мин поверхность зуба высушивается ватным тампоном или струёй воздуха
5. Наносится на поверхность зуба жидкость № 2

6. После экспозиции второй жидкости через 0,5-1 минуты пациент может прополоскать рот

## 2.5. Статистические методы.

Статистическая обработка исследований проводилась на персональном компьютере с использованием компьютерной программы stadia 5.0.

Проводился анализ непараметрических тестов: критериев различий в сдвиге (положении) выборок по статистикам Ван дер Вардена и Вилкоксона; однофакторный непараметрический дисперсионный анализ выборок, непараметрическая корреляция Спирмена.

Определялся уровень значимости ( $p$ ) нулевой гипотезы об отсутствии различий в сдвиге двух выборок по отношению друг к другу. Различия принимались за достоверные при  $p < 0,05$ .

### Глава 3. Исследование активности кариеса зубов у детей 6-12 лет

Для выполнения поставленных задач, нами в 2007-2008 гг., было проведено эпидемиологическое обследование детей 6-12 лет, проживающих в Юго-Западном районе г.Екатеринбурга. Распределение детей по полу и возрасту было равномерным. Всего было обследовано 159 детей, из них: в возрасте 6-7 лет-55 человек, 8-9лет -51 человек, 10-12лет -53 человек (рис.3).

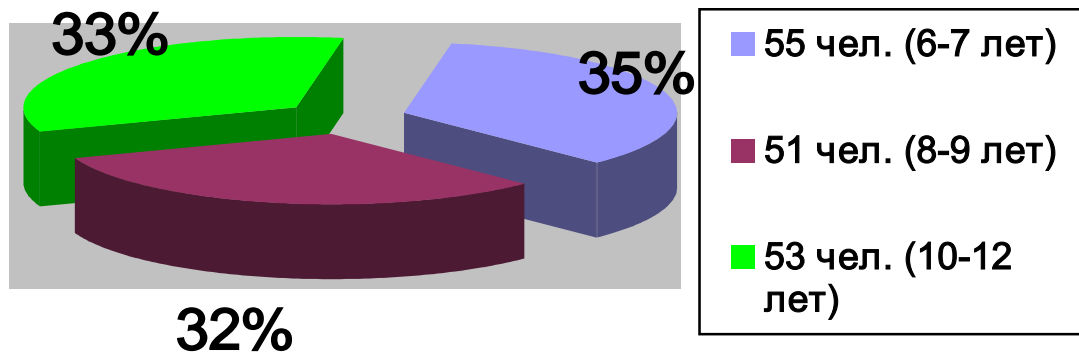


Рис. 3. Распределение обследованных детей по возрасту.

Эпидемиологическое обследование включало определение распространённости кариеса, оценка интенсивности кариеса зубов в группах и определение активности кариозного процесса, исследование гигиенического состояния полости рта у детей.

Распространённость кариеса определялась процентом лиц, имеющих кариозные, пломбированные и удалённые зубы (постоянные).

В результате статистической обработки данных обследования определена распространённость кариеса у детей: в возрастной группе 6-7 лет- 79%, 8-9 лет 75%, 10-12 лет- 80% (Таблица 1).

Распространённость кариеса зубов у детей Юго-Западного района  
г. Екатеринбурга

Возраст детей	Распространённость кариеса, %
6-7 лет	79%
8-9 лет	75%
10-12 лет	80%

Как видно из таблицы, распространённость кариеса остаётся высокой во всех возрастных группах.

При исследовании интенсивности кариеса в выделенных возрастных группах получены следующие результаты: в возрасте 6-7 лет индекс интенсивности кариеса составил  $5,11 \pm 0,70$  отн.ед., в возрасте 8-9 лет индекс интенсивности кариеса составил  $4,3 \pm 0,41$  отн.ед., в возрасте 10-12 лет индекс интенсивности кариеса составил  $3,7 \pm 0,63$  отн.ед.

Полученные показатели интенсивности кариеса зубов, при исследовании в выделенных возрастных группах, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Интенсивность кариеса зубов у детей 6-12 лет

	Возраст детей, лет.		
	6-7 лет	8-9 лет	10-12 лет
Индекс интенсивности кариеса зубов (кп+КПУ, КПУ), $M \pm m$ (отн.ед.)	$5,11 \pm 0,70$	$4,3 \pm 0,41$	$3,7 \pm 0,63$
P	$P < 0,05$	$P < 0,05$	$P < 0,05$



Как видно из таблицы, наибольшая интенсивность кариеса зубов в обследованных возрастных группах наблюдалась у детей 6-7 лет, и в среднем составляла 5,11 отн.ед., а наименьшая в группе детей 10-12 лет с показателем 3,7 отн.ед.. Наибольшую интенсивность кариеса у детей 6-7 лет можно объяснить недостаточной мотивацией этой возрастной группы к индивидуальной гигиене полости рта и недостаточным пониманием взрослых необходимости лечения временных зубов, в структуре индекса интенсивности данной возрастной группы преобладает компонент «к». Относительно низкая интенсивность кариеса у детей 10-12 лет можно объяснить активной физиологической сменой временных зубов.

На основании статистической обработки показателей интенсивности кариеса у детей выделенных возрастных групп, мы получили данные степени активности кариеса зубов. Степень активности кариеса определяли по методике, предложенной профессором Т.Ф. Виноградовой (1978) [46]. За основу методики взято определение среднего значения индекса интенсивности в конкретной возрастной группе и отклонения от среднего значения по трём сигмальным отклонениям, т.е.  $M \pm 3\sigma$ .

Первая степень активности кариеса зубов (компенсированная форма) у детей 6-7 лет составила 0-5,11 отн.ед., вторая степень активности (субкомпенсированная форма) – 5,11-8,0 отн.ед., третья степень (декомпенсированная форма) -  $>8,0$  отн.ед.. В возрасте 8-9 лет, первая степень активности составила 0-4,3 отн.ед, вторая степень- 4,3-7,8 отн.ед. и третья степень -  $>7,8$  отн.ед.. У детей 10-12 лет первая степень активности кариеса – 0-3,7 отн.ед., вторая степень активности – 3,7-7,2 отн.ед. и третья степень  $>7,2$

Полученные данные степени активности кариеса у обследованных детей представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели степени активности кариеса у обследованных детей разных возрастных групп

Степень активности кариеса	Интенсивность кариеса, отн.ед.		
	Дети 6-7лет	Дети 8-9 лет	Дети 10-12 лет
1 степень (компенсированная форма) M-3σ	0-5,11	0-4,3	0-3,7
2 степень (субкомпенсированная форма) M+3σ	5,11-8,0	4,3-7,8	3,7-7,2
3 степень (декомпенсированная форма) >M+3σ	>8,0	>7,8	>7,2

Полученные данные активности характеризуют различную степень компенсации хронического патологического процесса – кариеса зубов и являются основанием к дифференцированному выбору лечебно-профилактических мероприятий у детей.

В структуре показателя активности кариеса в группе обследованных детей 6-7 лет составляет 1 степень активности 38%, 2 степень 40% и 3 степень 22% (рис. 4).

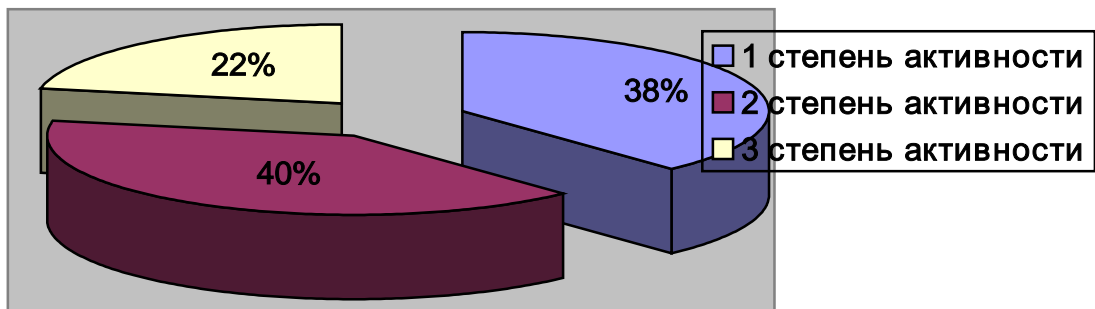


Рис. 4. Структура активности кариеса у обследованных детей 6-7 лет.

В структуре показателя активности кариеса в группе обследованных детей 8-9 лет составляет 1 степень активности 35%, 2 степень 40% и 3 степень 25% (рис.5).

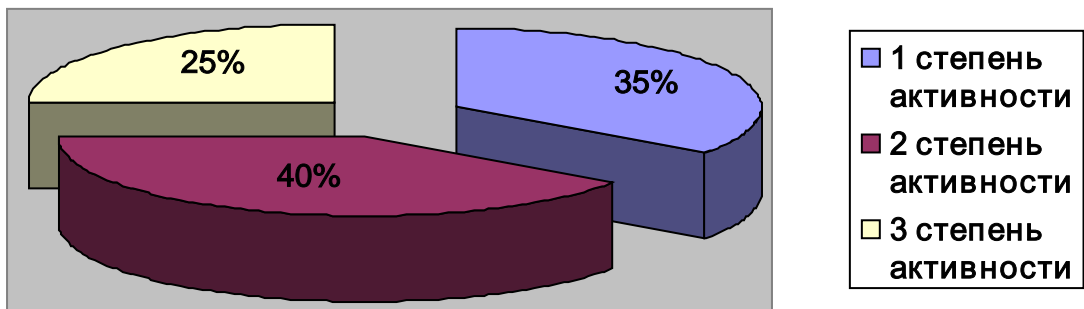


Рис. 5. Структура активности кариеса у обследованных детей 8-9 лет.

В структуре показателя активности кариеса в группе обследованных детей 10-12 лет составляет 1 степень активности 40%, 2 степень 48% и 3 степень 12% (рис.6).

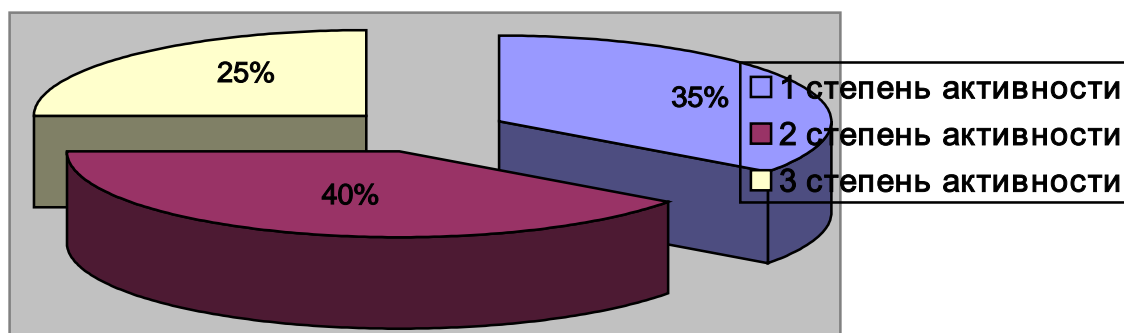


Рис. 6. Структура активности кариеса у обследованных детей 10-12 лет.

Настораживает высокий процент декомпенсированной формы кариеса во всех обследованных возрастных группах.

В группах детей с различной активностью кариеса зубов нами проведено исследование гигиенического статуса полости рта. Оценка гигиенического состояния полости рта проводилась путём определения Упрощённого индекса гигиены полости рта - (ИГР-У), (ОHI-S), J.C. Green, J.R. Vermillion (1964). Полученные результаты представлены на диаграмме (рис. 7).

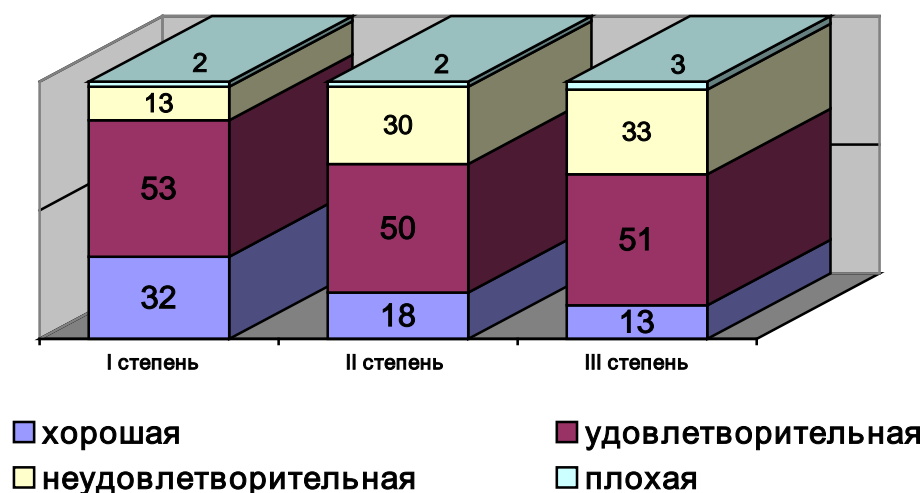


Рис.7. Оценка структуры состояния гигиены полости рта у детей 6-12 лет с разной степенью активности кариеса зубов по данным индекса ИГР-У.

Как видно на диаграмме, в структуре детей с 1 степенью активности кариеса зубов хорошая гигиена полости рта составляет 32 %, удовлетворительная 53%, неудовлетворительная 13% и плохая 2% ( $p < 0,05$ ). В группах детей со 2-й и 3-й степенью активности кариеса зубов в структуре гигиенического состояния полости рта наблюдаются изменения, так во 2 группе активности кариеса происходит снижение уровня хорошей гигиены полости рта до 18 %, а неудовлетворительной до 30%, удовлетворительная гигиена составляет 50%, в 3 группе активности индекс гигиены полости рта показывает хорошую гигиену полости рта лишь у 13 %, удовлетворительную у 51%, а плохая вырастает до 33 % ( $p < 0,05$ ). Основное изменение структуры гигиены полости рта в группах с различной активностью кариеса происходит в показателях хорошей и неудовлетворительной гигиены полости рта, плохая и удовлетворительная гигиена полости рта в различных группах активности кариеса колеблется без статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Очевиден факт зависимости поражённости кариесом зубов от гигиенического состояния полости рта, однако интересным представляется и то, что в группах с субкомпенсированным и декомпенсированным течением кариеса (2-3 степень активности) находятся дети и с хорошей гигиеной полости рта (от 13 % до 18 %) и наоборот в группе с компенсированным течением кариеса присутствуют дети с неудовлетворительной (13 %) и даже плохой (2%) гигиеной полости рта. Проведённое исследование гигиенического статуса полости рта у детей с различной активностью кариеса побуждает к дальнейшему изучению патогенетических механизмов развития кариеса зубов. Полученные результаты показывают многофакторность такого заболевания как кариес зубов. Наличие только этиологического фактора не может быть определяющим в развитии любого заболевания. Значимая роль в развитии кариеса отводится мукозальной иммунной системе организма, поддерживающей гомеостаз среды полости рта. Определение состояния мукозального иммунитета будет способствовать

повышению эффективности профилактики и лечения кариеса зубов путём индивидуализации патогенетической терапии и возможности прогноза развития кариеса.

Полученные данные проведённого нами эпидемиологического обследования показывают высокий уровень заболеваемости кариесом у школьников 6-12 лет (от 75%-80%), особую тревогу вызывает высокий средний показатель интенсивности кариеса во всех возрастных группах от 3,7 до 5,11, что можно связать с преобладанием удовлетворительного состояния гигиены полости рта у школьников, недостаточным санитарным образованием родителей и низкой мотивацией детей. Полученные данные эпидемиологического исследования побуждают к поиску и разработке современных методов профилактики кариеса зубов. Недостаточный уровень гигиены полости рта требует активного гигиенического обучения и воспитания населения. Определена нуждаемость детского контингента 6-12 лет в разработке и внедрении программ профилактики.

#### Глава 4. Особенности цитокинового профиля слюны у детей с различной активностью кариеса

На основании полученных данных активности кариозного процесса, из числа пациентов обратившихся за стоматологической помощью в МСП УГМА нами было выбрано 63 ребёнка: с компенсированной формой кариеса (20 чел), с субкомпенсированной формой кариеса (20чел.) и с декомпенсированной формой кариеса (23 чел.).

