

УДК 616.31-085: 616-002.2: 612.086.2

ББК Р.66стд1-2

Е.М. СПЕРАНСКАЯ, Л.Р. МУХАМЕДЖАНОВА,
Н.Н. ГОЛУБЦОВА, Л.И. НИКИТИНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ**

Ключевые слова: воспалительно-деструктивные поражения пародонта, нестероидные противовоспалительные препараты, катехоламины, гистамин, серотонин.

Цель работы заключалась в изучении морфофункционального состояния и биоаминного обеспечения соединительнотканых структур десны при воспалительно-деструктивных поражениях до применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Морфологическими и люминесцентно-гистохимическими методами исследован биопсийный материал от 27 пациентов без воспаления и 30 пациентов с генерализованным пародонтитом. Установлено достоверное повышение содержания катехоламинов, гистамина и серотонина у пациентов с пародонтитом; показана прямая сильная корреляционная зависимость между накоплением биогенных аминов и глубиной поражения тканей пародонтального комплекса. Полученные сведения могут быть использованы для обоснования назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексном лечении пациентов с патологией пародонта.

**E. SPERANSKAYA, L. MUKHAMEDZHANOVA, N. GOLUBTSOVA, L. NIKITINA
PATHOGENETIC JUSTIFY THE USE OF NSAIDS
IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PERIODONTITIS**

Key words: inflammatory and destructive periodontal lesions, NSAIDs, catecholamines, histamine, serotonin.

The aim of the work was to study the morpho-functional status and bioamines availability in gingival connective tissue in case of inflammatory destructive lesion before NSAIDs application. Biopsy material of 27 patients without inflammation and 30 patients with generalized periodontitis was analyzed with the use of morphological and luminescent-histochemical methods. A significant increase in catecholamines, histamine and serotonin in patients with periodontitis was revealed; a strong direct correlation between the accumulation of biogenic amines and the depth of the periodontal tissue destruction is shown. The resulting information can be used to justify the application of NSAIDs in treatment of patients with periodontal pathology.

Распространенность воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта среди трудоспособного населения, агрессивность течения, высокий риск преждевременной потери зубов, снижение качества жизни, разработка эффективных методов комплексной терапии представляют одну из актуальных проблем современной стоматологии [3].

Воспалительный процесс в тканях пародонтального комплекса индуцирован пародонтопатогенной микрофлорой. Клиническая манифестация воспалительного поражения начинается, как правило, с кровоточивости десны: с поэтапных изменений микроциркуляторного русла. Ключевыми медиаторами воспаления являются простагландины. Они образуются из арахидоновой кислоты, высвобождающейся интрацеллюлярно из фосфолипидов плазматической мембраны в ответ на клеточное повреждение и воспаление. Постоянно экспрессируемая циклооксигеназа ЦОГ-1 и индуцибельная (начинающая функционировать при определенных условиях, например, при воспалении) ЦОГ-2 превращают арахидоновую кислоту в предшественников PGG₂ и PGH₂ [15]. Простагландины провоцируют развитие отека, повышение болевой чувствительности, способствуют усиленной эксфолиации кератинизированного эпителия десны, а также катализируют высвобождение других медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина и др.).

Одним из ключевых этапов патогенетической терапии воспалительных заболеваний пародонта является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), механизм действия которых связан с угнетением синтеза циклооксигеназы и липооксигеназы – ферментов метаболизма арахидоновой кислоты [10].

Сегодня врач-стоматолог имеет возможность осуществлять индивидуальный выбор НПВП для фармакотерапии воспалительных процессов с учетом тяжести течения процесса и индивидуальных особенностей пациента. Отечественный и зарубежный рынки фармакотерапевтических препаратов предлагают НПВС системного и местного действия. Обоснованное назначение препаратов этой фармакологической группы с учётом возможности комбинированного использования позволит повысить эффективность и безопасность проводимого лечения [6, 9]. При назначении данных препаратов врач-стоматологи не используют принцип упреждающей анальгезии, а также допускают ошибки. Встречаются случаи рекомендации препаратов лицам, имеющим противопоказания для их назначения: соматическая и аллергологическая отягощённость [8].

