

**УТВЕРЖДЕНО**  
**НА ЗАСЕДАНИИ НАУЧНО-**  
**КООРДИНАЦИОННОГО СОВЕТА ЕГМУ**  
**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ Д.Б.Н., ПРОФЕССОР**  
\_\_\_\_\_ **К.Б. ЕНКОЯН**

Протокол № \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.

На соискание ученой степени доктора медицинских наук

**ПЛАН-АННОТАЦИЯ**

- Соискатель:** Азатян Ваге Юрьевич  
Доцент кафедры терапевтической стоматологии ЕГМУ  
к.м.н., доцент
- Наименование темы:** “Клинико-морфологические и иммуногистохимические изменения слизистой оболочки рта и пародонта при вирусных поражениях печени и ВИЧ-инфекции”
- Научный консультант:** Есяян Лазарь Карленович  
д.м.н, профессор
- По специальности:** 14.00.12 - «Стоматология»

2019 г.

ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ Է  
ԵՊԲՀ ԳԻՏԱԿՈՈՐԴԻՆԱՑԻՈՆ  
ԽՈՐՀՐԴԻ ՆԻՍՏՈՒՄ  
ՆԱԽԱԳԱՀ՝ Կ.Գ.Դ., ՊՐՈՖԵՍՈՐ  
\_\_\_\_\_ Կ.Բ. ԵՆԿՈՑԱՆ

Արձանագրություն N \_\_\_\_\_ “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 20\_\_թ.

Բժշկական գիտությունների դոկտորի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

**ՊԼԱՆ- ԱՆՈՏԱՑԻՄ**

**Հայցորդ՝**

Ազատյան Վահե Յուրիի  
ԵՊԲՀ թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոնի դոցենտ,  
բ.գ.թ., դոցենտ

**Թեզի վերնագիր՝**

«Բերանի լորձաթաղանթի և պարօդոնտի կլինիկա-  
մորֆոլո-գիական իմունոհիստոքիմիական  
փոփոխությունները լյարդի վիրուսային  
ախտահարումների և ՄԻԱՎ վարակի ժամանակ»

**Գիտական խորհրդատու՝**

Լազար Կարլենի Եսայան  
բ.գ.դ., պրոֆեսոր

**Մասնագիտական դասիչ**

ԺԴ.00.12 «Ստոմատոլոգիա»

2019 թ.

## **1. Актуальность темы**

### **1.1 Введение**

Известно, что как во всем мире, так и в Армении среди стоматологических заболеваний у взрослого населения преобладают воспалительные заболевания пародонта и слизистой оболочки рта (СОР) (Кулик И.В., Миргородская Л.В., 2010; Азатян В.Ю., Есаян Л.К., Маркарян М.М. и соавт., 2018; SiYFanH., Song Y. et al., 2012). Основой патогенеза любого воспалительного процесса является результат сочетания 2 основных факторов: действия на ткань того или иного раздражителя и местной реакции ткани, которая зависит от общего состояния организма, его местного и общего иммунитета (Heasman P.A. et al., 2011; Abdollahi A., Shoar TS. 2012; Krishnan S., Wilson EM. et al., 2014; Pavan P, Pereira VT et al., 2014). Существует множество причин развития воспалительного процесса в тканях пародонта и СОР. Особенностью этих поражений является однотипность реакций тканей в виде неспецифического воспалительно-дегенеративного процесса в ответ на самые разнообразные изменения внутренних органов. В настоящее время считается, что заболевания пародонта и СОР развиваются под влиянием как местных причин, так и общих (эндогенных- на фоне изменений реактивности организма) факторов (Цепов Л.М., Николаев А.И., 2010; Чешко Н.Н., Походенько-Чудакова И.О., Жаворонок С.В., 2012; Покровский В.В., 2013; Родионова А.С., Каменова Т.Н. и соавт., 2015). Установлено, что частота поражаемости тканей пародонта и СОР при различных заболеваниях во многом определяется степенью тяжести и продолжительностью патологии внутренних органов. С другой стороны, хронический патологический процесс в ротовой полости является источником хронической интоксикации и сенсibilизации организма, что отягощает течение многих заболеваний внутренних органов (Дмитриева Л.А. 2011; Васильев А.Ю., Шевченко Л.М. и соавт., 2014). Патогенетическая общность многих общесоматических процессов и воспалительных заболеваний полости рта обусловлена развитием единых для всего организма механизмов клеточного повреждения и модификации тканей структур с обретением ими аутоантигенных свойств. Ведущую роль в возникновении этих изменений

играют сбои и дисфункции цитокиновой регуляции иммунобиологических процессов (deCampos B.O., Fischer R.G. et al., 2012; Maney P., Leigh J., 2015; Bostanci V., Toker H. et al., 2017), происходит сенсбилизация Т- и В- лимфоцитов. Активация Т-лимфоцитов ведет к секреции химических медиаторов клеточного иммунитета. Т-лимфоциты совместно с гранулоцитами вызывают иммунный лизис, дезинтеграцию и элиминацию из организма чужеродных антигенов. Эти защитные реакции проявляются в тканях пародонта воспалительным процессом, что может являться как следствием первичной патологии, так и проявлением заболеваний внутренних органов. Воздействие на иммунную систему организма воспалительных заболеваний пародонта и СОР обуславливает снижение супрессорной функции лимфоцитов, активации популяции естественных килеров и цитотоксических лимфоцитов. При воспалительных заболеваниях пародонта выявлено снижение содержания в крови Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD20), а также Т-лимфоцитов –хелперов (Ковалевский А.М., Ковалевский В.А., 2018). В основе хронизации любого воспалительного процесса лежат взаимосвязи состояний пародонта с провоспалительными свойствами и с противовоспалительной активностью (AlMoharib H.S., Mubarak A.A., 2014). В связи с этим несомненный интерес стоматологов представляет изучение неспецифических детоксицирующих систем полости рта у больных с соматическими заболеваниями для уточнения генеза воспалительных заболеваний полости рта и общего патогенетического механизма в целом (Исамулаева А.З. и соавт., 2014). Развитие воспалительных заболеваний определяется состоянием цитокиновой регуляции (Островская Л. Ю., Захарова Н. Б., Могила А. П. и соавт., 2014; Buduneli N, Kinane DF., 2011; Howcroft T.K., Campisi J., Louis G.B. et al., 2013). По современным представлениям цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами организма и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций (Исамулаева А.З. и соавт., 2014). Большинство как про-, так и противовоспалительных цитокинов (такие как IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) присутствуют не только в периферической крови, но и в смешанной слюне или ротовой жидкости (РЖ) (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Lee Y.H., Wong D.T., 2009). В полости рта цитокины продуцируются лимфоцитами и макрофагами, встроенными в эпителий слизистой оболочки. Источником цитокинов в ротовой жидкости являются сывороточный транссудат и слюнные железы, а также вырабатываются эпителиальными клетками СОР при контакте с микроорганизмами (Григорьев С.С. и соавт. 2006). Измерение содержания цитокинов – это одна из потенциальных

возможностей оценки воспалительных реакций. Цитокины являются основными медиаторами иммунного ответа, соотношение и динамика их содержания позволяют описать иммунный статус, определить фазу и прогноз заболевания (Губанова Е.И., Дьячкова С.Ю., 2009; Волжина А.И., Порядин Г.В., 2014). В литературе имеются ряд работ, подтверждающих представления о том, что развитие хронического пародонтита сопровождается нарушением локальных иммунных механизмов. Накоплены убедительные свидетельства в пользу цитокиновой концепции патогенеза хронических воспалительных заболеваний пародонта и СОР (Базарный В.В., Ваневская Е.А., Полушина Л.Г. и соавт., 2013; Базарный В.В., Полушина Л.Г., Ваневская Е.А., 2014; Полушина Л.Г., Светлакова Е.Н., Семенцова Е.А. и соавт., 2017; Yoshizawa J.M., Schafer C.A., Schafer J.J. et al., 2013; Taylor J., 2014;). Развитие воспалительных заболеваний пародонта сопровождается ослаблением естественной защиты организма, сенсбилизацией к микробной флоре полости рта и нарастанием аутоиммунных процессов. Нарушение цитокиновой регуляции приводит к негативному воздействию микрофлоры полости рта и, соответственно, к поражению СОР и пародонта. С другой стороны, активация пародонтогенными микробами моноцитов и макрофагов увеличивает продукцию этими клетками провоспалительных цитокинов, вызывая дисбаланс между их про- и противовоспалительными пулами. Это является одной из причин повреждения ткани пародонта (Захарова Н.Б., Уванова И.А., 2009). Согласно современной концепции патогенеза заболеваний пародонта не последняя роль принадлежит микроорганизмам зубной бляшки и продуктам их жизнедеятельности (Lamster I.B., KarabiS.D., 2012). Признается существование пародонтопатогенной микрофлоры, к которой в основном относят грамотрицательные анаэробы, актиномоцеты, а также группу *Bacteroides*. (Иванюшко Т.П., Баярт Б., Ковальчук Л.В., 1989; Грудянов А.И., Безрукова И.В., Охупкина Н.Б., 2012). В развитии патологических процессов в пародонте значительную роль играют условно-патогенные микробиоты полости рта. (Осева А.О., 2014). Бактериальный спектр СОР является высокочувствительной индикаторной системой, реагирующей качественными и количественными сдвигами на изменения в состоянии различных органов и систем организма (Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф. и соавт., 2012). Изучалось состояние полости рта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гепатобилиарной системы и иммунодефицитных состояниях организма (Горбачева И.А., 2004; Нейзберг Д.М., 2004; Мухина Е.В., 2009; Mobelli A., 2012; Huson MA., Kallkman R, HoogendijkAJ., Alabi AS. et

al., 2016). Авторы указывают на развитие дисбаланса рН среды полости рта, что приводит к росту условно-патогенных микроорганизмов, которые способствуют активации инфекции желудка, вызванной *Helicobacter pylori*. Описано развитие кандидоза полости рта *Helicobacter pylori*. Описано развитие кандидоза полости рта при гастроэзофагальной рефлюксной болезни (Мухина Е.В., 2009).

