

КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИМ. Б. Н. ЕЛЬЦИНА

На правах рукописи

УДК 616.314-07-022.7

БЕКТАШЕВА АИДА КУБАНЫЧБЕКОВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
МИКРОБИОТЫ КАРИОЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ ЗУБОВ И
ОКРУЖАЮЩИХ ТКАНЕЙ ПРИ САНАЦИИ ПОЛОСТИ РТА**

14.01.14 – стоматология

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

А. Б. Мамытова

Бишкек – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. КЛИНИКО - ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МИКРОБИОТЫ КАРИОЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ ЗУБОВ И ОКРУЖАЮЩИХ ТКАНЕЙ ПРИ САНАЦИИ ПОЛОСТИ РТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1 Краткая характеристика микробиоты кариозных полостей зубов и зубодесневой борозды.....	10
1.2 Влияние микробиоты кариозной полости зубов и зубодесневого соединения на соматическое здоровье человека.....	17
1.3 Современные принципы санации и профилактики стоматологических заболеваний.....	26
1.4 Современные методы исследования микробиоты полости рта.....	30
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Общая характеристика материала.....	36
2.2. Методы исследования.....	38
2.2.1. Гигиенический индекс Грина Вермиллиона (ОHI-S).....	39
2.2.2. Проба Шиллера – Писарева.....	40
2.2.3. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА).....	41
2.2.4. Индекс кровоточивости по Мюллерману	41
2.2.5. Рентгенологическое исследование.....	42
2.2.6. Микробиологическое исследование с указанием видового состава и числа микроорганизмов на единицу объема (КОЕ/мл).....	42
2.2.7. Метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров.....	44
2.2.8. Методы статистической обработки полученных данных.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1. Результаты микробиологического исследования до и после лечения в обеих группах.....	52
3.2. Результаты метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров.....	61

3.3. Результаты клинических исследований первой группы до и после лечения.....	65
3.4. Результаты клинических исследований второй группы до и после лечения.....	89
3.5. Анализ сохранности баланса микроорганизмов полости рта после санации.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	114

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГИ	- Гигиенический индекс
КОЕ/мл	- Колониеобразующая единица на мл
КПМ	- Композитный пломбировочный материал
МСММ	- Метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров
РМА	- Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс
П-Ш	- Проба Шиллера Писарева
ИК	- Индекс кровоточивости по Мюллерману

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Современная медицина все больше признает и соглашается с тем, что микробиом является определяющим фактором здоровья человека. В литературных источниках имеются много данных о том, что микробиота полости рта влияет не только на местные процессы, но и на возникновение, развитие и течение соматических заболеваний организма [Patel, J.,2023]. Поэтому, при нарушении целостности тканей полости рта критически контролировать качественный и количественный состав микробиоты, а также регулярно проводить санацию [Yamashita,2017]. Несмотря на развитие стоматологии и на богатый арсенал современных препаратов, отмечается рост заболеваний полости рта. Распространенность хронического апикального периодонтита в последние годы имеет тенденцию к росту. Распространенность данного заболевания колеблется в пределах 48-95 % [Глинкин В.В., 2023]. По данным ВОЗ около 95 % взрослого населения планеты и 80 % детей имеют те или иные признаки болезней пародонта [Ушницкий И.Д., 2024].

Для контроля состояния микрофлоры полости рта принято использовать классический микробиологический метод, который достаточно прост в выполнении и относительно недорогой, но отличающийся рядом недостатков. Селективные среды не позволяют идентифицировать преобладающую флору, которая находится в кариозных полостях и зубодесневых бороздах. Время, занимаемое на рост микроорганизмов, составляет 5-7 дней, что ограничивает результативность и целесообразность данной методики. Развитие кариеса и его осложнений и патологические процессы пародонта обусловлены главным образом нарушением баланса микрофлоры [Peng, 2022], как и последующее влияние нарушение баланса на организм. В настоящее время активно продолжаются поиски новых методик исследования качественного и количественного состава микроорганизмов. Одним из таких методик является метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров, у которого есть

преимущества в сравнении с микробиологическим методом. Однако в Кыргызстане нет опубликованных данных о применении данного метода при стоматологических патологиях. Также, остаются неизученными вопросы сохранения баланса микроорганизмов в кариозных полостях и зубодесневых бороздах, при котором они не будут вызывать соматические заболевания, что и побудило нас к изучению данной проблемы.

Цель исследования. Изучить значимость микробиоты при хроническом апикальном периодонтите и хроническом катаральном гингивите для сохранности баланса микроорганизмов и здоровья человека.

Задачи исследования.

1. Провести клинико – диагностическое исследование по изучению микробиоты при хроническом апикальном периодонтите и хроническом катаральном гингивите до санации полости рта.
2. Провести клинико – диагностическое исследование по изучению микробиоты при хроническом апикальном периодонтите и хроническом катаральном гингивите после полости рта.
3. Провести сравнительный анализ результатов микробиологического метода и метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров для выявления их значимости у пациентов при санации полости рта.
4. Провести анализ сохранности баланса микроорганизмов полости рта и здоровья человека после санации.

Научная новизна полученных результатов.

1. Достоверно микробиологическим методом определено превышение более 50% одного вида микроорганизма - *Streptococcus viridans* в обеих группах: 55 % (1 гр.) и 51,4 % (2 гр.). Ассоциация двух разных видов микроорганизмов прослеживалась в 25 % (1 гр.) и в 28,5 % (2 гр.). Реже встречались три-четыре ассоциации – 10 % (1 гр.) и 8,5 % (2 гр.), пять ассоциаций встречались только во 2 гр. (3,1 %).

2. Одним из первых в Кыргызской Республике внедрен анализ микробиоты полости рта методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров, выявивший 13 микроорганизмов из 57 возможных, причем совпадение с результатами микробиологического метода отмечено у *S. epidermidis* и *S. aureus*. В обеих группах отмечено превалирование микроорганизмов *S. Epidermidis* ($>10^5$ КОЕ/мл), а во 2 гр. также доминировала кишечная микрофлора у лиц с патологией ЖКТ.
3. Доказано, что санация полости рта позволяет уменьшить количество микроорганизмов в обеих группах с 10^5 КОЕ/мл до 10^2 КОЕ/мл, что являются незначимыми показателями для возникновения соматической патологии человека.
4. Обосновано, что эффективная санация полости рта приводит к качественному и количественному балансу микроорганизмов (10^2 КОЕ/мл), обеспечивающих сохранность здоровья, подтвержденное показателями стоматологических индексов.

Практическая значимость полученных результатов.

1. Значимость микроорганизмов полости рта для здоровья человека велика. Во 2 группе больше высевались энтеробактерии (*E. coli* - 10^4 КОЕ/мл, *K. aerogenes* - 10^5 КОЕ/мл, *Saccharomyces sp.* - 10^5 КОЕ/мл), наличие которых подтверждает их пристеночную миграцию из тонкого кишечника при патологии желудочно-кишечного тракта.
2. Своевременная и полноценная санация полости рта позволяет уменьшить показатели ГИ, РМА индекса и индекса кровоточивости: при хроническом апикальном периодонтите показатели возвращаются в норму, а при катаральном гингивите уменьшают показатели в 2 раза.
3. Санация полости рта, проводимая 2 раза в год позволяет уменьшить количество микроорганизмов в кариозной полости и зубодесневой борозде с 10^5 КОЕ/мл (клинически значимый показатель) до 10^2 КОЕ/мл (клинически не значимый показатель), что подтверждает сохранность баланса микроорганизмов для здоровья человека.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Оказание санации полости рта нормализует стоматологические показатели индексов в 1 гр. ($ГИ=0,5 \pm 0,05$), а во 2 гр. уменьшает в 2 раза ($ГИ=0,8 \pm 0,05$; $ИК = 2,6 \pm 0,2$; $РМА=25\% \pm 0,02\%$).
2. Сравнительный анализ метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров и микробиологического метода исследования выявил более широкие возможности МСММ (57 видов микроорганизмов) по сравнению с микробиологическим методом (12 видов микроорганизмов), причем во 2 гр. превалирует кишечная флора, мигрирующая пристеночно в зубодесневую борозду.
3. В Кыргызской Республике внедрен метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров, являющийся более чувствительным по сравнению с микробиологическим методом, т.к. основан на выявлении видоспецифичных жирных кислот микроорганизмов, как в случае с *S. epidermidis* (по МСММ > в 2-2,5 раз).

Личный вклад диссертанта. Личный вклад диссертанта состоит в аналитической обработке литературных источников, в проведении клинико - лабораторных и статистических методов исследования пациентов с патологией твердых тканей зубов и тканей пародонта. Санация полости рта и оценка результатов лечения пациентов проводилось самостоятельно.

Апробации результатов диссертации. Результаты исследования докладывались и обсуждались на республиканской научной конференции медицинского факультета «Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке», посвященной 30 - летию Кыргызско – Российского Славянского университета им. первого Президента Российской Федерации Б. Н. Ельцина (30.05.2023); на XVI съезде Стоматологической ассоциации Кыргызской Республики «Актуальные вопросы в стоматологии» (25.11.2023); на международном конгрессе « Стоматология XXI века: традиции, достижения и перспективы» (24.05.2024); на XVII съезде Стоматологической ассоциации Кыргызской Республики (26.10.2024);

Опубликованность результатов. Результаты диссертационной работы отражены в 7 статьях, опубликованных в журналах, вошедших в Перечень рецензируемых научных изданий, утвержденных НАК КР и 1 публикация в системе Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения; 3 глав – содержащих: обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований; заключения; практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа изложена на 120 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 21 рисунками, 11 таблицами. Список использованной литературы включает 203 источников, из них 111 русскоязычных и 91 иностранных авторов.

ГЛАВА 1

Клинико – диагностическая значимость микробиоты кариозных полостей зубов и окружающих тканей при санации полости рта (обзор литературы)

1.1 Краткая характеристика микробиоты кариозных полостей зубов и зубодесневых соединений

Микробиота ротовой полости состоит из постоянных (индигенная, аутохтонная) и непостоянных (заносную, транзитная) микроорганизмов. Видовой состав индигенной микрофлоры полости рта в норме достаточно постоянен и включает в себя такие микроорганизмы: бактерии, грибки, простейшие, вирусы и другое[99,100,116]. На видовой и количественный состав микробиоты полости рта влияют такие факторы как: 1) состояние слизистой оболочки полости рта, особенности ее строения: складки, десневые карманы, слущенный эпителий; 2) температура, рН, окислительно-восстановительный потенциал (ОВП) ротовой полости; 3) состав, секреция и вязкость слюны; 4) состояние зубов; 5) состав и консистенция употребляемой пищи; 6) гигиеническое состояние полости рта; 7) нормальные функции слюноотделения, жевания и глотания; 8) естественная резистентность макроорганизма[104, 135].

При этом во рту преобладают анаэробные бактерии - стрептококки, молочнокислые бактерии (лактобациллы), бактероиды, фузобактерии, порфиромонады, превотеллы, вейллонеллы, а также актиномицеты[18,38,124]. В норме микрофлора полости рта содержит стрептококки – 50 %, вейлонеллы – 6 % и дифтероиды около 25 %. При патологии микрофлоры полости рта, а именно при кариесе, содержание грамположительных бактерий увеличивается: стрептококки – до 60 %, вейллонеллы – до 10 %, дифтероиды – до 30 % [7,146,165].

Стрептококки имеют определенную «географическую расположенность». Так вот, например, *Streptococcus mitis* преобладают на

эпителии щек, *Streptococcus salivarius* – на сосочках языка, а *Streptococcus sanguis* и *Streptococcus mutans* - на поверхности зубов[21,39]. При ассоциации друг с другом эти микроорганизмы могут вызывать различные заболевания в полости рта. На поверхности слизистой оболочки полости рта преобладает грамотрицательная облигатно- и факультативноанаэробная флора, с преобладанием грамположительных микроорганизмов (*Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp.) [179].

Облигатноанаэробные микроорганизмы распространены в подъязычном пространстве, складках и углублениях слизистой оболочки полости рта. На слизистой оболочке твердого и мягкого неба заселены больше стрептококками, нейссериями, коринебактериями; на дорсальной поверхности языка могут встречаться энтеробактерии и нейссерии[65,178]. В зубодесневом желобке доминируют актиномицеты и извитые облигатные анаэробные виды, грамотрицательные анаэробные палочковидные бактерии семейства *Bacteroidaceae*, простейшие, порфириомонады, микоплазмы и дрожжеподобные грибы[170,199,10,15,127].

Самым распространенным заболеванием в полости рта на сегодняшний день является кариес. Его вызывают кариесогенные бактерии *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), *Bifidobacterium bifidum* (*B. bifidum*). *S. mutans* располагаясь на поверхности зубов, выделяет неферментативные глюкозосвязывающие белки (Gbps) на поверхности своих клеток, и большая часть глюкозилтрансферазы катализирует глюкозильный перенос сахарозы в глюкановые цепи[49,73,92,119]. Свойства данного микроорганизма – неприхотливость к питанию, высокая приспособленность к жизни в полости рта в условиях периодического приема пищи, изменения влажности, постоянного тока слюны. *S. mutans* синтезируют четыре глюкансвязывающие полимеразы (Gbp), которые в свою очередь играют главную роль в процессах прикрепления микроорганизмов и адсорбции к эмали зубов, тем самым увеличивая микробную колонизацию и создания матрицы для зубного налета[184,201]. Данная форма существования во рту необходима с позиций

их жизнеобеспечения, так как именно в виде колоний легче происходит процесс размножения микроорганизмов, защита ее от вредных воздействий [8,189].

Также одним из основных кариесогенных факторов вирулентности *S. mutans* это внеклеточный полисахарид (EPS). Многие исследования показали, что *S. mutans* проявляет свои патогенные свойства при снижении pH – среды ротовой полости, которая образуется при расщеплении углеводов и образований кислот[23,141]. В дальнейшем это приводит к деминерализации эмали зуба и образованию дефекта в виде полости[9,82,93].

Следующий микроорганизм, который часто способствует кариесу это *Streptococcus sobrinus* (*S. sobrinus*). Считают, что именно ассоциация *S. sobrinus* с другими кариесогенными бактериями способствует развитию кариеса[50,55]. Во многих исследованиях было показано, что у детей с активным кариесом в ротовой полости преобладали специфические микроорганизмы, а показатели *S. mutans*, *S. sobrinus* и *Candida albicans* (*C. albicans*) составили 66 %, 11 % и 18 % соответственно[36,67,75].

Немаловажную роль играет гигиена полости рта. При плохой гигиене полости рта мы можем наблюдать результаты жизнедеятельности бактерий: образование зубного налёта, зубного камня, кариеса, пародонтита, гингивита. Зубная бляшка является важным элементом, с образования которой начинается процесс изменения видового разнообразия микробиоценоза с уменьшением представителей нормальной флоры более агрессивными видами[177,59,24]. Зубная бляшка состоит из большого количества микроорганизмов – в 1 мг налёта 100-300 млн бактериальных клеток[196,60]. При этом состав частей бляшки в пределах одного зуба различен[53]. При расположении зубной бляшки в пришеечной области десна подвергается длительному раздражению и хронической интоксикации[118].

В эксперименте Рикконен П. В [77] было выявлено, что в течение суток на поверхности зуба преобладает кокковая флора, после 24 часов – палочковидные бактерии. Через 2 суток в зубном налете обнаруживаются

многочисленные палочки и нитевидные бактерии (*Veillonella* и *Haemophilus*, актиномицеты). На 9-11 день появляются фузиформные бактерии (бактероиды), количество которых быстро возрастает[190,51]. Первоначально[6,188] налёт содержит аэробные микроорганизмы, более зрелый налёт – аэробные и анаэробные бактерии, при этом более 70% составляют стрептококки.

Для систематизации бактерий ротовой полости человека была создана База данных микробиома полости рта человека (*Human Oral Microbiome Database* (HOMD)), которая включает как представителей нормальной микрофлоры, так и возбудителей заболеваний ротовой полости человека. HOMD выделяет 16 типов микроорганизмов, находящихся в полости рта: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Chlamydiae*, *Chlorobi*, *Chloroflexi*, *Euryarchaeota*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Gracilibacteria*, *Spirochaetes* *Proteobacteria*, SR1, *Synergistetes*, *Tenericutes*, TM7 и WPS-2. Примерно 54 % полностью описаны и имеют видовое имя, 14 % культивируются, но не описаны, 32 % не культивируются[149,197,201].

Многие из представленных видов бактерий являются переходящей микрофлорой, так как они не могут продолжительно выживать в особых условиях среды ротовой полости. По данным Ризаев, Ж. А. [76] микробы, которые колонизируют поверхность зубов над десной, являются: *Actinomyces*, *Campylobacter*, *Carnocytophaga*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Granulicatella*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus* и *Veillonella*, а также анаэробные протелитические бактерии. А микроорганизмы, обитающие ниже уровня десны: *Filifactor*, *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Tannerella*, и *Treponema*[109,152,200].

Анализ состава микрофлоры полости рта показывает, что она относительно стабильна с течением времени и по видовому богатству занимает второе место после толстой кишки[193]. Научно и клинически обосновано, что некоторые штаммы бактерий способствуют улучшению здоровья полости рта и восстановлению её микрофлоры. Так, *Streptococcus*

salivarius M18, *Lactobacillus reuteri* и *Lactobacillus paracasei* колонизируют ротовую полость и вытесняют патогенные бактерии путем подавления их роста и вследствие снижая общую токсическую бактериальную нагрузку[81,133].

Ученые Национального института стоматологических и черепно-лицевых исследований[121] в США доказали, что острый гингивит связан со специфическими инфекциями, микроорганизмами или травмой. А хроническое воспаление тканей пародонта связано с бактериальной биопленкой, покрывающей зубы и десны. При пародонтите поражается кость и поддерживающий аппарат зуба и характеризуется образованием карманов или «пространств» между зубом и деснами[5,16].

Автор Ушницкий И.Д. и др. [88,106] обнаружили новые виды микроорганизмов – *Streptococcus dentisani* и *Streptococcus salivarius*, которые обладают потенциальными пробиотическими свойствами и связаны с лечением различных патологий полости рта, в том числе и заболеваний тканей пародонта. Willis J.R.[92] в своей работе уточнил, что только несколько бактерий, а именно *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* и *Fusobacterium nucleatum* запускают и прогрессируют заболевания тканей пародонта. К патогенным пародонтопатогенным микроорганизмам относят *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* синтезирует лейкотоксин, вызывающий лизис полиморфноядерных лейкоцитов[42]. Также есть теория, что герпес – вирусы (ГВ) способствуют выделению провоспалительных цитокинов, активирующие и увеличивающие остеокласты, тем самым нарушают антибактериальные защитные механизмы тканей пародонта. Это ведет, в свою очередь, к увеличению пародонтопатогенных микроорганизмов в биопленке и тканях пародонта, а также инициации дистрофических процессов[101]. У пациентов, где выявляли ГВ в тканях пародонта была увеличена частота встречаемости следующих

микроорганизмов: *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *Dialister pneumosintes*/*Dialister invisus*, *Campylobacter rectus* и *A. Actinomycetemcomitans*[154,158,63,105].

Также есть теория в работе Копытова А. А.[52], что микробный фактор может быть не главным в патогенезе хронического пародонтита, а фактор окклюзионной нагрузки, приводящий к нарушению кровоснабжения и питания тканей пародонта, является первичным повреждением пародонта, вследствие чего уже вторично образуется микробновоспалительная фаза заболевания. Т.е., есть предположение, что процесс развития хронического пародонтита является 2-фазным (двухэтапным)[54,102].

Среди отечественных специалистов[103] популярна классификация, в которой пародонтопатогенные микроорганизмы делятся на патогены I и II порядка. Пародонтопатогенами I порядка: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. Forsythia*. Они являются основными, с выраженной патогенностью и способствуют развитию воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта. Одним из агрессивных пародонтопатогенов является *Porphyromonas gingivalis*[129,89]. Он участвует в разрушении тканей пародонта и костной ткани. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* – это грамотрицательная анаэробная коккобацилла, вырабатывающая эндотоксин, который разрушает моноциты, лейкоциты и нейтрофилы, тем самым снижая местный иммунитет. *Tannerella forsythia* синтезирует глико и протеолитические ферменты[144,192,169].

Также она способствует клеточному апоптозу. Пародонтопатогенам II порядка относят: *Fusobacterium nucleatum/periodonticum*, *P. micra*, *P. intermedia*, *P. endodontalis*, *T. denticola*, *C. Rectus*. Они играют важную роль в развитии деструктивных изменений тканей пародонта[111,107]. *Prevotella intermedia* вырабатывает эндотоксин и нарушает целостность мембраны эпителиальных клеток, приводящая к гибели. *Fusobacterium spp.* – вырабатывает фосфолипазу А и лейкоцидин. По данным Marcano R.[155] лейкоцидин оказывает

цитотоксическое действие на различные клетки. *Treponema denticola* способна создавать комплексы с другими микроорганизмами, провоцируя воспаление.

Также она способна продуцировать химотрипсинподобную протеиназу. Присутствие *Treponema denticola* в зубодесневом соединении усугубляет генерализацию воспалительного процесса[132,160]. Во многих литературных источниках[14,134] описаны разделение микроорганизмов на пародонтопатогенные комплексы, вызывающие пародонтит, а также способствующие развитию другой патологии полости рта. В «красный» комплекс входят: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*. Это – грамотрицательные бактерии, способные к адгезии к эпителиальным клеткам, гидроксиапатиту и грамположительным бактериям. Но отличительной способностью является их высокая контагиозность[142].

Наиболее часто *P. gingivalis* и *T. forsythia* ассоциируют с *T. denticola*. При обнаружении у пациентов *T. denticola* свидетельствует о генерализации патологического процесса, что является важным диагностическим критерием. В «оранжевый» комплекс входят: *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *P. micros*, *C. gracilis*, *C. rectus*, *F. periodonticum*, *F. nucleatum*, *S. constellatus*, *E. nodatum*, *C. Showae*. Это пигментообразующие бактерии, которые относят к пародонтопатогенам II порядка, они являются малоконтагиозными. Микроорганизмы «оранжевого» комплекса не являются активными участниками в развитии гингивита, но принимают активное участие в прогрессировании пародонтита[16].

В «жёлтый» комплекс входят: *Streptococcus mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. gordonii*, *S. intermedius* – пародонтопатогены II-го порядка, которые являются малоконтагиозными. Эти микроорганизмы располагаются над десной, поэтому в возникновении гингивита играют большую роль пародонтопатогены «жёлтого» комплекса, нежели «красного» и «оранжевого»[130,135]. Наличие в зубодесневом соединении *P. intermedia* характеризует о высокой степени развития тяжелого хронического пародонтита. Данный микроорганизм не активизирует патологический

процесс, но играет главную роль в развитии соинфекции пародонта с комплексом *T. forsythensis* и *T. denticola*.

В «зелёный» комплекс входят: *Eikenella corrodens*, *C. gingivalis*, *C. sputigena*, *C. ochracea*, *C. concisus*, *A. actinomycetemcomitans* – пародонтопатогенные микроорганизмы II-го порядка. Они способны к инвазии и синтезу токсинов. Их роль в развитии воспалительных процессов в тканях пародонта и патогенность на данный момент изучены пока недостаточно[112].

В «пурпурный» комплекс входят: *Veilonella parvula*, *A. odontolyticus*. Штаммы *V. Parvula*. Эти микроорганизмы синтезируют молекулы роста, которые стимулируют размножение *P. gingivalis*. В присутствии *V. parvula* микроорганизмы «красного» комплекса, в том числе, *P. gingivalis* способствуют более выраженной деструкции костной ткани, что является признаком более тяжёлых форм воспалительных заболеваний тканей пародонта[131]. Тем самым, микроорганизмы «пурпурного» комплекса играют большую роль в развитии и прогрессировании пародонтита, чем гингивита. *V. parvula* является антагонистом *S. mutans*, что приводит к снижению кариозного процесса[159].

Таким образом, в наше время бактериологическое исследование с использованием современных сред для выделения микроорганизмов достаточно актуально. Здесь важное значение имеет возможность выделять большое количество микроорганизмов на ранних стадиях гингивита до его обострения и прогрессирования[168]. Выявление микроорганизмов – источников развития гингивита является главным не только с точки зрения организации профилактических мероприятий, но и для определения новых подходов к современной оценке пародонтопатогенной микрофлоры.

Особенно актуальным этот факт становится и в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Но скорее всего более значимым является в постпандемию, когда на первый план выйдут профилактические мероприятия по решению проблем постковидного синдрома[15].

1.2 Влияние микробиоты кариозных полостей и зубодесневой борозды на соматическое здоровье человека

Уже более ста лет известно о связи инфекций ротовой полости с заболеваниями других органов[31,85,148]. Но только с появлением молекулярногенетических методов исследования удалось по-настоящему изучить микробиом ротовой полости как один из пусковых причин развития и прогрессирования воспалительных заболеваний[56]. Это необходимо учитывать при лечении кариеса и его осложнений, пародонта и профилактике воспалительных осложнений после операций в полости рта[37,48,49,80].

Практически все хронические заболевания внутренних органов в той или иной степени имеют отражение и подтверждение в полости рта[58]. Выявление проблем в ротовой полости уже на ранних стадиях патологии органов сердечно-сосудистой, кровеносной, нервной и эндокринной систем обоснованы функциональными связями, которые формируются еще на стадии эмбриогенеза[48,147]. Давно уже доказано, что микробиом ротовой полости индивидуален у каждого человека и относительно постоянен у здоровых людей. Но количественный и качественный состав микроорганизмов могут изменяться от экзогенных (питание, вредные привычки, использование противомикробных препаратов) и эндогенных факторов(беременность наследственность, хронические заболевания)[12,87,48].

Взаимосвязь соматических и стоматологических заболеваний носит многогранный характер. Одни считают Копецкий И. С. [51], что возникновение и течение заболеваний полости рта зависят от тяжести общих заболеваний, а с другой стороны, есть доказательная база, которая доказывает негативное влияние стоматологических заболеваний на течение соматических болезней. У 97 % больных с хроническим генерализованным пародонтитом выявляется разнообразная патология внутренних органов, что свидетельствует о тесной взаимосвязи состояния пародонта с общим состоянием организма [37,14].

