

19. Tremblay M. Tremblay M Metabolic syndrome and oral markers of cardiometabolic risk / M. Tremblay, D. Gaudet, D. Brisson // J Can Dent Assoc. – 2011. – № 77. – P. 125–132.

20. West D.B. Dietary obesity in nine inbred mouse strains / D.B. West, C.N. Boozer, D.L. Moody [et al.] // Am J Physiol. – 1992. - №262. – P. 1025-1032.

Реферат

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РАЗВИТИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ТКАНЯХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ КРЫС

Гордиенко Л.П., Кондро М.М.

Ключевые слова: слюнные железы, ожирение, метаболический синдром, оксидативный стресс, молекулы средней массы.

В условиях моделирования метаболического синдрома возникают патологические изменения в тканях слюнных желез в результате активации свободно-радикальных процессов и развития эндотоксемии.

Summary

INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME ON DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN RATS' SALIVARY GLAND TISSUES

Hordienko L.P., Kondro M.M.

Keywords: salivary glands, obesity, metabolic syndrome, oxidative stress, middle molecules.

Under modeling of metabolic syndrome the pathological changes in salivary gland tissues occur due to the activation of free-radical oxidation and the development of endotoxemia.

УДК: 616.716.85/.87 – 018.4 – 007.23 – 074

Желнин Е.В.

МАРКЕРЫ ОСТЕОГЕНЕЗА И ИХ СВЯЗЬ С ПРОЦЕССАМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ КОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Харьковский национальный медицинский университет

Цель исследования: выявить достоверные биохимические, иммунологические показатели костного метаболизма путём их сопоставления с процессами ремоделирования альвеолярной кости в эксперименте. *Материалы и методы.* Эксперименты выполнены на половозрелых крысах самцах популяции WAG, разделённых на две группы. Животные первой группы служили контролем. Животным второй группы моделировали остеопороз путём введения терапевтических доз дексаметазона в течение 2 недель. На 15 сутки после начала эксперимента крысы выводились из эксперимента с соблюдением правил биоэтики. На исследование брали нижнюю челюсть для гистологического подтверждения развития нарушений структуры альвеолярной кости под влиянием дексаметазона и кровь, в которой определяли содержание кальция (Ca), фосфора (P), активность щелочной фосфатазы (ЩФ), уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1а, ФНО-а, ИЛ-8) и метаболитов оксида азота (NO). *Результаты.* В опытной группе крыс в отличие от контрольной обнаруживаются нарушения всех структурных компонентов челюсти, с наиболее выраженными проявлениями в компактной и губчатой кости. Не выявлено достоверных различий в содержании Ca и P между опытной и контрольной группами. Активность ЩФ повышается в опытной группе на 32.6%. Из провоспалительных цитокинов обнаруживается достоверное повышение содержания ИЛ-1а в крови на 27,8%. Содержание общих метаболитов NO снижается в опытной группе на треть. Концентрация нитрит-аниона увеличивается в сравнении с контролем в 1,3 раза. *Выводы:* 1. Существует взаимосвязь между процессами ремоделирования альвеолярной кости и биохимическими и иммунологическими показателями периферической крови при применении дексаметазона в терапевтических дозах. 2. Нарушения в процессе ремоделирования альвеолярной кости под влиянием терапевтических доз дексаметазона сопровождаются увеличением активности ЩФ, повышением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1а, снижением содержания общих метаболитов NO, увеличением концентрации нитрит-аниона при неизменном содержании Ca и P в сыворотке крови.

Ключевые слова: ремоделирование альвеолярной кости, морфология, показатели метаболизма.

Работа выполнена согласно с планом научно-исследовательских работ ХНМУ МОЗ Украины «Усовершенствование и разработка новых индивидуализированных методов диагностики и лечения стоматологических заболеваний у детей и взрослых» (2012-2014).