Проблема болезней печени вирусной этиологии и ВИЧ-инфекции попрежнему является чрезвычайно актуальной в связи с их широким распространением. Глобальность охвата территорий и высокий эпидемический потенциал этой группы заболеваний сохраняет их социальную и экономическую значимость. Согласно данным ВОЗ, у около трети населения планеты в течении жизни возможен контакт с вирусом гепатита В (HBV), 257 млн. человек хронически инфицированы ВГВ, 71 млн.-вирусом гепатита С (HCV) (WHO, 2016; WHO, 2017). В Армении в 2018 г. было зарегистрировано 698 случаев ВГВ-инфекции (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 23.3), причем, этот показатель по сравнению с предыдущими годами возрос в 1.5 раза. Показатель заболеваемости ВГС-инфекции в 2018 г. составил 45.0 на 100 тыс. населения (1214 случаев) (Ванян А. и соавт., 2019).

ВИЧ остается одной из глобальных проблем общественного здравоохранения: на сегодняшний день он унес более 35 миллионов человеческих жизней В 2018 г. от причин, связанных с ВИЧ, во всем мире умерло около 1,0 миллиона человек. На конец 2018 года в мире насчитывалось примерно 36,7 миллиона человек с ВИЧ-инфекцией, а 1,8 миллиона человек приобрели ВИЧ-инфекцию в 2018 году.

В Армении с 1988г. по 31 декабря 2018г. среди граждан РА было зарегистрировано 2908 случаев ВИЧ-инфекции (Պաշտոնառնություն, Հրիզորտյան Ա.Ռ., Պետրոսյան Շ.Վ. և Լևոնյան Հ.Ն., 2019). В республике число лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, на конец 2018г. составило 3337 ([http:// www.armajds.am/statistics/stat\\_2019/stat\\_january\\_2019.html](http://www.armajds.am/statistics/stat_2019/stat_january_2019.html)). Внедрение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) – для лечения ВИЧ-инфекции является одним из достижений человечества последних лет, позволившим стабилизировать развитие пандемии, несмотря на то, что уровни возникновения новых случаев ВИЧ-инфекции и смертность от СПИДа остаются высокими.

Патологии, вызванные ВГВ, ВГС и ВИЧ чаще всего встречаются у лиц молодого, трудоспособного возраста, приводя к инвалидности и довольно высокой смертности.

Патология различных органов и систем организма может быть фактором риска развития и неблагоприятного течения хронических воспалительных заболеваний

пародонта. Известно, что рецепторы СОР являются мощным источником рефлексов, которые оказывают влияние на деятельность пищеварительной системы. В то же время полость рта является эффекторным полем обратного влияния патологических рефлексов с ЖКТ. В полости рта при вирусных гепатитах отмечаются характерные изменения, в частности, желтушность СОР, отечность, геморрагии, телеангиэктазии, повышенная кровоточивость десен, а при ВИЧ-инфекции характерные для неё изменения СОР и пародонта – патогмоничные гингивиты, кандидоз, волосатая лейкоплакия и др. (Васильев А. Ю., Шевченко Л. М., Майчук В. Ю. и соавт., 2004; Покровский В.В., 2013; Мезгильбаева Д.М., Исакова М.К., Бакбаев Б.Б. и соавт., 2014; Исакова М.К., Жартыбаев Р.Н., Джандаулетова Н.Б. и соавт., 2016). Имеются многочисленные работы, посвященные изучению состояния СОР и пародонта при ряде соматических заболеваний, при вирусных гепатитах В, С и ВИЧ-инфекции, а также эпидемиологические и клинические особенности заболеваний СОР и пародонта у больных хроническими заболеваниями печени вирусной этиологии и ВИЧ-инфекцией (Ахророва З.К., 2011; Блинникова Е.Н., 2012; Садилова В.А., 2014; Маковская Н.И., 2015; Zatoloka PA, Dotsenko ML, Shchemerova MS., 2013; Sulka A, Simon K, Piszko P, Kalecińska E, Dominiak M., 2016). Исходя из наблюдений разных авторов распространенность болезней пародонта при ВГС достигает 96.0%, а при ВИЧ-инфекции 98.0% (Цветкова Л.А., Арутюнов С.Т. и соавт., 2009; Грудянов А.И., Безрукова И.В., Охупкина Н.Б., 2012; Царев В.Н. и соавт., 2013; ВИЧ 2014/2015., 2015; Леонтьев В.К., 2015).

У больных хроническим гепатитом С в развитии пародонтита важное значение имеет дисбактериоз пародонтальных карманов, степень выраженности которого зависит от тяжести пародонтита, а спектр идентифицируемых микроорганизмов свидетельствует о возможном развитии локального иммунодефицитного состояния (Блинникова Е.Н., 2012). При изучении распространенности, интенсивности и клинической структуры заболеваний пародонта, а также количественного и качественного состава микрофлоры десневой борозды и пародонтального кармана Садиловой В.А. (2014) было установлено, что у ВИЧ-инфицированных больных микробиоценоз десневой борозды представлен грибами рода *Candida*, резидентной стрептококковой флорой их ассоциацией с патогенными кокками, фузобактериями, энтеробактериями и др.

В литературе представлено большое число исследований, посвященных изучению микробиоты полости рта и цитокинового статуса играющих роль в патогенезе пародонтита, однако их результаты противоречивы, что затрудняет применение их в

дальнейших изысканиях, внедрение в клиническую практику. Вместе с тем, следует отметить, что в доступной нам литературе не найдено сведений по сравнительному одномоментному и многостороннему изучению состояния СОР и пародонта, по морфологической и иммуногистохимической характеристике тканей СОР и пародонта, изучению цитокинового профиля РЖ при вирусных гепатитах В, С, ВИЧ –инфекции.

Планируется разработать практические рекомендации для врачей стоматологов, включающие алгоритм ранней диагностики и патогенетические подходы к лечению поражения СОР и пародонта у больных ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцией. Это послужит основой для составления индивидуального плана лечения и определения последовательности проведения лечебно-профилактических мероприятий, а также экономии материальных затрат со стороны медицинских учреждений и пациентов.

Для стоматологической реабилитации и улучшения качества жизни пациентов на этапах динамического диспансерного наблюдения будут использованы предложенные алгоритмы диагностики и лечения.

Результаты работы будут использованы в учебном процессе дипломного и продолжительного (непрерывного) стоматологического образования.

Уточнение патогенетических механизмов поражений СОР позволят раскрыть роль цитокиновой регуляции уровня воспаления. Это будет перспективным для разработки методов ранней диагностики, комплексной оценки стоматологического статуса у больных ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцией с поражением СОР и пародонта.

Все вышеизложенное диктует необходимость проведения комплексных клинико-лабораторных разноплановых исследований состояния СОР и пародонта с последующим сравнительным анализом результатов при ВГВ, ВГС и ВИЧ –инфекциях.

### **Научная новизна**

Впервые будет проведено комплексное клиническое, патоморфологическое, иммуногистохимическое и микробиологическое исследование СОР и пародонта у пациентов с ВГВ, ВГС, ВИЧ–инфекцией.

На основании клинико-инструментальных исследований будут описаны и сопоставлены предикторы ранней диагностики стоматологического статуса у пациентов с ВГВ, ВГС, ВИЧ–инфекцией.



Будет дана оценка характера воспаления СОР и пародонта при ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекции с определением иммуногистохимических маркеров (CD3 и CD20) и выявлена их прогностическая значимость.

На основании показателей уровня про- (ИЛ-2,  $\gamma$ -интерферон) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов будут установлены особенности изменений цитокинового профиля РЖ при ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции.

Будут разработаны методологические подходы и алгоритм ранней диагностики воспалительных заболеваний СОР и пародонта у пациентов с ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекцией.

Будут предложены новые дополнительные дифференциально-диагностические критерии поражений СОР и пародонта при ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции.

Будут предложены патогенетически обоснованная тактика и алгоритм лечения поражений СОР и пародонта у пациентов с ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекцией.

