

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого

Кафедра микробиологии и вирусологии

РЕФЕРАТ

на тему:

"Роль грибов при заболеваниях слизистой оболочки полости рта.
Антимикробные препараты, применяемые при лечении микозов полости
рта."

Выполнила: ординатор 1 курса
стоматологического факультета

Магомедова М.А.

Проверила: Кириллова Е.Н.

г. Великий Новгород

2020 г.

СОДЕРЖАНИЕ

\

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время микозы настолько широко распространены, что с уверенностью можно сказать, что все люди в течение жизни имеют контакт с их возбудителями – грибами. Сегодня человечество переживает эпидемию оппортунистических инфекций, среди которых микозам принадлежит одно из ведущих мест (Боровский Е.В., 2001; Шевяков М.А., 2003).

В последнее время наблюдается увеличение числа болезней, вызываемых условно патогенными грибами. Среди них ведущее место занимает кандидоз, что связано с широким применением современных средств терапии, загрязнением окружающей среды, повышением радиационного фона и другими факторами, ослабляющими защитные силы организма (Кунельская В.Я., 1989; Степанова Ж.В., 1996; Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М., 2005). Из заболеваний слизистой оболочки полости рта, вызываемых патогенными грибами, преобладают поражения дрожжеподобными грибами.

Заболеваемость кандидозом растет во всем мире. Это связано с широким применением антибактериальных препаратов, гормонов, цитостатиков и т.д.

Эпидемиология кандидоза полости рта

За последнее десятилетие во всех экономически развитых странах заметно увеличилось количество больных, страдающих кандидозом, который, в отличие от других оппортунистических микозов, относится к эндогенным инфекциям.

Главный возбудитель кандидоза – *C. albicans* – обнаруживается в полости рта у 60% взрослого населения, другие виды *Candida* составляют 10–20% орального кандидоносительства. Частота встречаемости кандидоза полости рта у взрослых больных достигает 42,9%, у новорожденных – 5%, у грудных младенцев – 10%. В популяции пожилых людей данный вид инфекции встречается у каждого десятого.

Пути проникновения грибов в организм человека: контактный, алиментарный и воздушный. Источник инфекции может быть эндогенным, когда повреждения слизистой оболочки вызывают грибы *Candida*, уже обитающие там, или внешним, экзогенным

К основным предрасполагающим факторам развития микотических поражений слизистой полости рта относят: лечение антибиотиками, глюкокортикостероидами и цитостатиками. Особую опасность представляет бесконтрольное применение и нерациональное назначение антибактериальных препаратов. Частота кандидоносительства у госпитализированных пожилых пациентов, получающих антибактериальную терапию, достигает 88%. Кандидоз полости рта наиболее часто развивается у взрослых с нарушениями саливации, кариесом, пародонтитами. Кандидозная колонизация полости рта увеличивается при сахарном диабете (до 67%), красном плоском лишае (до 76%) и лейкоплакии (до 82%).

У пожилых людей, постоянно носящих зубные протезы, существенно возрастает риск колонизации (около 60%), особенно в случае недостаточного соблюдения гигиены полости рта, оставления протезов во рту на ночь. Грибы

Candida хорошо растут на поверхности съемных протезов из акриловых пластмасс, поддерживая хроническое воспаление слизистой оболочки под протезом. В настоящее время кандидоз полости рта является ВИЧ-ассоциированным заболеванием и встречается у трети ВИЧ-инфицированных и 90% больных СПИДом.

В отношении экзогенного (особенно внутрибольничного) пути инфицирования детей большая роль принадлежит кандидоносительству среди медицинского персонала лечебных учреждений, частота которого достигает 45%, а также возможному попаданию грибов *C. albicans* с предметов обихода и ухода за детьми (соски, бутылочки, детские игрушки), продуктов питания (овощи, фрукты, ягоды).

Среди новорожденных основными источниками инфицирования грибами *Candida* служат их матери, когда инфицирование может происходить во время родов (особенно при кандидозах влагалища) или ухода за детьми (через руки).