Поскольку НПВП являются слабыми кислотами, то для эффективного проникновения препаратов в клетку имеет значение pH окружающей среды: чем среда кислее, тем больше захват клеткой НПВП и потенциальные прямые и опосредованные клеточные эффекты [4]. При выборе НПВП и схемы его применения для снятия боли воспалительного генеза необходимо учитывать, что выраженность болеутоляющего эффекта НПВП не всегда совпадает с их противовоспалительной активностью и по скорости развития противовоспалительное действие отстает от анальгезирующего эффекта. Обезболивающий эффект наступает уже через 0,5-2 ч после однократного применения, антиагрегантный – через один час, в то время как противовоспалительный эффект развивается только через 3-4 дня при регулярном применении препарата [2].

Отечественные и зарубежные исследования последних лет доказывают эффективность некоторых НПВП местного действия, используемых для лечения заболеваний пародонта [13, 14, 17]. Однако, несмотря на наличие сведений об увеличении уровня биогенных аминов в крови пациентов при пародонтите [5], изменение их содержания в соединительнотканых структурах пародонта при воспалительно-деструктивных поражениях до и после применения НПВП с учетом их противовоспалительной эффективности [1], а также местном и системном использовании достаточным образом не изучены.

Цель исследования – изучение морфофункционального состояния и биоаминного обеспечения соединительнотканых структур десны при воспалительно-деструктивных поражениях до применения нестероидных противовоспалительных препаратов.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 27 пациентов (10 мужчин и 17 женщин в возрасте 20–36 лет) с пародонтом без воспаления, обратившиеся с целью оказания плановой санационной помощи (группа сравнения). Исследуемая группа представлена 30 пациентами сопоставимого гендерно-возрастного состава; пациенты исследуемой группы были отягощены хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой/средней степени тяжести. Пародонтологический диагноз верифицирован методом трёхмерной конусно-лучевой дентальной рентгеновской компьютерной томографии. Все пациенты исследуемой группы и группы сравнения подтвердили своё согласие на участие в исследовании.

С целью оценки выраженности экссудативных явлений в тканях пародонта определяли индекс кровоточивости (papilla bleeding index, PBI) по Saxer и Muhlemann [16] и вакуумную стойкость капилляров по Кулаженко [7]. Определение содержания гистамина, серотонина и катехоламинов проводили в тканях десневого сосочка (забор фрагмента десневого сосочка осуществлялся под инфильтрационной анестезией 2%-ным раствором лидокаина в основание сосочка). Образцы тканей транспортировали в лабораторию кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». Часть биопсийного материала фиксировали в 10%-ном нейтральном растворе формалина, заливали в парафин и готовили срезы толщиной 3-5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Другую часть фиксировали замораживанием при $t = -20^{\circ}\text{C}$ в криостате, готовили срезы толщиной 15-20 мкм и применяли люминесцентно-гистохимический метод Кросса (1971) [11] с целью определения гистаминсодержащих структур и метод Фалька (1962) [12], выявляющий в тканях катехоламины и серотонин. Интенсивность люминесценции определяли с помощью цифрового мультиметра и выражали в условных единицах (у.е.). Полученные цифровые данные были подвергнуты статистической обработке. При значениях переменных, соответствующих требованиям нормальности распределения, сравнение проводили с использованием критерия Стьюдента, не соответствующих обозначенным требованиям – с использованием критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе исследования было установлено, что у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом выявляется интенсивная кровоточивость десневых сосочков, что соответствует $3,8 \pm 0,3$ балла кровоточивости по индексу Saxer и Muhlemann в области моляров верхней и нижней челюсти и $2,6 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$) в области передней группы зубов верхней и нижней челюстей. Полученные отличия в значениях индекса кровоточивости можно объяснить тем, что пациенты, как правило, более тщательно очищают поверхность эмали резцов и клыков в процессе чистки зубов, нежели группу жевательных зубов.

Значения вакуумной стойкости капилляров составили: у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом $26,6 \pm 4,2$ с, у пациентов без воспаления пародонта существенных отличий в значениях вакуумной стойкости капилляров десны передней и жевательной группы зубов.

