

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-2-22-29

УДК: 616.31-036.1-076-053.7:663.972

## ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ МОЛОДЫХ ЛИЦ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ ЖЕВАТЕЛЬНЫЙ ТАБАК SNUS

Копылов Д. О., Золотова Л. Ю., Анисимова И. В., Мороговская О. А., Золотов А. Н.

Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия

### Аннотация

**Предмет.** Рассмотрена проблема влияния жевательного табака на клинико-лабораторные показатели ротовой жидкости и состояние слизистой рта у молодых людей.

**Цель** — определить динамику химических и физических параметров ротовой жидкости у лиц в возрасте 18—20 лет, употребляющих жевательный табак в форме snus.

**Методология.** В исследовании приняли участие 20 испытуемых в возрасте 18—20 лет, разделенных на 2 группы по 10 человек: основную, состоящую из людей, употребляющих только жевательный табак более 6 месяцев, и контрольную, состоящую из людей, не употребляющих табак в любой форме. Клинико-лабораторные показатели ротовой жидкости определяли с помощью химических (рН, концентрации тиоцианатов (родонидов), кальция, фосфора; активность альфа-амилазы), физических (вязкость) и клинических (скорость саливации, индексы) параметров (трехкратно: до, во время и после употребления жевательного табака).

**Результаты.** Установлено, что при употреблении snus происходит увеличение содержания тиоцианатов (максимально во время употребления табака) и вязкости (особенно после его употребления), повышается активность альфа-амилазы (после его употребления), изменяется рН: до употребления выявлена слабокислая среда ротовой жидкости, во время — щелочная, после — слабощелочная. Не было установлено достоверных изменений содержания СаР в исследуемых образцах слюны. В результате клинического исследования выявлены изменения слизистой оболочки в местах приложения snus (признаки лейкоплакии, утолщение и уплощение уздечек губ), низкий уровень гигиены рта, наличие кариозных поражений в пришеечных областях резцов верхней челюсти.

**Выводы.** Проникновение никотина и других вредных продуктов, образующихся при употреблении snus, в системный кровоток ведет к хронической интоксикации организма. Жевательный табак в местах приложения во рту приводит к патологическим изменениям: хронической травме слизистой, патологии пародонта и твердых тканей зубов. Вследствие местного и системного воздействий увеличивается риск возникновения злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** ротовая жидкость, вязкость, тиоцианаты, хроническая травма слизистой рта, жевательный табак

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

---

### Адрес для переписки:

Людмила Юрьевна ЗОЛотова  
644020, г. Омск, ул. Орловского, д. 8-13  
Тел.: +7(913)611-80-00  
lzolot@mail.ru

### Образец цитирования:

Копылов Д.О., Золотова Л.Ю., Анисимова И.В.,  
Мороговская О.А., Золотов А.Н.  
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ МОЛОДЫХ  
ЛИЦ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ ЖЕВАТЕЛЬНЫЙ ТАБАК SNUS  
Проблемы стоматологии, 2020, т. 16, № 2, стр. 22—29  
© Копылов Д.О. и др. 2020  
DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-2-22-29

### Correspondence address:

Ludmila Yu. ZOLOTOVA  
644020, Omsk, Orlovskogo, 8-13  
Phone: +7(913)611-80-00  
lzolot@mail.ru

### For citation:

Kopylov D.O., Zolotova L.Yu., Anisimova I.V.,  
Morogovskaya O.A., Zolotov A.N.  
CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL AND LABORATORY  
INDICATORS OF ORAL CAVITY AND ORAL FLUID IN YOUNG  
PERSONS WHO USE SMOKELESS TOBACCO SNUS  
Actual problems in dentistry, 2020, vol. 16, № 2, pp. 22—29  
© Kopylov D.O. et al. 2020  
DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-2-22-29

DOI: 10.18481/2077-7566-20-16-2-22-29

## CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS OF ORAL CAVITY AND ORAL FLUID IN YOUNG PERSONS WHO USE SMOKELESS TOBACCO SNSUS

Kopylov D. O., Zolotova L. Yu., Anisimova I. V., Morogovskaya O. A., Zolotov A. N.

*Omsk State Medical University, Omsk, Russia*

### Abstract

**Background.** The article is explored the problem of the influence of smokeless tobacco (snus) on clinical and laboratory indicators of oral fluid and the statement of oral mucosa of young people.

**Objective.** To determine the dynamics of the chemical and physical parameters of oral fluid in 18-20 years old persons who use smokeless tobacco snus.

**Methodology.** Clinical and laboratory examination of oral fluid is performed in 20 persons aged 18-20 years, who are divided into 2 groups, each group consist of 10 people: the study group which includes persons, who used only smokeless tobacco for more than 6 months, and the control group — persons who did not use tobacco in any form respectively. Chemical (pH, concentrations of thiocyanates (rhodonides), calcium, phosphorus; activity of alpha amylase), physical (viscosity), clinical (salivation rate, indices) parameters were used in both groups (three times before, during and after using smokeless tobacco).

**The results.** It was found that persons who use snus have significant elevation in salivary thiocyanate level, especially during applying smokeless tobacco; increasing in viscosity, especially after tobacco use; rising of the alpha amylase activity after snus using; changes in pH before snus using were slightly acidic environment of oral fluid, during - alkaline, after - weakly alkaline. So, there are no reliable changes in the content of Ca|P in the studied saliva samples. Clinical study found some changes in the mucous membrane in the areas of application of snus (signs of leukoplakia, thickening and flattening of the frenules of the lips), low oral hygiene, the presence of cavities in the parietal areas of incisors of the upper jaw.

**Conclusions.** The absorption of nicotine and other harmful products, which generated by the using of smokeless tobacco, in the systemic bloodstream leads to chronic system intoxication. «Snus» at the application points in the mouth leads to pathological changes: mucous membrane chronic trauma, periodontal disease and dental hard tissues. Due to local and systemic impact smokeless tobacco increases the risk of malignant tumors.