Кандидоз чаще всего возникает у детей раннего возраста, особенно у недоношенных, ослабленных вследствие внутриутробной асфиксии, родовой травмы, рахита, гиповитаминозов, искусственного вскармливания и др. У этих детей он протекает в более тяжелой форме, что связано с недостаточным развитием и незавершенностью многих защитных механизмов (функциональной недостаточностью клеточного иммунитета, пониженной активностью системы комплемента, низким содержанием IgA и др.), усиливающих восприимчивость организма.

Факторы риска развития кандидоза полости рта

Грибы рода *Candida* вызывают заболевание только при наличии предрасполагающих факторов, в результате которых происходит биологическая активация грибов – усиленное размножение, а в последующем – проникновение их с поверхности слизистых оболочек и кожи, где они часто присутствуют как сапрофиты, вглубь тканей.

К предрасполагающим факторам развития микотических поражений слизистой полости рта относят:

- ✓ нарушение обмена веществ (углеводный и жировой обмен, гиповитаминозы) и эндокринную патологию (сахарный диабет, гипотиреозидизм, гипертиреозидизм), железодефицитные состояния);
- ✓ соматические заболевания, ослабляющие резистентность организма;
- ✓ вторичные иммунодефицитные состояния, обусловленные длительно протекающими хроническими заболеваниями;
- ✓ кандидоносительство;
- ✓ хронические неспецифические заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР);
- ✓ лечение антибиотиками, глюкокортикостероидами и цитостатиками;
- ✓ продолжительное пребывание в стационарах, отделениях интенсивной терапии.

У новорожденных и детей раннего возраста факторами риска развития кандидоза полости рта являются:

- ✓ морфофункциональная незрелость;
- ✓ ранний перевод на искусственное вскармливание;
- ✓ использование для кормления смесей с повышенным содержанием сахара.

Несоблюдение гигиены полости рта увеличивает вероятность возникновения кандидоза слизистой оболочки полости рта. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, снижается резистентность слизистой оболочки рта (под воздействием твердых зубных отложений и микроорганизмов, находящихся в них), с другой – увеличивается количество грибов в полости рта (как в зубном налете, так и на слизистой оболочке рта).

К основным предрасполагающим факторам развития микотических поражений слизистой полости рта относят: лечение антибиотиками, глюкокортикостероидами и цитостатиками.

Особую опасность представляет бесконтрольное применение и нерациональное назначение антибактериальных препаратов.

Факторы, обуславливающие заражение, способствующие распространению микотического процесса

- механические микротравмы (нарушение целостности ткани, создание «входных ворот» для инфекции): зубные протезы, кариозные зубы, элементарные механические травмы;
- химические микротравмы – «входные ворота» для инфекции: изменение pH в сторону ощелачивания (нерациональная лечебная тактика при санации полости рта, явления гальваноза при протезировании сплавами металлов);
- производственно-обусловленные факторы, способствующие попаданию на кожу и слизистые дрожжеподобных грибов (производство антибиотиков, предприятия консервной и пищевой промышленности).

Характеристика возбудителей кандидоза

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* – одноклеточные микроорганизмы, относятся к эукариотам. Молодые клетки гриба округлой формы 8-20 мкм в длину и 6-10 мкм в ширину, зрелые – более удлинённые. Форма клеток может быть разной – округлой, эллипсоидной, овальной или цилиндрической.

Грибы рода *Candida* имеют сложное строение, неодинаково патогенны и вирулентны, обладают целым выбором агрессивных факторов, способны вырабатывать кандидацины, образовывать фильтрующиеся формы, являются активными аллергенами. Наиболее патогенный и часто встречающийся вид – *C. albicans*.

Грибы *Candida* являются факультативными анаэробами, это условно-патогенные микроорганизмы. На основании данных электронной микроскопии установлено, что дрожжевая клетка (бластоспора) имеет типичное для грибов этого рода строение: многослойную клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану, цитоплазму с включением гликогена и большого количества рибосом, центральную и несколько мелких вакуолей, крупное ядро.

Имеет значение строение клеточной стенки, так как она активно участвует в клеточном метаболизме. Содержит полисахариды, которые обладают антигенными свойствами. Маннанопротеины клеточной стенки грибов *Candida* играют основную роль в процессах колонизации, адгезии и инвазии грибов этого рода. Благодаря клеточной стенке и плотной микрокапсуле грибы рода *Candida* защищены от воздействия лекарственных веществ, что в определенной степени может быть причиной недостаточной эффективности проводимой антимикотической терапии.