У всех детей провели определение уровня цитокинов слюны:  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF-  $\alpha$ , IL-4. Лабораторное исследование проводили в Академическом медицинском центре «Семья и здоровое поколение» с использованием метода твёрдофазного иммуноферментного анализа на оборудовании «Stat Fax 303» с применением тест-систем «Вектор Бест» (г. Новосибирск). Слюну у детей на анализ брали после завершения санации полости рта, количеством не более 1 мл, натощак.

У детей с компенсированной формой кариеса содержание цитокинов в слюне составило:  $\alpha$ -IFN -  $99,6 \pm 20,98$  пг/мл,  $\gamma$ -IFN -  $7,057 \pm 3,86$  пг/мл, IL-4 -  $1,92 \pm 1,06$  пг/мл, TNF-  $\alpha$   $9,871 \pm 3,55$  пг/мл.

У детей с субкомпенсированной формой кариеса содержание цитокинов в слюне составило:  $\alpha$ -IFN -  $41,75 \pm 18,63$  пг/мл,  $\gamma$ -IFN -  $4,1 \pm 3,77$  пг/мл, IL-4 -  $1,04 \pm 0,28$  пг/мл, TNF-  $\alpha$   $3,85 \pm 2,43$  пг/мл.

У детей с декомпенсированной формой кариеса содержание цитокинов в слюне составило:  $\alpha$ -IFN -  $32,24 \pm 9,58$  пг/мл,  $\gamma$ -IFN -  $1,386 \pm 0,95$  пг/мл, IL-4 -  $0,58 \pm 0,14$  пг/мл, TNF-  $\alpha$   $2,057 \pm 1,71$  пг/мл.

Полученные результаты содержания цитокинов слюны у детей с различной активностью кариеса представлены в таблице 4.

Уровень цитокинов в слюне у детей в группах с различной активностью кариозного процесса (M±m).

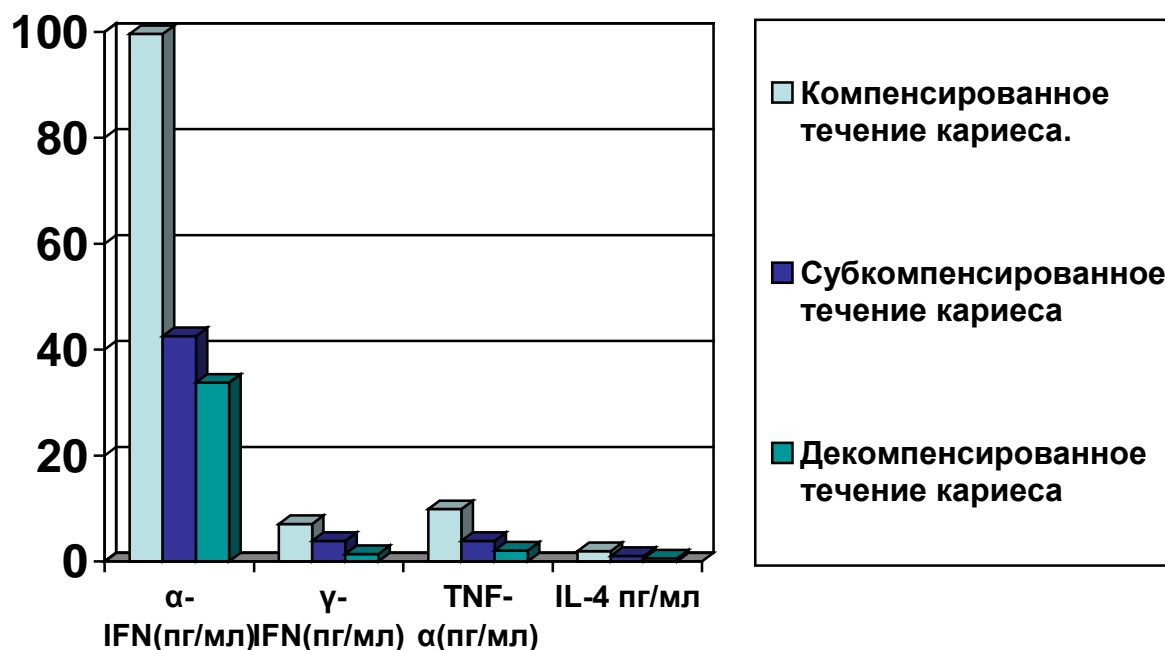
Цитокины пг/мл	Течение кариозного процесса	(M±m)	P
α-IFN	1-компенсированное течение	99,6 ±20,98	<b>P1-2 &lt;0,05</b>
	2-субкомпенсированное течение	41,75±18,63	P2-3 > 0,05
	3-декомпенсированное течение	32,24±9,581	<b>P1-3 &lt;0,05</b>
γ-IFN	1-компенсированное течение	7,057±2,865	P1-2 > 0,05
	2-субкомпенсированное течение	4,1±3,77	P2-3 > 0,05
	3-декомпенсированное течение	1,386±0,95	<b>P1-3 &lt; 0,05</b>
TNF- α	1-компенсированное течение	9,871±3,55	P1-2 > 0,05
	2-субкомпенсированное течение	3,85±2,43	P2-3 > 0,05
	3-декомпенсированное течение	2,057±1,71	P1-3 > 0,05
IL-4	1-компенсированное течение	1,925±1,062	P1-2 > 0,05
	2-субкомпенсированное течение	1,043±0,28	P2-3 > 0,05
	3-декомпенсированное течение	0,58±0,14	P1-3 > 0,05

Из таблицы 4 видна статистическая значимость показателей содержания α-IFN и γ-IFN в слюне у детей с различной активностью кариеса (P<0,05). Так, компенсированной форме кариеса (1 степени активности) соответствует содержание α-IFN в слюне 99,6 ±20,98 пг/мл и содержание γ-IFN в слюне 7,057±3,86 пг/мл, субкомпенсированной форме кариеса (2 степень активности) соответствует содержание α-IFN в слюне 41,75±18,63 пг/мл, а декомпенсированной форме кариеса (3 степени активности) соответствует содержание α-IFN в слюне 32,24±9,58 пг/мл и содержание



$\gamma$ -IFN в слюне  $1,386 \pm 0,95$  пг/мл.

Результаты исследования цитокинов в слюне у детей с различной активностью кариеса также представлены на диаграмме (рис.8).



**Рис.8. Уровень цитокинов слюны при различной интенсивности кариеса**

Из таблицы 4 и диаграммы (рис.8.) видно, что наиболее высокий уровень исследованных цитокинов в слюне был в группе детей с компенсированной формой кариеса. Содержание  $\alpha$ -IFN слюны в группе детей с компенсированной формой кариеса в 3 раза больше, чем в группе детей с декомпенсированной формой кариеса, и в 2 раза больше чем в группе детей с субкомпенсированной формой кариеса ( $P < 0,05$ ). Содержание  $\alpha$ -IFN слюны в границах 78,62 до 120,58 пг/мл принято нами за условную норму. Исследование других цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-4), в группах детей с различными формами течения кариеса, показало, что их уровень существенно не отличается ( $P > 0,05$ ). Результаты статистической обработки критериев различий в сдвиге (положении) выборок представлены в таблице 5.

Критерии различия в сдвиге (положении) групп наблюдения с различной активностью кариеса

$\alpha$ - IFN	Критерии сдвига (положения)		Z	Значимость p
	Вилкоксон	Группы 1-2	-2,108	1,75E-2
		Группы 1-3	-1,701	4,44E-2
		Группы 2-3	0,189	0,425
	Ван дер Варден	Группы 1-2	2,046	2,04E-2
		Группы 1-3	1,698	4,47E-2
Группы 2-3		-0,309	0,3783	
$\gamma$ - IFN	Критерии сдвига (положения)		Z	Значимость p
	Вилкоксон	Группы 1-2	0,6566	0,2557
		Группы 1-3	1,415	4,85E-2
		Группы 2-3	0,3964	0,3459
	Ван дер Варден	Группы 1-2	-0,3815	0,3514
		Группы 1-3	-1,081	0,1397
Группы 2-3		-0,2845	0,388	
TNF - $\alpha$	Критерии сдвига (положения)		Z	Значимость p
	Вилкоксон	Группы 1-2	1,192	0,1165
		Группы 1-3	1,895	5,9E-2
		Группы 2-3	0,8543	0,1964
	Ван дер Варден	Группы 1-2	-0,823	0,2051
		Группы 1-3	-1,669	5,75E-2
Группы 2-3		-0,83	0,2032	
IL-4	Критерии сдвига (положения)		Z	Значимость p
	Вилкоксон	Группы 1-2	0,8563	0,1959
		Группы 1-3	1,351	8,84E-2
		Группы 2-3	-0,3788	0,3524
	Ван дер Варден	Группы 1-2	-0,9782	0,1639
		Группы 1-3	-1,326	9,24E-2
Группы 2-3		0,4916	0,3114	

Как видно из таблицы 5, при анализе критериев различий выборок по статистикам Ван дер Вардена и Вилкоксона определены достоверные различия содержания  $\alpha$ -IFN и  $\gamma$ -IFN слюны среди групп с компенсированной и декомпенсированной формами кариеса, а также среди групп с компенсированной и субкомпенсированной формами для  $\alpha$ -IFN, ( $p < 0,05$ ); при анализе критериев различий в сдвиге (положении) всех выборок для TNF-  $\alpha$ , IL-4 определены недостоверные различия ( $p > 0,05$ ).

При использовании 1-факторного непараметрического дисперсионного анализа выборок для  $\alpha$ -IFN определено наличие влияния фактора на отклик и наличие упорядоченного факторного эффекта, критерий Джонкхиера составил  $2,27E-2$  ( $p < 0,05$ ), т.е. форма течения кариеса зависит от содержания  $\alpha$ -IFN в слюне; для  $\gamma$ -IFN, IL-4 нет влияния фактора на отклик,  $p > 0,05$ .

Таким образом, установлены статистически значимые различия уровня  $\alpha$ -IFN в слюне у детей при компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формами течения кариеса зубов ( $P < 0,05$ ). Полученные данные дополняют критерии стоматологического здоровья.

С учётом отличия выборок от нормального распределения нами проведена непараметрической корреляция Спирмена между показателями цитокинов и их корреляция с активностью кариеса. Определена прямая корреляционная связь между  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF-  $\alpha$  и IL-4 и обратные корреляционные связи между  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF-  $\alpha$ , IL-4 и степенью активности кариеса. Коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ) между  $\alpha$ -IFN и  $\gamma$ -IFN составил  $r_s + 0,600$  с достоверностью  $p < 0,005$ , между  $\alpha$ -IFN и TNF-  $\alpha$   $r_s + 0,564$  с достоверностью  $p < 0,005$ , между  $\alpha$ -IFN и IL-4  $r_s + 0,477$  с достоверностью  $p < 0,005$ , между  $\gamma$ -IFN и TNF-  $\alpha$   $r_s + 0,593$  с достоверностью  $p < 0,005$ , между  $\gamma$ -IFN и IL-4  $r_s + 0,428$  с достоверностью  $p < 0,005$ , между TNF- $\alpha$  и IL-4  $r_s + 0,439$  с достоверностью  $p < 0,01$ . Корреляционные связи цитокинов слюны представлены в таблице №6.

## Непараметрическая корреляция Спирмена показателей цитокинов слюны

	$\alpha$ -IFN	$\gamma$ -IFN	TNF- $\alpha$	IL-4	Активность кариеса
$\alpha$ -IFN		$r_s+0,600$ $p<0,005$	$r_s+0,564$ $p<0,005$	$r_s+0,477$ $p<0,005$	$r_s-0,564$ $p<0,005$
$\gamma$ -IFN			$r_s+0,593$ $p<0,005$	$r_s+0,428$ $p<0,005$	$r_s-0,226$ $p<0,05$
TNF-a				$r_s+0,439$ $p<0,01$	$r_s-0,345$ $p<0,005$
IL-4					$r_s-0,280$ $p<0,025$
$\alpha$ -IFN / $\gamma$ -IFN					$r_s-0,17$ $p>0,05$
$\alpha$ -IFN / IL-4					$r_s-0,28$ $p<0,025$
$\gamma$ -IFN / IL-4					$r_s-0,23$ $p<0,05$

Как видно из таблицы, достоверная прямо пропорциональная корреляционная связь показателей установлена между  $\alpha$ -IFN и  $\gamma$ -IFN ( $r_s+0,600$ ),  $\alpha$ -IFN и TNF -  $\alpha$  ( $r_s+0,564$ ),  $\alpha$ -IFN и IL-4 ( $r_s+0,477$ ); чем больше содержание  $\alpha$ -IFN в слюне, тем больше содержание других цитокинов слюны:  $\gamma$ -IFN, TNF-  $\alpha$  и IL-4. Тем самым изменение содержания макрофагального  $\alpha$ -IFN характеризующего врожденный иммунный ответ отражает изменение цитокинов слюны характеризующих и адаптивный иммунитет: клеточный иммунный ответ 1 типа ( $\gamma$ -IFN) и клеточный иммунный ответ 2 типа (IL-4). Известно, что  $\alpha$ -IFN способен осуществлять связь естественной резистентности с адаптивным иммунным ответом [26].

При индукции продукции  $\alpha$ -IFN невирусными агентами (слабые индукторы), к которым можно отнести и кариесогенную микрофлору, происходит увеличение продукции  $\gamma$ -IFN CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, происходит индукция ответа Th1 типа. Корреляционная обратно пропорциональная связь между содержанием  $\alpha$ -IFN и активностью кариеса показывает, что чем больше уровень  $\alpha$ -IFN, тем меньше активность кариеса, таким образом подтверждается роль врождённого иммунного ответа (макрофагального звена) в развитии кариеса. Менее тесная, но также достоверная обратно пропорциональная корреляционная связь определена между уровнями  $\gamma$ -IFN, IL-4, TNF- $\alpha$  и степенью активности кариеса зубов, что показывает зависимость кариозного процесса от состояния клеточного звена иммунитета Th1 и Th2 типов, а уровень TNF- $\alpha$  может характеризовать индукцию цитотоксического эффекта лимфоцитов в отношении кариесогенных микроорганизмов. Обратно пропорциональная корреляционная связь между соотношениями  $\alpha$ -IFN / IL-4 ( $r_s$ -0,28) и  $\gamma$ -IFN / IL-4 ( $r_s$  -0,23) и кариесом зубов, показывает зависимость активности кариеса от преобладания макрофагального звена врождённого иммунитета и клеточного иммунного ответа 1 типа над клеточным иммунным ответом 2 типа. Уровень продукции  $\gamma$ -IFN при иммунном ответе в значительной степени определяется доминированием определенной субпопуляции Th1 или Th2 [26]. Среди функций  $\gamma$ -IFN одной из важнейших является активация эффекторных функций макрофагов: их микробиоцидности и цитотоксичности, продукции цитокинов, супероксидных нитрооксидных радикалов, простагландинов. Тем самым  $\gamma$ -IFN повышает эффективность презентации антигенов и способствует их распознаванию Т-лимфоцитов [26]. Соотношение  $\alpha$ -IFN /  $\gamma$ -IFN не показало корреляции с кариесом зубов - коэффициент корреляции Спирмена  $r_s$ -0,17.

Корреляционные связи показателей цитокинов слюны с активностью кариеса также представлена на рис. 9.

