

*На правах рукописи*

**ДЗГОЕВА Мадина Георгиевна**

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТА У  
ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПОТЕНЗИЕЙ**

**14.00.16 — патологическая физиология  
14.00.21 - стоматология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Владикавказ - 2005**

Работа выполнена в Северо-Осетинской государственной медицинской академии

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор  
**БРИН Вадим Борисович**

доктор медицинских наук, профессор  
**БРАГИН Евгений Александрович**

Официальные оппоненты: Заслуженный работник Высшей школы  
Российской Федерации, доктор  
медицинских наук, профессор  
**ОВСЯННИКОВ Виктор Григорьевич**

доктор медицинских наук, профессор  
**ПОЖАРИЦКАЯ Мария Михайловна**

Ведущая организация: Кубанская государственная медицинская академия

Защита состоится 28 июня 2005 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного  
совета К 208.095.01 Северо-Осетинской государственной медицинской академии  
(362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Северо-Осетинской  
государственной медицинской академии.

Автореферат разослан 25 мая 2005 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук

И.Г. Джюев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

В последнее десятилетие отмечено повышение интереса стоматологов к проблемам патологии системной гемодинамики (Кречина Е.К., Логинова Н.К., 2002, Лебеденко И.Ю., Ибрагимов Т.И., Ряховский А.Н., 2003), так как для нее характерны глубокие метаболические и функциональные нарушения во всех органах и системах организма, включая и ткани зубочелюстной системы. Анализ данных литературы свидетельствует, что сопутствующая фоновая патология системного артериального давления нередко обуславливает характер, особенности течения, осложнения, которые протекают в тканях пародонта (Феди П., Вернино А., Грей Д., 2004.). Большинство имеющихся публикаций посвящены особенностям патологических процессов в пародонте, твердых тканях зубочелюстной системы при атеросклерозе, гипертонической болезни, сахарном диабете. (Леонова Л.Е. 1998, Марков Б.П., Гасиева Т.Д., 2000, Фурцев Т.В., Звягинцев М.А., Валендик Т.Э. 2002.,).

Вместе с тем, первичная артериальная гипотензия (ПАГ), которая по данным различных авторов встречается у 13-20% обследованной популяции и сопровождается многочисленными полисистемными нарушениями, снижением иммунитета, ранним возникновением атерогенных сдвигов, значительным дисбалансом нейровегетативных и эндокринных влияний, существенными изменениями центральной и региональной гемодинамики (Брин В.Б., Калоева З.Д., Студеникин М.Я., 2003) остается незаслуженно вне поля внимания стоматологов.

Характерными особенностями центральной гемодинамики для пациентов с первичной артериальной гипотензией являются снижение насосной и сократительной способности миокарда, которая сопровождается снижением сердечного выброса (УОК и МОК) и некоторым повышением общего периферического сопротивления сосудов, которое по мнению большинства авторов является компенсаторным (Гембицкий Е.В., 1997, Брин В.Б., Калоева З.Д., 2003.,).

В патогенетических механизмах заболевания важная роль принадлежит нарушениям вегетативного гомеостаза и гормонально-электролитным изменениям. Среди патогномичных особенностей регионарной гемодинамики, наиболее неблагоприятных для нормального метаболизма тканей отмечают нарушения периферического сопротивления резистивных сосудов, снижение скоростных характеристик кровотока, нарушения венозного оттока (Белоконь Н.А., 1999, Брин В.Б., Калоева З.Д. 2002, Белозеров Ю.М., 2002) .

Очевидно, что патологические сдвиги центральной и регионарной гемодинамики не могут не отражаться на системе кровотока в микроциркуляторном звене зубочелюстной системы и способны существенно влиять на особенности течения патологических процессов в пародонте.

Степень нарушения микрогемодинамики в тканях пародонта в значительной мере зависит также от морфо-функциональных особенностей регионального сосудистого русла, реологических свойств крови, линейной и объемной скорости кровотока, сведения о которых у пациентов с ПАГ в доступной литературе отсутствуют.

**Цель исследования:**

Изучение особенностей регионарной гемодинамики пародонта у пациентов с первичной артериальной гипотензией, влияние характерной для нее циркуляторной гипоксии тканей на характер течения и распространенность основных заболеваний зубочелюстной системы и разработка патогенетически оправданных рекомендаций по их профилактике и лечению.

**Задачи исследования:**

1. Изучить биологический, генеалогический и социальный анамнез у пациентов с системной артериальной гипотензией.
2. Провести клиническую оценку функционального состояния зубочелюстной системы у пациентов с ПАГ в различных возрастных группах, согласно рекомендациям ВОЗ.
3. Изучить регионарную гемодинамику пародонта у пациентов с ПАГ методами реопародонтографии и лазерной доплеровской флоуметрии.
4. Провести математический анализ полученных данных и уточнить зависимость функционального состояния зубочелюстной системы от возраста и особенностей микрогемодинамики пародонта.
5. На основе проведенных исследований предложить патогенетически обоснованные рекомендации по лечению и профилактике выявленных нарушений кровотока в микроциркуляторном русле пародонта.

**Научная новизна.**

Впервые проведены комплексные клиничко-катамнестические и инструментально-функциональные исследования гемодинамики пародонта у пациентов с ПАГ различных возрастных групп, позволяющие оценить степень вклада нарушений регионального кровотока в характер течения и распространенность основных заболеваний зубочелюстной системы.

Впервые изучены в катамнезе особенности антенатального и перинатального периодов пробандов с ПАГ младшей возрастной группы, что позволило уточнить характер неблагоприятного влияния артериальной гипотензии беременных и обусловленной ею хронической циркуляторной гипоксии на формирование и развитие в дальнейшем зубочелюстной системы детей.

