

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Цинеккер
Дарья Тиловна

**Клинические особенности и структура микробиоты пародонта
у пациентов с генерализованным пародонтитом после
перенесенной новой коронавирусной инфекции Covid-19**

3.1.7 – Стоматология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Мамаева Елена Владимировна

Казань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Современные представление о воспалительных заболеваниях пародонта у лиц молодого возраста	13
1.2 Новая коронавирусная инфекция Covid-19 и ее стоматологические проявления	22
1.3 Микробиологические аспекты современной пародонтологии	27
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1 Материалы клинического исследования и дизайн исследования	47
2.2 Методы клинического исследования	50
2.3 Детекция микроорганизмов пародонтальных пространств	55
2.3.1 MALDI–TOF масс – спектрометрия	59
2.4 Идентификация микроорганизмов пародонтальных пространств	60
2.5 Методы статистического исследования	62
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	64
3.1 Клиническая характеристика хронического генерализованного пародонтита легкой степени и герпетических поражений у лиц молодого возраста после Covid-19 легкой степени	64
3.2 Клиническая характеристика хронического генерализованного пародонтита легкой степени и грибковых поражений у лиц молодого возраста после Covid-19 легкой степени	71
3.3 Результаты оценки метагенома пародонтальных пространств лиц молодого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетическими поражениями после Covid-19 легкой степени	82
3.4 Результаты оценки метагенома пародонтальных пространств у лиц молодого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и грибковыми поражениями после Covid-19 легкой степени	88

3.5 Сравнение биоразнообразия метагенома пародонтальных пространств у лиц с интактным пародонтом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до и после Covid-19 легкой степени	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	119
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	145
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	149
Приложение 1 – Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности на практическое руководство «Механизм возникновения поражений слизистой оболочки рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при новой коронавирусной инфекции Covid-19».....	149
Приложение 2 – Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности на термин «Пародонтальные пространства».....	150
Приложение 3 – Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности на изображение «Схематическое изображение последовательного прикрепления вируса SARS-CoV-2 и каскада иммунобиохимических реакций в организме при взаимодействии с клеткой пародонтального пространства»	151
Приложение 4 – Информированные согласия	152
Приложение 5 – Анкета для пациентов, принимающих участие в исследовании	156
Приложение 6 – Градация стоматологического статуса.....	159
Приложение 7 – Сводные данные клинико-рентгенологической характеристики пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до и после Covid-19 легкой степени.....	161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Воспалительные заболевания пародонта, а именно хронический генерализованный пародонтит (ХГП) легкой степени, представляют достаточно актуальную проблему по причине высокого уровня распространенности заболеваний пародонта у разных возрастных групп. При этом первые клинические и рентгенологические проявления хронического генерализованного пародонтита легкой степени проявляются уже в молодом возрасте у пациентов разной половой принадлежности [11, 17, 64]. У лиц молодого возраста 18–19 лет по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) наиболее часто встречаются воспалительные заболевания пародонта (ВЗП), в том числе хронический генерализованный пародонтит (K05.3) легкой степени, в 46% случаев. В Российской Федерации частота встречаемости изучаемой патологии среди взрослого населения составляет от 62% до 94%, среди них молодое население в возрасте от 18 до 19 лет страдает ВЗП от 83,6% до 96,6% случаев [27, 135, 226].

Изменения в пародонте на фоне роста и физиологических перестроек в организме у лиц молодого возраста от 18 до 19 лет могут приводить к снижению общего и местного иммунитета, в том числе к снижению резистентности к герпетическим и грибковым поражениям, что может иметь негативное влияние на течение хронического генерализованного пародонтита легкой степени [11, 27, 135]. Если рассматривать рот как экологическую систему, а пародонт как экологическую нишу, то хронический генерализованный пародонтит легкой степени, является условием для расширения ареала микробиоценоза. На его видовое разнообразие напрямую могут влиять различные факторы внешней и внутренней среды, действие которых могут оказать антагонистическое или коадаптационное воздействие на ткани пародонта [7, 33, 42, 53].

После Covid-19 легкой степени было зарегистрировано значительное количество случаев герпетических и грибковых поражений у стоматологических пациентов. При этом, у пациентов, обратившихся за стоматологической помощью,

отмечались массивные герпетические и кандидозные проявления как самостоятельно, так и у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени. Известно, что SARS-CoV-2 нейротропен и идентифицируется на глиальных клетках и нейронах, что делает его потенциальной мишенью для последующих герпетических поражений; а высокая уступчивость *Candida albicans* позволяет SARS-CoV-2 колонизировать в различных средах, создавая смешанные биопленки с комменсальными или патогенными бактериями. При этом патогенез Covid-19 поистине интересен и уникален, а данных об изменении спектра пародонтопатогенной и нормальной микробиоты при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени после Covid-19 легкой степени – нет [14, 20, 28, 36, 41, 44, 82, 87, 109, 110].

Степень разработанности проблемы

Изучение микробиоценоза ротовой полости у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом – актуальное, новаторское направление современной стоматологии. Проведённый анализ литературных источников свидетельствует об изменении микробиома рта вследствие влияния классических факторов, таких как химический состав слюны и биопленок, возрастных и общесоматических факторов общего и местного иммунитета [4, 19, 137, 161]. Исследования последних лет указывают на изменение микробиоценоза и у пациентов, перенесших Covid-19 [170, 182, 197]. Установлен рецептор – ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2). Он может быть ассоциирован с увеличением риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 у пациентов с пародонтологическим анамнезом. В ряде работ изучена вовлеченность желудочно-кишечного тракта, рта, слюнных желез при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [117, 169, 171, 174, 175, 196, 198, 202], однако данные исследования не ограничивались пациентами со стоматологической патологией. Анализ метагенома пародонтальных пространств у пациентов молодого возраста с интактным пародонтом и хроническим генерализованным пародонтитом до появления новой коронавирусной инфекции Covid-19 представлен в работах отечественных и

зарубежных авторов [3, 4, 18]. В то же время метагеном и микробиоценоз пародонтальных пространств у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом после перенесенной новой коронавирусной инфекции малоизучен, в том числе отсутствуют данные о коморбидности и ассоциации хронического генерализованного пародонтита с герпетическими поражениями и грибковыми поражениями соответственно.

Предполагается, что комплексная оценка стоматологического статуса в интеграции с данными метагенома будет направлена на оптимизацию диагностики пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени после новой коронавирусной инфекции Covid-19.

Все выше сказанное определило **цель настоящего исследования:** совершенствование методических подходов к диагностике хронического генерализованного пародонтита легкой степени у пациентов после новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой степени.

Задачи исследования:

1. Изучить стоматологический статус пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени после новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой степени.

2. Определить клинические особенности и структуру микробиоты тканей пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетическими поражениями после новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой степени.

3. Определить клинические особенности и структуру микробиоты тканей пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и грибковыми поражениями после новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой степени.

4. Сравнить биоразнообразие метагенома пародонтальных пространств у пациентов с интактным пародонтом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до и после новой коронавирусной инфекции Covid-

19 легкой степени.

Научная новизна

Определено, что после новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой степени стоматологический статус пациентов соответствовал классическим и общепризнанным параметрам, укладывающимся в стандартные, и представлен диагнозом хронический генерализованный пародонтит легкой степени (K05.3), коморбидный с герпетическими поражениями (герпес губ (B00.1) и герпетиформный стоматит (B00.2)) или ассоциированный с грибковыми поражениями (кандидозный стоматит (B37.0)).

Научно обоснована необходимость разработки новых методов диагностики у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени после новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой степени в связи с выявлением особенностей течения, сопутствующих герпетическим и грибковым поражениям, изменениям микробиологического пейзажа пародонтальных пространств, с учетом результатов детекции и идентификации разных микробных форм.

Впервые определено 46 наиболее многочисленных фило типа, с выявлением разницы у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени, герпесом губ и герпетиформным стоматитом после новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой степени.

Впервые определено 34 наиболее многочисленных фило типа у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой степени.

Предложено практическое руководство «Механизм возникновения поражений слизистой оболочки рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при новой коронавирусной инфекции Covid-19» (зарегистрирован объект интеллектуальной собственности) (приложение 1).

Для информативного обобщения предложен термин «Пародонтальные пространства», который является собирательным как для условно-здоровых пациентов с интактным пародонтом, так и для пациентов с хроническим

генерализованным пародонтитом легкой степени, в том числе после новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой степени (зарегистрирован объект интеллектуальной собственности) (приложение 2).

Сгенерировано изображение «Схематическое изображение последовательного прикрепления вируса SARS-CoV-2 и каскада иммунобиохимических реакций в организме при взаимодействии с клеткой пародонтального пространства» (зарегистрирован объект интеллектуальной собственности) (приложение 3).

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Результаты исследования у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени после Covid-19 легкой степени позволяют расширить современные представления об указанной патологии; с учетом коморбидности с герпетическими поражениями (герпес губ, герпетиформный стоматит) и ассоциацией с грибковыми поражениями (кандидозный стоматит).

Предложенный и использованный в диссертационной работе комплекс мероприятий, включающий клинические методы и индексную оценку, детекцию и идентификацию микроорганизмов пародонтальных пространств позволил дать клинико-микробиологическую оценку хронического генерализованного пародонтита легкой степени после Covid-19 легкой степени, определить количественную и качественную характеристику микробных сообществ пародонтальных пространств, обосновать направленность проведения различных мероприятий в отношении определенных представителей метагенома.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Исследование является одноцентровым и одномоментным, построено в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиям клинической практики. В соответствии с поставленной целью и задачами были определены этапы, выбраны объекты и сформирован комплекс необходимых методов исследования.

Проведены комплексные стоматологические обследования пациентов с определением орофациального, пародонтологического, рентгенологического статусов. Диагностику патологических изменений при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени проводили согласно рекомендациям комитета экспертов ВОЗ, используя: папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА), Community Periodontal Index of Treatment Needs (СРІТN), с определением глубины зондирования пародонтальных пространств, Oral Hygiene Index Simplified (ОНІ-S), Periodontal Bleeding Index (РВІ), индекс Рассела, индекс Фукса. Проведена оценка структуры микробиоты тканей пародонта пациентов с интактным пародонтом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени, с применением детекционных (бактериологический (прямой посев), иммунологический (иммуноферментный, иммунохемилюминесцентный, полимеразно-цепная реакция (ПЦР), масс-спектрометрия (метод прямого белкового профилирования MALDI–TOF)) и метагеномно-идентификационных методов. При проведении метагеномного анализа в лаборатории направленно выделялся ген 16s рРНК, производили экстракцию геномной ДНК, секвенирование ампликоновых библиотек и биоинформатический анализ, с использованием предустановленного классификатора RDP.

Проведено сравнение биоразнообразия метагенома пародонтальных пространств у пациентов с интактным пародонтом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до и после новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой степени, с применением индекса Шеннона, сравнивающего биогеоценоз, учитывающего богатство видов и равномерность их распределения.

Для оценки результатов комплексного стоматологического обследования применялся критерий Манна-Уитни (U-критерий) – непараметрический статистический критерий, используемый для оценки различий между двумя независимыми выборками; уровень значимости был установлен при $p < 0,05$, что соответствует стандартному порогу статистической значимости в медицинских исследованиях. Для оценки структуры микробиоты тканей пародонта применялся

предустановленный t-критерий для малой выборки (t-критерий Стьюдента), который позволил сравнить средние значения выборок и проверить, являются ли различия между ними статистически значимыми.

Бактериологический (прямой посев), иммунологический (иммуноферментный, иммунохемилюминесцентный, молекулярно-биологический (ПЦР)) анализ на количественное и качественное определение микробиоты осуществлен в бактериологической лаборатории ГАУЗ «МКДЦ» г. Казани (заведующий лаборатории Хусаинов И. Х.). Масс-спектрометрия (метод прямого белкового профилирования MALDI–TOF) и метагеномный анализ с выделением гена 16s рРНК осуществлен в НИЛ «Генетика микроорганизмов» в ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии (заведующий лаборатории д.б.н., доцент Каюмов А.Р.)

Положения, выносимые на защиту

Стоматологический статус лиц молодого возраста – жителей г. Казани (18–19 лет) с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести после Covid-19 легкой степени соответствует классическим и общепризнанным параметрам, коморбиден с герпетическими поражениями или ассоциирован с грибковыми.

Практическое применение детекционных и метагеномно-идентификационных методов исследования микробиоты пародонтальных пространств после Covid-19 легкой степени у лиц молодого возраста позволяет повысить уровень диагностики, обосновывает ее направленность.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс учреждений г. Казани: ООО «Твой Стом»; ГАУЗ «Республиканская стоматологическая поликлиника МЗ РТ»; АО «Детская стоматологическая поликлиника №9 на Сабане»; АО «Детская стоматологическая поликлиника №9 на Ямашева». Практические рекомендации и теоретические положения

диссертационного исследования включены в программу лекций и практических занятий по детской стоматологии со студентами и ординаторами на кафедре стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Актуальность и научная новизна, цель и задачи исследования, теоретическая значимость и положения, выносимые на защиту, получены при изучении репрезентативного объема собственных данных, проанализированных при проведении диссертационного исследования. Выборка репрезентативна, методы статистической обработки адекватны. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе: 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований (включая две статьи в журнале, входящем в международную базу цитирования Scopus), 3 свидетельства о регистрации объекта интеллектуальной собственности.

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 26 научно-практических конференциях в период с 2021-2024 гг., в том числе на: VI Международной научно-практической конференции прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины», 7-8 октября 2021, Астрахань; IV Международном конгрессе стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», 10-11 декабря 2021, Ташкент (Узбекистан); VI международной молодежной научно-практической форуме «Медицина будущего: от разработки до внедрения», 21-22 апреля 2022, Оренбург; The Third Eurasian Conference «The Coronavirus Pandemic: The Diagnosis, Treatment and Consequences, 27-28 апреля 2022, Баку (Азербайджан); VI Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы стоматологии», 12 мая 2022, Киров; Международной научной морфологической конференции памяти профессора Ашима Булатовича Аубакирова, 26 августа 2022, Нур-Султан (Казахстан); VI-й Международном медицинском форуме Донбасса, посвященный

92-й годовщине основания ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 15-16 декабря 2022, Донецк; Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы стоматологии», 7 апреля 2023, Ижевск; 53 Московском международном стоматологическом форуме и выставке «Дентал Салон 2023», 24-27 апреля 2023, Москва; Международной конференции «Актуальные вопросы детской стоматологии», 15-16 сентября 2023, Бишкек (Кыргызстан); IX Белорусском стоматологическом конгрессе, 1-3 ноября 2023 года, Минск (Беларусь); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в решении вопросов детской стоматологии», 24 ноября 2023, Барнаул.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста и включает введение, аналитический обзор работ отечественных и зарубежных авторов, главы «Материал и методы исследования», «Результаты собственных исследований»; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 7 приложений. Список литературы представлен 227 источниками. Работа иллюстрирована 29 рисунками и 5 таблицами.

Личное участие автора

Проведен самостоятельно системный анализ отечественных и зарубежных публикаций, составивших список литературы, включающий в себя изначально 285 источников, с переводом, анализом и включением в литературный обзор и цитированием в тексте 227 источников, из них 79 отечественных и 148 зарубежных авторов. Автором определены цель и задачи научного исследования, а также разработаны методология и дизайн исследования. Автор лично проводил клиническое обследование (n=73), расчет пародонтологических индексов, анализ рентгенограмм пациентов, взятие объектов (n=315) бактериологического и метагеномного исследования, анализ результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о воспалительных заболеваниях пародонта у лиц молодого возраста

Распространенность заболеваний пародонта среди лиц молодого возраста неуклонно растет, достигая 98%, с увеличением процентного соотношения более тяжелых форм пародонтита [11, 17, 27, 64]. Заболевания пародонта занимают 11-е место по распространенности у населения всего мира, согласно данным ВОЗ за 2016 год, что позволяет считать ВЗП глобальной медико-социальной проблемой [135]. Распространенность ВЗП составляет около 95% взрослого населения планеты и 80% детского, причем до 80% 15 – 18-летних жителей Земли страдают гингивитом или начальной стадией генерализованного пародонтита [226]. Высокий уровень заболеваний пародонта отмечают в возрасте 20–44 лет (65–95%) и 15–19 лет (55–89%). Распространенность заболеваний пародонта такова – интактный пародонт имеют только 12% населения Российской Федерации, у 53% отмечены начальные воспалительные явления, а у 12% – поражения средней и тяжелой степени. Распространенность ВЗП среди взрослого населения Российской Федерации (35 – 44 года) составляет 82% [7, 42, 53]. Характерны тенденция к значительному повышению уровня заболеваемости пародонта лиц молодого возраста. К росту распространенности хронического генерализованного пародонтита у лиц молодого возраста прибавляется увеличение количества атипичных форм, а именно ювенильный и быстро прогрессирующий [33]. Основной причиной высокой распространенности пародонтита среди лиц молодой возрастной группы является неполная «зрелость», «сформированность» тканей пародонта в этом возрастном промежутке и состояние физиологического «напряжения» [29, 30, 152, 177]. Согласно литературным данным, заболевания пародонта практически в 3 раза чаще встречаются у мужчин, чем у женщин [56]. Структура заболеваний пародонта состоит из: 1) локализованных поражений тканей пародонта (62,1%), 2) хронического генерализованного катарального

гингивита (31,4%), хронического локализованного пародонтита (35,5%) и в меньшинстве – хронического локализованного катарального гингивита (26,6%).

Многочисленные исследования являются источником доказанных данных о факторах риска катарального гингивита [11, 23, 38, 71, 111]. Всемирная организация здравоохранения выделяет следующие критерии: неудовлетворительная гигиена рта, табакокурение, воздействия неблагоприятной окружающей среды, особенно в промышленных районах, нарушение микробного гомеостаза рта со сдвигом в сторону пародонтопатогенов, наследственная предрасположенность, нездоровое пищевое поведение, сопровождающееся большим количеством углеводсодержащей пищи и сахаров, не стабильный соматический статус здоровья. Особое внимание стоит заострить на индивидуальной гигиене рта пациентов. Имеются данные о том, что недостаточная гигиена рта в молодом возрасте приводит к развитию хронического гингивита у 66,8%, а в 6,3% – к хроническому генерализованному пародонтиту [107].

На данный момент ученые сходятся во мнении, что одной из основных причин развития и прогрессирования хронических заболеваний пародонта являются биопленки, которые прогрессируют на поверхности зубов, десен, в зубодесневом желобке и пародонтальном кармане представляя собой организованные субстратспецифичные колонии микроорганизмов. При этом стадии формирования биопленки, включают первое: адгезию – первичная седиментация и прикрепление клеток к субстрату; второе: стадию монослоя, когда происходит структурно-функциональные изменения; третью: стадию микроколоний с агрегацией клеток и стартом синтеза межклеточного матрикса; четвертое: стадию, когда биопленка имеет сформированную архитектуру, в ней идут процессы межклеточной коммуникации; пятую – деградацию и разрушение клеток, с переходом к индивидуальному существованию. Бактерии, образующие биопленки имеют определенный паттерн развития, по которому происходит рост, развитие и деградация колоний на субстрате [92]. На ранних стадиях присутствует граммположительная кокковая биота; в результате метаболизма и процессов в

интра- и экстрацеллюлярном матриксе количество анаэробных бактерий начинает возрастать, а концентрация кокковой биоты уменьшаться [1, 93, 217].

Наличие соматических заболеваний напрямую влияет на тяжесть и скорость прогрессирования заболеваний пародонта (хроническая инфекция в органах дыхания, хроническое течение болезней сердечно-сосудистой, эндокринной и пищеварительных систем приводят к нарушениям обменных процессов), и как следствие к снижению локального иммунного ответа, ускорению литических процессов в кости, повышению проницаемости десневой ткани и разрушению связочного аппарата зубочелюстной системы [24, 25, 143]. Так же гиподинамия височно-нижнечелюстного сустава, отсутствие регулярного процесса жевания твердой пищи, а также регулярное курение являются сильнейшими факторами риска для прогрессирования заболеваний пародонта и ускорения деструктивных возрастных изменений [90, 201, 213].

При этом под первичной профилактикой изучаемой нами патологии подразумевается комплекс и система мер, которые направлены на предупреждение возникновения и дальнейшего воздействия факторов риска развития заболевания. К ним относятся рациональное и здоровое питание (акцент на животную и растительную пищу), развитие и тренировка жевательного аппарата и височно-нижнечелюстного сустава (жесткая пища, трейнеры и миотрейнеры), обучение методам индивидуальной гигиены рта (использование мануальной или электрической зубной щетки, зубной нити или флостиков, монопучка или ершиков, ирригатора), хирургическое устранение мукогингивальных аномалий (преддверия, уздечки губ и языка), психологическая мотивация пациента на здоровый образ жизни (без употребления табака, алкоголя, наркотиков) [66, 67, 102, 200].

