

DOI: 10.37988/1811-153X_2021_4_18

[Л.А. Симонян](#),

ассистент кафедры терапевтической стоматологии

[Л.М. Ломиашвили](#),

д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии, декан стоматологического факультета

[И.В. Анисимова](#),

к.м.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии

[О.И. Маршалок](#),

к.м.н., ассистент кафедры терапевтической стоматологии

ОмГМУ, 644099, Омск, Россия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Симонян Л.А., Ломиашвили Л.М., Анисимова И.В., Маршалок О.И. Методы кристаллографии ротовой жидкости. Обзор литературы. — *Клиническая стоматология*. — 2021; 24 (4): 18—23. DOI: 10.37988/1811-153X_2021_4_18

[L.A. Simonyan](#),

assistant at the Therapeutic dentistry Department

[L.M. Lomiashvili](#),

PhD in Medical Sciences, full professor of the Therapeutic dentistry Department, dean of the Dentistry Faculty

[I.V. Anisimova](#),

PhD in Medical Sciences, assistant professor of the Therapeutic dentistry Department

[O.I. Marshalok](#),

PhD in Medical Sciences, assistant professor of the Therapeutic dentistry Department

Omsk State Medical University,
644099, Omsk, Russia**FOR CITATION:**

Simonyan L.A., Lomiashvili L.M., Anisimova I.V., Marshalok O.I. Methods of crystallography of oral fluid (a review). *Clinical Dentistry (Russia)*. 2021; 24 (4): 18—23 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X_2021_4_18

Методы кристаллографии ротовой жидкости. Обзор литературы

Реферат. Ротовая жидкость — это многокомпонентный и многофункциональный биологический материал организма человека. Многие исследователи считают, что слюна может служить индикатором физиологических и патологических процессов, протекающих в организме индивидуума. Раздел медицины, посвященный изучению слюны, известен в научной литературе как саливадиагностика. Основные преимущества данного вида диагностики — неинвазивность и отсутствие эмоционального напряжения у пациента. Однако саливадиагностика наряду с преимуществами обладает определенными недостатками, которые заключаются в отсутствии стандартизации сбора биоматериала, общепринятых методик диагностики и трактовки полученных результатов. Несмотря на недостатки саливадиагностика широко применяется для изучения химического состава и физических свойств слюны, скорости слюноотделения, а также микрокристаллического рисунка в высохшей капле слюны (фации) с помощью кристаллографии. Всего было рассмотрено 53 научные работы (35 отечественных и 18 зарубежных) за 1995—2021 гг. На сегодняшний день выделяют кристаллоскопические, тезиграфические и экспериментально-кристаллоскопические методы кристаллографии. Кристаллоскопический метод кристаллографии основан на получении фации биологической жидкости путем ее кристаллизации. Тезиграфический метод заключается в инициированном кристаллогенезе, т.е. введении базисных химических веществ с целью активации кристаллогенеза. Экспериментально-кристаллоскопические методы кристаллографии объединяют все операции, проводимые с жидким биоматериалом до начала и/или в процессе дегидратации для изучения влияния внешних и внутренних факторов на результат высыхания биологической жидкости. **Заключение.** Анализ литературы показал, что существует достаточно много методов кристаллографии ротовой жидкости. Саливадиагностика с применением кристаллографии — быстроразвивающееся перспективное диагностическое направление в медицине, позволяющее выявлять патологические процессы в организме человека.

Ключевые слова: ротовая жидкость, саливадиагностика, кристаллография, микрокристаллизация

Methods of crystallography of oral fluid (a review)

Abstract. Oral fluid is a multicomponent and multifunctional biological material of the human body. Many researchers believe that saliva can serve as an indicator of physiological and pathological processes in the body of an individual. The section of medicine devoted to the study of saliva is known in the scientific literature as saliva diagnostics. The main advantages of this type of diagnostics are non-invasiveness and lack of emotional stress in the patient. However, saliva diagnostics, along with advantages, has certain disadvantages, which consist in the lack of standardization of the collection of biomaterials, generally accepted diagnostic methods and interpretation of the results obtained. Despite the disadvantages, saliva diagnostics is widely used to study in chemical composition and physical properties of saliva, the rate of salivation, as well as the microcrystalline pattern in a dried droplet of saliva (facies) using crystallography. A total of 53 scientific papers were reviewed for the period 1995—2021 (35 domestic and 18 foreign). Today there are crystalloscopic, tezigraphic and experimental crystalloscopic methods of crystallography. The crystalloscopic method of crystallography is based on obtaining the facies of a biological fluid by its crystallization. The tezigraphic method consists in initiated crystallogenesis, that is, the introduction of basic chemicals in order to activate crystallogenesis. Experimental crystalloscopic methods of crystallography combine all operations carried out with liquid biomaterial before and/or during dehydration to study the influence of external and internal factors on the result of drying out of biological fluid. **Conclusion.** Analysis of the literature shows that there is a sufficient variety of methods for crystallography of the oral fluid. Saliva diagnostics with the use of crystallography is a rapidly developing promising diagnostic direction in medicine, which makes it possible to identify pathological processes in the human body.