Впервые исследовано при ПАГ функциональное состояние микроциркуляторного звена пародонта методами реопародонтографии (РПГ) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Выявлено, что у пациентов с ПАГ всех возрастных групп по данным РПГ наблюдалось достоверное повышение тонуса резистивных сосудов микроциркуляторного русла при нормальном тоне

приносящих сосудов среднего звена. Отмечено существенное нарушение интенсивности кровотока: снижение реографического индекса, увеличение времени восходящей части реограммы, повышение тонуса резистивных сосудов. В отличие от показателей регионарной микрогемодинамики пародонта тоническое напряжение магистральных сосудов региона оказалось сниженным, на что указывало укорочение времени распространения пульсовой волны. Уточнены характерные особенности катакроты реопародонтограммы, заключающиеся в тенденции к повышению дикротического индекса, наличии венозных волн, указывающие на затруднения венозного оттока.

Выявленное снижение интенсивности и скоростных характеристик кровотока в бассейне микроциркуляторного звена пародонта указывает на нарушение транскапиллярного обмена в тканях зубочелюстной системы.

Исследование состояния микроциркуляции методом ЛДФ подтвердило существенное снижение интенсивности тканевого кровотока в пародонте в условиях хронической системной артериальной гипотензии. Об этом красноречиво свидетельствуют достоверное снижение интегрального показателя микроциркуляции, индекса эффективности микроциркуляции, нарушения венозного оттока. В микрососудах пародонта, по данным ЛДФ, также выявлено повышение сосудистого тонуса; отмечена тенденция к повышению внутрисосудистого сопротивления и нарушению реологических свойств крови.

Впервые установлен дисбаланс в механизмах активной и пассивной регуляции кровотока в пародонте при первичной артериальной гипотензии. Об этом свидетельствуют изменения ритмической структуры флуктуации тканевого кровотока: снижение показателей миогенной активности вазомоторов, уменьшение флуктуации кровотока, синхронизированных с кардио- и дыхательными ритмами, которые являются важным диагностическим критерием микроциркуляторных расстройств, позволяя определять степень нарушения и тяжесть течения патологических процессов.

Впервые рекомендовано осуществлять коррекцию психо-соматических расстройств и нарушений гемодинамики у пациентов с ПАГ на этапе подготовки и в процессе стоматологического вмешательства, включающую нормализацию вегетативных расстройств, кардиотрофные препараты, растительные адаптогены, средства улучшающие кровоток в системе микроциркуляторного звена. Предложена патогенетически обоснованная этапность работы врача - стоматолога в проведении терапевтической и ортопедической помощи пациентам с первичной артериальной гипотензией.

### **Практическая значимость работы**

Выявленные в результате клинико-функциональных исследований нарушения в микрогемодициркуляторном русле пародонта необходимо учитывать в практике планирования, подготовки и ведения пациентов с ПАГ. Высокий уровень стоматологической заболеваемости у пациентов с артериальной гипотен-

зией диктует необходимость индивидуальной коррекции гигиены полости рта. Клинические особенности заболевания, включающие значительный вклад психо-эмоциональных, вегетативных нарушений, частые синкопальные и кризовые осложнения указывают на обязательные консультации психолога и терапевта на этапах подготовки к стоматологическим вмешательствам. Предложенные адекватные методы премедикации и коррекции стоматологических вмешательств у пациентов с ПАГ, позволят повысить эффективность лечения. Рекомендованные автором методы профилактического лечения и коррекции рациона беременных с ПАГ, (лечебная физкультура, воздушные ванны, кислородотерапия, поливитамины, антиоксиданты, растительные адаптогены, продукты богатые белком, макро- и микроэлементами) могут быть эффективно использованы в практике, особенно в гестационные сроки, наиболее важные для антенатального развития зубочелюстной системы плода.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Наличие фоновой артериальной гипотензии у пациентов является фактором риска высокой стоматологической заболеваемости.
2. Системная артериальная гипотензия беременных вызывает у плода нарушения в формировании структуры зачатков тканей зубочелюстной системы, что в постнатальном периоде проявляется нарушениями функционального состояния пародонта и твердых тканей зубов.
3. Нарушения центральной и региональной гемодинамики, характерные для ПАГ (снижение интенсивности кровотока, ухудшение показателей микроциркуляции, индекса эффективности микроциркуляции, повышение тонуса сосудов микроциркуляторного звена и внутрисосудистого сопротивления, дисбаланс механизмов активной и пассивной регуляции кровотока) вносят существенный вклад в патогенетические механизмы гемодинамических расстройств пародонта у обследованных пациентов различных возрастных групп.
4. Нарушения микрогемодинамики пародонта служат важным прогностическим критерием высокой заболеваемости и тяжести течения патологических процессов в пародонте, а коррекция выявленных микроциркуляторных расстройств - существенный резерв снижения стоматологической заболеваемости.

#### **Внедрение результатов в практику здравоохранения**

Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей стоматологических поликлиник №1, №2 г. Владикавказа, используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами, интернами, ординаторами на кафедрах нормальной и патологической физиологии, терапевтической стоматологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

### **Апробация работы**

Фрагменты диссертации обсуждены на: Межвузовской конференции молодых ученых и студентов (Ижевск, 2001); VIII Научной сессии сотрудников СОГМА «Актуальные проблемы теоретической и практической медицины» (Владикавказ, 2001); Пироговской студенческой научной конференции (Москва, 2001); Межрегиональной конференции молодых ученых медицинских и фармацевтических вузов — Аспирантские чтения (Самара, 2002); Всероссийской конференции «Молодые ученые - медицине» (Аспирантские чтения, Самара, 2003); I Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии в стоматологии, методы лечения и профилактика стоматологических заболеваний» (Москва, 2003); Второй научной конференции молодых ученых СОГМА (Владикавказ, 2003); Научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора А.В. Цагарейшвили (Владикавказ, 2004); Научно-практической конференции «Гуманизация производственной среды и экология человека» (Барнаул, 2004); III Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых и студентов по медицине (Тула, 2004);

### **Публикации результатов исследования.**

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ в центральной печати, материалах всероссийских съездов и международных конгрессов.

### **Объем и структура диссертации:**

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 15 рисунками и 1 схемой. Библиографический указатель включает 295 источника (178 отечественных и 117 иностранных авторов).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В соответствии с поставленными задачами был изучен стоматологический статус и проведено клинико-инструментальное обследование 115 пациентов с ПАГ и 50 с нормальными показателями системного АД. Согласно рекомендациям ВОЗ обследованы пациенты в возрасте 6 лет (30 детей), 15-лет (45 подростков), 20-24 лет (40 человек), обоего пола.