Вторичная профилактика – это комплекс мероприятий, главной целью которых является устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление локального иммунитета, чрезмерные нагрузки на органы и системы) могут привести к обострению уже имеющегося хронического заболевания или к рецидиву. К данному типу мероприятий относятся устранение местных травмирующих факторов (твердые и мягкие зубные

отложения, зубной камень, нависающие края пломб, некачественные контактные пункты между зубами, первичные и вторичные аномалии прикуса и положения височно-нижнечелюстного сустава) [68, 178, 188].

К третичной профилактике относятся медицинские, психологические, педагогические, социальные мероприятия по устранению или компенсации утраченных организмом (в данном случае рот) функций, с целью восстановления и поддержания уровня жизни пациента на должном уровне. То есть данный тип профилактических мероприятий будет направлен на восстановление утраченных функций тканей пародонта [69, 194].

Несмотря на указанные мероприятия, по данным отечественной и зарубежной литературы основным этиологическим фактором при развитии заболеваний пародонта в молодом возрасте принадлежит микробиоте зубной бляшки и зубного налета, вследствие все действия должны быть направлены на приведение ее в норму [18, 19, 34, 35, 39, 46, 52, 57, 59, 130, 143, 189, 199].

Источниками иностранной и отечественной литературы предлагаются следующие признаки для диагностики указанной патологии. Особое внимание уделяется отеку мягких тканей (прикрепленной и свободной десны), гиперемии межзубных сосочков и преддверия рта, отеку межзубных сосочков и рисунка прикрепленной десны, деформации маргинального края десны и ее архитектуры, синюшному оттенку, выраженности венозной сети, пародонтальных карманов, кровоточивости при пальпации и зондировании, болезненности пульсирующего и ноющего характера (в отсутствии и в присутствии раздражителя), десквации неороговевающего эпителия. При этом симптоматика кровоточивости, болезненности особенно часто проявляется при чистке зубов [85, 114, 146, 211].

Развитие и прогрессирование пародонтологических заболеваний сопровождается проявлением ряда новых симптомов таких как увеличение глубины пародонтального кармана, появление подвижности сначала фронтальных, далее боковой группы зубов, наполнение пародонтального кармана экссудатом геморрагического или гнойного содержимого. Общий статус пациентов меняется в негативную сторону: появляется нервозность, снижение работоспособности,

повышение утомляемости и раздражительности. Депрессия и депрессивные состояния, хронический стресс являются симптомами и причиной заболеваний пародонта [86, 105].

Быстропрогрессирующий ювенильный и постювенильный пародонтит является заболеванием с особыми этиопатогенетическими механизмами, связанными с гормональными сбоями, отягощенным семейным эпикризом. Течение такого пародонтита агрессивно, непрогнозируемо [4, 5, 8, 39, 143, 167,]. Долгосрочная ремиссия у данной группы пациентов может быть достигнута только в условиях комплексного подхода, с использованием современного оборудования с целенаправленным воздействием на микроорганизмы зубного налета [13, 32, 58, 74, 75].

Известно, что до 25 лет идет формирование зубочелюстного аппарата, включая полную минерализацию зубов, костей, построение связочного аппарата зубов и десен. Процесс минерального обмена с уклоном в рост продолжается до 30 лет и идет благодаря активации и продукции гормонов гипофиза, надпочечников, щитовидной и паращитовидной желез. Гормональные нарушения, сопровождающиеся гипо- или гиперпродукцией гормонов, механические травмы, алиментарная недостаточность могут приводить к локальным и генерализованным нарушениям в зубочелюстной системе лиц молодого возраста [31, 39, 77].

Гипоталамо-гипофизарная система напрямую влияет на собственно закладку, формирование, минерализацию альвеолярных костей, пародонта и зубов. Системные нарушения в пародонте выявляются у большинства лиц молодого возраста, имеющих краткосрочные или долгосрочные гуморальные и диэнцефальные нарушения [76].

На состояние тканей пародонта также большое значение оказывают процессы, связанные с гонадными органами, а именно с оварио-менструальной функцией и сперматогенезом. У лиц молодого возраста наблюдается ухудшение состояния хронической патологии пародонта в период овуляции и менструального цикла, а у мальчиков в период становления постоянного уровня метаболизма яичек [50, 143, 218].

Как сказано выше, заболевания пародонта особенно часто выявляются у лиц молодого возраста. Период полового созревания, который приходится на этот временной промежуток сопровождается ненормированным, часто повышенным синтезом и выбросом гормонов, которые в свою очередь могут приводить к вымыванию фтора, кальция и магния, таким образом снижая кальцификацию твердых тканей. Гормональные пара- и дисфункции в этот период провоцируют обострение уже имеющейся хронической патологии или приводят к появлению симптомов гипертрофического и катарального гингивита [55, 167]. Антропометрическое отставание лиц молодого возраста относительно сверстников может быть симптомом гуморального дисбаланса, а также причиной генерализованных заболеваний пародонта [43, 62].

Патологические процессы чаще всего поражают те ткани, которые не являются окончательно сформированными (незрелые, перестраивающиеся, активно растущие) и не способными адекватно реагировать на внешний или внутренний раздражитель. Данная причина заболеваний пародонта является актуальной как для лиц молодого возраста, так и для взрослых [62, 65, 70].

Психологические и эмоциональные нагрузки у молодых людей в студенчестве высоки, вследствие перегрузки гормональной системы регулирования надпочечников и щитовидной железы могут нарушаться, что приводит к симптоматике заболеваний пародонта [51, 70]. Данные психоэмоциональные изменения могут снижать местную резистентность иммунной системы и реактивность организма, вследствие повышается восприимчивость организма, а именно тканей рта к пародонтопатогенам. Достаточно часто патологии иммунитета и нерациональное применение антибактериальной терапии могут привести к различной устойчивости к антибиотикам и антисептикам, что осложняет возможности консервативного лечения [9, 65, 176].

Лицам молодого возраста свойственна еще одна особенность периода роста – диспропорциональность в развитии, которая проявляется в несоответствии размеров и стадий созревания таких органов, как зуб, пародонт, альвеолярные

кости и т.д. Данная особенность также делает организм лица молодого возраста более восприимчивым к патологическим состояниям [48, 73].

В обсуждаемом периоде нейрогуморальные перестройки могут приводить к гипертоническим состояниям, нарушению углеводного и минерального обмена. Такие состояния могут приводить к проявлению агрессивных форм пародонтита, которые в свою очередь могут, становится хроническими [2, 222]. Важное отличие пубертатного периода от зрелости – прирост костной массы и ее минерализация, именно этот показатель делает возможным недопущения тяжелых форм пародонтита, даже при быстротекущем их состоянии [54].

Дисбалансы, с которыми сталкиваются лица молодого возраста, могут скрываться компенсаторными функциями молодого организма или могут, наоборот, появляться в более острой форме, чем аналогичные состояния во взрослом организме. Опасность компенсаторных сил в данном периоде опасна «привыканием» к патологическому состоянию факторов местного и общего иммунитета, что осложняет возможности диагностирования [115].

Инфекционный процесс в тканях пародонта у лиц молодого возраста быстро прогрессирует с переходом в более глубокие слои пародонта, затрагивая эпителий пародонтального кармана, связку пародонта и собственно альвеолярную кость [168].

Согласно научному докладу ВОЗ от 1980, 1992 и 2022 гг. заболевания рта являются наиболее распространенной группой среди общей совокупности заболеваний и патологий, присутствующих у человека в XXI веке. Оценка, проведенная ВОЗ показывает, что во всем мире на 1 миллиард человек количество патологических состояний рта превышает общее количество распространенных неинфекционных заболеваний (к ним относятся психические патологии, заболевания сердечно-сосудистой системы, диабет 1 и 2 типов, заболевания респираторных органов, онкологические заболевания). К самым распространенным заболеваниям рта относятся кариес, хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит [6, 15, 45, 79, 172].

Переход к локализованному пародонтиту возможен очень быстро даже с

учетом наличия у пациента признаков здоровой десны. Это может происходить в период прорезывания, при ортодонтическом лечении – в условно здоровой десне присутствуют гистологические признаки местного воспаления (латеральная пролиферация соединительнотканного эпителия, повышенное содержание лейкоцитов и проактивных белков воспаления). При нахождении в отдельном пародонтальном пространстве микробная биопленка, травмируется едой или зубной щеткой, при этом эпителий маргинальной десны отслаивается от поверхности цемента корня, в образовавшееся пространство проникают пародонтопатогены и в условиях отсутствия их подавления происходит разрушение тканей периодонта с образованием пародонтального кармана. Вследствие этого грань между интактным пародонтом и хроническим генерализованным пародонтитом состоит из совокупности факторов, которые произошли в один момент времени: снижение факторов местного иммунитета, бактериальная инвазия данного участка зубодесневого прикрепления, травматизация посредством жизнедеятельности, стоматологического лечения и т. д. У лиц молодого возраста отмечается существенный прирост хронического катарального гингивита в том числе по вышеописанным причинам [12, 61, 225]. Многие авторы отмечают, что патологические процессы в тканях пародонта возникают еще раньше – в период школьного возраста принимают хронический характер и в дальнейшем у взрослых приобретают тяжелые формы, сопровождаясь горизонтальной потерей костной ткани и расшатыванием зубов [103, 133, 153, 206].

Согласно литературным источникам, микробиота рта дошкольников, школьников раннего возраста и лиц молодого возраста – разная. С возрастом увеличивается восприимчивость тканей пародонта к пародонтопатогенам, в следствие повышается вероятность тяжелых форм пародонтальной патологии. Нейрогуморальные изменения имеют опосредованное влияние на микробиоту рта и иммунногистохимические реакции в тканях пародонта, протекающие в организме лиц молодого возраста [60, 122, 210].

Женские и мужские половые гормоны продуцируются также клетками соединительнотканного аппарата зуба, а именно фибробластами. Гормоны могут быть источником белкового питания для микроорганизмов и создавать

комфортную среду для их жизнедеятельности. И так как продукция гормонов в разные возрастные промежутки различная, то и микробиота рта в разные возрастные периоды различна [83, 97, 149, 184].

Хронический генерализованный пародонтит легкой степени характеризуется наличием твердых и мягких зубных отложений, кровоточивостью десны при внешнем раздражителе (еда, чистка зубов), глубиной пародонтального кармана 3–4 мм, равномерной горизонтальной убылью костной ткани на 1/3 длину корней зубов, без поражения бифуркационной перегородки [88, 220].

Хронический пародонтит средней степени характеризуется появлением запаха изо рта натошак после сна, спонтанной кровоточивостью десен без внешнего раздражителя, цианотичностью десны, отечностью, изменением внешнего вида маргинального края десны, появлением «рванного» фестончатого края, болезненностью при пальпации, обильным наличием твердых и мягких над- и поддесневых зубных отложений, прогрессированием глубины пародонтального кармана до 5 мм, горизонтальной убылью костной ткани до 2/3 длины корней, и как следствие подвижностью I – II степени [170, 179].

Хронический пародонтит тяжелой степени сопровождается постоянным запахом изо рта, выраженным нарушением архитектоники десневого края, постоянной ноющей болезненностью в деснах и преддверии рта, невозможностью качественно почистить зубы из-за болевого синдрома и сильной кровоточивости (замкнутый круг, который приводит к еще большему количеству налета), глубина пародонтального кармана прогрессирует и становится больше 5-6 мм, возможно появление ложных пародонтальных карманов, деструкция костной ткани неравномерная, на рентгенограмме кость «изъеденная», с неровными краями (поражается бифуркация), подвижность зубов II – III степени, на фоне этого возможна травматическая артикуляция. У большинства пациентов можно наблюдать гноетечение или сукровичное отделяемое из пародонтальных карманов.

Взаимодействие микробных комплексов друг с другом и с организмом-хозяином на сегодняшний день не определены окончательно. Изучение отдельных

микробных видов, их зависимость друг от друга, влияние на ткани пародонта и на течение хронической патологии – эти вопросы остаются актуальными и предоставляют определенный интерес для стоматологии. Изучение пародонтологии в контексте микробиологии никогда не потеряет свою актуальность, так как наравне с организмом-хозяином микробиота проходит определенные эволюционные изменения и сдвиги в своем генетическом коде, что меняет подход к диагностике и прогнозированию методов ее улучшения [83, 88, 97, 122, 149, 184, 220].

1.2 Новая коронавирусная инфекция Covid-19 и ее стоматологические проявления

Клинические проявления Covid-19 очень разнообразны и варьируют от легких до тяжелых. Наиболее распространенными симптомами являются лихорадка, кашель, утомляемость, осложненная одышка и пневмония. Более редкие зарегистрированные симптомы включают головную боль, кровохарканье, диарею, насморк и кашель с выделением мокроты. В наиболее тяжелых случаях симптомы быстро переходят в острую форму, а именно респираторный дистресс-синдром, дыхательную недостаточность и полиорганную недостаточность. При этом, пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом даже легкой степени подвержены общим осложнениям Covid-19, хотя пародонтит обычно коррелирует с другими хроническими воспалительными заболеваниями, такими как сахарный диабет и гипертония, которые являются известными факторами риска Covid-19 тяжелой степени [28, 41, 82, 87, 109, 110, 128, 145, 180, 182, 207].

Рецепторы ACE2 в тканях слизистой оболочки рта

Инфекционность SARS-CoV-2 зависит от способности вируса проникать в клетки человека, и было показано, что ACE2 является основным рецептором, взаимодействующим с шипом вируса – белком, который обеспечивает проникновение в клетку. Рот является одной из точек входа в организм и потенциальных путей проникновения, следовательно, может быть потенциальным путем для SARS-CoV-2. Рецептор ACE2 клеточного входа SARS-CoV-2 обнаружен

в тканях слизистой оболочки рта, включая язык и дно рта. Однако ACE2-экспрессирующие клетки также наблюдаются в других тканях слизистой оболочки рта, таких как буккальные и десневые эпителиальные клетки. Наличие рецепторов ACE2 в тканях рта позволяют предположить, что рот можно считать начальным местом проникновения SARS-CoV-2 в организм [117, 119, 137, 169, 171, 174, 175, 196, 198, 202].

Еще один потенциальный резервуар SARS-CoV-2 – зубодесневая борозда, которая является хорошо известной экосистемой, способствующей колонизации микроорганизмов. В зубодесневой борозде можно обнаружить не только вирус новой коронавирусной инфекции, но и вирус простого герпеса и папилломы человека [20, 99, 185].

Рибонуклеиновая кислота (РНК) SARS-CoV-2, согласно литературным источникам, была выявлена при изъязвленном плоскоклеточном раке языка. Эта находка может представлять определенный интерес поскольку это подчеркивает потенциальный риск для патологоанатомов, работающих с образцами от бессимптомных пациентов с неизвестным статусом SARSCoV-2 [108, 197].

Также согласно исследованию группы авторов SARS-CoV-2 можно обнаружить в слюне. Это может коррелировать с наличием рецепторов ACE2 и их распределением в тканях [117]. В исследовании Chen L. и соавторов (2020) было показано, что эпителиальные клетки слюнных желез характеризуются высокой экспрессией рецепторов ACE2. Следует отметить, что экспрессия ACE2 выше в малых слюнных железах, чем в легких, что может привести к тому, что слюнные железы могут стать важной нишей для дальнейшего распространения SARS-CoV-2 [117]. Кроме того, на поздней стадии инфекции Covid-19 наблюдалась дисфункция слюнных желез и вследствие чего может нарушаться защитная функция слюны [196]. По мнению ряда авторов слюна, выделяемая инфицированными слюнными железами, вероятно, является потенциальным резервуаром для SARS-CoV-2 и может быть основной причиной распространения Covid-19 от пациентов с бессимптомной инфекцией [117].

Оральные проявления заболевания Covid-19.

В исследовании Chen L. и соавторов (2020) существовал опросник по состоянию здоровья рта пациентов с инфекцией SARSCoV-2. В исследование были включены 108 пациентов, 52 мужчин и 56 женщин. Оральные проявления Covid-19 включали потерю вкуса, сухость во рту и воспаление. Потеря вкуса отмечалась в 47,2% случаев (36,5% у мужчин, 57,1% у женщин), сухость во рту – в 46,3% случаев (46,2% у мужчин, 46,4% у женщин), и сухость и воспаление рта – у 11,1% пациентов (13,5% у мужчин, 8,9% у женщин). Это исследование показало, что пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 обычно имеют симптомы, связанные со слизистой рта, например, потеря вкуса и сухость во рту, что может быть включено в диагностические критерии Covid-19 [117].

В серии оценки многоцентровых случаев, проведенных Qiu C. и соавторов (2020) обонятельные и/или вкусовые симптомы были зарегистрированы среди пациентов Covid-19. В это исследование были включены 349 пациентов и у 41% случаев такие симптомы присутствовали. У 10% пациентов наблюдались только обонятельные или вкусовые симптомы, а у 19% пациентов наблюдались обонятельные и/или вкусовые симптомы, которые были до появления каких-либо других симптомов Covid-19. В этом исследовании авторы также предположили, что потеря обоняния и вкуса у пациентов может быть критерием скрининга, который полезен при раннем выявлении Covid-19 [202]. В другом исследовании у 59 пациентов, госпитализированных по поводу Covid-19 зафиксированы случаи расстройств обоняния и вкуса у 33,9% пациентов, 18,6% сообщили о нарушениях вкуса и обоняния, 20,3% пациентов наблюдали эти симптомы до госпитализации, а у 13,5% симптомы появились во время госпитализации. О расстройствах обоняния и вкуса чаще сообщали женщины (52,6%), чем мужчины (25%) [202].

В независимом исследовании Sinjari B. и соавторов (2020) на группе из 20 госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2 наблюдали такие проявления, как сухость во рту, нарушения вкуса, ощущение жжения и затруднения при глотании. У 30% пациентов в этом исследовании во время госпитализации развилась ксеростомия, у 25% пациентов отмечалось нарушение вкуса, у 15% –

ощущение жжения во рту и 20% – затруднение глотания. Следует подчеркнуть, что ощущения жжения были только у пациентов женского пола, учитывая пол и возраст пациентов никаких значимых результатов не наблюдалось [198].

В иностранных исследованиях у пациентов Covid-19 был найден симптом «горящего рта». Исследуемые жаловались на изменение состояния рта, а именно сообщали о сухости во рту, а ощущали горький привкус. Расстройство вкуса замечено как ранний симптом Covid-19, что может подтвердить гипотезу о слизистой оболочке рта как первоначальном очагом инфекции. Особенно учитывался тот факт, что вкусовые рецепторы широко распространены на языке, где находится 96% оральных ACE2-положительных клеток [119, 171, 174, 175].

Было показано, что ACE2-положительные эпителиальные клетки слюнных желез являются ранними мишенями других коронавирусов, что функции слюнных желез могут быть нарушены на ранней стадии инфекции. Это может быть возможным объяснением симптома сухости во рту, о котором сообщают пациенты, перенесшие SARS-CoV-2, хотя эта гипотеза требует дальнейшего исследования [117, 196].

Наличие клеток слизистой оболочки рта с высоким содержанием рецептора ACE 2 может привести к воспалительным реакциям в таких органах и тканях, как язык и слюнные железы. По данным Dziedzic A. и соавторов (2021) причиной этому является инфекция SARS-CoV-2 и реакция иммунной системы на вирус [119].

Среди пациентов с Covid-19 наблюдались вирусные инфекции, оппортунистические грибковые инфекции и ксеростомия, вызванная снижением слюноотделения.

Ciccarese G. с соавторами (2021) сообщили о случаях орального кандидоза у 42-летнего мужчины с диагнозом Covid-19. При интрамуральном обследовании выявлено изъязвленное поражение и множественные красноватые пятна разного размера, разбросанные по твердому небу, языку и губам, петехиоподобные покраснения и везико-буллезные поражения на коже. Через 3 недели наблюдения выявленные поражения слизистой оболочки рта и кожи пропали. Поражения

слизистой оболочки рта также были диагностированы у 19-летнего пациента с положительным результатом на SARS-CoV-2 [171].

Внутриротовое обследование выявило эрозии, изъязвления и кровяные корки на внутренней стороне поверхности губ, небные и десневые петехии. На коже также наблюдались поражения, которые как на слизистых, так и на коже исчезли через 10 дней [174, 175].