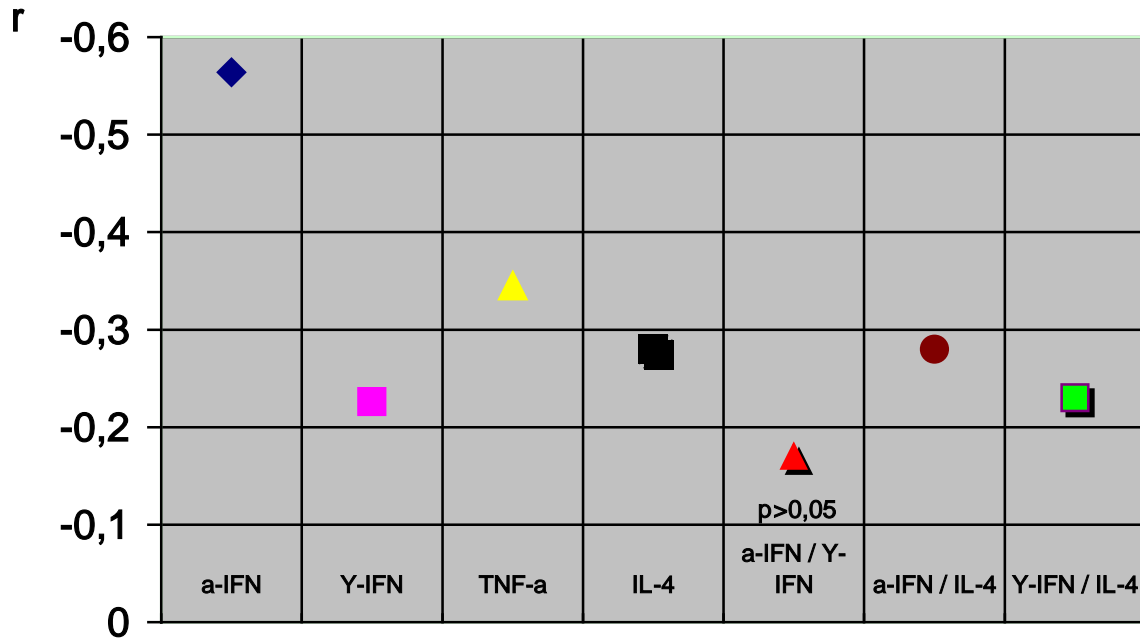


Рис.9. Непараметрическая корреляция Спирмена ( $r_s$ ) цитокинов слюны с активностью кариеса.

На графике (рис. 9) видна наиболее сильная обратная корреляционная связь уровня  $\alpha$ -IFN слюны с активностью кариеса – коэффициент Спирмена  $r_s$  - 0,564 с достоверностью  $p < 0,005$ , на основании чего мы доказываем наибольшее значение  $\alpha$ -IFN, по сравнению с другими цитокинами слюны ( $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , IL-4) в развитии кариеса зубов у детей.

Зависимость между содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне и различным течением кариеса зубов мы связываем с различной активностью макрофагов, являющихся основным продуцентом  $\alpha$ -IFN. По мере снижения активности и истощения макрофагального звена, сопровождающееся снижением уровня  $\alpha$ -IFN в слюне мы видим тенденцию к развитию кариеса. Полученные статистически достоверные различия содержания  $\alpha$ -IFN в слюне у детей с различной активностью кариеса свидетельствуют, что их определение может использоваться в качестве скрининг диагностики для прогнозирования течения кариеса зубов.

На основании полученных данных нами предложен «Способ прогнозирования кариеса зубов у детей» (Е.С. Иощенко, Е.С. Бимбас, С.Н. Козлова (регистрационный номер заявки на изобретение 2009139118).  
Сущность изобретения:

В результате исследования ИФА определяют концентрацию в смешанной слюне альфа-интерферона. Если концентрация альфа-интерферона составляет от 78,62 до 120,58 пг/мл, то прогнозируют компенсированную форму течения кариозного процесса. Если концентрация альфа-интерферона составляет от 22,65 до 60,38 пг/мл, то прогнозируют суб- и декомпенсированную форму течения кариозного процесса.

Глава 5. Особенности исходного уровня минерализации и скорости «созревания» эмали постоянных зубов в зависимости от содержания цитокинов слюны у детей

В ходе дальнейшего изучения стоматологического статуса, у 63 обследованных детей с различной активностью кариеса зубов нами проведено электрометрическое исследование эмали постоянных прорезавшихся моляров и премоляров. Измерения электропроводности эмали проводили аппаратом «ДентЭст» (Геософт).

Нами произведена корреляция ранее изученного уровня цитокинов слюны ( $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , IL-4) с исходными показателями электропроводности эмали, полученными в результате электрометрического исследования и характеризующие уровень минерализации твёрдых тканей зуба. Учитывая отличие исследуемой выборки от нормального распределения мы провели непараметрическую корреляцию Спирмена. Так электропроводность эмали достоверно коррелирует с соотношением  $\alpha$ -IFN / IL-4, коэффициент корреляции Спирмена  $r_s=0,311$  ( $p<0,001$ ), корреляция электропроводности с соотношением  $\gamma$ -IFN / IL-4  $r_s=0,216$  ( $p<0,05$ ), коэффициент корреляции электропроводности с  $\alpha$ -IFN  $r_s=0,530$  ( $p<0,005$ ), коэффициент корреляции электропроводности с  $\gamma$ -IFN  $r_s=0,293$  ( $p<0,01$ ), коэффициент корреляции электропроводности с TNF- $\alpha$   $r_s=0,343$  ( $p<0,005$ ). Корреляция электропроводности с соотношением  $\alpha$ -IFN /  $\gamma$ -IFN и IL-4 оказалась не достоверна и составила  $r_s=0,207$  и  $r_s=0,160$  соответственно ( $p>0,05$ ).

Данные корреляции цитокинов и их соотношений к уровню электропроводности эмали представлены в таблице 7.



Таблица 7

Корреляция электропроводности эмали с уровнем цитокинов ротовой жидкости

	$\alpha$ -IFN / $\gamma$ -IFN	$\alpha$ -IFN / IL-4	$\gamma$ -IFN / IL-4	$\alpha$ -IFN	$\gamma$ -IFN	TNF- $\alpha$	IL-4
Электропроводность эмали	$r_s$ -0,207 $p > 0,05$	$r_s$ -0,311 $p < 0,001$	$r_s$ -0,216 $p < 0,05$	$r_s$ -0,530 $p < 0,005$	$r_s$ -0,293 $p < 0,01$	$r_s$ -0,343 $p < 0,005$	$r_s$ -0,160 $p > 0,05$

Как видно из таблицы, полученные результаты характеризуют достоверную обратную корреляцию электропроводности эмали с уровнями цитокинов  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF-  $\alpha$  и соотношений  $\alpha$ -IFN / IL-4 и  $\gamma$ -IFN / IL-4, т.е. чем выше уровень исследованных цитокинов и определённых соотношений, тем ниже показатель электропроводности эмали и выше степень минерализации эмали, которую он характеризует. Показатели корреляции цитокинов с электропроводностью эмали представлены также на диаграмме (рис. 10).

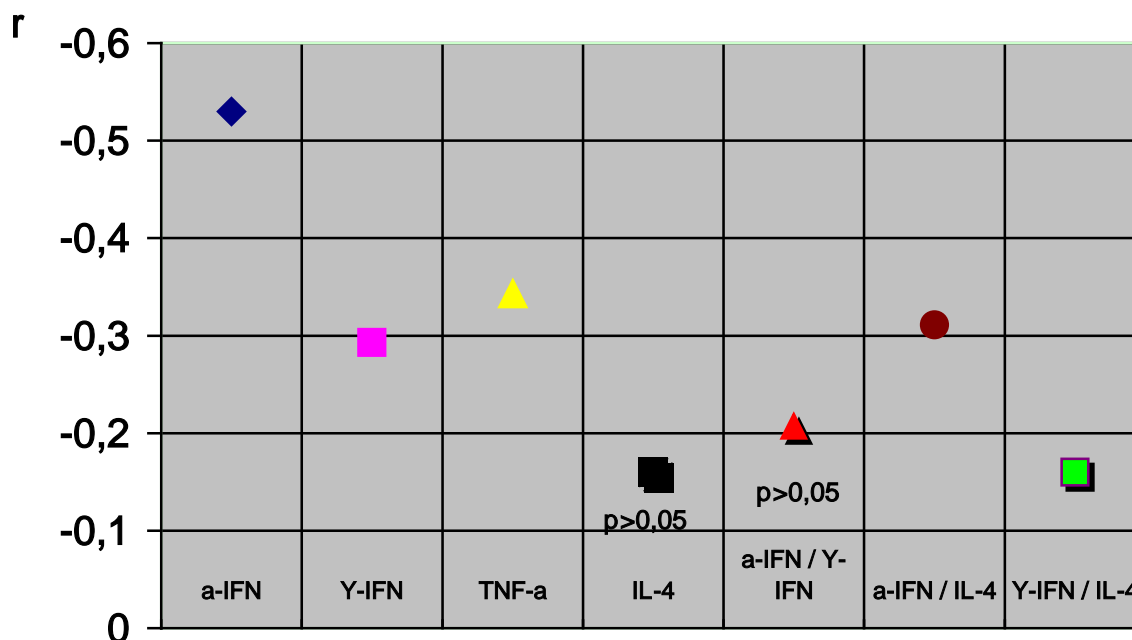


Рис.10. Корреляция цитокинов с электропроводностью эмали.

Как видно из диаграммы, наиболее тесная корреляция электропроводности эмали получена с уровнем  $\alpha$ -IFN  $r_s = -0,530$  ( $p < 0,005$ ), однако взаимосвязь уровня  $\alpha$ -IFN в слюне и других изученных цитокинов ( $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , IL-4 и соотношений  $\alpha$ -IFN / IL-4 и  $\gamma$ -IFN / IL-4) с минерализацией зубов требует дальнейшего изучения. Противоречивые данные получены о корреляции TNF- $\alpha$  с минерализацией. В настоящее время известно, что TNF- $\alpha$  участвует в остеокластогенезе, при посредничестве IL-1 происходит стимулирование экспрессии RANKL (лиганд рецептора активатора фактора транскрипции каппа В) и дифференцировки предшественников остеокластов, также известно, что TNF- $\alpha$  подавляет активность щелочной фосфатазы и экспрессии её гена [26], тем самым можно было бы ожидать прямую корреляцию уровня TNF- $\alpha$  с высокой электропроводностью и соответственно низкой степенью минерализации, однако участие TNF- $\alpha$  в минерализации зачатков зубов в литературе не описано. Возможно полученная зависимость электропроводности TNF- $\alpha$  с минерализацией зубов является не изученной стороной плеiotропности TNF- $\alpha$ .

На основании полученной наиболее тесной корреляционной связи электропроводности эмали с уровнем  $\alpha$ -IFN в слюне  $r_s = -0,530$  ( $p < 0,005$ ), а также степени активности кариеса зубов с уровнем  $\alpha$ -IFN  $r_s = -0,564$  ( $p < 0,005$ ) и ранее полученных статистически значимых различий уровня  $\alpha$ -IFN в слюне у детей с различной активностью кариеса зубов ( $P < 0,05$ ), нами выделено 2 группы детей для исследования скорости минерализации прорезавшихся постоянных зубов:

- 1 группа - 20 человек с содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне в границах условной нормы -  $99,6 \pm 20,98$  (M $\pm$ m) пг/мл
- 2 группа - 23 человека с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне -  $32,24 \pm 9,58$  (M $\pm$ m) пг/мл

Всем детям перед исследованием скорости минерализации эмали прорезавшихся постоянных зубов (моляров и премоляров) провели

исследование исходного уровня минерализации эмали и комплекс лечебно-профилактических мероприятий включающий: профессиональную гигиену, санацию полости рта, обучили и мотивировали к индивидуальной гигиене полости рта. После комплекса лечебно-профилактических мероприятий было проведено электрометрическое исследование эмали прорезавшихся постоянных интактных зубов через 3и 6 мес.

В первой группе детей средний показатель исходной минерализации составил  $1,1\pm 0,07$  (усл.ед.), во второй группе показатель исходной минерализации  $2,7\pm 0,08$  (усл.ед.), через 3 мес показатели электропроводности эмали снизились и составили  $0,5\pm 0,09$  (усл.ед.) в первой группе и  $2,3\pm 0,04$  (усл.ед.) во второй, через 6 месяцев  $0,3\pm 0,08$  (усл.ед.) в первой группе и  $2,0\pm 0,1$  (усл.ед.) во второй. Полученные данные электрометрических показателей эмали у пациентов с разным уровнем  $\alpha$ -IFN слюны приведены в таблице 8.

Таблица 8

Данные электрометрии эмали постоянных зубов у детей с различным содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне

Группы детей	Средние показатели электрометрии эмали (усл.ед)					
	Начальный уровень		Через 3 месяца		Через 6 месяцев	
1 - содержание $\alpha$ -IFN в слюне $99,6 \pm 20,98(M \pm m)$ пг/мл	$1,1\pm 0,07$	P1-2 <0,05	$0,5\pm 0,09$	P1-2 <0,05	$0,3\pm 0,08$	P1-2 <0,05
2 - содержание $\alpha$ -IFN в слюне $32,24 \pm 9,58(M \pm m)$ пг/мл	$2,7\pm 0,08$		$2,3\pm 0,04$		$2,0\pm 0,1$	

Из таблицы 8 видно достоверное различие электрометрических показателей эмали в группах с различным содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне как при первом исследовании, так и при исследовании через 3 и через 6 месяцев. Данные исходного уровня минерализации в группе детей с содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне в границах условной нормы ( $99,6 \pm 20,98$  пг/мл) показывают более высокую степень минерализации эмали (более чем в 2 раза) по сравнению с группой детей с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне ( $32,24 \pm 9,58$  пг/мл).

При анализе электрометрических показателей эмали спустя 3 и 6 месяцев мы установили, что у детей с содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне в границах условной нормы, минерализация эмали происходит значительно интенсивнее, причём наибольшая скорость минерализации отмечается в первые 3 месяца. Так, показатель минерализации в первой группе детей через 3 месяца составляет  $0,5 \pm 0,09$ , через 6 месяцев  $0,3 \pm 0,08$ . Во второй группе детей с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне показатель минерализации через 3 месяца составляет  $2,3 \pm 0,04$ , через 6 месяцев  $2,0 \pm 0,1$  (усл.ед.). Уровень и интенсивность «созревания» эмали в группах представлены на диаграмме (Рис. 11).

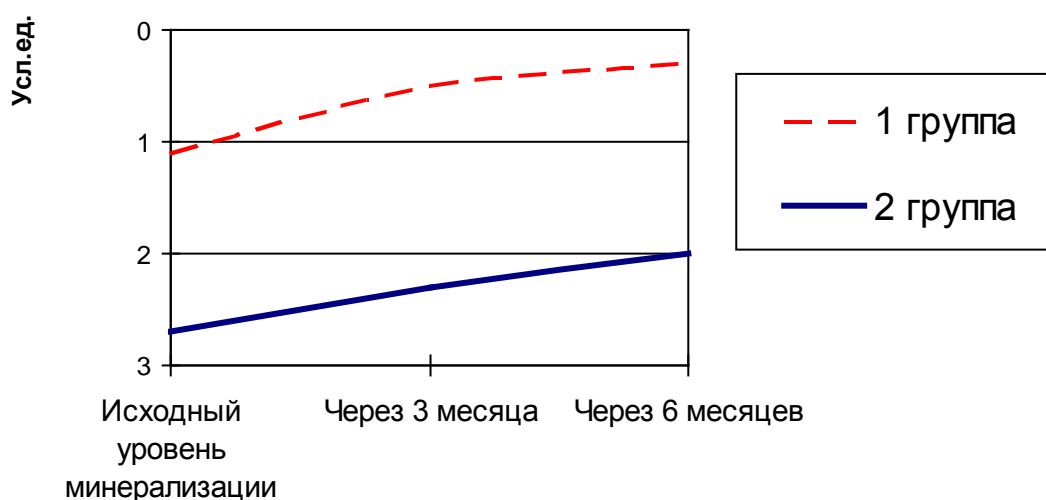


Рис. 11. Показатели электропроводности эмали в группах наблюдения в динамике.

Показатели электропроводности эмали, демонстрирующие её минерализацию в группах наблюдения в исходной степени минерализации отличаются в 2 раза, через 3 месяца отличаются в 4 раза, а через 6 месяцев уже в 6 раз.

Таким образом, уровень исходной резистентности эмали достоверно выше в группе детей с содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне в границах условной нормы ( $99,6 \pm 20,98$  пг/мл). Нами также установлено, что скорость созревания (минерализации) эмали зубов в группе детей с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне достоверно меньше ( $P < 0,05$ ), чем в группе с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN, что увеличивает опасный период минеральной незрелости твёрдых тканей зуба к действию кариесогенных факторов и риску развития кариеса зубов у детей.

Содержание исследованных цитокинов в слюне ( $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , IL-4) не может объяснить различный уровень исходной минерализации эмали зубов у детей при прорезывании, очевидно, что зависимость уровня минерализации нужно искать с другими факторами и это перспективное направление для будущих исследований, однако различную скорость созревания эмали мы связываем с большим влиянием негативного ацидогенного фактора кариесогенных микроорганизмов при угнетении факторов врождённого и адаптивного иммунного ответа, так содержание в слюне  $\alpha$ -IFN характеризует активность макрофагального звена, а содержание  $\gamma$ -IFN характеризует клеточный иммунный ответ 1 типа.