У находившихся под наблюдением пациентов не выявлено заболеваний, способных существенно влиять на общее состояние и уровень артериального давления.

В комплекс обследования входило: определение распространенности и интенсивности кариеса, исследование состояния пародонта (индексы СРITN и

РМА), гигиенического состояния полости рта (индексы ОНI-S и Федоровой-Володкиной).

Для изучения состояния микроциркуляции в тканях пародонта был использован метод ЛДФ (лазерный анализатор капиллярного кровотока «ЛАКК-02», производства НПП «Лазма»). Всего обследовано 105 пациентов.

Анализ регионарного кровотока методом реопародонтографии (РПГ) провели (компьютерный реоанализатор РиД-115 производства НПО «РиД») у 70 пациентов трех возрастных групп с ПАГ и у 30 - в контрольной, параллельно регистрировалась ЭКГ во II стандартном отведении.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием вариационной статистики. Проведен корреляционный анализ показателей по Пирсону. Статистическая обработка проводилась с использованием программ «MS Excel». Критерием статистической достоверности полученных выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследования проводились в рамках комплексной межкафедральной научной темы «Клинико-катамнестические и вегетативно-гемодинамические параллели у пациентов с первичной артериальной гипотензией», которая выполнялась на кафедрах поликлинической педиатрии, поликлинической терапии и ортопедической стоматологии СОГМА (руководитель темы проф. д.м.н. Калоева З.Д.)

Анализ родословных карт и наблюдение в течение длительного периода в процессе выполнения межкафедральной научной темы показали значительное накопление признаков артериальной гипотензии и артериальной гипертензии в семьях пробандов с ПАГ, возможность трансформации ПАГ в гипертоническую болезнь, течение обеих с характерными гипо-, гипертензивными кризами и вегетативными пароксизмами (ваго-инсулярного, симпатoadреналового и смешанного генеза). Кризовое течение ПАГ было более свойственно представителям женского пола. Характерным для пациентов с ПАГ являлось наличие очагов хронической инфекции (кариес, тонзиллиты, синуситы, и др.), высокого инфекционного индекса, аллергических заболеваний, способствующих астенизации и снижающих адаптационные резервы организма. Симптомкомплекс жалоб складывался из признаков мозговой гемодинамической недостаточности, которые сочетались с болями и другими неприятными ощущениями в области сердца, болями в животе, артралгиями и другими жалобами астено-невротического характера. Наибольшее число жалоб отмечено у подростков. Обморочные состояния различной степени выраженности ортостатического или эмоциогенного характера встречались в анамнезе у части пациентов с ПАГ (16,5%). При внешнем осмотре у пациентов с ПАГ выявлены признаки астенизации (59,1%). Примерно у половины наблюдавшихся пациен-



тов с ПАГ (47,8%) выявлены нарушения функционального состояния вегетативной нервной системы. Несмотря на выраженный полиморфизм проявлений ПАГ отмечались три ведущих клинических синдрома: церебральный, кардиальный, астеновегетативный (Брин В.Б., Калоева З. Д., 2003).

Для оценки показателей системной гемодинамики в процессе выборки пациентов для стоматологических исследований нами были использованы данные рео- и эхокардиографического обследования, проведенного в рамках межкафедральной научно-исследовательской работы. Несмотря на представленность всех трёх типов гемодинамики у пациентов с ПАГ, средние значения ударного (УОК) и минутного (МОК) объемов крови, сердечного индекса (СИ) во всех группах были ниже аналогичных значений контрольной группы. Удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС) при ПАГ было достоверно выше значений УПСС в контроле при всех трёх типах ЦГД.

Для уточнения характера влияния патологии АД на формирование ЗЧС на основании архивных данных были изучены анамнез, перенесенные в прошлом заболевания, состояние репродуктивной и генеративной функции женщин, особенности течения беременности и родов, состояние плода и новорожденного у 30 матерей с системной артериальной гипотензией пробандов I возрастной группы и 20 матерей пробандов контрольной группы. Неблагоприятное течение беременности и родов в группе беременных с ПАГ выявлено в 76,7% случаев. Наиболее частыми осложнениями беременности у женщин с ПАГ являлись угроза прерывания беременности и преждевременных родов (23,3%), ранний токсикоз (36,7%) и анемия беременных (20,0%), (в контроле соответственно: 10,0%, 15,0%, 15,0%). Отмечен высокий процент перенашивания беременности -10,0%, в контроле - 5,0%. Среди осложнений в родах наиболее часто встречались патологические кровопотери (46,7%), преждевременное излитие вод (26,7%), слабость родовой деятельности (53,3%), у женщин контрольной группы соответственно — 30,0%, 15,0%, 35,0%. У детей, родившихся от матерей с ПАГ, асфиксия новорожденного отмечена в 23,3%, внутриутробная гипоксия—33,3% случаев (в контроле: 15,0%, 10,0%).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о более высоком риске возможных осложнений при беременности и родах у женщин, страдающих артериальной гипотензией по сравнению с женщинами, у которых артериальное давление было нормальным. Эти осложнения не могли не сказаться, как на развитии всех органов и систем будущего ребенка, так и на особенностях формирования зубочелюстной системы (ЗЧС).

Среди детей, родившихся от женщин с ПАГ ранее прорезывание временных зубов отмечалось у 10,0% детей, нормальное - у 33,3%, позднее - у 56,7%, в контрольной группе соответственно: 15,0%, 55,0%, 30,0%.

Среднее количество прорезавшихся зубов у детей из контрольной группы к году составляло  $6,9 \pm 0,3$  зуба, что было достоверно больше, чем у детей, ко-

торые родились от матерей с артериальной гипотензией —  $5,4 \pm 0,3$ . В дальнейшем эта тенденция сохранялась. В контрольной группе к полутора годам количество зубов у детей контрольной группы было достоверно выше -  $12,9 \pm 0,8$  и  $11,0 \pm 0,6$  соответственно. Нарушение парности и последовательности прорезывания достоверно чаще встречалось у детей, родившихся от женщин с ПАГ (26,7%), чем в контроле (15,0%).