В описании случая Amorim Dos Santos J. и соавторов (2020) на слизистой оболочки рта изменений у пациента с Covid-19 не наблюдалось. Оральные проявления включали стойкий белый налет на спинке языка, рефрактерный к противогрибковой терапии, и множественные язвы на спинке языка, напоминающие герпетическую форму поражений [174].

В отчете Patel J. и соавторов (2020) отмечено, что некротизирующее заболевание пародонта наблюдалось у 35-летней женщины с подозрением на Covid-19. У пациента отмечена лихорадка, подчелюстная лимфаденопатия и неприятный запах изо рта, из oroфациальных проявлений – болезненные, диффузные эритематозные и отечные десны с некрозом сосочков [175].

Поражения рта, у выздоровевших пациентов, были диагностированы как язвенно-некротические, вызванные бактериальными коинфекциями наряду с Covid-19. Отмечено, что выздоравливающим от Covid-19, особенно если они были госпитализированы, необходимо обеспечение специального мониторинга состояния рта для обеспечения их полного выздоровления [174, 175].

Изменения, наблюдаемые на слизистой оболочке рта, связаны с Covid-19 не являются патогномичными, и их диагностика симптоматическая и не отличается от диагностики пероральных поражений слизистой оболочки, возникших в результате других заболеваний или нарушений.

Таким образом, Covid-19 стал предметом исследований многих специалистов различных областей медицины, которые в зависимости от клинической ситуации пытаются разработать соответствующие стандарты диагностики. Это касается и всех симптомов инфекции SARS-CoV-2, а также надлежащей диагностики

пациентов с хроническими заболеваниями в новой пандемической реальности, в том числе и стоматологических [119].

1.3 Микробиологические аспекты современной пародонтологии

Воспалительные заболевания пародонта, резидентная, транзиторная нормальная и условно-патогенная микробиота напрямую связаны. Определенная степень, форма заболевания связана с определенным списком бактерий из разного пародонтологического профиля [99, 185, 197]. На данный момент совокупность взаимодействий между организмом-хозяином и бактериями нормальной и патогенной микробиоты недостаточно изучены, и вследствие остаются актуальными для исследования в пародонтологии до сегодняшнего дня [117, 169, 196].

В 1890 году Роберт Кох разработал список критериев, позволяющих определить, является ли конкретная бактерия причиной данного заболевания. Сегодня этот критерий называют постулатами Коха. К критериям определения согласно постулатам Коха относятся:

- Микроорганизм должен присутствовать в изобилии у всех организмов, страдающих этим заболеванием, но не должен обнаруживаться у здоровых организмов.
- Микроорганизм необходимо выделить из больного организма и вырастить в чистой культуре.
- Культивируемый микроорганизм должен вызывать заболевание при попадании в здоровый организм.
- Микроорганизм необходимо снова выделить из больного экспериментального хозяина и идентифицировать как идентичный исходному специфическому возбудителю [202].

После прочтения критериев должно быть совершенно очевидно, что, согласно постулатам Коха, пародонтальные патогены не являются истинными патогенами. Поэтому Socransky S.S. предложил модифицированную версию, чтобы дифференцировать комменсальные и условно-патогенные бактерии, связанные с заболеваниями пародонта. Критерии Socransky S.S. включают в себя:

- В болезненных состояниях возбудитель должен обнаруживаться чаще и в большем количестве, чем в здоровых.
- Элиминация возбудителя должна сопровождаться элиминацией или ремиссией заболевания.
- Должны быть доказательства реакции хозяина на конкретный патоген, вызывающий повреждение тканей.
- Необходимо продемонстрировать свойства предполагаемого патогена, который может повреждать ткани хозяина.
- Способность предполагаемого патогена вызывать заболевание должна быть продемонстрирована на модели живого существа.

Критерии Socransky S.S. были и остаются передовыми и указывают на то, что некоторые бактерии, ранее считавшиеся патогенными, были комменсалами у определенных хозяев. Кроме того, этот критерий выявил реакцию хозяина, которая не рассматривалась в постулатах Коха [171, 198].

На основе результатов микробиологических исследований при различных клинических состояниях рта, в частности при разных формах поражений пародонта и твердых тканей зубов, были выявлены преимущественные микробные представители и их сочетания. Это позволило составить своего рода классификацию пародонтальных комплексов.

Различают красный, зеленый, желтый, пурпурный, оранжевый микробные комплексы, которые дифференцированы по цвету от наиболее патогенных к микроорганизмам здорового рта:

1. Красный комплекс (red complex): *T. denticola*, *P. gingivalis*, *T. forsythia*.
2. Оранжевый комплекс (orange complex): *F. nucleatum*, *P. intermedia*, *C. rectus*, *P. micros*.
3. Желтый комплекс (yellow complex): *S. Mitis*, *S. gordinii*, *S. intermedius*, *S. sanguis*.
4. Зеленый комплекс (green complex): *Capnocytophaga spp.*, *E. corrodens*.
5. Фиолетовый комплекс (purple complex): *Veillonella spp.*, *Actinomyces spp.*
6. Комплекс «здорового пародонта» (Health Related Species): *Neisseria spp.*, *Gemella spp.*, *Rotia spp.*, *Kingella spp.*

1. Красный комплекс (*P. gingivalis*, *B.forsitus*, *T. denticole*). Сочетание этих микроорганизмов отличается особым агрессивным воздействием на ткани пародонта, связанным с вышеперечисленными свойствами *P. gingivalis*, *B.forsitus*, *T. denticole*. Присутствие этого комплекса обуславливает сильную кровоточивость десен и быстрое течение деструктивных процессов в пародонте.

2. Оранжевый комплекс (*P. nigrescen*, *Prevotella intermedia*, *P. micros*, *C. rectus* + *Campylobacter spp.*).

3. Желтый комплекс (*S. mitis*, *S. israilis*, *S. sanguis*). Пурпурный комплекс (*V. parvula*, *A. odontolyticus*).

4. Зеленый комплекс (*E. corrodent*, *Capnocytophaga spp.*, *A. actinomycetemcomitans*). Основным фактором вирулентности *A. actinomycetemcomitans* является лейкотоксин, вызывающий лизис нейтрофилов. Это сочетание микробов может явиться причиной как заболеваний пародонта, так и прочих поражений слизистой оболочки рта и твердых тканей зубов.

Известно, что *Prevotella intermedia* продуцирует фосфолипазу А, нарушает целостность мембран эпителиальных клеток, является активным продуцентом гидролитических протеаз, расщепляющих белки пародонтальных тканей и тканевой жидкости на полипептиды, вырабатывает протеолитические ферменты, поэтому играет главную роль в образовании пародонтальных абсцессов [113, 127, 174, 175].

В 2012 году модель полимикробной синергии и дисбактериоза патогенеза заболеваний пародонта поставила под сомнение важность «красного комплекса». Эта модель учитывает доказательства того, что некоторые патогены, такие как *P. gingivalis*, не способны проявлять патогенность в одиночку. Этим патогенам требуется сообщество, чтобы стать патогенными.

Модель полимикробной синергии и дисбиоза предполагает наличие трех фундаментальных предпосылок для того, чтобы пародонтальные патогены стали патогенными:

- При формировании разнообразного сообщества микробные компоненты будут проявлять соответствующие рецепторы к адгезии.
- Каждый представитель сообщества будет кооперативным и гармоничным.

- Сообщество в целом будет противостоять как врожденному, так и приобретенному иммунитету хозяина и усугубит воспаление тканей пародонта.

В конечном счете эта модель показывает, что наддесневая бляшка имеет тот же потенциал, что и поддесневая бляшка, обнаруженная в пораженных участках, вызывая воспаление. Однако иммунный ответ хозяина должен быть отклонен ключевыми патогенами, и тогда колонизация достигается дополнительными патогенами и чрезмерно активируется патобионтами. Таким образом, в основе патогенеза заболеваний пародонта лежит полимикробная синергия и дисбактериоз.

Эта концепция была применена к другим хроническим заболеваниям, таким как воспалительные заболевания кишечника и рак толстой кишки. Эти хронические заболевания, во многом похожие на заболевания пародонта, показали, что ни один или несколько избранных видов не связаны с возникновением и прогрессированием заболевания, а, скорее, микробные сообщества вызывают патологию [174, 175].

Биопленка включает в себя любой синтрофный консорциум микроорганизмов, в котором клетки прилипают друг к другу, а часто и к поверхности, на которой они развиваются [161, 166, 203]. Эти прикрепившиеся клетки внедряются в слизистый внеклеточный матрикс, состоящий из внеклеточных полимерных веществ, которые в свою очередь бывают разные, в зависимости от потребностей конкретного организма-хозяина и микроорганизмов. Клетки внутри биопленки производят компоненты полимерного матрикса, которые обычно представляют собой полимерный конгломерат внеклеточных полисахаридов, белков, липидов и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Поскольку они имеют трехмерную структуру и представляют собой образ жизни сообщества микроорганизмов, их метафорически называют «городами для микробов». Биопленки могут образовываться на живых (биотических) или неживых (абиотических) поверхностях и могут быть распространены в природных, промышленных и больничных условиях [161, 166]. Они могут составлять микробиом или быть его частью. Микробные клетки, растущие в биопленке,

физиологически отличаются от планктонных клеток того же организма, которые, напротив, представляют собой одиночные клетки, плавающие в жидкой среде [166]. Биопленки могут образовываться на зубах большинства животных в виде зубного налета, вызывая кариес и заболевания пародонта.

Микробы образуют биопленку в ответ на ряд различных факторов, которые могут включать распознавание клетками специфических или неспецифических мест прикрепления на поверхности, сигналы питания или, в некоторых случаях, воздействие на планктонные клетки субингибирующим действием [101, 159, 183]. Клетка, которая переключается на режим роста биопленки, претерпевает фенотипический сдвиг в поведении, при котором большие наборы генов регулируются по-разному [183].

Эти биопленки могут находиться либо в некальцинированном состоянии, которое можно удалить стоматологическими инструментами, либо в кальцинированном состоянии, которое труднее удалить. Биопленку также можно рассматривать как гидрогель, который представляет собой сложный полимер, содержание воды в котором во много раз превышает его сухую массу. Биопленки – это не просто слои бактериальной слизи, а биологические системы; при этом бактерии организуются в скоординированное функциональное сообщество. Биопленки могут прикрепляться к поверхности, например зубу или камню, и могут включать в себя один вид или разнообразную группу микроорганизмов. Субпопуляции клеток внутри биопленки дифференцируются, чтобы выполнять различные действия по подвижности, производству матрикса и споруляции, поддерживая общий успех биопленки. Бактерии биопленки могут делиться питательными веществами и защищены от вредных факторов окружающей среды, таких как высыхание. Биопленка обычно начинает формироваться, когда свободно плавающая бактерия прикрепляется к поверхности [150, 183, 219].

Зубной налет представляет собой биопленку рта, которая прилипает к зубам и состоит из многих видов бактерий и грибов (более чем миллион видов), встроенных в полимеры слюны и микробные внеклеточные продукты. Накопление микроорганизмов подвергает зубы и ткани пародонта воздействию высоких

концентраций бактериальных метаболитов, что приводит к возникновению патологии. Биопленка на поверхности зубов часто подвергается окислительному и кислотному стрессу [81, 94, 95, 96, 116, 120, 123, 125, 138, 147, 158, 164, 181, 186, 195].

Известно, что, во рту обитает около 700 видов бактерий, которые вместе составляют микробиом рта. Микробиом рта состоит из уникальной и разнообразной экосистемы микробных организмов, которые метаболически и физически взаимодействуют. Такие взаимодействия приводят к образованию сложных биопленочных сообществ, в которых физико-химические градиенты создают отдельные ниши для микроорганизмов с разными метаболическими потребностями [165, 191]. Работа Mark Welch J. L. и соавторов демонстрирует пространственно-химическую структуру наддесневой бляшки, описываемую структурой «ежа», организованной радиально [96]. В этой модели виды *Corynebacterium* прикрепляются к ранним колонизаторам, таким как виды *Actinomyces* и виды *Streptococcus*, и радиально распространяются наружу, образуя длинную кольцевую структуру. Прикрепленные на кончике кольца *Haemophilus*, *Aggregatibacter* и *Neisseriaceae* занимают периферию, богатую кислородом и питательными веществами. Метаболический эффект окислительных видов на периферии создает бескислородную среду в центре биопленки с аноксическими капнофильными видами, такими как *Capnocytophaga*, *Leptotrichia* и *Fusobacterium*.

Это исследование также обнаружило поразительное сходство в составе наддесневых и поддесневых бляшек у здоровых людей, идентифицировав 13 родов с численностью не менее 3%, которые составляли 85% всех секвенаций наддесневых бляшек и более 80% всех поддесневых бляшек. Когда сложная экосистема биопленки рта нарушается, возникает микробный дисбиоз [118, 151]. Это нарушение динамики микробного сообщества играет важную роль в этиологии заболеваний пародонта. Хронический генерализованный пародонтит также характеризуется иммунной дисрегуляцией и воспалением, а также повышенным представителем пародонтальных патогенов, которые двунаправленно стимулируют друг друга и вместе приводят к разрушению структур,

поддерживающих зубы, включая периодонтальную связку и альвеолярную кость [216]. Влияние хронических воспалительных соматических заболеваний и растущая роль пародонтита в системном воспалении также становятся признанным в патогенезе заболеваний пародонта [157].

Полимикробная и синергическая модель, предложенная Lamont R. J. и Hajishengallis G. в 2012 году, объединяет аспекты различных предположений об этиологии заболеваний пародонта [138, 139]. Например, открытие «красного комплекса» Socransky S. S. и соавторами в 1998 году, модель синергического взаимодействия между ключевыми патогенами и комменсалами; и исследования иммунной сети, определяющие состояния здоровья и болезни, объединены для того, чтобы понять сложный характер прогрессирования заболевания, включая роль синергических микробных сообществ (ключевых патогенов), а также роль нарушения регуляции иммунной системы рта. Широко признано, что пародонтит обусловлен многими факторами, включая иммунитет хозяина, факторы окружающей среды хозяина и ключевые пародонтальные патогены, которые имеют решающее значение для этиологии заболевания. Комплексная модель межвидового взаимодействия при пародонтите была разработана Socransky S.S. et al. (1998) которые, используя зонды геномной ДНК и гибридизацию ДНК-ДНК в виде шахматной доски, определили *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* как виды, которые появляются вместе с большей частотой с увеличением заболеваний пародонта, образовав таким образом кластер «красный комплекс» [160, 161, 166,]. Однако с годами роды, связанные с пародонтитом, расширились за пределы «красного комплекса» и включают в себя *Filifactor alocis*, *Porphyromonas*, *Synergistetes* и *Peptostreptococcaceae*, а также *Actinomyces actinomycetemcomitans*, связанный с агрессивным пародонтитом [139, 157, 187, 215, 227].

Во многих исследованиях изучалось обилие определенных типов и родов, которые различают интактный пародонт и пародонтит. Хотя между исследованиями существует множество расхождений, изменение относительных пропорций четырех наиболее распространенных типов, включая *Bacteroidetes*,

Actinobacteria, *Proteobacteria* и *Firmicutes*, и, более конкретно, уменьшение численности *Proteobacteria* и *Actinobacteria* и увеличение численности *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [16, 157, 208]. По мере того, как понимание видов, вовлеченных в этиологию пародонтита, растет, взаимоотношения между такими патогенами, патобионтами и оральными симбионтами выявили сложную сеть, состоящую из антагонистических и синергических взаимодействий между членами микробиома рта. Например, было показано, что патобионт *Fusobacterium nucleatum* повышает выживаемость предполагаемого пародонтального патогена *P. gingivalis* в аэрированных условиях. Потенцирование патоген-патоген было продемонстрировано мутуалистическими взаимодействиями между *T. denticola* и *P. gingivalis*, при которых *T. denticola* извлекает выгоду из сукцината, продуцируемого *P. gingivalis* в качестве побочного продукта метаболизма. Также, что соотношения *T. denticola* и *P. gingivalis* значительно увеличиваются при совместном культивировании по сравнению с монокультурами [187].

Также было обнаружено, что эти два вида реагируют друг на друга при совместном культивировании, изменяя экспрессию многих генов, включая катаболизм глутамата и глицина *T. denticola* и сдвиги в синтезе жирных кислот и тиаминпирофосфата *P. Gingivalis* [131]. Более того, *A. Actinomycetemcomitans* и *Filifactor alocis*, оба ассоциированные с локализованным агрессивным пародонтитом, демонстрируют мутуалистический рост сообщества. Двухвидовое взаимодействие пародонтальных патогенов в зависимости от заболевания было также продемонстрировано на мышинной модели, в которой совместная инфекция *T. forsythia* и *F. nucleatum* вызывала значительно повышенную потерю альвеолярной кости по сравнению с группами, инфицированными моновидами [16, 163]. Кроме того, роль взаимодействия симбионт-патоген в усилении заболевания была продемонстрирована на примере двухвидовой инфекции *Streptococcus gordonii* с *P. gingivalis*, которая, как было обнаружено, способствует значительно большей потере костной массы по сравнению с моновидовой инфекцией [162]. Было обнаружено, что в соответствии с взаимодействием патогена с симбионтами *P. gingivalis* прочно ассоциируется со *Streptococcus oralis* [136, 209].

Peterson L.R. и соавторы, анализируя кооперативные и антагонистические

отношения микробиома рта, обнаружили, что большинство межвидовых взаимодействий положительно коррелируют. Эта положительно ассоциированная сеть включает роды *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Filifactor* и *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Campylobacter*, *Johnsonella* и *Parvimonas* [163, 192, 205]. Это исследование подтверждает другие результаты, которые показали, что изменения в численности одного вида часто сопровождаются одновременными изменениями среди других видов из-за межвидового синергизма и антагонизма [22, 89, 112]. Чтобы раскрыть функцию, связанную со специфическими транскриптами, в этом исследовании также был проанализирован транскриптом микробных образцов и обнаружено, что транскрипты, кодирующие биогенез рибосомальных субъединиц и утилизацию углеводов, были наиболее распространены (8,9% и 10% соответственно) среди всех образцов. Они также обнаружили, что большинство транскриптов реакции на стресс (50–75%) были связаны с окислительным стрессом. Хотя это исследование не сосредоточено конкретно на функциональных сетях, связанных с заболеваниями пародонта, тем не менее, оно подчеркивает важность понимания не только состава микробиома рта, но и функциональных сетей, которые существуют в здоровом состоянии и которые могут нарушаться при заболевании. Необходимо провести дополнительные исследования синергетических взаимосвязей между здоровьем и болезнями и того, как такие взаимодействия в совокупности приводят к изменениям в структуре сообщества и возникновению, прогрессированию, заболеваний и их диагностикой [104].

Интактная десневая борозда в основном наполнена стрептококками: *S. epidermidis*, *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. mitis*, сапрофитными нейссериями, лактобактериями, дифтероидами, гемофиллами [3, 49]. При катаральном гингивите наряду с увеличением грамположительной физиологической микробиоты увеличивается количество факультативных анаэробных и грамотрицательных организмов, например, типичными маркерами катарального воспаления в десне являются *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* [140, 190].

В случае, если катаральный гингивит переходит в отягощенные формы заболеваний происходит количественный и качественный сдвиг в сторону

облигатных анаэробов и грамотрицательных бактерий [3, 14, 36, 78].

С отягощением заболевания пародонтопатогены, встречающиеся в тканях воспаления могут количественно коррелировать с концентрацией Т-клеток инфильтрата зубодесневой борозды или кармана. Такому изменению способствует тот факт, что многие пародонтопатогены обладают иммуноинвазивными характеристиками, которые дают физическую возможность продолжения жизненного цикла в макрофагах [80].

Патогенные свойства микроорганизмов могут проявляться прямым и опосредованным действием. Прямое действие пародонтопатогенов направлено на разрушение тканей пародонта посредством синтеза ферментов и продуктов обмена. Опосредованное действие происходит благодаря иммунопатогенетическим механизмам организма-хозяина в ответ на повреждение [36, 40, 80].

Есть группа пародонтопатогенов, которые вызывают воспаление истинно, к ним относятся грамотрицательные факультативные анаэробы *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*. Для данной группы микроорганизмов применимы характеристики с тенденцией к внутриклеточному росту, жизненному циклу с повреждением зубодесневого соединения, а именно эпителия десны и пародонтальной связки [10, 36, 40, 160].