В группе сравнения при окраске гематоксилином и эозином в десне выявлялись многослойный плоский ороговевающий эпителий и собственная пластинка. Граница между данными слоями десны была отчетливой, сосочковый слой собственной пластинки формировал соединительнотканые гребешки, которые были немногочисленными и проникали в эпителий не более чем на $1/3$ его ширины. Сосочковый слой окрашивался светлее, содержал многочисленные сосуды микроциркуляторного русла. В составе сетчатого слоя проходили пучки коллагеновых волокон, имеющие разную направленность, определялись фибробласты и кровеносные сосуды. В исследуемой группе с хроническим генерализованным пародонтитом наблюдались изменения, охватывающие все ткани десны. Ядра эпителиоцитов становились гиперхромными. Собственная пластинка слизистой оболочки имела невыраженную границу между сосочковым и сетчатым слоями, увеличивалось количество соединительнотканых сосочков, которые проникали более чем наполовину в толщу эпителия. Микрососуды сосочкового и сетчатого слоев были

расширены, ядра эпителиоцитов гиперхромны. Наблюдалась инфильтрация соединительнотканного слоя десны лейкоцитами.

При изучении срезов десны люминесцентно-гистохимическими методами диффузное свечение имели эпителий и соединительная ткань сосочкового и сетчатого слоев, в которой также определялись единичные тучные клетки. В исследуемой группе в многослойном плоском ороговевающем эпителии содержание катехоламинов было повышено в 8,2 раза ($p < 0,01$), серотонина – в 7,8 раз ($p < 0,01$), гистамина – в 1,2 раза ($p < 0,05$) по отношению к аналогичным показателям в группе сравнения (рис. 1). В группе пациентов с пародонтом без воспаления установлена сильная отрицательная корреляционная зависимость ($r = -0,79$) между содержанием катехоламинов и серотонина. В группе пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом данная связь была слабой положительной ($r = +0,17$).

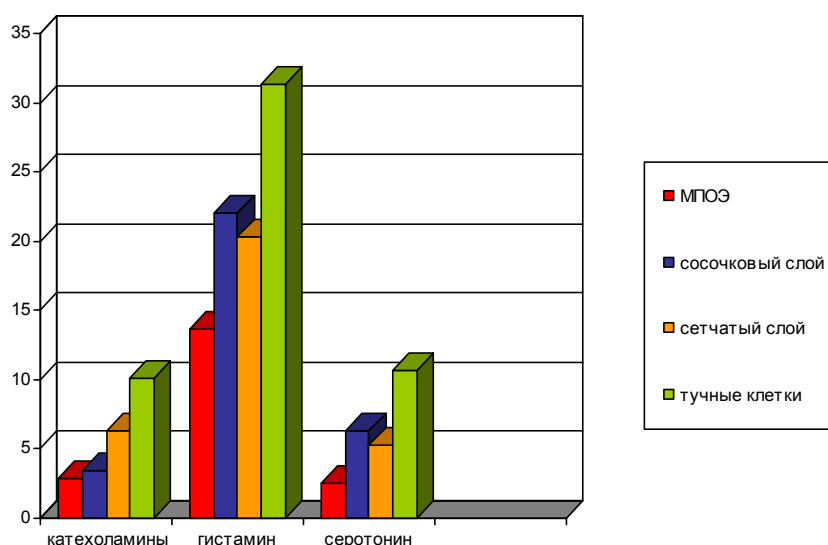


Рис. 1. Содержание биоаминов в исследуемой группе, у.е.

У пациентов исследуемой группы в сосочковом слое собственной пластинки слизистой оболочки содержание катехоламинов превышало в 2,3 раза ($p < 0,05$), серотонина – в 7 раз ($p < 0,01$), гистамина – в 2,6 раз содержание биоаминов в группе сравнения ($p < 0,01$) (рис. 1). Для группы сравнения была характерна слабая отрицательная корреляционная связь ($r = -0,16$) между катехоламинами и серотонином. В исследуемой группе она была сильной положительной ($r = +0,74$).