Анализ стоматологического статуса пациентов с ПАГ всех возрастных групп позволил выявить наиболее характерные заболевания зубочелюстной системы: кариес, гингивиты, пародонтиты, зубочелюстные аномалии и др. Распространенность кариеса в возрасте 6 лет в группе с ПАГ составила 76,7%, в группе с нормальным АД - 65,0%; в возрасте 15 лет - 95,6% и 86,7% соответственно. В III возрастной группе (20-24 лет) показатели распространенности кариеса продолжали увеличиваться и составили 97,5% на фоне ПАГ и 93,3% в контрольной.

Интенсивность кариеса составила 4,8 по индексу КПУ+кп у детей 6 лет в контрольной группе и была существенно ниже, чем в группе с ПАГ - 6,7. В двух других возрастных группах интенсивность кариеса также была выше при ПАГ: 6,9 во второй, 8,5 в третьей, в контроле соответственно - 5,0 и 6,94.

Показатели гигиенических индексов независимо от возраста и пола были также выше у пациентов с ПАГ, по сравнению с контролем, что указывало на неудовлетворительный уровень гигиены в полости рта.

Преобладающей формой поражения пародонта являлся хронический генерализованный катаральный гингивит, который при ПАГ встречался почти вдвое чаще и протекал тяжелее, чем в контроле.

Анализ средних значений индекса РМА выявил, что во всех группах с ПАГ показатели индекса оказались выше: в первой - 11,4, во второй - 14,5, в третьей - 27,3, в контрольных группах соответственно - 6,62, 8,02 и 21,4.

Средние значения индекса РМА у всех обследованных, в основном, соответствовали легкой степени гингивита, однако количество лиц имеющих среднюю степень тяжести в группе с ПАГ было значительно выше, чем в контроле - 31,3% и 12,0% соответственно.

Распространенность патологии пародонта по индексу CRITN в группе с ПАГ составила у детей 6 лет - 36,7%, у подростков 15 лет - 77,8%, у взрослых 20-24 лет - 92,5%. В контрольной группе показатели были ниже: - 25,0% в первой возрастной группе, 66,7% - во второй и 80,0% - в третьей. У детей 6 лет в группе с ПАГ преобладал симптом «зубной камень». Распространенность симптома «кровоточивость» была в основной группе - 10,0% и 5,0% в контроле. У 15-летних подростков распространенность симптома «зубной камень» увеличилась до 60,0% в группе с ПАГ и до 51,1% в контроле, а симптома «кровоточивость десны» - до 11,1% и 8,9% соответственно. Из общего числа обследованных подростков у 8,8% в группе с ПАГ и у 6,7% в контроле был выявлен

зубодесневой карман глубиной 4-5 мм. В возрасте 20-24 лет у большинства обследованных отмечено наличие зубного камня: 65,0% - в группе с ПАГ и 60,0% - в контроле. Кровоточивость десны установлена в 17,5% случаев у обследованных с ПАГ и в 13,3% случаев в контроле. Зубодесневой карман в III-ей возрастной группе встречался в 10,0% и 6,7% случаев соответственно. Результаты исследования указывают на превалирование среднего количества пораженных секстантов той или иной патологией на одного пациента в группах обследованных с ПАГ.

Таким образом, общая распространенность патологии пародонта, так же как и распространенность отдельных симптомов его морфо-функциональных расстройств выше в группе обследованных с ПАГ, чем в контроле.

Проведенное обследование позволило выявить наличие аномалий зубочелюстной системы у 30,0% 6-летних детей в контрольной группе и у 36,7% детей в группе с ПАГ. В 15 лет распространенность данной патологии составила 40,0% в контроле и 44,4% в группе с ПАГ, а в 20-24 лет - 40,0% и 47,5% соответственно. При исследовании возрастной распространенности ЗЧА наблюдается следующее: частота патологии нарастает к 15 годам, далее отмечается стабилизация этих показателей к 20 годам. В структуре ЗЧА преобладает патология прикуса - у 20,0% обследованных с ПАГ и у 16,0% в контрольной группе, далее следуют аномалии зубов и зубных рядов - 17,4 и 14,0% соответственно.

Анализ частоты некариозных поражений выявил следующее: распространенность гипоплазии в контрольной группе была существенно ниже и составила у 6-летних детей 5,0%, в группе с ПАГ- 9,6%, в 15 лет — 6,7% и 11,1%, в 20-24 лет 6,7 и 7,5 соответственно, чаще встречалась системная гипоплазия.

Раннее поражение зубов кариесом, по-видимому, можно объяснить неблагоприятным влиянием на формирующийся плод хронической гипоксии, характерной для беременных с системной артериальной гипотензией, влияние которой особенно значимо в периоды интенсивного роста и минерализации молочных зубов (5-6 и 8-9 месяцы антенатального развития).

В оценке стоматологического статуса подростков учитывался тот факт, что формирование постоянных зубов происходит после рождения; кроме того, с возрастом значение фактора патологии беременности матери на фоне неблагоприятных для резистентности детского организма воздействий теряет доминирующее значение. Поэтому можно предположить, что высокий удельный вес стоматологической патологии в этом возрасте, по сравнению с группой контроля, объясняется непосредственным отрицательным влиянием системной артериальной гипотензии и вызываемых ею нарушений тканевого обмена.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о том, что беременные с системной артериальной гипотензией должны быть выделены в группу риска возможных осложнений в формировании и развитии ЗЧС плода.

Для снижения заболеваемости тканей пародонта и твердых тканей зубов детей, родившихся у матерей с ПАГ, необходимо проводить адекватные лечебно-профилактические мероприятия.