**Keywords:** *oral fluid, viscosity, thiocyanates, mucous membrane chronic trauma, smokeless tobacco, snus*

### The authors declare no conflict of interest.

### Введение

В 2003 г. была принята рамочная конвенция по борьбе с употреблением табака (РКБТ ВОЗ), вступившая в силу с 2005 г. в более чем 90 % стран мира. Эта конвенция предполагает ряд социальных, экономических и других ограничений компаниям-производителям табачных изделий, в ответ на которые последние также принимают меры, выпуская новые формы и способы употребления табака, одними из которых являются его бездымные способы употребления, например жевательная форма — snus [9].

Появившись в России в 2004 г., snus начал быстро распространяться на рынке. Попытки запрета на его употребление принимались в 2009, 2012 и 2013 годах. Окончательный запрет в России был введен в декабре 2015 г. поправками к закону «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Однако начиная с февраля 2016 г. snus начали ввозить в Россию под видом жевательного табака, соответственно и запрет на его продажу не распространился.

Альтернативные способы употребления никотинсодержащих веществ, по заверениям производителей, не только оказывают на организм человека меньший вред, но и позволяют постепенно и «безболезненно» избавиться от пагубной привычки курения, его можно

использовать в общественных местах и т. д. В связи с этими заверениями бездымные никотинсодержащие формы табака быстро приобрели «популярность». Опасность заключается в том, что возраст, в котором употребляется snus, варьирует в основном от 10 до 14 лет [1, 8].

Однако на ранней стадии распространения не было проведено достаточных исследований о негативном влиянии компонентов snus на организм, не существовало и стандарта производства бездымного табака. В России такой стандарт был принят только 1 января 2020 г. (ГОСТ Р 58553—2019. Табак жевательный), что позволит отличать его от суррогатов и предотвратит ввоз snus в Россию. В настоящее время в некоторых субъектах Российской Федерации принимаются законы, полностью запрещающие продажу snus [6].

Жевательный табак snus представляет собой небольшой пакет, содержащий никотин, натриевые и кальциевые соли, ароматизатор и ряд других компонентов, воздействие которых проявляется в виде местного раздражения слизистой оболочки рта, фактически вызывающее химическое поражение, сопровождающееся увеличением проницаемости сосудов и быстрым попаданием никотина в кровотоки [2].

В литературных источниках имеются достоверные научные данные об увеличении риска смертности

от сердечно-сосудистых заболеваний лиц, употребляющих бездымный табак [17, 19, 26, 32]. Кроме того, имеются научные свидетельства о связи употребления бездымного табака с увеличением риска приобретения метаболического синдрома и диабета [12, 14, 15, 22, 28]. Установлено, что повышение риска возникновения плоскоклеточного рака пищевода напрямую связано как с курением содержащих табак продуктов, так и с бездымными способами употребления табака [10, 13, 30]. Ряд авторов указывают на быстрое развитие никотиновой зависимости у лиц при употреблении snus [16, 20].

Sen, Nandini et al. (2019) установили, что у всех исследуемых лиц, употребляющих жевательный табак, гигиенический индекс (ГИ) свидетельствовал о неудовлетворительной гигиене полости рта. В 86 % случаев выявлена тенденция к снижению резистентности твердых тканей зубов к кариесу [11]. По данным Lashkari и Shukla (2016), у лиц, которые употребляют табак, снижается количество колониеобразующих единиц лактобацилл. Этот факт ведет к изменению количественного и качественного состава облигатной микрофлоры полости рта [21, 27]. Наблюдение в течение 5 лет за пациентами (800) в возрасте от 34 до 40 лет показало, что в 76,1 % случаев у них отмечалось поражение тканей пародонта [24]. Связь употребления snus и заболеваний пародонта была подтверждена и рядом исследований [11, 31].

Длительное действие канцерогенных веществ (нитрозаминов), высокое рН в месте контакта вещества приводят к формированию предраковых поражений, таких как лейкоплакия и кератоз при употреблении жевательного табака (tobacco pouch keratosis) [23]. Малигнизация измененных участков слизистой, по данным Merne и коллег, происходит в результате сверхэкспрессии белка Ki-67 (одного из показателей клеточной пролиферации) и мутации белка p53-супрессора (одного из генов подавления опухолей) [13, 18, 25, 29]. Анализ литературных данных показал, что в исследованиях преимущественно принимали участие лица старше 35 лет.

На основании изложенных литературных сведений, а также роста обращений молодых пациентов к стоматологу с жалобами на дискомфорт и изменение «вида» слизистой оболочки рта мы поставили перед собой следующую **цель исследования**: определить динамику химических и физических параметров ротовой жидкости у лиц в возрасте 18—20 лет, употребляющих жевательный табак в форме snus.

#### Материалы и методы

На базе ОмГМУ в БУЗОО ГКСП № 1 г. Омска проведены клиническое обследование стоматологического статуса и лабораторное исследование ротовой жидкости 20 пациентов. Материалом настоящего исследования служила ротовая жидкость 20 лиц (мужчин)

в возрасте 18—20 лет, проживающих в г. Омске. Все пациенты были разделены на две клинические группы по 10 человек: контрольную, в которую вошли лица, не употребляющие никотинсодержащие вещества (как дымные, так и бездымные), и основную.

При формировании основной группы мы руководствовались следующими критериями:

- 1) употребление snus более 6 месяцев 3 раза в день;
- 2) отсутствие в анамнезе других способов употребления табака (сигары, сигареты, кальян и т. д.);
- 3) 3 глубина зондирования десневой борозды не превышает 2,5 мм;
- 4) отсутствие в анамнезе хронических системных заболеваний;
- 5) наличие скорости слюноотделения не менее 2 мл за 10 минут.

У всех пациентов оценивался стоматологический статус (состояние зубов, тканей и органов полости рта), проводилась оценка уровня гигиены по Greene, Wermillion (1964), определялись индексы РМА, кровоточивости по Мюллерман (Muhlemann), в модификации Коуэлл (Cowell), КППУ.