## **1.2 Критический анализ современных литературных источников**

а) **Шур М.А.** Цитокины ротовой жидкости при хронической HCV-инфекции. Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии.-№ 12.-2008.-с.192-193

Автор проводил исследования ротовой жидкости у 20 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) в возрасте от 18 до 34 лет. В РЖ изучались уровни провоспалительных цитокинов - ИЛ 6 и ФНО $\alpha$ , причем, выявлено уменьшение содержания этих цитокинов по сравнению с значениями контрольной группы. Автор заключает, что содержание цитокинов РЖ отражает активность воспалительного процесса при ХГС.

Однако, следует отметить, что исследования проведены у ограниченного числа пациентов и лишь у лиц молодого возраста, у которых не были выявлены какие-либо патологические изменения при осмотре СОР. Считаем, что необходимо проведение исследований на большем количестве пациентов и не только с ВГС, но и с ВГВ, ВИЧ-инфекцией в возрасте 18-70 лет. Для более детального раскрытия патогенетических процессов повреждение тканей пародонта необходимо также определение содержания противовоспалительных цитокинов и изучение CD3, CD20 маркеров в биоптатах СОР. Это позволит более детально судить о роли цитокинов, в развитии патологических процессов ротовой полости, а также о состоянии местного иммунитета при ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции со сравнительной оценкой этих изменений.

**б) Полушина Л.Г., Светлакова Е.Н., Семенцова Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В.**

Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов при пародонтите. Медицинская иммунология.-Т.19 №6.-2017.-стр.803-806.

Авторы исследовали цитокины ИЛ2, ИЛ4 РЖ у 69 больных с хроническим пародонтитом и 32 практически здоровых лиц (контрольная группа). У больных с пародонтитом выявили повышение уровня цитокинов по сравнению с контрольной группой. По мнению авторов развитие хронического пародонтита сопровождается нарушением локальных иммунных механизмов, что проявляется дисбалансом продукции цитокинов, прежде всего активацией продукции ИЛ4, а также данный цитокин реализует свои патогенетические (иммуноопосредованная деструкция тканей) и протективные эффекты (стимуляция противомикробного иммунитета) при пародонтите. Авторы предлагают определение ИЛ4 в РЖ рассматривать как потенциальный инструмент лабораторной диагностики заболеваний тканей пародонта в качестве активности патологического процесса.

Данная работа представляет интерес с той точки зрения, что пародонтит встречается у всех больных с ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцией. Представляет интерес определение в РЖ уровней цитокинов не только ИЛ2, ИЛ4, но и ИЛ10 и  $\gamma$  - интерферона у больных с ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекцией для более полного изучения роли цитокинов в развитии патологического процесса в ротовой полости и пародонта, определения их значения в иммуноопосредованных связях с морфологическими и иммуногистохимическими изменениями СОР, в частности CD3, CD20 маркеров

**в) Селимова Л.М., Калнина Л.Б., Серебровская Л.В., Иванова Л.А., Гуляева А.Н., Носик Д.Н.** Цитокины при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1-ого типа (ВИЧ-1). Вопросы вирусологии Т 61 №1.-2016.-с.36-41.

В работе изучен уровень провоспалительных (ИЛ1  $\beta$ ,  $\gamma$  - интерферон, ФНО $\alpha$ , ИЛ2) и противовоспалительных (ИЛ4, ИЛ10) цитокинов в плазме крови 33 ВИЧ инфицированных пациентов, получающих и не получающих ВААРТ. Обнаружена положительная корреляция между уровнем вирусной нагрузки и количеством  $\gamma$  - интерферона, и отрицательная корреляция у пациентов с ВААРТ и без нее соответственно. Авторы заключают, что благодаря высокой секреции провоспалительных цитокинов иммунная система может сдерживать быстрое прогрессирование болезни. Таким образом можно заключить, что продукция цитокинов играет важную роль в модулировании иммунного

ответа. Исследования авторов продолжились у ограниченного количества (33) пациентов в плазме крови и только у ВИЧ инфицированных.

Считаем, что исследования цитокинов в РЖ не только пациентов с ВИЧ инфекцией, но и ВГВ, ВГС в определенной степени раскроет механизмы поражения СОР и пародонта, а также будет способствовать выработке подходов к комплексному лечению.

г) **AlvesMGO, LimaCartaCF, BrandãoAAH, FurtadoJJD, MarcucciM, AlmeidaJD.**

Cytological and **cytomorphometric** evaluation of the oral mucosa in HIV-infected patients under going antiretroviral therapy- Цитологическая и цитоморфометрическая оценка слизистой оболочки полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов проходящие антиретровирусную терапию. OralPatholMed. 2017 Oct;46(9):840-845. doi: 10.1111/jop.12590. Epub 2017 May 26.

У 30 ВИЧ-инфицированных лиц были изучены мазки полученные со слизистой оболочки щеки и языка. При микроскопии с помощью светового микроскопа исследованы цитоплазматические и ядерные области эпителиальных клеток. Тест Уилкоксона выявил значительную разницу в промежуточных типах эпителиальных клеток у ВИЧ-инфицированных, между тем, для поверхностного типа эпителиальных клеток авторы разницу не наблюдали.

Таким образом, считаем, что для обобщения данных цитологического и цитоморфологического исследований число обследованных лиц не достаточно для убедительного заключения. Считаем целесообразным провести более детальное морфологическое исследование слизистой оболочки полости рта у большего контингента (90 пациентов) с ВИЧ-инфекцией.

д) **ZatolokaPA, DotsenkoML, ShchemerovaMS.**

The prevalence of chronic pathology of ENT organs and oral mucosa in the HIV-infected patients depending on the immune status – Распространенность хронической патологии ЛОР-органов и слизистой оболочки полости рта у ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от их иммунного статуса. VestnOtorinolaringol. 2013;(1):26-9. [ArticleinRussian].

Изучалась распространенность хронической патологии ЛОР-органов и СОР у ВИЧ-инфицированных пациентов. Авторы при проведении данного исследования выявляли связь с количеством CD 4 клеток крови. У пациентов были выявлены хейлит, волосатая лейкоплакия и кандидоз. Авторы заключают, что данные заболевания предполагают состояние иммунодефицита и пациенты должны обследоваться на ВИЧ-инфицированность.

Следовательно, считаем, что более углубленное стоматологическое обследование, а также изучение морфологических и иммуногистохимических отклонений при ВГВ, ВГС и ВИЧ - инфекциях, оправданы, что будет способствовать ранней диагностике заболеваний, а в дальнейшем организации комплексного лечения этих больных.

**е) Pompermayer AB, Gil FB, França BH, Machado MÂ, Trevilatto PC, Fernandes A, de Lima AA.** HIV infection induces morphometrical changes on the oral (buccal mucosa and tongue) epithelial cells – Морфометрические изменения эпителиальных клетках полости рта (слизистой оболочки щеки и языка) у ВИЧ-инфицированных. *Curr HIV Res.* 2016 Jan;9(1):11-6.

В работе представлены данные исследования морфологических и морфометрических изменений плоского эпителия СОР у 30 ВИЧ-инфицированных пациентов и 30 здоровых лиц (контрольная группа). Были проанализированы ядерная область цитоплазмы и площадь цитоплазмы. Полученные данные сравнивали с данными, полученными у здоровых лиц. Авторы заключили, что ВИЧ-инфекция вызывает морфологические изменения плоского эпителия.

Считаем, что морфологические исследования всего 30 пациентов с ВИЧ-инфекцией не достаточно для обобщения характера изменений СОР. Целесообразно провести иммуногистохимическое исследование для детальной оценки качественного состава воспалительного инфильтрата пораженных участков СОР, используя моноклональные антитела к Т-лимфоцитам (CD 3+) и к В-лимфоцитам (CD 20+), которые могут свидетельствовать о местных иммунных реакциях СОР при ВИЧ-инфекции.

**ж) Sulka A, Simon K, Piszko P, Kalecińska E, Dominiak M.** Oral mucosa alterations in chronic hepatitis and cirrhosis due to HBV or HCV - infection- Изменения слизистой оболочки полости рта при хроническом гепатите и циррозе печени вследствие HBV и HCV-инфекции. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 2016 Mar;47(1):6-10.

У 65 больных изучался и оценивался характер поражений СОР у пациентов, страдающих хроническим гепатитом и циррозом печени ВГВ или ВГС-этиологии. У части пациентов с хроническим гепатитом В выявлены лейкоплакия, петехии на СОР, а у пациентов с хроническим гепатитом С - лейкоплакия, болезнь Делбанко (болезнь Фордайса), петехии, красный плоский лишай. У группы пациентов, страдающих циррозом печени ВГВ-этиологии, выявлены лейкоплакия, петехии, болезнь Делбанко, ангулярный хейлит и у четвертой группы с ВГС- циррозом - петехии, кандидоз, герпетическая инфекция. Авторы указывают на отсутствие связи между поражением СОР и хроническим

вирусным гепатитом В и С, а также циррозом печени. Эти выводы можно оспаривать, т.к. наши предварительные данные свидетельствуют об обратном, считаем также, что исследования необходимо провести на большем материале (около 200 пациентов с ВГВ и ВГС) и более расширенно.