Грибы рода *Candida* обладают адгезивностью к эпителиальным клеткам. Прикрепление к слизистой оболочке является одним из условий для дальнейшей инвазии микроорганизма в подлежащие ткани.

Патогенез кандидозной инфекции

Развитие кандидозной инфекции проходит ряд основных патогенетических этапов:

- адгезия (прикрепление возбудителя к поверхности слизистой оболочки);
- колонизация (грибы выделяют ряд ферментов, разрушающих эпителий);
- инвазия (вторжение грибов в клетки эпителия).

Первым и обязательным этапом в развитии кандидозной инфекции является адгезия, для этого грибы должны попасть на слизистую оболочку полости рта. Адгезия грибов к поверхности эпителия слизистых оболочек и кожи осуществляется уже в первые минуты их взаимодействия и является начальным, критическим по своей сути этапом в возникновении колонизации инвазивного микотического процесса.

На данном этапе инфекционного процесса определяющими являются два антагонистических механизма – уровень защитных сил входных ворот инфекции и патогенность грибов. Кроме того, нельзя не отметить феномен так называемой ко-адгезии, когда бластоспоры *Candida* связываются друг с другом, образуя агрегаты, в том числе и с уже прикрепившимися к поверхности эпителиоцитов. Создающиеся таким образом «концентраты» грибов на небольших площадях эпителиальных выстилок позволяют более успешно преодолевать поверхностные защитные барьеры, которые в

значительной степени зависят от состояния местного иммунитета полости рта, в частности активности sIgA, который тормозит адгезию *Candida*.

Микроорганизмы после адегзии к поверхности биоматериалов бурно размножаются. В результате активного метаболизма образуется слизистый налет, который накапливается на поверхности колоний.

На процессы колонизации определенное влияние оказывают компоненты слюны. Слюна, помимо своих физико-химических свойств и содержащихся в ней антимикробных факторов, оказывает противогрибковое действие механического характера. Со слюной удаляются не успевшие закрепиться на поверхности клетки грибов *Candida*. Обтекая твердые поверхности полости рта, слюна препятствует адгезии к ним. Кроме того, со слюной удаляются остатки питательных веществ, особенно углеводы.

Клинические проявления

Среди всей кандидозной патологии поражение полости рта и красной каймы губ составляет 41,7% (Родионов А.Н., 1998). Общими симптомами кандидоза является гиперемия слизистой оболочки, диффузная или очаговая десквамация, отечность и налет. По клиническому течению различают острый и хронический (рецидивирующий и персистирующий) кандидоз; по клинико-морфологической картине – псевдомембранный, эритематозный (атрофический), гиперпластический, эрозивно-язвенный; по степени поражения – поверхностный и глубокий; по распространенности – генерализированный, очаговый; по локализации – фарингит, тонзиллит, стоматит, гингивит, хейлит, глоссит.

Острый псевдомембранный кандидоз

Острый псевдомембранный кандидоз – самая распространенная, классическая форма кандидоза полости рта, известная как молочница. На отечной и гиперемизированной слизистой оболочке щек, губ, языка, неба возникают белые точечные образования, которые постепенно сливаются в более красные пленки творожистого характера. При легком течении заболевания налет снимается без повреждения целостности слизистой оболочки, обнажая отечную и гиперемизированную поверхность. При среднетяжелом течении грибкового стоматита налет приобретает вид обширных плотных пленок, которые плохо снимаются, обнажая кровоточащие эрозивные поверхности. При тяжелой форме острого кандидозного стоматита имеет место диффузное поражение практически всей слизистой оболочки полости рта с вовлечением мягкого и твердого неба, миндалин, языка и задней стенки глотки. Наиболее плотный налет грязно-серого цвета с явлениями инфильтрации подлежащих тканей наблюдается на спинке языка, в области щек и нижней губы, в ретенционных зонах. Если молочница вызвана *C. pseudotropicalis*, налет имеет пенистый характер в виде пленки вскипевшего молока.