Все пациенты получили полную информацию о настоящем исследовании, их согласие на добровольное участие в нем было получено до проведения каких-либо процедур в письменном виде и после устного разъяснения о целях, задачах и методах его проведения. Все результаты представлены только в агрегированном виде, не позволяющем провести его идентификацию. Обработка данных, собранных в ходе исследования, осуществлялась с соблюдением конфиденциальности сведений пациентов.

Информация собиралась с использованием анонимного анкетирования о социально-демографическом профиле (включая возраст, пол, социально-экономический статус), структуре употребления психоактивных веществ (частота, количество лет с момента употребления, ежедневное потребление, тип вещества).

Сбор проб ротовой жидкости осуществлялся пациентами обеих групп самостоятельно в стерильные пробирки утром в 9 часов, до проведения гигиенических процедур, натошак в течение 10 минут. Исследование проб ротовой жидкости проводилось не позднее чем через два часа после сбора. Для получения надосадочной жидкости ротовую жидкость в плотно закрытых пластмассовых пробирках центрифугировали при скорости 7000 об/мин в течение 20 минут. Супернатант сливанием отделяли от осадка и использовали для анализа.

Для достижения поставленной цели были выбраны определенные лабораторные показатели ротовой жидкости (содержание роданидов, минеральных веществ (кальций, фосфор), активность альфа-амилазы, рН, вязкость), подобраны соответствующие методики определения данных параметров.

1. Определение pH ротовой жидкости проводили с помощью pH-метра «Seven Easy S20» (Mettler Toledo).

2. Определение общего кальция проводилось с использованием индикаторного раствора Арсеназо III. В результате реакции получали растворы малинового цвета. Интенсивность окраски проб основной и контрольной групп определяли на спектрофотометре при 570 нм. Концентрацию кальция в слюне (в ммоль/л) рассчитывали по формуле

$$C_M = (2,50 \cdot D) / Dk,$$

где 2,50 — концентрация кальция в калибровочных пробах, ммоль/л; D — оптическая плотность опытных проб (усредненное значение от двух измерений); Dk — оптическая плотность калибровочных растворов (усредненное значение от двух измерений).

3. Определение неорганического фосфора в слюне основано на реакции образования в присутствии избытка молибдата в кислой среде фосфорномолибденовой гетерополиоксидной кислоты и последующем ее восстановлении в мягких условиях до «фосфорномолибденовой сини», интенсивность окраски которой пропорциональна концентрации фосфат-ионов в биологическом субстрате. Интенсивность окраски проб основной и контрольной групп определяли на спектрофотометре при 650 нм.

Концентрацию фосфата (в моль/л) в пробе рассчитывали по уравнению градуировочного графика

$$C = (D \cdot V_{\text{общ}}) / (k \cdot V_{\text{ал}}),$$

где D — оптическая плотность опытных проб (усредненное значение от двух измерений); k — коэффициент пропорциональности;  $V_{\text{общ}}$  — общий объем исследуемого раствора (6 мл), мл;  $V_{\text{ал}}$  — объем аликвоты исследуемого раствора, отобранного на анализ, мл.

4. Активность  $\alpha$ -амилазы (s-фракции) определяли по методу Каравея с использованием набора реагентов «Альфа-АМИЛАЗА-1-ОЛЬВЕКС» (Ольвекс). После смешения всех реагентов измеряли интенсивность окраски опытных и контрольной проб на спектрофотометре при длине волны 630 нм, активность  $\alpha$ -амилазы в пробе рассчитывали по уравнению

$$A = (D_{\text{контр}} - D_{\text{оп}}) / D_{\text{контр}} \cdot C \cdot t \cdot K,$$

где  $D_{\text{контр}}$  — оптическая плотность холостой пробы;  $D_{\text{оп}}$  — оптическая плотность опытной пробы; C — коэффициент пересчета на 1 мг крахмала; t — коэффициент пересчета на 1 сек инкубации; K — коэффициент пересчета на 1 л биологической жидкости.

Определение концентрации роданид-ионов основано на взаимодействии роданидов с ионами железа (III) в кислой среде с образованием роданида железа

(III), окрашенного в красный цвет. Интенсивность окраски опытных и контрольных проб измеряли на спектрофотометре при длине волны 604 нм. Концентрацию роданид-ионов в пробе с учетом разбавления рассчитывали по формуле

$$C_{\text{SCN}^-} = D / k \cdot V_{\text{ал}}, \text{ моль/л,}$$

где D — оптическая плотность раствора; k — коэффициент пропорциональности, найденный по уравнению регрессии (градуировочному графику);  $V_{\text{ал}}$  — объем пробы, взятый для анализа (не более 1 мл!).

В основной группе проведено определение параметров в трех образцах: до, во время и через 15 минут после употребления snus.

Для оценки полученных результатов определение выбранных лабораторных показателей проводилось и в контрольной группе.

### Статистический анализ

Для оценки достоверности различий показателей контрольной и основной групп (независимых групп) применялся непараметрический критерий Mann—Whitney. Для оценки динамических изменений в основной группе использовался непараметрический критерий Wilcoxon, различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Стоматологический статус контрольной группы значительно отличался от основной: при оценке гигиены полости рта в группе, не употребляющей табак, ИГ соответствовал удовлетворительному уровню, значение индекса РМА соответствовало легкой форме катарального гингивита, при этом глубина зондирования десневой борозды не превышала 2,5 мм, КППУ составил 10,8.

У всех пациентов основной группы динамический индекс гигиены полости рта статистически достоверно превышал аналогичные показатели в контрольной ( $p < 0,05$ ). ИГ Грина—Вермиллона интерпретировался соответственно данным показателя неудовлетворительной гигиены полости рта, визуально основная кумуляция мягкого зубного налета и высокий балл кровоточивости десневой борозды при проведении пробы SBI по Muhlemann более интенсивны в области фронтальной группы зубов верхней и нижней челюстей (табл. 1). Всем пациентам группы, употребляющих snus более 6 месяцев, был поставлен диагноз «гингивит хронический K05.1, обусловленный микробным фактором зубного налета». Глубина зондирования десневой борозды не превышала 2,5 мм.