Полученные данные об уровне резистентности и скорости минерализации эмали в группах детей с различным содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне подтверждают прогностическую значимость изучения  $\alpha$ -IFN слюны для определения предрасположенности к кариесу зубов.

## Глава 6. Профилактика кариеса зубов у детей с различным содержанием $\alpha$ -IFN слюны, оценка отдалённых результатов наблюдения

Для разработки и изучения эффективности профилактических мероприятий в ранее сформированных 2 группах детей 6-12 лет с различным содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне было проведено исследование прироста интенсивности кариеса через 6 мес.

В группе детей с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне (23 человека) показатель прироста интенсивности кариеса за 6 месяцев составил  $2,1 \pm 0,1$  усл.ед., что более чем в 3 раза больше по сравнению с группой детей с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN слюны (20 человек), где показатель составил  $0,65 \pm 0,07$  усл.ед..

Учитывая высокую и статистически достоверную разницу показателей прироста интенсивности кариеса зубов в двух группах детей ( $P < 0,05$ ), нами был предложен дифференцированный выбор профилактических мероприятий в зависимости от содержания  $\alpha$ -IFN в слюне.

Детям групп 1 и 2 рекомендовано использование разработанного средства «Гель для реминерализации эмали зубов» (регистрационный номер заявки на изобретение № 2009139097; авторы Иощенко Е.С., Каминская Л.А., Бимбас Е.С.) и глубокое фторирование эмали («Humanchemie»).

Разработанный гель для реминерализации эмали зубов представляет синергетическую смесь минеральных и органических составляющих: включает гелеобразующую составляющую, минеральный состав, который содержит хлористый кальций, калий дигидрофосфат, натрий дигидрофосфат, и воду, новым является то, что дополнительно в минеральный состав введены хлористый натрий, хлористый магний и гидрофосфат калия, кроме того, в состав геля введена мочевины, а в качестве гелеобразующей составляющей используют натриевую соль карбоксиметил целлюлозы, при этом соотношение составляющих геля, а именно: кальция хлорида, магния хлорида или магния сульфата, натрия хлорида, натрия дигидрофосфата,

калия гидрофосфата, калия дигидрофосфата, мочевины, натриевой соли карбоксиметил целлюлозы соответственно, масс %: кальция хлорид 4,0 - 6,0; магния хлорид или магния сульфат 0,04 - 0,06; натрия хлорид 0,25 - 0,35; натрия дигидрофосфат 2,0 - 4,0; калия гидрофосфат 2,0 - 8,0; калия дигидрофосфат 4,0 - 7,0; мочевина 0,04 - 0,1; натриевая соль карбоксиметил целлюлозы 2,8 - 3,5; вода - остальное.

Присутствие ионов кальция, калия, натрия, магния и фосфата в определенном соотношении в составе геля обеспечивает нормализацию двух противоположных процессов реминерализации и деминерализации в твердых тканях зубов в сторону реминерализации. Присутствие двух разных кислых солей фосфорной кислоты характерно для смешанной слюны и позволяет создавать буферную емкость и поддерживать кислотно-основное состояние полости рта. Присутствие магния прогрессивно увеличивает уровень необходимых для твердых тканей элементов – кальция и фосфора. Органическое соединение мочевина относится к естественному компоненту всех секретов слюнных желез и смешанной слюны. Мочевина относится к осмоактивным соединениям, стабилизирует структуры белков, является мукопротектором тканей пародонта, участвует в поддержании кислотно-основного состояния полости рта (нейтрализует кислоты и является физиологическим источником иона аммония-создающего слабо щелочную среду). Применение составов с указанным комплексом способствует образованию физиологического, прозрачного, тонкого покрытия на поверхности зубов, с высокими минерализующими свойствами, не обладающего кариесогенной активностью. Карбоксиметилцеллюлёза образует гелевую коллоидную структуру, не ферментируется микроорганизмами, поэтому разработанное средство не содержит консервантов.

Детям 1 группы, с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN слюны, проводились 15 аппликаций в домашних условиях реминерализующего геля и глубокое фторирование эмали у стоматолога каждые 6 месяцев.

Детям 2 группы, с низким содержанием  $\alpha$ -IFN слюны, назначалось 15 аппликаций реминерализующего геля и глубокое фторирование эмали каждые 3 месяца.

После проведения индивидуальных профилактических мероприятий в группах детей с различным содержанием  $\alpha$ -IFN слюны прирост интенсивности кариеса через 6 месяцев у детей 1 группы (с содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне  $99,6 \pm 20,98$  пг/мл) составил  $0,4 \pm 0,05$  усл.ед. и у детей 2 группы (с содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне  $32,24 \pm 9,58$  пг/мл) показатель составил  $0,9 \pm 0,04$  усл.ед.. Через 1 год после начала профилактических мероприятий прирост интенсивности составил у детей 1 группы  $0,5 \pm 0,01$  усл.ед. и у детей 2 группы  $1,3 \pm 0,2$  усл.ед. соответственно.

Результаты изменения показателей прироста интенсивности кариеса зубов у детей до и после профилактических мероприятий в обследуемых группах представлены в таблице 9.

Таблица 9

Изменение показателей прироста интенсивности кариеса до и после профилактических мероприятий в обследуемых группах

Группы детей	Прирост интенсивности кариеса	(M $\pm$ m), усл.ед.	P	
1 - содержание $\alpha$ -IFN в слюне $99,6 \pm 20,98$ (M $\pm$ m) пг/мл	Через 6 мес. без профилактических мероприятий	$0,65 \pm 0,07$	P < 0,05	P1-2 < 0,05
	Через 6 мес. после начала профилактических мероприятий	$0,4 \pm 0,05$		
	За 1 год после начала профилактических мероприятий	$0,5 \pm 0,01$		
2 - содержание $\alpha$ -IFN в слюне $32,24 \pm 9,58$ (M $\pm$ m) пг/мл	Через 6 мес. без профилактических мероприятий	$2,1 \pm 0,1$	P < 0,05	
	Через 6 мес. после начала профилактических мероприятий	$0,9 \pm 0,04$		
	За 1 год после начала профилактических мероприятий	$1,3 \pm 0,2$		



Как видно из таблицы 9, до применения профилактических мероприятий в группах детей, прирост интенсивности кариеса зубов за 6 месяцев при высоком уровне содержания  $\alpha$ -IFN в слюне в 3 раза ниже, чем у детей с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне. Динамика прироста интенсивности кариеса зубов у детей в 1 и 2 группе до и после профилактических мероприятий представлена также на графике (рис. 12).

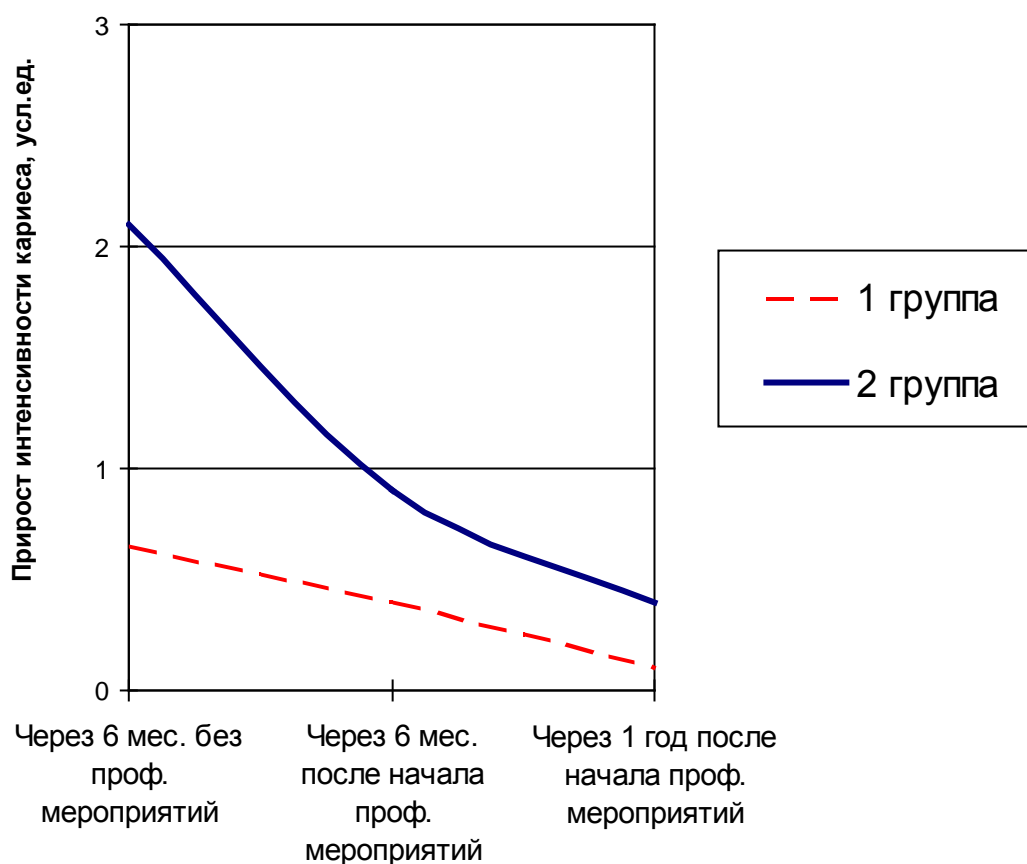


Рис. 12. Динамика прироста интенсивности кариеса зубов у детей в 1 и 2 группе.

Как видно на диаграмме, прирост интенсивности кариеса в двух группах детей снизился после назначения индивидуального комплекса профилактических мероприятий. Наибольшее снижение прироста интенсивности кариеса зубов произошло в группе детей с низким содержанием альфа-интерферона в слюне за первые 6 месяцев после назначения комплекса профилактических мероприятий. Через 6 месяцев,

после назначения индивидуальных профилактических мероприятий, нами отмечено достоверное снижение показателя прироста интенсивности кариеса зубов на 39 % в группе детей с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне и на 58% в группе детей с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о повышении эффективности профилактики кариеса зубов у детей. Полученные данные подтверждают эффективность разработанного профилактического комплекса и целесообразность его назначения в диспансерных группах, выделенных на основании различного содержания альфа-интерферона в слюне у детей.

На основании полученных данных прироста интенсивности кариеса зубов за 6 месяцев нами был предложен «Способ прогнозирования кариозного процесса у детей» (авторы: Иощенко Е.С., Бимбас Е.С., Козлова С.Н., регистрационный номер заявки на изобретение 2009139119). Сущность изобретения: в результате исследования ИФА определяют концентрацию в смешанной слюне альфа-интерферона. Если концентрация альфа-интерферона составляет от 22,659 до 41,821 пг/мл, то прогнозируют прирост интенсивности кариеса не менее двух зубов через 6 месяцев. Достижимый технический результат: повышение достоверности результата прогноза кариозного процесса.

Сравнение показателей прироста интенсивности кариеса зубов с использованием индивидуального комплекса профилактических мероприятий в сформированных группах и без профилактических мероприятий показывает высокую эффективность применения разработанного профилактического комплекса. Снижение показателя прироста интенсивности кариеса в исследуемых диспансерных группах при применении индивидуально разработанных профилактических мероприятий в группах показывает обоснованность и эффективность формирования диспансерных групп наблюдения детей в зависимости от содержания  $\alpha$ -IFN слюны.

С целью иллюстрации эффективности дифференцированного подхода в профилактике кариеса зубов приводим примеры выписок из историй болезни пациентов, находившихся на диспансерном наблюдении.

Пример 1. Больной В., 6 лет. Жалоб нет, явился с целью профилактического осмотра. При осмотре общее состояние удовлетворительное, физическое развитие соответствует полу и возрасту, болеет редко. Осмотр полости рта: обнаружено 2 кариозные полости на дистальных поверхностях зубов 5.4, 6.4; гигиеническое состояние полости рта (по данным гигиенического индекса ИГР-У) удовлетворительное, слизистая полости рта бледно-розового цвета, влажная, блестящая, без видимых патологических изменений. Дополнительно провели лабораторное исследование слюны методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на содержание  $\alpha$ -IFN, которое составило 85,2 пг/мл. Прогнозируем компенсированное течение кариеса. Рекомендована разработанная индивидуальная схема профилактических мероприятий. Каждые 6 месяцев проводилось 15 аппликаций в домашних условиях реминерализующего геля и глубокое фторирование эмали у стоматолога.

Клинические наблюдения подтверждают сделанный прогноз, за 1 год динамического наблюдения после первичного обращения и санации полости рта появления новых кариозных полостей нет. Рекомендовано дальнейшее динамическое диспансерное наблюдение.

Пример 2. Пациент С., 6 лет. Жалобы на выпадение пломбы. При осмотре общее состояние удовлетворительное, физическое развитие соответствует полу и возрасту. Осмотр полости рта: обнаружено 2 кариозные полости (на дистальной поверхности 5.4 и окклюзионной поверхности 6.5) и 2 пломбы (на окклюзионных поверхностях зубов 6.4 и 8.4); гигиеническое состояние полости рта хорошее; слизистая полости рта бледно-розового цвета, влажная, блестящая, без видимых патологических изменений.

Дополнительно провели лабораторное исследование ротовой жидкости методом твёрдофазного иммуноферментного анализа для определения содержания  $\alpha$ -IFN, которое составило 27,1 пг/мл. Прогнозируем декомпенсированную форму течения кариеса и прирост интенсивности не менее 2 кариозных полостей через 6 мес. После санации полости рта пациенту рекомендована разработанная индивидуальная схема профилактических мероприятий каждые 3 мес., однако пациент рекомендации не соблюдал и через 6 месяцев появились 4 новые кариозные полости (на контактных поверхностях зубов 5.5, 6.4, 7.4, 8.5), появились признаки начального кариеса (меловые пятна) на вестибулярной поверхности верхних временных клыков, выпали пломбы из зубов 6.4, 6.5, 8.4. После санации полости рта пациенту вторично рекомендована разработанная индивидуальная схема профилактических мероприятий. Каждые 3 месяца проводились 15 аппликаций в домашних условиях реминерализующего геля и глубокое фторирование эмали у стоматолога.

В ходе диспансерного наблюдения за 1 год после вторичного обращения и назначения профилактических мероприятий прирост интенсивности кариеса составил 1 – появилась новая кариозная полость на жевательной поверхности зуба 7.5. Ранее поставленные пломбы сохранены. Электрометрическое исследование меловых пятен на вестибулярной поверхности верхних клыков показало отсутствие отрицательной динамики. Рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение.

## Заключение

Данные эпидемиологических исследований показывают высокую распространённость и интенсивность кариеса зубов у детей во многих городах Российской Федерации [14, 38, 56, 74, 93, 98]. Высокая интенсивность и распространённость кариеса является социально значимой проблемой, связанной с изменением качества жизни населения и требует особого подхода в изучении и разработке методов профилактики, лечения и реабилитации, поэтому профилактика кариеса зубов у детей находится в поле зрения многих исследователей [13, 14, 28, 44, 48, 76].

Исследованиями отечественных и зарубежных авторов установлена более высокая заболеваемость кариесом в городах с неблагоприятной экологической обстановкой, в крупных индустриальных центрах [38, 74]. Отмечается высокая заболеваемость кариесом зубов у детей как дошкольного, так и школьного возраста [14, 38, 56, 74, 93, 98].

С помощью, проведённого нами, эпидемиологического обследования определена распространённость и активность кариозного процесса в возрастных группах детей 6-12 лет Юго-западного района г. Екатеринбурга. Результат исследования детей показал высокую распространённость кариеса во всех возрастных группах: 6-7 лет-79%, 8-9 лет 75%, 10-12 лет-80%. Обращает на себя внимание высокая интенсивность кариеса у детей 6-7 лет. Полученные данные распространённости и интенсивности кариеса у обследованных детей 6-12 лет согласуются с показателями полученными другими исследователями ранее (Русакова И.В.,2008) [74].

Полученные данные активности характеризуют различную степень компенсации хронического патологического процесса – кариеса зубов у детей:

1 степень активности кариеса у обследованных детей в возрасте 6-7 лет соответствует индексу КПУ 0-5,11, у детей 8-9 лет 0-4,3; у детей 10-12 лет 0-3,7;

2 степень активности кариеса у детей 6-7 лет соответствует индексу интенсивности кариеса 5,11-8,0, у детей 8-9 лет 4,3-7,8; в 10-12 лет 3,7-7,2; 3 степень активности в 6-7 лет при КПУ более 8, в 8-9 лет более 7,8, в 10-12 лет более 7,2.