Key words: oral fluid, saliva diagnostics, crystallography, microcrystallization

ВВЕДЕНИЕ

Слюна — это многокомпонентная и многофункциональная биологическая жидкость организма человека, продуцируемая и секретируемая большими и малыми слюнными железами в полость рта. Секрет слюнных желез человека состоит из 99% воды и 1% минеральных и органических веществ [1]. Минеральный компонент представлен солями натрия, кальция, калия, магния, фосфатами, фторидами, хлоридами и карбонатами, в том числе микроэлементами (железо, медь, марганец, никель, литий, цинк) [2]. Органическая часть секрета состоит из белков, небелковых азотосодержащих веществ (аммиак, креатин, креатинин и пр.), углеводов и липидов [3]. Смешанная слюна (ротовая жидкость), кроме секрета слюнных желез, содержит микроорганизмы полости рта и продукты их жизнедеятельности, десквамированный эпителий, десневую жидкость, остатки пищи и другие компоненты слюны [4, 5]. Ротовая жидкость осуществляет ряд значимых функций для организма в целом и поддерживает нормальную физиологию полости рта [6]. Слюна как биологическая среда выполняет пищеварительную функцию, к которой можно отнести формирование пищевого комка и первоначальное ферментативное расщепление продуктов [7]. Кроме того, растворяясь в слюне, пища действует на вкусовые рецепторы, улучшая восприятие вкуса. Минерализующая функция смешанной слюны позволяет регулировать поступление в эмаль кальция, фосфатов и фтористых соединений [8–10]. Защитная функция заключается в предохранении слизистой оболочки рта от высыхания и воздействия механических, химических, физических раздражителей, а также в очищении зубных рядов и слизистой оболочки рта от продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и пищевых остатков [11]. Благодаря содержанию в слюне лизоцима, муцина и других ферментов происходит уничтожение патогенных микроорганизмов [12, 13]. Благодаря ротовой жидкости поддерживается гомеостаз полости рта [14]. Нарушение функций ротовой жидкости, ведущих к снижению ее секреции, способствует возникновению и развитию патологии твердых тканей зубов и слизистой оболочки рта [6].

Ротовая жидкость, будучи многофункциональной биологической средой, несомненно, вызывает научный интерес исследователей. Большинство авторов считают смешанную слюну ценным индикатором многих патологических процессов, протекающих в организме [4, 15–19]. В качестве метода выявления многих патологических процессов в организме может использоваться саливадиагностика.

Саливадиагностика — это перспективная область медицины, позволяющая диагностировать нарушения в организме, в отдельных органах и в системах путем исследования ротовой жидкости как информационной среды [20–23]. Саливадиагностика как метод научного исследования имеет ряд преимуществ: неинвазивный сбор слюны, снижение эмоционального напряжения при взятии биоматериала, отсутствие необходимости

в обучении медперсонала [24–28]. Однако саливадиагностика наряду с преимуществами обладает и определенными недостатками, которые заключаются в отсутствии стандартизации сбора биоматериала, общепринятых методик диагностики, а также трактовки полученных результатов [26, 29]. Несмотря на недостатки саливадиагностики этот метод широко используется для изучения химического состава и физических свойств слюны, скорости слюноотделения, а также микроструктурного рисунка в высохшей капле слюны (фации) с помощью кристаллографии. Саливадиагностика с применением кристаллографии позволяет выявлять патологию организма по полиморфизму структур фации биологического материала [30]. На основании изученного научного материала авторский коллектив полагает, что саливадиагностика с применением кристаллографии может служить методом диагностики патологии в организме.

Проведен обзор 53 источников литературы за 1995–2021 гг. (35 отечественных, 18 зарубежных). Полученная информация обработана, систематизирована и оформлена в текстовом формате.

ПРАВИЛА ЗАБОРА БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Анализ ротовой жидкости требует предварительного взятия биологического материала. Сбор нестимулированной ротовой жидкости на сегодняшний день осуществляется по общепринятым рекомендациям [31]. Забор биологического материала необходимо осуществлять после гигиенической обработки полости рта наощак в одно и то же время либо через 1–2,5 ч после приема пищи [30]. При многократном сборе смешанной слюны положение тела должно быть идентичным (сидя/стоя). По многочисленным наблюдениям, оптимальным временем взятия нестимулированной ротовой жидкости считается интервал с 10:00 до 14:00 [24, 32]. Сбор ротовой жидкости у женщин должен проводиться в лютеиновую фазу менструального цикла [32].