В работе Балмасова И. П. [5] описывается, что при воспалении пародонта заболевания сердца и сосудов диагностированы в 32,1 % случаев: из них гипертоническая болезнь – в 17,9 % и ишемическая болезнь сердца – в 14,2 %; сахарный диабет – в 29,2 % и на 28,6 % больше заболеваний ЖКТ. Таким образом, хронические заболевания при пародонтите составляли 80,2 %, без пародонтита – 47,0 %.

При микробиологическом исследовании доминировали такие микроорганизмы как: *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus mutans*, *S. salivarius*, *Treponema denti*, *T. cola*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. macacae* и *S. sobrinus*. Воспалительно-деструктивные заболевания тканей пародонта, вызванные патогенными оральными микроорганизмами, провоцируют реакции в других органах и тканях. Ротовая полость и отделы желудочно-кишечного тракта непосредственно взаимосвязаны между собой[20,95]. Здесь в ротовой полости проходит начальная колонизация микроорганизмами и в дальнейшем формирование кишечного микробиома в целом[97].

В норме микроорганизмы ротовой полости не должны встречаться в в нижележащих отделах, т.к. многие бактерии погибают в кислой среде желудка и в щелочной среде тонкой кишки. Если нарушаются естественные барьерные функции ЖКТ, то тогда микроорганизмы из ротовой полости могут колонизировать другие отделы, тем самым вызывать дисбактериоз[26,44]. Так большое влияние имеет микробиота ротовой полости на ВЗК: язвенный колит и болезнь Крона, колоректальный рак, рак желудка, пищевода, неалкогольную жировую болезнь печени и хронические гепатиты[126,153]. К примеру увеличение оральных микроорганизмов происходит у пациентов с ахлоргидрей. Имеются данные, что от 67 до 91 % пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта страдают также и патологией пародонта. Например, многими исследованиями подтверждаются, что при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническом гастрите происходит нарушение микроциркуляции пародонта[91].

Также существует гематогенный путь распространения микроорганизмов в другие органы и системы. Так как ткани пародонта хорошо кровоснабжаются, следовательно при воспалительных процессах повышается проницаемость сосудов, тем самым патогенные микроорганизмы легко проникают в системный кровоток. Также замечена связь между тяжестью течения пародонтита и характером патологических изменений в толстой кишке при язвенном колите[110]. По мнению авторов, воспалительные процессы у таких больных связаны не только с наличием в содержимом зубодесневого соединения пародонтопатогенных бактерий, но и с наличием возбудителей оппортунистических инфекций[46].

По последним данным учёных Мичиганского университета показаны, как бактерии полости рта могут усиливать воспаление кишечника[191]. Они исследовали микробиом мышей на фоне экспериментального пародонтита и ВЗК и выявили, что высеянные в полости рта микроорганизмы как *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. мигрировали в кишечник мышей, что привело к повышению воспаления слизистой оболочки кишечника. Доказано[115,78], что воспаленная слизистая оболочка позволяет оральным микроорганизмам колонизировать кишечник. Также, по мнению авторов[6], есть 2 механизма развития воспаления в кишке, это увеличение Т-хелперов 17-го типа при воспалении тканей пародонта. Т-клетки попадая в кишечник запускают иммунный ответ слизистой оболочки кишечника, при этом отягощая процесс воспаления.

С помощью метагеномных исследований выявили[103], что часть микроорганизмов кишечника это бактерии: *Bacteroidetes*(30 %), *Firmicutes*(49–57,2 %), *Proteobacteria*(2–3 %) и *Actinobacteria* (1–2 %). Практически 95 % *Firmicutes* относится к классу *Clostridia*. Помимо этого выявили микроорганизмы: *Fusobacteria*, *Spirochaete*, *Verrucomicrobia*. Примерно 1 % приходится на грибы *Candida* spp., вирусы, простейшие, гельминты.

Обнаружение *H. pylori* в зубных бляшках, слюне, десневых карманах колеблется от 0 до 100 % и авторы отмечают его зависимость от плохого

гигиенического состояния полости рта. *Helicobacter pylori* обнаруживается в желудке практически у более 50 % взрослого населения мира. Эти микроорганизмы способны мигрировать в ротовую полость[44].

Сейчас активно обсуждается роль бактериальной флоры на развитие злокачественных процессов в СОПР[68,140]. Так, пародонтопатогены 1 порядка способствуют прогрессированию заболевания: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и др. Они могут внутриклеточно паразитировать клетку и распространяются как экзогенный инфекционный агент[180,4,87]. А пародонтопатогены 2 порядка играют не первую роль в развитии заболеваний тканей пародонта. К ним относят: *Streptococcus intermedius*, *Actinomyces* spp., *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium* spp. и др[42,11].

Стоматологический статус пациентов влияет на развитие онкопатологических процессов в полости рта[200]. Такие фоновые состояния, как плохая гигиена полости рта, некачественные ортопедические конструкции и реставрации играют важную роль для стоматологического здоровья ротовой полости. Так было доказано в работе Григорьевской З. В.[25], что концентрация *P. gingivalis* в слюне выше у пациентов с опухолями ЖКТ по сравнению с контрольной группой. При раке языка, глотки и пищевода микробиота слюны более обогащена *F. nucleatum*, *S. parasanguinis* II и *Neisseria*[43]. При исследовании рака желудка выявлялись низкие показатели *Corynebacterium* и высокие показатели *Neisseria*, а при колоректальном раке микробиом отличался повышенными показателями *Actinomyces odontolyticus*[171]. Обнаружение таких микроорганизмов как *Prevotella melaninogenica*, *Porphyromonas pasteri* и различных видов *Streptococcus* были выше у пациентов без онкологических заболеваний органов ЖКТ[80,29].

Ряд исследователей пришли к выводу о патогенетической схожести генерализованного пародонтита и атеросклероза с поражением аорты, коронарных и периферических сосудов[12]. Они обнаружили, изучая атеросклеротические бляшки сонных артерий человека с применением

полимеразной цепной реакции (ПЦР), в них *Chlamydia pneumoniae*, цитомегаловирус человека и бактериальную 16S рРНК, в бляшках сонной артерии выявили в 79 % *T. forsythensis*, в 63 % – *F. Nucleatum*, в 53 % – *P. intermedia*, в 37 % – *P. gingivalis* и в 5 % – *A. Actinomycetemcomitans*[174]. Другие ученые[85] обнаружили эти же бактерии в крупных и мелких артериях с атеросклеротическими повреждениями.

Чуть позже выявили в аортальных бляшках и бляшках, взятых из сердечного клапана, *A. Actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans*, *S. sanguinis*, *P. gingivalis* и *T. Denticola*[198]. В работах некоторых авторов есть факты, что при тяжёлой степени пародонтита опасность инфаркта миокарда увеличивается в 3 раза, атеросклероза и инсульта – в 2 раза, остеопороза – в 4 раза, диабета – в 2–11 раз, хронического бронхита – в 2–4 раза, в 4–8 раз повышается риск осложнений во время беременности[181]. По другим источникам у пациентов с ишемической болезнью сердца и с хроническим генерализованным пародонтитом, в содержимом зубодесневых карманов и сосудах сердца обнаружены *Treponema forsythensis*, *T. denticola*, *Porphyromonas gingivalis* и их сочетание с *Chlamydia trachomatis*. Большинство стрептококков, такие как *S. viridans*, *S. sanguinis*, *S. gordonii*, *S. mutans* и *S. mitis*, могут способствовать адгезии и агрегации тромбоцитов даже *in vitro* [137].

Есть факты, что пародонтопатогенные бактерии могут увеличивать секрецию провоспалительных цитокинов и медиаторов, тем самым ускорять развитие атеросклероза. Выявлено, что многие транзиторные и постоянные представители ротовой полости могут быть возбудителями инфекционного эндокардита (ИЭ). Самыми распространённым возбудителем ИЭ является *Staphylococcus aureus*. *S. Aureus* чаще обнаруживается в окружающей среде, а также на коже и слизистых оболочках, кроме того может участвовать в развитии воспалительных процессов в тканях пародонта.

Также при взаимодействии *S. aureus* с тромбоцитами крови способствуют их агрегации и образованию тромбов, к тому же есть данные о

его роли в повреждении эндотелия. Многие ученые[202] подтверждают увеличение пародонтитов при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также прямую зависимость степени пародонтальной патологии от длительности течения фонового заболевания. Обнаружена статистическая зависимость развития заболеваний тканей пародонта от атеросклероза, ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. Были сделаны выводы о вероятности изменения органов сердечно-сосудистой системы на начальных клинических проявлениях пародонтита[12].

У больных сахарным диабетом (СД) обнаружена высокая концентрация глюкозы в десневой жидкости, что способствует размножению микроорганизмов в полости рта[62]. Патогенные микроорганизмы пародонтальных карманов повышают уровень устойчивости тканей к инсулину, это ведет в свою очередь к ухудшению метаболического контроля гликемии[73,136]. По данным Баранцевич Н. Е. [6] при СД у многих пациентов в ротовой полости обнаруживается *Enterococcus faecalis*, хотя его естественным местообитанием является кишечник. Этот микроорганизм редко колонизирует слизистые полости рта у здоровых пациентов – в 1-20 % случаев. Но он выделяется у 68 % больных с кариесом, периодонтитом и пародонтитом[117]. Часто у пациентов с сахарным диабетом диагностируется генерализованный пародонтит[172,156]. Состояние полости рта у пациентов I типа имеет ряд симптомов: слизистая оболочка рта пастозна, наблюдается нарушение самоочищения полости рта, гипосаливация, увеличивается фибринолитическая активность слюны, имеются поражения СОПР – эрозии и трещины. Пародонтит протекает чаще с осложнениями и склонностью к продуктивному воспалению. Изменение видового состава ротовой жидкости способствует увеличению образования твердых зубных отложений[98]. При II типе диабета такие изменения появляются в случае тяжелого его течения. При сахарном диабете (СД) просходит изменение видового и количественного состава микроорганизмов в ротовой полости: повышается количество стрептококков и стафилококков, так и гибов рода *Candida albicans*. У 40,7 %

больных СД диагностировали катаральный гингивит с изменением формы десневых сосочков и повышенной кровоточивостью десен. У пациентов часто образуются язвы и эрозии, которые плохо поддающихся эпителизации[139,185,13].

Кандидоз слизистой оболочки полости рта (КСОПР) относится к оппортунистическим инфекциям, наиболее часто возникающим у людей с нарушением иммунного ответа[13]. По данным Fungi J [136] в данный момент грибы рода *Candida* занимают 4 место среди обычных патогенных микроорганизмов, способствующие септицемию в США и 8-е место в Европе, причем смертность от инфицирования *Candida* достигает 38 %[4]. Хотя у 80 % здоровых пациентов *C. Albicans* могут встречаться в микробиоте полости рта без клинических проявлений[161]. При попадании грибов рода *Candida* на слизистые оболочки полости рта, они могут сразу не колонизироваться и не инфицироваться, т.к. с постоянным током слюны они вымываются или проглатываются в течение суток, тем самым не дает им возможности адгезии на поверхности слизистой оболочки. Таким образом, для развития КСОПР необходимы способствующие факторы, состояние макроорганизма и состояние ротовой полости[139].

По данным Камилова Ж. А. [45] у пациентов с хронической болезнью почек происходит нарушение местных факторов защиты в ротовой полости, что в свою очередь приводит к нарушению резистентности микробов и колонизации в различных участках полости рта. В тканях пародонта развивается эндотелиальная дисфункция, т.е. нарушается микроциркуляция и минеральный обмен в костной ткани, приводящая к ее атрофии. У таких пациентов СОПР бледная, сглаживание сосочков, наблюдаются воспалительные и деструктивные поражения тканей, наличие множественного кариеса.

Близость ротовой полости к дыхательным путям способствует колонизации микроорганизмов в органы дыхания, приводящая к пневмонии. Практически в 30-40 % случаев аспирационную пневмонию и абсцесс легких

вызывают анаэробы *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *B. buccae*, *Bacteroides gracilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *F. necrophorum*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces* и *Clostridium*[147].

По результатам финских авторов[79], воспаление тканей пародонта способствует за счет эндотоксемии ускорению поражения печени. Микроорганизмы, вызывающие пародонтит, попадая в кишечник нарушают барьерную функцию слизистой оболочки, затем попадая в портальную вену поддерживают воспаление и фиброз печени. По результатам японских исследователей[143], показано увеличение количественного состава *вейлонелл* и *эубактерий* у пациентов с первичным билиарным холангитом и аутоиммунным гепатитом, но при сниженном количестве *фузобактерий* в микрофлоре полости рта, чем у здоровых пациентов. *Вейлонеллы* играют важную роль в образовании биопленки, они являются первичными колонизаторами, они создают условия для прикрепления *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* и других кариесогенных бактерий.

В современной работе Narengaowa [164] при исследовании ротовой полости выявили способность микроорганизмов ротовой полости провоцировать болезнь Альцгеймера через орально-кишечно-мозговую ось и ряд других механизмов, через нейровоспаление. *P. gingivalis* были обнаружены в головном мозге у пациентов с болезнью Альцгеймера. *P. gingivalis* входит в красный комплекс пародонтопатогенов. У пациентов с синдромом Шегрена наблюдается гипосаливация, которая была связана с увеличением *S. Mutans*, грибов рода *Candida*, рода *Lactobacillus*. Это является клиническим значением, т.к. гипосаливация способствует развитию кариеса и кандидоза полости рта.

Также в литературных источниках есть мнение, что пародонтальные патогены *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis* являются триггерами аутоиммунитета для ревматоидного артрита[20,26,138]. Кроме того, воспаление тканей пародонта являются источником заболевания.

Пациенты с ревматоидным артритом имели чаще пародонтит, чем у здоровых людей. Микрофлора полости рта в активной фазе заболевания была увеличена микроорганизмами: *Prevotella histicola*, *Bifidobacterium dentium* и *Candida albicans*. Результаты лечения пародонтита у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) показали, что снижение воспаления тканей пародонта сокращает иммуносупрессивный терапевтический ответ. Это в свою очередь подтверждает гипотезу, что пародонтит является главным фактором в поддержании воспаления при СКВ[162].

1.3 Современные принципы санации и профилактики стоматологических заболеваний

На сегодняшний день есть необходимость, чтобы наше население Кыргызстана было полностью просвещено, обучено и информировано о важности гигиены полости рта, о правильной технике и методике чисток, о профилактических процедурах с раннего детства, о необходимости регулярной санации и о последствиях, если этого не соблюдать. Важно, чтобы наше население понимало, что приходить к врачам – стоматологам нужно не только когда заболит зуб, а что профилактику необходимо проводить, чтобы избежать того самого лечения или потери зубов[66].

При несвоевременном лечении воспалительных процессов в ротовой полости, микроорганизмы могут распространяться не только в близлежащие ткани, такие как надкостница, костная ткань, околоносовые пазухи, миндалины, но и к другим органам: средостение, мозговые оболочки шеи[194]. Одонтогенная инфекция чаще представлена кокками (фузобактерии, бетагемолитический стрептококк, пептострептококк, золотистый стафилококк), актиномицеты, спирохеты, протеи, кандиды[69,151]. При одонтогенных инфекциях пациентам необходима консультация врача-стоматолога и отоларинголога[125,86].

Важную роль здесь играет регулярная санация полости рта, исключение стоматогенных очагов, а также проведение всех стоматологических и диагностических манипуляций в строгом соответствии с протоколом[34]. Чтобы достичь максимальных успехов необходимо проводить профилактику у беременных женщин в период всего срока беременности, также важно составление индивидуального плана лечения и в послеродовом периоде [67,94].

На сегодняшний день выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику стоматологических заболеваний[108]. В работе Хамроева Ш. Ш.[96] в зависимости от рода деятельности, стажа работы, состояния полости рта разрабатываются профилактические мероприятия. Помимо специфических мер профилактики есть общие общезаводские, общецеховые и индивидуальные. Благодаря этим профилактическим методам в комплексе приводит к снижению стоматологических болезней среди работников, повышению качества жизни и повышению производительности труда[19]. Использование данных профилактических мер в комплексе приводит к снижению стоматологических заболеваний среди работников, повышению их качества жизни и как следствие повышению производительности труда данного производства.

Профилактика кариеса и его осложнений в разных возрастных категориях привело к улучшению гигиены ротовой полости, улучшению состояния десны. В результате исследования это привело к снижению количества кариеса в стадии пятна в активной стадии у 16-35 летних на 62,5 %. Для оптимальной профилактики болезней ротовой полости необходимо сочетать диагностические, организационные и лечебно-профилактические мероприятия, которые предлагают алгоритм осуществления тактики ведения и профилактики пациентов в зависимости от состояния ротовой полости и возраста у каждого пациента[55].

Главное место в стоматологии занимает профилактика болезни тканей пародонта, т.к. она широко распространена во всем мире и негативно влияет

на здоровье в целом[22]. Так, по данным ВОЗ, всякий человек старше 30 лет имеет болезнь пародонта в той или иной степени. Процент людей, имеющие заболевания пародонта, вырос и достиг 80 % населения старше 40 лет, а также не умеют правильно чистить зубы около 92 %. А в общей структуре оказания медпомощи пациентам стоматологического направления в лечебных учреждениях болезни пародонта составляют практически 90 % от общего числа обращений[108].

В комплекс первичных профилактических мер входит: гигиеническое обучение населения, составление программы правильного и качественного питания, систематическое посещение врачей-стоматологов для проведения санации полости рта, которая в свою очередь сводится к наблюдению за гигиеной полости рта, удалению твердых зубных отложений, правильному ортодонтическому и ортопедическому лечению при различных патологиях в ротовой полости[128].

В комплекс вторичной профилактики входит лечение ранних признаков воспаления и патологических изменений в тканях пародонта: обучение гигиеническим навыкам по уходу за полостью рта, использование индикаторных веществ для наглядного показа качества чистки зубов, устранение травматических факторов, проведение реминерализующей терапии при кариесе в стадии пятна, использование рентгенологических снимков, чтобы наблюдать и оценивать динамику лечения, хирургические манипуляции для исключения патологий в тканях пародонта (устранение рубцовых деформаций слизистой оболочки переходной складки, углубление преддверия полости рта)[173].

В комплекс третичной профилактики входит весь комплекс терапевтических, ортодонтических, ортопедических, хирургических мероприятий, направленные на восстановление жевательной функции, профилактику осложнений и предотвращение патологических процессов. Важным и необходимым компонентом является диспансеризация населения. Диспансеризация пациентов с патологией пародонта является активным

методом защиты здоровья населения, ориентированный на выявление начальных форм заболевания и факторов риска с целью сохранения зубочелюстной системы[195,62,68,80]. Также врачи – стоматологи должны знать об онкологической настороженности во время профилактических осмотров и диспансеризации[25,29,42,87]. Необходимо уделять особое внимание СОПР и лимфатическим узлам. Благодаря программы профилактики[140] есть возможность избежать неблагоприятного воздействия факторов на рак полости рта, а ранняя диагностика и санация могут уменьшить смертность [90]. По данным Дайнеко Е. Е.[28] у школьников заболевания пародонта встречается у 39 %, пародонтит чаще встречается в пубертатном возрасте - 7,7 % и в 16-18 лет - 11,3 %.

На сегодняшний день достаточно мало изучен вопрос о распространенности заболеваний пародонта у детей. Поэтому важным аспектом становится разработка и внедрение методов профилактики заболеваний у детей и подростков[64]. Основа метода профилактики патологии твердых тканей зубов и пародонта у детей и подростков это обучение правильной индивидуальной гигиене полости рта. Для этого необходимо ,чтобы родители детей от 6 до 12 лет обучали личной гигиене полости рта, оснащали всеми необходимыми средствами и предметами для гигиены, согласно анатомо-физиологическим особенностям детей и подростков[145,147].

Необходимо проводить школьникам уроки гигиены: как правильно чистить зубы и ухаживать за полостью рта, дети с раннего детства должны понимать о важности ухода за полостью рта[50]. При своевременной и регулярной чистке зубов происходит профилактический процесс созревания эмали зубов[27]. Ткани зубов насыщаются всеми необходимыми микроэлементами и витаминами. Систематический массаж десен щеткой и пальцами при чистке зубов способствует улучшению кровообращения в тканях пародонта и ускоряют обменные процессы[35].

Помимо разнообразия предметов личной гигиены, важную роль играет метод чистки зубов. Врач-стоматолог должен обучать пациентов и показывать методы чистки зубов. На сегодняшний день самый распространенный метод чистки зубов[111] – это стандартный метод чистки по Г.Н. Пахомову и метод Басса. Многие ученые считают, что правильный уход за полостью рта у пациентов с заболеваниями пародонта, способствует успеху соответствующего лечения и удлиняет стадию ремиссии, уменьшая рецидивы.

По результатам исследования, посвященные профилактике заболеваний полости рта показали, что 72 % населения имеет видимый зубной налет (СНГ), 73 % – отложения зубного камня[30]. По данным ВОЗ о состоянии здоровья полости рта, люди, имеющие болезни полости рта во всем мире и оценивается на уровне почти 3,5 млрд человек[27].

По данным авторов[122,123] проводилось 10-летнее исследование по изучению здоровья полости рта у взрослого населения Европы в возрасте 35–44 лет. Они выявили, что стоматологический статус улучшился из-за систематической чистки зубов 2 раза в день зубной пастой с фтором у 34–86 % опрошенных. Большинство ученых доказали, что фтор, который используется на протяжении 50 лет в профилактике кариеса достаточно эффективен. Замечено, что в регионах и странах, где проводится активная местная фтор-профилактика заболеваемость кариесом уменьшается, но при этом резко увеличивается распространённость клиновидных дефектов. Эпидемиологическая обстановка в Кыргызской Республике на сегодняшний день характеризуется высокими показателями распространенности и интенсивности кариеса зубов. Так распространённость кариеса молочных зубов у детей достигала 90,0 % и выше. У подростков распространённость кариеса постоянных зубов колеблется от 72,0 % до 77,0 %.

Исследования по изучению распространённости и интенсивности кариеса зубов в Кыргызской Республике показали[32], что распространённость кариеса в целом по Республике – 77,7 %, в г. Бишкек – 80 %, в Ошской области – 93 %[32]. На сегодняшний день активно проводятся

исследования о значимости пробиотиков для лечения и профилактики различных заболеваний полости рта[24]. Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при поступлении в организм, оказывают положительное влияние на микробиом в целом. Наиболее описаны штаммы *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*. Механизм действия пробиотиков в профилактике кариеса направлен на уменьшении КОЕ кариесогенных микроорганизмов из-за прямого антибактериального действия[46,49,120].

1.4 Современные методы исследования микробиоты полости рта

На сегодняшний день самым распространенным и классическим методом определения нарушений микробиоты ротовой полости является бактериологическое исследование с выделением и идентификацией аэробных, факультивно-анаэробных и олигатных анаэробов, а также дрожжеподобных грибов рода *Candida*[61].

Этот метод включает в себя выращивание культуры бактерий на питательной среде, микроскопию, биохимический анализ и другие тесты для определения фенотипа микроорганизмов, такие как анализ утилизации различных сахаров, исследование наиболее благоприятных условий для роста, тест на чувствительность к антибиотикам[4,21,36,107]. С его помощью можно культивировать, идентифицировать, охарактеризовать и классифицировать не более 50 % из около 700 видов микроорганизмов, чаще всего встречающихся в полости рта. Но у данного метода есть также свои недостатки[7,3,38,65] такие как: длительное получение результатов (от 5 до 3 недель), так как некоторые облигатно-анаэробные виды растут медленно; дорогие питательные среды для микроорганизмов; соблюдение алгоритма правильного взятия исследуемого материала и его транспортировка, свои сложности анаэробного культивирования, допустимы ложноположительные результаты, что в свою очередь будет сказываться на выбор лечения и его эффективность[18,99,100].

Так, некоторые молекулярные методы могут проводить анализ ДНК, выделенной без культивирования бактерий полости рта, а непосредственно из пробы. Этот подход дает избежать потерю данных по некультивируемым видам бактерий (>50 % микрофлоры полости рта) и тем самым исключает погрешности культурального метода[182]. Но при этом все равно могут быть ошибки, т.к. невозможно обеспечить оптимальные условия для выделения ДНК из микроорганизмов разных групп[17].

Высокие ожидания возлагаются на метод полимеразно-цепной реакции (ПЦР), которая способна обнаружить генетические маркеры любых микроорганизмов[8]. ПЦР – молекулярно-биологический метод диагностики. Этот метод основан на анализе нуклеиновых кислот, поэтому для проведения исследования не требуется сохранения живых микроорганизмов, в том числе анаэробных, особенно это важно при транспортировке материала.

Положительные стороны данного метода это специфичность, быстрота и высокая чувствительность (результаты выходят в течение нескольких часов). ПЦР могут применять для прогноза многих заболеваний полости рта, это различные формы пародонтита, при имплантации и протезировании. Благодаря высокой специфичности методом ПЦР возможно выявить пародонтопатогены зубодесневого соединения, выделять пациентов группы риска и получать важную информацию для выбора лечения, а также диагностировать рецидивы заболевания[15]. С помощью этого метода выявляются незначительное количество пародонтопатогенов, которые обычно не выделяют микробиологическим методом (*T. forsythia*, *T. denticola*). Помимо классической конвенциональной ПЦР широко используются ПЦР в реальном времени, полиморфизм длины терминального рестриционного фрагмента (t-RFLP), мультилокусное генотипирование, случайная амплификация полиморфной ДНК/ПЦР с произвольными примерами, а также методики анализа продуктов ПЦР с помощью DGGE или RFLP.

Но есть и недостатки метода ПЦР это то что не дает информацию о количестве микроорганизмов. Численность микроорганизмов определяют

методом количественной ПЦР. Из всех методов молекулярно-биологического исследования только ПЦР и двухмерная гибридизация позволяют обнаруживать некультивируемые виды, но они не подходят для выявления новых или неизвестных видов. Для этого применяют такие методы как - клонирование и секвенирование гена 16S рибосом[163,186]. Данная методика с безграничными возможностями, которая способна идентифицировать любой вид бактерии в пробе, в том числе некультивируемые или новые виды. Она основана на увеличении числа копий бактериальной ДНК в ПЦР с универсальными 16S-праймерами (скрещиваются с ДНК всех истинных бактерий).