Костная ткань – активная метаболическая система, постоянное самообновление которой происходит за счёт сбалансированных процессов резорбции и формирования. Дисбаланс, связанный с увеличением интенсивности резорбции, вызывает потерю костной массы, что приводит к развитию остеопороза и связанных с ним осложнений – переломов [1]. Огромным преимуществом эксперимента является воз-

можность моделирования стандартного патологического процесса – остеопороза и контроля его течения с использованием не только неинвазивных, часто косвенных методов, но и инвазивных. К числу последних относятся морфологические, поляризационно-оптические, морфометрические и другие методы исследования кости. Сопоставление косвенных непрямых, в частности биохимических, иммунологических

методов, и прямых инвазивных дают неоценимую информацию для клинки в плане достоверности тех или иных маркеров остеогенеза.

Цель исследования

Цель исследования: выявить достоверные биохимические, иммунологические показатели костного метаболизма путём их сопоставления с процессами ремоделирования альвеолярной кости в эксперименте.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на половозрелых крысах самцах популяции WAG, которые содержались в стандартных условиях и получали питание в соответствии с нормами.

Работу с животными выполняли руководствуясь международными требованиями о гуманном обращении с животными, соблюдая правила «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях», а также Закона Украины «Про захист тварин від жорсткого поводження».

Крысы, отобранные для эксперимента, были разделены на две группы. Животные первой группы (8 крыс) служили контролем. Животным второй, опытной группы (12 крыс), моделировали остеопороз путем внутримышечного введения дексаметазона (раствор для инъекций) в дозе 1,675 мг/кг [2] один раз в сутки в течение 14 суток. Необходимо отметить, что доза дексаметазона была выбрана не случайно. Эта терапевтическая доза (в перерасчёте на крыс с учётом коэффициента видовой устойчивости), применяемая в течении достаточно короткого двухнедельного периода, была выбрана с целью выявления чувствительности биохимических и иммунологических маркеров остеогенеза. На 15 сутки после начала эксперимента крысы выводились из эксперимента для гистологического подтверждения развития нарушений структуры альвеолярной кости при введении дексаметазона и одновременного исследования в крови кальция (Ca), фосфора (P), щелочной фосфатазы (ЩФ), а также провоспалительных цитокинов (ИЛ-1α, ФНО-α, ИЛ-8) и метаболитов оксида азота (NO). Исследовали нижнюю челюсть. Материал фиксировали в растворе нейтрального формалина с массовой долей 10 %, декальцинировали в растворе азотной кислоты с массовой долей 5%, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости и заключали в целлоидин и уплотняли в густом целлоидине параами хлороформа. Изготавливали срезы толщиной 8-10 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизон [3].

Анализ и фотографирование материала проводили под микроскопом „MICROS” с использованием цифровой фотокамеры Canon EOS-

300D.

Для определения Ca и P применяли фотометрические методы с использованием коммерческих наборов фирмы Филисит-Диагностика (Украина). Активность ЩФ определяли кинетическим методом с p-нитрофенолфосфатом. Содержание ИЛ-1α, ФНО-α и ИЛ-8 в периферической крови определяли иммуноферментными методами на иммуноферментном анализаторе «Lablinc-90» (Австрия) согласно прилагаемой инструкции.

Определение содержания суммарных метаболитов оксида азота и нитрит-аниона в сыворотке крови проводили по методу L.C. Green с соавт. в модификации В.А. Метельской и Н.Г. Гумановой [4]. Результаты исследований обрабатывали стандартными методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием прикладных программ «Stadia-6» [5].

Результаты и их обсуждение

Динамическое клиническое наблюдение ротовой полости крыс в течение 14 суток (длительность введения дексаметазона) показало, что макроскопически каких-либо различий у животных контрольной и опытной группы не отмечается. Слизистая оболочка у всех животных имела розоватый цвет, отёчности, других воспалительных явлений не отмечалось. Макроскопически не было выявлено также каких-либо различий в структуре нижней челюсти у крыс обеих групп.