Грудянов А.И. (2002) к патогенам, обладающим высокой агрессивностью, относит *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*. Особую роль в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта играют *T. forsythia* и *P. gingivalis* – это грамотрицательные анаэробы с тенденцией к внутриклеточному паразитированию в клетках десневого эпителия и пародонта. *Porphyromonas gingivalis* вызывает деструкцию пародонта за счет наличия фимбрий, гемагглютинирующей активности, выработки гингипаина К, протеаз и других факторов вирулентности. *Tannerella forsythia* может индуцировать клеточный апоптоз, продуцировать протео- и гликолитические ферменты. У детей большое значение в развитии воспалительных заболеваний пародонта имеет *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Эта бактерия вырабатывает сильный лейкотоксин,

разрушающий лейкоциты, моноциты и нейтрофилы, т. е. атакует факторы врожденного иммунного ответа. Лейкотоксин вызывает образование пор в клеточных мембранах и в высоких концентрациях вызывает лизис клеток, в том числе и опухолевых [14].

Особенности «красного комплекса» состоят в том, что бактерии данного комплекса выделяют протеазы, которые разрушают в эндотелии капилляров межклеточные адгезионные молекулы ICAM и интерлейкин-8, отвечающий за прикрепление к внутренней стенке кровеносных сосудов лейкоцитарных клеток и их дальнейший выход из сосудов, и продвижение к участкам воспаления. Данная протеаза также может способствовать синтезу брадикинина и подавлять деятельность полиморфно-ядерных лимфоцитов. Микроорганизм *Porphiromonas gingivalis* синтезирует индол, связывающий и разрушающий фибриноген; а также специфичные ферменты, которые разрушают C₅ – пятый компонент комплимента, иммуноглобулины А, G ускоряют синтез простагландина E₂, провоспалительных цитокинов интерлейкина 1, 6, 8 и фактора некроза опухолей в фибробластических клетках соединительной ткани рта.

Микроорганизмы *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia* являются продуцентами токсичных трипсиноподобных ферментов, которые разрушают основное вещество и коллагеновые структуры тканей пародонта. В свою очередь *Tannerella forsythia* при взаимодействии с другими пародонтопатогенами может продуцировать пептидазы, которые способны разрушать опорно-связочный аппарат зуба. Также бактерии «красного комплекса» могут индуцировать апоптоз в клетках.

Fusobacterium nucleatum угнетают бактерицидную активность полиморфноядерных лейкоцитов, что снижает их способность к миграции.

На данный момент к основным и наиболее часто применимым в пародонтологической практике методам качественной и количественной идентификации микроорганизмов являются ПЦР и бактериальный посев. В зависимости от используемого метода, могут отличаться пропорциональные соотношения микроорганизмов нормальной и патогенной микробиоты, так как для

жизнедеятельности разных культур необходимы разные условия организма-хозяина и культивирования в лаборатории [106].

Отличительной чертой *Prevotella intermedia* является возможность проникать в эпителиальные клетки пародонта. Также бактерия при длительном нахождении во рту может приобретать антибиотикорезистентность [160, 173, 204].

Corynebacterium spp. – представители условно патогенной микробиоты организма человека, однако известна их роль в развитии заболеваний, как у иммунокомпromетированных, так и иммунокомпетентных пациентов. Данные микроорганизмы достаточно часто являются причиной периимплантитов. *Corynebacterim spp.* (*C. pseudodiphtheriticum*, *C. striatum*, *C. amycolatum*, *C. accolens*, *C. argentoratense*, и др.) связывают с заболеваниями респираторного тракта: трахеитом, фарингитом, риносинуситом, бронхитом и др. Они могут передаваться воздушно-капельным, контактно-бытовым и, возможно, гематогенным путем. *Corynebacterim spp.* токсины не продуцируют, но способны к адгезии и инвазии, био пленкообразованию, продукции нейраминидазы, гиалуронидазы, гемолизина. Следует учитывать не столько видовую, сколько штаммовую принадлежность изолятов *Corynebacterium spp.*, так как среди представителей одного вида недифтерийных коринебактерий (например, *C. pseudodiphtheriticum*), колонизирующих респираторный тракт, могут присутствовать штаммы, способные проявлять не только патогенные свойства, но и пробиотическую активность [36, 40, 160].

Исследования микробиоты рта при заболеваниях пародонта насчитывают более 100 лет. Открытия конца 1960-х и начала 1970-х годов ознаменовали возврат к идее гипотезы специфического налета, когда исследователи успешно продемонстрировали, что заболевания пародонта могут передаваться между хомяками [127, 141, 160]. Гипотеза специфического налета выявила переход преимущественно грамположительных аэробов к грамотрицательным анаэробам у хомяков. Исследования также выявили конкретные группы бактерий, которые в значительной степени связаны с пародонтитом. Достаточно популярно использование гибридизации ДНК-ДНК для идентификации комплексов или групп

бактерий, которые считались основными этиологическими причинами заболеваний пародонта. Считалось, что «желтые», «зеленые», «синие» и «фиолетовые» комплексы совместимы со здоровьем десен, а «оранжевый» и «красный» связаны с заболеваниями. Как только было установлено, что некоторые из этих бактерий могут присутствовать и при отсутствии заболевания, были предложены дополнительные уточнения для подтверждения концепции специфического налета и микробных комплексов Socransky S.S. [160].

В 1976 году ученые предположили, что лишь несколько видов из общей микробиоты активно участвуют в заболевании, и таким образом снова начался поиск специфического микробного пародонтального патогена и диагностика была направлена на возбудителя. Однако этот период длился недолго. В 1986 году произошел возврат к гипотезе неспецифических бляшек, поскольку ученые начали подозревать, что общая активность микробиоты может привести к заболеванию, если принять во внимание различия в вирулентности между различными видами бактерий [160, 124, 126, 127, 141, 154].

В 1994 году исследователи объединили ключевые концепции двух предыдущих гипотез, предположив, что заболевание является результатом дисбаланса микробиоты, который мог быть вызван экологическим внешним или внутренним стрессом, приводящим к обогащению полезными веществами определенных микроорганизмов, связанных с заболеванием. Это стало известно как «Гипотеза экологических бляшек» и положила начало концепции дисбиоза, которая сейчас присутствует в современной литературе. Более продвинутые методы бактериального профилирования, доступные в начале 2000-х годов, такие как бактериальное профилирование на основе 16S rRNA с использованием секвенирования следующего поколения, полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, технологии микрочипов и пиросеквенирования, позволили Национальному институту здоровья запустить проект «Микробиом человека» в 2008 году. Этот проект привел к идентификации более 700 видов различных микроорганизмов рта, предполагаемое число которых достигает 1200–1500. Конечно, не все более 700 видов были связаны с заболеваниями пародонта. После этих открытий, сделанных в ходе проекта «Микробиом человека», гипотеза

экологических бляшек сделала еще на шаг вперед. В 2012 году также выдвинуто предположение, что определенные малочисленные микробы могут интегрироваться с иммунной системой хозяина и реконструировать микробиоту, тем самым вызывая воспалительные заболевания [126, 132, 214, 221]. В соответствии с более ранними данными, чаще всего заболевания пародонта вызывают грамотрицательные анаэробные бактерии, такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* (бактерии «красного комплекса»); *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micros*, *Campylobacter recta*, несколько видов *Eubacterium* и несколько видов *Bacteroides* («оранжевый комплекс»); *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* («зеленый комплекс»); и *F. alocis* (грамположительная палочка, идентифицированная совсем недавно). Из этой группы бактерий только два считаются «краеугольными» микробами: *P. gingivalis* и *F. alocis*. Ключевые микробы классифицируются как те, которые появляются в меньшем количестве, но обладают присущими факторами вирулентности, которые позволяют им взаимодействовать с врожденной иммунной системой хозяина и превращать симбиотическую микробиоту в дисбиотическую. Помимо того, что *P. gingivalis* являются ключевым микробом, а *F. alocis* – высоковирулентным микробом, который может иметь комменсальные отношения, а также способен обходить иммунный ответ хозяина [141, 160, 173].

Это стало известно как «Гипотеза краеугольного патогена». Эта гипотеза находилась в прямом противоречии с более ранними убеждениями о том, что доминирующие виды, когда их много, влияют на воспаление. Эта новая гипотеза предполагает, что ключевые патогены, такие как *Porphyromonas gingivalis*, вызывают воспаление, когда они присутствуют в «низких» количествах, вмешиваясь во врожденную иммунную систему, вызывая сдвиг в реакции хозяина и воспаление. Исследования начали демонстрировать, что присутствие комменсальных бактерий может вызвать снижение вирулентности у других бактерий. Хотя эта гипотеза является самой последней и предлагает правдоподобное объяснение значимости микробного сообщества по сравнению с пациентами, страдающими заболеваниями пародонта, и условно-здоровыми людьми, все еще остаются некоторые неизвестные. Проблема в том, что

краеугольными патогенами могут быть любые виды, в том числе и не обязательно патогенные. Появились новые исследования, изучающие то, что на самом деле заставляет комменсальные микробы изменять симбиотическое состояние, и подозревают, что это изменение в конечном итоге приводит к локализованному воспалению, которое, если оно не контролируется врожденной иммунной системой хозяина – это то, что приводит к окончательному состоянию дисбактериоза, обнаруженному при заболеваниях пародонта [124, 141]. Эта новая модель, предложенная как модель «Появление полимикробных заболеваний и дисбиотическое обострение» (IMPEDE) была разработана ее авторами в качестве классификации пародонтита, предложенная на Всемирной конференции, посвященной заболеваниям пародонта. Она предполагает, что первоначальное воспаление инициируется врожденной иммунной системой, а попытка организма и бактерий нормальной микробиоты восстановить симбиоз приводит к дисбактериозу, вызывающему заболевания пародонта. Эта теория также подразумевает, что здесь задействовано множество факторов, таких как генетика, факторы окружающей среды и реакция хозяина на патогены [98, 132, 142, 193, 221].

За последние 130 лет длительные поиски идентификации специфических микробов, способствующих заболеваниям пародонта, развивались с использованием все более новых методов микробного анализа, начиная от световой микроскопии, трансмиссионной электронной микроскопии, сканирующей электронной микроскопии, ДНК-зондов, гибридизации ДНК, гидролизе синтетического пептида benzoyl-DL-agrenine-naphthylamide (BANA) и иммуноанализа. Теперь доступны еще более новые методы, такие как метагеномика и метатранскриптомика, что позволяет исследователям предположить, что еще более разнообразная микробиота, связанная с заболеваниями пародонта, может быть вовлечена в заболевания пародонта. Кроме того, недавнее открытие в науке комменсальные (вид симбиоза) виды микробоорганизмов и их роль в поддержании симбиоза привели к серьезному сдвигу парадигмы в том, как мы сейчас смотрим на биопленку рта. В настоящее время в центре внимания стало восстановление микробного равновесия или

другими словами симбиоза, а не уничтожение всех микробов [21, 37, 91, 100, 113, 121, 148, 155, 212, 223, 224]. Данная теория представляет особый интерес в контексте пандемии новой коронавирусной инфекции.

В медицине используется несколько методик для определения микроорганизмов, таких как бактерии, вирусы и грибы. Некоторые из основных методов включают:

1. Культивирование — это классический метод, который заключается в выращивании микроорганизмов на специальных средах в лаборатории. Он позволяет получить очистку и идентификацию конкретного микроорганизма (однако некоторые микроорганизмы не могут быть выращены и могут потребовать специальных условий для культивирования).

2. Микроскопия — это зрительное исследование микроорганизмов с использованием микроскопа. Он позволяет визуально определить характеристики микроорганизмов, такие как их размер, форма и структура.

3. Молекулярные методы включают в себя ПЦР и ДНК-секвенирование, они позволяют амплифицировать и идентифицировать фрагменты ДНК или РНК микроорганизмов, что облегчает их обнаружение и идентификацию.

4. Биохимические тесты основаны на изучении метаболических характеристик микроорганизмов; могут включать тесты на уреазу, катализаторы, окислительно-восстановительный потенциал и другие биохимические реакции.

5. Иммунологические методы включают в себя иммуноферментный (ИФА) и иммунохемилюминесцентный (ИХЛА) анализы, они основаны на обнаружении антител, которые специфически связываются с микроорганизмами или их антигенами.

6. Матричная лазерная десорбция/ионизация (MALDI-TOF) позволяет быстро идентифицировать микроорганизмы на основе их характеристических белковых профилей с использованием масс-спектрометрии.

Все указанные методики могут быть использованы как самостоятельно, так и комбинировано для достижения наиболее точной идентификации

микроорганизмов в клинической практике. Каждый метод имеет свои преимущества и ограничения, и выбор метода зависит от конкретной клинической ситуации и типа микроорганизма, который требуется определить [21, 37, 91, 100, 113, 121, 148, 155, 203, 212, 223, 224].

Метагеномное исследование в пародонтологии – это процесс анализа микробных сообществ, населяющих пародонтальные пространства с целью изучения связи микробиома при заболеваниях пародонта. Вот общий обзор того, как проходит метагеномное исследование в пародонтологии:

1. Сбор образцов. Первым шагом является сбор образцов из пародонтальных пространств путем использования специальных инструментов, таких как зонды или салфетки. Образцы могут быть взяты с зубов различных поверхностей для представления полноты картины образца пародонта.

2. Изоляция микробной ДНК. Из собранных образцов (биопленки пародонтальных пространств) химическими методами проводится изоляция ДНК всех возможных форм микроорганизмов. Это выполняется с помощью методов, таких как молекулярная фильтрация или коммерчески доступные наборы для извлечения ДНК. Целью является получение ДНК высокого качества, свободной от контаминации.

3. Конструирование библиотек. После изоляции микробной ДНК производится его фрагментация на мелкие участки, которые затем маркируются и формируют библиотеку для последующего секвенирования. Это позволяет получить информацию о генетическом составе микробного сообщества.

4. Секвенирование. Библиотеки ДНК проходят процесс секвенирования, который позволяет определить последовательности нуклеотидов (А, Т, Г, Ц) в генетической информации. Сегодня широко используются методы секвенирования поколения NGS, например, Illumina или Ion Torrent.

5. Биоинформатический анализ. Полученные последовательности ДНК подвергаются биоинформатическому анализу, включающему сборку геномов, идентификацию микроорганизмов и оценку их относительного изобилия в микробном сообществе. Также проводится анализ функциональных

возможностей микроорганизмов с помощью баз данных и программного обеспечения.

6. Интерпретация результатов. Информация, полученная в результате метагеномного исследования, используется для точной идентификации микроорганизмов, определения их функциональных возможностей и выявления связей с пародонтальным здоровьем или заболеванием. Результаты исследования могут быть использованы для разработки персонализированных стратегий диагностики пародонтальных заболеваний.

Важно отметить, что метагеномное исследование в пародонтологии является относительно новой областью и требует дальнейших исследований для полного понимания связей между микробным сообществом и пародонтальным здоровьем. Однако оно предоставляет уникальную информацию о биологических процессах, происходящих в пародонте, и может привести к развитию новых методов диагностики заболеваний пародонта.

Полногеномное секвенирование и секвенирование матричных последовательностей – это два разных подхода к секвенированию генетической информации. Вот их отличия:

1. Полногеномное секвенирование Whole Genome Sequencing, WGS – метод, при котором секвенируется ДНК или рибонуклеиновая кислота (РНК) из образца, включая все геномные регионы. WGS позволяет получить полную генетическую информацию организма, включая гены, неиспользуемые регионы, репетитивные участки и варианты в геноме. Такой подход используется для изучения генетической основы наследственных заболеваний, поиска новых генов, анализа генетического разнообразия популяций и т. д. Однако, полногеномное секвенирование требует высокой стоимости и вычислительных ресурсов для обработки и интерпретации полученных данных.

2. Секвенирование матричных последовательностей Metagenomic Sequencing: – метод, при котором секвенируется смесь геномной ДНК или РНК от множества организмов, находящихся в образце. Секвенирование матричных последовательностей позволяет изучать генетическую информацию о микробных

сообществах и определять их видовое разнообразие, определять функциональные гены или гены, связанные с определенными экологическими функциями. Этот метод широко используется в метагеномике и экологических исследованиях для изучения микроорганизмов в различных средах, таких как почва, вода, пищевые продукты и другие.

Таким образом, основное отличие между полногеномным секвенированием и секвенированием матричных последовательностей заключается в том, что первый метод позволяет получить полную геномную информацию конкретного организма, в то время как второй метод позволяет исследовать состав и функции микробных сообществ в образце без необходимости изолировать определенный организм [21, 37, 91, 100, 113, 121, 148, 155, 212, 223, 224].

Метагеномный анализ в стоматологии — это метод исследования микробных сообществ рта с использованием метагеномики. Он позволяет анализировать генетическую информацию микроорганизмов, населяющих рот, и изучать их разнообразие, состав и функции. Вот некоторые области, где метагеномный анализ применяется в стоматологии:

1. Изучение микробиома рта. Метагеномный анализ позволяет определить состав микробного сообщества рта, включая бактерии, вирусы и грибы. Это помогает понять нормальную микробиоту рта и ее взаимодействие с хозяином, а также выявить возможные нарушения микробного баланса, связанные с различными стоматологическими и пародонтологическими заболеваниями.

2. Диагностика и прогнозирование заболеваний пародонта. Метагеномный анализ может быть использован для определения состава и функций микробного сообщества, связанного с заболеваниями пародонта и иной патологией, помогая в диагностике, оценке степени заболевания и прогнозировании его прогрессирования.

3. Анализ эффективности лечения. Метагеномный анализ может быть полезным инструментом для оценки эффективности стоматологического лечения, в том числе для мониторинга изменений в микробном составе рта после применения лечебных мероприятий, таких как профессиональная гигиена рта или

использование антимикробных препаратов.

4. Разработка персонализированной терапии. Метагеномный анализ может помочь в выборе наиболее эффективных стратегий лечения пациента на основе его микробного профиля. Это может включать подбор антибиотиков или пробиотиков, а также оптимизацию гигиенических процедур.

5. Исследование новых микробных факторов заболеваний. Метагеномный анализ позволяет открывать новые микробные факторы, связанные с различными стоматологическими заболеваниями, в том числе заболеваниями пародонта. Это позволяет более глубоко понять причины и механизмы развития заболеваний.

Таким образом, метагеномный анализ в стоматологии обещает быть мощным инструментом для диагностики стоматологических заболеваний. Однако следует учитывать, что в данной области исследования все еще относительно новы, и требуют дальнейшей разработки для полного понимания его применимости и пользы [21, 37, 84, 129, 134, 144, 156].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы клинического исследования и дизайн исследования

Диссертация выполнена на кафедре стоматологии детского возраста Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Набор материала осуществлялся в ООО «Твой Стом» согласно критериям включения и исключения.

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Диссертация выполнена в дизайне одноцентрового одномоментного исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов. Исследование проводилось в соответствии с утвержденной инструкцией по экспериментам с участием человека в качестве субъекта после одобрения Локального Этического Комитета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (выписка из протокола №9 от 22 ноября 2021 г.). Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов (Приложение 4).

Основой для формирования групп на всех этапах исследования явилась оценка стоматологического статуса с выделением следующих клинических диагнозов: интактный пародонт (Z01.2), хронический генерализованный пародонтит (ХГП) легкой степени (K05.3), герпес губ (B 00.1), герпетический стоматит (B 00.2), кандидозный стоматит (B37. 0). Были составлены критерии включения и исключения в диссертационное исследование (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии включения/исключения в диссертационное исследование

№	Критерии включения	Критерии исключения
1	Информированное письменное согласие в исследовании	Информированный письменный отказ от участия в исследовании на любом этапе
2	Лица 18-19 лет	Лица младше 18 лет и старше 19 лет
3	Соматически условно-здоровые	Диспансерный учет в других лечебно-профилактических учреждениях
4	Диспансерный учет у пародонтолога	Отсутствие диспансерного учета у пародонтолога
5	Отсутствие алкогольной, табачной и наркозависимости, исходя из данных анкетирования пациентов	Наличие алкогольной, табачной и наркозависимости, исходя из данных анкетирования пациентов
6	Отсутствие беременности и отсутствие использования методов гормональной контрацепции	Наличие беременности и использование методов гормональной контрацепции
7	Отсутствие использования антибиотиков и антисептиков в течение 3 месяцев до проведения 2 и 3 этапа исследования	Использование антибиотиков и антисептиков в течение 3 месяцев до проведения 2 и 3 этапа исследования
8	Отсутствие ортопедической патологии	Наличие ортопедической патологии
9	Отсутствие ортодонтической патологии	Наличие ортодонтической патологии
10	Интактный пародонт, клинически и рентгенологически верифицированный (Z01.2 по МКБ-10)	Отсутствие клинических и рентгенологических признаков интактного пародонта (Z01.2 по МКБ-10)
11	Хронический генерализованный пародонт легкой степени, клинически и рентгенологически верифицированный (K05.3 по МКБ-10)	Отсутствие клинически и рентгенологически верифицированного диагноза хронический генерализованный пародонтит легкой степени (K05.3 по МКБ-10)
12	Герпес губ, клинически и ПЦР верифицированный (B00.1 по МКБ-10)	Отсутствие клинически и ПЦР верифицированного диагноза герпес губ (B00.1 по МКБ-10)
13	Герпетиформный стоматит, клинически и ПЦР верифицированный (B00.2 по МКБ-10)	Отсутствие клинически и ПЦР верифицированного диагноза герпетиформный стоматит (B00.2 по МКБ-10)
14	Наличие кандидозного стоматита, клинически и микробиологически верифицированный (B37.0, в соответствии с классификацией МКБ-10)	Отсутствие клинически и микробиологически верифицированного диагноза кандидозный стоматит (B37.0, в соответствии с классификацией МКБ-10)
15	Новая коронавирусная инфекция Covid-19 легкой степени (U07.1 по МКБ-10)	Новая коронавирусная инфекция Covid-19 средней и тяжелой степени (U07.1 по МКБ-10)

Примечание – МКБ- международная классификация болезней

Для решения поставленных в работе задач потребовалось выполнение трех этапов исследования.