Для уточнения особенностей региональной гемодинамики и ее роли в высокой стоматологической заболеваемости у пациентов с ПАГ исследована микрогемодинамика тканей пародонта. При визуальной оценке РПГ, у большинства пациентов с ПАГ были отмечены крутая восходящая (анакрота) и пологая нисходящая (катакрота) составные сфигмограммы, однако вершина основной волны была несколько уплощена, в отличие от аналогичной в контрольных группах; дикротическая волна не всегда четко выраженная, чаще ( $P=0,57$ ) располагалась в средней трети катакроты; характерным было наличие венозных волн ( $P=0,44$ ). У пациентов с ПАГ всех возрастных групп отмечены сниженные абсолютные величины пульсового кровенаполнения тканей пародонта, о чем свидетельствовало достоверное уменьшение основной амплитуды сфигмограммы. Реографический индекс (РИ) во всех трех группах оказался ниже значений контрольных: при ПАГ в группе 6-леток -  $0,27 \pm 0,016$ ; во II группе -  $0,31 \pm 0,018$ ; в III -  $0,25 \pm 0,014$ ; в контроле соответственно:  $0,40 \pm 0,010$ ;  $0,38 \pm 0,028$  и  $0,37 \pm 0,012$ .

Дикротический индекс (ДИ) у пациентов с системной артериальной гипотензией был статистически достоверно повышен, составляя в группе 6-летних детей  $42,7 \pm 4,3$ ; у подростков -  $45,4 \pm 3,8$ ; у взрослых -  $58,5 \pm 6,3$ , у здоровых соответственно -  $30,1 \pm 2,8$ ;  $28,4 \pm 4,21$  и  $39,2 \pm 3,0$ . Периферический тонус сосудов микроциркуляторного русла пародонта во всех группах обследованных с ПАГ был повышен, однако статистически значимых различий по сравнению с контролем достигал во II и III возрастных группах. Во всех группах обследованных как с ПАГ, так и в контрольных, средние значения показателя тонуса сосудов с возрастом несколько увеличивались, так при ПАГ они возросли с  $15,9 \pm 0,72\%$  в I группе, до  $20,7 \pm 0,32\%$  в III, а в контроле от  $14,0 \pm 0,30\%$  до  $15,6 \pm 0,51\%$ .

По-видимому, максимальный приток крови в сосуды пародонта под влиянием пульсового объема крови в систолу происходил быстрее и легче в контрольных группах с нормальным уровнем АД, чем у пациентов с ПАГ, у которых гладкие мышцы сосудов микроциркуляторного русла находились в состоянии несколько повышенного тонического напряжения. Это положение подтверждается и анализом объемной скорости кровотока. Так, средняя скорость в фазе медленного наполнения, которая характеризовала скорость продвижения пульсового объема крови в сосудах мелкого калибра пародонта была достоверно снижена во всех группах пациентов с ПАГ: в I группе Уср.медл. состави-

ла  $0,79 \pm 0,07$ ; во II -  $0,73 \pm 0,06$ ; в III -  $0,71 \pm 0,05$ , в контроле соответственно:  $1,15 \pm 0,08$ ;  $1,04 \pm 0,07$ ;  $0,98 \pm 0,04$ . Средняя скорость максимального кровенаполнения тканей пародонта (Уср.макс.) - у пациентов с системной артериальной гипотензией оказалась сниженной, однако статистически достоверно лишь в младшей возрастной группе -  $1,71 \pm 0,09$ ; в контроле -  $1,91 \pm 0,10$  ( $p < 0,05$ ).

Время распространения пульсовой волны (ВРПВ) - интервал от начала зубца Q ЭКГ до начала подъема волны реопародонтограммы - было меньшим, чем в контроле: в I группе -  $5,6 \pm 0,4$  секунды, во II -  $5,8 \pm 0,3$  секунды, в III -  $6,0 \pm 0,3$  секунд, у здоровых соответственно:  $5,7 \pm 0,5$ ;  $6,2 \pm 0,6$ ;  $7,1 \pm 0,3$  секунды. -

У обследованных всех возрастных групп, как с ПАГ, так и в контроле отмечено увеличение с возрастом времени распространения пульсовой волны, снижение растяжимости и повышение тонуса сосудистой стенки. Амплитуда систолической волны в старших группах уменьшалась, что отражало снижение пульсового кровенаполнения с возрастом.

Проведенные нами исследования регионарной гемодинамики пародонта выявили наличие характерных особенностей регионарного кровотока у пациентов с ПАГ. Так, суммарные показатели РПГ характеризуют некоторое повышение тонуса стенок сосудов микроциркуляторного русла при нормальном тоне сосудов среднего звена. Отмечены нарушения интенсивности кровотока, о чем свидетельствуют снижение реографического систолического индекса, увеличение времени восходящей части реограммы (в основном за счет времени медленного наполнения) и отчетливая тенденция к повышению тонуса резистивных сосудов. Повышение значений дилятационного индекса и наличие венозных волн, характерных для катакроты пациентов с системной артериальной гипотензией указывают на снижение венозного тонуса и затруднения венозного оттока. В отличие от тонуса сосудов микроциркуляторного русла тоническое напряжение магистральных сосудов региона в условиях системной артериальной гипотензии оказалось сниженным, что подтверждалось укорочением времени распространения пульсовой волны.

Снижение скоростных характеристик кровотока в бассейне микроциркуляторного звена пародонта, по всей видимости, косвенно указывает на нарушения транскапиллярного обмена в тканях зубочелюстной системы.

По данным ЛДФ, у пациентов с ПАГ, уровень капиллярного кровотока составил в среднем  $50,11 \pm 2,47$  перф.ед. в I возрастной группе,  $53,85 \pm 1,88$  перф.ед.- во II группе и  $48,39 \pm 1,49$  перф.ед. в III группе, в контроле параметры микроциркуляции (ПМ) были выше и соответственно составили  $57,75 \pm 2,67$  перф.ед.,  $65,14 \pm 1,52$  перф.ед. и  $61,07 \pm 1,83$  перф.ед.

Среднее квадратическое отклонение (а) амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения ПМ в микрососудах составило: в I группе с ПАГ -  $14,01 \pm 1,15$  перф.ед., во II группе -  $16,75 \pm 2,19$  перф.ед., в III гр. -  $16,02 \pm 1,17$  перф.ед.; в контроле соответственно -  $14,18 \pm 0,99$  перф.ед.,

18,11±1,35 перф.ед. и 18,69± 1,23 перф.ед. Коэффициент вариации (Kv), характеризующий вазомоторную активность микрососудов, равнялся у пациентов с ПАГ I возрастной группы 28,53±1,90; во II группе - 31,86±2,60 и в III группе - 34,91±2,77; в контроле соответственно - 26,44±1,19; 27,71±2,80 и 29,47±1,32. Показатель микроциркуляции у пациентов с ПАГ во всех возрастных группах оказался снижен, причем с возрастом значения интегрального показателя микроциркуляции несколько ухудшались.