При осмотре слизистой преддверия полости рта у 7 пациентов из 10 в месте фиксации snus на слизистой оболочке определялся значительный по площади участок помутнения эпителия альвеолярной, марги-

Таблица 1

Индексная оценка гигиенического  
состояния полости рта (M±m)

Table 1. Oral Health Index Assessment (M±m)

Индексная оценка	ИГ Грина—Вермильона	SBI	PMA	КППУ
Контрольная группа	1,51±0,62	1,4±0,64	15,38±1,21	10,8±2,0
Основная группа	2,1±0,35*	2,4±0,21*	35,7±2,21*	18,1±3,0

Примечание: \* — достоверность различий по отношению к контрольной группе ( $p < 0,05$ )

нальной десны и верхней губы с достаточно четкими границами, располагающийся на фоне отечной, измененной в цвете слизистой. Отмечалась топоческая пигментация слизистой рта химическими компонентами snus. Уздечка верхней губы была отечна, утолщена. На слизистой оболочке верхней губы видна гиперплазия мелких слюнных желез с зияющими протоками (рис.). При оценке стоматологического статуса у 8 пациентов из 10 основной группы выявлены кариозные поражения, локализующиеся на губной поверхности центральных и боковых резцов в пришеечной области (1.2, 1.1, 2.1, 2.2), соответствующие диагнозу «кариес эмали K02.0 и кариес дентина K02.1».

Анализ физико-химических показателей ротовой жидкости позволил установить, что исходная величина pH у лиц, употребляющих snus, составила 6,90 (слабокислая), в контрольной группе — 7,20 (слабощелочная).

Динамика изменения pH ротовой жидкости в основной группе характеризовалась следующим: во время употребления snus (проба № 2) показатель pH достоверно увеличился до 8,10 (щелочная среда) ( $p < 0,05$ ). Через 15 минут после употребления табака среднее значение кислотности ротовой жидкости снизилось, составив 7,2 (слабощелочная). Известно, что повышение pH ротовой жидкости влечет за собой

увеличение выработки цитотоксичного аммиака [7], который способствует развитию заболеваний пародонта.

Анализ исходных данных показал, что в основной группе показатель концентрации тиоцианатов (родонидов) в ротовой жидкости достоверно превышал таковой в контрольной: 1,48 и 0,88 мМ/л соответственно. Известно, что показатель содержания

родонидов в ротовой жидкости в норме составляет 0,5—1,2 ммоль/л [3].

Динамика изменения содержания тиоцианатов (родонидов) ротовой жидкости характеризовалась тем, что во время употребления жевательного табака в основной группе было выявлено достоверно резкое увеличение данного показателя в 3,7 раза, составив 5,49 ммоль/л. Повышение концентрации родонидов свидетельствует об усилении детоксикационной функции в ответ на мощное поступление никотина в организм. Через 15 минут после употребления жевательного табака концентрация тиоцианатов ротовой жидкости возвращается к исходным показателям, но остается повышенной, составив 1,47 ммоль/л. (табл. 2).

На наш взгляд, сочетание изначально повышенного показателя концентрации тиоцианатов и слабокислой pH ротовой жидкости служит предпосылкой для образования канцерогенных нитрозосоединений [4].

При оценке показателей вязкости слюны были выявлены следующие изменения: показатели вязкости контрольной и основной групп до использования snus практически были одинаковыми и составили 0,88 и 1,0 пауз соответственно, которые укладывались в диапазон нормы согласно данным [6]. Однако нами отмечено увеличение объема ротовой жидкости у лиц основной группы в 1,53 раза по отношению к контрольной ( $p < 0,0001$ ).

Во время использования snus наблюдалась тенденция к снижению вязкости до 0,86 пауз (проба № 2). Одновременно достоверно отмечалось увеличение объема ротовой жидкости в 1,52 раза. Как известно, изменение вязкости соотносится с увеличением скорости саливации у лиц, употребляющих snus. По нашим данным, в основной группе скорость саливации была 1-1,2 мл/мин, что в 2,3 раза больше по сравнению с людьми, не имеющими данную вредную привычку (0,5 мл/мин). Этот факт рассматривается нами как неспецифическая защитная реакция организма на раздражитель.

Через 15 минут после использования жевательного табака (проба № 3) у лиц основной группы показатель вязкости ротовой жидкости достоверно увеличился до 1,2 паузы ( $p < 0,001$ ), а объем ротовой жидкости уменьшился до 6,7 мл, но также достоверно превышал данный показатель в контрольной группе (см. табл. 2).

При определении активности альфа-амилазы не было обнаружено статистически достоверных различий этого показателя у образцов ротовой жидкости контрольной и основной групп (проба № 1). Во время употребления табака видна тенденция к увеличению показателя альфа-амилазы (проба № 2), через 15 мин (проба № 3) значения активности альфа-амилазы оставались без изменения.



Рис. Пациент К., 20 лет, употребляющий snus. Поражение слизистой оболочки преддверия полости рта и верхней губы  
Fig. Patient K., 20 years, old using snus. Lesion of the mucous membrane of the anterior and upper lip

Таблица 2

Влияние жевательного табака snus на динамику физико-химических показателей ротовой жидкости, Me (LQ; HQ)

Table 2. Effects of smokeless tobacco Snus on the dynamics of physical and chemical indicators of oral fluid, Me (LQ; HQ)