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ САЛИВОДИАГНОСТИКИ

После сбора смешанной слюны и ее центрифугирования приступают к лабораторным исследованиям. Одно из направлений в саливадиагностике — кристаллографический анализ. Кристаллография как метод диагностики позволяет выявить патологию, исследуя биологические жидкости в твердом состоянии: кровь, слезную и спинномозговую жидкость, слюну, мочу и пр. [33–35]. Суть метода заключается в изучении высохшей капли биологической жидкости — фации. Впервые качественное определение химических веществ по их кристаллографическим признакам предложил еще в 1804 г. Т.Е. Ловиц (метод «выветренных солей» и «микроструктурных реакций») [36]. В медицине кристаллографию стали использовать лишь с 1960-х гг. А.К. Мартусевич и соавт. систематизировали методы кристаллографии и разделили их на 3 группы:

DOI: 10.37988/1811-153X_2021_4_20

1. Кристаллоскопические:

- классическая кристаллоскопия;
- вакуумная кристаллоскопия;
- метод закрытой ячейки;
- дегидратация (краевая, профильная, клиновидная);
- хромокристаллоскопия (фоновая, постдегидратационная);
- поляризационная микроскопия;

2. Тезиграфические:

- классическая тезиграфия;
- сравнительная тезиграфия;
- дифференциальная тезиграфия;
- системная хромокристаллоскопия;

3. Экспериментально-кристаллоскопические:

- дифференциальная хромокристаллоскопия;
- субстратная конгрегация;
- метод модельных композитов;
- метод энергоинформационного переноса с биологических жидкостей на носитель;
- жидкокристаллическая термография;
- исследование акутомеханического импеданса высыхающей капли.

Кристаллоскопические методы основаны на получении фазии биологической жидкости путем ее собственной кристаллизации.

Метод классической кристаллоскопии состоит в высушивании биологической жидкости при комнатной температуре либо в термостате при температуре +37—40 °С [37]. Идея вакуумной кристаллоскопии и метода закрытой ячейки заключается в изоляции препаратов с биологической жидкостью от воздействия внешней среды: в вакуумной кристаллоскопии это осуществляется в условиях вакуума, при методе закрытой ячейки посредством закрытой емкости. Методика краевой дегидратации основывается на том, что предметное стекло с капельками жидкости накрывают покровным стеклом (аналитической ячейкой), дегидратация осуществляется через пространство между предметным и покровным стеклами при определенной влажности и температуре [38]. Профильная дегидратация заключается в нанесении биологической жидкости на предметное стекло, предварительно обработанное раствором лецитина, для создания стандартных условий связи с подложкой [39].

В настоящее время широко распространен метод клиновидной дегидратации, предложенный В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной. По мнению авторов, твердое состояние биологической жидкости является устойчивым, фиксированным, в отличие от жидкой (высокодинамичной) фазы. Перевод жидкого состояния в твердое позволяет изучать зафиксированные высокодинамичные структуры и их взаимосвязи, расширяя диагностические возможности [40]. Концепция метода клиновидной дегидратации заключается в следующем: в капле биологической жидкости, расположенной на горизонтальной плоскости, выделяют толстую центральную часть и тонкие периферические части (клин). Ввиду разной толщины слоя капли при испарении воды происходит неравномерное изменение концентрации растворенных

в жидкости веществ: в периферических отделах концентрация веществ возрастает быстрее (за счет меньшей толщины), чем в центральной части. Данные изменения провоцируют борьбу осмотических и онкотических сил. Мощностю осмотических сил позволяет солям быстрее переместиться в центр капли (в зону меньшей концентрации растворенных веществ) и выдавливать органические вещества на периферию [41—43]. Самоорганизация фазии зависит от молекулярного состава и характера взаимодействия веществ, находящихся в биологической жидкости, что, несомненно, имеет диагностическое значение [44, 45]. Поляризационная микроскопия (способ оценки результатов кристаллообразования) подразумевает использование поляризационного микроскопа для изучения особенностей (структурных элементов, текстуры) микрокристаллизации биологических жидкостей, фазии которых получены кристаллоскопическими или тезиграфическими методами кристаллографии [37, 46].

Тезиграфические методы кристаллографии обеспечивают инициированный кристаллогенез. Классическая тезиграфия основана на введении в биологическую жидкость кристаллообразующих базисных химических веществ (NaCl, CuCl₂, CaCl₂, MgCl₂) с целью активации перехода жидкой фазы биологического вещества в твердую [36, 47]. Сравнительная тезиграфия позволяет сопоставить каплю «биологическая жидкость + базисное вещество» с контрольным образцом — каплей кристаллообразующего вещества. Контрольный образец используется для нивелирования внешних условий кристаллизации, позволяет определить степень и характер инициации кристаллообразования базисного вещества [37, 48]. Дифференциальная тезиграфия позволяет сравнивать иницирующую способность кристаллообразования биожидкости при добавлении различных по составу и свойствам кристаллообразующих (базисных) веществ [37].

Хромокристаллоскопия (ХКС) является синтетическим методом изучения кристаллообразующих свойств биологических жидкостей путем введения красителя в исследуемый материал, что позволяет окрашивать одиночные дендритные кристаллы и визуализировать элементы аморфного (органического) вещества, а также увеличить объем получаемой информации об изменениях организма при физиологических и патологических процессах [49]. Различают фоновую, системную и постдегидратационную ХКС. Фоновая хромокристаллоскопия заключается в предварительном нанесении и высушивании красителя с последующим наложением жидкого биологического материала. Создание жидкой системы «биологическая среда + базисное вещество + краситель» с последующим высушиванием относится к системной ХКС. Постдегидратационная хромокристаллоскопия выполняется путем нанесения и высушивания красителя уже на готовую фазии [50]. Дифференциальная ХКС базируется на неоднократном введении одного или нескольких красителей в процессе высушивания капли биологической жидкости. Н.Ф. Камакин и А.К. Мартусевич разработали сочетание классической

кристаллоскопии и сравнительной тизиграфии под названием тизокристаллоскопия с целью повышения информативности метода. При этом методе на предметное стекло наносится первая капля — биоматериал, вторая капля — смесь биологической жидкости и кристаллообразующего вещества, третья капля — базисное вещество [49]. Формирование фаций, полученных в результате свободного и инициированного кристаллообразования, зависит от ряда условий, подразделяющихся на внутренние и внешние. К внутренним факторам относятся осмотическая характеристика среды и тип базисного вещества. Термические факторы, барометрическое давление, скорость потока воздуха, влажность и др. составляют внешние факторы [21, 51].