Также при заболеваниях тканей пародонта можно применять метод твердофазного ИФА. Он основан на определении антител сыворотки крови и десневой жидкости к антигенам анаэробных микроорганизмов. Также есть возможность выявления антител к вирусам герпеса, хламидиям и грибам. По данным авторов благодаря ИФА диагностике показано, что у 90 % пациентов с воспалительными процессами в тканях пародонта выявили IgG-антитела к вирусу простого герпеса, в 70-90 % случаев – IgG-антитела к цитомегаловирусу, у 58 % больных - антитела к *C. albicans* и у 17 % - антитела класса G к *C. Trachomatis*[166,17,157].

Благодаря развитию культурально-независимых методов исследования микроорганизмов дало возможность применять такие эффективные методы идентификации микроорганизмов, как денатурирующий градиентный гельэлектрофорез (DGGE), гель - электрофорез в градиенте температуры, а также полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (RFLP).

Базовыми подходами к секвенированию генов микроорганизмов с целью изучения их некультуральными методами являются секвенирование и анализ фрагмента гена 16S рРНК и метагеномика[57]. Метагеномика и микробиомика – два основных метода исследования, которые направлены на определение качественного и количественного состава микробиоты организма человека, в зависимости от состояния его здоровья или сопутствующих у него

заболеваний. Метагеномика позволяет исследовать те микроорганизмы, которых невозможно вырастить *in vitro*. Метагеномика показывает не только видовую принадлежность микроорганизмов, но их функциональную активность.

Метагеномные возможности дают нам информацию об исследуемых бактериях не только путем секвенирования генов, но и за счет анализа базы данных банка белков и нуклеиновых кислот (Protein Data Base)[167]. Микробиота полости рта на сегодняшний день из-за простоты взятия образцов биоматериала считается одним из изученных микробиомов организма человека. Анализ 16S рРНК включает в себя секвенирование сохранного гена 16S рРНК, а метагеномика способна произвести общий анализ генома микроорганизма методом дробовика (WGS). Все полученные образцы ДНК «нарезаются» методом дробовика, после чего их секвенируют традиционным Сагенровским методом или же с использованием методов нового поколения[183]. Профилирование гена 16S рРНК используется в большинстве крайних исследований для качественной и количественной оценки микроорганизмов, которые присутствуют в образце, но если требуется полное профилирование генофонда исследуемого микробиома, выполняется метагеномный анализ методом дробовика[187].

Методы секвенирования «нового поколения» (NGS) в последнее десятилетие стали революционными в исследовании микробных сообществ. Они дали нам возможность производить широкомасштабное секвенирование генов микроорганизмов в течение нескольких дней или даже часов. К основным методикам секвенирования «нового поколения» относятся: 454 пиросеквенирование; Applied Biosystems (Прикладные Биосистемы); Illumina; Pacific Biosciences; Oxford Nanopore.

Для наиболее полной трактовки результатов NGS-анализ требует широкого применения методов биоинформатики. Она должна включать контроль качества данных, выравнивание и сопоставление с хорошими эталонными геномами, фильтрацию выборок для повышения качества

полученной информации, удаление химер и нормализацию по выборкам и популяциям. Но, к сожалению эти методы очень дорогостоящие и в настоящее время не доступны для использования в реальной клинической практике.

Еще одним из современных методов, используемых для дифференциации и идентификации микроорганизмов, является метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС)[33,114,177]. Он основан на сочетании двух аналитических методов: капиллярной газовой хроматографии и масс-спектрометрии[40,74,83,113]. Принцип метода качественное и количественное определение маркерных веществ микроорганизмов (жирных кислот (ЖК), альдегидов, спиртов, стероидов и др.) непосредственно в исследуемом материале. Известно, что одной из биологических особенностей микроорганизмов является синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), которые образуются в результате метаболизма, а также участвуют в обеспечении локальных и системных функций макроорганизма[70,84]. Продукция КЖК собственным микробиоценозом является одним из важных механизмов саморегуляции ее роста и жизнедеятельности[71,41].

В настоящее время изучение КЖК используют для интегральной оценки состояния микробиоты. Кроме того, исследование концентрации данных метаболитов методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) позволяет не только диагностировать нарушения микрофлоры, но и, используя точные объективные данные, оценивать эффективность проводимой терапии [176,72].

Резюме. В 1 главе описан обзор литературы о микробиоте полости рта, об истории ее изучения и о влиянии ее на патологические состояния организма человека. Ротовая полость является входными воротами микробов для других органов и систем организма. Тем самым количественное и качественное разнообразие этих микроорганизмов непосредственно оказывают влияние здоровью человека. Постоянная нормальная микробиота полости рта, условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, а также продукты их жизнедеятельности непосредственно попадают в кровь из оральной полости

при различных диагностических, гигиенических и лечебных стоматологических манипуляциях. Полноценно стало возможно изучать микробиоту ротовой полости после открытия технологии «секвенирования генов». Важную роль играют биопленки, которые образуются путем взаимодействия между бактериями через сигнальные молекулы. Необходимо знать неблагоприятное действие микробов полости рта на заболевания внутренних органов и систем организма человека. В практической стоматологии, так же как и в других областях клинической медицины, многие заболевания легче предупредить, чем заниматься их лечением. При всех видах хирургических манипуляциях требуется санировать полость рта.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика материала

Материалы данной диссертационной работы основаны на обследовании и лечении пациентов, которые проводились на клинической базе Стоматологического Учебного Научно-Клинического Центра Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева, на кафедре терапевтической стоматологии. Микробиологические исследования выполнялись в Центре государственного санитарно - эпидемиологического надзора г. Бишкек и медицинской лаборатории «AquaLab». Для более точного определения микробиоты использовался метод хромато - масс - спектрометрии микробных маркеров, результаты которых были получены в лаборатории Института Аналитической Токсикологии в Российской Федерации, г. Москва.

Для полноты изучения микробиоты корневых каналов и зубодесневых борозд были проведены исследования с участием 133 пациентов, из числа которых, из них женщины составили – 80(60,1%) и мужчины – 53(39,8%) человек (рис.2.1).

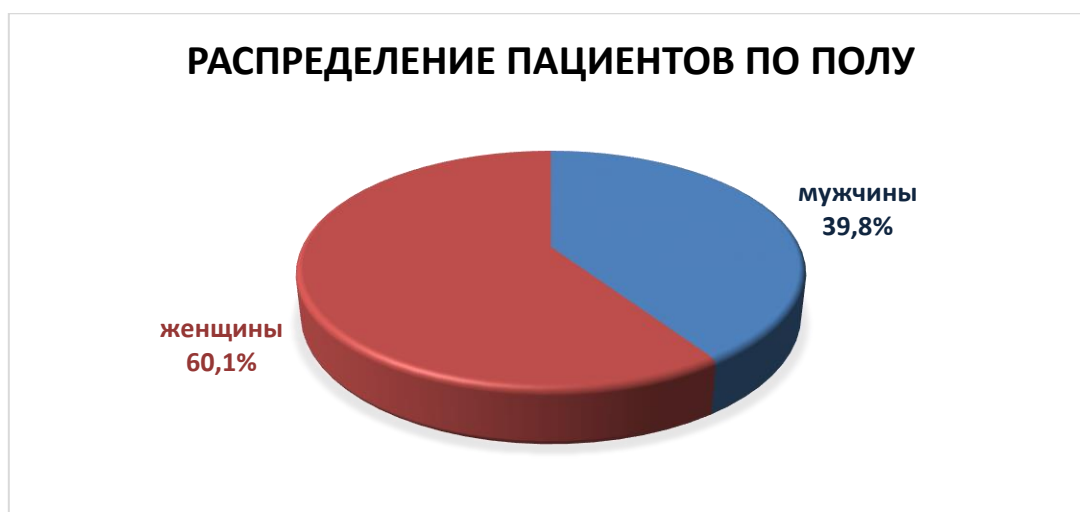


Рис. 2.1 Распределение пациентов по полу.

Рис. 2.1 наглядно показывает, что количество женщин (60,1%), обратившихся за санацией полости рта, в 1,43 раза больше мужчин (39,8%). По нашему мнению, это объясняется, тем, что женщины больше, чем мужчины беспокоятся о своем здоровье и, как следствие, своевременно и чаще обращаются к врачу.

Необходимо отметить, что возраст исследованных пациентов составил в пределах от 20 до 65 лет. Поэтому на следующем рисунке наглядно показано как распределены по возрасту пациенты (рис. 2.2).

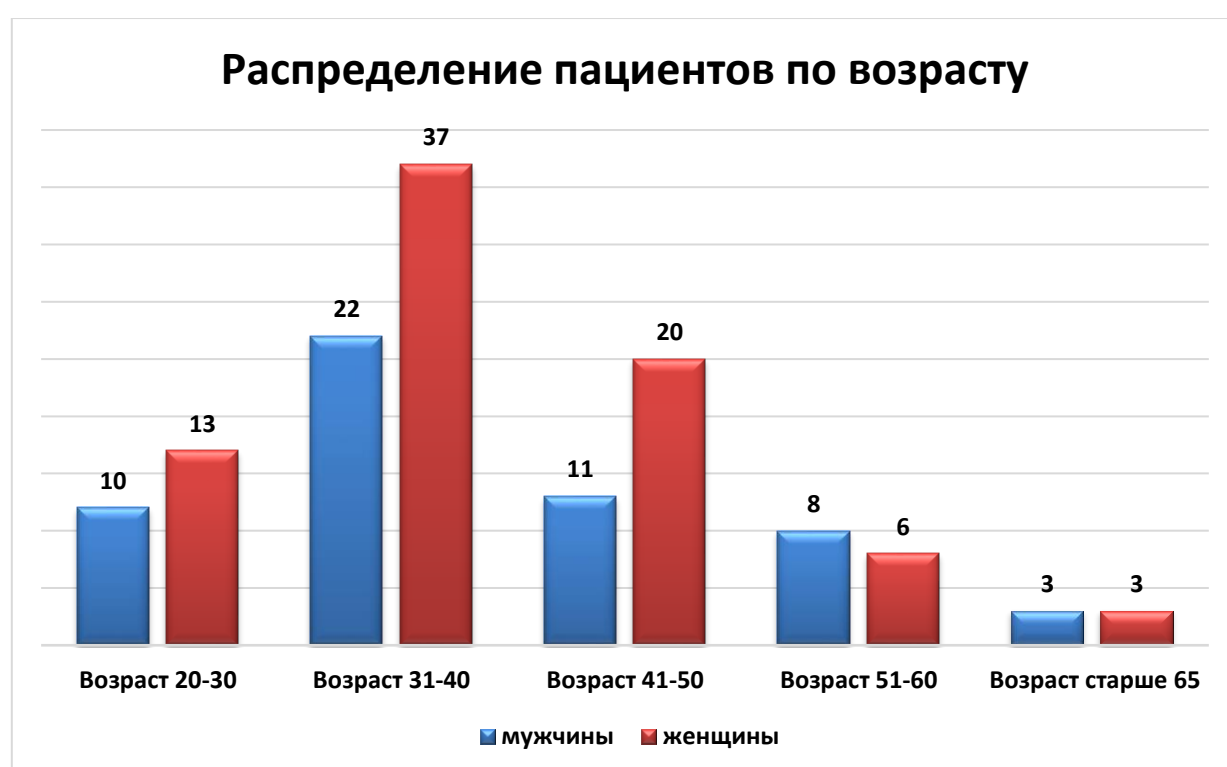


Рис. 2.2 Распределение пациентов по возрасту.

На представленном рисунке видно, что чаще обращались к врачу в возрасте от 31 до 40: среди них – 37 женщин и 22 мужчин; в возрасте от 41-50 лет: всего 20 женщин и 11 мужчин. И наиболее реже обратились к врачу в возрастном промежутке старше 65 лет: всего по три женщин и мужчин.

Предварительно все пациенты были распределены на 3 группы.

Первую группу составили 45 человек – с диагнозом хронический апикальный периодонтит до и после лечения.

Вторую группу составили пациенты с хроническим катаральным гингивитом до и после лечения - 45 человек. Очевидно, что вследствие длительной плохой гигиены полости рта может стимулироваться развитие гингивита и пародонтита. Практически среди всех обследованных были выявлены местные раздражающие факторы, такие как острые края зубов, аномалии зубов, завышенные пломбы, которые являются пусковым механизмом в развитии патологии тканей пародонта. Таким образом, просматривается прямая корреляционная зависимость между состоянием гигиены полости рта, распространенностью и тяжестью течения катарального гингивита.

Третью группу составили здоровые лица, не имеющих кариозных полостей и воспаления десен – 43 пациентов.

2.2. Методы исследования

Всем нашим пациентам при первичном приеме проводились следующие исследования: основной клинический осмотр и дополнительные стоматологические методы исследования. Кроме того, нами проведены бактериологические исследования содержимых корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите (1 группа) и зубодесневой борозды при хроническом катаральном гингивите (2 группа) до и после лечения, и у здоровых лиц (3 группа) - с зубодесневой борозды, и определение микробиоты методом хромато – масс - спектрометрии микробных маркеров в тех же группах.

После жалоб, сбора анамнеза и внешнего осмотра пациента, непосредственно проводился осмотр полости рта в следующей последовательности: осмотр преддверия полости рта, осмотр зубных рядов, наличие патологических процессов в зубах, гигиеническое состояние полости рта, изучение тканей пародонта на наличие воспалительных процессов.

Из специальных стоматологических методов исследования нами были использованы следующие методы:

1. Гигиенический индекс Грина Вермиллиона (ОHI-S);

2. Проба Шиллера-Писарева (Ш-П);
3. Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА);
4. Индекс кровоточивости (ИК);
5. Рентгенологическое исследование;
6. Микробиологическое исследование с указанием видового состава и числа микроорганизмов на единицу объема (КОЕ/мл);
7. Метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (МСММ);
8. Метод статистической обработки полученных данных.

2.2.1. Гигиенический индекс Грина Вермиллиона (ОНИ-S)

Упрощенный индекс гигиены полости рта (ОНИ-S) (Green, Vermillion, 1964) заключается в оценке площади поверхности зуба, покрытой налетом и/или зубным камнем, не требует использования специальных красителей. Для определения ОНИ-S исследуют щечную поверхность 16 и 26 зубов, губную поверхность 11 и 31 зубов, язычную поверхность 36 и 46 зубов, перемещая кончик зонда от режущего края в направлении десны.

Отсутствие зубного налета обозначается как – **0**;

зубной налет до 1/3 поверхности зуба – **1**;

зубной налет от 1/3 до 2/3 – **2**;

зубной налет покрывает более 2/3 поверхности эмали – **3**;

Затем определяется зубной камень по такому же принципу.

Формула для расчета индекса:

$$ОНИ - S = \frac{\sum ЗН}{n} + \frac{\sum ЗК}{n},$$

где n – количество зубов, ЗН – зубной налет, ЗК – зубной камень.

Значение	Оценка индекса	Оценка гигиены полости рта
0 - 0,6	Низкий	Хорошая
0,7 - 1,6	Средний	Удовлетворительная
1,7 - 2,5	Высокий	Неудовлетворительная
> 2,6	Очень высокий	Плохая

2.2.2. Проба Шиллера – Писарева

Данный метод мы использовали для оценки состояния воспалительного процесса в деснах и динамики проведенного лечения. Суть данной пробы заключается в выявлении в тканях десны содержание гликогена. Гликоген резко возрастает при наличии воспаления и выражается в баллах от 1,0 до 8,0 в зависимости от тяжести воспаления. На десну наносится раствор Люголя (йодид калия – 2,06; йод кристаллический – 1,0; вода дистиллированная – 40,0). Окраска десен меняется от светло-коричневого до темно-бурого цвета. Здоровая десна при этом имеет бледно-желтый свет. Исследования проводились перед началом лечения и после лечения. Пробу Шиллера-Писарева выражали в баллах, оценивая окраску сосочков в 2 балла, окраску маргинальной части десны в 4 балла, окраску альвеолярной части десны в 8 баллов. Общую сумму баллов, полученную при окраске, делили на число зубов, в области которых проведено исследование, по формуле:

$$\text{Йодное число} = \frac{\text{сумма оценок каждого зуба}}{\text{количество обследованных зубов}}$$

Таким образом, оценка значений йодного числа Сваркова проводилась следующим образом:

- до 2,3 баллов слабо выраженное воспаление;
- 2,67 -5,0 баллов умеренное воспаление;
- 5,3 – 8,0 баллов интенсивное воспаление.

2.2.3. Папиллярно-маргинально – альвеолярный индекс (РМА)

Индекс РМА предназначен для определения степени воспаления десны. Для определения данного индекса состояние десны у каждого зуба оценивали по следующим значениям:

0 – отсутствие воспаления;

P – воспаление межзубного десенного сосочка -1 балл;

M – воспаление маргинальной десны – 2 балла;

A – воспаление альвеолярной части десны – 3 балла.

Индекс вычисляется по формуле:

$$\text{Индекс РМА} = \frac{\text{сумма показателей в баллах}}{\text{количество зубов}} \times 100\% ,$$

Количество зубов после 15 лет принимается за 30. При окрашивании десен применяли раствор Шиллера-Писарева.

В норме индекс РМА равен 0. Чем больше цифровое значение индекса, тем выше интенсивность гингивита.

Оценочные критерии:

30% и менее - легкая степень тяжести гингивита;

30-60% - средняя степень тяжести;

61% и выше – тяжелая степень.

2.2.4. Индекс кровоточивости по Мюллеману (ИК)

Этот метод впервые предложил Мюллеман (Muhlemann) в 1971 г, а в 1975 г. его модифицировал Коуэлл (Cowell.). Методика определения основана на изучении состояния десен в области "зубов Рамфьорда" 16,21,24,36,41,44 с шейной и язычной (небной) сторон с помощью пуговчатого или специально затупленного зонда. Кончик зонда без давления прижимают к стенке бороздки и медленно ведут от медиальной к дистальной стороне зуба.

Оценочная шкала:

0 - если после этого кровоточивость отсутствует;

1 - если кровоточивость появляется не раньше, чем через 30 секунд;

- 2 - при зондировании кровоточивость возникает после проведения кончиком зонда по стенке бороздки в пределах 30 секунд;
- 3 - кровоточивость возникает сразу после проведения кончиком зонда по стенке бороздки.

ИК = сумма баллов / количество зубов

Критерии оценки:

0,1-1,0 - легкое воспаление;

1,1-2 - среднее воспаление;

2,1- 3 - тяжелая степень воспаления.

2.2.5. Рентгенологическое обследование

В нашем исследовании из рентгенологических методов исследования мы применяли прицельный снимок зубов и ортопантограмму. На прицельном рентгенологическом снимке оценивали состояние зуба, окружающих тканей, глубину кариозного процесса, состояние каналов зубов, качество эндолечения после пломбирования каналов зубов. На ортопантограмме определяли состояние всех имеющихся зубов, периапикальных тканей, костной ткани. Определяли степень резорбции костной ткани и наличие остеопороза. Чаще при кариесе и его осложнениях мы применяли прицельную рентгенографию, проводимую по стандартной диагностической методике. Для заболеваний тканей пародонта использовали ортопантографию, которую проводили на аппарате «ORTOPHOS XG 3D», фирмы Sirona (Германия).

Исследование микробиоты проведено у 28 пациентов (1 гр.), 28 пациентов (2 гр.) до и после лечения; здоровые лица (3 гр.).

2.2.6. Микробиологическое исследование с указанием видового состава и числа микроорганизмов на единицу объема

Микробиологическое (бактериологическое) исследование – способ проверки биоматериала на наличие возбудителя патогенной микрофлоры. Метод бакпосева позволяет выявить и идентифицировать патогенный микроорганизм даже при относительно малых его концентрациях в тканях. Для этого исследуемые образцы высевают на питательные среды и

культивируют для получения визуально видимых колоний возбудителя. Микробиологическое исследование проводилось в Центре государственного санитарно - эпидемиологического надзора г. Бишкек и в медицинской лаборатории «AquaLab».

Первым этапом микробиологического исследования был сбор материала. Бактериологическое исследование проводилось до и после лечения.

В первой группе при диагнозе хронический апикальный периодонтит до лечения мазки брались из корневых каналов после препаровки кариозных полостей, до инструментальной и медикаментозной обработки с помощью стерильной корневой иглы, намотанной ватой. После лечения хронического апикального периодонтита мазки брались из корневых каналов на 2 или 3 посещение перед пломбированием корневых каналов.

Во второй группе при диагнозе хронический катаральный гингивит мазки брались до лечения из зубодесневой борозды с помощью стоматологического зонда. После лечения мазки брались из зубодесневой борозды через 7-10 дней. Эти пациенты ставились на диспансерный учет и вызывались на контрольный осмотр через 6 месяцев и год.

Собранные биоматериалы для микробиологического исследования помещались в специальную транспортную среду. Она в свою очередь представляет стерильную жидкую среду Стюарта (натрия глицерофосфат – 10 г/л; кальция хлорид – 0,1 г/л; метиленовый синий – 0,002 г/л). Собранные в транспортную среду микроорганизмы хорошо увлажняются и защищаются от высыхания, это сохраняет жизнеспособность микроорганизмов в течение всего времени, необходимого для доставки образца в лабораторию.

Следующим этапом микробиологического исследования было культивирование. Его проводили путем посева биоматериала по 500 мкл суспензии с микроорганизмами на стандартные искусственные питательные среды в чашках Петри (мясо-пептонный бульон, кровяной агар, желточно - солевой агар, шоколадный агар). Посев материала производили с помощью

специальной петли или пастеровской пипетки, растирая полученный образец по поверхности или вводя его в толщу питательной среды, и затем инкубировали при 30 °С в течение 3-7 суток. (Khelaifia, 2023). В течение этого времени оценивались темпы роста микроорганизмов, выделяли чистую культуру.

Заключительный этап микробиологического исследования – это бактериоскопия. Небольшое количество образца из посева размещали на стекло для идентификации. Для идентификации использовали технологию микроскопирования (Zeiss Axiovert 5, Германия) и окрашивание по Грамму (Tripathi, 2023). Определение проводили по морфологическим признакам согласно (Holt, 1994). Для количественной оценки определяли число колоний-образующих единиц (КОЕ) в 1 мл. Он проводился на этапе посева биоматериала на среды. Подсчет колоний проводили автоматически с помощью специального прибора – колониметра Scan 4000 (Interscience, Франция). Основной принцип работы счетчика колоний заключается в том, что он различает отдельные колонии микроорганизмов на питательных средах и ведет подсчет их количества.

По длительности микробиологическое исследование занимало от 3 до 7 дней. Расшифровка результатов сводился к двум пунктам анализа:

1 - качественный анализ с определением факта наличия/отсутствия определенного возбудителя;

2 - количественный анализ с указанием числа микроорганизмов на единицу объема – выражают в КОЕ (колониеобразующие единицы).

Таким образом, чем выше этот показатель, тем сильнее бактериальное поражение организма данным возбудителем.

2.2.7. Метод хромато - масс- спектрометрии микробных маркеров (МСММ)

Данный метод МСММ определяет в биологических пробах человека компоненты клеточных стенок микроорганизмов, так называемых микробных

маркеров из числа высших жирных кислот. У каждого микроорганизма есть «свои», т.е. характерные только ему маркеры, при обнаружении которых, делаются заключения о присутствии тех, или иных микроорганизмов с их количественной оценкой.

Основные характеристики метода: без культивирования непосредственно в клиническом материале; одновременное определение 57 микроорганизмов в одной пробе; полное время анализа составляет 3 часа; универсальность в отношении разных групп микроорганизмов: бактерии, грибы, вирусы; селективность – до вида; использование любого биоматериала.

Для метода МСММ использованы образцы содержимого из корневых каналов при хроническом апикальном периодонтите, а при катаральном гингивите в качестве образца была субгингивальная зубная бляшка из зубодесневой борозды. Отобранные биоматериалы наносили на специальные фильтровальные бумаги, которые выдавались лабораторией и высушивали в виде пятна. Место, куда наносили материал на бумаге, обводили карандашом. Пробы можно хранить и перевозить в сухом виде при комнатной температуре неопределенно долго. Далее этот конверт отправлялся в лабораторию Института Аналитической токсикологии в Москву в специальном конверте. Полученные образцы в лаборатории подвергались ВЭЖХ (высокоэффективному жидкостному хроматографическому) разделению масс-спектрометрии и сравнивались со стандартными образцами для идентификации вида микроорганизмов и количественного определения КОЕ.

В лаборатории высушенные образцы ресуспендировали в 100 мкл рабочего раствора А (Wei, 2019), после чего пробы высушивали при 30 °С в атмосфере азота и вносили в водный растворитель, содержащий 20 % метанола, 1,8 мг/мл сукцината и 0,6 мг /мл меркаптоэтанола. Полученные образцы подвергались ВЭЖХ (высокоэффективному жидкостному хроматографическому) разделению-МС и сравнивались со стандартными образцами для идентификации вида микроорганизмов и количественного определения (КОЕ/мл).

HPLC-MS (high-performance liquid chromatography-mass-spectrometry) проводили на спектрометре Ultimate 3000 RSLC (ThermoFisher, США). Образцы наносили на колонну Phenomenex polar C18 (размеры – 2,1*150 мм; зерно – 1,6 мкм) в объеме 10 мкл. В качестве подвижной фазы А использовали 0,1 % водный раствор муравьиной кислоты; подвижной фазой Б был ацетонитрил (99,9 %). Колонну уравнивали по 15 % фазы Б. Программа градиента для разделения: 15 % Б (2 мин) – 15-40 % Б (2-8 мин) – 40-100 % Б (8-9 мин) – 100 % Б (9 -11 мин) – 15 % Б (11-14 мин). Скорость потока составляла 300 мкл/мин, температура термостата колонны – 30 °С, температура проб – 8 °С. MS-анализ выполнен в режиме положительной ионизации с разделением в 35 тыс. и подачей ионного источника на второй минуте от начала градиентной элюции. Температура капилляра – 320 °С; нагревателя вспомогательного газа – 300 °С; напряжение потока – 3,5 кВ; давление оболочкового и вспомогательного газа – 2 МПа и 0,07 МПа соответственно. Цикл длился 1 секунду с энергией столкновения 35 эВ и с условием получения 12-20 точек для каждого пика. Идентификацию и количественное определение дериватов проводили по данным времени удерживания и соотношения m/z дериватизированных стандартных образцов.