## **2. Цель и задачи исследования**

**Цель исследования** – Разработка алгоритма профилактики осложнений поражений слизистой полости рта и пародонта при вирусных гепатитах В, С, ВИЧ-инфекции и оценка эффективности его применения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинические проявления поражений СОР и пародонта при ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекции визуализацией.
2. Определить посредством индексной оценки закономерности поражений пародонта при ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекции.
3. Провести сравнительный анализ поражений СОР и пародонта при ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекции.
4. Выявить патоморфологические, иммуногистохимические изменения СОР и пародонта и определить микробиоту ротовой полости у пациентов с ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекцией.
5. Определить значения уровней про- (ИЛ-2,  $\gamma$ -интерферон) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в РЖ как маркеров состояния местного иммунитета и эффективности профилактики поражений у пациентов с ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекцией.
6. Разработать алгоритм ранней диагностики и новых подходов к лечению воспалительных заболеваний СОР и пародонта у пациентов с ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекцией.
7. Разработать комплекс мероприятий стоматологической реабилитации на этапах динамического наблюдения за пациентами с ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекцией, направленных на улучшение качества их жизни.

## **3. Вид исследования**

Клинико-лабораторный

#### **4. Материал и методы исследования**

##### **4.1 Обследуемый материал**

Планируется обследовать больных с ВГВ, ВГС, ВИЧ-инфекциями. Планируется провести осмотр полости рта больных, рентгенологическое исследование, исследование РЖ, крови, биоптатов и соскобов СОР и десны, разработка историй болезней и статистический анализ полученных результатов.

- всего планируется обследовать около 380 лиц, из которых контрольная группа около 50, группа сравнения - 50, с ВГВ – 95, с ВГС – 95, с ВИЧ – инфекцией – 90 больных (Cross-sectional study),
- работа будет проводиться на кафедре терапевтической стоматологии, на базе №1 стоматологической поликлиники ЕГМУ, инфекционной клинической больницы “Норк”, медицинского центра “Арменикум” г. Еревана,
- контингент обследуемых достигаем.

Исследования будут проводиться личными финансовыми средствами.

##### **4.2 Методы исследования**

###### **4.2.1. Описание методов исследований**

В работе должны использоваться основные (анамнез, зондирование, перкуссия) и дополнительные (прицельная рентгенография, ортопантомография, определение рН РЖ, индексная оценка состояния полости рта и пародонта, лабораторные, микробиологические, иммунологические, гистологические и иммуногистохимические исследования) методы обследования, которые должны фиксироваться в разработанной нами “медицинской карте стоматологического больного”, а также статистический анализ.

Этические вопросы исследования.

Для соблюдения этических норм всем обследуемым должны объяснить цель исследования и на добровольных, анонимных началах у них будут взяты материалы для исследований. Все обследуемые должны дать письменное согласие на участие в научном исследовании. Исследования должны проводиться при согласии руководителей названных медицинских учреждений.

###### **Основные методы исследования**

- Сбор анамнеза: выяснение жалоб, давность их появления,

- Осмотр лица и красной каймы губ, цвета кожных покровов, пальпации лимфатических узлов, состояния слюнных желез, наличия элементов поражения (трещин, чешуек, корочек).
- Осмотр преддверия и полости рта: должно учитываться состояние СОР (цвет, влажность, нарушение целостности, наличие отечности, элементов поражения, состояние пародонта, слюноотделение, наличие запаха изо рта).
- Осмотр зубных рядов: при проведении диагностики заболеваний твёрдых тканей зубов должны использовать следующие классификации:
  - классификация кариеса в зависимости от локализации поражения по Блэку;
  - клинико-топографическая классификация;
  - классификация уровней кариеса по ВОЗ (1980г.) в зависимости от интенсивности поражения кариесом, которая должна быть оценена по величине индекса КПУ:

$$\text{КПУ} = \text{К} + \text{П} + \text{У}$$

К – количество кариозных (невылеченных) зубов

П – пломбированные зубы

У – количество удаленных зубов или подлежащих удалению корней зубов.

Величина индекса КПУ:

0 – очень низкий

0-4 – низкий

5-10 – средний

11-20 – высокий

21-32 – очень высокий

При осмотре зубных рядов должны отмечать клиническое состояние ранее наложенных пломб. Должны обращать внимание на наличие и качество зубных протезов, если они имеются в полости рта.

### **Дополнительные методы исследования**

В настоящее время ВОЗ рекомендует для эпидемиологических исследований новый индекс нуждаемости в лечении.

**Индекс СРІТN** (Community Periodontal Index of Treatment Needs) или индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта. Обследование тканей пародонта проводят методом зондирования, используя стандартный пародонтальный

зонд (пуговчатый зонд 3.5 и 5.5 мм). Прикус разделяют на секстанты: 17/16 – 11 – 26/27 – 36/37 – 31 – 47/46. В каждом секстанте оценивают все зубы и максимальный результат в секстанте принимают как показатель для всего секстанта. При этом используются доступные для врача критерии оценки – кровоточивость десен, наличие зубного камня, пародонтального кармана и его глубина.

Условия для расчета индекса СРITN - Коды:

- 0 – нет заболевания
- 1 – кровоточивость
- 2 – зубной камень
- 3 – наличие кармана глубиной 4-5 мм
- 4 – наличие кармана глубиной 6 мм и более.

Принципы лечения согласно кодам:

- 1 – гигиена полости рта
- 2 – удаление зубных отложений + гигиена полости рта
- 3 – удаление зубных отложений + комплексная терапия (открытый или закрытый кюретаж)
- 4 – удаление зубных отложений + комплексное лечение (лоскутные операции, ортопедическое лечение).

Для объективной оценки гигиенического состояния полости рта будет использован *упрощенный индекс гигиены (УИГ) полости рта Грина – Вермилона* (ОHI-S, OralHygieneIndexSimplified, Green-Vermilion, 1964), который состоит из двух компонентов: индекса зубного налета – ИЗН (Debris-index) и индекса зубного камня – ИЗК (Calculus-index).

$$\text{ИЗН} = \frac{\sum \text{ЗН}}{n}$$

$$\text{ИЗК} = \frac{\sum \text{ЗК}}{n},$$

где  $\sum \text{Зн}$  - сумма баллов зубного налета;

$\sum \text{Зк}$  - сумма баллов зубного камня

$n$  – количество обследованных зубов (6 зубов).

УИГ полости рта получали путем сложения индекса зубного налета и индекса зубного камня:  $\text{ГИ} = \text{ИЗН} + \text{ИЗК}$ .

Значение УИГ интерпретировалось следующим образом:



- 0 - 0,6 - низкий, гигиена полости рта хорошая
- 0,7 - 1,6 - средний, гигиена полости рта удовлетворительная
- 1,7 - 2,5 - высокий, гигиена полости рта неудовлетворительная
- 2,6 и более – очень высокий, гигиена полости рта плохая.

### **Оценка состояния тканей пародонта:**

#### ***Пародонтальный индекс (ПИ) по Расселу (PIRusell, 1967)***

ПИ учитывает тяжесть гингивита, наличие клинических карманов, подвижность зубов, деструкцию костной ткани.

Оценка индекса проводилась по формуле:  $ПИ = \frac{\Sigma}{n}$ ,

где  $\Sigma$  - сумма наивысших баллов каждого зуба,

$n$  - количество обследованных зубов

Оценка результатов:

- 0,1 - 1,5 - начальная стадия
- 1,6 - 4,0 - средняя
- 4,1 - 8,0 – тяжелая

#### ***Индекс кровоточивости (ИК) десневой борозды (SBI) по Mühlemann и Son***

Отражает ранние проявления заболеваний пародонта.

Индекс кровоточивости (ИК) рассчитывался по формуле:  $ИК = \frac{\Sigma}{n}$ ,

где  $\Sigma$  - сумма показателей,

$n$  - количество обследованных зубов

Значения ИК интерпретировались следующим образом:

- 1,0 - 1,5 – легкая кровоточивость,
- 1,6 - 2,5 – средняя кровоточивость,
- 2,6 - 3,0 – тяжелая кровоточивость.

### **Определения pH ротовой жидкости**

Забор нестимулированной РЖ должен осуществляться у всех обследованных в одинаковых условиях: утром, натощак, до проведения гигиены полости рта. Методика забора РЖ: обследуемого усаживают, просят опустить голову и сидеть в таком положении, не глотая слюну и не двигая языком и губами во время всего периода забора. РЖ аккумулируется в полости рта в течение 2-х минут, затем все содержимое полости рта

собирается стерильным шприцом в пробирку - эпиндорф. Для определения рН РЖ применяли устройство (рН-метр) со специальными вакуумными электродами с плоской рабочей поверхностью, которое обеспечивало жесткую связь измерительного электрода и электрода сравнения. Устройство в составе рН-метра милливольтметра модели «рН-121» обладает малой тепловой инерцией и позволяет получить результат за несколько секунд .