Полученные в ходе исследований данные свидетельствуют о нарушениях в системе микроциркуляторного русла при ПАГ, проявляющихся в достоверном снижении интенсивности кровотока в тканях пародонта в условиях системной артериальной гипотензии (табл.).

По данным амплитудно-частотного анализа ЛДФ-грамм, у обследованных выявлено нарушение ритмической структуры флуксуций. Так, в интактном пародонте амплитуда низкочастотных колебаний, обусловленная вазомоторной активностью микрососудов ( $A_{LF}$ ) была достоверно снижена и составила в I возрастной группе - 13,35±1,37, во II группе - 15,26±1,08; в III группе - 14,35±1,61; в контрольных- 15,90±2,03; 19,12±1,87 и 18,64±0,93 соответственно.

Таблица

Показатели микроциркуляции у пациентов с ПАГ.

Показатели		ИЭМ	R(A <sub>CF</sub> /M)	Тонус (σ/ALF)	A <sub>HF</sub>	A <sub>CF</sub>	A <sub>LF</sub>
Группа							
ПАГ	I	12,17±1,48*	7,43±1,11	10,77±1,05	6,43±0,37	3,62±0,14	13,35±1,37*
	II	14,26±1,12*	8,19±0,92	11,34±0,41*	7,09±0,23 *	4,27±0,17 *	15,26±1,08*
	III	12,88±1,35*	8,92±1,14	12,53±0,84*	6,95±0,26	4,06±0,13 *	14,35±1,61*
Контроль	I	14,53±1,57	6,85±1,08	9,31±0,97	6,87±0,84	4,20±0,16	15,90±2,03
	II	16,45±1,39	7,78±1,26	9,25±0,53	8,57±0,25	5,44±0,21	19,12±1,87
	I II	16,25±1,18	8,05±1,17	10,22±0,36	7,42±0,18	5,17±0,09	18,64±0,93

Амплитуда высокочастотных колебаний (AHF), отображающая перепады давления в венозной системе при ПАГ имела отчетливую тенденцию к снижению по сравнению с аналогичными показателями контрольных групп: A<sub>HF</sub> У пациентов с ПАГ в I группе составила 6,43±0,37; во II группе - 7,09±0,23; в III группе - 6,95±0,26; в контрольных соответственно - 6,87±0,84; 8,57±0,25 и 7,42±0,18.

Значительные изменения у пациентов с системной артериальной гипотензией выявлены в показателях амплитуды пульсовых флуксуций. У обследуемых детей I группы с системной артериальной гипотензией средние значения АСФ равнялись  $3,62 \pm 0,14$ ; у подростков -  $4,27 \pm 0,17$ ; у пациентов III группы с ПАГ -  $4,06 \pm 0,13$ . В контрольных группах этот показатель колебался в пределах  $2,78 - 7,34$ , составляя в среднем у 6-леток -  $4,20 \pm 0,16$ ; у 15-летних -  $5,44 \pm 0,21$ , а у пациентов старше 20 лет -  $5,17 \pm 0,09$ .

Тонус сосудов микроциркуляторного звена пародонта у пациентов с ПАГ был статистически достоверно повышен ( $p < 0,05$ ) во II и III возрастных группах.

Показатель внутрисосудистого сопротивления (R), отражающий реологическое состояние крови, имел отчетливую тенденцию к повышению и в среднем составил у пациентов с ПАГ в младшей возрастной группе  $-7,43 \pm 1,11$ ; у подростков -  $8,19 \pm 0,92$ ; у взрослых -  $8,92 \pm 1,14$ , в контроле соответственно  $6,85 \pm 1,08$ ;  $7,78 \pm 1,26$  и  $8,05 \pm 1,17$ .

Интегральной характеристикой амплитудно-частотного анализа ЛДФ-грамм является индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ). У пациентов с ПАГ в I группе он был равен  $12,17 \pm 1,48$ ; во II группе -  $14,26 \pm 1,12$ , в III группе -  $12,88 \pm 1,35$ , в контрольных группах соответственно -  $14,53 \pm 1,57$ ;  $16,45 \pm 1,39$  и  $16,25 \pm 1,18$ .

На основе корреляционного анализа показателей амплитудно-частотного спектра ЛДФ-грамм выявлены высокие положительные корреляционные зависимости ( $r = +0,69$ ) амплитуды пульсовых и низкочастотных ритмов, амплитуды пульсовых колебаний и параметров микроциркуляции ( $r = +0,75$ ), высокочастотных ритмов (АНФ) СО среднеквадратическим отклонением (о) ( $r = +0,58$ ); отрицательные корреляции значений внутрисосудистого сопротивления с показателями микроциркуляции ( $r = -0,82$ ) и индексом эффективности микроциркуляции ( $r = -0,63$ ).

Таким образом, исследование состояния микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии выявило существенное снижение интенсивности тканевого кровотока в пародонте в условиях хронической системной артериальной гипотензии у пациентов всех возрастных групп с ПАГ. Об этом красноречиво свидетельствуют достоверное снижение интегрального показателя микроциркуляции (ПМ), указывающее на отчетливое ухудшение показателей кровотока с возрастом; существенное уменьшение значений индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ); повышение сосудистого тонуса микроциркуляторного звена пародонта и внутрисосудистого сопротивления (R); дисбаланс в механизмах активной и пассивной регуляции кровотока. Снижение показателей миогенной активности вазомоторов (ALF) подтверждает склонность к спазму приносящих микрососудов, а уменьшение флуктуации кровотока

ка, синхронизированных с дыхательным ритмом ( $A_{HF}$ ), проявляется нарушениями в веноулярном отделе микроциркуляторного русла.

