

Ю.Б. Різник

## Вплив ендотеліну-1 – маркера дисфункції ендотелію на стан мікродинаміки тканин пародонту при генералізованому пародонтиті

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

**Мета:** вивчити залежність між клінічними проявами генералізованого пародонтиту (ГП), функціональними змінами його судинної системи та рівнем вазоконстриктора ET-1 у ротовій рідині (РР) хворих на ГП залежно від перебігу та ступеня тяжкості захворювання.

**Методи.** Проведено комплексні клінічно-імунологічні та функціональні дослідження 86-ти хворих на ГП та 15 осіб із клінічно інтактним пародонтом.

**Результати.** Розвиток патологічного процесу у хворих на ГП супроводжується підвищенням рівня ET-1 у ротовій рідині, який є маркером дисфункції ендотелію й викликає підвищення тонуусу артерій і венул, зниження еластичності артерій і вен, що погіршує трофіку пародонту та веде до прогресування дистрофічно-запального процесу.

**Висновки.** Дисфункція ендотелію мікроциркуляторного русла пародонту має патогенетичне значення у формуванні та перебігу ГП. Визначення ET-1 у ротовій рідині, проведення функціональних методів дослідження судинної системи пародонту можуть бути діагностично значущими факторами для встановлення тяжкості патологічного процесу та ефективності лікування хворих на ГП.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, дисфункція ендотелію, ендотелін-1, реопародонтографія, стійкість капілярів ясен.

### Вступ

Генералізований пародонтит (ГП) і в новому тисячолітті залишається важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено високим поширенням захворювання, поліетіологічністю, важкістю перебігу, значним наростанням деструктивних форм уже в молодому віці, зростанням кількості осіб з імунодефіцитним станом, старінням людської популяції, складністю лікування та соціально-економічними збитками [1, 4, 5, 9].

Серед патогенетичних чинників становлення ГП важлива роль належить порушенням регіонарної гемодинаміки та мікроциркуляції, які виникають унаслідок пошкодження судинної стінки, а також мікробної агресії [2, 8, 10]. Нові можливості при аналізі даної проблеми відкриваються у зв'язку з розробкою нових аспектів концепції мікроциркуляторних розладів при патології. Одним з основних досягнень останнього часу стало встановлення вирішального значення дисфункції ендотелію в розвитку процесів ішемізації та при розладах мікроциркуляції [3, 6, 7, 11].

Дисфункція ендотелію (ДЕ) характеризується порушеною ендотелій-залежною релаксацією судин, підвищеною адгезивністю. Особливе значення в індукції судинного порушення приділяється ендотеліну-1 (ET-1) – потужному ендегенному вазоконстриктору, який має велике значення в регулюванні системного та локального тонуусу, плинності гемомікроциркуляторного русла [11, 12].

**Мета** роботи – вивчити кореляцію між клінічними проявами ГП, функціональними змінами його судинної системи і рівнем вазоконстриктора ET-1 у ротовій рідині хворих на ГП залежно від перебігу та ступеня тяжкості захворювання.

### Матеріали і методи дослідження

Проведено клінічно-лабораторні дослідження 101 пацієнта у віці 25–50 років, із них 15 осіб – із клінічно інтактним пародонтом (група порівняння) і 86 хворих на

генералізований пародонтит (ГП). Відповідно до систематики хвороб пародонту М.Ф. Данилевського, у 33 обстежених діагностовано ГП початкового й I ступеня, у 34 хворих – II ступеня, у 19-ти осіб – III ступеня. В залежності від перебігу ГП обстежено 57 хворих на хронічний ГП (21 пацієнт з початковим і I ступенем, 24 пацієнти із II ступенем і 12 – із III ступенем тяжкості) і 29 хворих на ГП у стадії загострення (12 пацієнтів з початковим і I ступенем, 10 пацієнтів із II ступенем і 7 пацієнтів із III ступенем).