### **Микробиологические исследования**

Микробиологическое исследование полости рта должны проводить после предварительной подготовки, которая включает в себя исключение из ужина (накануне) кисло – молочных продуктов. Ужин не позднее 18 часов, чистку зубов и тщательное полоскание полости рта утром за 3 часа до исследования (Реброва Р.Н. 1989).

Взятие материала должны осуществлять до приема пищи и лекарств стерильными ватными тампонами со следующих локализаций:

- слизистая оболочка щек (справа и слева);
- слизистая оболочка губ (верхняя и нижняя);
- слизистая оболочка десен (верхней и нижней челюсти);
- слизистая оболочка дна полости рта;
- слизистая оболочка языка, при этом особенно тщательно протирая спинку языка и область, прилегающую к корню языка; при необходимости – красная кайма губ и углы рта.

Тампоны должны погружать в пробирки с 5 мл питательного бульона и доставить в лабораторию на исследование не позднее 2 – х часов с момента забора материала. Из исходного материала будет проводится микроскопию для оценки общей картины микрофлоры и будут готовиться последовательные десятикратные разведения в питательном бульоне. Разведенные пробы будут засеиваться капельным методом на селективные и дифференциально – диагностические среды (Эндо, желточно-солевой агар (ЖСА), Сабуро, 5% кровяной агар). Колонии, выросшие на питательных средах при высеивании из максимальных разведений, будут подвергаться групповой (для энтеробактерий), родовой (для стрептококков, грибов *Candida*) и видовой (для стафилококков) идентификации. Для определения количества микроорганизмов в 1 мл смыва число колоний с первичных чашек с плотными дифференциально – диагностическими и селективными средами, соотнесенных после их идентификации к интересующим нас родам, видам микроорганизмов, будет умножаться на степень разведения материала.

Режим инкубации для роста микроорганизмов на плотных селективных и дифференциально – диагностических средах следующий:

- для среды Эндо – 37 °С в течение 24 часов;
- ЖСА -37°С в течении 24 – 48 часов;
- Сабуро – 37 °С, 48 часов;
- кровяного агара – 37 °С 24 часа, затем 22 °С в течении 24 часов;

Для идентификации энтеробактерий (*E. Coli*, *Clebsiella*) должны производить взятие подозрительных колоний со среды Эндо (выпуклых с правильными очертаниями, слизистых и не слизистых, бесцветных или с розоватым и сероватым оттенком, с более или менее выраженным темным центром, красных с металлическим блеском или без него) на среду Клиглера. Культуру из колоний, выросших и изменивших окраску столбика среды Клиглера должны микроскопировать с окраской препарата по Граму, и использовать в тестах на цитохромоксидазу, каталазную активность, Na-маланат, Na-ацетат, Симмонс и среду Кларка. К энтеробактериям относят грамотрицательные палочки, не образующие спор, ферментирующие глюкозу, проявляющие каталазную активность, не имеющие фермента цитохромоксидазу, при идентификации *E.coli* результаты биохимических тестов следующие: Na – маланат “-“, Na – ацетат “+”, Симмонс ”-“, среда Кларка ”+”. При идентификации *Clebsiella* – среда Кларка ”-“.

Для идентификации микробов рода *Staphylococcus*, выросшие колонии на среде ЖСА – белые и золотистые с различным оттенком, с радужным венчиком на среде или без него, должны микроскопировать с окраской мазков по Граму, использовать в каталазном тесте, определяя ферментацию глюкозы в анаэробных условиях. К роду *Staphylococcus* относятся грамположительные микроорганизмы сферической формы. Располагаются они одиночно, парами или в виде скоплений. В анаэробных условиях на глюкозу осуществляют каталазоположительно и ферментообразующие действие. Для видовой идентификации рода стафилококков будут ставить реакцию плазмокоагуляции, определения ДНК–азной и фосфатазной активности, определения окисления маннита. К *Staphylococcus aureus* относили культуры, обладающие лецитиназной, коагулазной активностью; не обладающие лецитиназой, но имеющие коагулазную активность и ферментирующие маннит в анаэробных условиях; не обладающие лецитиназой активностью, но имеющие коагулазу и ДНК–азу; не имеющие коагулазу, но обладающие лецитиназой и ферментирующие маннит в анаэробных условиях.

Для идентификации рода *Streptococcus* группы A ( $\beta$  гемолиз) должны оценить характер роста выросших колоний и наличие гемолиза на кровяном агаре. Подозрительными колониями в отношении *Streptococcus* должны считать:

- колонии, с образованием вокруг них полной зоны просветления среды ( $\beta$  – гемолиз), правильной круглой формы, блестящие или шероховатые, круглые, серовато - белого цвета, с характерным слегка приподнятым центром;
- гладкие, мелкие, сферической формы колонии с ровными краями, блестящей и влажной поверхностью, с образованием на среде вокруг них полупрозрачной зеленоватого оттенка зоны (гемолиз);
- мелкие, серовато-зеленоватого цвета, с гладкой или шероховатой поверхностью, негемолитические.

Для колоний подозрительных в отношении *Streptococcus* группы A ( $\beta$  гемолиз) должны ставить каталазный тест, микроскопировать с окраской по Граму. К роду *Streptococcus* группы A ( $\beta$  гемолиз) относили грамположительные микроорганизмы сферической формы, вытянутые в длину, с заостренными наружными концами, образующие на плотных питательных средах пары, короткие цепочки и иногда скопления, не обладающие каталазной активностью.

Для раннего выявления *Streptococcus* группы A ( $\beta$  гемолиз) должны использовать метод определения чувствительности к антимикробным агентам методом дисков. Для дифференцировки *Streptococcus* группы A от прочих *Streptococcus  $\beta$  haemolyticus* будет применен тест чувствительности к бацитрацину. Тест положительный если видна зона задержки роста *Streptococcus* группы A вокруг диска с бацитрацином.

Для идентификации рода *Enterococcus* (*c* гемолизом) должны оценить характер роста выросших колоний и наличие гемолиза на кровяном агаре. Из подозрительных колоний должны делать мазки и окрасить по Граму. При микроскопировании видны овальные бактерии, расположенные парно или в виде коротких цепочек. Они не образуют капсулы, расщепляют углеводы с образованием кислоты без газа, каталазный тест отрицательный. Для идентификации рода *Enterococcus* используем желчный агар с азидом. Микроорганизмы рода *Enterococcus* дают почернение на желчно-азидном агаре в отличие от *Streptococcus*.

Для идентификации грибов рода *Candida* со среды Сабуро с антибиотиками будет определен характер роста выросших колоний. Из колоний непрозрачных в проходящем свете, белого, кремового цвета, с гладкой, блестящей поверхностью, либо с зернистостью,

краями ровными либо неровными, маслянистой консистенции производят микроскопию с окраской по Граму, и высеивают на картофельный агар, на среды с углеводами. К грибам рода *Candida* должны отнести одноклеточные микроорганизмы овальной, округлой формы, образующие псевдомицелий, бластоспоры, хламидоспоры (для *Candida albicans*), но не имеющие аспоспоры и ферментирующие углеводы через 24 – 48 часов.

### **Иммунологические исследования ротовой жидкости**

Нестимулированную смешанную слюну или РЖ должны собирать утром на тощак стерильным шприцем в стерильные пробирки- эпиндорфы. Пробы должны замораживать и хранить при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Перед исследованием образцы будут разморожены при комнатной температуре, центрифугировать при 5000 об./мин на холоду, провести осаждение муцина, применяя 6 ЕД лидазы на 1,0 мл ротовой жидкости (Патент РА АМ 20190005).

Будут определены концентрации цитокинов –  $\text{INF-}\gamma$  (пг/мл, регулятор клеточного иммунного ответа);  $\text{IL-2}$  (пг/мл) - провоспалительный,  $\text{IL-4}$  (пг/мл, регулятор гуморального иммунного ответа) – регулятор воспалительного процесса и  $\text{IL-10}$  (пг/мл) – противовоспалительный цитокин, с использованием соответствующих наборов «Вектор – Бест» (Новосибирск), детекцию должны проводить на иммуноферментном анализаторе - фотометре Statfax 303 Plus (США).

Метод определения основан на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моно- и поликлональных антител к  $\text{IL}$  человека. На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными моноклональными антителами. Связавшийся  $\text{IL}$  на второй стадии взаимодействует при инкубации с конъюгатом № 1 (биотинилированные поликлональные антитела к  $\text{IL}$  человека). На третьей стадии связавшийся конъюгат № 1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). Количество связавшегося конъюгата № 2 определяют цветной реакцией с использованием субстрата тетраметилбензидина. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации содержащего в образце  $\text{IL}$ .