В исследуемой группе в сетчатом слое собственной пластинки слизистой оболочки выявлено более высокое содержание биоаминов по отношению к группе сравнения: катехоламинов в 3,8 раза ($p < 0,01$), серотонина – в 3,2 раза ($p < 0,05$), гистамина – в 1,9 раза ($p < 0,05$) (рис. 1). В группе пациентов с пародонтом без воспаления установлена сильная положительная корреляционная связь ($r = +0,9$) между катехоламинами и серотонином. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом данная связь была слабой отрицательной ($r = -0,02$).

Тучные клетки располагались как в сосочковом, так и в сетчатом слоях собственной пластинки слизистой оболочки десны. При хроническом генерализованном пародонтите содержание катехоламинов в тучных клетках увеличено в 6,4 раза ($p < 0,01$), серотонина – в 9,3 раза ($p < 0,001$), гистамина – в 1,9 раза ($p < 0,05$), по отношению к аналогичным показателям в группе сравнения (рис. 2).

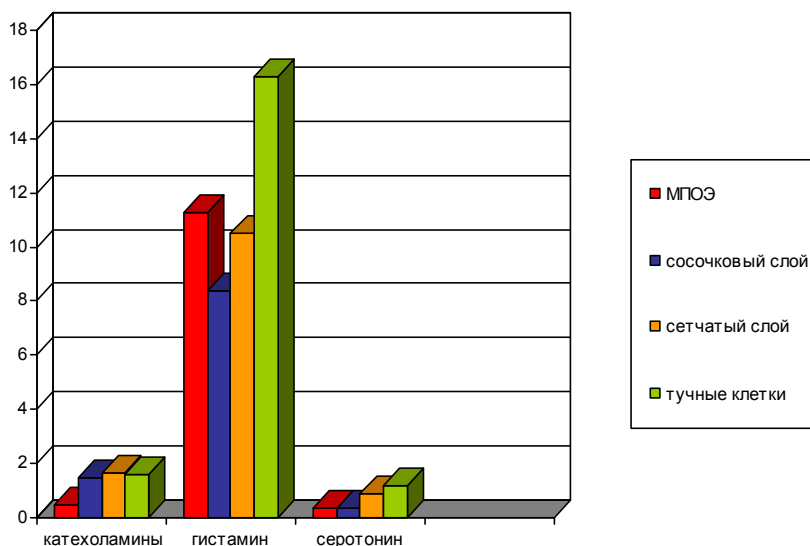


Рис. 2. Содержание биоаминов в группе сравнения, у.е.

Таким образом, при хроническом генерализованном пародонтите происходит изменение микроморфологического строения и кровоснабжения десны. Содержание гистамина, серотонина, катехоламинов при пародонтите достоверно выше, чем у пациентов с пародонтом без воспаления. Установлено, что при выраженном экссудативном компоненте воспалительного процесса не изменяются конкурентные взаимоотношения между гистамином и серотонином, но усиливаются взаимные влияния катехоламинов и серотонина, катехоламинов и гистамина. По литературным данным, у пациентов с генерализованным пародонтитом уровень биоаминов повышается и в крови [5]. Полученные результаты подтверждают, что при лечении данной патологии воздействие на организм должно быть комплексным, т.е. топическим и системным.

Так как биоамины напрямую связаны с простагландинами и ЦОГ-1, ЦОГ-2, в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита актуально применение НПВП с доказанным антифлогистантным эффектом. В зарубежной литературе приводится положительная динамика использования НПВП при лечении данной патологии [11, 13]. Однако в литературных источниках не приводятся сведения о дифференцированном назначении НПВП, равно как и критериях, позволяющих на амбулаторном стоматологическом приеме отдать предпочтение системному, местному или комбинированному использованию препаратов. При этом перспективными представляются изыскания по сравнительной оценке эффективности способов доставки препаратов к очагу воспаления в тканях пародонта (микровазальный, аппликационный, инъекционный посредством субмукозных введений).

Выводы. Используемые в настоящей работе методы исследования динамических и корреляционных изменений биоаминов в тканях десны являются чувствительными и перспективными при изучении глубины воспалительно-деструктивных изменений пародонта. Полученные сведения могут быть использованы для обоснования назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексном лечении пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта.