Экспериментально-кристаллоскопические методы кристаллографии объединяют все операции, проводимые с жидким биоматериалом до начала и/или в процессе дегидратации с целью изучения влияния внешних и внутренних факторов на результат высыхания биологической жидкости [51]. Субстратная конгрегация — это моделирование кристаллообразования компонентов (белки, липиды, полисахариды) жидкой биосреды. Метод модельных композитов также базируется на кристаллизации отдельных компонентов биожидкостей [37, 52].

В 2001 г. А.В. Воробьев и соавт. предложили способ ранней диагностики заболеваний рака крови с помощью применения метода энергоинформационного переноса с биологических жидкостей на носитель, заключающегося в переносе информации с биологической жидкости на чистые горошины молочного сахара

(носитель) и соединении носителя с кристаллообразующим веществом (5%-ный водный раствор медного купороса) на предметном стекле, после чего готовые образцы помещают в темное помещение при комнатной температуре на 24 ч для дегидратации и дальнейшего качественного анализа полученных образцов [53]. При проведении жидкокристаллической термографии на кожу наносится холестерическое жидкокристаллическое покрытие с холестерилпеларголеатом, холестерилолеатом и др. Преобразование жидких кристаллов анализируется с помощью спектрофотометра.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведя анализ опубликованных научных статей, коллектив авторов пришел к выводу, что на сегодняшний день существует множество разнообразных методов кристаллографии, разработанных для получения сухого образца (фации) ротовой жидкости. Саливадиагностика с применением кристаллографии — быстроразвивающееся и перспективное диагностическое направление в медицине, позволяющее выявлять патологические процессы в организме человека.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 29.10.2021 **Принята в печать:** 28.11.2021

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 29.10.2021 **Accepted:** 28.11.2021

ЛИТЕРАТУРА:

- Zhang C.Z., Cheng X.Q., Li J.Y., Zhang P., Yi P., Xu X., Zhou X.D. Saliva in the diagnosis of diseases. — *Int J Oral Sci.* — 2016; 8 (3): 133–7. PMID: 27585820
- Vadzyuk S.N., Boliuk Yu.V., Luchynskyi M.A., Sluchyk V.M., Zukow W. Crystallographic features of oral fluid in young people with gingivitis. — *Journal of education, health and sport.* — 2020; 10 (9): 172–82. DOI: 10.12775/JEHS.2020.10.09.019
- Микаелян Н.П., Комаров О.С., Давыдов В.В., Мейснер И.С. Биохимия ротовой жидкости в норме и при патологии. — М.: ИКАР, 2017. — С. 7–10.
- Лихорад Е.В., Шаковец Н.В. Слюна: значение для органов и тканей в полости рта в норме и при патологии. — *Медицинский журнал.* — 2013; 3: 7–11. eLIBRARY ID: 21038486
- Punj A. Secretions of human salivary gland. — In: *Salivary glands — new approaches in diagnostics and treatment.* — 2018. DOI: 10.5772/intechopen.75538
- Анисимова И.В., Недосеко В.Б., Охлопков В.А., Нагаева М.О. Клиника, диагностика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта и губ: учебное пособие. — Омск: ОмГМА, 2015. — С. 11–2. eLIBRARY ID: 36330734
- Pedersen A., Sørensen C.E., Proctor G.B., Carpenter G.H. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. — *Oral Dis.* — 2018; 24 (8): 1399–1416. PMID: 29645367
- Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. — Н. Новгород: НГМА, 2001. — С. 172–86.
- Farooq I., Bugshan A. The role of salivary contents and modern technologies in the remineralization of dental enamel: a narrative review. — *F1000Res.* — 2020; 9: 171. PMID: 32201577

REFERENCES:

- Zhang C.Z., Cheng X.Q., Li J.Y., Zhang P., Yi P., Xu X., Zhou X.D. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci.* 2016; 8 (3): 133–7. PMID: 27585820
- Vadzyuk S.N., Boliuk Yu.V., Luchynskyi M.A., Sluchyk V.M., Zukow W. Crystallographic features of oral fluid in young people with gingivitis. *Journal of education, health and sport.* 2020; 10 (9): 172–82. DOI: 10.12775/JEHS.2020.10.09.019
- Mikaelyan N.P., Komarov O.S., Davydov V.V., Meisner I.S. Biochemistry of oral fluid in health and disease. Moscow: IKAR, 2017. Pp. 7–10 (In Russ.).
- Likhorad E.V., Shakovets N.V. Saliva: the significance for the organs and tissues in the oral cavity in health and disease. *Medical Journal.* 2013; 3: 7–11 (In Russ.). eLIBRARY ID: 21038486
- Punj A. Secretions of human salivary gland. In: *Salivary glands new approaches in diagnostics and treatment.* 2018. DOI: 10.5772/intechopen.75538
- Anisimova I.V., Nedoseko V.B., Okhlopkov V.A., Nagaeva M.O. Clinic, diagnostics and treatment of diseases of the mucosa of the oral and lips. Omsk: Omsk State Medical Academy, 2015. Pp. 11–2 (In Russ.). eLIBRARY ID: 36330734
- Pedersen A., Sørensen C.E., Proctor G.B., Carpenter G.H. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. *Oral Dis.* 2018; 24 (8): 1399–1416. PMID: 29645367
- Borovskiy E.V., Leontiev V.K. Biology of the oral cavity. N. Novgorod: Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2001. P. 172–86 (In Russ.).
- Farooq I., Bugshan A. The role of salivary contents and modern technologies in the remineralization of dental enamel: a narrative review. *F1000Res.* 2020; 9: 171. PMID: 32201577