Исследование должны проводить следующими этапами:

- После вскрытия тест-системы будут храниться при комнатной температуре 30 мин
- Начиная с первой лунки должны быть внесены по 100 мкл раствора для разведения образцов (РРО), затем по 100 мкл калибровочного и контрольного образца в дублях и по 100 мкл анализируемых образцов в дублях

- Инкубировать в течении 120 мин при встряхивании на шейкере при температуре 37<sup>0</sup>С и 700об/мин
- Промывать 1.350 мкл промывочным раствором 5 раз
- Внести по 100 мкл конъюгата № 1
- Инкубировать в течении 60 мин при встряхивании на шейкере при температуре 37<sup>0</sup>С и 700об/мин
- Промывать 1.350 мкл промывочным раствором 5 раз
- Внести по 100 мкл конъюгата № 2
- Инкубировать в течение 30 мин при встряхивании на шейкере при температуре 37<sup>0</sup>С и 700 об/мин
- Промывать 1.350 мкл промывочным раствором 5 раз
- Внести по 100 мкл растворатетраметилбензидина
- Инкубировать в защищенном от света месте в течение 25 мин при температуре 18-25<sup>0</sup>С
- Внести по 100 мкл стоп-реагента для остановки реакции
- Измерить оптическую плотность

Измерение величины оптической плотности растворов в лунках стрипов на спектрофотометре вертикального сканирования проводится в двухволновом режиме: при основной длине волны 45 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620-655 нм. По результатам измерения должны вычисляться среднее арифметическое значение оптической плотности в лунках с анализируемыми образцами и строится калибровочный график зависимости оптической плотности от концентрации.

#### **Гистологическое исследование**

Материалом для морфологических исследования должны служить образцы тканей, вырезанные из СОР, а также десны (после экстракции зубов по показанию) в зоне непосредственной локализации патогистологического процесса. Основная и исчерпывающая информация по морфологии при ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекциях будет получена на основании патоморфологического исследования материала, которое и на сегодняшний день лучше всего отражает биологические свойства и является “золотым стандартом” диагностики.

В ходе исследования СОР должны проводить биопсию с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптатов из измененных участков слизистой оболочки полости рта.

Кусочки ткани должны фиксировать в 10 % нейтральном формалине, обезживать и заливать в парафин согласно стандартной гистологической схеме. С блоков должны изготавливать серию срезов толщиной 5 мкм, окрасить гематоксилин – эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону для общей оценки состояния исследуемых тканей. Хорошо известно, что диагноз и прогноз исхода болезней первично базируется на исследовании гематоксилин – эозиновых срезов. Гистологические микропрепараты должны изучать тринокулярным микроскопом PrimostarZeiss под 200, 400 и 1000 кратным (имерсия) увеличением. Микрофотографии должны получать с помощью AxioCamERc5s (CarlZeiss). Все признаки должны изучаться в соответствии с международными стандартами, рекомендациями ВОЗ и признанными методами исследований.

С применением метода обзорной микроскопии должны провести оценку стромально-эпителиальных взаимоотношений, а также степень выраженности и характер воспалительной реакции. Для гистологического исследования СОР выбрана область щеки как пример ткани, покрытой многослойным плоским эпителием и имеющий выраженный соединительнотканый подэпителиальный слой.

Морфологические изменения должны определяться согласно гистологическим критериям, предъявляемым международной классификации заболеваний.

- Воспалительная инфильтрация – лимфоплазмоцитарная инфильтрация, примесь нейтрофилов, изъязвление слизистой оболочки,
- Расстройства кровообращения – отек, кровоизлияние, стаз в капиллярах, ангиоматоз, облитерация просвета сосудов, фибриноидный некроз стенок сосудов, полнокровие, фибриноидные набухания стенок сосудов,
- Изъязвления слизистой оболочки с фибринозными наложениями,
- Фиброз слизистой оболочки,
- Дистрофические изменения плоского эпителия – акантоз, паракератоз и утолщение плоского эпителия, дистрофические изменения клеток эпителия,
- Секвестрация кости.

Для сравнения полученных результатов морфологических исследований в качестве контроля будем брать ткань СОР у лиц не страдающих вышеназванными патогенетическими заболеваниями.

### **Иммуногистохимическое исследование**

Иммуногистохимическое исследование будем выполнять реагентами продукции Zytomed- мануальной полимерной системой детекции с выполнением позитивного контроля. Иммуногистохимическое исследование биоптатов СОР будем проводить с использованием моноклональных мышиных антител к CD3 (clone SP7 для определения Т-лимфоцитов), CD20 (clone L26 для определения В-лимфоцитов). Перечисленные иммуногистохимические маркеры должны выбираться после проведения контрольных исследований, как наиболее информативные показатели, позволяющие оценить функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, с высокой прогностической значимостью судить о характере воспаления слизистой оболочки полости рта.

В качестве вторых антител будет использован универсальный набор, содержащий антимышьиные и антикроличьи иммуноглобулины. Визуализацию окрасок должны проводить с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином. Для проведения иммуногистохимической реакции должны использовать стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена в цитратном буфере (рН 7).

Количественную оценку результатов иммуногистохимических реакций будем проводить с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений. С каждого препарата должны сделать по три микрофотографии, для проведения оценки содержания CD3, CD20.

Для сравнения полученных результатов гистохимических исследований в качестве контроля будем брать ткань СОР у лиц не страдающих перечисленными заболеваниями.

### **Статистический анализ полученных результатов**

Результаты исследования будут внесены в базу данных программы Excel 2013 и статистический анализ будет проведен с помощью программы SPSS16 и R.

Для описательного анализа должны быть представлены средние непрерывные данные, стандартное отклонение, минимальные и максимальные поля и процентные переменные для переменных категории.

Сравнительный анализ будет проведен с использованием аналитических методов Т-тестов Стьюдента и  $\chi^2$  (Кай Скейра). Для непараметрических данных должны использоваться тесты Манна-Уитни и Уилкоксона. Анализ растущих данных по



нескольким группам должен быть определен при помощи ANOVA, Kruskal-Wallis. Корреляционный анализ Пирсона и Спирмана должен проводиться для изучения двумерных эффектов двух переменных (DawsonBeth, TrappRobertG., 2001).

#### **4.2.2. Лаборатории, где должны проводиться исследования**

- Микробиологические исследования полости рта проводили в НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии им. А.Б. Алексаняна МЗ РА.
- Гистологические исследования будут проводиться на кафедре гистологии ЕГМУ и в Армяно-Германском отделении патологии МЦ Эребуни г. Еревана.
- Иммунологические исследования - в иммунологической лаборатории НИИ кардиологии имени Л.А. Оганесяна
- Биохимические и иммуноферментные исследования – в лабораториях ИКБ “Норк” и “Арменикум” г. Еревана.

#### **4.2.3. Методы исследования - достигаемы**

**4. 2.4. Научное обоснование.** В литературе имеются данные о взаимосвязи поражений СОР и пародонта при соматических заболеваниях, в том числе и при хронических болезнях ЖКТ. При ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекциях с большой частотой встречаются поражения СОР и пародонта, однако, отсутствуют данные по комплексному изучению взаимосвязей между названными патологиями. Планируется провести разноплановое и комплексное обследование больных для выявления взаимосвязи поражений СОР и пародонта при ВГВ, ВГС и ВИЧ-инфекциях.

**4.2.5.** В связи с планируемой научной работой обработал многочисленные научные публикации последних лет, ознакомился с лабораторными и гистохимическими методами исследований. Кроме того имею опыт научной работы при выполнении кандидатской диссертации.

**4.2.6.** Все финансовые затраты будут выполнены за собственный счет.

**4.2.7.** Рентгенологические исследования будем проводить с помощью рентген аппарата фирмы Planmeca (Финляндия), рН-метрию должны определять милливольтметром модели «GroLineNI 98118 WaterproofpHTester», определение ИЛ должны проводить на иммуноферментном анализаторе - фотометре Statfax 303 Plus (США), гистологические микропрепараты - изучать тринокулярным микроскопом PrimostarZeiss под 200, 400 и 1000 кратным (имерсия) увеличением. Микрофотографии будем получать с помощью

AxioCamERc5s (CarlZeiss). Для микробиологические исследования будут использованы термостаты и микроскопы.

#### **4.2.8. Планируется приобрести следующие реактивы :**

Для стоматологического осмотра полости рта планируем приобрести одноразовые стоматологические наборы для осмотра полости рта (зеркало, пинцет, зонд)

Набор реагентов гамма-интерферон – ИФА (А-8752), Интерлейкин – 10 – ИФА (А-8774), Интерлейкин – 2 – ИФА (А-8772), Интерлейкин – 4 –ИФА (А-8754) по 2 набора каждого.

Иммуногистохимическое исследование будем выполнять реагентами продукции Zytomed - мануальной полимерной системой детекции и выполнением позитивного контроля.

Иммуногистохимическое исследование биоптатов СОР будем проводить с использованием моноклональных мышиных антител к CD3 (cloneSP7 для определения Т-лимфоцитов), CD20 (clone L26 для определения В-лимфоцитов). Для выполнения микробиологических исследований необходимы искусственные питательные среды - среда Эндо, ЖСА, Сабуро, кровяной агар. Реактивы будут приобретены наличной оплатой за личный счет.

#### **5. Соответствие работы с утвержденной темой**

По собственной инициативе автора.