В структуре показателя активности кариеса в группе обследованных детей 6-7 лет 1 степень активности составляет 38%, 2 степень 40% и 3 степень 22%.

В структуре показателя активности кариеса в группе обследованных детей 8-9 лет 1 степень активности составляет 35%, 2 степень 40% и 3 степень 25%.

В структуре показателя активности кариеса в группе обследованных детей 10-12 лет 1 степень активности составляет 40%, 2 степень 48% и 3 степень 12%.

Социально неблагоприятно то, что третья степень активности (декомпенсированная форма кариеса) у детей 6-7 и 8-9 лет составляет 22% и 25% соответственно, т.е. каждый четвертый ребёнок имеет множественный кариес.

Получены результаты гигиенического состояния полости рта у обследованных детей: так, в структуре детей с 1 степенью активности кариеса зубов хорошая гигиена полости рта составляет 32 %, удовлетворительная 53%, неудовлетворительная 13% и плохая 2%. В группах детей со 2-й и 3-й степенью активности кариеса зубов в структуре гигиенического состояния полости рта наблюдаются изменения, так во 2 группе активности кариеса происходит снижение уровня хорошей гигиены полости рта до 18 %, а неудовлетворительной до 30%, удовлетворительная гигиена составляет 50%, в 3 группе активности индекс гигиены полости рта показывает хорошую гигиену полости рта лишь у 13 %, удовлетворительную у 51%, а плохая вырастает до 33 %. Основное изменение структуры гигиены полости рта в группах с различной активностью кариеса происходит в показателях хорошей и неудовлетворительной гигиены полости рта, плохая и удовлетворительная гигиена полости рта в различных группах активности кариеса колеблется без статистически значимых различий.

Очевиден факт зависимости поражённости кариесом зубов от гигиенического состояния полости рта, однако интересным представляется и то, что в группах с субкомпенсированным и декомпенсированным течением кариеса (2-3 степень активности) находятся дети и с хорошей гигиеной полости рта (от 13 % до 18 %) и наоборот в группе с компенсированным течением кариеса присутствуют дети с неудовлетворительной (13 %) и даже плохой (2%) гигиеной полости рта. Полученные результаты показывают, что наличие только этиологического фактора не может быть определяющим в развитии кариеса зубов. Полученные данные побуждают к исследованию механизмов компенсации и поддержания гомеостаза полости рта. Проведённое исследование гигиенического статуса полости рта у детей с различной активностью кариеса побуждает к дальнейшему изучению патогенетических механизмов развития кариеса зубов как многофакторного заболевания. Определение состояния мукозального иммунитета будет способствовать повышению эффективности профилактики и лечения кариеса зубов путём индивидуализации патогенетической терапии и возможности прогноза развития кариеса.

Высокую заболеваемость кариесом можно объяснить унифицированностью (местных и системных) современных методов первичной и вторичной профилактики проводимых на популяционном уровне, не обеспечивающих высокую эффективность профилактики кариеса. Для повышения эффективности профилактики кариеса зубов необходимо развитие, совершенствование и внедрение индивидуальной профилактики, учитывающей особенности каждого организма, путём совершенствования методов индивидуального прогнозирования заболевания и селективной профилактики начиная с раннего возраста [41, 44, 81].

В современной стоматологической практике используемые методы прогнозирования можно разделить на четыре группы. К первой группе относятся показатели, отражающие степень обсеменённости полости рта и зубов кариесогенными микроорганизмами. Для этого применяются способы,

характеризующие площадь зубного налёта (гигиенические индексы), скорость его образования и изучение микробного пейзажа зубного налёта и ротовой жидкости. Однако, показатели гигиены полости рта являются лабильными критериями, особенно у детей, и при должной просветительной работе с населением (с родителями) теряют свою значимость для прогнозирования кариеса. Кроме того, учитывая многофакторность кариозного процесса, даже при хорошей гигиене полости рта и соответствующих показателях гигиенических индексов у детей возможен кариес зубов с тенденциями к росту [64]. Бактериологическое исследование слюны может быть использовано для прогнозирования кариеса, однако является достаточно трудоёмким и времязатратным, используется, в основном, в научно-исследовательских целях.

Ко второй группе относятся показатели позволяющие судить о собственно резистентности эмали зуба, о степени её минерализации. Применяемые тесты определения резистентности эмали, по нашему мнению, характеризуют (констатируют) достаточно лабильные состояния: особенности развития кариесогенной ситуации в настоящее время и уровень минерализации твёрдых тканей зуба, при изменении же этих условий показатели резистентности эмали закономерно меняются. Также недостатком этих методов могут являться: достаточно большая сложность их проведения у маленьких детей (особенно при массовых обследованиях), субъективная оценка показателей врачами (оценка цвета по шкале) и относительная агрессивность метода для зуба, так как кислотный фактор является этиологическим в возникновении кариеса [64].

К третьей группе показателей прогнозирования течения кариеса и его донозологической диагностики относятся многочисленные тесты определения скорости слюноотделения, вязкости слюны, поверхностного натяжения слюны, минерализующий потенциал слюны и электропроводность. Многочисленные исследования различных составных компонентов и свойств смешанной слюны при стоматологической патологии



убедительно показали, что они существенно отличаются при различной интенсивности кариеса. Однако, в результате значительной мобильности показателей минеральной и органической фаз ротовой жидкости исследование этих отклонений в качестве диагностических и прогностических тестов весьма проблематично.

К четвёртой группе прогностических методов относятся показатели состояния местного иммунитета, определяющего уровень защиты против кариеса зубов.

Большинство известных методов прогнозирования кариеса зубов не могут быть применимы у детей в силу своей трудоёмкости, временных затрат и неоднозначной субъективной оценкой их детьми. Поэтому, разработка простых, малоинвазивных и информативных методов прогнозирования кариеса у детей раннего возраста остаётся актуальной. Показатели состояния местного иммунитета, определяющего уровень защиты против кариеса зубов - самая малочисленная и не до конца изученная группа прогностических методов. При рассмотрении значения иммунологических нарушений в процессе возникновения и развития кариеса выявляется, с одной стороны, недостаточность защитных механизмов полости рта (местных), с другой - повреждение иммунологической системы целостного организма [5, 27, 36, 50, 65, 66, 89, 99]. По нашему мнению, исследование именно этих показателей имеет большую перспективу, т.к. именно эти факторы принимают активное участие в патогенезе кариеса зубов.

В ходе исследования у 63 детей 6-12 лет с различной активностью кариозного процесса содержания некоторых цитокинов слюны, являющихся низкомолекулярными медиаторами межклеточных взаимодействий, участвующих в регуляции иммунного ответа при взаимодействии микро- и макроорганизма, мы установили статистически достоверное соответствие степени активности кариеса зубов содержанию  $\alpha$ -IFN и  $\gamma$ -IFN в слюне ( $P < 0,05$ ). Так, компенсированной форме кариеса (1 степени активности) соответствует содержание  $\alpha$ -IFN в слюне  $99,6 \pm 20,98$  пг/мл и содержание  $\gamma$ -

IFN в слюне  $7,057 \pm 3,86$  пг/мл, субкомпенсированной форме кариеса (2 степень активности) соответствует содержание  $\alpha$ -IFN в слюне  $41,75 \pm 18,63$  пг/мл, а декомпенсированной форме кариеса (3 степени активности) соответствует содержание  $\alpha$ -IFN в слюне  $32,24 \pm 9,58$  пг/мл и содержание  $\gamma$ -IFN в слюне  $1,386 \pm 0,95$  пг/мл.

На основании полученных данных нами предложен «Способ прогнозирования кариозного процесса у детей» (регистрационный № 2009139118), в зависимости от уровня  $\alpha$ -IFN в слюне у детей мы прогнозируем различную активность кариозного процесса.

Зависимость между содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне и различным течением кариеса зубов мы связываем с различной активностью макрофагов, являющихся основным продуцентом  $\alpha$ -IFN. По мере снижения активности и истощения макрофагального звена, сопровождающееся снижением уровня  $\alpha$ -IFN в слюне мы видим тенденцию к развитию кариеса.

С учётом отличия выборок от нормального распределения нами проведена непараметрической корреляция Спирмена между показателями цитокинов и их корреляция с активностью кариеса. Определена прямая корреляционная связь между  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$  и IL-4 и обратные корреляционные связи между  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , IL-4 и степенью активности кариеса. Коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ) между  $\alpha$ -IFN и  $\gamma$ -IFN составил  $r_s+0,600$  с достоверностью  $p<0,005$ , между  $\alpha$ -IFN и TNF- $\alpha$   $r_s+0,564$  с достоверностью  $p<0,005$ , между  $\alpha$ -IFN и IL-4  $r_s+0,477$  с достоверностью  $p<0,005$ , между  $\gamma$ -IFN и TNF- $\alpha$   $r_s+0,593$  с достоверностью  $p<0,005$ , между  $\gamma$ -IFN и IL-4  $r_s+0,428$  с достоверностью  $p<0,005$ , между TNF- $\alpha$  и IL-4  $r_s+0,439$  с достоверностью  $p<0,01$ .

Достоверная прямо пропорциональная корреляционная связь показателей установлена между  $\alpha$ -IFN и  $\gamma$ -IFN ( $r_s+0,600$ ),  $\alpha$ -IFN и TNF -  $\alpha$  ( $r_s+0,564$ ),  $\alpha$ -IFN и IL-4 ( $r_s+0,477$ ); чем больше содержание  $\alpha$ -IFN в слюне, тем больше содержание других цитокинов слюны:  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$  и IL-4. Тем самым изменение содержания макрофагального  $\alpha$ -IFN характеризующего

врожденный иммунный ответ отражает изменение цитокинов слюны характеризующих и адаптивный иммунитет: клеточный иммунный ответ 1 типа ( $\gamma$ -IFN) и клеточный иммунный ответ 2 типа (IL-4). Известно, что  $\alpha$ -IFN способен осуществлять связь естественной резистентности с адаптивным иммунным ответом [26]. При индукции продукции  $\alpha$ -IFN невирусными агентами (слабые индукторы), к которым можно отнести и кариесогенную микрофлору, происходит увеличение продукции  $\gamma$ -IFN CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, происходит индукция ответа Th1 типа. Корреляционная обратно пропорциональная связь между содержанием  $\alpha$ -IFN и активностью кариеса показывает, что чем больше уровень  $\alpha$ -IFN, тем меньше активность кариеса, таким образом подтверждается роль врождённого иммунного ответа (макрофагального звена) в развитии кариеса. Менее тесная, но также достоверная обратно пропорциональная корреляционная связь определена между уровнями  $\gamma$ -IFN, IL-4, TNF-а и степенью активности кариеса зубов, что показывает зависимость кариозного процесса от состояния клеточного звена иммунитета Th1 и Th2 типов, а уровень TNF-  $\alpha$  может характеризовать индукцию цитотоксического эффекта лимфоцитов в отношении кариесогенных микроорганизмов. Обратно пропорциональная корреляционная связь между соотношениями  $\alpha$ -IFN / IL-4 ( $r_s$ -0,28) и  $\gamma$ -IFN / IL-4 ( $r_s$  -0,23) и кариесом зубов, показывает зависимость активности кариеса от преобладания макрофагального звена врождённого иммунитета и клеточного иммунного ответа 1 типа над клеточным иммунным ответом 2 типа. Уровень продукции  $\gamma$ -IFN при иммунном ответе в значительной степени определяется доминированием определенной субпопуляции Th1 или Th2 [26]. Среди функций  $\gamma$ -IFN одной из важнейших является активация эффекторных функций макрофагов: их микробиоцидности и цитотоксичности, продукции цитокинов, супероксидных нитрооксидных радикалов, простагландинов. Тем самым  $\gamma$ -IFN повышает эффективность презентации антигенов и способствует их распознаванию Т-лимфоцитов [26]. Соотношение  $\alpha$ -IFN /  $\gamma$ -IFN не показало корреляции с кариесом зубов -

коэффициент корреляции Спирмена  $r_s=0,17$ . Наиболее тесная обратная корреляционная связь уровня  $\alpha$ -IFN слюны с активностью кариеса – коэффициент Спирмена  $r_s=0,564$  с достоверностью  $p<0,005$ , на основании чего мы можем предположить наибольшее значение  $\alpha$ -IFN, по сравнению с другими цитокинами слюны ( $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , IL-4) в развитии кариеса зубов у детей.

Установленная нами статистически достоверная разница уровня  $\alpha$ -IFN слюны у детей с различной активностью кариеса позволила также предположить, что уровень  $\alpha$ -IFN слюны коррелирует со скоростью минерализации эмали, что и было доказано в ходе электрометрического исследования интактных постоянных прорезавшихся зубов. Полученные результаты метода непараметрической корреляции Спирмена характеризуют достоверную обратную корреляцию электропроводности эмали с уровнями цитокинов  $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$  и соотношений  $\alpha$ -IFN / IL-4 и  $\gamma$ -IFN / IL-4, т.е. чем выше уровень исследованных цитокинов и определённых соотношений, тем ниже показатель электропроводности эмали и выше степень минерализации эмали, которую он характеризует.

Наиболее тесная корреляция электропроводности эмали получена с уровнем  $\alpha$ -IFN  $r_s=0,530$  ( $p<0,005$ ), однако взаимосвязь уровня  $\alpha$ -IFN в слюне и других изученных цитокинов ( $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , IL-4 и соотношений  $\alpha$ -IFN / IL-4 и  $\gamma$ -IFN / IL-4) с минерализацией зубов требует дальнейшего изучения. Противоречивые данные получены о корреляции TNF- $\alpha$  с минерализацией. В настоящее время известно, что TNF- $\alpha$  участвует в остеокластогенезе, при посредничестве IL-1 происходит стимулирование экспрессии RANKL (лиганд рецептора активатора фактора транскрипции каппа Б) и дифференцировки предшественников остеокластов, также известно, что TNF- $\alpha$  подавляет активность щелочной фосфатазы и экспрессии её гена [26], тем самым можно было бы ожидать прямую корреляцию уровня TNF- $\alpha$  с высокой электропроводностью и соответственно низкой степенью минерализации, однако участие TNF- $\alpha$  в минерализации зачатков зубов в

литературе не описано. Возможно полученная зависимость электропроводности TNF-  $\alpha$  с минерализацией зубов является не изученной стороной плеiotропности TNF-  $\alpha$ .

Наиболее высокий исходный уровень минерализации эмали зубов был в группе детей с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне  $1,1 \pm 0,07$  (усл.ед) по сравнению с группой детей с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне  $2,7 \pm 0,08$  (усл.ед); скорость минерализации («созревания») эмали в первой группе была больше в 3 раза чем во второй. При анализе электрометрических показателей эмали постоянных прорезавшихся зубов спустя 3 и 6 месяцев мы установили, что у детей с содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне в границах условной нормы, минерализация эмали происходит значительно интенсивнее, причём наибольшая скорость минерализации отмечается в первые 3 месяца. Показатели электропроводности эмали, демонстрирующие её минерализацию в группах наблюдения в исходной степени минерализации отличаются в 2 раза, через 3 месяца отличаются в 4 раза, а через 6 месяцев уже в 6 раз.

Содержание исследованных цитокинов в слюне ( $\alpha$ -IFN,  $\gamma$ -IFN, TNF-  $\alpha$ , IL-4) не может объяснить различный уровень исходной минерализации эмали зубов у детей при прорезывании, очевидно, что зависимость уровня минерализации нужно искать с другими факторами и это перспективное направление для будущих исследований, однако различную скорость созревания эмали мы связываем с большим влиянием негативного ацидогенного фактора кариесогенных микроорганизмов при угнетении факторов врождённого и адаптивного иммунного ответа, так содержание в слюне  $\alpha$ -IFN характеризует активность макрофагального звена, а содержание  $\gamma$ -IFN характеризует клеточный иммунный ответ 1 типа.

Результаты наблюдения детей с разным содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне, через 6 месяцев после первичного клинико-лабораторного обследования и санации полости рта, показали неодинаковый прирост интенсивности кариеса в группах.

В группе детей с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне показатель прироста интенсивности кариеса составил  $2,1 \pm 0,1$  усл.ед., что более чем в 3 раза больше по сравнению с группой детей с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN слюны, где показатель составил  $-0,65 \pm 0,07$  усл.ед.