На первом этапе проведено комплексное стоматологическое обследование (орофациальный, пародонтологический, рентгенологический статусы; индексная оценка) у 61 пациента молодого от 18 до 19 лет. Критерии выбора возрастной группы послужило следующее: 18 лет – завершение формирования постоянных зубов и снижение влияния симпатической иннервации на рост челюстей; 19 лет – окончание пубертатного периода.

Были сформированы следующие группы:

группа 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени (11 человек),

группа 2 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до Covid-19 легкой степени (12 человек),

группа 3 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпесом губ после Covid-19 легкой степени (13 человек),

группа 4 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетиформным стоматитом после Covid-19 легкой степени (12 человек),

группа 5 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени (13 человек).

Все исследуемые 3, 4, 5 групп имели подтвержденный диагноз новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой степени и прошли анкетирование (Приложение 5). Критериями Covid-19, согласно клиническим рекомендациям (Версия 15 (22.02.2022)) явилось следующие:

- положительный ПЦР тест на Covid-19 (справка или выписка из поликлиники);
- температура тела ниже 38°C;
- кашель;
- слабость;
- боль в горле;
- отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

зуд, чувство дискомфорта в области краевого пародонта, изменение цвета, формы, рельефа десневого края, неприятный запах изо рта. При сборе анамнеза учитывались критерии включения/исключения в исследование, представленные в таблице 1.

Общий осмотр начинали с оценки внешнего вида пациента: состояние кожных покровов, выраженность носогубных складок, состояние поднижнечелюстных и шейных лимфатических узлов. Критериями объективного обследования служила оценка орофациальной области, которая учитывала:

1. состояние жевательных мышц (в расчет брали результаты пальпации и наличие специфических жалоб пациента): гипертонус, гипотонус;
2. состояние уздечек верхней и нижней губы, языка с оценкой высоты, уровня прикрепления, формы и плотности, ограничения подвижности;
3. глубина преддверия рта (в расчет брали величину наименьшего расстояния от десневого края к началу переходной складки);
4. наличие тяжей;
5. определение зафиксированных функций (неправильно протекающих):
 - нарушений жевания;
 - неправильности глотания;
 - привычки давления языком на зубы;
 - типа дыхания;
 - неправильная речевая артикуляция.
6. Наличие хронического генерализованного пародонтита, с определением его распространенности (локализованный, генерализованный), степени (легкая, средняя, тяжелая) и типа (а, б).

Пародонтологический статус при наличии хронического генерализованного пародонтита легкой степени учитывал:

1. состояние и цвет десневых сосочков;
2. наличие/отсутствие экссудата;
3. глубину пародонтального кармана;
4. наличие/отсутствие симптоматической рецессии;

5. глубину костного кармана, глубину костного кармана, с определением индекса деструкции Фукса.

В ходе диссертационного исследования предложено и получено свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности на термин «Пародонтальные пространства» в Банке интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Видом объекта интеллектуальной собственности явился термин, свидетельство № 10.22 от 21.12.2022 (приложение 1).

Обобщающее словосочетание «Пародонтальные пространства» является общим обозначением находящихся при нем однородных членов – пародонтальный карман (истинный, ложный, надкостный, внутрикостный), зубодесневая борода, периодонтальный щель.

Обобщающее словосочетание «Пародонтальные пространства» отчетливо обнаруживает те значения, которые заключены в перечне однородных членов. В перечислении пародонтальный карман истинный и ложный, зубодесневая борода, периодонтальный щель, то есть обобщающее словосочетание «Пародонтальные пространства» показывает какое логическое основание в нем заложено.

При этом логическим основанием является обобщение общего значения всех однородных слов – все они являются пространствами, которые располагаются в тканях пародонта:

– пародонтальный (истинный), зубодесневой или десневой карман – пространство, которое формируется вследствие разрушения связочного аппарата (периодонта) и круговой связки зуба – структур, которые обеспечивают фиксацию зуба в альвеоле и его плотное прикрепление к десне;

– пародонтальный карман (надкостный – супракрестальный, надальвеолярный) – пространство, при котором основание кармана располагается коронарно по отношению к нижележащей альвеолярной кости;

– пародонтальный карман (внутрикостный – субкрестальный, внутриальвеолярный) – пространство, при котором основание кармана располагается апикально по отношению к прилежащей альвеолярной кости;

– пародонтальный карман спиральный – пространство, которое начинается на одной поверхности и закручивается вокруг зуба, дополнительно захватывая одну или несколько поверхностей;

– пародонтальный карман (ложный), гингивальный карман – пространство, которое формируется за счет гипертрофии десны без разрушения тканей пародонта и потери зубодесневого прикрепления; зубодесневая борозда увеличивается за счет увеличения объема тканей;

– зубодесневое соединение – узкое щелевидное пространство между зубом и десной, располагающееся от края свободной десны до эпителия прикрепления; глубина десневой борозды варьирует в пределах 0,5–3,0 мм и составляет в среднем 1,8 мм;

– периодонтальная щель – пространство между компактной пластинкой альвеолы и цементом корня зуба; имеет разную толщину в разных участках: узкая в зоне середины корня и широкая в прикоронковой и апикальной частях; средняя ширина периодонтальной щели варьирует в пределах 0,20–0,25 мм.

В настоящий момент в стоматологии, а именно в пародонтологии, такого термина как «Пародонтальные пространства» не используют. Для описания состояния интактого пародонта, гингивита (катаральный, гипертрофический), гиперплазии десны (результат микротравм или как индивидуальной непереносимости лекарств), фиброматоза, пародонтита (острый, хронический, быстро прогрессирующий), идиопатических заболеваний пародонта и так далее приходится употреблять множественные перечисления однородных членов – пародонтальный карман (истинный, зубодесневой, гингивальный, надкостный супракрестальный, надкостный надальвеолярный, внутрикостный субкрестальный, внутрикостный внутриальвеолярный, спиральный, ложный), гингивальный карман, зубодесневая борозда, периодонтальная щель.

Общеизвестно, что существует два вида прикуса (временный – 20 зубов и постоянный – 32 зуба, всего – 52) и множественные перечисления состояния их

пародонтальных пространств, по меньшей мере доставляют некоторые неудобства. А предложения, описывающие все это многообразие попросту становятся нечитабельны. Таким образом обобщение путем объединения перечисленных видов понятий в одном рядовом понятии «Пародонтальные пространства» считается целесообразным.

Для характеристики и оценки состояния пациентов использовались следующие общепринятые в медицине термины, которые впоследствии помогли охарактеризовать процессы в изучаемом пародонтальном пространстве:

«*Коморбидность*» подразумевает состояние, при котором у пациента имеется два или более хронических заболевания, патогенетически связанных между собой, возникающих одновременно.

«*Ассоциация*» – это случайное сочетание нескольких болезней в одном организме.

2.2.1. Методы индексной оценки

Диагностику патологических изменений при хроническом генерализованном пародонтите легкой степени проводили согласно рекомендациям комитета экспертов ВОЗ, используя: папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА), Community Periodontal Index of Treatment Needs (СРITN), Oral Hygiene Index Simplified (ОHI-S), Periodontal Bleeding Index (РВI), индекс Рассела, индекс Фукса и определения глубинф зондирования [66, 67, 68, 69].

Определяли наличие и глубину пародонтальных пространств. При интактном пародонте: зонд без усилий вводили в зубодесневую бороздку поочередно с четырех сторон: вестибулярной, оральной и контактных. Если зонд погружался до 3 миллиметров, то это определяли как отсутствие пародонтального кармана. Критерием определения глубины пародонтального кармана являлось сопоставление величины погружения зонда с вертикальным размером коронки, который приблизительно в 2 раза была меньше длины корня (а, следовательно, и вертикального размера стенок альвеол). Погружение же зонда от анатомической шейки зуба на половину вертикального размера коронки свидетельствовало о

глубине поражения, равной $\frac{1}{4}$ длины стенки альвеолы, на величину коронки — на $\frac{1}{2}$.

Зондирование обязательно сочетали с осмотром десневого края, отмечая его уровень по отношению к анатомической шейке зуба. При зондировании отмечали такие параметры как глубина погружения, кровоточивость и болезненность при зондировании. Методом зондирования определяли наличие поддесневого камня.

Глубину костного кармана и состояние костной ткани определяли с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). Исследование проводилось с помощью аппарата (Pарауа, Корея). Метод позволил определить количество костных карманов, оценить состояние костных отделов пародонта, являясь независимым способом регистрации высоты межальвеолярных перегородок и их формы при интактном пародонте (остроконечная, округлая, трапецевидная). Формы и высота межзубных перегородок варьировали в зависимости от формы зубов и расстояния между ними. Костная ткань верхней челюсти и фронтального участка нижней челюсти при интактном пародонте имела мелкопетлистое строение, а в боковых участках нижней челюсти – крупнопетлистое. На КЛКТ определяли наличие/отсутствие зоны резорбции кортикальных замыкающих пластинок, участков остеопороза и разрушения костной ткани, что позволило характеризовать выраженность костных изменений.

2.3 Детекция микроорганизмов пародонтальных пространств

Детекция микроорганизмов пародонтальных пространств была проведена, так как микроорганизмы пародонтальных пространств обладают известной чувствительностью и специфичностью, при этом использовались классические методы:

1. бактериальные посевы;
2. секвенирование;
3. иммунологическое тестирование;
4. полимеразно-цепная реакция.

Комплекс используемых в работе диагностических мероприятий включал анализ микроорганизмов, выделенных из пародонтальных пространств:

1. Зубодесневой борозды у условно здоровых лиц молодого возраста с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени (группа 1);
2. Пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до Covid-19 легкой степени (группа 2);
3. Пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и с герпесом губ после Covid-19 легкой степени (группа 3);
4. Пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и с герпетическим стоматитом после Covid-19 легкой степени (группа 4);
5. Пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и с кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени (группа 5).

Забор объекта исследования проводили после проведения профессиональной гигиены рта. Профессиональная гигиена рта подразумевала удаление наддесневых отложения стерильными кюретками Грейси (Hu-Friedy), просушку пародонтальных пространств стерильным ватным шариком. С помощью стерильных пинцетов вводили стерильную ватную турунду в исследуемый участок, не касаясь слизистой оболочки рта, поверхности эмали или коронок зуба, экспозиция стерильного материала в пародонтальном пространстве составила 10–20 секунд. Собранные образцы были помещены в 1,5 мл микроцентрифужные пробирки типа Ерpendorf (Германия). Далее объект исследования помещался в стерильный пластиковый контейнер и хранился в морозильной камере при температуре – 40°C.

У испытуемых с интактным пародонтом объекты были получены из зубодесневой борозды пяти случайно выбранных зубов.

У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до и после Covid-19 легкой степени объекты были собраны из пяти пародонтальных

карманов, на максимально возможной глубине зондирования, пяти случайно выбранных зубов.

Мазок брали с использованием транспортной среды – специальный тупфер со средой Амиеса с древесным углем. Указанная транспортная среда обеспечивала правильную консервацию и транспортировку объектов исследования.

Проводили комплексный анализ аэробных и факультативно-анаэробных, и анаэробных микроорганизмов. С целью подсчета числа культивируемых микроорганизмов осуществляли посев на среды:

1. кровяной агар;
2. агар Сабуро;
3. агар Эндо;
4. среда желточно-солевого агара;
5. хромогенная среда для идентификации грибов ХайХромАгар.

Далее для выделения анаэробных бактерий использовали специализированные анаэробные биксы (анаэростаты) с добавлением газогенерирующих пакетов GasPak BD (Германия) (рисунок 2).



Рисунок 2 – Анаэростат с газогенерирующим пакетом GasPak BD

Для получения микроаэрофильных условий среды пробы помещали в CO₂ инкубатор Sanyo (Япония). Где поддерживалось содержание уровня CO₂ на уровне 5% и температура 37°C (рисунок 3).



Рисунок 3 – CO₂ инкубатор Sanyo

Состав питательных сред для определения микроорганизмов был следующий:

– для определения порядка бактерий *Enterobacterales* – Эндо агар. Состав (г/л): панкреатический гидролизат рыбной муки – 12,0, дрожжевой экстракт – 1,0, натрия хлорид – 3,4, Д-лактоза – 10,0, натрия сульфит, безводный – 0,8, натрия фосфат двузамещенный 12-водный – 0,5, фуксин основной – 0,2, агар – 10,0 ± 3,0.;

– желточный агар (г/л): протеозопептон – 20,00, гидролизат казеина – 5,00, дрожжевой экстракт – 5,00, натрия хлорид – 5,00, агар-агар – 20,00;

– кровяной агар (г/л): настой говяжьего сердца – 500,00, триптоза – 10,00, натрия хлорид – 5,00, агар – агар – 15,00;

– агар Сабуро (г/л): пептон ферментативный сухой – 7,0 г., гидролизат соевой муки ферментативный – 3,0 г, глюкоза кристаллическая гидратная – 40,0 г., экстракт автолизированных дрожжей осветленный – 4,0 г., агар микробиологический (для плотной среды) – 12,0 г.

2.3.1 MALDI–TOF масс – спектрометрия

Представители грибов, выделенные в результате вышеизложенных мероприятий, были идентифицированы. Для этого использовали метод прямого белкового профилирования MALDI–TOF масс-спектрометрии Bruker Daltonik MALDI Biotyper (Германия) (рисунок 4).

Использование метода обосновано тем, что, микроорганизмы лучше всего идентифицируются с помощью секвенирования генов 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) и 18S рРНК. В последние годы масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS) стала потенциальным инструментом для идентификации и диагностики микроорганизмов. При этом масс-спектрометрия является аналитическим методом, при котором химические соединения ионизируются в заряженные молекулы и измеряется отношение их массы к заряду (m/z). Идентификация микробиома с помощью MALDI-TOF MS осуществлялась либо путем сравнения Peptid Mass Fingerprinting (массовая дактилоскопия пептидов) (PMF) неизвестного микроорганизма с PMF, содержащимся в базе данных, либо путем сравнения масс биомаркеров неизвестного микроорганизма с базой данных протеомов.



Рисунок 4 – MALDI–TOF масс – спектрометр Bruker Daltonik MALDI Biotyper

Указанная детекция была проведена для выделенных микроорганизмов в условиях междисциплинарного центра протеомных исследований ФГАОУ ВО

«Казанский (Приволжский) федеральный университет» Институт фундаментальной медицины и биологии, кафедра микробиологии (руководитель протеогеномного направления, директор Междисциплинарного центра протеомных исследований – Чернов В. М.).

2.4 Идентификация микроорганизмов пародонтальных пространств

Идентификация микроорганизмов пародонтальных пространств была проведена с выделением ДНК (гена 16s рРНК) и последующим секвенированием. Комплекс используемых в работе диагностических мероприятий включал анализ микроорганизмов, выделенных из пародонтальных пространств:

1. Зубодесневой борозды у условно здоровых лиц молодого возраста с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени (группа 1);
2. Пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до Covid-19 легкой степени (группа 2);
3. Пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и с герпесом губ после Covid-19 легкой степени (группа 3);
4. Пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и с герпетиформным стоматитом после Covid-19 легкой степени (группа 4);
5. Пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и с кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени (группа 5).

Экстракция геномной ДНК. Тотальную ДНК экстрагировали и очищали из отобранного образца с использованием QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Германия) согласно инструкции производителя. Общее количество экстрагированной и очищенной ДНК далее измеряли с использованием спектрофотометра Nanodrop ND–2000 (Wilmington, США), полученную тотальную ДНК хранили в морозильной камере при -40°C .

Секвенирование ампликоновых библиотек. Фрагменты генов бактериальной 16S рРНК были амплифицированы баркодированными праймерами Bakt_341F (5-

ССТACGGGNGGCWGCAG-3') and Bakt_805R (5-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3') используя Phusion High-Fidelity DNA полимеразу, в трех повторах для каждого образца. Полученные ампликоны для каждого образца объединяли и очищали с помощью Agencourt AMPure XPbeads (Beckman Coulter, USA). Количество ДНК определяли с помощью Quant-iTds DNAHS Assay Kit. Секвенирование осуществляли с использованием секвенатора ABI 3730 DNA Analyzer (Life Technologies, USA) (рисунок 5).



Рисунок 5 – Секвенатор ABI 3730 DNA Analyzer (Life Technologies, USA)

Биоинформатический анализ.

Полученные последовательности были проанализированы с помощью QIIME, Version 1.9.1. Парные прочтения были объединены. Низкокачественные и химерные последовательности были удалены. Оставшиеся последовательности были сгруппированы в операционные таксономические единицы (ОТЕ) на уровне 97% сходства (минимум пять последовательностей для ОТЕ). ОТЕ назначались методом open reference. Для таксономической классификации последовательностей использовали предустановленный классификатор.

2.5 Методы статистического исследования

Статистическая обработка результатов клинических исследований выполнена на персональном компьютере Macbook Air с использованием программных пакетов MS Excel, Statistica 10. Для оценки результатов комплексного стоматологического обследования применялся критерий Манна-Уитни (U-критерий) – непараметрический статистический критерий, используемый для оценки различий между двумя независимыми выборками; уровень значимости был установлен при $p < 0,05$, что соответствует стандартному порогу статистической значимости в медицинских исследованиях.

Использованный *t-критерий для малой выборки* (t-критерий Стьюдента) позволил сравнить средние значения выборок и проверить, являются ли различия между ними статистически значимыми.

t-критерий для малой выборки широко применяется в медицине по нескольким ключевым причинам, связанным со спецификой медицинских исследований и особенностями данных:

1. Малый размер выборки — типичная ситуация в медицине;
2. Дороговизна и длительность клинических испытаний;
3. Работа с непрерывными данными, близкими к нормальному распределению;
4. Возможность анализа парных данных;
5. Простота интерпретации и доступность.

Формула *t-критерия*

$$t = (\bar{X} - \mu) / (s / \sqrt{n}) \quad (1)$$

Где:

\bar{X} — выборочное среднее.

μ — гипотетическое среднее генеральной совокупности

s — стандартное отклонение выборки

n — объем выборки (количество наблюдений).

s / \sqrt{n} — стандартная ошибка среднего (показывает разброс средних значений).

Индекс разнообразия Шеннона (Shannon Index), также известный как индекс Шеннона-Уивера или энтропия Шеннона, использовался для оценки

биоразнообразия в экологии. Он учитывает как количество видов, так и равномерность распределения особей между видами.

Формула индекса Шеннона (H'):

$$H' = -\sum_{i=1}^S (p_i \cdot \ln p_i) \quad H' = -\sum_{i=1}^S (p_i \cdot \ln p_i) \quad (2)$$

где:

- S — общее число видов в сообществе,
- p_i — доля особей вида i от общего числа особей ($p_i = n_i/N$),
- n_i — количество особей вида i ,
- N — общее число особей всех видов ($N = \sum n_i$).

Пошаговый расчёт:

1. Определите количество видов (S) в выборке.
2. Посчитайте число особей каждого вида (n_i).
3. Вычислите общее число особей (N):

$$N = n_1 + n_2 + \dots + n_S$$

4. Найдите долю каждого вида (p_i):

$$p_i = n_i/N$$

5. Рассчитайте натуральный логарифм ($\ln p_i$) для каждой p_i .
6. Умножьте каждую p_i на её $\ln p_i$.
7. Просуммируйте все полученные значения и умножьте на -1 .