Использованные реактивы были получены от производителей Sigma-Aldrich (Германия, Франция) и TCI (Япония). Первоначальные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Thermo Xcalibur 4.1 и MetaboAnalyst 3.0. Границей определения жирных кислот считалось соотношение сигнал/шум 3,0. Статистический анализ проводился с помощью GraphPad Prism 9.1. Результаты считались статистически существенными со значением величины вероятности $P \leq 0,05$.

Расшифровка анализа выдается на бланке заключения с 57 микроорганизми с количественным выражением (рис. 2.7 на стр.14).

2.2.8. Методы статистической обработки полученных данных.

Все результаты нашего исследования прошли статистический анализ. Были определены средняя арифметическая (M), стандартная ошибка от средней арифметической (m), среднее квадратичное отклонение (σ). Также применялась сравнительная оценка критериев по разности, рассматриваемой между сравниваемыми выборками. Для этого применяли t -критерии Стюдента. Статистическая обработка проводилась с использованием персонального компьютера с применением программ MS Excel 2010 и MS Office 2010.

Резюме. Во 2 главе «Методология и методы исследования» представлены общая характеристика материала и методы исследования. Обследование и лечение пациентов проводились на клинической базе Стоматологического Учебного Научно-Клинического Центра Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева, на кафедре терапевтической стоматологии. Изучение микробиоты в корневых каналах и зубодесневых бороздах провели с участием 133 пациентов, которое проводилось в центре государственного санитарно – эпидемиологического надзора г. Бишкек и в медицинской лаборатории «AquaLab». Первую группу составили (45 чел.) – с заболеванием хронический апикальный периодонтит. Вторую группу составили (45 чел.) – пациенты с хроническим катаральным гингивитом. Третью группу составили здоровые лица.

Описаны примененные методы исследования: основные, специальные стоматологические индексы, бактериологический и метод хромато – масс – спектрометрии микробных маркеров, а также статистические методы исследования.

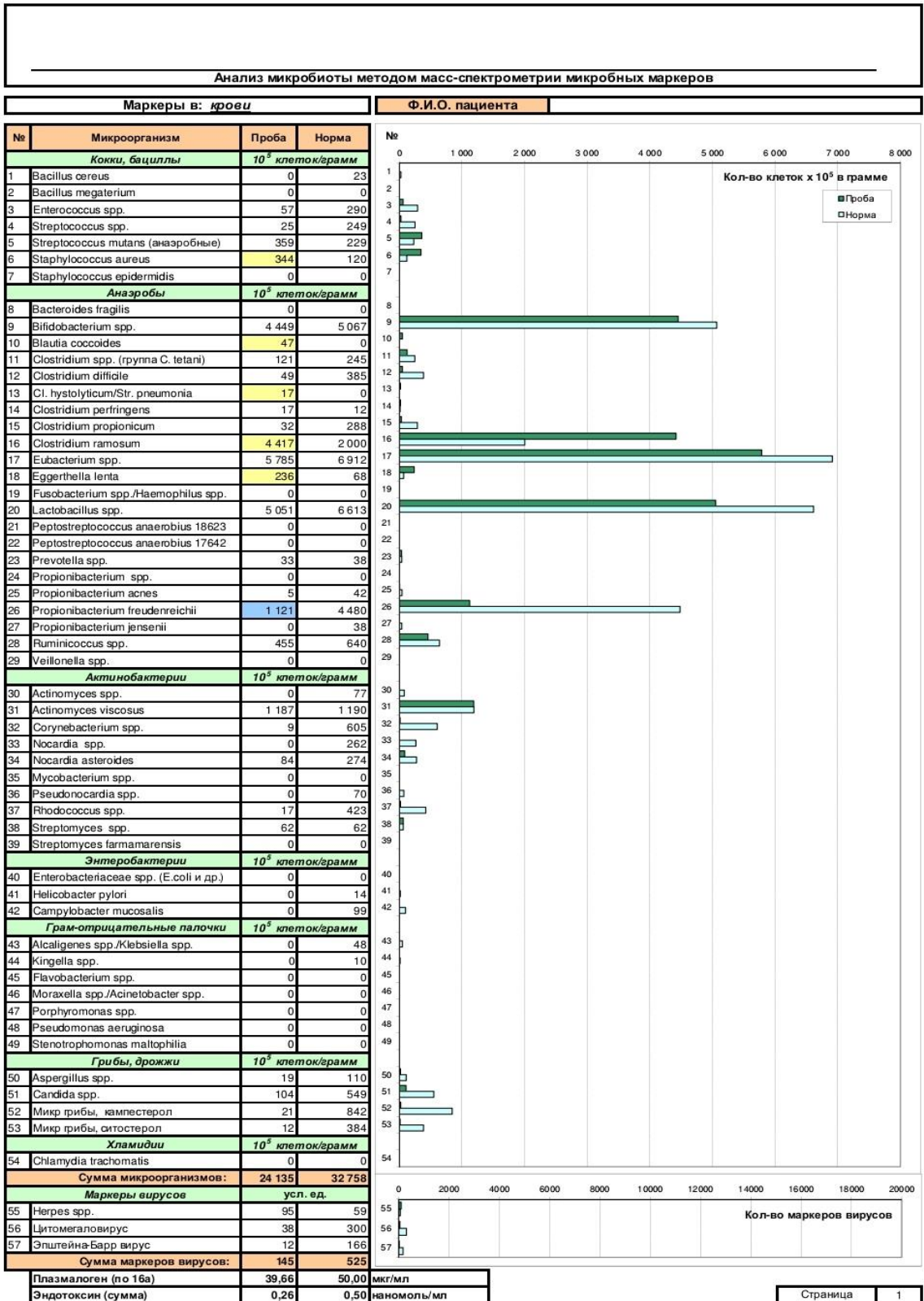


Рис. 2.3 Бланк заключения метода МСММ.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты микробиологического исследования до и после лечения в 1 и 2 группах

Наши исследования были проведены на клинической базе Стоматологического Учебного Научно-Клинического Центра Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева, на кафедре терапевтической стоматологии.

Пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили 28 человек – с хроническим апикальным периодонтитом до и после лечения. Вторую группу составили пациенты с хроническим катаральным гингивитом до и после лечения - 28 человек. Третью группу составили здоровые лица - 25 пациентов. Мы определяли стоматологический статус, применяя стоматологические индексы, а также микробиологический статус до и после лечения, с целью выявления качественного и количественного состава микроорганизмов из корневого канала и зубодесневой борозды в обеих группах. Также использовался метод хромато - масс – спектрометрии, который был проведен до лечения в обеих группах.

Бактериологическое исследование проводилось в Центре государственного санитарно - эпидемиологического надзора г. Бишкек и в медицинской лаборатории ««AquaLab»».

Микробиологический анализ дал нам возможность выделить и идентифицировать 12 представителей микробиоты, высеянных на чашки с селективными или универсальными средами. Штаммы оказались типичными для пациентов, больных хроническим периодонтитом (1 гр.) и с катаральным гингивитом (2 группа). Видовой состав микробов и грибов и частота их встречаемости показаны в таб.3.1.

Таблица 3.1 - Видовой состав микробиоты ротовой полости пациентов 1 и 2 группы до лечения

Представитель	Количество случаев определения		
	Группа 1, n=28	Группа 2, n=28	Группа 3, n=25
Streptococcus viridans	27	28	18
Streptococcus pyogenes	18	15	10
Staphylococcus epidermidis	16	12	8
Candida sp.	14	13	5
Staphylococcus aureus	11	12	5
Klebsiella aerogenes	7	11	-
Enterobacter cloacae	7	11	-
Escherichia coli	7	11	-
Saccharomyces sp.	6	7	3
Enterococcus	-	12	-
Staphylococcus warneri	-	7	-
Klebsiella ozaenae	-	6	-
Общее число	9	12	6

Следует отметить, что условная группа *S. viridans* включала в себя ряд штаммов стрептококков (*S. salivarius*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. anginosus*, *S. sanguinis*), которые во время роста на кровяном агаре гемолизуют эритроциты, в результате чего изменяется степень окисления катионов Ферума и синтезируются соединения зеленого оттенка (рис.3.1).



Рис. 3.1 Рост *S. viridans* на кровяном агаре.

Так, доминирование штаммов стрептококков было ожидаемым, поскольку они составляют около 40 % непатогенной микрофлоры полости рта, глотки и желудочно-кишечного тракта, что свидетельствует о том, что тип зубной патологии не влияет на изменение количества этих бактерий. При этом, они являются условными патогенами, которые могут способствовать симбиотическому росту патогенных ассоциаций. В первой группе *S. viridans* встречались у 96,4% пациентов, во второй группе у 100% пациентов, в 3 группе у 72%. Больше видовое разнообразие (все 12 штаммов) получено из мазков зубодесневой борозды при катаральном гингивите, тогда как из корневых каналов высеяно только 9 штаммов микроорганизмов, у здоровых лиц – 6 видов микроорганизмов. Анализ частоты встречаемости видового состава микробиоты полости рта у пациентов показал, что микроорганизмы в зубодесневой борозде преобладают в большей степени, чем в корневом канале. Наличие кишечной микрофлоры может свидетельствовать о

восходящей миграции бактерий из тонкого кишечника по пищеварительному тракту. Такое явление обычно встречается у пациентов с синдромом протекающего кишечника, который сопровождается нарушением барьерной функции эпителия тонкой кишки. В результате бактерии и продуцируемые ими токсины могут не только распространяться по пищеварительному тракту, но и проникать в кровь или лимфоузлы.

Следующими, по частоте встречаемости в 1 и 2 группах были выявлены *S. pyogenes* - у 58,9 % пациентов, у 50 % – *S. epidermidis* и у 48,2 % – *Candida sp.* (рис.3.2). И у 41 % выборки обнаружен опасный патоген *S. aureus*.

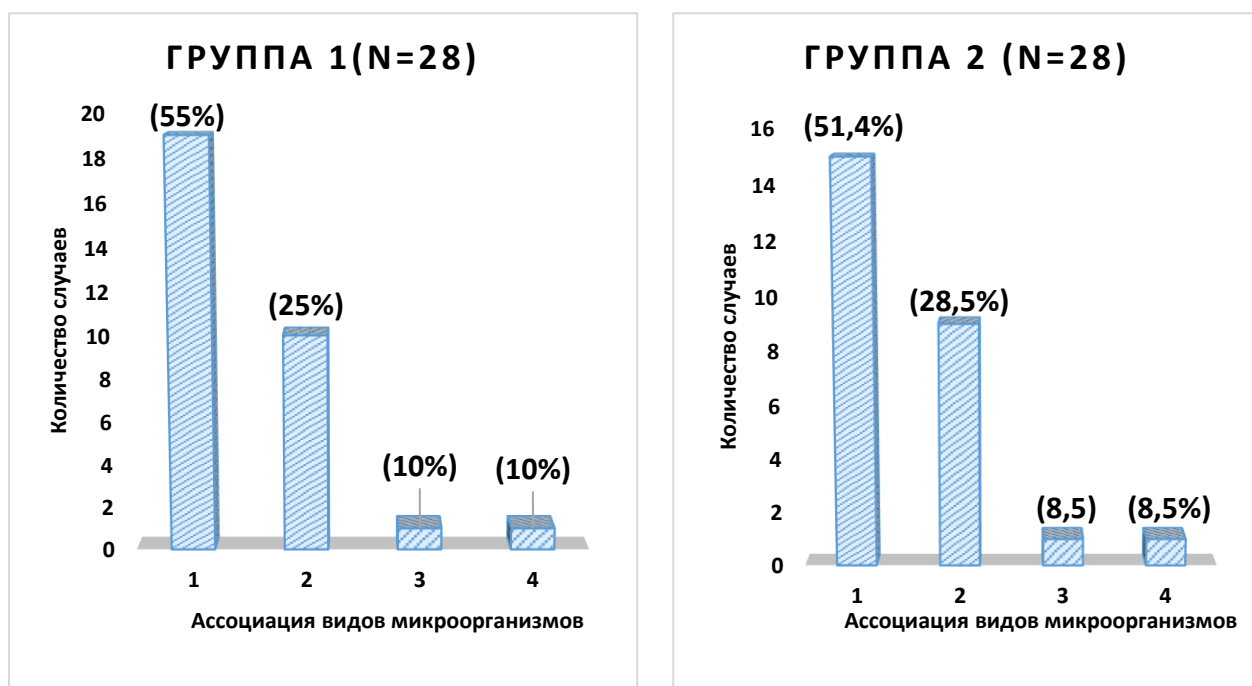


Рис. 3.2 Наиболее часто встречаемые виды, определены методом посева и морфологического анализа

Примечание: За 100 % взято общее количество пациентов (160 пациентов), независимо от диагноза

Микроорганизмы *Saccharomyces sp.* выделились у 23%, *E. Coli*, *E. Cloacae* и *K. Aerogenes* - у 32 %, *S. Warneri* - у 12,5% и *Klebsiella ozaenae* у 10,7% пациентов.

На рис. 3.3 (А, Б) можно увидеть, что в обеих группах чаще всего у одного пациента высевался один вид микроорганизмов: 55 % в первой группе и 51,4 % – во второй группе. Затем прослеживалась ассоциация двух видов микроорганизмов: 25 % в первой группе и 28,5 % – во второй группе. Редко встречались три-четыре ассоциации в зубной полости – 10 % в первой группе, во второй – 8,5% или пять ассоциаций только в зубодесневом соединении (3,1%). Очевидно, что чем больше ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов и грибов – тем более выражен дисбиоз ротовой полости. Данный анализ показывает, что на высевание микроорганизмов и их ассоциацию между собой влияют как состояние гигиены полости рта, резистентность организма, так и наличие общесоматических заболеваний. Это приводит к большей частоте поражаемости тканей пародонта.



А)

Б)

Рис. 3.3 Количество пациентов, у которых определена ассоциация разных видов микроорганизмов.

Если условно разделить все обнаруженные штаммы на грамположительные бактерии, грамотрицательные бактерии и грибы, то

доминирующей группой были грамположительные. Такая статистика может пригодиться в аспекте потенциальной антибиотикотерапии.

Количественное определение микроорганизмов проводилось по колониобразующим единицам (КОЕ) каждого штамма, которые высевались из одного тампона в пересчете на 1 мл транспортной среды. Критическим пределом считалось число 10^4 КОЕ/мл и выше.

В группе 2 обнаружено 6 штаммов, превышающих показатель нормы, в группе 1 – 4 вида (рис.3.4). А именно, в обеих выборках зафиксировано 10^5 КОЕ/мл *S. pyogenes* и 10^5 КОЕ/мл *S. viridans*; на порядок меньше – 10^4 КОЕ/мл *Candida sp.*. Следует отметить, что у пациентов с катаральным гингивитом из мазка зубодесневой борозды, в отличие от пациентов с хроническим апикальным периодонтитом, высевалось больше энтеробактерий: 10^4 КОЕ/мл *E. coli* и 10^5 КОЕ/мл *K. aerogenes*, а также 10^5 КОЕ/мл *Saccharomyces sp.* В то же время, у больных с хроническим периодонтитом зафиксировано на 2 порядка больше 10^4 КОЕ/мл - *S. epidermidis* (превышение предела нормы), по сравнению с пациентами второй группы (10^2 КОЕ/мл, в пределах нормы). *S. epidermidis* является представителем нормальной микробиоты кожи, поэтому увеличение титра этого штамма не несет угрозы здоровью. Этот штамм активно образует биопленку. В данном случае он может выполнять роль оппортунистического «пробиотика», поскольку, колонизируя поверхность, препятствует росту на ней потенциального патогена *S. aureus*. Исследование показало, что у пациентов с гингивитом зафиксировано превышение количества энтеробактерий, по сравнению с первой выборкой: обнаружено 10^4 КОЕ/мл *E. coli* и 10^5 КОЕ/мл *K. aerogenes*. А у пациентов с периодонтитом на селективных питательных средах проросло только по 10^2 КОЕ/мл каждого из этих штаммов после посева материала (рис.3.4).

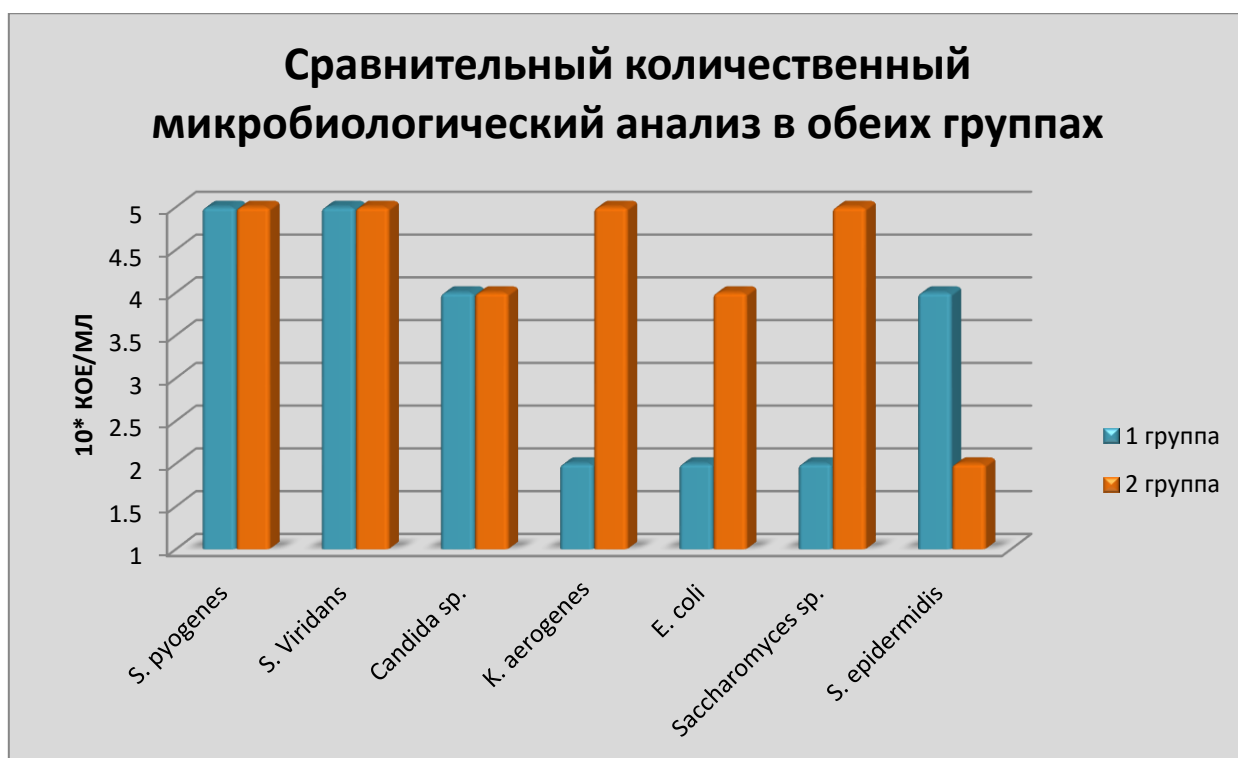


Рис. 3.4 Сравнение количества некоторых штаммов микроорганизмов, которые высевались из мазков

Примечание: синий цвет – группа 1; оранжевый цвет – группа 2;

Данный факт, очевидно, обусловлен активной пристеночной миграцией кишечной микрофлоры в локацию зубодесневого соединения и сложностью попадания энтеробактерий в полость зуба сквозь твердые ткани эмали и дентина. Превышение верхнего предела по количеству условных и облигатных патогенов у пациентов обеих групп требует немедленной санации полости рта и регулярного соблюдения правил гигиены.

В результате нашего исследования микробного состава из зубных полостей и зубодесневого соединения после лечения было выделено всего 3 штамма микроорганизмов. Если сравнивать с результатами до проведения лечения, то показатели значительно изменились (таб.3.2).

Таблица 3.2 – Видовой состав микроорганизмов до и после лечения в обеих группах.

Виды микроорганизмов	1 группа		2 группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1. Streptococcus pyogenes	+	-	+	-
2. Staphylococcus epidermidis	+	-	+	-
3. Escherichia coli	+	-	+	-
4. Streptococcus viridans	+	+	+	+
5. Грибы рода Candida	+	+	+	-
6. Enterobacter (Klebsiela) aerogenes	+	-	+	-
7. Staphylococcus aureus	+	-	+	+
8. Дрожжеподобные клетки	+	-	+	-
9. Enterobacter cloacae	-	-	+	-
10. Staphylococcus warneri	-	-	+	-
11. Enterococcus	-	-	+	-
12. Klebsiella ozaena	-	-	-	-

Так, до проведения лечения было выделено 12 видов микроорганизмов. По результатам мазков до лечения большую часть микроорганизмов в обеих группах составляли микроорганизмы группы стрептококков (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus epidermidis*, *Streptococcus viridians*). При этом во второй гр. до лечения высевались кишечные микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella ozaena*), которые в норме не должны присутствовать в ротовой полости.

После лечения было выделено только 3 штамма микроорганизмов. Практически у каждого пациента в обеих группах сохранился *Streptococcus*

viridians, а у некоторых пациентов - Staphylococcus aureus и грибы рода Candida , которые присутствуют в ротовой полости, полостях носа и горле, на коже, волосах у 50 % здоровых людей. Но при ослаблении иммунитета могут вызывать грибковую инфекцию.

Таким образом, во 2 гр. после проведенного лечения высевались только 2 вида микроорганизмов Streptococcus viridians и Staphylococcus aureus, а в 1 гр. также 2 вида - Streptococcus viridians и грибы рода Candida (таб.3.3).

Таблица 3.3 - Видовой и количественный состав микроорганизмов 1 гр. и 2 гр. после лечения.

	1 группа	2 группа
Забор материала	Корневой канал	Зубодесневая борозда
Видовой и количественный состав	Streptococcus viridians – 10 ² КОЕ/мл Грибы рода Candida - 10 ³ КОЕ/мл	Streptococcus viridians – 10 ³ КОЕ/мл Staphylococcus aureus – 10 ² КОЕ/мл

Количественный состав микроорганизмов после лечения также значительно изменился: из корневого канала и зубодесневой борозды составил 10²-10³ КОЕ/мл (рост микроорганизмов скудный и умеренный), т.е. эти показатели являются клинически незначимыми.

Таким образом, сравнительный анализ результатов микробиологического исследования содержимого корневого канала и зубодесневой борозды до и после лечения показал нам видовое различие: до лечения выделились больше видов микроорганизмов, нежели после лечения. Это свидетельствует о том, что эффективное лечение влияет на качественный состав микроорганизмов и их ассоциацию между собой. Очевидно, что санация полости рта является средством профилактики множеству соматических заболеваний.

Количественный состав микроорганизмов до и после лечения также разнятся. До лечения количество микроорганизмов составлял выраженный и обильный рост 10^4 - 10^5 КОЕ/мл, после лечения умеренный и скудный рост 10^2 - 10^3 КОЕ/мл (клинически не значимый показатель).

Из этого следует, что своевременная санация полости рта, медикаментозное лечение и восстановление микрофлоры напрямую влияют на видовой состав микроорганизмов и на плотность их высевания.

1.2 Результаты метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров

Для более углубленного изучения состава микробиоты полости рта мы применяли метод хромато-мас-спектрометрии микробных маркеров, который проводился в лаборатории МСММ (г.Москва, Институт Аналитический Токсикологии). Основные характеристики метода в том, что этот метод более чувствительный, он проводится без культивирования, а непосредственно в клиническом материале; возможность одновременного определения 57 микроорганизмов в одной пробе; относительно быстрое получением результатов – полное время анализа составляет 3 часа; универсальность в отношении разных групп микроорганизмов: бактерии, грибы, вирусы; селективность – до вида; использование любого биоматериала (кровь, слюна).

Типичный масс-спектр (отношение массы к заряду) низкомолекулярных соединений (НМС) для наглядного примера представлен на (рис. 3.5). Такой подход позволил нам идентифицировать и определить количественно 57 штаммов в двух исследуемых группах, тогда как классический микробиологический метод – всего 12. Результаты представляют собой видовую характеристику микробиома человека в целом, как в количественном и в качественном выражении.

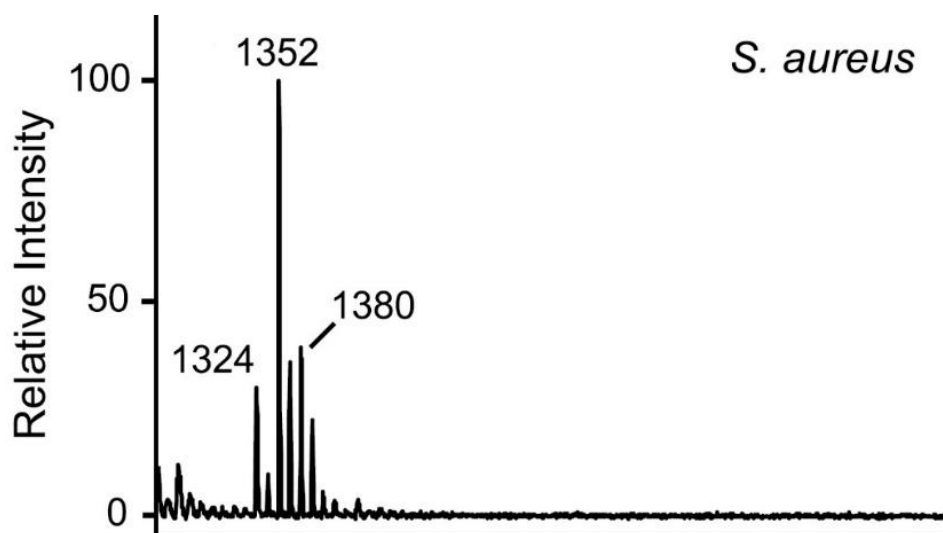


Рис. 3.5 Масс-спектр НМС *S. aureus*

Масс-спектрометрический скрининг по короткоцепочечным жирным кислотам дал возможность идентифицировать такие микроорганизмы: *Bacillus cereus*, *B. megaterium*, *Enterococcus* sp., *Streptococcus* sp., *S. mutans*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium* sp., *Blautia coccoides*, *Clostridium* sp. (группы *C. tetani*), *C. difficile*, *C. histolyticum* / *S. pneumoniae*, *C. perfringens*, *C. propionicum*, *C. ramosum*, *Eubacterium* sp., *Eggerthella lenta*, *Fusobacterium* sp. / *Haemophilus* sp., *Lactobacillus* sp., *Peptostreptococcus anaerobius* 18623, *P. anaerobius* 17642, *Prevotella* sp., *Propionibacterium* sp., *P. acnes*, *P. freudenreichii*, *P. jensenii*, *Ruminococcus* sp., *Veillonella* sp., *Actinomyces* sp., *A. viscosus*, *Corynebacterium* sp., *Nocardia* sp., *N. asteroides*, *Mycobacterium* sp., *Pseudonocardia* sp., *Rhodococcus* sp., *Streptomyces* sp., *S. farmamarensis*, *Enterobacteriaceae* spp., *Helicobacter pylori*, *Campylobacter mucosalis*, *Alcaligenes* sp. / *Klebsiella* sp., *Kingella* sp., *Flavobacterium* sp., *Moraxella* sp. / *Acinetobacter* sp., *Porphyromonas* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aspergillus* sp., *Candida* sp., *Chlamidia trachomatis*.