Существенный вклад в патологию микрогемодинамики пародонта вносят флуктуации кровотока, связанные с кардиоритмом, т.к. для пациентов с ПАГ патогномичны нарушения центральной и регионарной гемодинамики, обусловленные дисбалансом нейроэндокринных и вегетативно-гуморальных регуляторных механизмов, которые сопровождаются значительными отклонениями уровней систолического, диастолического и среднего гемодинамического давления.

Исследования пульсового кровенаполнения сосудистого бассейна пародонта у пациентов с ПАГ методами лазерной доплеровской флоуметрии и реопародонтографии позволили получить доказательства повышенного тонуса сосудов микроциркуляторного звена под влиянием хронической тканевой гипоксии в условиях системной артериальной гипотензии, сравнительный анализ проведенного комплексного исследования (ЛДФ и РПГ) микрогемодинамики пародонта убедительно свидетельствует о высокой достоверности выявленных нарушений в бассейне микроциркуляторного звена у пациентов с ПАГ всех возрастных групп. Свидетельствуя о снижении интенсивности микроциркуляции, оба метода прекрасно дополняют друг друга: при наличии однонаправленных патологических сдвигов, в данных РПГ лучше озвучены скоростные характеристики кровотока и, безусловно, возможность визуальной качественной оценки сфигмограммы; результаты ЛДФ, помимо интегральной характеристики капиллярного кровотока, позволяют расшифровать в результате спектрального разложения флуксуций вклад сердечных, миогенных, нейрогенных и других влияний в регуляцию микрогемодинамики пародонта.

Выявленные нарушения ритмической структуры флуктуации тканевого кровотока в амплитудно-частотном спектре ЛДФ-грамм при первичной артериальной гипотензии служат важным диагностическим критерием микроциркуляторных расстройств в тканях пародонта, позволяя определять и прогнозировать степень нарушения, тяжесть течения патологических процессов в пародонте и направленность профилактических и лечебных мероприятий.

На основании полученных результатов клинико-функциональных исследований и современных представлений о сущности первичной артериальной гипотензии (Брин В.Б., Калоева З.Д., 2003) этиопатогенез выявленных нарушений в микроциркуляторном русле пародонта можно представить в виде представленной ниже схемы.





**Схема патогенеза микроциркуляторных расстройств в пародонте у пациентов с ПАГ**

Как явствует из представленной иллюстрации основных патофизиологических звеньев микроциркуляторных расстройств в пародонте, дисбаланс нейрогуморальных, вегетативных, эндокринных влияний характерный для ПАГ, приводит к нарушению сократительной и насосной функции миокарда, сопровождающихся уменьшением сердечного выброса и системной артериальной гипотензией. В связи со снижением системных параметров АД вступают в действие компенсаторные механизмы регуляции кровообращения, что сопровождается повышением ОПСС, в известной мере, обусловленного повышением тонуса резистивных сосудов. Снижение УОК, МОК, повышение ОПСС приводят

к расстройству микрогемодинамики в регионе зубочелюстной системы и, в частности, пародонте. Выявленный в ходе исследования дисбаланс механизмов активной и пассивной регуляции кровотока (повышение амплитуды пульсовых флуксоций, снижение показателей миогенной активности вазомоторов, уменьшение флуктуации кровотока, синхронизированных с дыхательным ритмом), снижение интенсивности тканевого кровотока в пародонте (снижение интегрального показателя микроциркуляции, уменьшение эффективности микроциркуляции, повышение сосудистого тонуса и внутрисосудистого сопротивления) приводят к существенным метаболическим изменениям в тканях зубочелюстной системы, что сопровождается снижением резистентности тканей пародонта к различным неблагоприятным факторам, клинически проявляющимся высокой частотой воспалительных и дистрофических процессов в пародонте.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Системная артериальная гипотензия беременных является серьёзным фактором риска патологических отклонений формирования и развития в дальнейшем онтогенезе зубочелюстной системы плода.

2. Системная артериальная гипотензия оказывает существенное влияние на сроки, парность и последовательность прорезывания временных зубов, частоту возникновения зубочелюстных аномалий, воспалительных заболеваний пародонта, распространенность кариеса и другой патологии твердых тканей зубов.

3. Особенности регионарного кровотока в пародонте у пациентов с первичной артериальной гипотензией являются повышение тонуса резистивных сосудов микроциркуляторного русла при нормальном тонусе сосудов среднего звена и сниженном тоническом напряжении магистральных сосудов региона, о чем свидетельствует укорочение времени распространения пульсовой волны.

4. Для пациентов с первичной артериальной гипотензией всех возрастных групп характерно существенное нарушение интенсивности кровотока в пародонте: снижение реографического индекса, увеличение времени анакроты реопародонтограммы, затруднение венозного оттока.

5. Показатели лазерной доплеровской флоуметрии микрососудов пародонта подтверждают недостаточную интенсивность тканевого кровотока: снижены интегральный показатель и индекс эффективности микроциркуляции, повышены сосудистый тонус и внутрисосудистое сопротивление, выявлены признаки нарушения реологических свойств крови.

6. Снижение интенсивности и скоростных характеристик кровотока в бассейне микроциркуляторного звена пародонта могут способствовать нарушению транскапиллярного обмена в тканях зубочелюстной системы.

7. Для первичной артериальной гипотензии характерен дисбаланс в механизмах активной и пассивной регуляции кровотока в пародонте: нарушена

ритмическая структура флуктуации микроциркуляторного русла, проявляющаяся в снижении показателей миогенной активности вазомоторов, уменьшении флуктуации, синхронизированных с кардио- и дыхательными ритмами.

8. Исследования микрогемодинамики пародонта могут служить важным диагностическим приемом, позволяя определять степень нарушения и тяжесть течения патологических процессов в пародонте.