Показатели ротовой жидкости		pH	C <sub>Ca</sub> , мМ	C <sub>P</sub> , мМ	C <sub>SCN</sub> , мМ	A, Ед/л	η <sub>sal</sub> , мН·с/см <sup>2</sup>	V, мл
Контрольная группа		7,20 (7,19;7,21)	1,41 (1,38;1,47)	4,17 (3,81;4,4)	0,88 (0,85;0,94)	11,6 (8,79;18,3)	0,88 (0,94;1,1)	4,9 (4,6;5,0)
Основная группа	Проба № 1	6,90 (6,78;7,15)	1,62 (1,33;1,72)	4,01 (3,9;4,71)	1,48* (1,25;1,57)	14,30 (13,8;30,7)	1,0 (0,93;1,1)	7,50** (7,4;7,7)
	Проба № 2	8,10*# (7,55;8,2)	1,32 (0,98;1,35)	3,31*# (2,39;3,33)	5,49*# (5,09;8,69)	21,10 (18,2;24)	0,86 (0,86;0,88)	11,40**,# (11,0;11,5)
	Проба № 3	7,20^ (7,07;7,4)	1,36 (1,31;1,58)	3,71^ (3,64;3,91)	1,47^ (1,21;1,65)	19,5 (17,1;19,6)	1,20^^ (1,08;1,2)	6,7**,# (6,5;6,9)

Примечание: \*,\*\* — достоверность различий основной группы по отношению к контрольной по Mann—Whitney ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,0001$ ).

#,## — достоверность различий в основной группе между пробами № 2 и 1 по Wilcoxon ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,0001$ ).

^, ^^, ^^ — достоверность различий в основной группе между пробами № 2 и 3 по Wilcoxon ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ,  $p < 0,0001$ ).

C<sub>Ca</sub>, мМ — концентрация общего кальция в ротовой жидкости (ммоль/л);

C<sub>P</sub>, мМ — концентрация фосфат-ионов в ротовой жидкости (ммоль/л);

C<sub>SCN</sub>, мМ — концентрация тиоцианат-ионов в ротовой жидкости (ммоль/л);

A, Ед/л — активность α-амилазы в ротовой жидкости (Ед/л);

η<sub>sal</sub>, мН·с/см<sup>2</sup> — вязкость ротовой жидкости (мН·с/см<sup>2</sup>)

При определении минерального состава (количества кальция, фосфора) ротовой жидкости основной и контрольной групп было установлено: концентрация свободного кальция не изменилась, концентрация фосфат-ионов достоверно снизилась в образцах ротовой жидкости во время употребления жевательного табака до 3,31 ммоль/л (проба № 2), что связано с увеличением саливации и соответственно уменьшением концентрации, а не количества.

Через 15 минут после использования snus (проба № 3) наблюдалось увеличение концентрации фосфат-ионов во всех образцах ( $p < 0,05$ ), что связано с уменьшением саливации, но было ниже, чем в контрольной группе (см. табл. 2).

На хроническую интоксикацию организма никотином, проникающим через слизистую оболочку рта, указывает исходная достоверно повышенная концентрация тиоцианатов (родонидов), а в сочетании с кислой рН ротовой жидкости длительно сохраняются условия, благоприятные для образования канцерогенных нитрозосоединений. Во время употребления местной контактной формы табака snus лицами 18—20 лет изменяющиеся физико-химические показатели ротовой жидкости — повышение концентрации тиоцианатов в 3,7 раза, увеличение объема ротовой жидкости в 2,3 раза, снижение вязкости — указывают на реализацию компенсаторных возможностей неспецифической защиты в полости рта. Степень и сила дезинтоксикационной защиты индивидуальны. Достоверное повышение рН ротовой жидкости в сторону щелочной среды, которое повто-

ряется многократно и длительно сохраняется, можно рассматривать как хроническое раздражение химическими компонентами snus слизистой рта, что также способствует формированию очагов изменения эпителия в виде помутнения.

Через 15 минут после использования snus концентрация тиоцианатов ротовой жидкости снижается, но продолжает превышать значения контрольной группы в 1,67 раза, снижается рН, вязкость увеличивается в 1,2 раза на фоне сниженного объема ротовой жидкости.

### Выводы

На основании клинического обследования стоматологического статуса и лабораторного исследования физических и химических показателей ротовой жидкости молодых лиц, употребляющих жевательный табак snus, установлено:

- употребление snus лицами молодого возраста в качестве жевательной формы табака вызывает хроническую интоксикацию организма в результате всасывания через слизистую оболочку рта никотина, входящего в состав химической компоненты snus;
- неудовлетворительная гигиена полости рта у лиц, употребляющих snus, привела к кумуляции мягкого зубного налета в области фронтальной группы зубов верхней и нижней челюстей, что послужило причиной развития кариозных поражений и катарального гингивита с выраженной кровоточивостью десен;

- длительное топоческое действие на ткани полости рта приводит к хронической травме химическими компонентами snus слизистой оболочки рта и способствует формированию очагов изменения эпителия в виде помутнения, которое может расцениваться как клинический признак лейкоплакии, указывающий на высокую канцерогенную опасность данной продукции.