Микроскопическое исследование костной ткани челюсти, проведённое в обеих группах животных, позволило установить, что у животных опытной группы в отличие от контрольной выявлены выраженные нарушения в организации клеток и матрикса.

Компактная кость, формирующая наружную и внутреннюю стенки альвеолярного отростка, утрачивает компактное строение. В ней обнаруживаются резорбционные полости с кистоподобными образованиями, трещины, а также изолированные фрагменты костной ткани.

В периодонте отмечено нарушение сети коллагеновых волокон. На участках отсутствует прикрепление пучков коллагеновых волокон к цементу зуба, а пучки коллагеновых волокон внедряются в расширенные межтрабекулярные пространства. В таких областях обнаруживаются крупные полости, заполненные отечной жидкостью.

Выявленные изменения отражают нарушения структурной организации периодонтальной области и костной ткани. Последние связаны с остеопенией и остеопорозом, что может быть причиной снижения прочностных качеств кости в условиях нагрузки на жевательные зубы.

На участках компактной кости вследствие перестройки обнаруживались очаги неравномерной оссификации, линии цементации были неровными, обломочные структуры остеонів окружали центральный канал. На других участках выявлялись обширные резорбционные полости, в которых располагались очаги клеточного детрита, перемежающиеся с сохраненными островками красного костного мозга. Плотность остеоцитов в кости выражена неравномерно.

Собственно альвеолярная кость утрачивает целостность. Обнаруживаются обширные полости резорбции, что сопровождается неравномерным разрастанием соединительной ткани периодонта.

Трабекулярная сеть губчатой кости, заполняющая пространство между стенками альвеолярного отростка и собственно альвеолярной костью, нарушена. Определяются изолированные фрагменты костных трабекул с тупыми концами, либо аппозиционные напластования кости, что может свидетельствовать о перестройке и нарушении прочностных качеств кости. Плотность клеток на участках неравномерная, за счет формирования микрообластей без клеток.

В межтрабекулярных пространствах располагаются очаги клеточного детрита либо красный костный мозг с высокой плотностью адипоцитов, что является отражением нарушения дифференцировки клеток под действием дексаметазона. Подобные изменения костного мозга в условиях действия глюкокортикоидов описаны и другими авторами [6].

Обращает внимание наличие остеокластов на участках формирования резорбционных полостей. Местами их плотность была высокой. Остеокласты располагались в лакунах резорбции, за счет которых стенка альвеолы имела изъеденные контуры.

Строение периодонта вокруг всех зубов было нарушено как за счет деструктивных изменений в стенке альвеолы, так и нарушения организации коллагеновой сети. Если в области прикрепления пучков коллагеновых волокон к цементу их ход расположения и плотность фибробластов сохранялись, то в участке прикрепления к стенке альвеолы выявлено нарушение сети за счет формирования деструктивных полостей с клеточным детритом, а также сосудов с расширенными просветами, изменяющими ход коллагеновых волокон. Подобные деструктивные изменения в структуре периодонта способствуют снижению его прочностных качеств, что может привести к расшатыванию зубов.

Изменения под действием дексаметазона были выявлены и в пульпе зуба. Они заключались в формировании обширных сосудистых полостей с нарушенной эндотелиальной выстилкой, заполненных эритроцитами.

Выраженные деструктивные изменения наблюдались и в ветви нижней челюсти. Были вы-

явлены полости резорбции, располагающиеся не только в области коренных зубов, но и в участке ветви нижней челюсти.

Кроме того, в ветви нижней челюсти обнаруживались деструктивные трещины и щели, вероятно связанные с ослаблением костной ткани под действием дексаметазона. Трещины располагались по линиям склеивания или в поперечном направлении.

Плотность остеоцитов в таких участках была снижена. Отмечены области с обломочными структурами остеонів, а также очаги неравномерной оссификации матрикса и лакун остеоцитов. Остеоциты, располагающиеся в таких лакунах, имели слабо окрашенные ядра и нечеткие контуры цитоплазмы, что свидетельствует о нарушении их функционирования. Линии цементации были ярко базофильными и неравномерными.