Довольно часто при поражении кандидозом слизистой оболочки полости рта в патологический процесс вовлекается слизистая языка. При этом может наблюдаться несколько форм острого псевдомембранозного глоссита:

- десквамативная форма - на спинке языка участки десквамации эпителия, чувствительные, болезненные, окруженные темно-желтым трудно снимающимся налетом.
- эритематозная форма - язык отечен, гиперемизирован, покрыт пенистым, вязким снимающимся налетом.

- инфильтративная форма - слизистая оболочка отечна, ярко гиперемирована, боковые поверхности языка покрыты трудно снимающимся налетом, сосочки языка инфильтрированы.
- эрозивная форма слизистая оболочка спинки языка гиперемирована, отечна, покрыта рыхлым налетом серовато-белого цвета, легко снимающимся, с образованием эрозий.

Заболевание часто поражает новорожденных. У детей более старшего возраста болезнь встречается при рахите, экссудативном диатезе, гиповитаминозах. Во взрослом возрасте болезнь поражает в основном лица с тяжелым вторичным иммунодефицитом – при раке, после применения стероидной терапии, радио- и рентгенотерапии, цитостатиков.

У пожилых и престарелых людей псевдомембранный кандидоз отмечается чаще. Больные предъявляют жалобы на боль при приеме пищи, жжение и сухость в полости рта, которые возможны даже в покое.

Хронический псевдомембранный кандидоз

При этой форме кандидоза вовлекаются в патологический процесс все отделы полости рта, характерно образование трудноотделяемых пленок с эрозивным, кровоточащим основанием. Хронический псевдомембранный кандидоз встречается у ВИЧ-инфицированных больных, при СПИДе и других видах иммунодефицита, характеризуется длительным персистирующим течением и торпидностью к терапии.

Атрофический кандидоз

Другая форма кандидоза – острый атрофический кандидоз, характеризующийся резкой болезненностью, жжением при приеме пищи,

сухостью. Слизистая оболочка в очагах поражения ярко гиперемирована, с гладкой, как бы лакированной, поверхностью. При вовлечении языка (атрофический глоссит) его спинка становится красной, гладкой, блестящей, сосочки сглаживаются. Движения языка становятся ограниченными, на его боковых поверхностях наблюдаются отпечатки зубов вследствие отека.

В случае нерационального лечения острых форм кандидоза или совокупного воздействия неблагоприятных факторов возможно распространение кандидозной инфекции на кожу вокруг рта, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и урогенитальной зоны. В наиболее тяжелых случаях развивается кандидозный сепсис. У части больных острая форма кандидоза переходит в хроническую.

Хронический атрофический кандидоз

Эта форма кандидоза полости рта чаще встречается у пожилых людей, носящих зубные протезы, при атрофическом гастрите, заболеваниях крови, сахарном диабете.

Такая форма кандидоза характеризуется сухостью, гиперемией и атрофией эпителия полости рта, может отмечаться жжение слизистой оболочки, выделение вязкой тягучей слюны. Часто хронический атрофический кандидоз поражает слизистую оболочку протезного ложа, при этом характерным является наличие хронической эритемы и отека участка слизистой неба, прилегающего к протезу. Протезы нижней челюсти, как правило, не вызывают подобных процессов. Длительно текущий атрофический кандидоз приводит к атрофии сосочкового аппарата языка, при этом его поверхность гладкая, как бы полированная, и в некоторых пособиях описан как симптом «резинового языка».

Лечение и профилактика кандидоза полости рта

Лечение кандидоза слизистой оболочки полости рта зачастую представляет собой трудную задачу. Это объясняется тем, что кандидоз является не только инфекционным заболеванием, но и «маской» сниженного иммунного ответа.

Этиотропная терапия может быть *местной* (в случае изолированного кандидозного поражения полости рта) и *системной* (при распространении инфекционного процесса на нижерасположенные отделы пищеварительного тракта, кожу, другие слизистые оболочки). В качестве местной терапии применяют препарат Кандид, раствор для полости рта, единственный раствор клотримазола в России для лечения кандидозного стоматита у детей и взрослых без ограничений по возрасту. Положительный эффект достигается уже с первого дня лечения, обладает оптимальным спектром противогрибкового и антимикробного действия. Глицерол и пропиленгликоль, входящие в состав препарата в виде вспомогательных веществ, позволяют равномерно распределить активное вещество (клотримазол) по пораженным участкам слизистой полости рта. Кандид обладает сладковатым вкусом, не смывается слюной, не проглатывается, что является преимуществом местной терапии у детей.