Из 57 возможных штаммов было выявлено дополнительно 13 микроорганизмов, по количественному масс-спектрометрическому определению превышающих максимально допустимый титр, хотя бы в одной

из исследуемых выборок. Среди них были – грамположительные кокки *S. epidermidis* и *S. aureus*; актинобактерии *Streptomyces sp.* Наиболее многочисленной оказалась группа грамположительных и грамотрицательных анаэробов: *Clostridium ramosum*, *Clostridium sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Cutibacterium acnes*, *Eggerthella lenta*, *Kingella sp.*, *Propionibacterium sp.*, *Propionibacterium jensenii*, *Peptostreptococcus anaerobius 18623*.

Для сравнительной оценки микробиома пациентов с хроническим апикальным периодонтитом и хроническим катаральным гингивитом условно применена 4-балльная шкала (рис. 3.6).



Рис. 3.6 Сравнение частоты встречаемости штаммов микроорганизмов, превышающих пороговое значение; масс-спектрометрический анализ

Примечание: синий цвет – группа 1; оранжевый цвет – группа 2

Как видно из рис.3.6, зафиксирована наибольшая частота встречаемости *S. epidermidis* и *E. lenta*, при чем в обеих группах число одинаково (условная оценка 4 из 4). Что касается *S. epidermidis* – в 1 гр. данные совпадают с результатами микробиологического посева, а во 2 гр. по данным

микробиологического анализа обнаружено вдвое меньше клеток. Этот факт доказывает высокую чувствительность метода масс-спектрометрии.

В данном случае погрешность классического метода может быть обусловлена недостаточностью забора материала из зубодесневой борозды. *E. lenta* является представителем нормального микробиома кишечника, и в высоких титрах может провоцировать инфекционный процесс. У участников обеих выборок не диагностированы патологические процессы желудочно-кишечного тракта, вызванные этим условным патогеном. Поэтому наличие сигнальных молекул в крови вряд ли связано с чрезмерной колонизацией кишечника. Очевидно, столь высокий титр обусловлен восходящей миграцией. Микробиологическим методом этого факта зафиксировать не удалось из-за низкой селективности метода.

С меньшей частотой обнаружена *Kingella* sp., причем, число тоже одинаково в двух выборках (условная оценка 3 из 4). Учитывая, что род этих бактерий является представителем нормальной микрофлоры носоглотки, и то, что его титр превышал норму без патологических проявлений – возможно, бактерии мигрируют в полость рта, где активно размножаются в пораженных участках. Метод посева не дал возможности определить этот род микроорганизмов.

В 1 гр. группе идентифицирован одинаковая с *Kingella* sp. частота встречаемости *Clostridium* sp. и *B. coccoides*; частично меньше – *P. anaerobius* 18623 и *S. aureus* (условная оценка 2 из 4). *Peptostreptococcus* sp., *Staphylococcus* sp. и *Propionibacterium* sp. являются частью условно-патогенной биопленки под десной на зубной поверхности. Во 2 гр. представителей этих видов обнаружено больше, чем в 1 гр., поскольку у пациентов 2 гр. нарушена целостность тканей, благоприятных для колонизации.

Среди стрептококков на селективной среде доминировал *S. viridans*, тогда как молекулярное определение подтвердило высший титр *S. epidermidis* по сравнению с *S. viridans*. Вероятно, *S. epidermidis* синтезируют больше

сигнальных жирных кислот, по которым проводили определение. Следует отметить, что *S. epidermidis* и *S. aureus* являются сапрофитами в полости рта до определенной величины (меньше 10^4 КОЕ/мл), а превышение этих величин приводит к их патогенному воздействию как на мягкие, так и на твердые ткани ротовой полости.

В отличие от прямого посева, молекулярный анализ не обнаружил у больных *E. coli*. Очевидно, для скрининга этого штамма следует использовать другие селективные молекулы.

В общем, во 2 гр. обнаружено большее количество бактерий, чем в гр. 1. Этот факт можно объяснить пристеночной восходящей и нисходящей миграцией микроорганизмов в поврежденное зубодесневую борозду и сложностью их попадания в кариозную полость через твердые ткани зуба.

3.3 Результаты клинических исследований первой группы до и после лечения.

К 1 группе относились 45 (33,8%) пациентов с заболеванием хронический апикальный периодонтит. После тщательного сбора анамнеза, мы отмечали наличие хронических заболеваний, затем проводили осмотр полости рта.

При периодонтите пациенты жаловались на ноющие постоянные боли и боли при накусывании. Хронические формы обнаруживали чаще по рентгенологическим снимкам. Диагноз ставили на основании жалоб, основных и дополнительных методов. Зондирование было безболезненным, перкуссия положительной, термометрия отрицательная. Подвижность отсутствовала.

Изучение стоматологического статуса в 1 группе оценивали по результатам гигиенического индекса Грина-Вермиллиона.

Результаты гигиенического индекса Грина-Вермиллиона первой группы до лечения показаны в табл.3.4.

Таблица 3.4 - Результаты ГИ по Грину-Вермиллиону (ОHI-S) 1 группы до лечения

Возраст	Хорошее		Удовлетворительное		Неудовлетворительное		Плохое		Всего
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
20-30	1	2,2	3	6,6	-	-	-	-	4
31-40	3	6,6	5	11,1	11	24,4	3	6,6	22
41-50	1	2,2	4	8,8	10	22,2	1	2,2	16
51-60	-	-	-	-	2	4,4	-	-	2
старше 65	-	-	1	2,2	-	-	-	-	1
Итого	5	11	13	28,7	23	51	4	8,8	45

Из таб. 3.4 мы можем увидеть, что у большинства пациентов – 23 (51%), состояние гигиены полости рта находилось в неудовлетворительном состоянии. Наибольшие показатели наблюдались были в возрасте от 31 до 40 лет. У этих пациентов наблюдались множественный кариес, визуально наличие мягкого зубного налета. Из анамнеза пациенты отмечали, что гигиену полости рта проводят один раз в день, из гигиенических средств используют только зубную пасту и щетку. Это свидетельствует о том, что наше население недостаточно хорошо заботится о здоровье полости рта и как правило, оказалось, что большая часть пациентов неправильно чистили зубы. Очевидно, это также связано с необходимостью усиления санитарно-просветительной работы среди населения. В удовлетворительном состоянии полости рта было у 13 (28,7%) пациентов. Хорошая гигиена полости рта, которые бережно относились к своему здоровью, выполняли все рекомендации и посещали 2 раза в год врача – стоматолога, наблюдалась лишь 5 (11%) пациентов. У 4 (8,8 %) пациентов гигиенический индекс показал плохое состояние ротовой полости. У них наблюдались наддесневые и поддесневые камни, неприятный запах из полости рта, признаки воспаления десен. Эти пациенты посещали врача – стоматолога лишь по необходимости.

Результаты гигиенического индекса Грина –Вермиллиона первой группы после лечения показаны в табл. 3.5.

Таблица 3.5. – Результаты ГИ Грина-Вермиллиона 1 группы после лечения

Возраст	Хорошее		Удовлетворительное		Неудовлетворительное		Плохое		Всего
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
20-30	1	2,2	4	8,8	-	-	-	-	5
31-40	14	31,1	5	11,1	2	4,4	-	-	21
41-50	7	15,5	6	13,3	2	4,4	-	-	15
51-60	-	-	1	2,2	2	4,4	-	-	3
старше 65	-	-	-	-	1	2,2	-	-	1
Итого	22	48,8	16	35,4	7	15,4	0	0	45

Из таб. 3.5. можно увидеть, что показатели после лечения изменились. У 22 (48,8%) пациентов ГИ был в хорошем состоянии. У 16 (35,4%) ГИ - в удовлетворительном состоянии, в неудовлетворительном состоянии – 7 (15,4%). В плохом состоянии не отмечалось. Если сравнивать с показателями до лечения динамика значительно улучшилась (рис. 3.8).



Рис. 3.7 Сравнительный анализ ГИ 1 группы до и после лечения.

Очевидно, это говорит об эффективности лечения. Данная ситуация показывает актуальность и существенную значимость введения гигиеническо-профилактических программ в организованных учреждениях, начиная с детских садов, и проведения диспансеризации, особенно среди молодежи. Следует отметить, что учитывая высокую мотивацию у лиц молодого возраста на здоровье зубов, есть необходимость создания профилактических стоматологических кабинетов для обучения методам гигиенических навыков за полостью рта и проведения профессиональной гигиены ротовой полости.

Пример 1. Пациентка Г., возраст 42 года, обратилась с жалобами на постоянные ноющие боли в 25 зубе. Из анамнеза зуб ранее лечен, нерв удален. Со слов пациентки зуб периодически беспокоил, но сильно начал болеть 2 дня назад. Из анамнеза пациентка переболела ОРВИ. При осмотре 25 зуба обнаружена дефектная пломба, межзубной сосочек между 25 и 26 зубом отечен, гиперемирован, резкая кровоточивость при дотрагивании зондом, наличие пародонтального кармана – 4,5 мм. Перкуссия резкоположительная, подвижность 1 степени. На рентгенограмме в апикальной части 25 зуба имеется расширение периодонтальной щели без четких границ. Вертикальная резорбция межзубной пластинки альвеолярной кости в области 25 зуба. Был поставлен диагноз: Обострение хронического гранулирующего периодонтита 25 зуба (рис. 3.18).



Рис. 3.8 Обострение хронического периодонтита 25 зуба.

Для определения стоматологического статуса применяли ряд исследований, результаты которых были следующими:

- Индекс Грина-Вермиллиона равен 2,5 – неудовлетворительное состояние полости рта;

Микробиологическое исследование: мазок взят в первое посещение после раскрытия полости зуба из корневого канала. Результат - наличие *Streptococcus viridans* 10^5 КОЕ/мл, *Staphylococcus epidermidis* 10^5 КОЕ/мл (рис. 3.19).



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОГО САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА
города БИШКЕК

Санитарно-бактериологическая лаборатория. тел. 510972
ул. Байтик-Баатыра 36^а
БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Регистрационный № 4144м.

Дата поступления: 11.11.2022г.

Ф.И.О. больного: Г.

Возраст: 12.07.1980г

Исследуемый материал: мазок из зубной полости

Выделено: Streptococcus viridans 10⁵ КОЕ, Staphylococcus epidermidis 10⁵ КОЕ.

Дата выдачи результата: 14.11.2022г.

Ф.И.О. и подпись врача: Токтогожоева Н.А.

Заведующая СБЛ: Умаралиева Г.Б.

Конец документа

Примечание:

- Протокол исследований касается только образцов, подвергнутых испытаниям
- Бактериологическая лаборатория не несет ответственность за отбор образцов.
- Настоящий документ не может быть частично или полностью воспроизведен (копирован или перепечатан) без разрешения санитарно-бактериологической лаборатории

Стр.

1 из 1

Рис. 3.9 Результаты бактериологического исследования

Хромато-масс-спектрометрия микробных маркеров: забор биоматериала из корневых каналов проводился с помощью стерильной корневой иглы. Отобранные биоматериалы наносили на специальные фильтровальные бумаги, которые выдавались лабораторией и высушивали в виде пятна. Место, куда наносили материал на бумаге, обводили карандашом. Далее этот конверт отправлялся в лабораторию Института Аналитической токсикологии в Москву в специальном конверте. В результатах из 57 микроорганизмов, титр выше нормы были кроме Streptococcus viridans, Staphylococcus epidermidis у 2 микроорганизмов: Eggerthella lenta, Kingella spp.(рис. 3.20).

Лечение: После инфильтрационной анестезии Sol. Articaine hydrochloride 4%, (1:100,000), проведена чистка зуба от налета. Наложение коффердама. Препаровка кариозной полости, распломбировка корневого канала. Определение рабочей длины корневого канала – 17 мм. Проведение

инструментальной и медикаментозной обработки. Наложение в корневые каналы лекарственного препарата гидроокиси кальция ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) на 7 дней под временную пломбу. В следующее посещение после удаления временной пломбы, проведения инструментальной и медикаментозной обработки, из корневых каналов был взят повторно мазок из корневого канала 25 зуба, результаты которого следующие: *Streptococcus viridians* уменьшился до 10^2 КОЕ, а *Staphylococcus epidermidis* не выявился (рис. 3.21).



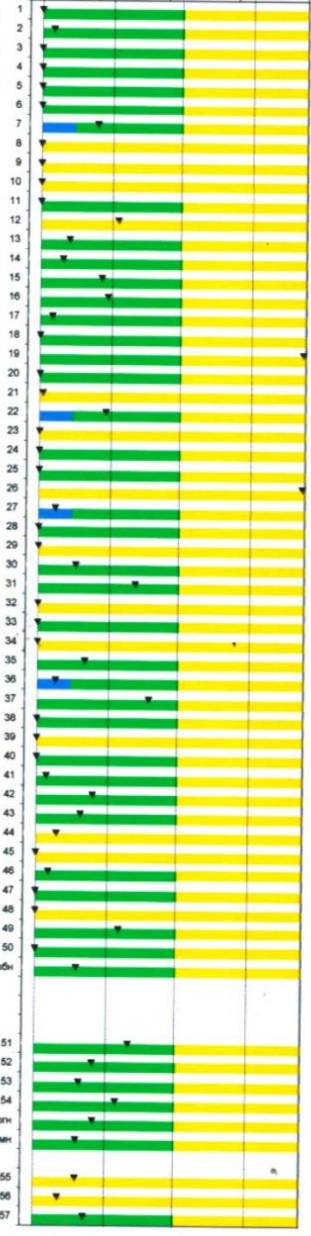
Анализ микробиоты методом масс-спектрометрии микробных маркеров

Маркеры в: крови Ф.И.О. пациента: Гильмира

№	Тип энерг. обмена*	Тип**	Окраска по Граму (G+G-)	Микроорганизм	Проба	Норма			
						миним. значение	сред. значение	максим. значение	
Бактерии						10⁶ клеток/грамм			
1	ф.Ан.	A	G+	Actinomyces spp.	0	0	77	154	
2	ф.Ан.	A	G+	Actinomyces viscosus	195	0	1 190	2 380	
3	ф.Ан.	P	G-	Alcaligenes spp./Klebsiella spp.	0	0	48	96	
4	ф.Ан.	F	G+	Bacillus cereus	0	0	23	46	
5	ф.Ан.	F	G+	Bacillus megaterium	0	0	0	0	
6	ф.Ан.	B	G-	Bacteroides fragilis	0	0	0	0	
7	Ан.	A	G+	Bifidobacterium spp.	4 085	2 534	5 067	10 134	
8	Ан.	F	G+	Blaulia coccoides	0	0	0	0	
9	м.Аз.	P	G-	Campylobacter mucosalis	0	0	99	198	
10	Эн.п.		G-	Chlamydia trachomatis	0	0	0	0	
11	ф.Ан.	F	G+	Cl. histolyticum/Str. pneumonia	0	0	0	0	
12	Ан.	F	G+	Clostridium difficile	427	0	385	770	
13	ф.Ан.	F	G+	Clostridium perfringens	5	0	12	24	
14	Ан.	F	G+	Clostridium propionicum	92	0	288	576	
15	Ан.	F	G+	Clostridium ramosum	1 754	0	2 000	4 000	
16	Ан.	F	G+	Clostridium spp. (C. tetani)	237	0	245	490	
17	ф.Ан.	A	G+	Corynebacterium spp.	104	0	605	1 210	
18	Ан.	A	G+	Cutibacterium acnes	0	0	42	84	
19	Ан.	A	G+	Eggerthella lenta	536	0	68	136	
20	ф.Ан.	P	G-	Enterobacteriaceae (E. coli et sp. indet.)	0	0	0	0	
21	ф.Ан.	F	G+	Enterococcus spp.	13	0	290	580	
22	Ан.	F	G+	Eubacterium spp.	6 568	3 456	6 912	13 824	
23	Аз.	B	G-	Flavobacterium spp.	0	0	0	0	
24	ф.Ан.	B	G-	Fusobacterium spp./Haemophilus spp.	0	0	0	0	
25	м.Аз.	P	G-	Helicobacter pylori	0	0	14	28	
26	Аз.	P	G-	Kingella spp.	41	0	10	20	
27	ф.Ан.	F	G+	Lactobacillus spp.	1 567	3 307	6 613	13 226	
28	Аз.	P	G-	Moraxella spp./Acinetobacter spp.	0	0	0	0	
29	Аз.	A	G+	Mycobacterium spp.	0	0	0	0	
30	Аз.	A	G+	Nocardia asteroides	147	0	274	548	
31	Аз.	A	G+	Nocardia spp.	365	0	262	524	
32	Ан.	F	G+	Peptostreptococcus anaerobius 17642	0	0	0	0	
33	Ан.	F	G+	Peptostreptococcus anaerobius 18623	0	0	0	0	
34	Ан.	P	G-	Porphyromonas spp.	0	0	0	0	
35	Ан.	B	G-	Prevotella spp.	26	0	38	76	
36	ф.Ан.	A	G+	Propionibacterium freudenreichii	1 166	2 240	4 480	8 960	
37	ф.Ан.	A	G+	Propionibacterium jensenii	61	0	38	76	
38	ф.Ан.	A	G+	Propionibacterium spp.	0	0	0	0	
39	ф.Ан.	P	G-	Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	0	
40	Аз.	A	G+	Pseudonocardia spp.	0	0	70	140	
41	Аз.	A	G+	Rhodococcus spp.	60	0	423	846	
42	Ан.	F	G+	Ruminococcus spp.	517	0	640	1 280	
43	ф.Ан.	F	G+	Staphylococcus aureus	76	0	120	240	
44	ф.Ан.	F	G+	Staphylococcus epidermidis	73	0	0	0	
45	Аз.	P	G-	Stenotrophomonas maltophilia	0	0	0	0	
46	ф.Ан.	F	G+	Streptococcus mutans	41	0	229	458	
47	ф.Ан.	F	G+	Streptococcus spp.	0	0	249	498	
48	Аз.	A	G+	Streptomyces farmamarensis	0	0	0	0	
49	Аз.	A	G+	Streptomyces spp.	74	0	62	124	
50	Ан.	F	G-	Veillonella spp.	0	0	0	0	
обн	**Тип: A - Actinobacteria B - Bacteroidetes F - Firmicutes P - Proteobacteria			Общая бактериальная нагрузка (обн):	18 229	11 536	30 673	61 746	
				Плазмалоген (по 16s)	36	мегадаль	50		
				Эндотоксин (сумма)	0,20	мегадаль	0,50		
				Грибы, дрожжи	10⁶ клеток/грамм				
51	Аз.			Aspergillus spp.	148	0	110	220	
52	Аз.			Candida spp.	457	0	549	1 098	
53	Аз.			Микр. грибы, кампестерол	543	0	842	1 684	
54	Аз.			Микр. грибы, ситостерол	449	0	384	768	
омн				Общая грибковая нагрузка (омн):	1 596	0	1 885	3 770	
				Общая микробная нагрузка (омн):	19 826	11 536	32 768	65 516	
Маркеры вирусов						условные единицы			
55				Герпес spp.	35	0	59	118	
56				Цитомегаловирус	106	0	300	600	
57				Эпштейн-Барр вирус	120	0	166	332	
					Сумма маркеров вирусов:	261	0	525	1 050

Индикатор содержания микроорганизмов

■ - норма ■ - больше нормы
■ - меньше нормы



*Тип энергетического обмена:
Аз. - Аэробные; Ан. - Анаэробные; ф.Ан. - Факультативные анаэробы; м.Аз. - Микроаэрофильные; Эн.п. - Энергетические паразиты
© ООО «Институт аналитической токсикологии», 2010 - 2023. Все права защищены.

Рис. 3.10 Результат хромато - масс-спектрометрии микробных маркеров



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОГО САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА
города БИШКЕК
Санитарно-бактериологическая лаборатория. тел. 510972
ул. Байтик-Баатыра 36^а
БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Регистрационный № 4144м.
Ф.И.О. больного: Г.

Дата поступления: 18.11.22г.
Возраст: 12.07.1980г

Исследуемый материал: мазок из зубной полости

Выделено: *Streptococcus viridans* 10² КОЕ

Дата выдачи результата: 23.11.2022г.

Ф.И.О. и подпись врача: Токтогожоева Н.А.

Заведующая СБЛ: Умаралиева Г.Б.

Конец документа

Примечание:

- Протокол исследований касается только образцов, подвергнутых испытаниям
- Бактериологическая лаборатория не несет ответственность за отбор образцов.
- Настоящий документ не может быть частично или полностью воспроизведен (копирован или перепечатан) без разрешения санитарно-бактериологической лаборатории

Стр.

1 из 1

Рис. 3.11 Результаты бактериологического исследования.

После санации полости рта через 2 недели гигиенический индекс показал следующие результаты:

- Индекс Грин-Вермиллиона равен 1,2 – хорошая гигиена полости рта;

Таким образом, хронический периодонтит вылечен, признаки гингивита исчезли. Осмотр через 6 месяцев обострений не было.

3.4 Результаты клинических исследований 2 группы до и после лечения

Ко второй группе относились пациенты 45(33,8%) человек с хроническим катаральным гингивитом. Из анамнеза у пациентов выявляли хронические заболевания и как часто проводится индивидуальная гигиена ротовой полости.

Пациенты данной группы жаловались на неприятный запах изо рта, на кровоточивость, отечность, жжение десен. При осмотре полости рта у большинства пациентов обнаруживали мягкий зубной налет, наддесневые и поддесневые камни. При зондировании определяли степень кровоточивости, также выявляли степень подвижности зубов.

Первым этапом выявляли гигиенический индекс Грина-Вермиллиона. Показатели данного индекса 2 группы до лечения показаны в табл.3.12.

Таблица 3.6 - Результаты ГИ Грина-Вермиллиона 2 группы до лечения

Возраст	Хорошее		Удовлетворительное		Неудовлетворительное		Плохое		Всего
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
20-30	1	1,3	3	4	4	5,3	-	-	8
31-40	2	2,6	11	14,6	13	17,3	1	1,3	27
41-50	-	-	8	10,6	18	24	2	2,6	28
51-60	-	-	5	6,6	3	4	2	2,6	10
старше 65	-	-	1	1,3	1	1,3	-	-	2
Итого	3	4	28	37,1	39	52	5	6,5	45

Из таблицы видно, что у большинства пациентов – 39 (52%), состояние гигиены полости рта находился в неудовлетворительном состоянии, индекс гигиены показал 1,7 до 2,5. У этих пациентов наблюдались кровоточивость десен, наличие поддесневых и наддесневых камней. В удовлетворительном состоянии показало у 28 пациентов (37,1%), индекс гигиены был от 0,7 до 1,6. Хорошая гигиена полости рта, наблюдалась лишь у 3 пациентов (4%), ИГ - менее 0,6. У 5 пациентов (6,5 %) пациентов гигиенический индекс был в плохом состоянии ИГ – более 2,6.

Для подтверждения наличия воспаления в деснах использовали пробу Шиллера-Писарева (таб 3.13)

Таблица 3.7 – Результаты пробы Шиллера – Писарева 2 группы до лечения

Возраст	Десна без патологии		Степень гингивита			
			Легкая		Средняя	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20-30	4	5,3	4	5,3	4	5,3
31-40	4	5,3	7	9,3	9	12
41-50	1	1,3	10	13,3	15	20
51-60	-	-	8	10,6	7	9,3
старше 65	-	-	-	-	2	2,6
Итого	9	12	29	39	37	45

Результаты пробы Шиллера – Писарева показали, что у большей части пациентов 37 (49,2%) в возрасте от 41 до 50 интенсивность окрашивания была коричневого цвета. У 29 (39%) пациентов десна окрасилась в светло-желтый цвет, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса первой (легкой) степени. Десна не окрасилась лишь у 9 (12%) пациентов в возрасте от 31-40 лет, что свидетельствует об отсутствии воспалительного процесса в деснах. Если сравнивать показатели с 1 группой, то во второй группе пациентов со средним гингивитом значительно больше. Это также подтверждает РМА-индекс (таб. 3.14).

Таблица 3.8 Результаты РМА индекса 2 группы до лечения

Возраст	Десна без патологии		Степень гингивита			
			Легкая		Средняя	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%

20-30	3	4	2	2,6	4	5,3
31-40	6	8	8	10,6	5	7
41-50	2	2,6	14	18,6	11	14,6
51-60	1	1,3	4	5,3	13	17,3
старше 65	-	-	1	1,3	1	1,3
Итого	12	16	29	38,4	34	45

По результатам папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) 2 группы (таб. 3.14) можно увидеть, что у 34(45,5%) пациентов имеется гингивит средней тяжести в возрасте 51-60 лет. У 29(38,4%) пациентов отмечался гингивит легкой степени тяжести в возрасте от 41-50 лет. Лишь у 12(16%) пациентов отсутствовала патология десен.

Повторное исследование полости рта 2 группе проводили после соответствующего лечения. После обязательного проведения профессиональной чистки зубов, обучения гигиенических навыков и курса противовоспалительной терапии, повторно проводили клинико-лабораторные исследования, чтобы посмотреть динамику лечения. После проведенного лечения пациенты заметили значительное улучшение, уменьшение кровоточивости и отечности десен.

Первым этапом проводили гигиенический индекс Грина-Вермиллиона таб. 3.16.