Таким образом, воздействие дексаметазона в терапевтических дозах в течение двух недель у крыс проявляется нарушениями организации всех структурных компонентов челюсти, с наиболее выраженными проявлениями в компактной и губчатой костях.

Параллельно проведенные исследования Са в крови выявили некоторое его повышение в группе животных, получавших дексаметазон, по сравнению с нормой, оказавшееся, впрочем, недостоверным (табл.). Не выявлено также различий в содержании Р в крови между опытной и контрольной группами. Достоверными оказались различия в активности ЩФ. Ее активность повышается на 32,6% в опытной группе. Традиционно ЩФ расценивается как маркер формирования костной ткани [1, 7]. Однако, видимо, ее активность не может толковаться в отрыве от процессов, происходящих в кости. Повышение активности ЩФ может быть расценено как признак формирования костной ткани, исходя из ее участия в минерализации сформированной костной ткани [8]. В наших морфологических наблюдениях, напротив, имеет место остеопения, очаги неравномерной оссификации, наличие остеокластов на участках формирования резорбционных полостей, снижение плотности остеоцитов в трещинах и щелях ветви нижней челюсти и нарушение их функции. Увеличение активности ЩФ в костной ткани на преднизолоновой и других моделях остеопороза у крыс найдено и другими исследователями [9].

Необходимо отметить, что под влиянием дексаметазона повышается уровень всех маркерных провоспалительных цитокинов (табл.), однако самым показательным оказался ИЛ-1. Его содержание повышалось на 27,8% по сравнению с животными контрольной группы ($P < 0,05$), что сопоставимо с воспалительными процессами, происходящими в альвеолярной кости под действием дексаметазона, обнаруженными нами при морфологическом исследовании.

Таблиця

Метаболические показатели нарушения остеогенеза альвеолярной кости в условиях применения дексаметазона (M±m)

Исследуемые показатели (сыворотка крови)	Контрольная группа	Основная группа
Ca (ммоль/л)	2,28±0,12	2,60±0,26
P (ммоль/л)	1,62±0,14	1,62±0,21
ЩФ (Е/л)	321,22±97,43	425,91±73,81 P<0,05
ИЛ-1 (пг/мл)	1,87±0,42	2,39±0,28 P<0,05
ФНО-α (пг/мл)	20,76±0,74	22,19±2,38
ИЛ-8 (пг/мл)	20,87±1,13	25,55±2,88
Общие метаболиты NO (мкмоль/л)	92,75±8,81	61,83±4,33 P<0,05
Нитрит-анион (мкмоль/л)	6,39±0,62	8,17±1,27 P<0,05

P-достоверность различий между группами.

Как видно из данных таблицы, под влиянием дексаметазона общее содержание метаболитов NO снижается на треть. Таким образом глюкокортикоиды снижают наработку метаболитов NO, что объясняется иммуносупрессивным их действием. Вместе с тем концентрация нитрит-аниона под влиянием дексаметазона увеличивается в сравнении с контролем в 1,3 раза, что указывает на формирование вторичного иммунодефицитного состояния [10, 11]. Это ведёт к угнетению обмена веществ в костной ткани, угнетает рост и дифференцировку остеобластов [12].

Таким образом, сопоставление результатов собственных морфологических исследований альвеолярной кости и метаболических показателей периферической крови на модели остеопороза, вызванного терапевтическими дозами дексаметазона, доказывает что в альвеолярной кости наблюдается потеря костной массы, нарушение организации всех структурных компонентов челюсти при отсутствии макроскопических изменений. Эти нарушения находят своё отражение в определённых сдвигах со стороны метаболических показателей периферической крови, которые возможно использовать в качестве показателей нарушения процессов ремоделирования альвеолярной кости, что, в свою очередь, может иметь значение для тактики выбора и оказания хирургической стоматологической помощи в клинике.

Выводы

1. Существует взаимосвязь между процессами ремоделирования альвеолярной кости и биохимическими и иммунологическими показателями периферической крови при применении дексаметазона в терапевтических дозах.