#### **6. Календарные сроки выполнения работы**

1.	Анализ первоисточников	2017-2019
2.	Усвоение методов исследования	2017-2018
3.	Сбор первичного материала	2016-2019
4.	Публикация научных статей	с 2016 г.
5.	Опубликация статьи в Web of Science Thomson Reuters –IF	2018, 2019
6.	Оформление работы	2020-2021
7.	Доклады	2017, 2018, 2019
8.	Командировки	2018, 2019
9.	Апробация работы	2022, май
10.	Защита диссертации	2022, ноябрь

#### **7. Опубликованные работы, научные доклады, касающиеся теме**

1. Азатян В.Ю. Изменения пародонта при некоторых соматических заболеваниях и вирусном гепатите С. //Armenian Journal of Blood and Cancer. N2 (22) 2016, p. 51-54.
2. Азатян В.Ю. Состояние твердых тканей зубов пациентов с вирусными гепатитами. Armenian Journal of Blood and Cancer. N1 (23) 2017, стр. 48-50.
3. Азатян В.Ю., Есаян Л.К., Мелик-Андреасян Г.Г. Изучение бактериально-грибковой микрофлоры при сочетанных заболеваниях вирусных гепатитов и воспалительных заболеваний пародонта. //Омский научный вестник, 2017, стр. 49-51 .
4. Азатян В.Ю., Есаян Л.К., Маркарян М.М., Аветисян А.А. Определение КПУ-индекса у больных с HIV-инфекцией. //Медицина наука и образование. Научно-практический журнал. Сентябрь № 25,-2018 - с. 10-13.
5. Есаян Л.К., Азатян В.Ю. Изучение распространенности поражения твердых тканей зубов и пародонта у больных с HIV- инфекцией. //Проблемы стоматологии. Том 14, № 3,- 2018, стр.17-21 doi:10.18481/2077-7566-2018-14-3-17-21.
6. Heboyan A., Avetisyan A.A., Margaryan M.M., Azatyan V.Yu., Yessayn L.K. Rare clinical case of tooth root external resorption as delayed post-traumatic complication. //The New Armenian Medical Journal, Vol. 12 (2018), N 4, p.92-97
7. Азатян В.Ю. Клиническая картина слизистой оболочки рта на фоне вирусного гепатита смешанной HBV+HCV этиологии и ВИЧ-инфекции (клинический случай). //Armenian Journal of Blood and Cancer. N1 (25) 2018, стр. 41-43.
8. Azatyan V., Yessayan L., Shmavonyan M., Melik-Andreasyan G., Perikhanyan A., Porksheyan K. Evaluation of IL-2, IL-10, IL-4 and  $\gamma$ -interferon Level in the Oral Fluids of Patients with Hepatitis C, B and HIV. // J Infect Dev Ctries 2019; 13(5S): 069S-074S.
9. Азатян В.Ю. Значение определения pH ротовой жидкости в профилактике стоматологических заболеваний у больных с HBV и HCV-инфекцией. //Вестник стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Научно-практический журнал, N 2, том XVI, 2019 стр. 56-59.
10. Есаян Л.К., Азатян В.Ю. Патент на изобретение РА (АМ № 20190005). Метод осаждения муцина в ротовой жидкости, 2019.

### Доклады

1. Гюмри 2017г., 30 сентября. Стоматологическая ассоциация наука и образование. Научно-практический конференс: «3D мир – Разнопрофильные подходы актуальной стоматологии», по теме «Բերանի խոռոչի կլինիկո-մորֆոլոգիական փոփոխությունները վիրուսային հեպատիտների ժամանակ»:
2. Ванадзор 2017 г., 11-12 ноября. Ассоциация стоматологов Армении. Научно-практический конференс: «Цифровые технологии в стоматологии» по теме «Բերանի խոռոչի փոփոխությունները B և C տիպի հեպատիտների ժամանակ»:
3. Ереван 2017, 27 ноября – 1 декабря. YSMU Science week 2017. «Clinical-morphological changes of the oral cavity in HBV, HCV and HIV infection».
4. New Dellhi, India March 14-18, 2018. 27<sup>th</sup> Annual conference of Asian Pacific Assotiation for the Study of the Liver. «Clinical Manifestation of Changes of the Oral Mucous Mambrane in Patients with Viral Hepatitis in Armenia For 2015-2017 YY».
5. Ереван 2018, 24-26 май, Степанакерт - 28 май. Первый армяно-американский международный конгресс стоматологов: «Clinical and morphological changes in the oral cavity during HBV and HCV infections».
6. Ереван 2018, 7-8 декабря. Академия боли № 2. «HIV վարակի դրսևորումը բերանի խոռոչում»:
7. Manila, Philippines February 20-24, 2019. 28<sup>th</sup> Annual conference of Asian Pacific Assotiation for the Study of the Liver. «Determination of IL-2 and IL-10 in the oral fluid of the patients with HCV and HBV infection».

## **8. Список использованной литературы**

1. Պապոյան Ա.Ս., Գրիգորյան Ս.Ռ., Պետրոսյան Ժ.Վ., Գրիգորյան Տ.Ռ., Հովհաննիսյան Ռ.Ա. Հայաստանի Հանրապետությունում ներդրված ՄԻԱՎ վարակի նկատմամբ ընտրանքային համաճարակաբանական հսկողության համակարգի նշանակությունը հանրային առողջապահության տեսանկյունից Հայաստանի համաճարակաբանների,

բժշկական մանրէաբաններին մակաբուժաբաններին IV համագումարին յուրեր  
(միջազգային մասնակցությամբ), Երևան, 2019.- էջ 127-132.

2. Азатян В.Ю., Есаян Л.К., Маркарян М.М., Аветисян А.А. Определение КПУ-индекса у больных с HIV-инфекцией. Медицина наука и образование. № 3. -2018. - С. 65-72.
3. Ахророва З.К. Особенности поражения слизистой полости рта и пародонта у больных хроническими заболеваниями печени вирусной этиологии. Автореферат дис...к.м.н., Душамбе, 2011, 18с.
4. Базарный В.В., Ваневская Е.А., Полушина Л.Г., Мандра Ю.В., Цвиренко С.В. Характеристика секреторного иммунитета при герпетическом стоматите. Клиническая лабораторная диагностика, 2013. -№ 9.- С. 72.
5. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Ваневская Е.А. Иммунологический анализ ротовой жидкости как потенциальный диагностический инструмент. Российский иммунологический журнал, 2014. Т. 8 (17). - № 3. - С. 769-771.
6. Блинникова Е.Н. Пародонтит у больных с хроническим гепатитом С: клиника, патогенез, оптимизация терапии. Автореферат дис...к.м.н., Саратов, 2012, 24с.
7. Ванян А., Мелик-Андреасян Г., Абовян Р., Аветисян Л., Саргсян Ш., Петросян Э., Арутюнян А. Эпидемиология вирусных гепатитов В и С в Армении. Материалы IV съезда эпидемиологов, медицинских микробиологов и паразитологов Армении (с международным участием), Ереван, 2019.-С. 133-137.
8. Васильев А.Ю., Шевченко Л.М., Майчук В.Ю., Постнова Н.А., Пенкина Т.В. Стоматологический статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Стоматология.- 2014.- N 3.- том 83.- С. 64-67.
9. ВИЧ 2014/2015. Под редакцией Кристиана Хоффмана и Юргена К.Рокштро. Издание MedizinFokus 2015.-942с.
10. Грудянов А.И., Безрукова И.В., Охупкина Н.Б. Быстро прогрессирующий пародонтит в молодом возрасте, протекающий на фоне хронического гепатита С, цирроза печени, железодефицитной анемии и тромбоцитопении (клиническое наблюдение). Пародонтология.- 2012.- N 2.- С. 3-8.
11. Дмитриева Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии. М.: Медпресс.- 2011.- 128 с.