Литература

1. Василевский И.В. Клинико-фармакологические подходы к применению современных нестероидных противовоспалительных средств // Материалы научно-практической конференции ГKB г. Минска. Минск, 2010. С. 6.
2. Вебер В.Р., Мороз Б.Т. Клиническая фармакология для стоматологов. СПб.: Человек, 2003. С. 352.
3. Грудянов А.И., Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. Пародонтология. Современное состояние вопроса и направление научных разработок // Стоматология. 1999. №1. С. 16–21.
4. Дубиков А.И. Нестероидные противовоспалительные препараты: возвращаясь к основам // Медицинский совет. 2008. № 5–6. С. 61–65.
5. Елифанова Ю.В., Хитров В.Ю. Оценка уровней биоаминов в крови у больных хроническим пародонтитом на фоне инфузионной терапии // Вестник РУДН. Сер. Медицина. 2009. № 4. С. 395–397.
6. Зорян Е.В., Рабинович С.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: критерии выбора эффективной и безопасной терапии // Медицинский алфавит. 2012. Т. 3, № 13. С. 52–54.
7. Кулаженко В.И. Эффективность лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях пародонта у подростков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 23 с.
8. Самигуллина Л.И. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторных назначений НПВС в хирургической стоматологии // Fundamental Research. 2012. № 4. С. 112–115.
9. Шостак Н.А., Аничков Д.А. Нестероидные противовоспалительные препараты и кардиоваскулярный риск // Клиницист. 2008. №2. С. 4–5.
10. Щекина Е.Г. Механизмы действия и применение современных НПВС // Провизор. 2007. № 11. С. 38–41.
11. Cross S.A., Ewen S.W., Rost F.V. A study of methods available for cytochemical localization of histamine by fluorescence induced with o-phthaldehyde or acetaldehyde. *J. Histochem.*, 1971, vol. 3, no. 6, pp. 471–476.
12. Falck B., Hillarp N.A., Thieme G., Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J. Histochem. Cytochem.*, 1962, vol. 10, pp. 348–354.
13. Herrera B.S., Coimbra L.S., da Silva A.R., Teixeira S.A., Costa S.K., Wallace J.L., Spolidorio L.C., Muscara M.N. The H2S-releasing naproxen derivative, ATB-346, inhibits alveolar bone loss and inflammation in rats with ligature-induced periodontitis. *Med Gas Res.*, 2015, Feb., vol. 5, no. 4, pp. 13618–13625.
14. Kassem AA, Ismail F.A, Naggar V.F, Aboulmagd E. Comparative study to investigate the effect of meloxicam or minocycline HCl in situ gel system on local treatment of periodontal pockets. *AAPS PharmSciTech.*, 2014, Aug., no. 4, pp. 1021–1028.
15. Materazzi S., Nassini R., Andre E. et al. Cox-dependent fatty acid metabolites cause pain through activation of the irritant receptor TRPA1. *PNAS*, 2008, vol. 105, no. 33, pp. 12045–12050.
16. Saxer U.P., Mühlemann H.R. Motivation and Aufklärung. *Schweiz Monatsschr Zahnheilk*, 1975, no. 85, pp. 905–919.
17. Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, 2003, Jan., vol. 74, no. 1, pp. 57–63.

References

1. Vasilevskii I.V. *Kliniko-farmakologicheskie podkhody k primeneniuyu sovremennykh nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv* [Clinico-pharmacological approaches to the use of modern NSAIDs]. *Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii GKB g. Minska* [Proc. of Sci. Conf. City Clinical Hospital of Minsk]. Minsk, 2010, p. 6.
2. Veber V.R., Moroz B.T. *Klinicheskaya farmakologiya dlya stomatologov* [Clinical Pharmacology for dentists]. St. Petersburg, 2003, p. 352.
3. Grudyanov A.I., Dmitrieva L.A., Maksimovskii Yu.M. *Parodontologiya. Sovremennoe sostoyanie voprosa i napravlenie nauchnykh razrabotok* [Parodontics. The current state of the question and the direction of scientific development]. *Stomatologiya* [Stomatology], 1999, no. 1, pp. 16–21.