## Литература

- Абрамов, А. Ю. Потребление психоактивных веществ среди подростков в странах Балтийского региона. Российский компонент исследования [Электронный ресурс] / А. Ю. Абрамов, М. М. Лисицына // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – № 4. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/potreblenie-psihoaktivnyh-veschestv-sredi-podrostkov-v-stranah-baltiyskogo-regiona-rossiyskiy-komponent-issledovaniya>
- Антонов, Н. С. Безвредных форм табачных изделий не бывает [Электронный ресурс] / Н. С. Антонов, Г. М. Сахарова // Астма и аллергия. – 2012. – № 4. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bezvrednyh-form-tabachnyh-izdeliy-ne-byvaet>
- Биохимия ротовой жидкости в норме и при патологии: учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов по специальности «Стоматология» / Н. П. Микаелин, О. С. Комаров, В. В. Давыдов, И. С. Мейснер; под общ. ред. проф. А. В. Шестопалова. – Москва: ИКАР, 2017. – 64 с.
- Вавилова, Т. П. Слона. Аналитические свойства и перспективы / Т. П. Вавилова, О. О. Янушевич, И. Г. Островская. – Москва: БИНОМ, 2014. – 312 с.
- Герасимова, Л. П. Комплексное лечение плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки рта / Л. П. Герасимова, Т. С. Чемикосова, М. Н. Вильданов // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 61–64.
- Дзарасова, М. А. Специфические свойства и функции слюны как минерализующей жидкости / М. А. Дзарасова, О. В. Неёлова // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 4-6. – С. 945–948.
- Доклад Общественной палаты Российской Федерации «Табачная эпидемия в России: причины, последствия, пути преодоления» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.oprf.ru/ru/documents>.
- Микробиология и иммунология для стоматологов / под ред. Р. Дж. Ламонт, М. С. Ланц, Р. А. Берне, Д. Дж. Лебланка; пер. с англ. под ред. В. К. Леонтьева. – Москва: Практическая медицина, 2010. – 502 с.
- Осипова, М. В. Эпидемиологические показатели и модель развития, профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта у курящего населения / М. В. Осипова, Л. Ю. Орехова, Е. А. Белова // Проблемы стоматологии. – 2018. – № 4. – С. 38–44. doi: 10.18481/2077-7566-2018-14-4-38-44
- Покатилов, А. Б. Курение среди несовершеннолетних [Электронный ресурс] / А. Б. Покатилов, О. Ю. Тириченко // Главврач Юга России. – 2017. – № 2 (54). – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kurenie-sredi-nesovershennoletnih>
- Салагай, О. О. О мерах по противодействию употреблению табачных изделий в праве Европейского союза [Электронный ресурс] / О. О. Салагай // Журнал российского права. – 2012. – № 2 (182). – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-merah-po-protivodeystviyu-upotrebleniyu-tabachnyh-izdeliy-v-prave-evropeyskogo-soyuza>
- Betel nut and tobacco chewing: potential risk factors of cancer of oesophagus in Assam, India / R. K. Phukan [et al.] // British journal of cancer. – 2001. – Vol. 85, № 5. – P. 661–667. doi: 10.1054/bjoc.2001.1920
- Caries risk assessment using Cariogram model among smokeless tobacco users in India / N. Sen [et al.] // Medicine and pharmacy reports. – 2019. – Vol. 92, № 2. – P. 165. doi: 10.15386/mpr-978
- Chronic Exposure to Chewing Tobacco Induces Metabolic Reprogramming and Cancer Stem Cell-Like Properties in Esophageal Epithelial Cells / K. K. Datta [et al.] // Cells. – 2019. – Vol. 8, № 9. – P. 949. doi: 10.3390/cells8090949.
- Chronic exposure to chewing tobacco selects for overexpression of stearoyl-CoA desaturase in normal oral keratinocytes / V. Nanjappa [et al.] // Cancer biology & therapy. – 2015. – Vol. 16, № 11. – P. 1593–1603. doi: 10.1080/15384047.2015.1078022
- Cigarette smoking, oral moist snuff use and glucose intolerance / P. G. Persson [et al.] // Journal of internal medicine. – 2000. – Vol. 248, № 2. – P. 103–110. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00708.
- Contribution of Swedish moist snuff to the metabolic syndrome: a wolf in sheep's clothing? / M. Norberg [et al.] // Scandinavian journal of public health. – 2006. – Vol. 34, № 6. – P. 576–583.
- Effects of snuff on oral health status of adolescent males: A case-control study / M. Rolandsson [et al.] // Oral Health and Preventive Dentistry. – 2005. – Vol. 2005.
- Eliasson, M. Cardiovascular risk factors in young snuff users and cigarette smokers / M. Eliasson, D. Lundblad, E. Hägg // Journal of internal medicine. – 1991. – Vol. 230, № 1. – P. 17–22.
- Establishment and genomic characterization of gingivobuccal carcinoma cell lines with smokeless tobacco associated genetic alterations and oncogenic PIK3CA mutation / K. Pansare [et al.] // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 1–10.
- Evaluation of non-specific resistance of the oral mucosa in tobacco smokers / T. Elovicova [et al.] // Actual problems of dentistry. – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 30–34. doi: 10.18481/2077-7566-20-16-1-30-34
- Gupta, R. Smokeless tobacco and cardiovascular disease in low and middle income countries / R. Gupta, N. Gupta, R. S. Khedar // Indian heart journal. – 2013. – Vol. 65, № 4. – P. 369–377. doi: 10.1016/j.ihj.2013.06.005
- Impact of snus use in teenage boys on tobacco use in young adulthood; a cohort from the HUNT Study Norway / L. Grøtvedt [et al.] // BMC public health. – 2019. – Vol. 19, № 1. – C. 1265.
- Lashkari, K. P. Prevalence of dental caries among smokeless tobacco chewers in Dakshina Kannada district population: A Cross Sectional Study / K. P. Lashkari, A. Shukla // OHDM. – 2016. – Vol. 15, № 6. – P. 1–3.
- Popova, L. Scaring the snus out of smokers: Testing effects of fear, threat, and efficacy on smokers' acceptance of novel smokeless tobacco products / L. Popova // Health communication. – 2014. – Vol. 29, № 9. – P. 924–936. doi: 10.1080/10410236.2013.824063
- Prevalence of oral parameters in smokeless tobacco-associated precancer / M. Negi [et al.] // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. 3956. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_667\_19.
- Prevalence of periodontal status among nicotine dependent individuals of 35–44 years attending community dental camps in Ghaziabad district, Uttar Pradesh / J. Goyal [et al.] // Journal of family medicine and primary care. – 2019. – Vol. 8, № 7. – P. 2456. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_315\_19.
- Proliferation and differentiation markers in snuff-induced oral mucosal lesions / M. Merne [et al.] // Journal of oral pathology & medicine. – 2002. – Vol. 31, № 5. – C. 259–266.
- Risk of hypertension amongst Swedish male snuff users: a prospective study / M. P. Hergens [et al.] // Journal of internal medicine. – 2008. – Vol. 264, № 2. – P. 187–194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01939.x.
- Smokeless tobacco products harbor diverse bacterial microbiota that differ across products and brands / E. M. Smyth [et al.] // Applied microbiology and biotechnology. – 2017. – Vol. 101, № 13. – P. 5391–5403. doi: 10.1007/s00253-017-8282-9.
- Smokeless tobacco (snus) is associated with an increased risk of type 2 diabetes: results from five pooled cohorts / S. Carlsson [et al.] // Journal of internal medicine. – 2017. – Vol. 281, № 4. – C. 398–406. doi: 10.1007/s00253-017-8282-9
- Snus (nass) and oral cancer: A case series report / M. A. Hashempour [et al.] // Dental research journal. – 2013. – Vol. 10, № 1. – C. 116. doi: 10.4103/1735-3327.111813
- Various forms of tobacco usage and its associated oral mucosal lesions / B. Naveen-Kumar [et al.] // Journal of clinical and experimental dentistry. – 2016. – Vol. 8, № 2. – C. 172. doi: 10.4317/jced.52654
- Tobacco use and oral hygiene as risk indicators for periodontitis—a comparative study / A. S. Biradar [et al.] // International J. Health Sci Res. – 2014. – Vol. 4. – P. 166–172.
- Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study / K. K. Teo [et al.] // The lancet. – 2006. – Vol. 368, № 9536. – P. 647–658.