Активное вещество клотримазол – противогрибковое средство широкого спектра действия. К клотримазолу чувствительны дерматофиты, дрожжеподобные грибы (рода *Candida*, *Torulopsis glabrata*, *Rhodotorula*), плесневые грибы, а также возбудитель разноцветного лишая *Pityruasis versicolor* и возбудитель эритразмы. Клотримазол оказывает антимикробное действие в отношении грамположительных (стафилококки и стрептококки) и грамотрицательных бактерий (*Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*), а также в отношении *Trichomonas vaginalis*.

При местном применении абсорбция клотримазола со слизистых оболочек незначительна. 10–20 капель (1/2–1 мл) Кандида наносят на пораженные

участки полости рта 3–4 раза в день, желательно с помощью ватной палочки. Улучшение состояния наступает обычно на 3–5-й день лечения, однако лечение необходимо продолжить до полного устранения клинических проявлений заболевания.

По мнению Шумского А.В. (2009) системная терапия кандидоза слизистой оболочки рта назначается при определенных показаниях: хронический гиперпластический кандидоз, эрозивно-язвенная форма кандидоза, кандидоз полости рта на фоне сахарного диабета, иммунодефицитного состояния, при неэффективной местной терапии.

По данным современных литературных источников используемые в лечении кандидоза противогрибковые средства подразделяются на полиеновые антибиотики, азольные соединения, аллиламиновые средства, смешанные вещества.

К антибиотикам полиенового ряда, применяемым при лечении кандидоза относят: натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин В и др. Полиены, в зависимости от концентрации, могут оказывать как фунгистатическое, так и фунгицидное действие. Однако, препараты данной группы практически не всасываются в желудочно-кишечном тракте, а также при местном применении.

По литературным данным наиболее известным полиеновым антибиотиком является нистатин, который назначают внутрь от 1500000 до 12000000 ЕД в день в течение 10-14 дней. Так, по данным Бажковой Т.А. (1997), грибы *Candida* чувствительны к нистатину в 80,6-95,4% случаев, однако по данным Шумского А.В. (1999) эффективность нистатина составляет не более 60%. Нестабильность активного вещества и раздражающее действие на слизистые оболочки (тошнота, рвота, диарея) ограничивают применение этого препарата.

По данным современных источников к группе неароматических полиенов относят микогептин, который по своим свойствам близок к амфотерицину В. Научными исследованиями доказано, что устойчивость грибов к микогептину развивается медленно, выявлена высокая токсичность данного препарата.

В практическом здравоохранении антибиотики полиенового ряда используются в местном лечении. К таким препаратам относят нистатин, натамицин, леворин, амфотерицин В и др.

Нистатин и натамицин применяют в виде таблеток для разжевывания в дозах от 1 до 4 млн ЕД в сутки курсом 2-4 недели.

Нистатин применяют с тизолом в виде мази (50000 ЕД на 1 г тизоля) в течение 10-14 дней в виде аппликаций. Леворин используют в виде таблеток для рассасывания по 1 таблетке 3-4 раза в день, а также левориновой мази. Курс лечения 7-10 дней.

Амфотерицин В применяют чаще в виде мази в связи с высокой токсичностью (1 г мази содержит 30000 ЕД препарата).

Считается, что азольные соединения обладают преимущественно фунгистатическим действием.

Представителями данной группы являются кетоконазол и низорал. По данным литературы они обладают фунгицидным эффектом, но имеют существенные недостатки, ведущим из которых является их токсичность.

Низорал следует применять по 0,25 г 2 раза в день в течение 10 дней.

В последнее время, как в нашей стране, так и за рубежом используется флуконазол. К положительным свойствам флуконазола относят низкую токсичность, высокую проникающую способность во все органы и ткани, которые позволяют применять его в дерматовенерологии, стоматологии,

гинекологии и других областях медицины. Период полувыведения препарата из крови 25-35 часов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. При кандидозе рта препарат обычно назначают по 50-100 мг в течение 7-14 дней.