Полученные данные позволили сделать заключение, что различный уровень  $\alpha$ -IFN в слюне является ранним доклиническим признаком развития кариесогенной ситуации в полости рта. На основании полученных данных нами был предложен «Способ прогнозирования кариозного процесса у детей» (регистрационный № 2009139119). Определение уровня  $\alpha$ -IFN в слюне является ранним способом диагностики кариеса, если концентрация альфа-интерферона составляет от 22,659 до 41,821 пг/мл, то прогнозируют прирост интенсивности кариеса не менее двух зубов через 6 месяцев. В соответствии с полученными результатами стало возможным говорить о планировании индивидуальных профилактических программ в зависимости от содержания  $\alpha$ -IFN в слюне у детей. Правильность выбранного направления профилактики кариеса была подтверждена исследованиями в группах детей, сформированных по этому принципу.

В группах детей с различным уровнем  $\alpha$ -IFN в слюне: 1 группа - дети с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне ( $99,6 \pm 20,98$  пг/мл), 2 группа - дети с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне ( $32,24 \pm 9,58$  пг/мл) была рекомендована индивидуальная кратность применения разработанного нами комплекса профилактических мероприятий.

Так, детям 1 группы - с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне проводились в домашних условиях 15 аппликаций разработанного нами реминерализующего средства: «Гель для минерализации эмали зубов» (регистрационный номер 2009139097) и глубокое фторирование эмали у стоматолога каждые 6 месяцев. Детям 2 группы - с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне назначалось 15 аппликаций реминерализующего геля и глубокое фторирование эмали каждые 3 месяца.

Через 6 месяцев, после назначения индивидуальных профилактических мероприятий, нами отмечено достоверное снижение показателя прироста интенсивности кариеса зубов на 39 % в группе детей с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне и на 58% в группе детей с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о повышении эффективности профилактики кариеса зубов у детей.

Таким образом, результаты проведённого клинико-лабораторного исследования позволяют утверждать, что определение  $\alpha$ -IFN в слюне в качестве маркера прогнозирования течения кариеса зубов у детей повысит эффективность профилактики кариеса у детей.

Оценка эффективности профилактики кариеса в ходе динамического наблюдения двух выделенных диспансерных групп показала обоснованность дифференцированного подхода индивидуальной профилактики кариеса в зависимости от содержания  $\alpha$ -IFN в слюне.

Результаты клинико-лабораторных исследований дополнительно свидетельствуют о бесспорном участии мукозальной иммунной системы организма в развитии и течении кариеса зубов, позволяют косвенно характеризовать её состояние и побуждают к более детальному исследованию иммунологических механизмов в развитии кариеса зубов.

Внедрение двух разработанных методов прогнозирования кариеса с целью повышения эффективности профилактики кариеса зубов позволит снизить заболеваемость кариесом и нуждаемость детского контингента в санации полости рта и необходимости проведения мероприятий третичной профилактики (реабилитации), что имеет большое социально-экономическое значение для государства.

## Выводы

1. У детей 6-12 лет Юго-Западного района г. Екатеринбурга определена высокая распространённость кариеса: в возрастной группе 6-7 лет-79%, 8-9 лет 75%, 10-12 лет- 80%. Характерны высокие показатели степени активности кариеса зубов у детей 6-12 лет: 1 степень активности кариеса зубов (компенсированная форма) у детей 6-7 лет составляет 0-5,11 отн.ед., 2 степень активности (субкомпенсированная форма) – 5,11-8,0 отн.ед., 3 степень (декомпенсированная форма) - >8,0 отн.ед.. В возрасте 8-9 лет, 1 степень активности – 0-4,3 отн.ед, 2 степень- 4,3-7,8 отн.ед. и 3 степень - >7,8 отн.ед.. У детей 10-12 лет 1 степень активности кариеса – 0-3,7 отн.ед., 2 степень – 3,7-7,2 отн.ед. и 3 степень >7,2.
2. Содержание  $\alpha$ -IFN слюны является маркером степени активности кариеса зубов у детей. Содержание  $\alpha$ -IFN в границах:  $99,6 \pm 20,98$  пг/мл соответствует 1 степени активности кариеса (компенсированной форме); содержание  $\alpha$ -IFN в слюне  $41,75 \pm 18,63$  пг/мл соответствует 2 степени активности кариеса (субкомпенсированной форме); содержание  $\alpha$ -IFN в слюне  $32,24 \pm 9,58$  пг/ мл соответствует 3 степени активности кариеса (декомпенсированной форме).
3. Скорость созревания эмали прорезавшихся зубов коррелирует с уровнем  $\alpha$ -IFN слюны. Скорость созревания (минерализации) эмали зубов в группе детей с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне достоверно меньше ( $P < 0,05$ ), чем в группе с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN, что увеличивает опасный период минеральной незрелости твёрдых тканей зуба к действию кариесогенных факторов и риску развития кариеса зубов у детей.
4. У детей с различным содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне определена достоверная разница показателей прироста интенсивности кариеса зубов. У детей с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне ( $32,24 \pm 9,58$  пг/мл) показатель прироста интенсивности кариеса за 6 месяцев составляет  $2,1 \pm 0,1$  усл.ед., что



в 3 раза больше по сравнению с группой детей с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN слюны ( $99,6 \pm 20,98$  пг/мл), где показатель составляет  $-0,65 \pm 0,07$  усл.ед.

5. Формирование диспансерных групп наблюдения детей в зависимости от содержания  $\alpha$ -IFN в слюне и применение с индивидуальной кратностью разработанного комплекса профилактических мероприятий повышает эффективность профилактики кариеса зубов. В группе детей с высоким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне, применение комплекса профилактических мероприятий 1 раз в 6 месяцев, показало снижение прироста интенсивности кариеса у детей за 6 месяцев на 39%, а у детей с низким содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне, применение комплекса профилактических мероприятий 1 раз в 3 месяца позволило снизить прирост интенсивности кариеса зубов за 6 месяцев на 58%.

## Практические рекомендации

1. Для прогнозирования прироста интенсивности и формы течения кариеса зубов при первичном обращении ребёнка 6-12 лет на стоматологическом приёме рекомендуется проведение забора ротовой жидкости для определения содержания  $\alpha$ -IFN в слюне методом иммуноферментного анализа
2. При содержании  $\alpha$ -IFN в слюне в границах 78,62-120,58 пг/мл пациент с прогнозом компенсированного течения кариеса и ожидаемым приростом интенсивности  $0,65 \pm 0,07$  каждые 6 месяцев включается в 1 группу диспансерного наблюдения.
3. Дети с содержанием  $\alpha$ -IFN в слюне в границах 22,66—60,38 пг/мл с прогнозом суб- и декомпенсированного течения кариеса и ожидаемым приростом интенсивности  $2,1 \pm 0,1$  каждые 6 месяцев включаются во 2 группу диспансерного наблюдения
4. С целью повышения эффективности профилактики кариеса детям первой группы диспансерного наблюдения рекомендуется следующая схема профилактических мероприятий: 15 аппликаций реминерализующего геля в домашних условиях и глубокое фторирование эмали у стоматолога каждые 6 месяцев; детям второй группы диспансерного наблюдения рекомендуются: 15 аппликаций реминерализующего геля в домашних условиях и глубокое фторирование эмали у стоматолога каждые 3 месяца.

## Список литературы

1. Абаджиди М.А. Уровень цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой / М.А. Абаджиди, Е.Ф. Лукушкина, И.В. Маянская // Цитокины и воспаление. - 2002. - №1. - С. 9 - 14.
2. Авраамова О.Г. Использование фторидсодержащих зубных паст в системе профилактики основных стоматологических заболеваний у детей (планирование и эффективность) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / Авраамова Ольга Георгиевна ; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. - М., 2005. - 31с.
3. Бартенев В.С. Физиология эмали и дентина / В.С. Бартенев, Н.К.Логинова, А.Г. Колесник // Стоматология. - 2006. - № 4. - С. 60 - 68.
4. Беляева О.В. Влияние комплексной терапии на показатели местного иммунитета больных пародонтитом / О.В. Беляева, Н.Н. Кеворков // Цитокины и воспаление. - 2002. - №4. - С. 15.
5. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. - М.: Медицинская книга, Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2001. – 304 с.
6. Боровский Е.В. Лечение кариеса в стадии белого пятна у детей методом глубокого фторирования / Е.В. Боровский, Т.Г. Завьялова // Клиническая стоматология. - 2002. - № 2. - С. 10 - 14.
7. Боровский Е.В. Нарушение процесса реминерализации твердых тканей зуба и принципы его регуляции / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев, Л.Н.Максимовская // Стоматология. - 1989. - № 5. - С. 19 - 22.
8. Боровский Е.В. Содержание кальция, фосфора и фтора в поверхностном слое эмали при кариесе и сходных с ним поражениях зубов / Е.В. Боровский, Л.Н. Максимовская // Стоматология. - 1990. - № 3. – С. 55 - 57.
9. Булгакова А.И. Местные факторы иммунитета ротовой полости больных хроническим пародонтитом при лечении с использованием лейкоцитарного интерферона / А.И. Булгакова, Ю.А. Медведев, М.М.Алсынбаев // Цитокины и воспаление. - 2002. - № 2. - С. 61.

10. Виноградова Т.Ф. Секреторные иммуноглобулины слюны у детей при кариесе и остром герпетическом стоматите / Т.Ф. Виноградова // Стоматология. - 1979. - № 6. - С. 6 - 9.
11. Водолацкая А.М. Оценка надёжности прогностических проб на устойчивость зубов к кариесу / А.М. Водолацкая, Г.А. Овруцкий // Стоматология. - 1988. - т. 67. - №2. - С. 58 - 61.
12. Волков Е.А. Разработка, экспериментальное и клиническое обоснование применения минерализующих средств в комплексном лечении больных с патологией твердых тканей зубов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.21 / Волков Евгений Алексеевич ; Московский гос. медико – стоматологический университет. - М., 2007. - 24 с.
13. Гарькавец С.А. Влияние факторов риска и изменения гомеостаза на интенсивность и распространённость кариеса у детей дошкольного возраста / С.А. Гарькавец, К.И. Ничанова, Д.А. Байсангурова // Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии : тезисы международной научно-практической конференции / Под ред. А.И. Ярёмченко, Л.Ю.Ореховой. - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. - С. 244.
14. Гнетова И.В. Стоматологическая заболеваемость и обоснование комплексной профилактики у детей г. Новосибирска: автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.21 / Гнетова Ирина Владимировна ; Новосиб. гос. мед. акад. - Новосибирск, 1999. – 23 с.
15. Горбунова И.Л. Исследование структуры апатита эмали зубов пациентов с различными уровнями устойчивости к кариесу / И.Л. Горбунова, В.А. Дроздов, М.В. Тренихин // Институт стоматологии, 2007. - № 1. - С. 96 - 97.
16. Гунчев В.В. Изучение электросопротивляемости слюны как показатель каресогенной ситуации в полости рта / В.В. Гунчев, А.Р. Поздеев // Новые методы диагностики и результаты их внедрения в стоматологическую практику. - М., 1991. - С. 33 - 34.

17. Давыдов Б.Н. Особенности обмена фторидов у детей при профилактике кариеса / Б. Н. Давыдов, Ю.Н.Боровский, О.А. Базанова // Стоматология. - 2002. - № 1. - С. 63 - 66.
18. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2003. - № 3. - С. 20 - 35.
19. Елизарова В.М. Нарушение гомеостаза кальция при множественном кариесе у детей / В.М.Елизарова, Ю.А.Петрович // Стоматология. – 2002. - № 1. - С. 67 - 69.
20. Зеленова Е.Г. Микрофлора полости рта : норма и патология / Е.Г. Зеленова, М.И. Заславская, Е.В. Салина. - НГМА, 2004. -158 с.
21. Иванова Г.Г. Диагностическая и прогностическая оценка электрометрии твёрдых тканей при кариесе: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Иванова Галина Григорьевна ; Омский гос. мед. ин-т. - Омск, 1984. - 19 с.
22. Иоффе В.И. Вопросы методологии клинико-иммунологического исследования в связи с прогнозированием течения болезни / В.И. Иоффе // Вестн. АМН. - 2002, - № 2. - С. 3 - 11.
23. Ипполитов Ю.А. Профилактика кариеса у лиц с различными уровнями резистентности зубов к заболеванию / Ю.А. Ипполитов, Л.Е. Баранова, И.Н. Сарычева // Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии: тезисы международной научно-практической конференции / Под ред. А.И. Ярёмченко, Л.Ю. Ореховой. - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. - С. 36 - 37.
24. Каменнова Т.Н. Обоснование профилактики заболеваний твердых тканей зубов у детей с учетом индивидуальной восприимчивости к фторидам : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Каменнова Татьяна Николаевна ; Волгоградский гос. мед. университет. – Волгоград, 2003. – 22 с.

25. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К.П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. - № 11. – С. 21 – 32.
26. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. - СПб.: ООО «Издательство фолиант», 2008. – 552 с.
27. Кипиани Г.Э. Состояние местного иммунитета при кариесе зубов у детей / Г.Э. Кипиани // Стоматология. - 1992. - № 5.- С. 82 - 83.
28. Кисельникова Л.П. Индивидуальная профилактика кариеса зубов у детей школьного возраста / Л.П. Кисельникова // Клиническая стоматология. - 2006. - № 4. - С. 52 - 56.
29. Кнаппвост А. Влияние фтора на физиологический и патологический обмен кальция: кариес, остеопороз, атеросклероз /А. Кнаппвост // Маэстро. - 2000. - № 1. - С. 57 - 62.
30. Кнаппвост А. Глубокое фторирование - реминерализация эмали, основанная на физиологических и химических свойствах фтора / А. Кнаппвост // Институт стоматологии. - 2002. - № 3. - С. 62 - 64.
31. Кнаппвост А. Профилактика и лечение временных зубов с кариесом методом глубокого фторирования/ А. Кнаппвост // Детская стоматология.- 2000. - № 1. - С. 3 - 4.
32. Кобиясова И.В. Опыт применения аппликационного геля «R.O.C.S.S. Medical Minerals» в профилактике и лечении кариеса в стадии белого пятна / И.В. Кобиясова // Клиническая стоматология. - 2008. – № 2. - С. 72 - 74.
33. Ковинька М.А. Биохимические показатели ротовой жидкости у детей как критерий прогнозирования развития кариеса зубов / М.А. Ковинька, И.А. Львова, Е.Л. Матвеева // Маэстро. - 2005. - № 17. - С. 17.
34. Ковязина С.Б. Активность лизоцима крови, паротидной и смешанной слюны при остром и хроническом кариесе / С.Б.Ковязина // Кариес зубов и его осложнения. – Казань, 1984. - Т. 40.- С. 62.

35. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В.А. Козлов // Цитокины и воспаление. - 2002. - № 1. - С. 3 - 4.
36. Кондрашева З.Н. Микробиология и иммунология полости рта : метод. пособие / З.Н. Кондрашева, В.Ф.Голиков, А.П. Козлов. - Екатеринбург, 1996. – 60 с.
37. Коршунов А.П. Методические подходы к изучению физико-химических параметров электропроводности смешанной слюны / А.П. Коршунов, В.Г. Сунцов, А.Н. Питаева. - Омск, 1992. – 20 с.
38. Косюга С.Ю. Стоматологическая заболеваемость детского населения крупного промышленного города / С.Ю. Косюга, О.С. Киселёва, Е.С. Богомолова // Материалы межрегиональной научно -практической конференции, г. Тверь : РИЦ ТГМА, 2007. - 66 с.
39. Кочеткова Л.И. Иммунный статус у детей с различной интенсивностью кариеса и хронического гингивита : автореф. дис. ... канд. мед. наук: - М., 1988. – 23 с.
40. Кузник Б.И. Иммуногенез, гомеостаз и неспецифическая резистентность организма / Б.И.Кузник. - М.: Медицина, 2003. – 320 с.
41. Кузьмина Э.М. Профилактика кариеса зубов как важнейший аспект сохранения стоматологического здоровья детей / Э.М. Кузьмина, И.И. Лысенкова // Российский педиатрический журнал. - 2006. - № 6. - С. 58 - 60.
42. Курякина Н.В. Терапевтическая стоматология детского возраста / Н.В. Курякина. - М.: Медицинская книга, Н. Новгород : Издательство НГМА, 2001. – 744 с.
43. Леонтьев В.К. Об особенностях минерализующей функции слюны / В.К. Леонтьев // Стоматология. - 1988. - № 6. - С. 5 - 8.
44. Леонтьев В.К. Оценка основных направлений развития в стоматологии / В.К. Леонтьев, В.Т. Шестаков, В.Ф. Воронин. – М.: Медицинская книга, 2007. - 280 с.