Об'єктом імунологічних досліджень була ротова рідина (РР). Ротову рідину збирали ранком натще шляхом спльовування у стерильні пробірки. Отримані субстрати центрифугували при 3000 об./хв. упродовж 15 хв. Для досліджень використовували надосадову рідину, яку зберігали в морозильній камері при температурі -20°C. Супернатанти досліджували після розморожування з використанням імуноферментних аналізаторів STAT FAX 303 plus. Концентрацію ET-1 визначали за допомогою набору реактивів Endotelin-1 ELISA system виробництва фірми «Biomedica» (Австрія).

Стан гемомікроциркуляторного русла пародонту вивчали, використовуючи реопародонтографію (РПГ). Для запису РПГ застосовували електрокардіограф і чотирирохканальний реограф РГ-4-01. При розшифрованні реопародонтограм аналізували якісний та кількісний параметри.

Стійкість капілярів пародонту до від'ємного тиску вивчали за допомогою апарата «АЛП-03». Час утворення вакуумних гематом фіксували в ділянці верхівок коренів фронтальних зубів, премоларів і молярів.

Статистичне опрацювання результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Office Excel.

Показник вірогідності оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Кореляційний зв'язок між показниками визначали за допомогою коефіцієнта кореляції (r), який обчислювали методом квадратів (метод Пірсона).

**Результати дослідження та їх обговорення**

Порушення балансу між утворенням вазодилататорів і вазоконстрикторів у бік підвищення останніх, є проявом ДЕ судин пародонту й веде до прогресування дистрофічно-запального процесу в пародонтальних тканинах. При пошкодженні ендотелію послаблюється вазорелаксація й домінує вазоконстрикція, зумовлена посиленою секрецією ендотеліально-залежних констрикторних чинників, про що свідчить рівень ET-1 в обстежених хворих. Проведений аналіз концентрації ET-1 у РР хворих на ГП.

Установлено, що максимальна концентрація ET-1 у РР визначалась у хворих на ГП III ступеня у стадії загострення і становила  $1,2 \pm 0,06$  фмоль/мл, що у 2,9 разу перевищувало його рівень порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). При ГП початкового й I ступеня хроніч-

ного перебігу рівень ET-1 становив  $0,59 \pm 0,04$  фмоль/мл, що в 1,4 разу більше його рівня у групі порівняння, а у стадії загострення ГП – у 1,5 разу (табл. 1). Таким чином, виявляється прямий кореляційний зв'язок між рівнем ET-1, ступенем тяжкості ( $r = +0,45$ ) і періодами загострення ( $r = +0,41$ ) ГП. При ГП у судинах пародонту спостерігається порушення ендотелій-залежної релаксації судин і підвищується адгезивність ендотелію. Це призводить до розвитку вираженої вазоконстрикції та зменшення локального кровоплину, що може викликати підвищену агрегацію тромбоцитів. Наростання тяжкості процесу у тканинах пародонту під час загострення ГП супроводжується розвитком ДЕ, яка проявляється підвищеним синтезом і звільненням ендотелієм потужного вазоконстриктора ET-1.

При порівнянні результатів функціональних методів дослідження судин пародонту спостерігали синхронні зміни показників відповідно до тяжкості та періодів загострення ГП.

Аналізуючи РПГ у хворих на ГП початкового ступеня, спостерігали несуттєве зниження RI до  $0,045 \pm 0,004$  ом та IE до  $80,5 \pm 3,6$  % ( $p > 0,05$ ) при невірному збільшенні ПТС до  $16,4 \pm 2,8$  %, IPO до  $90,7 \pm 3,1$  %, ДІ до  $59,6 \pm 4,6$  % й ДС до  $71,1 \pm 3,6$  % (табл. 2).

При аналізі реопародонтограм хворих на ГП контури РПГ були нечіткі, дикротичний зубець слабо виражений і зміщений до вершини, помітно уздовжувалась висхідна та вкорочувалась низхідна частина РПГ.