Индекс Шеннона информативен, так как учитывает два аспекта биоразнообразия — богатство видов (сколько разных видов присутствует) и равномерность распределения (насколько равномерно особи распределены между видами) и отвечает следующим параметрам: учитывает не только количество видов, но и их распространённость; чувствителен к доминированию одного вида; позволяет сравнивать разные экосистемы; связан с теорией информации (энтропия Шеннона).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика хронического генерализованного пародонтита легкой степени и герпетических поражений у лиц молодого возраста после Covid-19 легкой степени

В этой главе описана характеристика следующих групп пациентов: 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 3 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпесом губ после Covid-19 легкой степени, 4 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетическим стоматитом после Covid-19 легкой степени.

Объективный стоматологический статус пациентов группы 1.

Диагноз – интактный пародонт.

Жалобы: нет.

Объективно: Цвет десны: бледно-розовый, равномерный, контур десны: фестончатый, десневые сосочки заполняют межзубные промежутки; консистенция плотная, без отёка; кровоточивость отсутствует; зубодесневое прикрепление физиологическое (1–3 мм); подвижность зубов отсутствует (степень 0 по Miller); зубной камень и налёт минимальные или отсутствуют. Рентгенологическая характеристика: высота альвеолярной кости сохранена, без резорбции; кортикальная пластинка чёткая, непрерывная; периодонтальная щель равномерная (0,15–0,25 мм).

Объективный стоматологический статус группы 3.

Диагноз – хронический генерализованный пародонтит легкой степени (K 05.3); герпетический везикулярный дерматит губ (B00.1 по МКБ 10).

Жалобы: на наличие образования на губе, болезненность губ и как следствие – сложности в артикуляции и приеме пищи (100%).

Объективно: губы гиперемированы (90%), с выраженным отеком (55%). На границе с красной каймой губ и кожи вокруг губ определяются одиночные

и сгруппированные множественные мелкие пузырьки размером 1 – 2 мм с прозрачным содержимым (100%); на коже вокруг губ – покрытые корочкой эрозии (35%). Высыпания в разной стадии формирования в количестве 4 – 6 (15%). Пальпация резко болезненна (100%). ПЦР на вирус простого герпеса 1, 2 типа (*Herpes simplex virus – HSV-1, 2*) положительная (100%).

Объективный стоматологический статус группы 4.

Диагноз – хронический генерализованный пародонтит легкой степени (К 05.3); герпетиформный стоматит (К12.02 по МКБ 10).

Жалобы: на наличие язв во рту; боль, усиливающуюся во время еды и при разговоре (100%).

Объективно: на поверхности преддверия рта или слизистой щеки определяются афты округлой или овальной формы диаметром 1,2 – 6 мм на инфильтрированном и гиперемизированном основании (100%). Количество афт: 1 – 3 единиц (70%), 4 – 6 единиц (30%). У 25% пациентов из группы афты были покрыты фибриновым налетом, у 25% – некротическим налетом и напоминали вид кратера. Пальпация резко болезненна (у 100% пациентов), афты мягкие с инфильтратом в основании (100%). Фибриновый налет удалялся с обнажением кровоточащей поверхности (22%). ПЦР на вирус простого герпеса 1, 2 типа положительная (100%).

Клинические примеры пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени, губ и герпетиформным стоматитом представлены на рисунках 6, 7, 8.



Рисунок 6 – Пациент В., 18 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и герпес губ после Covid-19 легкой степени



Рисунок 7 – Пациент К., 19 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и герпетический стоматит после Covid-19 легкой степени



Рисунок 8 – Пациент К., 19 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и герпес губ после Covid-19 легкой степени

Пародонтологический статус обеих групп соответствовал диагнозу хронический генерализованный пародонтит легкой степени (K05.3 по МКБ 10).

Поскольку параметры пародонтологического статуса групп 3 и 4 (рисунок 6, 7, 8, 9) значимо не различались, они были объединены в единую группу под названием «хронический генерализованный пародонтит легкой степени и герпетические поражения».

При оценке параметров пародонтологического статуса выявлено:

- состояние и цвет десневых сосочков (цианотичный (25%), гиперемирован (70%), светло-розовый (5%)), отекаемости межзубных сосочков (75%);
- наличие/отсутствие экссудата (экссудат есть (90%), экссудата нет (10%);
- наличие наддесневых (100%) и поддесневых зубных отложения (36%)
- наличие/отсутствие зубодесневого соединения в зоне патологии (зубодесневое соединение есть (0%), зубодесневого соединения нет (100%);
- пародонтальные карманы глубиной – до 4 мм (82%) до 6 мм (18%);
- кровоточивость I (90%), II степени (10%), III степени (0%);
- подвижность по Миллеру I степени (50%), II степени (50%), III степени (0%), перкуссия безболезненная (100%);

- наличие/отсутствие симптоматической рецессии (есть рецессия (72%), нет рецессии (28%).

Рентгенологическая картина характеризовалась наличием:

- костных карманов (15%);
- межальвеолярных перегородок усеченной формы (56%);
- межзубных перегородок сниженной высоты (38%);
- мелкопетлистого строения (85%), крупнопетлистого строения (15%);
- зон резорбции кортикальных замыкающих пластинок (20%);
- участков остеопороза и разрушения костной ткани (16%);
- костного кармана, с определением индекса деструкции Фукса (0,5 балла – резорбция костной ткани от 1/3 до 2/3 длины корня (35%), 0,7 балла – резорбция костной ткани до 1/3 длины корня (65%).

Пример ортопантограммы пациента с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетическими поражениями представлен на рисунке 9.



Рисунок 9 – Ортопантограмма пациента К., 19 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и герпес губ после Covid-19 легкой степени

Проанализированы индексы: РМА, СРІТN, ОНІ-S, РВІ, индекс Рассела, индекс Фукса и глубина зондирования, которые были подсчитаны по стандартным

формулам, указанным в главе «Материалы и методы». Результаты анализа индексной оценки представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результат анализа индексов РМА, СРITN, ОНI-S, РВI, Рассела, Фукса и глубины зондирования групп 1, 3, 4

Индекс	Группа 1	Группа 3	Группа 4
РМА, %	$11 \pm 0,7$	$29,5 \pm 5,0$	$32,3 \pm 4,7$
СРITN, балл	$0,5 \pm 0,05$	$1,8 \pm 0,22$	$2,0 \pm 0,15$
ОНI-S, усл.ед.	$0,1 \pm 0,06$	$1,92 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,19$
РВI, усл.ед.	$0,3 \pm 0,02$	$1,52 \pm 0,15.$	$1,7 \pm 0,21$
Индекс Рассела, усл.ед.	$0,2 \pm 0,03$	$0,8 \pm 0,25$	$0,9 \pm 0,15$
Индекс Фукса, усл.ед.	$0,2 \pm 0,04$	$0,6 \pm 0,08$	$0,7 \pm 0,1$
Глубина зондирования, мм	$1,4 \pm 0,31$	$4 \pm 0,56$	$4 \pm 0,72$

Средняя величина папиллярно – маргинально – альвеолярного индекса РМА составила: группа 3– $29,5 \pm 5,0\%$, а группе 4– $32,3 \pm 4,7\%$. Анализ индекса РМА показал среднюю степень воспаления тканей краевого пародонта.

Обоснованием к применению индекса СРITN явилась его простота использования и возможность в применении при диагностике и оценки эффективности лечения пародонтита. Нами не использовалась его эпидемиологическая часть. Баллы, полученные в результате индексной оценки СРITN, наглядно показали необходимость в нуждаемости наших пациентов в пародонтологическом лечении.

Так индекс СРITN в группе 3 составил – $1,8 \pm 0,22$ баллов, группе 4– $2,0 \pm 0,15$ баллов. Данные оценки указывали на необходимость проведения профессиональной гигиены рта, коррекции индивидуальной гигиены рта и пародонтологического лечения (терапевтического и хирургического).

Показатели индекса ОНI-S в группе 3 составили – $1,92 \pm 0,2$ усл.ед., а в группе 4 – $2,0 \pm 0,19$ усл.ед., что свидетельствовало о неудовлетворительном

уровне гигиены рта у пациентов.

Оценка степени кровоточивости десны по показателю индекса кровоточивости десневых сосочков РВІ составила: в группе 3 – $1,52 \pm 0,15$ усл.ед., а в группе 4 – $1,7 \pm 0,21$ усл.ед., что свидетельствовало о наличии микрогеморрагии при зондировании.

Индекс Рассела у обследуемых групп 3 и 4 пациентов составил $0,8 \pm 0,25$ усл.ед. и $0,9 \pm 0,15$ усл.ед. соответственно, что соответствует начальной и легкой степени поражения пародонта.

Индекс Фукса определяется в следующих показателях $0,6 \pm 0,08$ % и $0,7 \pm 0,1$ % соответственно в группе 3 и 4, что пропорционально данным резорбции костной ткани до $1/3$ длины корней зубов.

Глубина зондирования пародонтальных карманов. Данные $4 \pm 5,6$ мм и $4 \pm 7,2$ мм – это показатели хронического пародонтита легкой степени у групп 3 и 4.

Оценка орофациальной области.

По каждому пациенту из группы 3 и 4 был заполнен вкладыш по следующим критериям (Приложение 6).

1. Состояние жевательных мышц (в расчет брали результаты пальпации и наличие специфических жалоб пациента): гипертонус (70%), гипотонус (30%);
2. Состояние уздечек верхней и нижней губы, языка с оценкой высоты, уровня прикрепления, формы и плотности, ограничения подвижности (короткая уздечка 25%, длинная уздечка 5%, нормальная уздечка 70%);
3. Глубина преддверия рта (в расчет брали величину наименьшего расстояния от десневого края к началу переходной складки) (мелкое преддверие 24%, глубокое преддверие 5%, нормальное преддверие 71%);
4. Наличие тяжей (есть тяжести 18%);
5. Определение зафиксированных функций (неправильно протекающих):
 - нарушений жевания (2%);
 - неправильности глотания (1%);
 - привычки давления языком на зубы (7%);

- отсутствие носового типа дыхания (4%);
- неправильная речевая артикуляция (5%).

6. Хронический генерализованный пародонтит с определением его распространенности (локализованный (0%), генерализованный (100%)), степени тяжести (легкая (100%), средняя (0%), тяжелая (0%)) и типа (а (100%), в (0%)).

Таким образом, после Covid-19 легкой степени стоматологический статус соответствовал классическим и общепризнанным параметрам, укладывающимся в стандартные, и представлен диагнозом хронический генерализованный пародонтит (K05.3) легкой степени. Взаимодействию пародонтита и герпетических поражений можно охарактеризовать как коморбидность.

3.2 Клиническая характеристика хронического генерализованного пародонтита легкой степени и грибковых поражений у лиц молодого возраста после Covid-19 легкой степени

В этой главе представлена характеристика следующих групп пациентов: 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 2 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до Covid-19 легкой степени, 5 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени.

Объективный стоматологический статус пациентов группы 1.

Диагноз – интактный пародонт.

Жалобы: нет.

Объективно: Цвет десны: бледно-розовый, равномерный, контур десны: фестончатый, десневые сосочки заполняют межзубные промежутки; консистенция плотная, без отёка; кровоточивость отсутствует; зубодесневое прикрепление (1–3 мм); подвижность зубов отсутствует (степень 0 по Miller); зубной камень и налёт минимальные или отсутствуют. Рентгенологическая характеристика: высота альвеолярной кости сохранена, без резорбции; кортикальная пластинка чёткая, непрерывная; периодонтальная щель равномерная (0.15–0.25 мм).

Объективный стоматологический статус пациентов группы 5.

Диагноз – хронический генерализованный пародонтит легкой степени (K05.3 по МКБ 10); кандидозный стоматит (B37.0 по МКБ 10).

Жалобы: на наличие налета во рту (100%), на языке (80%) и на щеках (20%); в вечернее время (100%) после приемов пищи.

Объективно: слизистая оболочка рта гиперемирована (100%), слегка отечна (43%), болезненна при пальпации (12%) и при орошении резко горячей или холодной водой (23%). Элементы поражения – легкоудаляемый белесоватый творожистый налет, способный сливаться в бляшки / сплошную пленку (100%): на языке (80%), на щеках (20%). На поверхности языка налет располагался ближе к центральной части (100%) на щеках – по линии смыкания зубов (100%). После удаления налета – поверхность гиперемированная, без нарушения целостности (100%). Микробиологический посев на грибы рода *Candida* подтвердил диагноз – кандидозный стоматит (B37.0) (100%).

Клинический пример пациента с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени представлен на рисунках 10 и 11.

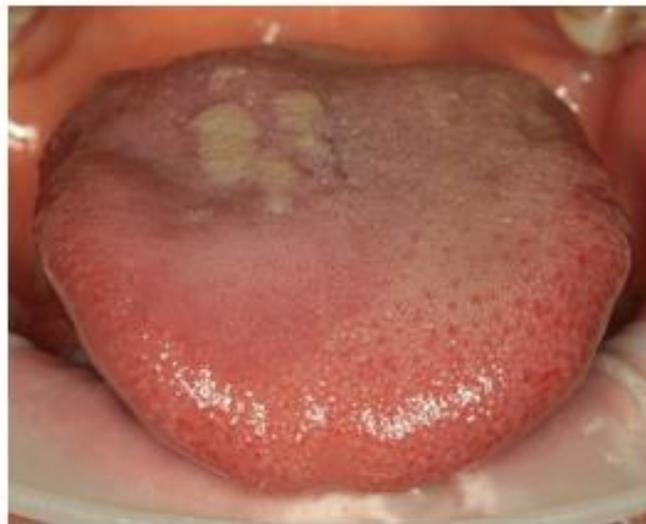


Рисунок 10 – Пациент X., 18 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и кандидозный стоматит после Covid-19 легкой степени



Рисунок 11 – Пациент Х., 18 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и кандидозный стоматит после Covid-19 легкой степени

Пародонтологический статус группы 5 соответствовал диагнозу хронический генерализованный пародонтит легкой (K05.3 по МКБ-10) (рисунок 11).

При оценке параметров пародонтологического статуса выявлено:

- состояние и цвет десневых сосочков (цианотичный (30%), гиперемирован (65%), светло-розовый (5%)), отек межзубных сосочков (80%);
- наличие/отсутствие экссудата (экссудат есть (88%), экссудата нет (12%);
- наличие наддесневых (100%) и поддесневых зубных отложения (44%);
- наличие/отсутствие зубодесневого соединения в зоне патологии (зубодесневое соединение есть (0%), зубодесневого соединения нет (100%);
- пародонтальные карманы глубиной – до 4 мм (86%) до 6 мм (14%);
- кровоточивость I (70%), II степени (30%), III степени (0%);
- подвижность по Миллеру I степени (62%), II степени (38%), III степени (0%), перкуссия безболезненная (100%);
- наличие/отсутствие симптоматической рецессии (есть рецессия (74%), нет рецессии (26%).

Рентгенологическая картина характеризовалась наличием:

- костных карманов (22%);
- межальвеолярных перегородок усеченной формы (53%);

- межзубных перегородок сниженной высоты (40%);
- мелкопетлистого строения (88%), крупнопетлистого строения (12%);
- зон резорбции кортикальных замыкающих пластинок (21%);
- участков остеопороза и разрушения костной ткани (12%);
- костного кармана, с определением индекса деструкции Фукса (0,5 балла – резорбция костной ткани от 1/3 до 2/3 длины корня (54%), 0,7 балла – резорбция костной ткани до 1/3 длины корня (46%).

Пример ортопантограммы пациента с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и грибковыми поражениями представлен на рисунке 12.



Рисунок 12 – Ортопантомограмма пациента А., 19 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и кандидозный стоматит после Covid-19 легкой степени

Проанализированы индексы: РМА, СРІТN, ОНІ-S, РВІ, индекс Рассела, индекс Фукса и глубина зондирования, которые были подсчитаны по стандартным формулам, а полученные результаты анализа индексной оценки представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результат анализа индексов РМА, СРІТN, ОНІ-S, РВІ, Рассела, Фукса и глубины зондирования групп 1, 2, 5

Индекс	Группа 1	Группа 2	Группа 5
РМА, %	$11 \pm 0,7$	$31,5 \pm 3,3$	$37,5 \pm 6,1$
СРІТN, балл	$0,5 \pm 0,05$	$3,6 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,23$
ОНІ-S, усл.ед.	$0,1 \pm 0,06$	$2,8 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,15$
РВІ, усл.ед.	$0,3 \pm 0,02$	$2,7 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,19$
Индекс Рассела, усл.ед.	$0,2 \pm 0,03$	$0,6 \pm 0,25$	$0,7 \pm 0,77$
Индекс Фукса, усл.ед.	$0,2 \pm 0,04$	$0,6 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$
Глубина зондирования, мм	$1,4 \pm 0,31$	$4 \pm 0,42$	$4 \pm 0,46$

Средняя величина папиллярно – маргинально-альвеолярного индекса РМА составила: в группе 5 – $37,5 \pm 6,1$, а в группе 2 – $31,5 \pm 3,3$. Данные величина индекса РМА указывают на среднюю степень воспаления мягких тканей пародонта.

Индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта СРІТN в данных группах наблюдения составил $3,7 \pm 0,23$ баллов и $3,6 \pm 0,1$ баллов у пациентов группы 5 и пациентов группы 2 соответственно. Данные оценки указывали на необходимость проведения профессиональной гигиены рта, коррекции индивидуальной гигиены рта и пародонтологического лечения.

Усредненные показатели индекса ОНІ-S в группе 5 составили – $2,3 \pm 0,15$ – $2,8 \pm 0,2$, что в группе пациентов группы 2 свидетельствовало о неудовлетворительном и плохом уровне гигиены рта у пациентов данных групп соответственно.

Оценка степени кровоточивости десны по показателю индекса кровоточивости десневых сосочков РВІ составила $2,6 \pm 0,19$ и $2,7 \pm 0,1$ усл.ед. у пациентов группы 5, и пациентов группы 2 соответственно, что свидетельствовало о микрогеморрагии при зондировании.

Индекс Рассела у обследуемых групп 5 и 2 составил $0,7 \pm 0,77$ усл.ед. и $0,6 \pm 0,25$ усл.ед., что соответствует начальной и легкой степени поражения пародонта.

Индекс Фукса у групп 5 и 2 определяется в следующих показателях $0,7 \pm 0,1$ % и $0,6 \pm 0,1$ %, что пропорционально данным резорбции костной ткани до $1/3$ длины корней зубов.

Один из самых важных пародонтологических показателей – глубина зондирования. Данные $4 \pm 4,6$ мм и $4 \pm 4,2$ мм – это показатели хронического пародонтита легкой степени у групп 5 и 2 соответственно.

Оценка орофациальной области.

По каждому пациенту из группы 2 и 5 был заполнен вкладыш по следующим критериям (Приложение 6).

1. Состояние жевательных мышц (в расчет брали результаты пальпации и наличие специфических жалоб пациента): гипертонус (71%), гипотонус (29%).

2. Состояние уздечек верхней и нижней губы, языка с оценкой высоты, уровня прикрепления, формы и плотности, ограничения подвижности (короткая уздечка 53%, длинная уздечка 6%, нормальная уздечка 41%).

3. Глубина преддверия рта (в расчет брали величину наименьшего расстояния от десневого края к началу переходной складки) (мелкое преддверие 39%, глубокое преддверие 8%, нормальное преддверие 53%).

4. Наличие тяжей (есть тяжи 11%).

5. Определение зафиксированных функций (неправильно протекающих):

- нарушений жевания (3%);
- неправильности глотания (2%);
- привычки давления языком на зубы (4%);
- отсутствие носового типа дыхания (4%);
- неправильная речевая артикуляция (5%).

7. Хронический генерализованный пародонтит с определением его распространенности (локализованный (0%), генерализованный (100%)),

степени тяжести (легкая (100%), средняя (0%), тяжелая (0%)) и тип (а (100%), в (0%)).

Таким образом, после Covid-19 легкой степени стоматологический статус соответствовал классическим и общепризнанным параметрам, укладывающимся в стандартные, и представлен диагнозом хронический генерализованный пародонтит (K05.3) легкой степени. Взаимодействию пародонтита и грибковых поражений можно охарактеризовать как ассоциацию. Группировка всех результатов клинических исследований представлена в сводной таблице (Приложение 7), включая данные пародонтологического статуса у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени. Так как статистически значимой разницы в результатах данных пародонтологического статуса у групп 3 и 4 обнаружено не было, их объединение позволило выделить группу – пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетическими поражениями. Достоверность полученных данных, согласно статистическим расчётам, была $P > 0,05$. Для лучшей визуализации полученных данных о результаты оценки всех исследуемых групп пациентов представлены на рисунках 13, 14, 15, 16.