45. Леонтьев В.К. Эволюция представлений о причинах возникновения кариеса зубов // В.К.Леонтьев, Л.А.Мамедова // Стоматология. - 2000. - №1. - С. 68 - 71.
46. Леонтьев В.К. Профилактика стоматологических заболеваний / В.К. Леонтьев, Г.Н. Пахомов. - М., 2006. - 356 с.
47. Леус П.А. Фтор в профилактике кариеса зубов / П.А. Леус // Стоматология. - 1993. - Т. 72. - № 1. - С. 66 - 72.
48. Литвинова Л.А. Размышления о проблемах стоматологической профилактики и диспансеризации в детском возрасте / Л.А. Литвинова // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2008. - № 2. - С. 16 - 19.
49. Лобовкина Л.А. Фторсодержащие препараты как наиболее оптимальный способ местной профилактики кариеса зубов в России/ Л.А. Лобовкина, А.М. Романов, П.Л. Лобовкин // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2009. - № 2. - С. 56 - 58.
50. Лозовой В.П. Структурно - функциональная организация иммунной системы / В.П. Лозовой, С.М. Шергин. – Новосибирск : Наука, 2002. - 225с.
51. Марченко А.И. Возрастные особенности местного иммунитета у детей / А.И. Марченко, Н.А. Шупик, Н.А. Зелинская // Стоматология. - 1986. - № 5. - С. 4 - 6.
52. Массный З.П. Лактобактерии полости рта и кариес зубов у дошкольников / З.П. Массный // Стоматология. - 1976. - Т.55. - № 2.- С.68 - 71.
53. Мельниченко Э.М. Анализ кариеспрофилактического действия фторсодержащих препаратов / Э.М. Мельниченко, В.П. Михайловская, Т.Л. Терехова // Новое в стоматологии. - 1997. - № 58. - С. 5 - 7.
54. Михайлова Е.С. Роль местного иммунитета в патогенезе непереносимости стоматологических конструкционных материалов / Е.С. Михайлова, Н.В. Шабашова, Е.В. Фролова // Цитокины и воспаление. - 2006. - № 2. - С. 15 - 17.



55. Михнёва Г.А. Активность лизоцима в ротоглоточном секрете у здоровых людей / Г.А. Михнёва, Т.В. Фокина, М.А.Уланова // Лаб. дело. - 1992. - №10. - С. 619 - 620.
56. Мониторинг эпидемиологии стоматологических заболеваний у детей / А.В. Алимский // Материалы XVI Всероссийской научно-практической конференции. – М., 2006. - С. 10 - 12.
57. Морозова Н.В. Диспансеризация детей у стоматолога / Н.В.Морозова, Е.В. Васманова, К.В. Хроменкова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2008. - № 1. –С. 3 - 11.
58. Морфологическое обоснование концепции об аутоиммунном факторе в этиопатогенезе кариеса / Ю.П. Костиленко, И.В. Бойко // Карповские чтения (Днепропетровск, 12-15 апреля 2005 г.) : сб. науч. труд. / Под ред. И.В. Твердохлеба. – Днепропетровск : Пороги, 2005. - 93 с.
59. Назаров П.Г. Мукозальная иммунная система и проблемы стоматологии / П.Г. Назаров, М.Я. Левин // Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии: тезисы международной научно-практической конференции / Под ред. А.И.Ярёменко, Л.Ю.Ореховой - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. - С. 57.
60. Назаров П.Г. Воспаление: локальные и системные механизмы защиты слизистых оболочек / П.Г.Назаров // Новости оториноларингологии логопатологии. - 2001. - № 2 (26). - С. 39 - 41.
61. Недосеко В.В. Оптимизация процесса профилактики кариеса зубов / В.В. Недосеко, С.А. Сидельников, А.Н. Пятаева // Институт стоматологии. - 2003. - № 1. - С. 38 - 41.
62. Овруцкий Г.Д. Изменения некоторых показателей иммунитета при кариесе зубов / Г.Д. Овруцкий, Ф.З. Савранский // Казанский мед. журн. - 1993. - № 2. - С. 104 - 105.
63. Овруцкий Г.Д. Иммунология кариеса зубов / Г.Д. Овруцкий, А.И. Марченко, Н.А. Зелинская. – Киев : Здоровье, 1991. – 96 с.

64. Овруцкий Г.Д. Прогнозирование и донозологическая диагностика кариеса зубов / Г.Д. Овруцкий, М.П. Водолацкий, А.М. Водолацкая. - Ставрополь, 1990. - 97 с.
65. Окушко В.Р. Клиническая физиология эмали / В.Р. Окушко. - Киев, 1984. - 64 с.
66. Олейник И.И. Современные аспекты биологии и иммунологии / И.И. Олейник, В.Н. Покровский // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2003. - № 6.- С. 91 - 97.
67. Орехова Л.Ю. Стоматология профилактическая / Л.Ю. Орехова, С.Б. Улитовский, Т.В. Кудрявцева. – М.: Медицина, 2005. – 271 с.
68. Оулис К. Руководящие указания по применению фторидов у детей: документ, отражающий политику Европейской академии детской стоматологии / К. Оулис, И. Раадал, Л. Мартенс // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2008. - № 2.- С. 22 - 27.
69. Петцольд М. Исследование слоя фторида кальция, образовавшегося на поверхности зуба, методом электронно-оптической микроскопии / М. Петцольд // Клиническая стоматология, 2008. - № 2. - С. 66 - 67.
70. Показатели уровня цитокинов в крови и ротовой жидкости у больных с синдромом Шегрена / С.С. Григорьев, М.В. Григорьева, Г.Н.Чистякова // Образование и наука на стоматологических факультетах ВУЗов России. Новые технологии в стоматологии : материалы Всероссийского конгресса. - Екатеринбург, 2006. - С. 75 - 79.
71. Пихур О.Л. Кристаллохимические особенности апатитов твёрдых тканей зубов в возрастном аспекте / О.Л. Пихур // Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии: тезисы международной научно-практической конференции / Под ред. А.И.Ярёменко, Л.Ю. Ореховой. - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. - С. 71 - 72.
72. Рединова Т.Л. Клинические методы исследования слюны при кариесе зубов / Т.Л. Рединова, А.Р. Поздеев. - Ижевск, 1994. – 24 с.

73. Рединова Т.Л. Определение устойчивости зубов к кариесу / Т.Л. Рединова, В.К. Леонтьев, Г.Д. Овруцкий. - Казань, 1982. – 9 с.
74. Русакова И.В. Оценка состояния стоматологического здоровья населения Свердловской области и факторов, влияющих на развитие основных стоматологических заболеваний: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.21 / Русакова Ирина Владимировна; Уральская гос. мед. акад. - Екатеринбург, 2008. – 21 с.
75. Савушкина Н.А. Значение повышения функциональной резистентности эмали зубов в комплексной профилактике кариеса у подростков пубертатного возраста / Н.А. Савушкина, И.В. Кобиясова // Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии: тезисы международной научно-практической конференции / Под ред. А.И. Ярёмченко, Л.Ю. Ореховой. - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. – С. 262 - 265.
76. Садовский В.В. Клинические технологии блокирования кариеса / В.В. Садовский. - М.: Медицинская книга, 2005. – 72 с.
77. Салина Е.В. Формирование местного иммунитета полости рта у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1996. – 22 с.
78. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2002. - № 1. - С. 5 - 6.
79. Скрипкина Г.И. Аминофториды в профилактике кариеса / Г.И. Скрипкина, А.Ж. Гарифуллина // Клиническая стоматология, 2008. - № 4. - С. 44 - 45.
80. Скрипкина Г.И. Количественный состав микрофлоры полости рта у кариесрезистентных детей школьного возраста / Г.И.Скрипкина // Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии: тезисы международной научно-практической конференции / Под ред. А.И. Ярёмченко, Л.Ю. Ореховой. - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. - С. 266 - 267.

81. Сохов С.Т. Задачи по сохранению стоматологического здоровья населения в политике здравоохранения / С.Т. Сохов, Н.Б. Павлов, А.Е.Иванова // Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии: тезисы международной научно-практической конференции / Под ред. А.И. Ярёмченко, Л.Ю. Ореховой. - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. - С. 87 - 88.
82. Способ прогнозирования течения кариеса у детей / Б.Н. Давыдов, А.В. Каргаполов, Н.Н. Слюсарь, В.Л. Чернигин // Использование инфракрасного анализатора ИКАР в медицине, экологии и фармации / Под ред. А.В. Каргаполова. – Тверь : ООО Издательство «Триада», 2003. – 216 с.
83. Сунцов В.Г. Особенности микробиологического состава смешанной слюны у детей с различным уровнем интенсивности кариеса зубов / В.Г.Сунцов // Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии: тезисы международной научно-практической конференции / Под ред. А.И. Ярёмченко, Л.Ю. Ореховой. - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. - С. 267 - 268.
84. Сунцов В.Г. Стоматологическая профилактика у детей / В.Г. Сунцов, В.К. Леонтьев, В.А. Дистель. – М., 2001. – 344 с.
85. Сунцов В.Г. Применение лечебно - профилактических гелей в стоматологической практике / В.Г.Сунцов. - Омск. - 2004. – 75 с.
86. Сунцов В.Г. Влияние различных факторов риска в формировании декомпенсированной формы кариеса у детей г. Омска / В.Г. Сунцов, И.М. Волошина // Институт Стоматологии. – 2008. - № 39. – С. 30 - 31.
87. Токуева Л.И. Кальций, неорганический фосфор смешанной слюны, скорость слюноотделения и кариесрезистентность зубов в период их минерализации у детей / Л.И. Токуева // Стоматология. - 1983. - № 1. - С. 62 - 64.

88. Фёдоров Ю.А. Профилактика кариеса зубов: очередной миф или реальная действительность / Ю.А. Фёдоров, Т.Ю. Соболева // Клиническая стоматология, 2007. - № 3. - С. 4 - 7.
89. Федоров Ю.А. Исследование влияния реминерализующих составов на состояние твердых тканей зубов / Ю.А. Федоров, С.А. Туманова, В.А. Дрожжина // Профилактика today. - 2008. - № 8. - С. 22.
90. Хазанова В.В. Состояние местного иммунитета полости рта при кариесе зубов / В.В. Хазанова, Е.А. Земская, Н.А. Дмитриева // Стоматология. - 1995. - № 5. - С. 62 – 64.
91. Хамадеева А.М. Клинические аспекты применения фторидсодержащих зубных паст / А.М. Хамадеева // Институт Стоматологии. - 2005. - № 1. - С. 78 - 81.
92. Химичева Н.В. Опыт применения фторпрофилактики для снижения уровня распространенности кариеса в детском возрасте / Н.В. Химичева, И.С. Щербинина, И.И. Шуникова // Стоматология детского возраста и профилактика. - 2008. - № 2. – С. 82.
93. Хмызова Т.Т. Мониторинг здоровья детей Волгограда / Т.Т.Хмызова, Е.Е.Маслак // Стоматологическое здоровье ребенка. Тезисы к III Общероссийской научно-практической конференции детских стоматологов. – М. – Волгоград, 2000. – С. 21.
94. Хоменко Л.А. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта / Л.А. Хоменко, Н.В. Биденко. – Киев : Книга плюс, 2001. – 208 с.
95. Чернышев В.П. Возрастные особенности местного иммунитета при кариесе зубов / В.П.Чернышев, А.И.Марченко, Н.А.Зелинская // Стоматология. - 1993. - № 5. - С. 4 - 5.
96. Чуев В.П. Кариеспрофилактические средства производства фирмы «Владмива» / В.П. Чуев, Е.А. Кузьмина, В.Ф. Посохова // Фундаментальные и прикладные проблемы стоматологии: тезисы международной научно-практической конференции / Под ред. А.И.

- Ярёменко, Л.Ю. Ореховой. - СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009. - С. 107 - 108.
97. Шатохина С. Н. Морфологическая картина ротовой жидкости - диагностические возможности / С. Н. Шатохина, С. Н. Разумова., В. Н. Шабалин // Стоматология. - 2006. - № 4. - С. 13 - 17.
98. Янушевич О.О. Стоматологическая заболеваемость населения России / О.О. Янушевич, Э.М. Кузьмина, И.Н. Кузьмина. - М., 2009. - 10 с.
99. Япеев А.С. Кариес зубов при различных физико-химических состояниях слюны / А.С. Япеев, С.В. Тукаева, С.В.Князев. - Ижевск, 1991. – 10 с.
100. Ярошкина З.А. Характеристика микрофлоры зубной бляшки при различном состоянии неспецифической резистентности организма: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / З.А. Ярошкина ; Казанский мед. университет. - Казань, 1986. – 21 с.
101. Aas J.A. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults / J.A. Aas // J. Clin. Microbiol. - 2008. - № 46. - P. 1407 – 1417.
102. Al Amoudi N. A comparative study of the secretory IgA immunoglobulins (s.IgA) in mothers and children with SECC versus a caries free group children and their mothers / N. Al Amoudi, H. Al Shukairy, A. Hanno // J. Clin. Pediatr. Dent. - 2007. - V.32. - P. 53 - 56.
103. Al Shukairy H. A comparative study of Streptococcus mutans and lactobacilli in mothers and children with severe early childhood caries (SECC) versus a caries free group of children and their corresponding mothers / Al Shukairy H, N. Al Amoudi, N. Farsi // Pediatr Dent. -2006. – Vol.31, № 2. - P. 80 - 85.
104. Alaluusua S. Early plaque accumulation: a sign for caries risk in young children / S. Alaluusua, R. Malmavirta // Community Dentistry and Oral Epidemiology. - 1994. - № 22. -P. 273 – 276.
105. Alm A. On dental caries and caries-related factors in children and teenagers / A. Alm // Swed. Dent. J. Suppl. - 2008. - Vol.195. - P.7 - 63.

106. Altenburger M.J. Fluoride uptake and remineralisation of enamel lesions after weekly application of differently concentrated fluoride gels / M.J. Altenburger, J.F. Schirrmeyer, K.T. Wrbas // *Caries Res.* -2008. – Vol. 42, № 4. -P. 312 - 318.
107. Anusavice K.J. Caries Risk assessment / K.J. Anusavice // *Operative Dentistry.* - 2001. - № 6. - P. 19 - 26.
108. Arslan S.Y. The effect of lactoferrin on oral bacterial attachment / S.Y. Arslan, K.P. Leung, C.D. Wu // *Oral Microbiol. Immunol.* - 2009. – Vol. 24, №5. – P. 411 - 416.
109. Bagherian A. Comparison of the salivary immunoglobulin concentration levels between children with early childhood caries and caries-free children / A. Bagherian, A. Jafarzadeh, M. Rezaeian // *Iran J. Immunol.* - 2008. -Vol. 5, № 4. - P. 217 - 221.
110. Bai J. Comparison of salivary proteins between children with early childhood caries and children without caries / J. Bai, Q. Zhou, Z. Bao // *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* - 2007. – Vol. 42, № 1. – P. 21 -23.
111. Bardow A. Effect of saliva composition on experimental dental caries / A. Bardow, B. Nyvad, A.R. Ten Cate // *Caries Reseach.* - 2005. -№39. - P. 71 - 77.
112. Berkowitz R. J. Causes, treatment and prevention of early childhood caries: a microbiologic perspective / R. J. Berkowitz // *J. of the Canadian Dental Association.* - 2003. - Vol. 69. - P. 304 - 307.
113. Berlutti F. Both lactoferrin and iron influence aggregation and biofilm formation in *Streptococcus mutans* / F. Berlutti, M. Ajello, P. Bosso // *Biometals.* - 2004. - № 3. - P.271 - 278.
114. Botha F.S. Caries prediction factors in children with primary dentition/ F.S. Botha, S.J. Botha, J. Kroon // *SADJ.* - 2001. – Vol. 56. - P. 348 - 352.
115. Brailsford S. R. Evaluation of new dip-slide test for the quantification of mutans streptococci from saliva / S. R. Brailsford, R. W. Byrne, D. Beighton // *New York.* - 2002. - P.12 - 15.