Характерні зміни в конфігурації РПГ при ГП пов'язані з ускладненим перебігом пульсового об'єму крові по судинах пародонту. Кров при проходженні розширює просвіт регіонарних судин. При ДЕ, яка є характерною для судин пародонту, при ГП це розширення є ускладненим при напружених судинних стінках, тобто при їх підвищеному тонусі. У зв'язку з цим витрачається більше часу для максимального розкриття просвіту регіонарних судин і анакрота стає пологою. Усі ці ознаки свідчать про підвищення тонусу судин пародонту.

Цифровий аналіз показників РПГ хворих на ГП пояснює причину ускладненого місцевого кровоплину. Унаслідок зниженої амплітуди РПГ в усіх випадках вірогідно знижувались RI та IE, тоді як ПТС зростав (табл. 2). Найбільше змінювались показники кількісного

Таблиця 1

**Показники рівнів ET-1 РР у хворих на генералізований пародонтит**

Діагноз		ET-1 фмоль/мл ротова рідина
Інтактний пародонт (n=15)		$0,42 \pm 0,03$
ГП, початковий і I ступінь	загострення (n=12)	$0,64 \pm 0,05$ $p < 0,01$
	хронічний (n=21)	$0,59 \pm 0,04$ $p < 0,01$
ГП, II ступінь	загострення (n=10)	$1,0 \pm 0,04$ $p < 0,001$
	хронічний (n=24)	$0,80 \pm 0,07$ $p < 0,001$
ГП, III ступінь	загострення (n=7)	$1,28 \pm 0,06$ $p < 0,001$
	хронічний (n=12)	$0,94 \pm 0,07$ $p < 0,001$

Примітка: p – показник вірогідності різниці порівняно з інтактним пародонтом.

Таблиця 2

**Показники реопародонтографії (РПГ) у хворих на генералізований пародонтит (M±m)**

Групи обстежених	К-сть обстеж.	RI (ом)	ПТС (%)	IPO (%)	IE (%)	ДС (%)	ДІ (%)	α (сек)	Qx (сек)	F (сек)
Інтактний пародонт	n=15	$0,07 \pm 0,008$	$12,15 \pm 2,54$	$87,5 \pm 2,67$	$85,7 \pm 3,05$	$64,5 \pm 2,2$	$56,2 \pm 4,54$	$0,09 \pm 0,006$	$0,13 \pm 0,009$	$0,05 \pm 0,005$
ГП початкового і I ступеня	хроніч. n=21	$0,05 \pm 0,002$ $p < 0,05$	$24,5 \pm 1,32$ $p < 0,05$	$101 \pm 2,45$ $p < 0,05$	$70,1 \pm 2,05$ $p < 0,05$	$75,9 \pm 1,05$ $p < 0,05$	$69,0 \pm 3,3$ $p < 0,05$	$0,16 \pm 0,001$ $p < 0,05$	$0,15 \pm 0,001$ $p < 0,05$	$0,03 \pm 0,005$ $p < 0,05$
	загостр. n=12	$0,03 \pm 0,002$ $p < 0,05$	$27,2 \pm 1,12$ $p < 0,05$	$115 \pm 2,51$ $p < 0,05$	$65,3 \pm 2,11$ $p < 0,001$	$81,1 \pm 2,83$ $p < 0,001$	$76,8 \pm 2,15$ $p < 0,05$	$0,18 \pm 0,001$ $p < 0,05$	$0,16 \pm 0,001$ $p < 0,05$	$0,02 \pm 0,001$ $p < 0,05$
ГП II ступеня	хроніч. n=24	$0,039 \pm 0,003$ $p < 0,05$	$26,8 \pm 4,09$ $p < 0,05$	$118 \pm 3,50$ $p < 0,001$	$68,5 \pm 2,05$ $p < 0,05$	$85,4 \pm 3,0$ $p < 0,05$	$73,3 \pm 3,07$ $p < 0,05$	$0,19 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$0,18 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$0,02 \pm 0,005$ $p < 0,05$
	загостр. n=10	$0,025 \pm 0,003$ $p < 0,05$	$29,1 \pm 2,13$ $p < 0,001$	$125 \pm 3,82$ $p < 0,001$	$61,1 \pm 2,18$ $p < 0,001$	$90,5 \pm 3,25$ $p < 0,001$	$88,2 \pm 4,19$ $p < 0,001$	$0,20 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$0,20 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,01 \pm 0,001$ $p < 0,05$
ГП III ступеня	хроніч. n=12	$0,02 \pm 0,001$ $p < 0,05$	$29,6 \pm 3,21$ $p < 0,05$	$129 \pm 9,99$ $p < 0,001$	$50,2 \pm 6,1$ $p < 0,05$	$92,3 \pm 4,29$ $p < 0,05$	$87,6 \pm 5,33$ $p < 0,001$	$0,21 \pm 0,025$ $p < 0,001$	$0,22 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,02 \pm 0,004$ $p < 0,05$
	загостр. n=7	$0,01 \pm 0,001$ $p < 0,001$	$31,3 \pm 2,11$ $p < 0,001$	$135 \pm 5,52$ $p < 0,001$	$48,1 \pm 3,12$ $p < 0,001$	$96,4 \pm 3,91$ $p < 0,001$	$93,2 \pm 4,21$ $p < 0,001$	$0,24 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$0,25 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,01 \pm 0,002$ $p < 0,05$