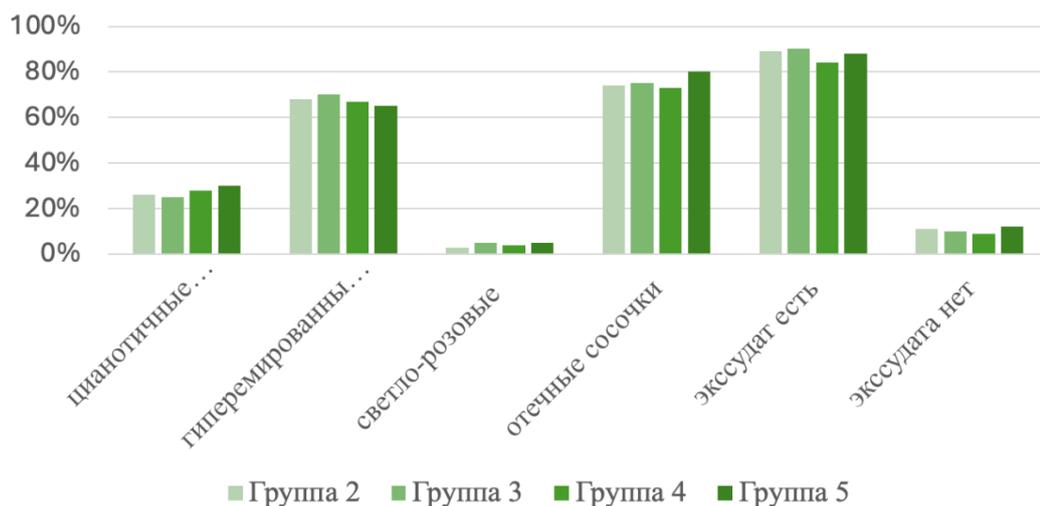


Рисунок 13 – Оценка пародонтологического статуса (1) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени

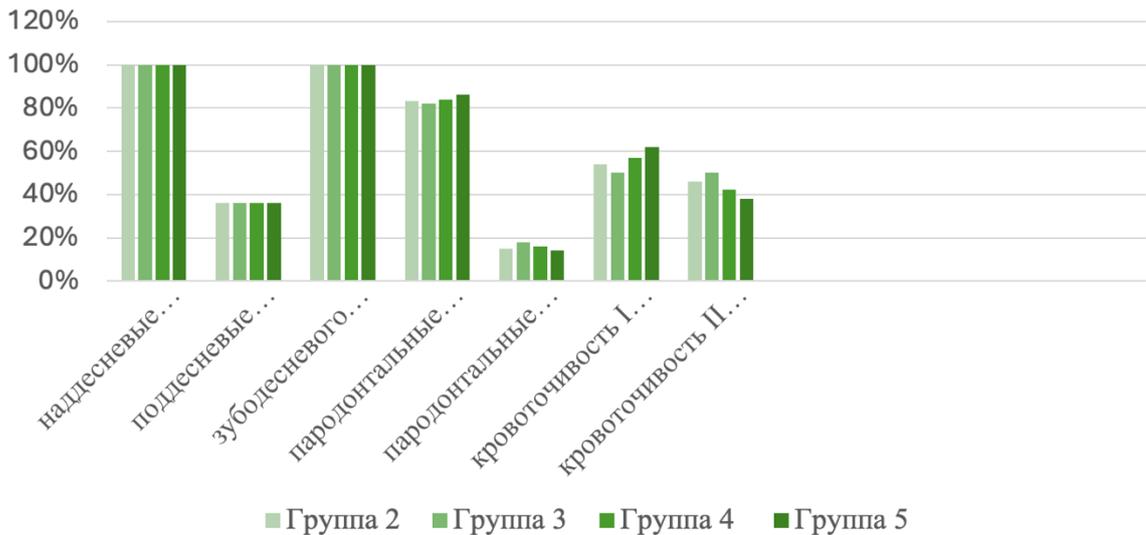


Рисунок 14 – Оценка пародонтологического статуса (2) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени

При анализе пародонтологического статуса исследуемых групп определена недостоверность ($P > 0,05$), что позволило утверждать об отсутствии статистической достоверной разницы в результатах оценки пародонтологического статуса исследуемых групп.

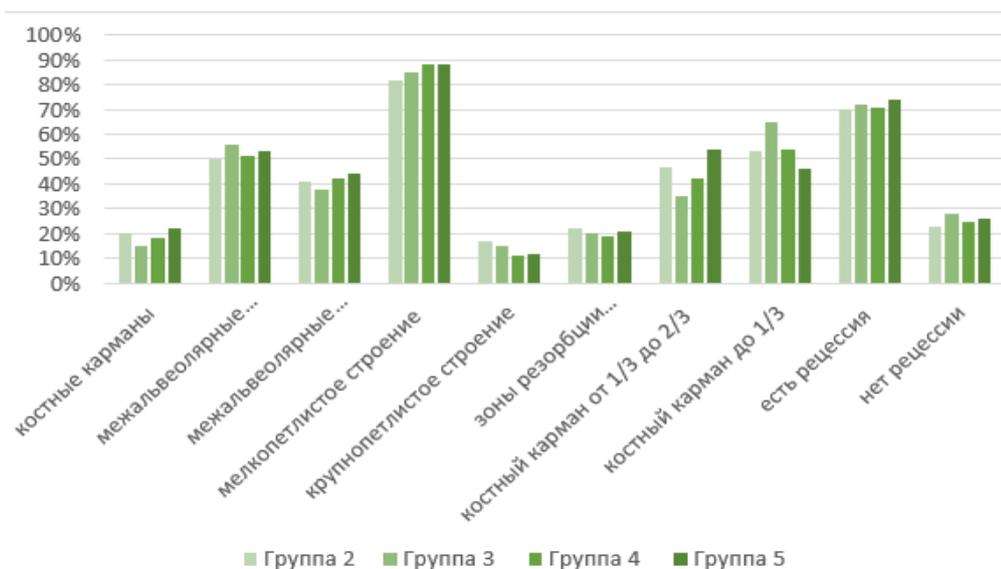


Рисунок 15 – Оценка рентгенологического статуса у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени

Рентгенологический статус исследуемых групп значимо не различался ($P>0,05$).

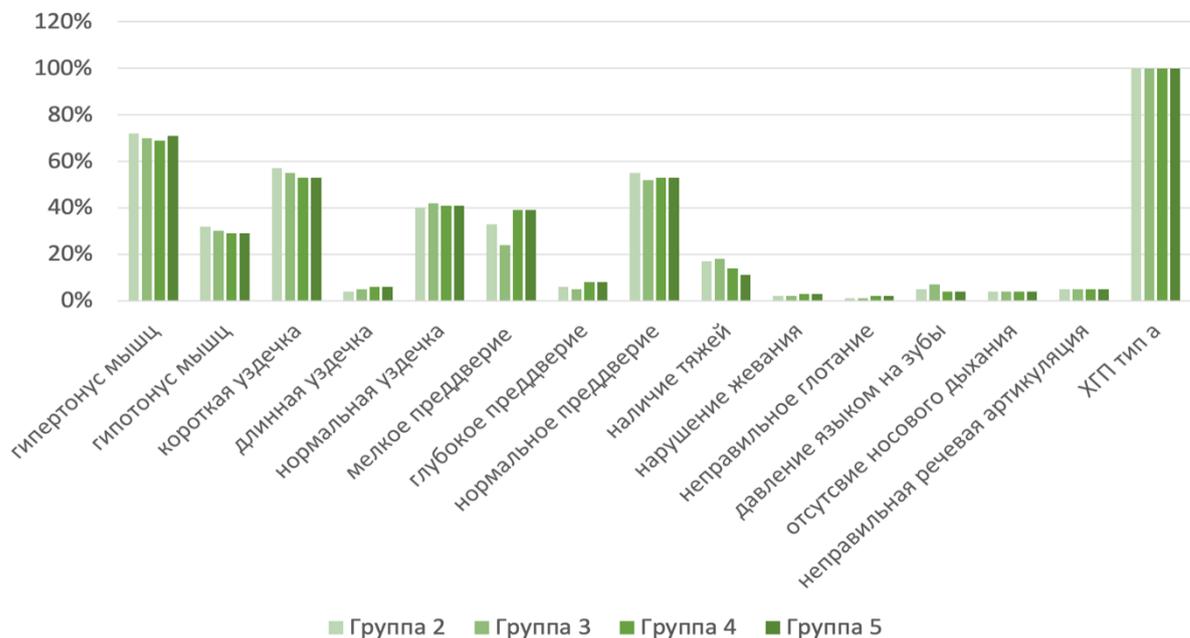


Рисунок 16 – Оценка орорациального статуса у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени

При анализе орорациального статуса исследуемых групп определена недостоверность (значение P составило более 0,05), что позволило утверждать об отсутствии статистической достоверной разницы в результатах оценки орорациального статуса исследуемых групп.

Сравнение пародонтологического статуса всех исследуемых групп – групп 1, 2, 3, 4 и 5 по следующим пунктам: индексы: РМА, СРІТN, ОНІ-S, РВІ, индекс Рассела, индекс Фукса и глубина зондирования представлены в сводной таблице (Приложение 7). Для лучшей визуализации по каждому индексу были собраны сводные диаграммы, которые представлены на рисунках 17, 18.

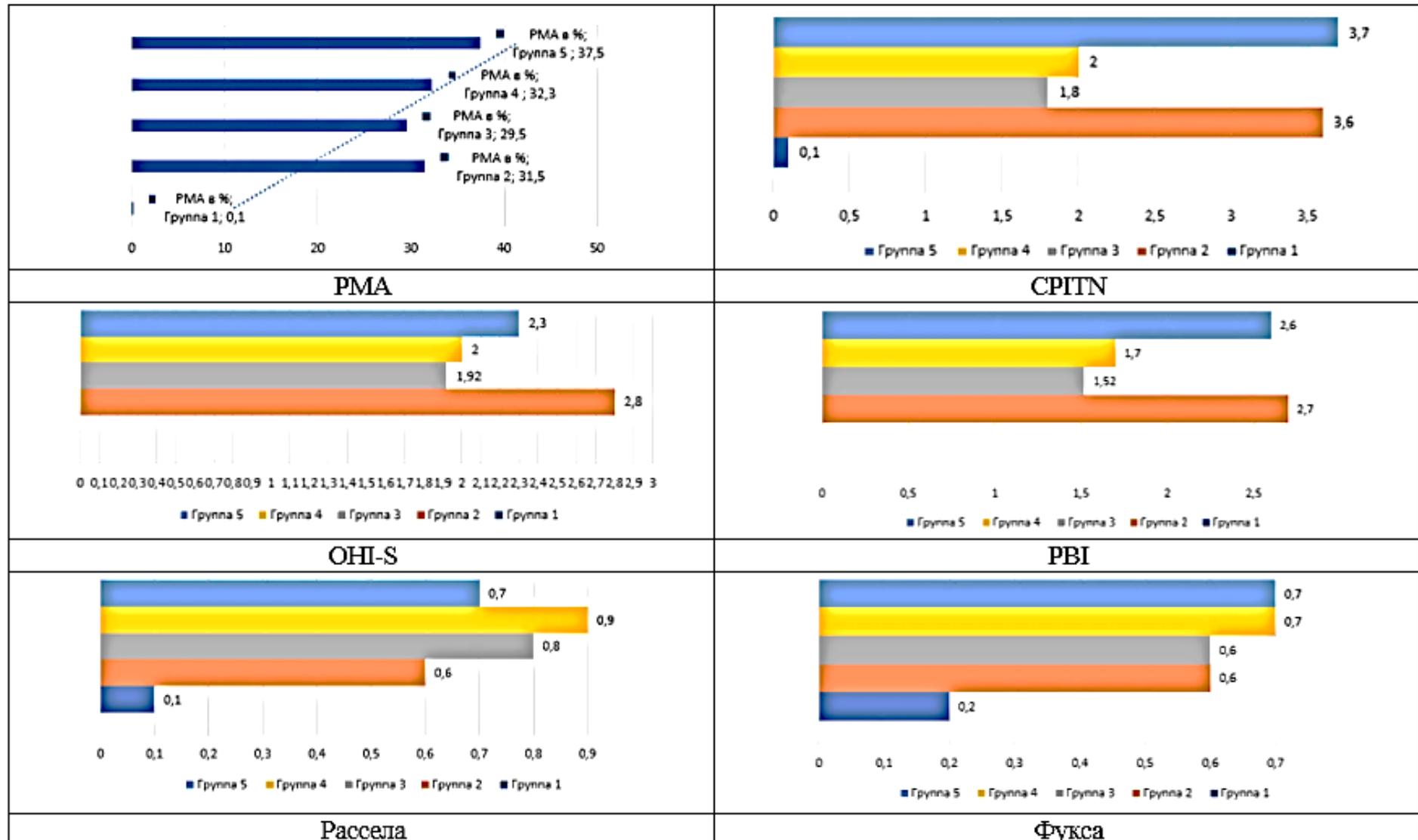


Рисунок 17 – Индексная оценка пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени

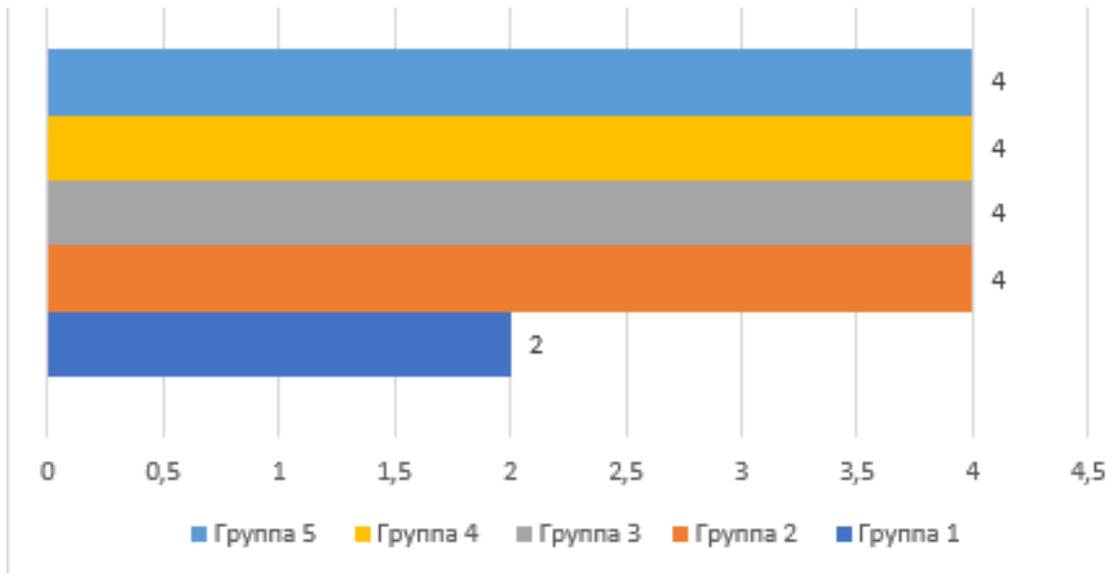


Рисунок 18 – Значения глубины зондирования у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени

Таким образом, оценка орофасциальных, рентгенологических и пародонтологических параметров, с индексной оценкой позволяют утверждать, что после Covid-19 легкой степени стоматологический статус соответствовал классическим и общепризнанным параметрам, укладывающимся в стандартные, и представлен диагнозом хронический генерализованный пародонтит (K05.3) легкой степени, коморбидный с герпетическими поражениями (герпес губ и герпетиформный стоматит) или ассоциированный с грибковыми поражениями (кандидозный стоматит).

Это определило дальнейшие задачи с определением качественной и количественной структуры микробиоты тканей пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени с герпетическими и грибковыми поражениями после Covid-19 легкой степени и необходимость более углубленного изучения обозначаемой проблемы. Одним из возможных ответов мог дать анализ метагенома исследуемых групп.

3.3 Результаты оценки метагенома пародонтальных пространств лиц молодого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетическими поражениями после Covid-19 легкой степени

На втором этапе исследования сравнивались и анализировались результаты метагеномного исследования следующих групп: 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 3 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпесом губ после Covid-19 легкой степени, 4 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетиформным стоматитом после Covid-19 легкой степени.

Оценен микробиом пародонтальных пространств с использованием секвенирования фрагментов генов рРНК бактерий 16S (области V3 и V4). После объединения парных чтений средняя длина результирующих последовательностей составила 460 пар оснований. В среднем на выборку приходилось 13 974 последовательностей. Затем последовательности были таксономически классифицированы на основе сходства с известными последовательностями.

Методом секвенирования было выявлено 183 филотипа относящихся к 17 типам. Из них было выделено 46 наиболее многочисленных филотипа и проведено сравнение данных 46 филотипов между группами 1, 3, 4 (таблица 4). Анализ результатов исследования показал факт доминирования различных микроорганизмов в группах 3 и 4 относительно группы 1.

Разнообразие микробиома пародонтальных пространств в данном исследовании определялось индексом биоразнообразия Шеннона. В результате, определено, что в группах 3 и 4 биоразнообразие Шеннона было выше, чем в группе 1. Подобное увеличение биоразнообразия может свидетельствовать о его влиянии на снижение иммунной защиты хозяина (рисунок 19), а процесс в пародонтальном пространстве можно охарактеризовать как коморбидность, так как коморбидность – это состояние, при котором у пациента имеется два или более хронических заболевания, патогенетически связанных между собой, возникающих одновременно, в данном случае хронический генерализованный пародонтит легкой

степени и герпес губ и герпетиформный стоматит у пациентов 3 и 4 группы соответственно.