Таблица 3.9 – Результаты ГИ Грина-Вермиллиона 2 группы после лечения

Возраст	Хорошее		Удовлетворительное		Неудовлетворительное		Плохое		Всего
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	

20-30	9	12	6	8	-	-	-	-	5
31-40	11	14,6	11	14,6	3	4	-	-	27
41-50	6	8	5	6,6	7	9,3	-	-	27
51-60	4	5,3	3	4	7	9,3	1	1,3	9
старше 65	-	-	-	-	1	1,3	1	1,3	2
Итого	30	40	25	33,2	18	24	2	3	45

Из таб. 3.16 видно, что у большинства пациентов 30(41,4%) состояние гигиены полости рта улучшилось. У 25 (33,2%) было в удовлетворительном состоянии. В неудовлетворительном состоянии осталось у 18(24%) пациентов, индекс гигиены показал 1,7 до 2,5. У 2(3%) пациентов гигиенический индекс оставался в плохом состоянии, ИГ – более 2,6. Сравнительный анализ показан в рис. 3.23.

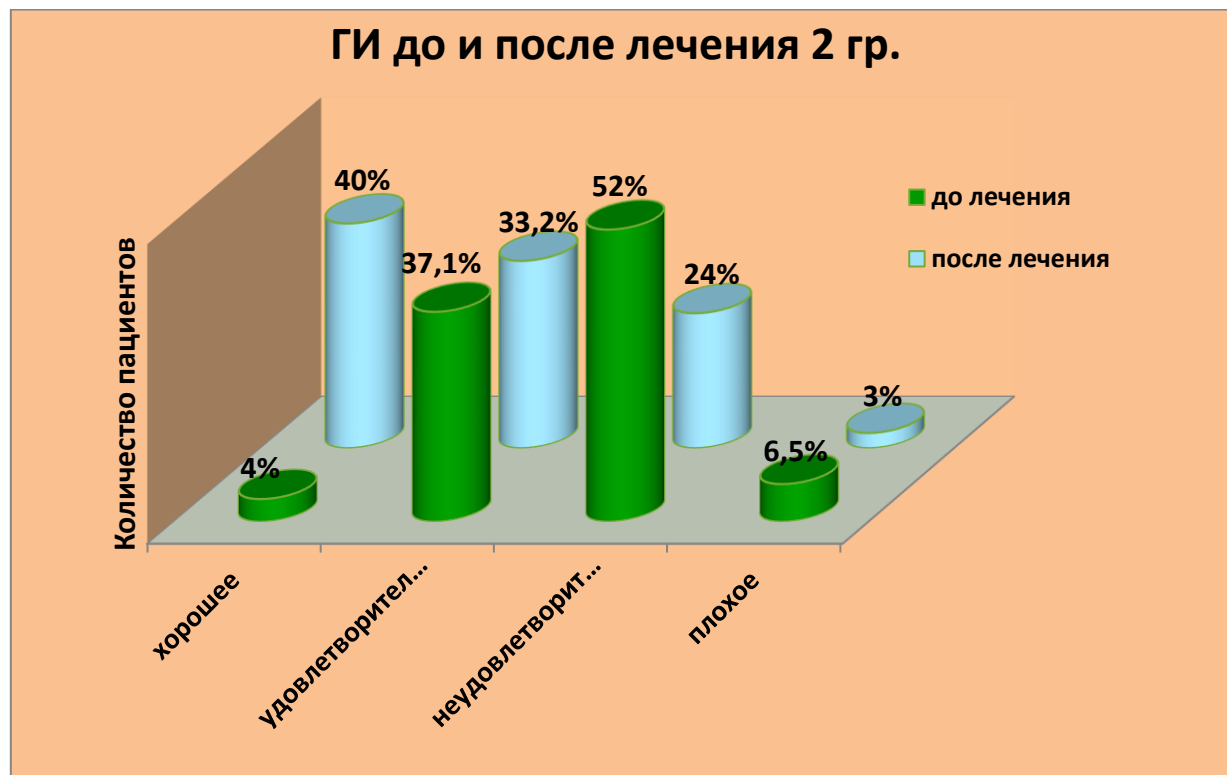


Рис. 3.12 Сравнительный анализ ГИ 2 группы до и после лечения.

Для подтверждения наличия воспаления в деснах использовали пробу Шиллера-Писарева (таб 3.17).

Таблица 3.9 – Результаты пробы Шиллера – Писарева 2 группы после лечения

Возраст	Десна без патологии		Степень гингивита			
			Легкая		Средняя	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20-30	14	18,6	3	4	-	-
31-40	18	24	4	5,3	3	4
41-50	7	9,3	9	12	3	4
51-60	3	4	5	6,6	4	5,3
старше 65	-	-	-	-	2	2,6
Итого	42	56	21	28	12	45

Результаты пробы Шиллера – Писарева показали, что у 42 (56%) десна не окрасилась, у 21 (28%) – проба показала легкий гингивит, у 12(16 %) – гингивит средней тяжести. При сравнении с результатами до лечения, показатели улучшились (рис. 3.24).



Рис. 3.13 Сравнительный анализ пробы Шиллера – Писарева до и после лечения 2 группы.

Большинство пациентов отмечали, что пропал неприятный запах из полости рта и исчезла подвижность зубов. Безусловно, это показывает, что своевременное лечение тканей пародонта дает возможность сохранить зубы. Это также подтверждает РМА-индекс таб. 3.18.

Таблица 3.10 - Результаты РМА индекса 2 группы после лечения

Возраст	Десна без патологии		Степень гингивита			
			Легкая		Средняя	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20-30	15	20	2	2,6	-	-
31-40	21	28	3	4	1	1,3
41-50	10	13,3	5	7	4	5,3
51-60	3	4	5	7	3	4
старше 65	-	-	2	2,6	1	1,3
Итого	49	65,3	17	23,2	9	45

По результатам папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА) 2 группы таб. 3.18. можно увидеть, что у 9 (12%) пациентов имеется гингивит средней тяжести. У 17 (20%) пациентов отмечался гингивит легкой степени тяжести. У 49 (65,3%) пациентов отсутствовало воспаление десен.

Результаты индекса Рассела показаны в таб. 3.19.

Таблица 3.11 – Результаты ИК 2 группы после лечения

Возраст пациентов	Десна без патологии		Гингивит		Деструктивные изменения костной ткани альвеолярного отростка			
					Начальные		Выраженные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20-30	9	12	3	4	-	-	-	-
31-40	16	21,3	7	9,3	1	1,3	-	-
41-50	11	14,6	4	5,3	3	4	-	-
51-60	9	12	4	5,3	4	5,3	2	3
старше 65	-	-	1	1,3	1	1,3	-	-
Итого	45	60	19	25,2	9	12	2	3

Результаты пародонтального индекса 2 группы после лечения показали, что у 45 (60 %) пациентов отсутствует патология десен, у 19 (25,2%) – гингивит, у 9 (12%) – наблюдались начальные деструктивные изменения костной ткани альвеолярного отростка. Выраженные изменения тканей пародонта остались у 2 (3%) пациентов в возрасте 51-60 лет.

Пример 2. Пациентка С., возраст 33 года, обратилась с жалобами на неприятный запах изо рта, кровоточивость при чистке зубов. Из анамнеза у пациентки есть язва желудка. При осмотре десна была гиперемированна, отечна. На нижней челюсти в переднем отделе имелись наддесневые камни и мягкий зубной налет. При дотрагивании десен

проявлялась небольшая кровоточивость. Межзубные сосочки в нижнем переднем отделе от 33-43 зубов гипертрофированны и отечны на $\frac{1}{2}$ коронки зубов, наличие ложных карманов. На рентгенологическом снимке состояние костной ткани без изменений (рис.3.22). Был поставлен диагноз: Локализованный гипертрофический гингивит средней степени тяжести.

Для определения стоматологического статуса применили ряд исследований, результаты которых были следующими:

- Индекс Грин-Вермиллиона = 2,2 – неудовлетворительная гигиена полости рта;
- Проба Шиллера – Писарева – положительная;
- РМА индекс показал 60% – средняя степень гингивита;
- Индекс кровоточивости = 2 – наличие среднего воспаления.

Микробиологическое исследование: мазок взят в первое посещение до профессиональной чистки зубов и противовоспалительной терапии из зубодесневой борозды с помощью зонда. Результат - наличие *Streptococcus viridans* - 10^5 КОЕ/мл, *Klebsiella ozaena* - 10^2 КОЕ/мл, дрожжеподобные клетки - 10^5 КОЕ/мл (рис. 3.23).

стом факультет
Суеркулова 91
г. Бишкек, тел. 0770-117-000

01XP 22.03.23: Scan: 10:01:08, Вид



Print: 22.03.2023 10:01:18
100%, XGSD 1.6
93.00 mGyem2

Рис. 3.14 Ортопантограмма

Санитарно-бактериологическая лаборатория.

ул. Байтик-Баатыра 36^а

тел. 510972

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Регистрационный № 586м.

Дата поступления: 15.02.2023г.

Ф.И.О. больного:

Возраст:

Адрес:

Диагноз:

Кем направлен:

Исследуемый материал: мазок из зубдесн.кармана

Выделено: *Streptococcus viridans* 10⁵ КОЕ, *Klebsiella ozaenae* 10² КОЕ, Дрожжеподобные клетки 10⁵ КОЕ.

Дата выдачи результата: 18.02.2023г.

Ф.И.О. и подпись врача: Токтогожоева Н.А.

Заведующая СБЛ: Умаралиева Г.Б.

Конец документа

Примечание:

- Протокол исследований касается только образцов, подвергнутых испытаниям
- Бактериологическая лаборатория не несет ответственность за отбор образцов.
- Настоящий документ не может быть частично или полностью воспроизведен (копирован или перепечатан) без разрешения санитарно-бактериологической лаборатории

Стр.

1 из 1

Рис.3.15 Результаты бактериологического исследования

Хромато-масс-спектрометрия микробных маркеров: кровь с безымянного пальца в количестве 50мкл (2 капли) капалась на специальную фильтрованную бумагу, которая упаковывалась в специальный конверт для транспортировки в лабораторию МСММ (г. Москва, Институт Аналитический Токсикологии). В результатах из 57 микроорганизмов, титр выше нормы были кроме *Streptococcus viridans*, *Klebsiella ozaenae*, у 4 микроорганизмов: *Ergethella lenta*, *Kingella spp.*, *Peptostreptococcus anaerobius* 18623, *Staphylococcus epidermidis* (рис.3.24).

Анализ микробиоты методом масс-спектрометрии микробных маркеров

Маркеры в: крови				Ф.И.О. пациента:-		Сауле				
№	Тип энзрг. обмена*	Тип**	Окраска по Граму (G+/G-)	Микроорганизм	Проба	Норма				
						миним. значения	сред. значения	максим. значения		
Бактерии						10⁶ клеток/грамм				
1	ф.Ан.	A	G+	Actinomyces spp.	0	0	77	154		
2	ф.Ан.	A	G+	Actinomyces viscosus	279	0	1 190	2 380		
3	ф.Ан.	P	G-	Alcaligenes spp./Klebsiella spp.	0	0	48	96		
4	ф.Ан.	F	G+	Bacillus cereus	0	0	23	46		
5	ф.Ан.	F	G+	Bacillus megaterium	0	0	0	0		
6	ф.Ан.	B	G-	Bacteroides fragilis	0	0	0	0		
7	Ан.	A	G+	Bifidobacterium spp.	2 067	2 534	5 067	10 134		
8	Ан.	F	G+	Blautia coccoides	0	0	0	0		
9	м.Аз.	P	G-	Campylobacter mucosalis	0	0	99	198		
10	Эн.п.		G-	Chlamydia trachomatis	0	0	0	0		
11	ф.Ан.	F	G+	Cl. histolyticum/Str. pneumonia	0	0	0	0		
12	Ан.	F	G+	Clostridium difficile	537	0	385	770		
13	ф.Ан.	F	G+	Clostridium perfringens	5	0	12	24		
14	Ан.	F	G+	Clostridium propionicum	103	0	288	576		
15	Ан.	F	G+	Clostridium ramosum	3 607	0	2 000	4 000		
16	Ан.	F	G+	Clostridium spp. (C. tetani)	258	0	245	490		
17	ф.Ан.	A	G+	Corynebacterium spp.	250	0	605	1 210		
18	Ан.	A	G+	Cutibacterium acnes	0	0	42	84		
19	Ан.	A	G+	Eggerthella lenta	258	0	68	136		
20	ф.Ан.	P	G-	Enterobacteriaceae (E. coli et sp. indet.)	0	0	0	0		
21	ф.Ан.	F	G+	Enterococcus spp.	14	0	290	580		
22	Ан.	F	G+	Eubacterium spp.	3 652	3 456	6 912	13 824		
23	Аз.	B	G-	Flavobacterium spp.	0	0	0	0		
24	ф.Ан.	B	G-	Fusobacterium spp./Haemophilus spp.	0	0	0	0		
25	м.Аз.	P	G-	Helicobacter pylori	0	0	14	28		
26	Аз.	P	G-	Kingella spp.	51	0	10	20		
27	ф.Ан.	F	G+	Lactobacillus spp.	2 357	3 307	6 613	13 226		
28	Аз.	P	G-	Moraxella spp./Acinetobacter spp.	0	0	0	0		
29	Аз.	A	G+	Mycobacterium spp.	0	0	0	0		
30	Аз.	A	G+	Nocardia asteroides	277	0	274	548		
31	Аз.	A	G+	Nocardia spp.	432	0	262	524		
32	Ан.	F	G+	Peptostreptococcus anaerobius 17642	0	0	0	0		
33	Ан.	F	G+	Peptostreptococcus anaerobius 18623	246	0	0	0		
34	Ан.	P	G-	Porphyromonas spp.	0	0	0	0		
35	Ан.	B	G-	Prevotella spp.	5	0	38	76		
36	ф.Ан.	A	G+	Propionibacterium freudenreichii	974	2 240	4 480	8 960		
37	ф.Ан.	A	G+	Propionibacterium jensenii	0	0	38	76		
38	ф.Ан.	A	G+	Propionibacterium spp.	0	0	0	0		
39	ф.Ан.	P	G-	Pseudomonas aeruginosa	0	0	0	0		
40	Аз.	A	G+	Pseudonocardia spp.	0	0	70	140		
41	Аз.	A	G+	Rhodococcus spp.	161	0	423	846		
42	Ан.	F	G+	Ruminococcus spp.	421	0	640	1 280		
43	ф.Ан.	F	G+	Staphylococcus aureus	98	0	120	240		
44	ф.Ан.	F	G+	Staphylococcus epidermidis	92	0	0	0		
45	Аз.	P	G-	Stenotrophomonas maltophilia	0	0	0	0		
46	ф.Ан.	F	G+	Streptococcus mutans	112	0	229	458		
47	ф.Ан.	F	G+	Streptococcus spp.	0	0	249	498		
48	Аз.	A	G+	Streptomyces farmamarensis	0	0	0	0		
49	Аз.	A	G+	Streptomyces spp.	124	0	62	124		
50	Ан.	F	G-	Veillonella spp.	0	0	0	0		
оbn					**Тип: A - Actinobacteria	Общая бактериальная нагрузка (оbn):	16 377	11 536	30 873	61 746
					B - Bacteroidetes	Плазмалоген (по 16a)	19	милл	50	
					F - Firmicutes	Эндотоксин (сумма)	0,04	нмоль/мл	0,50	
					P - Proteobacteria	Грибы, дрожжи				
						10⁶ клеток/грамм				
51	Аз.			Aspergillus spp.	83	0	110	220		
52	Аз.			Candida spp.	780	0	549	1 098		
53	Аз.			Микр. грибы, кампестерол	162	0	842	1 684		
54	Аз.			Микр. грибы, ситостерол	93	0	384	768		
огн					Общая грибковая нагрузка (огн):	1 118	0	1 885	3 770	
омн					Общая микробная нагрузка (омн):	17 496	11 536	32 758	65 516	
						Маркеры вирусов				
						условные единицы				
55				Herpes spp.	21	0	59	118		
56				Цитомегаловирус	130	0	300	600		
57				Эпштейн-Барр вирус	74	0	166	332		
					Сумма маркеров вирусов:	226	0	525	1 050	

Индикатор содержания микроорганизмов



*Тип энергетического обмена:

Аз. - Азотные; Ан. - Анаэробные; ф.Ан. - Факультативные анаэробы; м.Аз. - Микроаэрофильные; Эн.п. - Энергетические паразиты

© ООО «Институт аналитической токсикологии», 2010 - 2023. Все права защищены.

Рис. 3.16. Результат хромато – масс – спектрометрии микробных маркеров.

- РМА индекс 25% – легкая степень воспаления десен;
- Индекс кровоточивости – отсутствие воспаления.

Таким образом воспалительные явления исчезли в результате проведенного лечения. Осмотр через 6 месяцев обострений не выявлено.

3.5 Анализ сохранности баланса микроорганизмов полости рта после санации

Санация полости рта всем пациентам проводилась после клинического исследования, стоматологических проб, микробиологического метода и метода МСММ. Полностью исследование ротовой полости занимало до двух недель, после чего проводилась санация полости рта.

В 1 гр. проводилось лечение хронических форм периодонтита. Эндолечение проводилось также традиционным методом: депульпация, инструментальная и медикаментозная обработка корневых каналов (гипохлорит натрия 3%), и пломбировка корневых каналов методом холодной латеральной (боковой) конденсации с соблюдением всех требований. В качестве силера использовали препарат “АН plus” (Dentsplay, Германия). Далее накладывалась изолирующая пломба и восстановление анатомической формы зуба КПМ светового отверждения “Spectrum”(Dentsplay, Германия). По показаниям стоматологом-ортопедом изготавливались коронки.

После санации в 1 гр. показатели стоматологических индексов уменьшались до нормы (ГИ = $0,6 \pm 0,02$). Результаты микробиологического метода показали уменьшение видового количества с 9 видов до 2 видов. Уменьшение количественного состава микроорганизмов с 10^5 КОЕ/мл (клинически значимый показатель) до 10^2 КОЕ/мл (клинический не значимый показатель). Такое снижение показателей в 1 гр. с 10^5 КОЕ/мл до 10^2 КОЕ/мл препятствует возникновению рецидивов и зубы сохраняются здоровыми.

Контрольный осмотр через 6 месяцев показал сохранность результата проведенного ранее лечения у лиц с хроническим периодонтитом. При соблюдении навыков индивидуальной гигиены полости рта, обученных ранее

показатели стоматологических индексов оставались стабильными (ГИ = $0,6 \pm 0,05$).

Во 2 гр. проводилось лечение хронического катарального гингивита. Лечение гингивита начиналось с профессиональной чистки зубов скелером и ручным методом. Местно проводилась противовоспалительная терапия (Метрогил дента, гель Пародиум). В качестве антисептиков использовали препарат хлоргексидин биглюконат 0,05%.

После стихания воспалительных явлений, показатели стоматологических индексов уменьшались в 2 раза. (ГИ = $1 \pm 0,03$, РМА индекс = $25\% \pm 0,04\%$, ИК = $0,1 \pm 0,03$). Результаты микробиологического метода показали уменьшение видового состава с 12 видов до 2 видов (*Streptococcus viridans*, *Streptococcus aureus*) с уменьшением количественного состава микроорганизмов с 10^5 КОЕ/мл (клинически значимый показатель) до 10^2 КОЕ/мл (клинический не значимый показатель). Такое снижение с 10^5 КОЕ/мл до 10^2 КОЕ/мл продлевает стадию ремиссии воспалительных процессов во 2 гр. и способствует переходу средней степени тяжести в легкую степень.

Контрольный осмотр через 6 месяцев при двухразовом посещении стоматолога в год показал сохранность эффекта проведенного ранее лечения. При соблюдении навыков индивидуальной гигиены полости рта, обученных ранее, показатели стоматологических индексов сохранились (ГИ = $1,2 \pm 0,02$, РМА индекс = $25\% \pm 0,02\%$, ИК = $0,1 \pm 0,02$).

Таким образом, регулярно проводимая санация полости рта позволяет сохранить баланс по качественному и количественному составу микроорганизмов полости рта. В противном случае превышение количества микроорганизмов группы стрептококков в полости рта приводит к патологии Лор-органов, органов ССС, ЖКТ и т.д. Несоблюдение правил личной гигиены полости рта (использование щеток более 3 месяцев, чистка зубов 1 раз в день, употребление большого количества углеводов, пренебрежение использованием флоссов, ирригаторов и других средств для гигиены полости рта) приводит к образованию мягкого и твердого зубного налета, размножению

микроорганизмов и дисбиозу ротовой полости, приводящих к кариесу и его осложнениям как периодонтит и воспалению десен.

Резюме. В третьей главе описаны результаты собственных исследований: микробиологического исследования и метода хромато – масс – спектрометрии микробных маркеров (МСММ), клинических исследований в 1 и 2 группах до и после лечения и у здоровых лиц. Количественный анализ микроорганизмов до лечения показал, что в 1 группе обнаружено 4 – штамма, превышающих норму (10^5 КОЕ/мл), а во 2 группе у 6 штаммов. В двух группах установлено (10^5 КОЕ/мл) *S. pyogenes* и *S. viridans*; на порядок меньше – *Candida sp* (10^4 КОЕ/мл). Также во 2 группе зафиксировано (10^4 КОЕ/мл) *E. coli* и (10^5 КОЕ/мл) *K. aerogenes*, а также *Saccharomyces sp* (10^5 КОЕ/мл). Результаты мазков после лечения из зубодесневой борозды показал уменьшение до 2 видов микроорганизмов: *Streptococcus viridians* (10^2 КОЕ/мл) и *Staphylococcus aureus* (10^3 КОЕ/мл), а в 1 гр. - *Streptococcus viridians* (10^2 КОЕ/мл) и грибы рода *Candida* (10^2 КОЕ/мл).

Метод МСММ дал нам возможность идентифицировать и определить количественно 57 штаммов в двух исследуемых группах, тогда как классический микробиологический метод – всего 12. Из 57 штаммов в 1 гр. и во 2 гр. выявлено в общем 13 видов микроорганизмов. Во 2 группе обнаружено большее количество бактерий, чем в группе 1, причем отмечена кишечная флора (10^5 КОЕ/мл). Этот факт можно объяснить пристеночной восходящей и нисходящей миграцией микроорганизмов в зубодесневую борозду и сложностью их попадания в кариозную полость через твердые ткани зуба.

Ближайшие результаты лечения оценивали после лечения через 10 дней. Повторный профилактический осмотр через 6 и 12 месяцев показал сохранение этих показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. До лечения во 2 гр. количество видов микроорганизмов - 12 (10^5 КОЕ/мл) превалировало над 1 гр., где отмечено 9 видов (10^5 КОЕ/мл). В обеих группах ведущей флорой были стрептококки: в 1 гр. - 55%, во 2 гр. – 51,4%. Результаты стоматологических индексов в обеих группах до лечения были выше нормы.
2. Своевременная санация полости рта уменьшает видовой состав микроорганизмов в 1гр. с 9 до 2, а во 2 гр. с 12 до 2, причем количество микроорганизмов после санации уменьшаются до клинически не значимых показателей: с 10^5 КОЕ/мл до 10^2 КОЕ/мл. При этом показатели стоматологических индексов в 1 гр. возвращаются до нормы, а во 2 гр. уменьшаются в 2 раза.
3. Сравнительный анализ микробиологического и МСММ методов показал большую чувствительность метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров – выявил дополнительно 13 видов по сравнению с микробиологическим способом (12). При этом совпадение отмечено только у 2 видов микроорганизмов: *Staphylococcus epidermidis* 10^5 КОЕ/мл и *Staphylococcus aureus* 10^5 КОЕ/мл.
4. Сохранность баланса микроорганизмов для здоровья человека возможно только при своевременной, полноценной и качественной санации полости рта, когда количество микроорганизмов не будет превышать 10^2 КОЕ/мл, что соответствует показателям стоматологических индексов: ГИ= $0,5 \pm 0,05$ в 1гр., а во 2 гр. ГИ = $0,8 \pm 0,02$; РМА = $25\% \pm 0,02$; ИК = $0,1 \pm 0,02$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Почти половину микроорганизмов, населяющих корневые каналы зубов (55%) и зубодесневую борозду (51,4%), составляют штаммы стрептококков (*S. viridans*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. anginosus*, *S. sanguinis*). При этом во 2 гр. помимо стрептококков высевались энтеробактерии (*Saccharomyces* sp. - 10^5 КОЕ/мл, *K. Aerogenes* - 10^5 КОЕ/мл, *E. Coli* - 10^4 КОЕ/мл и *E. Cloacae* - 10^3 КОЕ/мл, где показатели 10^4 КОЕ/мл и 10^5 КОЕ/мл являются клинически значимыми. Безотлагательное проведение санации полости рта снижает количественные показатели микроорганизмов с 10^5 КОЕ/мл до 10^2 КОЕ/мл.
2. Проведенная санация при хроническом апикальном периодонтите (1гр.) возвращают показатели стоматологических индексов в норму (ГИ=0,5±0,05), а во 2 гр. уменьшают показатели в 2 раза (ГИ = 0,8±0,02; РМА = 25%±0,02; ИК = 0,1±0,02).
3. Соблюдение профилактических мероприятий: правильная двукратная чистка зубов, своевременная замена щеток, использование флоссов, ирригаторов, ополаскивателей и других средств индивидуальной гигиены, наряду с двукратным посещением стоматолога в год для профессиональной чистки зубов, препятствуют возникновению и поддержанию большинства соматических заболеваний человека.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. **Азарова, О. А.** Микробиом ротовой полости: связь с системными заболеваниями [Текст] / О. А. Азарова, М. С. Севастенкова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2022. – Т. 25. - № 3. – С. 68-73. – EDN DBZSIB.
2. **Аттокурова, Т.** Практическая работа по микробиологии [Электронный ресурс] / Т. Аттокурова // Режим доступа: https://imdlab.com.ua/ru/blog_bac_met 2021
3. **Ахмедов, М.** Микробиологические исследования флоры полости рта на ранних и отдаленных сроках после ортопедического восстановления [Текст] / М. Ахмедов, О. Салимов, Ж. Камилов // Conferences. – 2022. – ноябрь. – С. 41–43.
4. **Багирова, Н. С.** Микробиота полости рта у больных раком орофарингеальной области с акцентом на *Candida spp* [Текст] / Н. С. Багирова // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 71-85.
5. **Балмасова, И. П.** Микроэкология пародонта. Взаимосвязь локальных и системных эффектов [Текст] / И. П. Балмасова, В. Н. Царев, О. О. Янушевич, И. В. Маев и др. - Москва: Практическая медицина, 2021. - 258 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01010807313>
6. **Баранцевич, Н. Е., Орехова Л. Ю.** Роль *Enterococcus faecalis* при апикальном периодонтите [Текст] / Е. П. Баранцевич, Л. Ю. Орехова // Пародонтология. – 2021. – № 26 (4). – С. 275-283. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-4-275-283>
7. **Барер, Г. М.** Терапевтическая стоматология [Текст]: Учебник для студентов, обучающихся в учреждениях высшего профессионального образования по специальности 060201.65 «Стоматология» по дисциплине «Терапевтическая стоматология» / Г. М. Барер, Е.А. Волков, В.В. Гемонов. В 3 ч. Ч. 3: Заболевания слизистой оболочки полости рта. – 2-е изд., доп. и перераб. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 256 с.