Примітка: p – показник вірогідності різниць у порівнянні з пацієнтами з інтактним пародонтом.

Стійкість капілярів ясен (в с.) у хворих на генералізований пародонтит (M±m)

Групи обстеження	Кількість обстежених	В ділянці фронтальних зубів	В ділянці премолярів	В ділянці молярів
Інтактний пародонт	n=15	38,60±0,68	50,5 ±1,42	62,2±2,15
ГП початкового і I ступеня	хронічний n = 21	29,8±1,46 p < 0,001	41,3±1,25 p < 0,001	49,2±0,53 p < 0,001
	загострення n = 12	15,6±1,25 p < 0,001	23,3±1,25 p < 0,001	25,5±1,15 p < 0,05
ГП II ступеня	хронічний n = 24	26,8±1,67 p < 0,001	38,0±1,42 p < 0,001	43,1±2,32 p < 0,05
	загострення n = 10	9,3±1,25 p < 0,001	20,1±1,31 p < 0,001	22,5±1,85 p < 0,05
ГП III ступеня	хронічний n = 12	12,5±3,24 p < 0,001	35,6±2,76 p < 0,001	36,6±2,83 p < 0,001
	загострення n = 7	7,51±0,25 p < 0,001	15,3±2,16 p < 0,001	15,5±2,25 p < 0,001

Примітка: p – показник вірогідності різниць у порівнянні з пацієнтами з інтактним пародонтом

аналізу РПГ при загостренні хронічного ГП III ст. ПТС вірогідно збільшувався у 2,6 рази порівняно із групою порівняння і становив 31,3±2,1 % (p < 0,001), в 1,6 рази зростав ППО і становив 135±6 % (p < 0,001), в 1,5 рази зростали ДС 96,4±3,9 % та ДІ 93,2±4,2 % (p < 0,001). У цієї групи обстежених хворих еластичність судин зменшувалася у два рази порівняно із групою порівняння і становила 48,1±3,1 % (p < 0,001) (табл. 2).

Дані РПГ свідчать про підвищення тонузу артеріол і венул, зниження еластичності артерій і вен. Паралельно знижувалася стійкість капілярів ясен при початковому й першому ступені пародонтиту до 29,8±1,46 с в ділянці фронтальних зубів при хронічному ГП, та до 15,6±1,25 с у період загострення ГП, тоді як при III ступені ГП гематоми утворювалися відповідно за 12,5±3,24 с (p < 0,001) та в період загострення ГП до 7,51±0,25 с (p < 0,001) (табл. 3).