2. Нарушения в процессе ремоделирования

альвеолярной кости под влиянием терапевтических доз дексаметазона сопровождаются увеличением активности ЩФ, повышением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1α, снижением содержания общих метаболитов NO, увеличением концентрации нитрит-аниона при неизменном содержании Ca и P в сыворотке крови.

Литература

1. Экспериментальный остеопороз / [В.В. Поворознюк, Н.В. Дедух, Н.В. Григорьева и др.]. – К., 2012. – 228 с.
2. Yasear A. Y. Effect of dexamethasone on osteoclast formation in the alveolar bone of rabbits / A. Y. Yasear, S. A. Hamouda // Iraqi Journal of Veterinary Sciences. – 2009. – V. 23, № 1. – P. 13-16.
3. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника / Д.С.Саркисов, Ю.Л.Перова. – М.: Медицина, 1996. – 542 с.
4. Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клини. лаб. диагностика – 2005. – №6. – С. 15-18.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
6. Wang Y. Effects of methylprednisolon on bone formation and resorption in rats / Y.Wang, O M.htsuka-Isoya, P.Shao // Jpn. J. Pharmacol. – 2002. – V.90. – P. 236-246.
7. Поворознюк В.В. Остеопороз та біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини / В.В. Поворознюк // Лабораторна діагностика. – 2002. – №1. – С 53-60.
8. Дедух Н.В. Регенерація кістки крис при аліментарному остеопорозі (експериментальне дослідження) / Н.В. Дедух, О.А. Нікольченко // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2009. – №2. – С. 34-40.
9. Макаренко О.А. Біохімічні механізми остеотропної дії флавонолідів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед. н. : спец. 03.00.04 – біохімія / О.А. Макаренко. – Одеса, 2011. – 40 с.
10. Черний В.И. Нарушение иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики / В.И.Черный, А.Н.Нестеренко // Внутрішня медицина. – 2007. – №3. – С.25-35.
11. Гула Н.М. Протизапальний вплив N-стеароїлетаноламіну на експериментальну опікову травму у щурів / Н.М.Гула, А.А.Чумак, А.Г.Бердишев [та ін.] // Укр.біохім. журн. – 2009. – Т.81, №2. – С.107-116.
12. Должкова К.П. NO-залежні механізми регенерації кісток нижньої щелепи за умов надходження в організм нітрату натрію : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / К.П. Должкова. – Х., 2011. – 20 с.

Реферат

МАРКЕРИ ОСТЕОГЕНЕЗУ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ПРОЦЕСАМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АЛЬВЕОЛЯРНОЇ КІСТКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ
Желнін Є.В.

Ключові слова: ремоделювання альвеолярної кістки, морфологія, показники метаболізму.

Мета дослідження: виявити вірогідні біохімічні, імунологічні показники кісткового метаболізму шляхом їх співставлення з процесами ремоделювання альвеолярної кістки в експерименті. Матеріали та методи. Експеримент виконано на статевозрілих щурах самцях популяції WAG, які були розподілені на 2 групи. Тварини першої групи слугували контролем. Тваринам другої групи моделювали остеопороз