8. **Бахарева, В. Ю.** Исследование микрофлоры и определение качественного состава пародонтопатогенов методом ПЦР у пациентов с кариесом цемента и наружной цервикальной резорбцией [Текст] / В. Ю. Бахарева. // Стоматология. – 2021. – № 100 (6). – С.19-23.
9. **Баяхметова, А. А., Сейдеханова А. О.** Характеристика микробиоценоза кариозной полости при кариесе дентина у взрослых [Текст] / А. А. Баяхметова, А. О. Сейдеханова // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2020. – № 5-9. – С. 57-62.
10. **Белозерцева, О. П., Шурыгина И. А.** Состав микрофлоры корневых каналов при оценке их стерильности [Текст] / О. П. Белозерцева, И. А. Шурыгина // Теория и практика современной стоматологии : Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой 30-летнему юбилею Стоматологической ассоциации России, Иркутск, 28 октября 2022 года. – Иркутск: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Иркутский научный центр хирургии и травматологии", 2022. – С. 51-56. – EDN NBHDFK.
11. **Беляев, В. С.** Роль микробиоты полости рта в развитии оральной онкопатологии [Текст] / В. С. Беляев // Молодежь, наука, медицина : материалы 68-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием, Тверь, 20–21 апреля 2022 года. – Тверь: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тверская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – С. 131-133. – EDN ZLDMIS.
12. **Беспалова, А. Ю.** Взаимосвязь этиопатогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы и ротовой полости [Текст] / А. Ю. Беспалова, И. И. Утробина, Е. Н. Мокашева // European J. Natural History. – 2022. – № 2. – С. 44-49.
13. **Бойко-Максимова, Г. И., Трофимук В. А.** Ретроспективный анализ влияния местных и общих соматических заболеваний на развитие

кандидоза слизистой оболочки полости рта [Текст] / Г. И. Бойко-Максимова, В. А. Трофимук // Современная стоматология. - 2022. - № 4 (89). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/retrospektivnyy-analiz-vliyaniya-mestnyh-i-obshchih-somaticeskikh-zabolevaniy-na-razvitie-kandidoza-slizistoy-obolochki-polosti-rta> (дата обращения: 11.10.2024).

14. **Вечеркина, Ж. В.,** Синтропия общесоматической патологии с воспалительными заболеваниями пародонта у детей. Современное состояние вопроса (обзор литературы) [Текст] / Ж. В. Вечеркина, А. А. Смолина, Н. В. Чиркова, Т. В. Чубаров // Вестник новых медицинских технологий. - 2019. - № 2. - С. 83-90.
15. **Винник, А. В.** Особенности микробиоты десневого желобка при простом маргинальном гингивите у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [Текст] / А. В. Винник, А.В. Лямин, А.В. Жестков, М.А. Постников // Лабораторная диагностика. – 2023. – Т. 68. – № 3. – С. 162-167.
16. **Винник, А. В.** Роль микроорганизмов в развитии хронического гингивита [Текст] / А. В. Винник // Астраханский медицинский журнал. - 2022. - № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-mikroorganizmov-v-razvitii-hronicheskogo-gingivita> (дата обращения: 11.10.2024).
17. **Винник, А. В.** Повышение эффективности диагностики заболеваний тканей пародонта с применением современного метода исследования [Текст] / А. В. Винник, М. А. Постников, А. В. Лямин // Аспирантский вестник Поволжья. - 2021. - № 1-2. - С. 49-54.
18. **Воробьёв, А. А.** Медицинская микробиология, вирусология и иммунология [Текст]: Учебник для студентов медицинских вузов / А. А. Воробьёв, А. С. Быков, М. Н. Бойченко. 3-е издание, исправленное. - М.: Медицинское информационное агентство, 2022. – 704 с.
19. **Галикеева, А. Ш.** Условия труда как фактор риска развития стоматологических заболеваний в трудоспособном возрасте (научный обзор) [Текст] / А. Ш. Галикеева, Н. И. Симонова, Н. Х. Шарафутдинова и

- др. // Профилактическая и клиническая медицина. - 2018. - № 3 (68). - С. 27-33.
20. **Галушко, Е. А.,** Гордеев А. В. Микробиом кишечника и спондилоартриты [Текст] / Е. А. Галушко, А. В. Гордеев // ЭиКГ. - 2019. - № 2 (162). – С.120-124.
21. **Гиль, А. Ю.,** Мальцева Е. А. Нормальная микробиота полости рта, её роль в развитии стоматологических заболеваний. Методы исследования [Текст] / А. Ю. Гиль, Е. А. Мальцева // Современная наука. Актуальные вопросы, достижения и инновации: сборник статей XXXI Международной научно-практической конференции, Пенза, 20 июня 2023 года. В 2 ч. Том Часть 1. – Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2023. – С. 171-174. – EDN YDAPFD.
22. **Горелова, А. А.** Особенности ранней профилактики воспалительных заболеваний тканей пародонта [Текст] / А. А. Горелова, С. В. Лиханова, С. А. Милехина // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. - 2021. - № 6-2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-ranney-profilaktiki-vospalitelnyh-zabolevaniy-tkaney-parodonta> (дата обращения: 1.10.2024).
23. **Гречихин, С. С.** Влияние кариеса зубов на воспалительный статус пародонта [Текст] / С. С. Гречихин // Региональный вестник. – 2020. – № 4. – С. 16-17.
24. **Григорьев, С. С.** Клинико-лабораторные подходы к изучению коррекции микробиоты полости рта [Текст] / С. С. Григорьев, Е. Ю. Бушуева, С. Н. Саблина // Уральский медицинский журнал. - 2020. - № 9 (192). – С.24-33.
25. **Григорьевская, З. В.** Микробиота полости рта и ее значение в генезе рака орофаренгиальной зоны [Текст] / З. В. Григорьевская, И. В. Терещенко, А. Э. Казимов и др. // Злокачественные опухоли: Российское общество клинической онкологии. Том 10. – 2020. - № 3. – С. 54-59.

26. **Губская, Е. Ю.** Кишечный микробиом и остеоартрит [Текст] / Е. Ю. Губская, А. А. Кузьминец, В. Н. Гуцул, И. О. Лавренчук // Гастроэнтерология. - 2019. - № 2. – С.132-137.
27. **Давтян, О. К.** Влияние профессиональной гигиены полости рта на состояние слизистой оболочки рта [Текст] / О. К. Давтян //Universum: медицина и фармакология. – 2024. – №. 6 (111). – С. 20-28.
28. **Дайнеко, Е. Е.** Эффективность активных и пассивных методов обучения рациональной гигиене полости рта у детей в возрасте от 7 до 10 лет [Текст] / Е. Е. Дайнеко // Оказание стоматологической помощи детям: Сборник трудов конференции, Пермь, 23-24 апреля 2020 года. – Пермь, 2020. - С. 39-43.
29. **Джураева, Ш. Ф.,** Иконникова А. В. Соматический и стоматологический статус больных с онкопатологией челюстно- лицевой области [Текст] / Ш. Ф. Джураева, А. В. Иконникова // Эндодонтия Today. – 2019. - № 17 (1). – С. 16-20. <https://doi.org/10.33925/1683-2981-2019-17-1-16-20>
30. **Долгих, В.** Анализ и оценка информированности населения о профилактике заболеваний полости рта и роли индивидуальной гигиены [Текст] / В. Долгих // Scientific Collection «InterConf». – 2023. – № 149. – С. 235-238.
31. **Дурягина, Л. Х.** Некоторые аспекты течения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта при сочетании с соматической патологией: обзор литературы [Текст] / Л. Х. Дурягина, В.М. Колесник, Л.А. Дегтярева, В.П. Седых, И.И. Андрианова // Крымский терапевтический журнал. – 2020. – № 1. – С. 43-48.
32. **Ешиев, А.** Внедрение гигиенической программы профилактики стоматологических заболеваний в городе Ош [Текст] / А. Ешиев // ВОГУ. - 2022. - № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnedrenie-gigienicheskoy-programmy-profilaktiki-stomatologicheskikh-zabolevaniy-v-gorode-osh> (дата обращения: 11.10.2024).

33. **Жаворонкова, М. Д.** Перспектива использования метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров в стоматологии [Текст] / М. Д. Жаворонкова, Т. Н. Суборова, Л. Ю. Орехова и др.: Обзор литературы // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2019. - № 19 (4). – С. 64-71. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2019-19-4-64-71>
34. **Журбенко, В. А.** Профилактические мероприятия для предупреждения заболевания тканей пародонта [Текст] / В. А. Журбенко, А. А. Мурашова // Наука и практика в XXI веке: Межвузовский сборник научных трудов с международным участием / Составитель Е. В. Метельская. – Астрахань, 2019. - С. 192-195.
35. **Журбенко, В. А.** Современные представления о профилактике воспалительных заболеваний пародонта [Текст] / В. А. Журбенко // Тенденции развития науки и образования. – 2021. – № 70-71. – С. 113-117.
36. **Зайцев, А. В.** Микробиологические тесты как индикаторы риска возникновения кариеса [Текст] / А. В. Зайцев // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т. 20. – № 3 (71). – С. 51-54.
37. **Захаров, А. А., Ильна Н. А.** Анализ микрофлоры ротовой полости обследованных людей с различными заболеваниями [Текст] / А. А. Захаров, Н. А. Ильна // Успехи современного естествознания. - 2007. - № 12. – С. 353-355; [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9937523>
38. **Зверев, В. В., Бойченко М.Н.** Медицинская микробиология [Текст] / В. В. Зверев, М.Н. Бойченко. – Москва: Издательство ГЭОТАР-МЕДИА, 2023. – 656 с.
39. **Зеленова, Е. Г.** Микрофлора полости рта: норма и патология [Текст]: Учебное пособие / Е. Г. Зеленова, М. И. Заславская, Е. В. Салина, С. П. Рассанов. - Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2004. – 158 с.
40. **Иванюшко, Т. П.** Клинико-диагностическое значение хромато-масс-спектрометрии при медикаментозном остеонекрозе челюстей [Текст] / Т.

- П. Иванюшко, А. В. Симонова, К. А. Поляков, М. А. Кунижева // Стоматология. – 2019. - № 98 (3). – С. 42-45.
41. **Ильин, В. К.,** Соловьёва З. О. Сравнение метода пцр диагностики и метода масс-спектрометрии микробных маркёров применительно к оценке микробиоты полости рта [Текст] / В. К. Ильин, З. О. Соловьёва // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67. – № 8. – С.484-488.
42. **Казимов, А. Э.** Пародонтопатогенная микрофлора как фактор риска развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта [Текст] / А. Э. Казимов, З. В. Григорьевская, М. А. Кропотов, Н. С. Багирова и др. // Опухоли головы и шеи. - 2021. - № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/parodontopatogennaya-mikroflora-kak-faktor-riska-razvitiya-ploskokletochnogo-raka-slizistoy-obolochki-polosti-rta> (дата обращения: 11.10.2024).
43. **Казимов, А. Э.** Роль пародонтопатогенов в канцерогенезе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта [Текст] / А. Э. Казимов, А. М. Мудунов, З. В. Григорьевская и др. // Опухоли головы и шеи. – 2020. - № 10 (4). – С. 74–85.
44. **Кайсина, Т. Н.** Изменение микробиоты полости рта в процессе лечения дисбактериоза кишечника [Текст] / Т. Н. Кайсина, Е. П. Колеватых, Р. К. Курбанова // Актуальные вопросы стоматологии: Труды Всероссийской VII научно-практической конференции с международным участием, Киров, 11–12 мая 2023 года / Под редакцией Л.М. Железнова. – Киров: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кировский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. – С. 73-75. – EDN SEWPCC.
45. **Камилов, Ж. А.** Оценка иммунного статус полости рта у больных с хронической болезнью почек [Текст] / Ж. А. Камилов, Д. У. Рихсиева, М. Б. Махмудов // MedUnion. – 2022. – № 1. – С. 62-65.

46. **Карпеева, Ю. С.** Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции [Текст] / Ю. С. Карпеева, В. П. Новикова, А. И. Хавкин, Т. А. Ковтун и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2020. – Т. 65. - № 5. – С.116–125.
47. **Катола, В. М.** Влияние микробиоты полости рта на развитие воспаления и соматических заболеваний [Текст] / В. М. Катола, С. В. Тарасенко, В. Е. Комогорцева // Российский стоматологический журнал. - 2018. - № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-mikrobioty-polosti-rta-na-razvitiie-vozpалeniya-i-somaticheskikh-zabolevaniy> (дата обращения: 11.10.2024).
48. **Катола, В. М.,** Комогорцева В. Е. Роль орального микробиома в развитии воспаления и соматической патологии [Текст] / В. М. Катола, В. Е. Комогорцева // Бюллетень. Выпуск 68. - 2018. - С. 117-122.
49. **Кисельникова, Л. П.,** Тома Э. И. Перспективы применения пробиотиков для профилактики кариеса и заболеваний пародонта у детей [Текст] / Л. П. Кисельникова, Э. И. Тома // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17. – № 12. – С. 24-28.
50. **Копецкий, И. С.** Анализ факторов поддержания санации полости рта и кариесрезистентности зубов [Текст]: научный обзор / И. С. Копецкий, Л. В. Побожьева, Ю. В. Шевелюк // Российский медицинский журнал. – 2023. – Т. 29. – № 2. – С. 141-149.
51. **Копецкий, И. С.** Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний [Текст] / И. С. Копецкий, Л. В. Побожьева, Ю. В. Шевелюк // Лечебное дело. – 2019. - № 2. – С. 7-12. DOI: 10.24411/2071- 5315-2019-12106.
52. **Копытов, А. А.,** Леонтьев В. К. Об этиологии хронического пародонтита [Текст] / А. А. Копытов, В. К. Леонтьев // Институт стоматологии. – 2020. – № 4. – С. 89.
53. **Копытов, А. А.** Роль окклюзионных и гидродинамических факторов в генезе воспалительных процессов околозубных тканей и методы их

компенсации [Текст]: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук 14.01.14 / А. А. Копытов. - Белгород, 2018. - 43 с.

54. **Костенко, А. Е.** Анализ доминирующих микробных ассоциаций полости рта и особенности их чувствительности к антибактериальным препаратам [Текст] / А. Е. Костенко, М. В. Кривцова, Е. Я. Костенко, О. В. Савчук // Современная стоматология. – 2018. – № 5 (94). – С. 40.
55. **Кочергин, В. Н.** Сравнительный анализ состава слюны и основных характеристик ротовой полости пациентов с кариесом и природной санацией [Текст] / В. Н. Кочергин // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. - 2020. - № 3-2. - С. 97–102.
56. **Кравченко, В. А.** Изучение состояния полости рта при нарушении тиреоидного статуса [Текст] / В. А. Кравченко, И. Д. Ушницкий, А. В. Юркевич, Н. В. Юркевич // Стоматология — наука и практика, перспективы развития: Материалы юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 40-летию кафедры стоматологии детского возраста ВолгГМУ. – Волгоград, 2018. – С. 159-161.
57. **Красненко, А. Ю.** Особенности подготовки библиотек для метагеномного секвенирования образцов на платформе ILLUMINA [Текст] / А. Ю. Красненко, А. Ю. Елисеев, Д. И. Борисевич и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 30–36.
58. **Леонов, Г. Е.** Особенности микробиома ротовой полости при различных соматических заболеваниях [Текст] / Г. Е. Леонов, Ю. Р. Вараева, Е. Н. Ливанцова, А. В. Стародубова // Вопросы питания. - 2023. - Т. 92. - № 4. - С. 6–19. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-4-6-19.
59. **Леонтьев, В. К.** Об этиологии кариеса зубов [Текст] / В. К. Леонтьев // Институт стоматологии. – 2019. – № 1 (82). – С. 34-35. – EDN XGUGOY.
60. **Леонтьева, А. В.** Механизмы образования микробных биопленок в полости рта у здоровых людей и больных хроническим генерализованным

пародонтитом [Текст] / А. В. Леонтьева, Л. А. Потоцкая, Ю. В. Червинец // Пародонтология. – 2023. – Т. 28. – № 3. – С. 208-217.

61. **Магомедова, А. К.,** Омелькина А. С. Влияние нормальной микробиоты полости рта на развитие различных заболеваний [Текст] / А. К. Магомедова, А. С. Омелькина // Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2023. – №1. – С. 168-170.
62. **Макарова, А. А.** Влияние санации полости рта на гликемический уровень при сахарном диабете [Текст] / А. А. Макарова, М. Б. Сувырина, А. В. Юркевич, Д. А. Круглова // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологии в условиях Севера: Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию стоматологической службы Республики Саха (Якутия), Якутск, 17 июня 2020 года / Под редакцией И. Д. Ушницкого. – Якутск: Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова, 2020. – С. 161-165. – EDN JLAGMF.
63. **Маркелова, Е. В.** Анализ состава микробиоты при парадонтите тяжелой степени [Текст] / Е. В. Маркелова, И. В. Цуканова, Р. Ю. Первов // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – № 6-2 (81). – С. 69-73.
64. **Масимова, Э. К.** Современные аспекты профилактики кариеса в детском возрасте [Текст] / Э. К. Масимова // Вопросы устойчивого развития общества Учредители: ООО "Институт развития образования и консалтинга". – 2023. – № 4. – С. 1621-1628.
65. **Меремкулова, Р. Н.** Микробиология [Текст]: Учебно-методическое пособие / Р. Н. Меремкулова, Д. А. Алиева, А. Х. Батчаева, В. В. Смеянов. Курс лекций по микробиологии, вирусологии-микробиологии полости рта для обучающихся 2 курса по специальности 31.05.03 «Стоматология» Часть 1. – Черкесск: БИЦ СКГА, 2023. – 88 с.
66. **Мусаева, О. Т.,** Халилова Б. Р. Основы Здорового Образа Жизни Среди Населения Главная Критерия Качество Жизни [Текст] / О. Т. Мусаева, Б. Р.

Халилова // Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – № 5. – С. 223-229.

67. **Мухамедов, И.,** Г. Халдарбекова. Биология полости рта у женщин фертильного возраста в норме и при кариесе [Текст] / И. Мухамедов, Г. Халдарбекова // Медицина и инновации. – 2022. - Т. 1. - Вып. 4. – С. 615-620; https://inlibrary.uz/index.php/medicine_and_innovations/article/view/1074.
68. **Муханов, А. А.** Профилактика злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта [Текст] / А. А. Муханов // Научный электронный журнал Меридиан. – 2020. – № 2 (36). – С. 153-155. – EDN XNAOSP.
69. **Недосеко, В. Б.,** Гончаров А. П. Профилактика последствий транзиторной бактериемии после инвазивных стоматологических манипуляций [Текст] / В. Б. Недосеко, А. П. Гончаров // Институт Стоматологии. Научно-практический журнал. – 2002. - № 3 (16). – С. 27-29.
70. **Осипов, Г. А.,** Родионов Г. Г. Микроэкология человека в норме и патологии по данным массспектрометрии микробных маркеров [Текст] / Г. А. Осипов, Г. Г. Родионов // Медикобиологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – № 2. – С. 43–53.
71. **Осипов, Г. А.,** Родионов Г. Г. Применение метода масс-спектрометрии микробных маркеров в клинической практике. Лабораторная диагностика [Текст] / Г. А. Осипов, Г. Г. Родионов // Лаборатория (Спецвыпуск). – 2013. - № 2. – С. 68-73.
72. **Осипов, Г. А.** Современный методический подход к неинвазивной оценке микроэкологического статуса человека методом масс-спектрометрии микробных маркеров. Комплексный подход коррекции нарушения микроэкологического статуса [Текст] / Г. А. Осипов, О. В. Быстрова, С. М. Ловцевич // Терапевт. – 2020. - № 10. – С. 53-59.
73. **Парпиева, Р.** Иммунологическая резистентность и микрофлора полости рта при кариозных поражениях зубов и заболеваниях пародонта при

сахарном диабете [Текст] / Р. Парпиева, З. Курбанова, Ш. Азизова // Дни молодых учёных. – 2022. – № 1. – С. 290-293.

74. **Писанов, Р. В.,** Шипко Е. С. Идентификация микроорганизмов с применением газовой хромато-масс-спектрометрии [Текст] / Р. В. Писанов, Е. С. Шипко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2020. - № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/identifikatsiya-mikroorganizmov-s-primeneniem-gazovoy-hromato-mass-spektrometrii> (дата обращения: 20.10.2024).
75. **Питиримова, А. С.** Анализ динамики изменения показателей микробиологического состояния полости рта при скрытой форме кариозного процесса [Текст] / А. С. Питиримова, А. В. Московский, Е. М. Лузикова, О. И. Московская // Современное состояние диагностики и лечения злокачественных новообразований: сборник материалов Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 75-летию АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары. – 2021. – С. 89-96.
76. **Ризаев, Ж. А.,** Назарова Н. Ш. Состояние местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном парадонтите [Текст] / Ж. А. Ризаев, Н. Ш. Назарова // Вестник науки и образования. – 2020. – № 144 (92). – С. 35-40.
77. **Рикконен, П. В.,** Бабкина А. С. Роль биоплёнки в заболеваниях полости рта [Текст] / П. В. Рикконен, А. С. Бабкина // Студенческий вестник. – 2019. - № 30. – С. 51-53.
78. **Робакидзе, Н. С.** Современные представления о патогенезе сочетанных заболеваний полости рта и желудочно-кишечного тракта [Текст] / Н. С. Робакидзе // Институт стоматологии. – 2020. – № 4. – С. 64-65.
79. **Робакидзе, Н. С.** Современный взгляд на взаимосвязь состояния полости рта и аутоиммунных заболеваний печени [Текст] / Н. С. Робакидзе, К. Л.

Райхельсон, А. Р. Хохлова, М. В. Клур // Институт стоматологии. – 2022. – № 4 (97). – С. 98-99. – EDN BIGPXS.

80. **Савельева, Н. А., Чуйкова С. Р.** Влияние микробиоты полости рта на развитие плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны [Текст] / Н. А. Савельева, С. Р. Чуйкова // Молодой учёный. – 2023. – С. 139-141.
81. **Самоукина, А. М.** Бактериально-вирусные ассоциации орального микробиома как маркеры для оценки уровня здоровья [Текст] / А. М. Самоукина, Ю. А. Алексеева, Е. С. Брюнеткина // Актуальные вопросы гигиенической науки: исторические: Сборник материалов Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 100-летию кафедры гигиены Приволжского исследовательского медицинского университета. – 2024. – С. 293.
82. **Сангинзода, М. В.** Изменение микробиома ротовой полости при кариесе [Текст] / М. В. Сангинзода, А. А. Баходуров, М. М. Бободжонов и др. // Наука и общество. Проблемы и перспективы взаимодействия в современном мире: Сборник статей Международной научно-практической конференции, Петрозаводск, 08 июня 2023 года. – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука» (ИП Ивановская И. И.), 2023. – С. 141-147. – EDN BYJWOD.
83. **Скакодуб, А. А.** Клинико-диагностическое значение метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров при поражении слизистой полости рта у детей с ревматическими заболеваниями [Текст] / А. А. Скакодуб, О.И. Адмакин, А.А. Мамедов, А.В. Геппе, Симонова. // Медицинский алфавит. – 2021. – Т. 1. – № 38. – С. 49-57.
84. **Струкова, Е. Г.** Количественное определение микробных сообществ полости рта с использованием хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров [Текст]: Дис. ... канд. хим. наук / Е. Г. Струкова. – Красноярск, 2010. – 166 с.