DOI: 10.37988/1811-153X_2021_4_22

10. Pappa E., Vougas K., Zoidakis J., Papaioannou W., Rahiotis C., Vastardis H. Downregulation of Salivary Proteins, Protective against Dental Caries, in Type 1 Diabetes. — *Proteomes*. — 2021; 9 (3): 33. PMID: 34287355
11. Kumar B., Kashyap N., Avinash A., Chevuri R., Sagar M.K., Shrikant K. The composition, function and role of saliva in maintaining oral health: A review. — *International Journal of Contemporary Dental and Medical Reviews*. — 2017; 2017: 1—6.
12. Maddu N. Functions of saliva. — In: *Saliva and salivary diagnostics*. — 2019. DOI: 10.5772/intechopen.84709
13. Vila T., Rizk A.M., Sultan A.S., Jabra-Rizk M.A. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. — *PLoS Pathog.* — 2019; 15 (11): e1008058. PMID: 31725797
14. Pathiyil V., Udayasankar R. Salivary diagnostics. — In: *Saliva and salivary diagnostics*. — 2019. DOI: 10.5772/intechopen.84722
15. Bellagambi F.G., Lomonaco T., Salvo P., Vivaldi F., Hangouet M., Ghimenti S., Biagini D., Francesco F., Fuoco R., Errachid A. Saliva sampling: Methods and devices. An overview. — *Trends in Analytical Chemistry*. — 2020; 124: 115781. DOI: 10.1016/j.trac.2019.115781
16. Денисов А.Б. Кристаллические структуры ротовой жидкости. Сообщение 2. Морфологический анализ в случае отсутствия кристаллических структур. — *Dental Forum*. — 2011; 4: 44—6. eLIBRARY ID: 16516810
17. Постнова М.В., Мулик Ю.А., Новочадов В.В., Мулик А.Б., Назаров Н.О., Фролов Д.М. Ротовая жидкость как объект оценки функционального состояния организма человека. — *Вестник ВолГУ. Экономика*. — 2011; 1 (18): 246—253. eLIBRARY ID: 33664258
18. Селифанова Е.И., Иванов С.Ю., Мкртумян А.М., Денисов А.Б., Чачиашвили М.В. Кристаллизация компонентов ротовой жидкости у больных сахарным диабетом 1-го типа. — *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2005; 1 (139): 22—4. eLIBRARY ID: 9135630
19. Турлак И.В. Слюна — основные направления исследования ее свойств. — *Современные проблемы науки и образования*. — 2020; 4: 154. eLIBRARY ID: 43925169
20. Брещенко Е.Е., Быков И.М. Биохимия полости рта, ротовой и десневой жидкостей. — Краснодар, 2018. С. 40—42.
21. Мартусевич А.К., Ковалева Л.К., Козлова Л.М., Тужилкин А.Н., Федотова А.С., Краснова С.Ю. Изучение дегидратационной структуризации ротовой жидкости человека на твердой подложке. — *Клиническая стоматология*. — 2020; 3 (95): 4—9. eLIBRARY ID: 44008059
22. Ilea A., Andrei V., Feurdean C.N. et al. Saliva, a magic biofluid available for multilevel assessment and a mirror of general health—A systematic review. — *Biosensors (Basel)*. — 2019; 9 (1): E27. PMID: 30769890
23. Chatterjee S. Saliva as a forensic tool. — *J Forensic Dent Sci.* — 2019; 11 (1): 1—4. PMID: 31680748
24. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта. — Москва, 2011. — С. 169—73.
25. Вавилова Т.П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. — М.: БИНОМ, 2014. — С. 37.
26. Коротко Г.Ф. Саливадиагностика — ренессанс неинвазивных технологий. — *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2006; 9: 145—49. eLIBRARY ID: 9286903
27. Chojnowska S., Baran T., Wilińska I., Sienicka P., Cabaj-Wiater I., Knaś M. Human saliva as a diagnostic material. — *Adv Med Sci.* — 2018; 63 (1): 185—91. PMID: 29149764
28. Sri Santosh T., Parmar R., Anand H., Srikanth K., Saritha M. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. — *Cureus*. — 2020; 12 (4): e7708. PMID: 32313785
29. Jasim H., Carlsson A., Hedenberg-Magnusson B., Ghafouri B., Ernerberg M. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. — *Sci Rep.* — 2018; 8 (1): 3220. PMID: 29459715
30. Прудникова З.П., Камакин Н.Ф. Саливадиагностика с применением элементов кристаллографии как один из новых методов оценки здоровья в структуре санитарно-гигиенического мониторинга. — *Наука и современность*. — 2014; 28: 73—5. eLIBRARY ID: 21351403
31. Bhattarai K.R., Kim H.R., Chae H.J. Compliance with Saliva Collection Protocol in Healthy Volunteers: Strategies for Managing Risk and Errors. — *Int J Med Sci.* — 2018; 15 (8): 823—31. PMID: 30008593
32. Еловикова Т.М., Григорьев С.С. Сялология в терапевтической стоматологии. — Екатеринбург: Тираж, 2018. — С. 30—5.