9. Коррекция выявленных нарушений гемомикроциркуляции пародонта является существенным резервом снижения распространенности и тяжести течения патологических процессов в тканях зубочелюстной системы.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

Представляется целесообразным выделение основных направлений работы врача-стоматолога по проведению подготовительного этапа к стоматологическому вмешательству и по планированию ортопедического лечения пациентов с ПАГ:

1. Поведение подготовительного этапа с включением психотерапевтической, общей и специальной подготовки, включающей воздействие на основное заболевание (ПАГ);

2. Обязательное использование премедикации перед стоматологическим приемом;

3. При проведении стоматологических манипуляций проводить адекватное обезболивание с учетом особенностей региональной гемодинамики: использовать анестетики без вазоконстрикторов или с их минимальным содержанием;

4. Особое внимание следует уделять мерам предупреждения возможных общих осложнений (ваго-инсулярные, симпатоадреналовые кризы, ортостатические нарушения и др.) во время стоматологического лечения;

5. Коррекция диеты: рекомендуется диета с высоким содержанием белка, низким содержанием углеводов, богатая минеральными элементами (кальций, фосфор, железо, марганец, фтор и др.). Особое внимание следует уделять рациону беременной с ПАГ;

6. Санация полости рта и реминерализующая терапия: курс аппликаций тиффенфторидами, 1-2% гелем фторида натрия с помощью индивидуальных назубных кап (7-10 процедур), электрофорез с 10% раствором глюконата кальция (3-5 процедур);

7. На этапе подготовки к стоматологическому лечению специальная (медикаментозная, магнито-лазерная, ГБО и др.) терапия со стимуляцией кровообращения и обменных процессов в пародонте;

8. В ходе выполнения ортопедических вмешательств осуществлять индивидуальный подход к одонтопрепарированию с обязательной оценкой гигиенического состояния полости рта и особенностей гемодинамики пародонта.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Особенности электрофизиологического состояния миокарда у детей с первичной артериальной гипотензией, проживающих в Промышленном муниципальном округе г.Владикавказа // Материалы межвузовской конференции молодых ученых и студентов . - Ижевск, 2001. - С.153-154. (в соавт. с З.Д.Калоевой, З.Г.Дзгоевой, К.М.Дзилиховой).
1. Проспективные исследования АД у детей и подростков с артериальной гипотензией в Промышленной зоне г.Владикавказа // Материалы VIII научной сессии сотрудников «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины».- Владикавказ, 2001. - С. 194-196 (в соавт. с З.Д.Калоевой, З.Г.Дзгоевой, К.М.Дзилиховой)
2. Состояние твердых тканей зубов у детей и подростков с сосудистыми дистониями // Межрегиональная конференция молодых ученых медицинских и фарм.ВУЗов «Аспирантские чтения-2002».Тез.док- Самара,2002.- С.55.
3. Показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики у детей с первичной артериальной гипотензией // Педиатрия. - 2002, - №6. - С.30-32.(в соавт. с З.Д.Калоевой, В.Б.Брином, Т.М.Гатагоновой, З.Г.Дзгоевой).
4. Состояние твердых тканей зубов у школьников Промышленного района г.Владикавказа по результатам Всероссийской диспансеризации // Материалы первой Всероссийской научно-практической конференции «Современные технологии в стоматологии, методы лечения и профилактика стоматологических заболеваний». — Москва, 2003.- С.95-96.(в соавт. с Н.А.Цаликовой, С.К.Хетагуровым, З.Г.Дзгоевой и др.)
5. Состояние зубочелюстной системы у детей с системной артериальной гипотензией, посещающих дошкольные учреждения Промышленного района.//Материалы второй научной конференции молодых ученых СОГМА.-Владикавказ,2003.-С.-19-20.
6. Особенности вегетативного гомеостаза и электрофизиологического состояния миокарда у детей с первичной артериальной гипотензией // Педиатрия. - 2003 -№2.- С.20-24. (в соавт. с З.Д.Калоевой, В.Б.Брином, З.В.Дидаровой и др.).
7. Особенности региональной гемодинамики у детей и подростков с первичной артериальной гипотензией. //Всероссийская конференция «Молодые ученые - медицине» (4-е аспирантские чтения).Тез. докладов - Самара, 2003.-С. 104-106.
8. Факторы риска возникновения и развития вегетососудистой дистонии гипотензивного типа у подростков // Материалы Научно-практической конференции «Гуманизация производственной среды и экология челове-

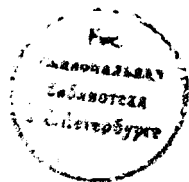
- ка». - Барнаул, 2004, -С.74-76.(в соавт. с З.Д.Калоевой, С.Ч.Хестановой, Ф.М.Казиевой).
9. Состояние гемодинамики тканей пародонта у пациентов с первичной артериальной гипотензией //III научная конференция молодых ученых СОГМА. Тез.докладов. - Владикавказ, 2004. - С.33-34.
- Ю.Состояние зубочелюстной системы у подростков с системной артериальной гипотензией, посещающих школы Промышленного района г.Владикавказа //Научные труды V Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке». - Москва, 2004. - С.110.(в соавт. с Н.А.Цаликовой, З.Г.Дзгоевой).

## Список сокращений

- ВРПВ - время распространения пульсовой волны  
ГБ - гипертоническая болезнь  
ДАД - диастолическое артериальное давление  
ДИ - дикротический индекс  
ЗЧА - зубочелюстные аномалии  
ЗЧС — зубочелюстная система  
ИЭМ - индекс эффективности микроциркуляции  
КДО - конечный диастолический объем  
ЛДФ - лазерная доплеровская флоуметрия  
МОК - минутный объем крови  
ОПСС - общее периферическое сопротивление  
ПАГ - первичная артериальная гипотензия  
ПМ - показатель микроциркуляции  
ПТС - показатель тонуса сосудов  
РИ - реографический индекс  
РПГ - реопародонтография  
САД - систолическое артериальное давление  
СИ - сердечный индекс  
СФМ - сократительная функция миокарда  
УПСС - удельное периферическое сосудистое сопротивление  
УИ - ударный индекс  
УОК - ударный объем крови  
ЦГД - центральная гемодинамика  
СРПТН - показатель нуждаемости в лечении заболеваний пародонта

Информационно издательский отдел  
Северо-Осетинской государственной медицинской академии.  
Подписано в печать 17.05.05г. Тираж 100 экз.  
Формат издания 60x84 усл. печ. л. 1,0  
Заказ № 54

14 ИЮЛ 2005



1330