85. **Талыбова, Д.** Роль микрофлоры полости рта в развитии атеросклероза и других заболеваний [Текст] / Д. Талыбова, М. Новрузова, Р. Байрамова, М. Гасымова. // Scientific Collection «InterConf». – 2024. – № 188. – С. 311-315.
86. **Тримарки, М.** Одонтогенные инфекции головы и шеи [Текст] / М. Тримарки, А. Галли, П. Каппаре и др. // Journal of Osseointegration. – 2019. - № 11 (1). – С.29-37.
87. **Туоминен, Х.,** Раутава Дж. Оральная микробиота и развитие рака [Текст] / Х. Туоминен, Дж. Раутава // Патобиология. – 2021. - № 88 (2). – С. 116-126.
88. **Ушницкий, И.Д.** Клинико-эпидемиологическая характеристика патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера [Текст] / И. Д. Ушницкий, А. В. Иванов, А. А. Иванова // Якутский медицинский журнал. - 2018. - № 1. - С. 83-86.
89. **Ушницкий, И.Д.** Современные этиологические и патогенетические аспекты воспалительно-деструктивных процессов тканей пародонта [Текст] / И. Д. Ушницкий, А. А. Иванова, И. С. Пинелис, А. В. Юркевич и др. // Эндодонтия Today. – 2019. - № 17 (4). – С. 46-49. <https://doi.org/10.36377/1683-2981-2019-17-4-46-49>
90. **Ушницкий, И.Д.** Современные тенденции совершенствования пародонтологической помощи при нарушениях баланса микрофлоры полости рта [Текст] / И.Д. Ушницкий, А.А. Иванова, О.С.Унусян М.Н. Неустроева // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. - Серия «Медицинские науки». - 2024. - № 3. – С. 66-82.
91. **Флейшер, Г.** Профилактика стоматологических заболеваний [Текст] / Г. Флейшер. – Litres, 2022. – 318 с.
92. **Хавкин, А. И.** Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии [Текст] / А. И. Хавкин, Т. В. Косенкова, Е. А. Бойцова, В. П. Новикова и др. // В книге: Кишечная микробиота у

- детей: норма, нарушения, коррекция / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, Е. О. Алешина, А. В. Алешкин и др. - М.: Медпрактика, 2019. – С. 323–336.
93. **Хайитова, М. Д.** Особенности возникновения и течение кариеса зубов [Текст] / М. Д. Хайитова // Research Journal of Trauma and Disability Studies. – 2023. - № 2 (12). – С. 356–363. Retrieved from <http://journals.academiczone.net/index.php/rjtds/article/view/1700>
94. **Халдарбекова, Г. З.,** Мухамедов И. М. Баланс между микрофлорой и факторами местного иммунитета полости рта при кариесе [Текст] / Г. З. Халдарбекова, И. Мухамедов // Science and innovation. – 2023. – Т. 2. – № Special Issue 8. – С. 1480-1484.
95. **Халилова, Б. Р.** Влияние одонтогенной инфекции на организм беременных женщин [Текст] / Б. Р. Халилова, О. Т. Мусаева, Г. К. Толипова // Scientific progress. - 2023. - № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-odontogennoy-infektsii-na-organizm-beremennyh-zhenschiny> (дата обращения: 11.10.2024).
96. **Хамраева, Р.** Взаимосвязи между микробиомами полости рта и кишечника [Текст] / Р. Хамраева // Молодые ученые. – 2023. – Т. 1. – № 21. – С. 145-146.
97. **Хамроев, Ш. Ш.,** Ибрагимова Ф. И. Основы профилактики стоматологических заболеваний среди работников различных производств [Текст] / Ш. Ш. Хамроев, Ф. И. Ибрагимова // Новый день в медицине. – 2022. – № 1 (39). – С. 233-239. – EDN FHZGSY.
98. **Харитонов, Л. А.** Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику [Текст] / Л. А. Харитонов, К. И. Григорьев, С. Н. Борзакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 1 (161). – С. 55–63.
99. **Хочиева, Ж. Х.** Взаимосвязь между микрофлорой полости рта при заболеваниях пародонта и раком поджелудочной железы [Текст] / Ж. Х. Хочиева, М. Х. Шпагина, У. И. Дугаров // Научные исследования и разработки: приоритетные направления и проблемы развития: Сборник

научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. – 2021. - С. 9-11.

100. **Царев, В. Н.** Значение вирусно-бактериального консорциума в возникновении и развитии хронического пародонтита [Текст] / В. Н. Царев, Е. А. Ягодина, Т. В. Царева, Е. Н. Николаева // Пародонтология. – 2020. - № 25 (2). – С. 84-89. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-2-84-88>
101. **Царев, В. Н.** Микробиология, вирусология и иммунология полости рта [Текст]: Учебник / В. Н. Царев; под ред. В. Н. Царева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 576 с.: ил.
102. **Царев, В. Н.** Микробиология, вирусология, иммунология полости рта [Текст]: Учебник / В. Н. Царев ; под ред. В. Н. Царева. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 720 с. - Текст: электронный // ЭБС "Консультант студента": [сайт]. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970462607.html>
103. **Царев, В. Н.** Микробиота и иммунные процессы при заболеваниях пародонта [Текст] / В. Н. Царев, Е. Н. Николаева, Е. В. Ипполитов // В кн.: Микробиология, вирусология и иммунология полости рта / под ред. В. Н. Царева. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 489-563. <https://doi.org/10.33029/9704-5055-0-MVI-2019-I-720>.
104. **Цепов, Л. М.** Множественные хронические системные заболевания и патология пародонта [Текст] / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, М. М. Нестерова, Е. Л. Цепова и др. // Пародонтология. – 2019. - № 24 (2). – С. 127-131. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-2-127-131>
105. **Чатурведи, М.,** Анахита Пундж. Микрофлора полости рта человека [Текст] / М. Чатурведи, Анахита Пундж // Международный журнал современных перспективных исследований. – 2018. – URL: https://www.researchgate.net/publication/333942595_HUMAN_ORAL_MICROFLORA (дата обращения 12.05.2024)

106. **Червинец, В. М.** Микробиом полости рта у больных пародонтитом, адгезивные и биоплёнкообразующие свойства [Текст] / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, А. В. Леонтьева, Е. А. Козлова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. - № 66 (1). – С. 45-51.
107. **Червинец, В. М.** Частота встречаемости микробиоты различных биотопов полости рта у здоровых людей и больных хроническим генерализованным пародонтитом [Текст] / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, А. В. Леонтьева, Э. О. Григорьянц и др. // Неделя науки – 2020: Материалы Международного молодежного форума (Ставрополь, 23-27 ноября 2020 г.). - Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2020. - С. 636–638.
108. **Черношей, Д. А.** Стоматологическая микробиология, вирусология, иммунология = Stomatological microbiology, virology, immunology [Текст] / Д. А. Черношей, В. В. Слизень, Т. А. Канашкова, Т. Г. Адамович: пособие. - Минск: БГМУ, 2020. - 142 с.
109. **Шведова, В. Г.,** Нехаенко Н. Е. Подходы к профилактике стоматологических заболеваний, основанные на российском и международном опыте [Текст] / В. Г. Шведова, Н. Е. Нехаенко // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2022. – Т. 25. - № 1. – С. 27-31. – EDN СТНHFZW.
110. **Шербоева, М. Х.** Оценка микробиоты полости рта у пациентов с различными сроками службы реставраций [Текст] / М. Х. Шербоева // Экономика и социум. - 2022. - № 111 (102). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-mikrobioty-polosti-rta-u-patsientov-s-razlichnymi-srokami-sluzhby-restavratsiy> (дата обращения: 09.10.2024).
111. **Юмашев А. В.,** Носкова Д. А. Связь и взаимовлияние патологических состояний микробных комплексов ротовой полости и кишечника развитии заболеваний различного генеза [Текст] / А. В. Юмашев, Д. А. Носкова // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. - 2021. - №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/svyaz-i-vzaimovliyanie>

patologicheskikh-sostoyaniy-mikrobnih-kompleksov-rotovoy-polosti-i-kishechnika-razvitiy-zabolevaniy (дата обращения: 11.10.2024).

112. **Яковлев, М. В.**, Шулятникова О. А., Годовалов А. П., Рогожников Г. И. Опыт оценки состояния микробиоты полости рта условно здоровых лиц [Текст] / М. В. Яковлев, О. А. Шулятникова, А. П. Годовалов, Г. И. Рогожников // Институт Стоматологии. Научно-практический журнал. – 2021. - №4 (93). – декабрь. - С. 90-91.
113. **Abusleme L.**, Hoare A., Hong B.Y., Diaz P.I. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis // *Periodontol* 2000. 2021. Vol. 86, N 1. P. 57–78. doi: 10.1111/prd.12362
114. **Al-Manei, K.**, Ghorbani, M., Naud, S. 2022. Clinical microbial identification of severe oral infections by MALDI-TOF mass spectrometry in Stockholm county: an 11-year (2010 to 2020) epidemiological investigation. *Microbiol Spectr*, 10(6):e0248722. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36420577/>.
115. **Ashfaq, M.**, Da'na, D., Al-Ghouti, M. 2022. Application of MALDI-TOF MS for identification of environmental bacteria; a review. *J Environ Manage*, 1(305):114359. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34959061/>.
116. **Balakrishnan, B.**, Luckey, D., Wright, K. [et al.]. 2023. Eggerthella lenta augments preclinical autoantibody production and metabolic shift mimicking senescence in arthritis. *Sci Adv*, 9(35):edag:1129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37656793/>.
117. **Belibasakis G.N.**, Applications of the oral microbiome in personalized dentistry / N. Bostanci, P.D. Marsh, E. Zaura // *Arch Oral Biol*. – 2019. – № 104. – P. 7–12.
118. **Bernardi S**, Anderson A, Macchiarelli G, Hellwig E, Cieplik F, Vach K, Al-Ahmad A. Subinhibitory Antibiotic Concentrations Enhance Biofilm Formation of Clinical Enterococcus faecalis Isolates. *antibiotics*. 2021;10(7):874. doi: 10.3390/antibiotics10070874

119. **Bhaumik, D.**, Salzman, E., Davis, E. [et al.]. 2024. Plaque microbiome in caries-active and caries-free teeth by dentition. *JDR Clin Trans Res*, 9(1), 61-71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36154330/>.
120. **Branger B.** Breastfeeding and early childhood caries. Review of the literature, recommendations, and prevention / B. Branger, F. Camelot, D. Droz, B. Houbiers, A. Marchalot, H. Bruel, E. Laczny, C. Clement // *Arch. Pediatr.* – 2019. – Vol. 26. – № 8. – P. 497-503.
121. **Bustamante M.** Probiotics as an Adjunct Therapy for the Treatment of Halitosis, Dental Caries and Periodontitis./ M.Bustamante[at al]// Probiotics and Antimicrobial Proteins.-2019.- <https://doi.org/10.1007/s12602-019-9521-4>
122. **Carvalho J.C.**, Schiffner U. Dental caries in European adults and senior citizens 1996–2016: ORCA Saturday Afternoon Symposium in Greifswald, Germany — Part II // *Caries Res.* 2019. Vol. 53, N 3. P. 242–252. doi: 10.1159/000492676 cell lung cancer / M.J. Edelman // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2001. -
123. **Chandio N.**, John J.R., Floyd S., et al. Fluoride content of ready-to-eat infant foods and drinks in Australia // *Int J Environ Res Public Health.* 2022. Vol. 19, N 21. P. 14087. doi: 10.3390/ijerph192114087
124. **Chen Y**, Li X, Wu J, Lu W, Xu W, Wu B. Dental pulp stem cells from human teeth with deep caries displayed an enhanced angiogenesis potential in vitro. *Journal of Dental Sciences.* 2021;16(1):318-326. doi: 10.1016/j.jds.2020.03.007
125. **Chen Y.Y.**, Chen D.Q., Chen L., Liu J.R., Vaziri N.D., Guo Y. et al. Microbiome–metabolome reveals the contribution of gut–kidney axis on kidney disease. *J Transl Med* 2019; 17: 5. DOI: 10.1186/s12967-018-1756-4
126. **Choi M.I.**, Han S.Y., Jeon H.S., Choi E.S., Won S.E., Lee Y.J., Baek C.Y., Mun S.J. The Effect of Professional Oral Care on the Oral Health Status of Critical Trauma Patients Using Ventilators. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022;19(10):6197.

127. **Delday M.**, Mulder I., Logan E.T., Grant G. Bacteroides thetaiotaomicron Ameliorates Colon Inflammation in Preclinical Models of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(1): 85–96. DOI: 10.1093/ibd/izy281
128. **Deo, P.N.** Oral microbiome: Unveiling the fundamentals / P.N. Deo, R. Deshmukh // *J Oral Maxillofac Pathol.* – 2019. – № 23 (1). – P. 122–128.
129. **Deurer N.**, Erber R., Orhan G., Zingler S., Lux C.J., Şen S.. Abrasion of Pro Seal and Opal Sea by professional tooth cleaning protocols: results from an in vitro study and a randomized controlled trial. *Eur J Orthod.* 2020;42(6):596-604. DOI: 10.1093/ejo/cjz096
130. **Dominy, S. S.**, Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., et al. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci. Adv.* 5:eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333
131. **Drago Lorenzo**, Zuccotti GianVincenzo, Romanò Carlo Luca, Goswami Karan, Villafane Jorge, Mattina Roberto, Parvizi Javad. Oral-Gut Microbiota and Arthritis: Is There an Evidence-Based Axis? *J. Clin. Med.* 2019, 8(10), 1753.
132. **Dumanov V.** Evaluation of the oral microbiota in ent and dental patients /, N. Novikova, A. Morozov [et al.] // *Archiv EuroMedica.* – 2020. – № 10 (4). – P. 80–82.
133. **El Ouarti I**, Chala S, Sakout M, Abdallaoui F. Prevalence and risk factors of Apical periodontitis in endodontically treated teeth: cross-sectional study in an Adult Moroccan subpopulation. *bMc oral health.* 2021;21(1):124. doi: 10.1186/s12903-021-01491-6
134. **Engel AS**, Kranz HT, Schneider M, Tietze JP, Piwowarczyk A, Kuzius T, et al. Biofilm formation on different dental restorative materials in the oral cavity. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):162. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01147-x>

135. **Fakhruddin, K.S.** Cariogenic microbiome and microbiota of the early primary dentition: A contemporary overview / K.S. Fakhruddin, H.C. Ngo, L.P. Samaranyake // Oral Dis. – 2019. – № 25 (4). – P. 982–995.
136. **Flemming HC, Wuertz S.** Bacteria and archaea on Earth and their abundance in biofilms. Nat Rev Microbiol. 2019;17(4):247-260. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0158-9>
137. **Fungi J** Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity / T. Vila [et al.] // (Basel). – 2020. – Vol.6, N1. – P.15.
138. **Garrido et al.** Elevated systemic inflammatory burden and cardiovascular risk in young adults with endodontic apical lesions. J. Endod. (2019)
139. **González-Febles J, Sanz M.** Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? Periodontol 2000 2021; 87: 181–203.
140. **Hellstein, J.** Candidiasis: red and white Manifestations in the oral cavity / J. Hellstein, M. Cindy // Head and Neck Pathology. – 2019. – №13. – P.25–32.
141. **Hosgood DH, Cai Q, Hua X, et al.** Variation in oral microbiome is associated with future risk of lung cancer among never-smokers. Thorax. 2021 Mar;76(3):256-263.
142. **Hummel R., Akveld N.A.E., Bruers J.J.M., et al.** Caries progression rates revisited: a systematic review // J Dent Res. 2019. Vol. 98, N 7. P. 746–754. doi: 10.1177/0022034519847953
143. **Jiao Y, Tay FR, Niu LN, Chen JH.** Advancing antimicrobial strategies for managing M. oral biofilm infections. Int J Oral Sci. 2019;11(3):28. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0062-1>
144. **Jurado S., Parés A., Peris P., Combalia A., Monegal A., Guañabens N.** Bilirubin increases viability and decreases osteoclast apoptosis contributing to osteoporosis in advanced liver diseases. Bone. 2022 Sep;162:116483. doi: 10.1016/j.bone.2022.116483. Epub 2022 Jul 3. PMID: 35787483.

145. **Khelaifia, S.**, Virginie, P., Belkacemi, S. [et al.]. 2023. Culturing the human oral microbiota, updating methodologies and cultivation techniques. *Microorganisms*, 11(4):836. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37110259/>.
146. **Kopycka-Kedzierawski D.T.**, Scott-Anne K., Ragusa P.G., et al. Social, psychological, and behavioral predictors of salivary bacteria, yeast in caries-free children // *JDR Clin Trans Res*. 2022. Vol. 7, N 2. P. 163–173. doi: 10.1177/2380084421999365
147. **Kozak M.**, Pawlik A. The Role of the Oral Microbiome in the Development of Diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (6): 5231. DOI:10.3390/ijms24065231.
148. **Kuznetsova I. S.** et al. Features of the oropharyngeal microbiota of healthy children and those with acute respiratory infections. A prospective single-center randomized study // *Pediatrics. Consilium Medicum*. – 2024. – №. 3. – C. 289-296.
149. **Lee Y.-H.**, Chung S.W., Auh Q.S., Hong S.J., Lee Y.A., Jung J., et al. Progress in oral microbiome related to oral and systemic diseases: an update. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (7): 1283. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071283>
150. **Liu R.T.**, Rowan-Nash A.D., Sheehan A.E., Walsh R.F.L., Sanzari C.M., Korry B.J., Belenky P. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain Behav Immun* 2020; 88:308– 324. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.026. 88:308-324
151. **Liu, Y.**, Wang, J., Dong, B. [et al.]. 2023. Prediction and validation of microbial community function from normal pulp to pulpitis caused by deep dentinal caries. *Int Endod J*, 56(5), 608-621. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36648366/>.
152. **Lucidarme, Q.**, Lebrun, D., Vernet-Garnier, V. [et al.]. 2022. Chronic osteomyelitis of the jaw: pivotal role of microbiological investigation and multidisciplinary management – a case report. *Antibiotics (Basel)*, 11:568. <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/5/568>.

153. **Luo Y.X.**, Sun M.L., Shi P.L., Liu P., Chen Y.Y., Peng X. [Research progress in the relationship between Veillonella and oral diseases]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2020 Oct 1;38(5):576-582. Chinese. doi: 10.7518/hxkq.2020.05.018. PMID: 33085245; PMCID: PMC7573782.
154. **Lv J.**, Guo L., Liu J.J., Zhao H.P., Zhang J., Wang J.H. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2019; 25(18): 2149–2161. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2149
155. **Mann J.**, Bernstein Y., Findler M. Periodontal disease and its prevention, by traditional and new avenues // *Exp Ther Med*. 2020; 19 (2): 1504– 1506. DOI: 10.3892/etm.2019.8381.
156. **Marcano, R.**, Rojo,M., Cordoba-Diaz, D. [et al.]. 2021. Pathological and therapeutic approach to endotoxin-secreting bacteria involved in periodontal disease. *Toxins (Basel)*, 13(8):533. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34437404/>.
157. **Marinoski Jovan** Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.04.021>
158. **Marouf N**, Cai W, Said KN, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol* 2021; 48: 483-91.
159. **Martínez JE**, Vargas A, Pérez-Sánchez T, Encío IJ, Cabello-Olmo M, Barajas M. Human Microbiota Network: Unveiling Potential Crosstalk between the Different Microbiota Ecosystems and Their Role in Health and Disease. *Nutrients*. 2021;13(9):2905. Published 2021 Aug 24. doi:10.3390/nu13092905
160. **McLaughlin J.**, Watterson S., Layton A.M., Bjourson A.J., Barnard E., McDowell A. Propionibacterium acnes and Acne Vulgaris: New Insights from the Integration of Population Genetic, Multi-Omic, Biochemical and Host-Microbe Studies. *Microorganisms* 2019; 7(5): 128. DOI: 10.3390/microorganisms7050128

161. **Minty M**, Canceil T, Serino M, et al. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2019; 20: 449-59.
162. **Molek M**. Xerostomia and hyposalivation in association with oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis / [et al.] // *Evid Based Dent*. – 2022. doi.org/10.1038/s41432-021-0210-2
163. **Moosavi M.S.**, Barati H. Salivary gland performance in autoimmune diseases: review and meta-analysis. *Acta Clin Belg*. 2020 Feb;75(1):19-25. doi: 10.1080/17843286.2018.1540164. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30376766.
164. **Naimova Z.** et al. Hygienic Assessment Of Emission Influence From A Chemical Plant On Population’s Household Conditions, Well-Being And Health // *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*. – 2021. – T. 3. – №. 01. – C. 76-80.
165. **Narengaowa**, Kong W, Lan F, Awan UF, Qing H and Ni J (2021) The Oral-Gut-Brain AXIS: The Influence of Microbes in Alzheimer’s Disease. *Front. Cell. Neurosci*.
a. No1 (2). – P. 229–235
166. **Oren A.**, Garrity G.M. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2021; 71 (10): e005056. DOI: <https://doi.org/10.1099/ij sem.0.005056>
167. **Otajonov I.** et al. Effectiveness of diet in experimental chronic kidney disease // *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. – 2020. – T. 7. – №. 2. – C. 1097- 1109.
168. **Patel J**, Sampson V. The role of oral bacteria in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1: e105.
169. **Patel J**, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis* 2021; 27 (Suppl 3): 768-9.
170. **Peng X.**, Cheng L., You Y., Tang C., Ren B., Li Y., et al. Oral Microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci*. 2022; 14 (1): 14. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00163-7>

171. **Peres M.**, Macpherson L., Weyant R. et al. Oral diseases: a global public health challenge // *Lancet*. 2019; 394 (10194): 249–260. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8.
172. **Poveshchenko A. F.** et al. Gut microbiota and carcinogenesis: actual aspects // *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. – 2023. – T. 100. – №. 3. – C. 247-260.
173. **Preshaw P**, Bissett S. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J* 2019; 227: 577–84.
174. **Roslund, K.**, Lehto, M., Pussinen, P. [et al.]. 2022. Volatile composition of the morning breath. *J Breath Res*, 16(4). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36055216/>.
175. **Russell CD**, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2021; 2: e354-e365.
176. **Safi, A.**, Bendixen, E., Rahman, H. [et al.]. 2022. Molecular identification and differential proteomics of drug resistant *Salmonella typhi*. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 105(4):115883. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36731197/>.
177. **Salter, T.**, Magee, B., Waite, J. [et al.]. 2022. Mass spectrometric fingerprints of Bacteria and Archaea for life detection on icy moons. *Astrobiology*, 2, 143-157. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35021862/>.
178. **Saravia M. E.** et al. “Morphological identification of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in SB-20M culture medium has efficiency comparable to proteomic identification by the MALDI-TOF mass spectrometry technique.” *Archives of oral biology* vol. 110 (2020): 104595. Doi:10.1016/j.archoralbio.2019.104595. 1 c.
179. **Severn, M.**, Horswill, A. 2022. *Staphylococcus epidermidis* and its dual lifestyle in skin health and infection. *Nat Rev Microbiol*, 21(2), 97-111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36042296/>.

180. **Shah D**, Lynd T, Ho D, Chen J, Vines J, Jung HD, Kim JH, et al. Pulp-Dentin Tissue Healing Response: A Discussion of Current Biomedical Approaches. *Journal of clinical Medicine*. 2020;9(2):434. doi: 10.3390/jcm9020434
181. **Sheng Q.**, Du H., Cheng X., Cheng X., Tang Y., Pan L. et al. Characteristics of fecal gut microbiota in patients with colorectal cancer at different stages and different sites. *Oncol Lett* 2019; 18(5): 4834–4844. DOI: 10.3892/ol.2019.10841
182. **Sho Kitamoto**, Hiroko Nagao-Kitamoto, Yizu Jiao, [et al.]. Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis // *J. Cell*. - 2020. - № 182 (2). - P. 447-62.
183. **Siqueira Jr, J.**, Rocas, I. 2022. Present status and future directions: microbiology of endodontic infections. *Int Endod J*, 3, 512-530. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34958494/>.
184. **Sommakia S.**, Baker O.J. Regulation of inflammation by lipid mediators in oral diseases. *OralDis*.2019.No 23. 5. S.576-597.
185. **Spatafora, G.**, Li, Y., He, X. [et al.]. 2024. The evolving microbiome of dental caries. *Microorganisms*, 12(1):121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38257948/>.
186. **Teeuw WJ**, Kosho MX, Poland DC, Gerdes VE, Loos BG. Periodontitis as a possible early sign of diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5: e000326.
187. **Tripathi, N.**, Sapra, A. 2023. Gram staining. *StatPearls* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562156/>.
188. **Twardowska, A.**, Makaro, A., Binienda, A. [et al.]. 2022. Preventing bacterial translocation in patients with leaky gut syndrome: nutrition and pharmacological treatment options. *Int J Mol Sci*, 23(6):3204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35328624/>.

189. **Valm A.M.** The structure of dental plaque microbial communities in the transition from health to dental caries and periodontal disease // *J Mol Biol.* 2019. Vol. 431, N 16. P. 2957–2969. doi: 10.1016/j.jmb.2019.05.016
190. **Veenman, F.,** Dijk, A., Arredondo, A. [et al.]. 2024. Oral microbiota of adolescents with dental caries: a systematic review. *Arch Oral Biol*, 161:105933. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38447351/>.
191. **Vieira A.R.,** Hiller N.L., Powell E., et al. Profiling microorganisms in whole saliva of children with and without dental caries // *Clin Exp Dent Res.* 2019. Vol. 5, N 4. P. 438–446. doi: 10.1002/cre2.206
192. **Wei, J.,** Xiang, L., Li, X. [et al.]. 2019. Derivatization strategy combined with parallel reaction monitoring for the characterization of short-chain fatty acids and their hydroxylated derivatives in mouse. *Anal Chim Acta*, 1(1100), 66-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31987154/>.
193. **Willis J.R.,** Gabaldón T. The human oral microbiome in health and disease: From sequences to ecosystems. *Microorganisms* . 2020; 8 (2): 308. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020308>
194. **Wu, H.,** Zhang, X., Cheng, X. [et al.]. 2023. Saliva microbiota and metabolite in individuals with caries or periodontitis. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 58(2), 131-142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36746446/>.
195. **Yamamoto E.A.,** Jørgensen T.N. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front Immunol* 2019; 10: 3141. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03141
196. **Yavnai N.,** Mazor S., Vered Y., et al. Caries prevalence among 18 years old, an epidemiological survey in Israel // *Isr J Health Policy Res.* 2020. Vol. 9, N 1. P. 45. doi: 10.1186/s13584-020-00402-4
197. **Yazdani R.,** Mohebbi S.Z., Fazli M., Peighoun M. Evaluation of protective factors in caries free preschool children: a casecontrol study // *BMC Oral Health.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 177. doi: 10.1186/s12903-020-01154-y
198. **Yong D,** Cathro P. Conservative pulp therapy in the management of reversible and irreversible pulpitis. *austra-*

lian Dental Journal. 2021;66 Suppl 1:S4-S14.
doi: 10.1111/adj.12841

199. **Yoshida N.** et al. Effect of resistant starch on the gut microbiota and its metabolites in patients with coronary artery disease. *J. Atheroscler. Thromb.* (2019)
200. **Zaslavskaya M. I.**, General microbiology and microbiota of the oral cavity : Testbook / T. V. Makhrova, N. I. Ignatova [et al.]. – Nizhny Novgorod : Publishing House of the Privolzhsky Research Medical University, 2021. – 92 p. – EDN PJJMXV.
201. **Zepeda-Rivera M,** Minot SS, Bouzek H, et al. A distinct *Fusobacterium nucleatum* clade dominates the colorectal cancer niche. *Nature.* 2024;628(8007):424-432. doi:10.1038/s41586-024-07182-w
202. **Zhang, J.,** Chu, C., Yu, O. 2022. Oral microbiome and dental caries development. *Dent J (Basel),* 10(10):184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36285994/>.
203. **Zhou L,** Slamti L, Lereclus D, Raymond B. Optimal Response to Quorum-Sensing Signals Varies in Different Host Environments with Different Pathogen Group Size. *mBio* 2020;11(3):e0053520. <https://doi.org/10.1128/mBio.00535-20>