116. Bratthall D. Immunoglobulin A reaction to oral streptococci in saliva of subjects with different combinations of caries and levels of mutans streptococci / D.Bratthall // Oral Microbiol. Immunol. - 1997. - Vol. 2. - P. 212 - 218.
117. Bratthall D. Cariogram – multifactorial risk assessment model for a multifactorial disease / D. Bratthall, G. Hansel-Petersson // Community Dent Oral Epidemiol. – 2005. – Vol. 33. – P. 256 - 264.
118. Christensen G.J. Special oral hygiene and preventive care for special needs / G.J. Christensen // J. Am. Dent. Assoc. – 2005. – Vol. 136. –P. 1141 - 1143.
119. Cogulu D. Evaluation of the relationship between caries indices and salivary secretory IgA, salivary pH, buffering capacity and flow rate in children with Down's syndrome / D. Cogulu, E. Sabah, N. Kutukculer // Arch. Oral Biol. - 2006. -Vol. 51, № 1. - P. 23 - 28.
120. D'Amario M. Caries-risk assessment: the role of salivary tests / M. D'Amario, A. Barone, G. Marzo // Stomatol. - 2006. - Vol. 5. -P. 449 - 463.
121. De Soet J.J. Moore Host and microbiological factors related to dental caries development / J.J. De Soet, M.C. van Gemert-Schriks, M.L. Laine // Caries Res. - 2008. - Vol. 42, № 5. - P. 340 - 347.
122. Denny P.C. A novel saliva test for caries risk assessment / P.C.Denny, P.A. Denny, J.Takashima // J. Calif. Dent Assoc. - 2006. –Vol. 34, № 4. - P. 287 - 290.
123. Denny P.C. A saliva-based prognostic test for dental caries susceptibility / P.C.Denny // J. Dent Hyg. - 2009. - Vol. 83, № 4. - P. 175 - 176.
124. Einwag J. Possibilities of assessing the individual caries risk using microbiological parameter / J. Einwag, F.Gehring // ZWR. - 1990. - №3. - P. 167 - 173.
125. Ericsson Y. Clinical investigations of the salivary buffering action / Y.Ericsson // Acta Odontologica Scandinavica. – 1999. - № 17. – P. 131 – 165.
126. Farias D.G. Salivary antibodies, amylase and protein from children with early childhood caries / D.G. Farias, A.C. Bezerra // Clin. Oral Investig. - 2003. -Vol. 3. - P. 154 - 157.



127. Featherstone J.D.B. Prevention and reversal of dental caries: Role of low level of Fluoride / J.D.B. Featherstone // Community Dent Oral Epidemiol. - 1999. - № 27. - P. 31 - 40.
128. Featherstone J.D.B. The science and practice of caries prevention / J.D.B. Featherstone // JADA. - 2000. - № 131. - P. 887 - 899.
129. Fehr F.R. Experimental caries in man / F.R. Fehr, H. Loe, E. Theilade // Caries Res. - 1970. - № 2. - P. 131 - 148.
130. Fejerskov O. Fluoride in dentistry / O.Fejerskov. – Copenhagen: Munksgaard, 1996. - 55 p.
131. Giannoni M. Some tools for the identification of high caries risk individuals / M.Giannoni, M. D'Amario, R. Gatto // Stomatol. - 2005. - Vol. 54. -P. 111 - 127.
132. Hao G.F. Relationship of concentration of lactoferrin and lysozyme in saliva and dental caries in primary dentition / G.F. Hao, H.C. Lin // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2009. - Vol. 44, № 2. - P. 82 - 84.
133. Health 21 – Health for all in the 21st century / World Health Organization Regional Office for Europe; Copenhagen, 1999. – 77 p.
134. Hellwig E. Remineralization of initial carious lesions in deciduous enamel after application of dentifrices of different fluoride concentrations / E. Hellwig // Clin. Oral Investig. - 2009. – 55 p.
135. Hicks J. Biological factor in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization. - Part I. / J. Hicks, F. Garcia-Gody, C. Flaitz // J. Clin Ped Dent. - 2003. - № 28. - P. 47 - 52.
136. Hicks J. Biological factor in dental caries: enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization. - Part II. / J. Hicks, F. Garcia-Gody, C. Flaitz // J. Clin Ped Dent. - 2004. - № 28. - P. 119 - 123.

137. Hong X. Correlation between Streptococcus mutans level in saliva and caries status in children / X. Hong, D.Y. Hu // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. - 2009. - Vol. 44, № 2. – P.76 - 78.
138. Jankowska A.K. Saliva as a main component of oral cavity ecosystem. Part II. Defense mechanisms / A.K. Jankowska // Wiad. Lek. - 2007. -№ 5. - P. 253 - 257.
139. Jardim J. Artificial enamel dental caries treated with different topical fluoride regimes: an in situ study / J. Jardim, M.A. Pagot, M. Maltz // J. Dent. - 2008. – Vol. 36, № 6. - P. 396 - 401.
140. Jenkinson H.F. Streptococcal adhesion and colonization / H.F. Jenkinson, R.J. Lamont // Crit Rev. Oral. Biol. Med. - 1997. - № 8. - P. 175 – 200.
141. Kagami H. Salivary growth factors in periodontal disease / H.Kagami // Adv. Dent Res. - 2000. - № 5. - P. 99 - 102.
142. Kent R. Humoral IgG antibodies to oral microbiota in a population at risk for root-surface caries / R.Kent // Res. - 1992. - Vol. 71, № 7. - P. 1399 - 1407.
143. Khurshudian A.V. A pilot study to test the efficacy of oral administration of interferon-alpha lozenges to patients with Sjögren's syndrome / A.V. Khurshudian // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 2003. - Vol. 95, № 1. - P. 38 - 44.
144. Kidd E.A.M. What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilm / E.A.M. Kidd, O. Fejerskov // J. Dent Res. - 2004. - № 83. - P. 35 - 38.
145. Kirstilä V. Longitudinal analysis of the association of human salivary antimicrobial agents with caries increment and cariogenic micro-organisms: a two-year cohort study / V. Kirstilä, P. Häkkinen // J. Dent Res. - 1998. – № 1. - P. 73 - 80.
146. Kirtaniya B.C. Natural prevalence of antibody titres to GTF of S. mutans in saliva in high and low caries active children / B.C.Kirtaniya, H.S. Chawla, A. Tiwari // J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent. - 2009. –Vol. 27, № 3. - P. 135 - 138.

147. Knappwost A. Therapie der Milchzahnkaries durch Tiefenfluoridierung / A. Knappwost // ZMK. - 1995. - № 9. - P. 67 - 70.
148. Knappwost A. Cu-dotierte Tiefenfluoridierung der Kavitäten statt Fluoridabgabe aus Kunststoff-Füllungen / A. Knappwost, F. Grothe, L. Knauer // ZMK. - 1998. - № 12. - P. 20 - 22.
149. Knappwost A. Eine dringende Aufgabe für die zahnärztliche Praxis: Tiefenfluoridierung durch mineralische Schmelzversiegelung / A. Knappwost // DZW. - 1993. - Vol. 9. - P. 22 - 24.
150. Knappwost A. Nichtinvasive Mineralische Fissurenversiegelung durch Cu-dotierte Tiefenfluoridierung / A. Knappwost, R. Lehmann, H. Trondle // ZMK. - 1999. - 55 p.
151. Knappwost A. Tiefenfluoridierung durch mineralische Schmelzversiegelung / A. Knappwost // DZW. - 1993. - № 8. - P. 20.
152. Koga-Ito C.Y. Correlation among mutans streptococci counts, dental caries, and IgA to Streptococcus mutans in saliva / CY. Koga-Ito, C.A. Martins, I. Balducci // Braz. Oral Res. - 2004. - Vol. 18, № 4. - P. 350 - 355.
153. Lee Y.E. Comparison of remineralization effect of three topical fluoride regimens on enamel initial carious lesions / Y.E. Lee, H.J. Baek, Y.H. Choi // J. Dent. - 2009. - № 9. - P. 143.
154. Lehner T. Antibodies saliva / T. Lehner // Proc. finish dent. Soc. - 1983. - Vol. 79, № 1. - P. 62 - 70.
155. Liu W. IFN-gamma and IL-4 in saliva of patients with oral lichen planus : a study in an ethnic Chinese population / W. Liu, H. Dan, Z. Wang // Inflammation. - 2009. - Vol. 32, № 3. - P. 176 - 181.
156. Llena-Puy M.C. Cariogenic oral flora and its relation to dental caries / M.C. Llena-Puy, C. Montañana-Llorens, L. Forner-Navarro // ASDC J. Dent Child. - 2000. - Vol. 67. - P. 42 - 69.
157. Loveren C. Antimicrobial Activity of Fluoride and its in Vivo Importance: Identification of Research Questions / C. Loveren // Caries. Res. - 2001. - № 35. - P. 65 - 70.

158. Moskovskii A.V. Immunological status of patients with caries and its complications in combination with parodontitis / A.V. Moskovskii, A.V.Shumskii // *Stomatologiya*. - 2008. - Vol. 87. - P. 24 - 28.
159. Mungia R. Interaction of age and specific saliva component output on caries / R. Mungia, S.M. Cano, D.A. Johnson, H. Dang // *Aging Clin. Exp. Res.* - 2008. - Vol. 20. - P. 503 - 508.
160. Murakami C. Effect of fluoride varnish and gel on dental erosion in primary and permanent teeth / C. Murakami, M. Bönecker, M.S. Corrêa // *Arch. Oral Biol.* - 2009. - V. 54, № 11. - P. 997 - 1001.
161. Neuhaus K.W. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) and its effect on dental hard tissues / K.W. Neuhaus, A. Lussi // *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* - 2009. - Vol. 119. - P. 110 - 116.
162. Petersen P.E. The global burden of oral diseases and risks to oral health / P.E. Petersen, D. Bourgeois, H. Ogawa // *Bull World Health Organ.* - 2005. - № 9. - P. 661 - 669.
163. Powell L.V. Caries prediction: a review of the literature / L.V. Powell // *Community Dent. Oral Epidemiol.* - 1998. - Vol. 26. - P. 361 - 371.
164. Reich E. Fluorides in group prophylaxis / E.Reich // *Gesundheitswesen.* - 1997. - Vol. 59, № 12. - P. 716 - 719.
165. Reynolds E.C. Calcium phosphate-based remineralization systems: scientific evidence? / E.C. Reynolds // *Aust. Dent J.* - 2008. - Vol. 53, № 3. - P. 268 - 273.
166. Rodis O.M. Culture-based PCR analysis of plaque samples of Japanese school children to assess the presence of six common cariogenic bacteria and its association with caries risk / O.M. Rodis, S. Matsumura, N. Kariya // *Mol. Cell Probes.* - 2009. - P. 30.
167. Rose P.T. IgA antibodies to *Streptococcus mutans* in caries-resistant and -susceptible children / P.T.Rose // *Pediatr. Dent.* - 1994. - Vol. 16. - P. 272 - 275.

168. Rostoka D. Saliva and dental caries: diagnostic tests in practical dentistry / D. Rostoka, Iu. Kroicha, V. Kuznetsova // *Stomatologiya*. - 2001. - V.80. - P. 7 - 10.
169. Rozier R.G. Effectiveness of methods used by dental professionals for the primary prevention of dental caries / R.G. Rozier // *J. Dent. Educ.* - 2001. - №65. - P. 1063 - 1072.
170. Russell M.W. Secretory Immunity in Defense against Cariogenic Mutans Streptococci / M.W. Russell, G. Hajishengallis, N.K. Childers // *Caries Res.* - 1999. - V. 33, № 1. - P. 4 - 15.
171. Sánchez-Pérez L. A cluster analysis model for caries risk assessment / L.Sánchez-Pérez, A.E. Acosta-Gío, I.Méndez-Ramírez // *Arch Oral Biol.* - 2004. - Vol. 49. - P. 719 - 725.
172. Sánchez-Pérez L. Clinical, salivary, and bacterial markers for caries risk assessment in schoolchildren: a 4-year follow-up / L.Sánchez-Pérez // *Int. J. Paediatr. Dent.* - 2009. - Vol. 19. - P. 186 - 192.
173. Sanui T. Analysis of Streptococcus mutans biofilm proteins recognized by salivary immunoglobulin A / T. Sanui, R.L.Gregory // *Oral Microbiol. Immunol.* - 2009. - Vol. 24, № 5. - P. 361 - 368.
174. Shifa S. Quantitative assessment of IgA levels in the unstimulated whole saliva of caries-free and caries-active children / S. Shifa, M.S. Muthu, D. Amaral // *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* - 2008. - Vol.26. - P. 158 - 161.
175. Sköld U.M. On caries prevalence and school-based fluoride programmes in Swedish adolescents / U.M.Sköld // *Swed. Dent J. Suppl.* - 2005. - №3. - P. 11-75.
176. Suh K.I. Salivary levels of IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha in patients with burning mouth syndrome / K.I. Suh, Y.K. Kim, H.S. Kho // *Arch Oral Biol.* - 2009. - Vol. 54, № 9. - P. 797 - 802.
177. Sullivan D.M. Caries experience and mutans streptococci as indicator of caries incidence / D.M.Sullivan, E.A. Thibodeau // *Pediatr. ent.* - 1996. - № 18. - P. 371 - 374.

178. Tar I. The role of salivary immunoglobulins (secretory IgA, IgM, IgG) in caries prevalence and primary B-cell deficiency / I. Tar, E. Nemes, J. Nemes, M. Alberth // *Fogorv. Sz.* - 1999. – Vol. 92. - P. 331 - 338.
179. Teles R.P. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study / R.P. Teles, V. Likhari, S.S. Socransky // *J. Periodontal Res.* - 2009. - Vol. 44, № 3. - P. 411 - 417.
180. Tenovuo J. Antimicrobial factors of saliva in relation to dental caries and salivary levels of mutans streptococci / J. Tenovuo, H. Jentsch, T. Soukka // *J. Biol. Buccale.* - 1992. - Vol. 20. - P. 85 - 90.
181. Thaweboon S. Salivary secretory IgA, pH, flow rates, mutans streptococci and *Candida* in children with rampant caries / S. Thaweboon, B. Thaweboon, S. Nakornchai // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* - 2008. - Vol. 39, № 5. – P. 893 - 899.
182. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century- the approach of the WHO Global Oral Health Programme / *Community Dent Oral Epidemiol.* - 2003. - P. 3 - 23.
183. Twetman S. Patient caries risk assessment / S. Twetman, M. Fontana // *Monogr. Oral Sci.* - 2009. - № 21. - P. 91 - 101.
184. Vacca Smith A.M. Salivary Glucosyltransferase B as a Possible Marker for Caries Activity / A.M. Vacca Smith, K.M. Scott-Anne, M.T. Whelehan // *Caries Res.* - 2007. - № 41. - P. 445 - 450.
185. Vitorino R. Salivary clinical data and dental caries susceptibility: is there a relationship? / R. Vitorino, M.J. Calheiros-Lobo, J.A. Duarte // *Bull Group Int. Rech. Sci. Stomatol. Odontol.* - 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 27 - 33.
186. Waelum V. A global perspective on changes in the burden of caries and periodontitis: implications for dentistry / V. Waelum, W. van Palenstein Helderma, A. Hugoson // *J. Oral Rehabil.* - 2007. - № 12. - P. 872 - 906
187. Wolff M.S. The cariogenic dental biofilm: good, bad or just something to control? / M.S. Wolff, C. Larson // *Braz. Oral Res.* - 2009. - № 23. - P. 31 - 38.

188. Zero D.T. The biology, prevention, diagnosis and treatment of dental caries : scientific advances in the United States / D.T. Zero, M. Fontana, E.A. Martínez-Mier // J. Am. Dent. Assoc. - 2009. - V. 140. - P. 25 - 34.
189. Zhang Q. Caries experience variables as indicators in caries risk assessment in 6-7-year-old Chinese children / Q. Zhang // J. Dent. - 2006. - Vol.34. - P. 676 - 681.
190. Zhang Q. Salivary mutans streptococci counts as indicators in caries risk assessment in 6-7-year-old Chinese children / Q. Zhang, Z. Bian, M. Fan // J. Dent. - 2007. - Vol. 35. - P. 177 - 180.