12. Иванюшко Т.П., Баярт Б., Ковальчук Л.В. Регуляция лимфокинами фагоцитарной активности нейтрофилов у больных воспалительными заболеваниями пародонта. Стоматология.- 1989.- № 6.- С. 51-52.
13. Исакова М.К., Жартыбаев Р.Н., Джандаулетова Н.Б., Бедрикова Е.А., Мырзахметова Г.Б., Орманова А.А. Ретроспективный анализ стоматологического здоровья у ВИЧ-инфицированных детей. Вестник КазНМУ №4. -2016. - С. 15-19.
14. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. –СПб : Издательство Фолиант, 2008. – 552 с.
15. Кулик И.В., Миргородская Л.В. ВИЧ-инфекция, проявление в полости рта. Научно-практический журнал Института стоматологии № 2 (11). – 2010. - С.36-40.
16. Леонтьев В.К. Кариес зубов-болезнь цивилизации. Междисциплинарный научный и прикладной журнал “Биосфера”, т.2. - №3.-М: 2015. - С. 15-19.
17. Маковская Н.И. Воспалительные заболевания слизистых оболочек полости рта и челюстно-лицевой области у ВИЧ-инфицированных больных. Автореферат дис...к.м.н., Ст-Петербург, 2015, 25с.
18. Мезгильбаева Д.М., Исакова М.К., Бакбаев Б.Б. и соавт. Проявления ВИЧ-инфекции в полости рта. Наука и мир.- 2014.- №4. – С. 102-107.
19. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта. Учебное пособие./ [Царев В.Н. и др.]; под ред. В.Н. Царева.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.-576с.
20. Мухина Е.В. Изменение состояния слизистой оболочки полости рта при кислотозависимых заболеваниях. Автореферат дис...к.м.н., Москва, 2009, 24с.
21. Нейзберг Д.М. Комплексный подход в прогнозировании течения и результатов лечения хронического генерализованного пародонтита, сочетающегося с язвенной болезнью желудка и ДПК. Автореферат дис... к. м. н., Ст.-Петербург, 2004, 18 с.
22. Онищенко Г.Г. Противодействие эпидемии ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2009. - № 1. – С.16-21.
23. Осеева А.О. Механизмы формирования и особенности течения хронического генерализованного пародонтита у больных ВИЧ-инфекцией. Автореферат дис...к.м.н., Саратов, 2014, 25с.
24. Островская Л. Ю., Захарова Н. Б., Могила А. П., Катханова Л. С., Акулова Э. В., Попыхова Э. Б. Изменение баланса цитокинов в десневой жидкости при

- заболеваниях пародонта и его значение для прогнозирования регенераторных нарушений в тканях пародонта. Саратовский научно-медицинский журнал 2014. - 10 (3). – С. 435–440.
25. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство-М: ГЭОТАР-Медиа, 2013.-603с.
  26. Полушина Л.Г., Светлакова Е.Н., Семенцова Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В. Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов при парадонтите. Медицинская иммунология. 2017, Т. 19.- № 6. – С.803-806.
  27. Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф., Иванова Е.В. и соавт., Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта. Стоматология.- N 5 (Том 8).- 2012.- С. 48-50.
  28. Робакидзе Н.С. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности патологии слизистой оболочки полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника. Авторефератдис...д.м.н., Ст.-Петербург, 2016, 33с.
  29. Родионова А.С., Каменова Т.Н., Афонина И.В. и соавт. Современный подход к профилактике кариеса на популяционном уровне. Проблемыстоматологии Т. №3-4. - Екатеринбург 2015. – С. 25-31.
  30. Садилова В.А.ВИЧ-ассоциированные заболевания пародонта: особенности клинических проявлений, совершенствование методов диагностики и лечения у пациентов с высоким уровнем приверженности к антиретровирусной терапии. Авторефератдис...к.м.н., Пермь, 2014, 24с.
  31. Цепов Л.М., Николаев А.И. Патология пародонта как проявление соматических заболеваний (обзор литературы). Пародонтология.- 2010.- N1.- С. 28-32.
  32. Цветкова Л.А., Арутюнов С.Т., Петрова Л.В., Перламутров Ю.Н. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ, М.- 2009.-215с.
  33. Чешко Н.Н., Походенько-Чудакова И.О.,Жаворонок С.В. Проявления ВИЧ-инфекции в полости рта и челюстно-лицевой области. Учебно-методическоепособие. Минск, БГМУ, 2012. - 31 с.
  34. Юркевич А.В. Патоморфологический анализ слизистой оболочки десны при сахарном диабете и язвенной болезни желудка. Авторефератдис...д.м.н., Новосибирск, 2005, 36с.
  35. Abdollahi A., Shoar TS. Hyperhomocysteinemia in HIV-infected individuals. Oman Med J. 2012 May; 27 (3):224-7.doi:10.5001/omj.2012.50.

36. AlMoharib H.S., Mubarak A.A., Rowis R.A., Geevarghese A., Preethanath R.S. Oral Fluid Based Biomarkers in Periodontal Disease: Part 1. Saliva. *J. Int. Oral Health*, 2014, no. 6 (4), pp. 95-103.
37. Alves MGO, Lima Carta CF, Brandão AAH, Furtado JJD, Marcucci M, Almeida JD. Cytological and cytomorphometric evaluation of the oral mucosa in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy. *J Oral Pathol Med*. 2017 Oct;46(9):840-845. doi: 10.1111/jop.12590. Epub 2017 May 26.
38. Bostanci V., Toker H., Senel S., Poyraz O., Akpinar A., Görgün E.P., Bakar O.. Evaluation of IL-1 $\beta$ , IL-1ra, and IL-10 levels and outcome of periodontal therapy in chronic periodontitis with familial Mediterranean fever. *Clin Oral Investig*. 2017 Jan;21(1):469-475. doi: 10.
39. Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 85–105.
40. Dawson Beth, Trapp Robert G. Basic and clinical Biostatistics. – Lange medical Books: McGraw-hill, 2001. – 438 p.
41. de Campos B.O., Fischer R.G., Gustafsson A., Figueredo C.M. Effectiveness of non-surgical treatment to reduce il-18 levels in the gingival crevicular fluid of patients with periodontal disease. *J. Braz. Dent.*, 2012, no. 23 (4), pp. 428-432.
42. Global hepatitis report 2017. WHO, 2017 ISBN 978-92-4-156545-5.
43. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. Towards Ending Viral Hepatitis. WHO, June 2016.
44. Heasman P.A. et al. Cost-effectiveness of adjunctive antimicrobials in the treatment of periodontitis. *J. Periodontol*. 2011 V. 55, P. 217-230.
45. Howcroft T.K., Campisi J., Louis G.B., Smith M.T., Wise B., Wyss-Coray T., Augustine A.D., McElhaney J.E., Kohanski R., Sierra F. The role of inflammation in age-related disease. *Aging (Albany NY)*. – 2013. – Vol. 5, N 1. – P. 84-93.
46. [http:// www.armajids.am/statistics/stat\\_2019/stat\\_january\\_2019.html](http://www.armajids.am/statistics/stat_2019/stat_january_2019.html)
47. Huson MA., Kallkman R, Hoogendijk AJ., Alabi AS., van 't Veer C. et al. Impact of HIV-infection on the haemostatic response during sepsis and malaria. *Br J Haematol*. 2016 Jun; 173 (6): 918-26. doi: 10.1111/bjh.14006. Epub 2016 Mar 11.
48. [http:// www.armajids.am/statistics/stat\\_2019/stat\\_january\\_2019.html](http://www.armajids.am/statistics/stat_2019/stat_january_2019.html)
49. imbalance in periodontal diseases. *Stomatologia*, 1996, V 75, P. 21-25.



50. Krishnan S., Wilson EM., Sheikh V., Rupert A, Mendoza D, Yang J., Lempicki R, Migueles SA., Sereti I. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis.* 2014 Mar; 209 (6):931-9. doi: 10.1093/infdis/jiu581. Epub 2013 Nov 1.
51. Lamster I.B., Karabi S.D. Periodontal disease progression. *Curr. Opin. Dent.*- 2012.- Vol. 2.- P. 39-52.
52. Lee Y.H., Wong D.T. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. *Am J Dent.* – 2009. – Vol. 22. – P. 241-248.
53. Maney P., Leigh J. Interleukin polymorphisms in aggressive periodontitis: a literature review. *J. Indian Soc. Periodontol.*, 2015, no. 19 (2), pp. 131-141.
54. Mobelli A. Antimicrobial Advances in treating periodontal diseases. *J. Periodon. Disease. Front Oral Biology/ eds: D.F. Kinane, A. Mombelli, Basel: Karger, 2012, P. 133-148.*
55. Pavan P, Pereira VT, Souza RC, Souza CO et al. Levels of HIV-1 in subgingival biofilm of HIV-infected patients. *J Clin Periodontol.*2014 Nov; 41(11):1061-8. doi: 10.1111/jcpe.12306. Epub 2014 Oct 13.
56. Pompermayer AB, Gil FB, França BH, Machado MÂ, Trevilatto PC, Fernandes A, de Lima AA. HIV infection induces morphometrical changes on the oral (buccal mucosa and tongue) epithelial cells. *Curr HIV Res.* 2011 Jan;9(1):11-6.
57. Si Y Fan H., Song Y. et al. Association between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population. *J. Periodont.*, 2012, V 83 (10), P.1288-1296.
58. Sulka A, Simon K, Piszko P, Kalecińska E, Dominiak M. Oral mucosa alterations in chronic hepatitis and cirrhosis due to HBV or HCV infection. *Bull Group Int Rech Sci StomatolOdontol.* 2016 Mar;47(1):6-10.
59. Taylor J. Protein biomarkers of periodontitis in saliva. *ISRN Inflamm.*, 2014, p.18.
60. Yoshizawa J.M., Schafer C.A., Schafer J.J., Farrell J.J., Paster B.J., Wong D.T. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin. Microbiol.*, 2013, no. 26 (4), pp. 781-791.
61. Zatólaka PA, Dotsenko ML, Shchemerova MS. The prevalence of chronic pathology of ENT organs and oral mucosa in the HIV-infected patients depending on their immune status. *VestnOtorinolaringol.* 2013;(1):26-9.

Соискатель

---

Тел: +37491326773 моб.

+37410531729 дом.

vahe.azatyan@gmail.com