10. Pappa E., Vougas K., Zoidakis J., Papaioannou W., Rahiotis C., Vastardis H. Downregulation of Salivary Proteins, Protective against Dental Caries, in Type 1 Diabetes. *Proteomes*. 2021; 9 (3): 33. PMID: 34287355
11. Kumar B., Kashyap N., Avinash A., Chevuri R., Sagar M.K., Shrikant K. The composition, function and role of saliva in maintaining oral health: A review. *International Journal of Contemporary Dental and Medical Reviews*. 2017; 2017: 1—6.
12. Maddu N. Functions of saliva. In: *Saliva and salivary diagnostics*. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.84709
13. Vila T., Rizk A.M., Sultan A.S., Jabra-Rizk M.A. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. *PLoS Pathog.* 2019; 15 (11): e1008058. PMID: 31725797
14. Pathiyil V., Udayasankar R. Salivary diagnostics. In: *Saliva and salivary diagnostics*. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.84722
15. Bellagambi F.G., Lomonaco T., Salvo P., Vivaldi F., Hangouet M., Ghimenti S., Biagini D., Francesco F., Fuoco R., Errachid A. Saliva sampling: Methods and devices. An overview. *Trends in Analytical Chemistry*. 2020; 124: 115781. DOI: 10.1016/j.trac.2019.115781
16. Denisov A.B. Crystal structures of saliva. 2. Morphological analysis in cases of crystal structures absence. *Dental Forum*. 2011; 4: 44—6 (In Russ.). eLIBRARY ID: 16516810
17. Postnova M.V., Mulik Yu.A., Novochadov V.V., Mulik A.B., Nazarov N.O., Frolov D.M. Mouth fluid as an object of estimating functional condition of human body. *Journal of Volgograd State University. Economics*. 2011; 1 (18): 246—253 (In Russ.). eLIBRARY ID: 33664258
18. Selifanova E.I., Ivanov S.Yu., Mkrtumyan A.M., Denisov A.B., Chachiashvili M.V. Crystallization of oral fluid components in patients with type 1 diabetes mellitus. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005; 1 (139): 22—4 (In Russ.). eLIBRARY ID: 9135630
19. Turlak I.V. The saliva the main directions of research of its properties. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; 4: 154 (In Russ.). eLIBRARY ID: 43925169
20. Breshchenko E.E., Bykov I.M. Biochemistry of the oral cavity, oral and gingival fluids. Krasnodar, 2018. Pp. 40—42 (In Russ.).
21. Martusevich A.K., Kovaleva L.K., Kozlova L.M., Tuzhilkin A.N., Fedotova A.S., Krasnova S.Yu. Estimation of human saliva structurization at dehydration on the solid substrate. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2020; 3 (95): 4—9 (In Russ.). eLIBRARY ID: 44008059
22. Ilea A., Andrei V., Feurdean C.N. et al. Saliva, a magic biofluid available for multilevel assessment and a mirror of general health—A systematic review. *Biosensors (Basel)*. 2019; 9 (1): E27. PMID: 30769890
23. Chatterjee S. Saliva as a forensic tool. *J Forensic Dent Sci.* 2019; 11 (1): 1—4. PMID: 31680748
24. Vavilova T.P. Biochemistry of tissues and fluids of the oral cavity. Moscow, 2011. P. 169—73 (In Russ.).
25. Vavilova T.P. Analytical capabilities and perspectives. Moscow: BINOM, 2014. P. 37 (In Russ.).
26. Korot'ko G.F. The saliva diagnostics renaissance of non-invasive technologies. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2006; 9: 145—49 (In Russ.). eLIBRARY ID: 9286903
27. Chojnowska S., Baran T., Wilińska I., Sienicka P., Cabaj-Wiater I., Knaś M. Human saliva as a diagnostic material. *Adv Med Sci.* 2018; 63 (1): 185—91. PMID: 29149764
28. Sri Santosh T., Parmar R., Anand H., Srikanth K., Saritha M. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. *Cureus*. 2020; 12 (4): e7708. PMID: 32313785
29. Jasim H., Carlsson A., Hedenberg-Magnusson B., Ghafouri B., Ernerberg M. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 3220. PMID: 29459715
30. Prudnikova Z.P., Kamakin N.F. Saliva diagnostics using the elements of crystallography as one of the new methods for assessing health in the structure of sanitary and hygienic monitoring. *Science and Modernity*. 2014; 28: 73—5 (In Russ.). eLIBRARY ID: 21351403
31. Bhattarai K.R., Kim H.R., Chae H.J. Compliance with Saliva Collection Protocol in Healthy Volunteers: Strategies for Managing Risk and Errors. *Int J Med Sci.* 2018; 15 (8): 823—31. PMID: 30008593
32. Elovikova T.M., Grigoriev S.S. Sialology in therapeutic dentistry. Yekaterinburg: Circulation, 2018. P. 30—5 (In Russ.).