Порівнюючи дані функціональних методів дослідження кровообігу навколозубних тканин, можна дійти висновку, що у хворих на генералізований пародонтит розвиваються зміни гемодинаміки пародонту, які зумовлені порушенням судинного тонузу та реактивності, сповільненням капілярного кровоплину. При цьому змінюється проникність стінок капілярів, що погіршує

трофіку пародонту і веде до прогресування дистрофічно-запального процесу.

Узагальнення отриманих результатів свідчить, що всі симптоми ГП функціонально обумовлені. У пародонті спостерігаються синхронні зміни показників функціонального стану мікроциркуляторного русла. Вивчення клінічно-функціональних паралелей гемодинаміки пародонту свідчить, що однією з ланок патогенезу ГП є судинна патологія, і для проведення ефективного, цілеспрямованого, комплексного лікування хворих на ГП доцільним є введення у схему лікування капіляропротекторів.

### Висновки

Розвиток патологічного процесу у хворих на ГП супроводжується підвищенням концентрації ET-1 в РР, який є маркером ДЕ і сприяє прогресуванню дистрофічно-запального процесу в пародонті.

При прогресуванні дистрофічно-запального процесу в пародонті спостерігаються синхронні зміни показників РПГ, зниження стійкості капілярів ясен до від'ємного тиску. Ці зміни зумовлені ДЕ, порушенням судинного тонузу, погіршенням капілярного кровоплину. Погіршення кровопостачання тканин пародонту має прямий вплив на тяжкість та періоди загострення ГП.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Борисенко А.В. Актуальні проблеми етіології, патогенезу та класифікації захворювань пародонта / А.В. Борисенко // Науковий вісник національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2004. – № 1-2. – С. 55–61.
2. Вольф Г. Ф. Пародонтологія / Г.Ф. Вольф, З.М. Ратейцхак, К. Ратейцхак; пер. с нем.; под ред. проф. Г. М. Барера. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 548 с.
3. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50–58.
4. Данилевський М.Ф. Терапевтична стоматологія Том. 3 Захворювання пародонту / М.Ф. Данилевський, А.В. Борисенко, А.М. Політун, М.Ю. Антоненко. – К.: Медицина, 2008. – 611 с.
5. Зубачик В.М. Мембранні механізми патогенезу та терапії запальних процесів пародонту: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматологія» / Зубачик В.М. – Львів, 2005. – 34 с.
6. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты, проблемы / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг і гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
7. Кудряшева О.В. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее

- роль в развитии атеросклероза и его осложнений / О.В. Кудряшева, Д.А. Затеищikov // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 8. – С. 65–70.
8. Мамедова Л.А. Исторические аспекты этиологии и патогенеза заболеваний пародонта / Л.А. Мамедова, М.Н. Подойникова // Российский стоматологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 42–44.
9. Современные аспекты клинической пародонтологии / Под ред. проф. Л.А. Дмитриевой. – М.: Медпресс-информ, – 2001. – 128 с.
10. Чумакова Ю.Г. Патогенетическое обоснование методов комплексного лечения генерализованного пародонтита (клинико-экспериментальное исследование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. «Стоматология» 14.01.22) / Ю.Г. Чумакова. – Одеса, 2007. – 420 с.
11. Halcox J. Endothelial dysfunction and prognosis circulation / J. Halcox // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 653–659.
12. Morita T. Endothelial cell expressions of vasoconstrictors and growth factors is regulated by smooth muscle cell-derived carbon monoxide / T. Morita, S. Kourembanas // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 98. – P. 2676–2685.

## Влияние эндотелина-1 – маркера дисфункции эндотелия на состояние микроциркуляции тканей пародонта при генерализованном пародонтите

Ю.Б. Ризнык

**Цель:** изучить зависимость между клиническими проявлениями генерализованного пародонтита (ГП), функциональными изменениями его сосудистой системы и уровнем вазоконстриктора ЭТ-1 в ротовой жидкости (РЖ) больных ГП в зависимости от течения и степени тяжести заболевания.

**Методы:** проведены комплексные клинические, иммунологические и функциональные исследования 86 больных ГП и 15 пациентов с клинически интактным пародонтом.