шляхом введення терапевтичних доз дексаметазону на протязі 2 тижнів. На 15 добу після початку експерименту щурів виводили з експерименту з дотриманням норм біоетики. На дослідження брали нижню щелепу для гістологічного підтвердження розвитку порушень структури альвеолярної кістки під впливом дексаметазону та кров, в якій визначали вміст кальцію (Ca), фосфору (P), активність лужної фосфатази (ЛФ), рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-1 α , ФНП- α , ІЛ-8) і метаболітів оксиду азоту (NO). Результати. В дослідній групі щурів на відміну від контрольної знайдено порушення усіх структурних компонентів щелепи, з найбільш вираженими проявами в компактній та губчастій кістках. Не знайдено вірогідних відмінностей у вмісті Ca та P між дослідною і контрольною групами. Активність ЛФ підвищена в дослідній групі на 32,6%. Серед прозапальних цитокінів вірогідно підвищується рівень ІЛ-1 α в крові на 27,8%. Вміст загальних метаболітів NO знижується в дослідній групі на третину. Концентрація нітрит-аніону збільшується порівняно з контролем в 1,3 рази. Висновки: 1. Знайдено взаємозв'язок між процесами ремоделювання альвеолярної кістки та біохімічними і імунологічними показниками периферичної крові при застосуванні дексаметазону в терапевтичних дозах. 2. Порушення в процесі ремоделювання альвеолярної кістки під впливом терапевтичних доз дексаметазону супроводжуються збільшенням активності ЛФ, рівня прозапального цитокіну ІЛ-1 α , зниженням вмісту загальних метаболітів NO, зростанням концентрації нітрит-аніону при незмінному вмісті Ca і P в сироватці крові.

Summary

OSTEOGENESIS MARKERS AND THEIR RELATION TO THE REMODELING OF THE ALVEOLAR BONE IN THE EXPERIMENT
Zhelnin Ye.V.

This research was aimed to find reliable biochemical and immunological indices of bone metabolism by comparing them with the processes of remodeling of the alveolar bone in the experiment. Materials and methods. Experiments were performed on adult male rats population WAG, divided into two groups. Animals of the first group served as a control. The animals of the second group were used for modeling of osteoporosis by administration of dexamethasone in therapeutic doses for 2 weeks. On the 15th day after the beginning of experiment the rats were removed from the experiment in compliance with the rules of bioethics. The samples of the jaw were taken for histological confirmation of disorders in the alveolar bone structure under the influence of dexamethasone, and the blood was taken to determine the content of calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), the level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 α , TNF- α , IL-8) and nitric oxide (NO). Results. In the experimental group of rats, in contrast to the control, disturbances of all structural components of the jaw with the most severe manifestations in compact and trabecular bone were found. Significant differences in the content of Ca and P between the experimental and control groups were not revealed. Alkaline phosphatase activity was increased in the experimental group by 32.6%. Pro-inflammatory cytokines study showed a significant increase of IL-1 α in the blood for 27.8%. The content of total NO metabolites was reduced in the experimental group by one-third. The concentration of nitrite anion increased in comparison with the control of 1.3 times. Conclusion: 1. There is an interrelation between alveolar bone remodeling processes and biochemical and immunological parameters of the peripheral blood under dexamethasone usage in therapeutic doses. 2. Disturbances in the process of alveolar bone remodeling under the influence of dexamethasone in therapeutic doses are accompanied by increased activity of alkaline phosphatase, increased levels of pro-inflammatory cytokine IL-1 α , reduced maintenance of common metabolites of NO, increased concentration of nitrite anion without changing the Ca and P content in blood serum.

УДК 618.17.8:612.662.1-055.2(571.14)

Кальчук Р. О.

ЭМОЦИОНАЛЬНО-СТРЕССОВАЯ ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА РАЗНОГО ГЕНЕЗА

Харьковский национальный медицинский университет

В експерименте на 30 беспородных крысах показано, что наиболее выраженной эмоционально-стрессовой реакцией характеризуется модель с инициацией воспаления слизистой оболочки полости рта одноразовым 5-минутным втиранием в нее под неглубоким наркозом 4 % раствора натрия гидроксида.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, воспаление, стресс, эксперимент, оксидантный стресс.

В статье отражены сравнительные данные о признаках стрессового напряжения у крыс с воспалением слизистой оболочки полости рта, вызванным разными факторами. Фрагмент диссертационной работы в рамках плановой НИР кафедры (номер государственной регистрации 0109U001748).

Введение

Воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР) являются одним из наиболее распространенных патологических

состояний у населения всего мира [1]. Роль системных адаптационных механизмов в его развитии до сих пор изучена недостаточно [2, 3], хотя такие заболевания как стоматит и кариес, уже