4. Dubikov A.I. *Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: vozvrashchayas' k osnovam* [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: back to basics]. *Meditsinskii sovet* [Medical Council], 2008, no. 5–6, pp. 61–65.
5. Epifanova Yu.V., Khitrov V.Yu. *Otsenka urovnei bioaminov v krovi u bol'nykh khronicheskim parodontitom na fone infuzionnoi terapii* [Evaluation bioamines levels in the blood in patients with chronic periodontitis in the background]. *Vestnik RUDN. Ser. Meditsina* [RUDN-University Bulletin. Medicine], 2009, no. 4, pp. 395–397.
6. Zoryan E.V., Rabinovich S.A. *Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty: kriterii vybora effektivnoi i bezopasnoi terapii* [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the criteria for selecting an effective and safe therapy]. *Meditsinskii alfavit* [Medical alphabet], 2012, vol. 3, no. 13, pp. 52–54.
7. Kulazhenko V.I. *Effektivnost' lechebno-profilakticheskikh meropriyati pri zabolevaniyakh parodonta u podrostkov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [The effectiveness of therapeutic and preventive measures in periodontal diseases in adolescents. Abstract of PhD thesis]. Moscow, 1987, 23 p.
8. Samigullina L.I. *Farmakoepidemicheskii analiz ambulatornykh naznachenii NPVS v khirurgicheskoi stomatologii* [Pharmaco epidemic analysis of outpatient prescriptions of NSAIDs in surgical dentistry]. *Fundamental Research*, 2012, no. 4, pp. 112–115.
9. Shostak N.A., Anichkov D.A. *Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty i kardiovaskulyarnyy risk* [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk]. *Klinitsist* [Clinician], 2008, no. 2, pp. 4–5.
10. Shchekina E.G. *Mekhanizmy deistviya i primeneniye sovremennykh NPVS* [Mechanisms of action and the use of modern NSAIDs]. *Provizor* [Pharmacist], 2007, no. 11, pp. 38–41.
11. Cross S.A., Ewen S.W., Rost F.V. A study of methods available for cytochemical localization of histamine by fluorescence induced with o-phthaldehyde or acetaldehyde. *J. Histochem.*, 1971, vol. 3, no. 6, pp. 471–476.
12. Falck B., Hillarp N.A., Thieme G., Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J. Histochem. Cytochem.*, 1962, vol. 10, pp. 348–354.
13. Herrera B.S., Coimbra L.S., da Silva A.R., Teixeira S.A., Costa S.K., Wallace J.L., Spolidorio L.C., Muscara M.N. The H2S-releasing naproxen derivative, ATB-346, inhibits alveolar bone loss and inflammation in rats with ligature-induced periodontitis. *Med Gas Res.*, 2015, Feb., vol. 5, no. 4, pp. 13618–13625.
14. Kassem AA, Ismail F.A, Naggar V.F, Aboulmagd E. Comparative study to investigate the effect of meloxicam or minocycline HCl in situ gel system on local treatment of periodontal pockets. *AAPS PharmSciTech.*, 2014, Aug., no. 4, pp. 1021–1028.
15. Materazzi S., Nassini R., Andre E. et al. Cox-dependent fatty acid metabolites cause pain through activation of the irritant receptor TRPA1. *PNAS*, 2008, vol. 105, no. 33, pp. 12045–12050.
16. Saxer U.P., Mühlemann H.R. Motivation and Aufklärung. *Schweiz Monatsschr Zahnheilk.*, 1975, no. 85, pp. 905–919.
17. Vardar S, Baylas H, Huseyinov A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, 2003, Jan., vol. 74, no. 1, pp. 57–63.

СПЕРАНСКАЯ ЕКАТЕРИНА МИХАЙЛОВНА – ординатор по специальности стоматология терапевтическая, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (katerina_dumspirosperso@mail.ru).

SPERANSKAYA EKATERINA – Resident in the Specialty Therapeutic Dentistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

МУХАМЕДЖАНОВА ЛЮБОВЬ РУСТЕМОВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lr71@bk.ru).

MUKHAMEDZHANOVA LYUBOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Propaedeutics of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ГОЛУБЦОВА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и клинической морфологии и судебной медицины, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golubnata@list.ru).

GOLUBTSOVA NATALYA – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of General and Clinical Morphology and Forensic Medicine, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

НИКИТИНА ЛУИЗА ИВАНОВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (president-clinik@mail.ru).

NIKITINA LOUISE – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