33. Андюшкин А.И., Сапожников С.П., Карпунина А.В. Кристаллография биологических жидкостей (обзор литературы). — *Вестник Чувашского университета*. — 2013; 3: 355—9. [eLIBRARY ID: 21115339](#)
34. Бузовера М.Э., Щербак Ю.П., Шишпор И.В., Потехина Ю.П. Структурный анализ биологических жидкостей. — *Журнал технической физики*. — 2012; 82 (7): 123—8. [eLIBRARY ID: 20325641](#)
35. Шатохина С.Н. Диагностическое значение кристаллических структур биологических жидкостей в клинике внутренних болезней: автореф. дис. ... д. м. н. — Москва, 1995. — 40 с.
36. Максимов С.А. Морфология твердой фазы биологических жидкостей как метод диагностики в медицине. — *Бюллетень сибирской медицины*. — 2007; 6 (4): 80—5. [eLIBRARY ID: 20170170](#)
37. Мартусевич А.К., Жданова О.Б., Шубина О.И. Кристаллопротеомика в современной биологии и медицине. — *Вятский медицинский вестник*. — 2012; 2: 23—9. [eLIBRARY ID: 17853181](#)
38. Акимов Н.П., Шатохина С.Н., Канаев А.С. Анализ изоморфонов синовиальной жидкости в оценке эффективности тотального эндопротезирования коленного сустава. — *Научные исследования: от теории к практике*. — 2015; 1 (2): 109—12. [eLIBRARY ID: 24916995](#)
39. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. — М.: Хрисостом, 2001. — С. 62.
40. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Морфология биологических жидкостей—новое направление в клинической медицине. — *Альманах клинической медицины*. — 2003; 6: 404—22. [eLIBRARY ID: 9464881](#)
41. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Аутоволновые процессы в сыворотке крови. — *Альманах клинической медицины*. — 1999; 2: 354—63. [eLIBRARY ID: 9463011](#)
42. Шатохина С.Н. Функциональная морфология биологических жидкостей—новое направление в клинической лабораторной диагностике. — *Альманах клинической медицины*. — 2008; 18: 50—6. [eLIBRARY ID: 11667299](#)
43. Spinei A., Picos A.M., Romanciuc I., Berar A., Mihailescu A.M. The study of oral liquid microcrystallization in children with gastro-esophageal reflux disease. — *Clujul Med*. — 2014; 87 (4): 269—76. [PMID: 26528035](#)
44. Шабалин В.Н., Разумова С.Н., Уварова Д.С., Булгаков В.С. Композиция химических элементов в ротовой жидкости. — *Здоровье и образование в XXI веке*. — 2015; 17 (2): 39—42. [eLIBRARY ID: 23239247](#)
45. Запороженко И.В., Тончева Е.Д., Король Д.М. и соавт. Кристаллография биологических жидкостей. — *Стоматологическая наука и практика*. — 2015; 5 (10): 45—53.
46. Савина Л.В., Павлищук С.А., Самсыгин В.Ю., Болотова Е.В., Готовцева Л.П., Чекмарева С.Е., Нужная И.А. Поляризация микроскопия в диагностике обменных нарушений. — *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2003; 3: 11—3. [eLIBRARY ID: 17038595](#)
47. Мартусевич А.К. Кристаллографический анализ: общая характеристика. — *Вятский медицинский вестник*. — 2002; 3: 59—64. [eLIBRARY ID: 19141540](#)
48. Мартусевич А.К., Камакин Н.Ф., Жданова О.Б., Симонова Ж.Г., Ковалева Л.К., Шубина О.И., Кривоногова П.Л. Эволюция представлений о кристаллогенных свойствах биологических жидкостей и методологий их изучения. — *Вятский медицинский вестник*. — 2013; 3: 30—5. [eLIBRARY ID: 21273660](#)
49. Мартусевич А.К., Воробьев А.В., Камакин Н.Ф., Зимин Ю.В. Метод хромокристаллоскопии в свете современной биокристалломики: сущность, роль, перспективы. — *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. — 2009; 1: 78—83. [eLIBRARY ID: 11741090](#)
50. Камакин Н.Ф., Мартусевич А.К. Биотехнология кристаллогенеза жидкостей организма (экспериментальная кристаллоскопия). — *Вятский медицинский вестник*. — 2005; 3-4: 44—51. [eLIBRARY ID: 19072965](#)
51. Мартусевич А.К., Зимин А.К. Экспериментальная кристалломика — моделирование биокристаллогенеза. — *Вестник новых медицинских технологий*. — 2008; 1 (XV): 14—6. [eLIBRARY ID: 13071910](#)
52. Камакин Н.Ф., Мартусевич А.К., Кошкин А.Н. Перспективы развития кристаллографических методов исследования. — *Вятский медицинский вестник*. — 2003; 3: 6—11. [eLIBRARY ID: 19107827](#)
53. Воробьев А.В., Воробьева В.А., Воробьева И.Г., Нештакова Н.Л. Способ диагностики заболеваний рака крови. — Патент № 2250747, действ. до 02.07.2021.
33. Andiuskin A.I., Sapozhnikov S.P., Karpunina A.V. Crystallography of biological liquids (survey of literature). *Bulletin of the Chuvash University*. 2013; 3: 355—9 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 21115339](#)
34. Buzoverya M.E., Shcherbak Y.P., Shishpor I.V., Potekhina Y.P. Microstructural analysis of biological fluids. *Technical Physics*. 2012; 82 (7): 123—8 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 20325641](#)
35. Shatokhina S.N. Diagnostic value of crystalline structures of biological fluids in the clinic of internal diseases: dissertation abstract. Moscow, 1995: 40 p. (In Russ.).
36. Maksimov S.A. Morphology of the solid phase of biological liquids as method of diagnostics in medicine. *Bulletin of Siberian medicine*. 2007; 6 (4): 80—5 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 20170170](#)
37. Martusevich A.K., Zhdanova O.B., Shubina O.I. Crystal proteomics in modern biology and medicine. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2012; 2: 23—9 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 17853181](#)
38. Akimov N.P., Shatokhina S.N., Kanaev A.S. Analysis of synovial fluid isomorphones in assessing the effectiveness of total knee arthroplasty. *Scientific research: from theory to practice*. 2015; 1 (2): 109—12. [eLIBRARY ID: 24916995](#)
39. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. Morphology of human biological fluids. Moscow: Chrysostom, 2001. P. 62. (In Russ.).
40. Shatokhina S.N., Shabalin V.N. Morphology of biological fluids a new direction in clinical medicine. *Almanac of Clinical Medicine*. 2003; 6: 404—22 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 9464881](#)
41. Shatokhina S.N., Shabalin V.N. Autowave processes in blood serum. *Almanac of Clinical Medicine*. 1999; 2: 354—63 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 9463011](#)
42. Shatokhina S.N. Functional morphology of biological fluids a novel trend in clinical laboratory diagnosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2008; 18: 50—6 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 11667299](#)
43. Spinei A., Picos A.M., Romanciuc I., Berar A., Mihailescu A.M. The study of oral liquid microcrystallization in children with gastro-esophageal reflux disease. *Clujul Med*. 2014; 87 (4): 269—76. [PMID: 26528035](#)
44. Shabalin V.N., Rasumova S.N., Uvarova D.S., Bulgakov V.S. The composition of chemical elements in oral fluid. *Health and Education Millennium*. 2015; 17 (2): 39—42 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 23239247](#)
45. Zaporozhchenko I.V., Toncheva E.D., Korol D.M. et al. Crystallography of biological fluids. *Dental Science and Practice*. 2015; 5 (10): 45—53. (In Russ.).
46. Savina L.V., Pavlishchuk S.A., Samsygin V.Yu., Bolotova E.V., Gotovtseva L.P., Chekmareva S.E., Nuzhnaya I.A. Polarization microscopy in the diagnostics of metabolism disorders. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2003; 3: 11—3 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 17038595](#)
47. Martusevich A.K. Crystallographic analysis: general characteristics. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2002; 3: 59—64 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 19141540](#)
48. Martusevich A.K., Kamakin N.F., Zhdanova O.B., Simonova Zh.G., Kovaleva L.K., Shubina O.I., Krivonogova P.L. Evolution of concepts of crystallogenic properties of biological fluids and methodologies for their study. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2013; 3: 30—5 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 21273660](#)
49. Martusevich A.K., Vorobyov A.V., Kamakin N.F., Zimin Yu.V. Chromocrystalloscopy as a method of modern biocrystallogomics: essence, role and prospects. *Vestnik of Lobachevsky University of Nizhni Novgorod*. 2009; 1: 78—83 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 11741090](#)
50. Kamakin N.F., Martusevich A.K. Biotechnology of crystallogenesis of body fluids (experimental crystalloscopy). *Medical Newsletter of Vyatka*. 2005; 3-4: 44—51 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 19072965](#)
51. Martusevich A.K., Zimin Yu.V. To the question about experimental investigations of the biocrystallization. *Journal of New Medical Technologies*. 2008; 1 (XV): 14—6 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 13071910](#)
52. Kamakin N.F., Martusevich A.K., Koshkin A.N. Prospects for the development of crystallographic research methods. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2003; 3: 6—11 (In Russ.). [eLIBRARY ID: 19107827](#)
53. Vorob'ev A.V., Vorob'eva V.A., Vorob'eva I.G., Neshtakova N.L. Method for diagnosing blood cancer diseases. Patent RU No. 2250747, effective till 02.07.2021.