## References

- Abramov, A. Ju., Lisicyna, M. M. (2014). Potreblenie psihoaktivnyh veshchestv sredi podrostkov v stranah Baltijskogo regiona. Rossijskij komponent issledovaniya [Psychoactive substance use among adolescents in the Baltic region countries. Russian research component]. *Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija [Social aspects of population health]*, 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/potreblenie-psihoaktivnyh-veschestv-sredi-podrostkov-v-stranah-baltiyskogo-regiona-rossiyskiy-komponent-issledovaniya> (In Russ.)
- Antonov, N. S., Saharova, G. M. (2012). Bezvrednyh form tabachnyh izdelij ne byvaet [There are no harmless forms of tobacco products]. *Astma i allergija [Asthma and allergy]*, 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bezvrednyh-form-tabachnyh-izdeliy-ne-byvaet> (In Russ.)
- Mikaeljan, N. P., Komarov, O. S., Davydov, V. V., Mejsner, I. S., ed. Shestopalov, A. V. (2017). *Biokhimiya rотовой жидкости в норме и при патологии: учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов по специальности «Стоматология» [Oral fluid biochemistry in health and pathology: teaching-methodical manual for independent work of students in the specialty "Dentistry"]*. Moscow: IKAR, 64. (In Russ.)
- Vavilova, T. P., Janushevich, O. O., Ostrovskaja, I. G. (2014). *Sljuna. Analiticheskie vozmozhnosti i perspektivy [Saliva. Analytical possibilities and prospects]*. Moscow: BINOM, 312. (In Russ.)