Согласно современным данным в стоматологии и педиатрии широко используют дифлюкан, который обладает фунгицидным действием и низкой токсичностью. Дифлюкан применяют по 150 мг 1 раз в неделю.

Форкан является соединением азолового ряда, обладающим фунгистатическим действием. Форкан назначают по 50 мг в сутки в течение 14 дней.

По данным литературных источников при микроскопическом исследовании в 96% случаев кроме грибов рода *Candida* обнаруживают сопутствующую микрофлору. В связи с этим, в местном лечении используют антисептики, которые входят в группу смешанных веществ, не только с фунгицидным, но и с противомикробным действием. Антисептики с противогрибковым действием обычно назначают в различных формах в виде растворов, гелей, мазей, аэрозолей, антисептики на органических носителях, таких как желатин, полимеры.

Выраженным противомикробным и антифунгальным действием обладают препараты йода: 1% раствор йодиола, 0,1% раствор йода, йокс, раствор Люголя.

Антисептиком широкого спектра действия из группы четвертичных аммониевых соединений является мирамистин, который активен в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, спорообразующих и аспорогенных бактерий в виде монокультур и микробных ассоциаций. У мирамистина широкий спектр антимикробных свойств, низкая токсичность, отсутствие аллергизирующего и раздражающего действия. Мирамистин стимулирует местные защитные иммунные реакции за счет усиления активности фагоцитов, ускоряет

регенеративные процессы и репаративную активность, а также усиливает действие антибиотиков, снижая устойчивость к ним бактерий и грибов.

Исходя из несостоятельности иммунной системы при кандидозе рекомендуются лекарственные средства, способствующие повышению резистентности организма. В современных литературных источниках представлена информация об использовании кандидозной вакцины (моновалентной, поливалентной, аутовакцины), пиримидиновых производных (пентоксила, метилурацила, курс лечения 3-4 недели). Данные лекарственные препараты стимулируют выработку антител, фагоцитарную активность, активизируют лейкопоэз, повышают содержание гаммаглобулина в сыворотке крови и регенеративную способность тканей.

При кандидозе полости рта часто отмечается потребность в нормализации поступления в организм таких витаминов как А, Е, С, В6. Это обусловлено нарушением биохимических процессов, в которых роль перечисленных витаминов наиболее выражена. Для оптимизации обмена веществ, кроме витаминов, важную роль играют микроэлементы (селен, железо, хром, цинк и др.). Некоторые авторы рекомендуют применять Фенюльс по 1 капсуле 10 дней.

С целью восстановления витаминно-минерального состава в организме применяют поливитамины: Комплевит, Глутамевит, Ундевит, Квадевит и др. Их назначают по 2-3 драже в день в течение 1 месяца.

Таким образом, арсенал средств, используемых в лечении кандидоза слизистой оболочки рта, велик и требует индивидуального подхода с использованием комплекса средств с целью улучшения качества лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время кандидоз полости рта как у взрослых, так и у детей является достаточно распространенным заболеванием, склонным к частому рецидивированию.

Своевременная этиотропная терапия с использованием современных лекарственных препаратов, в частности Кандида – раствора для полости рта (клотримазол 1%-ный, 15 мл), а также соблюдение мер профилактики и гигиены будут способствовать быстрому купированию симптомов кандидозной инфекции слизистых оболочек полости рта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. – М.: МЕДпресс, 2001.
2. Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Стоматология, 2001;
3. Курякина Н.В. Терапевтическая стоматология детского возраста. – М.: Медицинская книга. Н.Новгород: НГМА, 2001.
4. Молоков В.Д., Галченко В.М. Кандидоз полости рта. Иркутский государственный медицинский университет, 2009;
5. Межевикина Г.С., Морозова С.И., Савельева Н.А., Безмен С.А. Современные технологии лечения кандидоза слизистой оболочки рта. Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 2012;
6. <https://m.vk.com/away.php?to=https%3A%2F%2Fwww.medsovet.pro%2Fjour%2Farticle%2Fdownload%2F1950%2F1939;>