**Результаты.** Развитие патологического процесса у больных ГП сопровождается повышением уровня ЭТ-1 в ротовой жидкости, который является маркером дисфункции эндотелия и способствует повышению тонуса артериол и венул, снижению эластичности артерий и вен, ухудшению трофики пародонта и прогрессированию дистрофически-воспалительного процесса.

**Выводы.** Дисфункция эндотелия микроциркуляторного русла пародонта имеет патогенетическое значение в формировании и течении ГП. Определение ЭТ-1 в ротовой жидкости, проведение функциональных методов исследования сосудистой системы пародонта могут быть диагностически значимыми факторами для установления тяжести патологического процесса и эффективности лечения больных ГП.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, дисфункция эндотелия, эндотелин-1, реопародонтография, стойкость капилляров десен.

## Influence of marker of endothelial dysfunction – endothelin-1 in the condition of microhemodynamics of epy periodontal tissues of patients with general parodontitis

Yu. Riznyk

**The aim:** to investigate the relationship between the clinical manifestations of generalized periodontitis (GP), functional changes of its vascular system and the level of vasoconstrictor ET-1 in oral fluid (OF) of patients with GP depending on the clinical course and severity of the disease.

**Methods:** complex clinical, immunological and functional studies of 86 patients with GP and 15 persons with clinically intact periodontal tissues were examined.

**Results.** The development of the pathological process in patients with GP accompanied by increased levels of ET-1 in oral fluid, which are the markers of endothelial dysfunction and causes increased tone of arterioles and venules, reduce elasticity of the arteries and veins, that worsens trophic of periodontal tissues and leads to progression of dystrophic-inflammatory process.

**Conclusions.** Endothelial dysfunction of periodontal microvasculature has the pathogenic role in the formation and progression of GP. Determination of ET-1 concentration in oral fluid, performing of functional methods of examination of the vascular system of periodontal tissues can be the diagnostically significant factor in establishing the severity of the pathological process and the effectiveness of treatment of GP.

**Key words:** generalized periodontitis, endothelial dysfunction, endothelin-1, reoparodontography, resistance of capillaries of the gums.

*Різник Юрій Богданович – асистент кафедри терапевтичної стоматології*

*Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.*

*Адреса: 79000, м. Львів, вул. Пекарська, 69-в. E-mail: prodental24@gmail.com. Тел.: (097) 701-71-87.*

НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ

## КОМПАНИЯ «O'NANO» ВЫПУСТИЛА ЗУБНЫЕ ЩЕТКИ ДЛЯ ЛЮДЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ОТ ПОВЫШЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕСЕН

Компания «O'Nano Oral Solutions» презентовала инновационную зубную щетку с ультрамягкими щетинками, предназначенную для людей с заболеваниями и кровоточивостью десен.

«Дизайн щеток с нейлоновыми щетинками практически не изменился за последние 70 лет. Наша цель – создать зубную щетку нового поколения с применением инновационных технологий и материалов. Поскольку заболевания десен являются одной из наиболее распространенных проблем стоматологии, мы хотели направить наши первоначальные усилия на разработку зубной щетки, призванной бороться с данным недугом», – говорит президент компании «O'Nano Solutions» Синди Ю.

По словам представителей компании, подходящие технологии позволят создавать зубные щетки с индивидуальным типом щетинок, чтобы придавать им особые характеристики. Подобные инновации откроют новые возможности для создания щеток, которые будут оказывать эффективную профилактику различных заболеваний полости рта.

«Если мы сможем создавать щетинки с заданными характеристиками, это откроет новые возможности», – говорит основатель компании Джэйсон Жу. – Сможем ли мы создать щетку, лучше удаляющую зубной налет и защищающую десны, используя различные типы щетинок, разнообразные материалы и форму головки? Сможем ли мы создать щетку, которая будет распространять антимикробные агенты во время ежедневной чистки? Перед нами открылось море возможностей, как только мы решили отойти от привычного представления о зубной щетке».

[www.medexpert.org.ua](http://www.medexpert.org.ua)