5. Gerasimova, L. P., Chemiksova, T. S., Vil'danov, M. N. (2017). Kompleksnoe lechenie ploskoy formy lejkoplakii slizistoy obolochki rta [Complex treatment of the flat form of leukoplakia of the oral mucosa]. *Problemy stomatologii [Actual problems in dentistry]*, 13, 1, 61–64. (In Russ.)
6. Dzarasova, M. A., Nejolova, O. V. (2017). Specificicheskie svoystva i funkcii sljuny kak mineralizirujushhej zhidkosti [Specific properties and functions of saliva as a mineralizing liquid]. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik [International student scientific bulletin]*, 4-6, 945–948. (In Russ.)
7. (2020). *Doklad Obshhestvennoj palaty Rossijskoj Federacii «Tabachnaja jepidemiya v Rossii: prichiny, posledstviya, puti preodolenija» [Report of the Public Chamber of the Russian Federation “Tobacco epidemic in Russia: causes, consequences, ways to overcome”]*. URL: <http://www.oprf.ru/documents>. (In Russ.)
8. Lamont, R. Dzh., Lanc, M. S., Berne, R. A., Leblanka, D. Dzh. (2010). *Mikrobiologija i immunologija dlja stomatologov [Microbiology and Immunology for Dentists]*. Moscow: Prakticheskaja medicina, 502. (In Russ.)
9. Osipova, M. V., Orehova, L. Ju., Belova, E. A. (2018). Jepidemiologicheskie pokazateli i model' razvitiya, profilaktiki i lechenija vospalitel'nyh zabolevanij parodonta u kurjashhego naselenija [Epidemiological indices and model of development, prophylaxis and treatment of inflammatory periodontal disease in the smoking population]. *Problemy stomatologii [Actual problems in dentistry]*, 4, 38–44. (In Russ.) doi: 10.18481/2077-7566-2018-14-4-38-44
10. Pokatilov, A. B., Tirichenko, O. Ju. (2017). Kurenje sredi nesovershennoletnih [Smoking among minors]. *Glavvrach Juga Rossii [Chief physician of Southern Russia]*, 2 (54). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kurenje-sredi-nesovershennoletnih> (In Russ.)
11. Salagaj, O. O. (2012). O merah po protivodejstviyu upotrebleniju tabachnyh izdelij v prave Evropejskogo sojuza [About measures to counteract using of tobacco products in the European Union law]. *Zhurnal rossijskogo prava [Journal of the Russian law]*, 2 (182). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-merah-po-protivodejstviyu-upotrebleniju-tabachnyh-izdelij-v-prave-evropejskogo-sojuza> (In Russ.)
12. Phukan, R. K. et al. (2001). Betel nut and tobacco chewing: potential risk factors of cancer of oesophagus in Assam, India. *British journal of cancer*, 85, 5, 661–667. doi: 10.1054/bjoc.2001.1920
13. Sen, N. et al. (2019). Caries risk assessment using Cariogram model among smokeless tobacco users in India. *Medicine and pharmacy reports*, 92, 2, 165. doi: 10.15386/mpr-978
14. Datta, K. K. (2019). Chronic Exposure to Chewing Tobacco Induces Metabolic Reprogramming and Cancer Stem Cell-Like Properties in Esophageal Epithelial Cells. *Cells*, 8, 9, 949. doi: 10.3390/cells8090949.
15. Nanjappa, V. et al. (2015). Chronic exposure to chewing tobacco selects for overexpression of stearoyl-CoA desaturase in normal oral keratinocytes. *Cancer biology & therapy*, 16, 11, 1593–1603. doi: 10.1080/15384047.2015.1078022
16. Persson, P. G. et al. (2000). Cigarette smoking, oral moist snuff use and glucose intolerance. *Journal of internal medicine*, 248, 2, 103–110. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00708.
17. Norberg, M. et al. (2006). Contribution of Swedish moist snuff to the metabolic syndrome: a wolf in sheep's clothing? *Scandinavian journal of public health*, 34, 6, 576–583.
18. Rolandsson, M. et al. (2005). Effects of snuff on oral health status of adolescent males: A case-control study. *Oral Health and Preventive Dentistry*, 2005.
19. Eliasson, M., Lundblad, D., Hägg, E. (1991). Cardiovascular risk factors in young snuff users and cigarette smokers. *Journal of internal medicine*, 230, 1, 17–22.
20. Pansare, K. et al. (2019). Establishment and genomic characterization of gingivobuccal carcinoma cell lines with smokeless tobacco associated genetic alterations and oncogenic PIK3CA mutation. *Scientific reports*, 9, 1, 1–10.
21. Elovicova, T. et al. (2020). Evaluation of non-specific resistance of the oral mucosa in tobacco smokers. *Actual problems in dentistry*, 16, 1, 30–34. doi: 10.18481/2077-7566-20-16-1-30-34
22. Gupta, R., Gupta, N., Khedar, R. S. (2013). Smokeless tobacco and cardiovascular disease in low and middle income countries. *Indian heart journal*, 65, 4, 369–377. doi: 10.1016/j.ihj.2013.06.005
23. Grøtvedt, L. et al. (2019). Impact of snus use in teenage boys on tobacco use in young adulthood; a cohort from the HUNT Study Norway. *BMC public health*, 19, 1, 1265.
24. Lashkari, K. P., Shukla, A. (2016). Prevalence of dental caries among smokeless tobacco chewers in Dakshina Kannada district population: A Cross Sectional Study. *OHD*, 15, 6, 1–3.
25. Popova, L. (2014). Scaring the snus out of smokers: Testing effects of fear, threat, and efficacy on smokers' acceptance of novel smokeless tobacco products. *Health communication*, 29, 9, 924–936. doi: 10.1080/10410236.2013.824063
26. Negi, M. et al. (2019). Prevalence of oral parameters in smokeless tobacco-associated precancer. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8, 12, 3956. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc.667\_19.
27. Goyal, J. et al. (2019). Prevalence of periodontal status among nicotine dependent individuals of 35–44 years attending community dental camps in Ghaziabad district, Uttar Pradesh. *Journal of family medicine and primary care*, 8, 7, 2456. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_315\_19.
28. Merne, M. et al. (2002). Proliferation and differentiation markers in snuff-induced oral mucosal lesions. *Journal of oral pathology & medicine*, 31, 5, 259–266.
29. Hergens, M. P. et al. (2008). Risk of hypertension amongst Swedish male snuff users: a prospective study. *Journal of internal medicine*, 264, 2, 187–194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01939.x.
30. Smyth, E. M. et al. (2017). Smokeless tobacco products harbor diverse bacterial microbiota that differ across products and brands. *Applied microbiology and biotechnology*, 101, 13, 5391–5403. doi: 10.1007/s00253-017-8282-9.
31. Carlsson, S. et al. (2017). Smokeless tobacco (snus) is associated with an increased risk of type 2 diabetes: results from five pooled cohorts. *Journal of internal medicine*, 281, 4, 398–406. doi: 10.1007/s00253-017-8282-9
32. Hashemipour, M. A. et al. (2013). Snus (nass) and oral cancer: A case series report. *Dental research journal*, 10, 1, 116. doi: 10.4103/1735-3327.111813
33. Naveen-Kumar, B. et al. (2016). Various forms of tobacco usage and its associated oral mucosal lesions. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 8, 2, 172. doi: 10.4317/jced.52654
34. Biradar, A. S. et al. (2014). Tobacco use and oral hygiene as risk indicators for periodontitis—a comparative study. *International J. Health Sci Res*, 4, 166–172.
35. Teo, K. K. et al. (2006). Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *The lancet*, 368, 9536, 647–658.

**Авторы:**

**Дмитрий Олегович КОПЫЛОВ**

студент кафедры терапевтической стоматологии, Омский государственный медицинский университет, г. Омск  
l256dok@mail.ru

**Людмила Юрьевна ЗОЛотова**

к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии, Омский государственный медицинский университет, г. Омск  
lzolot@mail.ru

**Ирина Васильевна АНИСИМОВА**

к. м. н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Омский государственный медицинский университет, г. Омск  
iva254813@yandex.ru

**Ольга Андреевна МОРОГОВСКАЯ**

студентка кафедры терапевтической стоматологии, Омский государственный медицинский университет, г. Омск  
miss.morogovskaya@mail.ru

**Александр Николаевич ЗОЛОТОВ**

к. м. н., доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии, Омский государственный медицинский университет, г. Омск  
azolotov@mail.ru

**Authors:**

**Dmitry O. KOPYLOV**

student of the Department for Therapeutic Dentistry, Omsk State Medical University, Omsk  
l256dok@mail.ru

**Ludmila Yu. ZOLOTOVA**

PhD., assistant professor of the Department for Therapeutic Dentistry, Omsk State Medical University, Omsk  
lzolot@mail.ru

**Irina V. ANISIMOVA**

PhD., assistant of the Department for Therapeutic Dentistry, Omsk State Medical University, Omsk  
iva254813@yandex.ru

**Olga A. MOROGOVSKAYA**

student of the Department for Therapeutic Dentistry, Omsk State Medical University, Omsk  
miss.morogovskaya@mail.ru

**Alexander N. ZOLOTOV**

PhD., assistant professor of the Department of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, Omsk  
azolotov@mail.ru

Поступила 01.05.2020 Received  
Принята к печати 09.06.2020 Accepted