Таблица 4 – Относительное обилие видов/филотипов в группах пациентов

№	46 филогенов	Группа 1	Группа 3	Группа 4
1	<i>Streptococcus</i>	31,041%	24,767%	26,333%
2	<i>Neisseria</i>	7,460%	2,000%	7,763%
3	<i>Rothia</i>	6,131%	1,500%	1,303%
4	<i>Fusobacterium</i>	6,604%	8,100%	3,073%
5	<i>Veillonella</i>	3,798%	4,900%	7,943%
6	<i>Granulicatella</i>	2,853%	1,500%	1,927%
7	<i>Prevotella</i>	3,962%	10,200%	5,350%
8	<i>Actinomyces</i>	4,916%	3,384%	8,89%
9	<i>Leptotrichia</i>	4,828%	1,280%	4,239%
10	<i>Haemophilus</i>	2,801%	5,781%	2,900%
11	unclassified – <i>Gemellaceae</i>	2,202%	0,872%	3,686%
12	<i>Capnocytophaga</i>	1,113%	2,200%	2,929%
13	<i>Porphyromonas</i>	1,903%	1,849%	3,403%
14	<i>Escherichia</i>	3,847%	0,000%	0,000%
15	unclassified – TM7-3	2,691%	5,563%	9,460%
16	unclassified – <i>Lachnospiraceae</i>	0,385%	0,245%	0,420%
17	<i>Oribacterium</i>	0,556%	0,152%	0,025%
18	<i>Corynebacterium</i>	0,319%	1,039%	0,975%
19	unclassified – <i>Weeksellaceae</i>	0,256%	0,244%	0,463%
20	<i>Campylobacter</i>	0,787%	7,033%	0,471%
21	<i>Lautropia</i>	0,362%	0,379%	0,782%
22	<i>Parvimonas</i>	0,164%	1,587%	0,217%
23	<i>Comamonas</i>	0,635%	0,000%	0,000%
24	<i>Selenomonas</i>	0,475%	2,816%	0,973%
25	<i>Aggregatibacter</i>	0,623%	0,157%	0,022%
26	<i>Eikenella</i>	0,114%	0,000%	0,000%
27	<i>Atopobium</i>	0,362%	0,560%	0,361%
28	<i>Tannerella</i>	0,207%	0,624%	0,076%
29	<i>Bulleidia</i>	0,151%	0,136%	0,000%
30	Unclassified – <i>Lachnospiraceae</i>	1,264%	0,000%	0,000%
31	Unclassified – <i>Mogibacteriaceae</i>	0,224%	0,884%	0,101%
32	<i>Paludibacter</i>	0,121%	0,428%	0,101%
33	<i>Abiotrophia</i>	0,082%	0,000%	0,000%

Продолжение таблицы 4

№	46 филотипов	Группа 1	Группа 3	Группа 4
34	Actinobacillus	0,178%	0,000%	0,000%
35	Treponema	0,172%	1,993%	0,067%
36	Dialister	0,142%	1,400%	0,084%
37	Megasphaera	0,104%	0,239%	0,025%
38	Peptostreptococcus	0,155%	0,026%	0,008%
39	Unclassified – Dethiosulfovibrionaceae	0,077%	0,000%	0,000%
40	Unclassified – Bacteroidales	0,015%	1,045%	0,000%
41	Halomonas	0,492%	0,000%	0,000%
42	Unclassified – Tissierellaceae	0,039%	0,077%	0,000%
43	Filifactor	0,047%	0,445%	0,000%
44	Schwartzia	0,023%	0,658%	0,008%
45	Unclassified – Leptotrichiaceae	0,013%	0,000%	0,000%
46	Unclassified – Rs-045	0,003%	0,000%	0,000%

Примечание – группа 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 3 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпесом губ после Covid-19 легкой степени, 4 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетиформным стоматитом после Covid-19 легкой степени

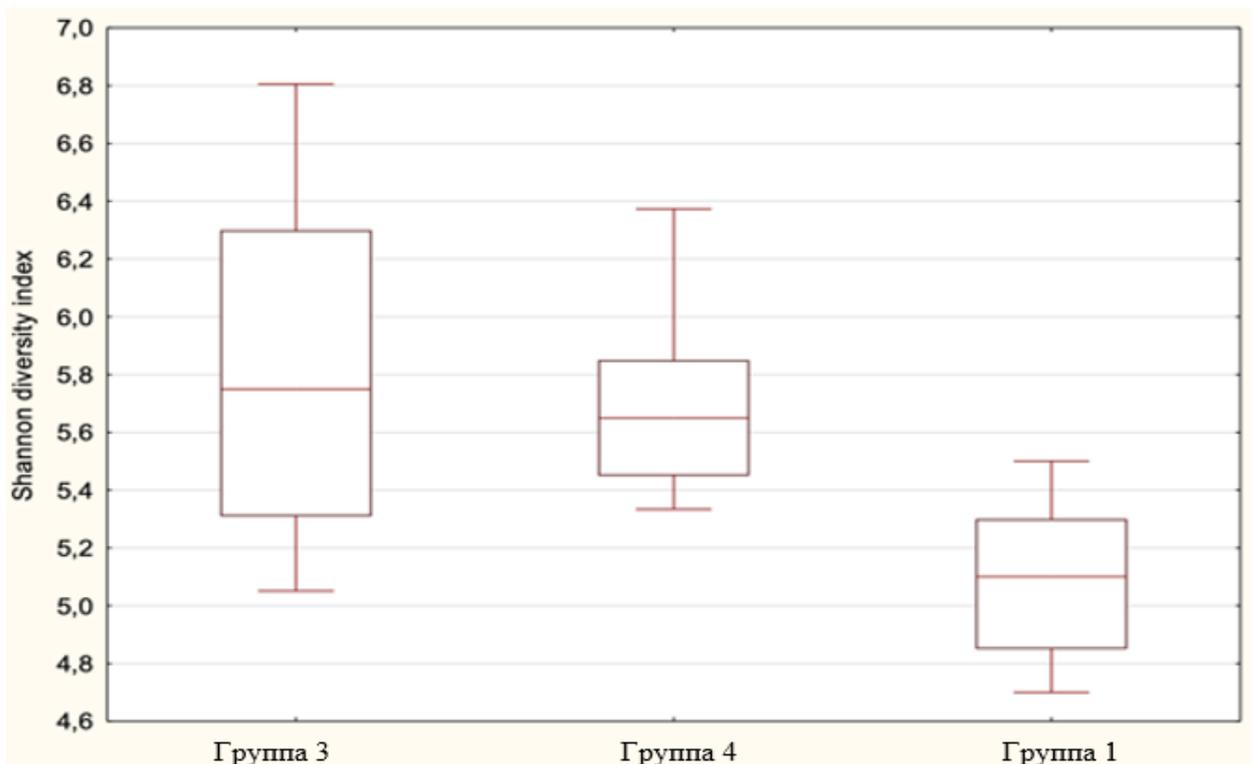


Рисунок 19 – Сравнение биоразнообразия исследуемых у пациентов групп: 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 3 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпесом губ после Covid-19 легкой степени, 4 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетиформным стоматитом после Covid-19 легкой степени

Было показано, что в группах 3 и 4 имела тенденция к снижению представителей таксономической группы *Streptococcus* в сравнении группой 1 на 4 единицы и *Rothia* в 6 раз. Также было снижено количество представителей *Neisseria* у группы 1 – в 3,7 раза. Указанные микроорганизмы обычно рассматриваются как маркеры нормобиоты пародонта, а их количественное уменьшение, позволяет судить о развитии дисбиоза на фоне снижения местного или общего иммунитета.

В группе 1 были увеличены *Escherichia*, *Comamonas*, *Aggregatibacter*, *Eikenella*, *Actinobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Halomonas*. Интересен факт снижения количества *Neisseria* только в группе 3 (на 4 единицы), также проявили себя *Leptotrichia*, unclassified *Lachnospiraceae*, *Abiotrophia*, *Eikenella*, *Oribacterium*.

В группе 3 имело место явное увеличение следующих представителей: *Prevotella* (10,2%) (уровень ее был максимален и увеличен в 2 – 2,5 раза

относительно двух других групп), *Fusobacterium* (8,10%), *Campylobacter* (7,03%), *Haemophilus* (5,78%), *Selenomonas* (2,82%). Определено превышение уровня в несколько раз *Treponema*, *Tannerella* и *Filifactor*, *Corynebacterium*, unclassified *Bacteroidales*, *Schwartzia*, *Atopobium*, unclassified *Mogibacteriaceae*, *Paludibacter*, *Dialister*, *Megasphaera*.

Prevotella (10,2%) – пародонтопатогенная бактерия, относящаяся к пародонтопатогенным видам II порядка (консорциум «оранжевого комплекса» биопленки по старой классификации). *Fusobacterium* (8,10%) – анаэробная грамотрицательная бактерия, влияющая на симбиоз ранних и поздних колонизационных бактерий в зубном налете, провоцируя пероральные и экстраоральные инфекции. *Campylobacter* (7,03%) – грамотрицательная бактерия, высокий уровень которой способствует образованию пародонтальных карманов. *Selenomonas* (2,82%) – анаэробная грамотрицательная бактерия, которая выделяется в основном у пациентов с генерализованным агрессивным пародонтитом. Принадлежность *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Filifactor alocis* в настоящее время рассматривается многими исследователями как доказательство их отношения к пародонтопатогенам I порядка.

В группе 4 имело место значительное увеличение следующих представителей: unclassified *TM7-3* (9,46%) (уровень ее был максимален и увеличен в 2 – 3,5 раза относительно двух других групп), *Actinomyces* (8,83%), *Veillonella* (7,94%), unclassified *Gemellaceae* (3,68%), *Porphyromonas* (3,40%). Подобным образом повели себя unclassified *Weeksellaceae*, unclassified *Lachnospiraceae*.

Известно о способности unclassified *TM7-3* (9,46%) поддерживать не только свой рост, но и отрицательно влиять на течение пародонтитов. *Porphyromonas* (3,40%) – бактерии «красного комплекса», который также образует поддесневую биопленку, вызывая воспаление и деструкцию.

Значительная доля приходилась также и на представителей нормобиоты, которые некоторыми авторами рассматриваются как возможные участники воспалительного процесса: *Actinomyces* (8,83%) – грамположительная бактерия, увеличение представительства которой в пародонтальных карманах сопровождается афтозом в виде гнойничковых абсцессов. *Veillonella* (7,94%) –

облигатная анаэробная грамотрицательная бактерия, которая избирательно накапливается на поверхностях зубов (фиссура, межзубная поверхность), образуя зубные бляшки и играя основную роль в антагонизме с кариесогенными стрептококками *S. mutans*, *S. sobrinus*. Однако возможная роль данной таксономической группы в развитии пародонтита остается открытой.

При попытке распределения полученных результатов на известные микробные пародонтальные комплексы выявлены следующие закономерности:

– «Зеленый комплекс», основанный на принципах коменсализма (взаимовыгодного сосуществования): *Actinomyces* практически в 2 раза был увеличен у пациентов в группе 4, *Carnocytophaga* – в группах 3 и 4; *Eikenella* не выделялся в основных группах вовсе, но присутствовал в группе сравнения.

– «Желтый комплекс», способный угнетать кариесогенную флору с преобладанием пародонтопатогенов: *Streptococcus* был снижен на 4 единицы в группах 3 и 4;

– «Пурпурный комплекс» – протективный агент пародонтальной патологии: *Selenomonas* была увеличена в 5 раз в группе 3, *Veilonella* – в 2 раза в группе 4;

– «Оранжевый комплекс», при увеличении концентрации являющийся уже прямым пародонтопатогеном: *Fusobacterium* имела максимальные значения в группе 3, *Prevotella* была увеличена тоже в группе 3 в 2 раза, в группе 4 – в 3 раза; *Campylobacter* в 1 и 3 группах – в 7 раз; а *Peptostreptococcus* в группах 3 и 4 был резко снижен;

– «Красный комплекс», обладающий наивысшим пародонтопатогенным потенциалом: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* показали значительное превышение относительного обилия в группах 3 и 4.

Таким образом, при составлении индивидуальных программ стоматологического обследования лиц молодого (18 – 19 лет) возраста с хроническим генерализованным пародонтитом коморбидным с герпетическими поражениями (герпес губ и герпетиформный стоматит) после Covid-19 легкой степени рекомендовано проводить оценку критериев пародонтологического статуса совместно с детекцией и идентификацией *Porphyromonas gingivalis*,

Tannerella forsythia, *Treponema denticola*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Campylobacter*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Selenomonas* и *Veilonella*.

А также утверждать, что метагеномный анализ позволил выявить особенности микробиома пародонтальных пространств у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени, герпесом губ и герпетиформным стоматитом после Covid-19 легкой степени; при этом взаимоотношение двух заболеваний можно охарактеризовать как «коморбидность».

3.4 Результаты оценки метагенома пародонтальных пространств у лиц молодого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и грибковыми поражениями после Covid-19 легкой степени

На втором этапе исследования сравнивались и анализировались результаты метагеномного исследования следующих групп: 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 2 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до Covid-19 легкой степени, 5 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени.

При идентификации грибов рода *Candida* у всех пациентов группы 5 определена гарантированная идентификация рода (возможная вида) (2,000 до 2,299 усл. ед.) или возможная идентификация рода (1.700 до 1.999 усл. ед.); высокая вероятность идентификации (от 3.000 до 3.300 усл. ед.), как и отсутствие ненадежной идентификации (0,000 до 1,699 усл. ед.) не определены ни в одном случае. Гарантированную идентификацию рода *Candida albicans* (возможная идентификация вида) имели видовые штаммы *DSM 11945 DSM (2,106)*, *CBS 1905 NT CBS (2,037)* и *DSM 3454 DSM (2,011)*.

Средний индекс биораспределения Шеннона (видовое обилие) в группе 5 составил 6,26. Что было выше средних значений и косвенно говорит о нарушении микробиоты рта. В группе 2 индекс биораспределения Шеннона также был выше средних значений, а именно значения группы 1 – интактного пародонта, однако составил 5,1 ($P < 0,05$). Так как состояние интактного пародонта в пародонтальном

пространстве более стабильно с иммунологической и микробиологической стороны как для организма-хозяина (человек), так и для микроорганизмов (рисунок 20).

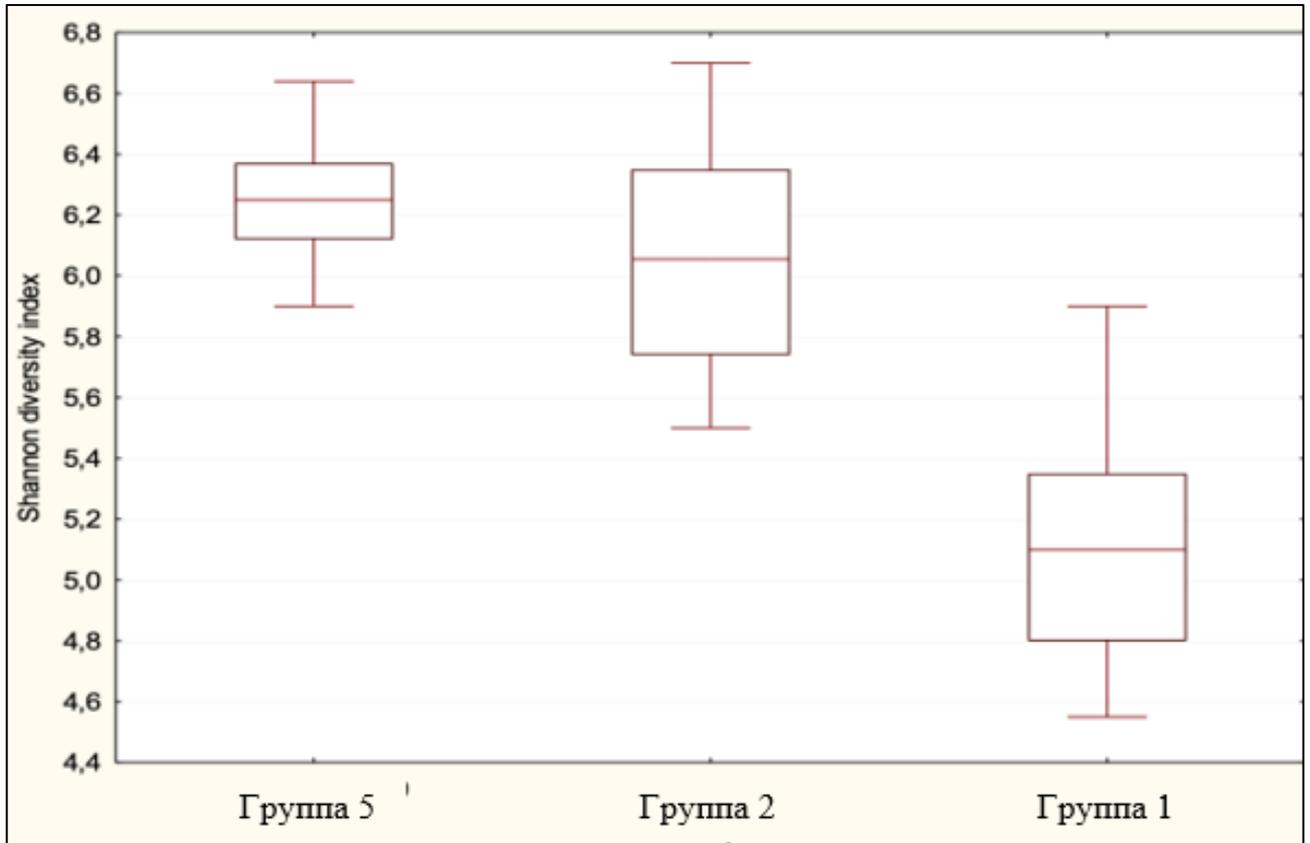


Рисунок 20 – Сравнение биоразнообразия исследуемых у пациентов групп: 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 2– пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до Covid-19 легкой степени, 5 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени

Во всех образцах преобладали представители таксономической группы *Streptococcus*. У обеих групп уровень таксономической группы *Streptococcus* составил 23,86% (группа 5) и 22,91% (группа 2), что в среднем ниже нормального уровня *Streptococcus* и косвенно может свидетельствовать о снижении иммунного статуса.

При попытке распределения полученных результатов на известные микробные пародонтальные комплексы нами выявлены следующие закономерности:

«Зеленый комплекс»: Группа 2. *Neisseria* – 3,97%, *Rothia* – 2,34%, *Actinomyces* – 1,94%, *Capnocytophaga* – 3,04%, *Corynebacterium* – 1,17%, *Leptotrichia* – 3,36%. Группа 5. *Neisseria* – 4,42%, *Rothia* – 1,75%, *Actinomyces* – 6,75%, *Capnocytophaga* – 3,04%, *Corynebacterium* – 4,27%, *Leptotrichia* – 7,32%.

Таблица 5 – Относительное обилие видов/филотипов пациентов в группах исследования

№	46 филотипов	Группа 1	Группа 3	Группа 4
1	<i>Streptococcus</i>	31,041%	22,91%	23,86%
2	<i>Haemophilus</i>	2,801%	2,06%	1,08%
3	<i>Fusobacterium</i>	6,604%	9,16%	3,48%
4	<i>Corynebacterium</i>	0,319%	1,17%	4,27%
5	<i>Actinomyces</i>	4,916%	1,94%	6,75%
6	<i>Alloprevotella</i>	3,8%	0%	1,77%
7	<i>Veillonella</i>	3,8%	3,10%	0,65%
8	<i>Leptotrichia</i>	4,828%	3,36%	7,32%
9	<i>Saccharimonadaceae</i>	0%	4,56%	7,47%
10	<i>Neisseria</i>	7,460%	3,97%	4,42%
11	<i>Rothia</i>	6,131%	2,34%	1,75%
12	<i>Gemella</i>	2,202%	4,09%	0,92%
13	<i>Talaromyces</i>	0%	0%	2,16%
14	<i>Prevotella</i>	3,962%	5,46%	7,05%
15	<i>Campylobacter</i>	0,787%	0,26%	2,30%
16	<i>Olsenella</i>	0%	0%	1,06%
17	<i>Dialister</i>	0%	1,80%	1,17%
18	<i>Granulicatella</i>	0%	2,50%	0,65%
19	<i>Lachnoanaerobaculum</i>	0%	0%	1,12%
20	<i>Selenomonas</i>	0,475%	1,45%	2,82%
21	<i>Capnocytophaga</i>	1,113%	3,04%	3,62%
22	<i>Aggregatibacter</i>	0,623%	0,68%	1,01%
23	<i>Cardiobacterium</i>	0%	0,26%	0,87%
24	<i>Lautropia</i>	0%	0,72%	0,54%
25	<i>Parvimonas</i>	0,164%	1,13%	0,80%
26	<i>Porphyromonas</i>	1,903%	5,67%	1,22%
27	<i>Comamonas</i>	0,635%	0,08%	0,51%
28	<i>Tannerella</i>	0,207%	1,09%	0,40%

Продолжение таблицы 5

№	46 филогенов	Группа 1	Группа 3	Группа 4
29	<i>Treponema</i>	0%	1,59%	1,12%
30	<i>Eikenella</i>	0%	0,29%	0,25%
31	<i>Abiotrophia</i>	0%	0,91%	0,30%
32	<i>Filifactor</i>	0%	1,13%	0%
33	<i>Peptostreptococcus</i>	0%	0,99%	0%
34	<i>Mogibacterium</i>	0%	0,87%	0%
35	<i>Streptococcus</i>	31,041%	22,91%	23,86%
36	<i>Haemophilus</i>	2,801%	2,06%	1,08%
37	<i>Fusobacterium</i>	6,604%	9,16%	3,48%
38	<i>Corynebacterium</i>	0,319%	1,17%	4,27%
39	<i>Actinomyces</i>	4,916%	1,94%	6,75%
40	<i>Alloprevotella</i>	3,8%	0%	1,77%
41	<i>Veillonella</i>	3,8%	3,10%	0,65%
42	<i>Leptotrichia</i>	4,828%	3,36%	7,32%
43	<i>Saccharimonadaceae</i>	0%	4,56%	7,47%
44	<i>Neisseria</i>	7,460%	3,97%	4,42%
45	<i>Rothia</i>	6,131%	2,34%	1,75%
46	<i>Gemella</i>	0,003%	0,000%	0,000%

Примечание – группа 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 2– пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до Covid-19 легкой степени, 5 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени.

«Красный комплекс» у группы 2 выше в среднем в 3 раза, чем у группы 5. Группа 2 и 5 соответственно: *Porphyromonas* – 5,67%, *Treponema* – 1,59%, *Tannerella* – 1,09%. Группа 2 и 5 соответственно: *Porphyromonas* – 1,22%, *Treponema* – 1,12%, *Tannerella* – 0,40%.

«Оранжевый комплекс» у группы 2 выше в среднем в 1,38 раза, чем у группы 5. Группа 2 и 5 соответственно: *Prevotella* – 5,46%, *Fusobacterium* – 9,16%. Группа 2 и 5 соответственно: *Prevotella* – 7,05%, *Fusobacterium* – 3,48%.

На рисунке 21 в виде круговых диаграмм наглядно представлено, относительное обилие видов/филогенов распределенных между образцами

и пересчитанных в процентное соотношение по метагеномным данным. Где «зеленый комплекс» – это бактерии, относящиеся к нормофлоре.

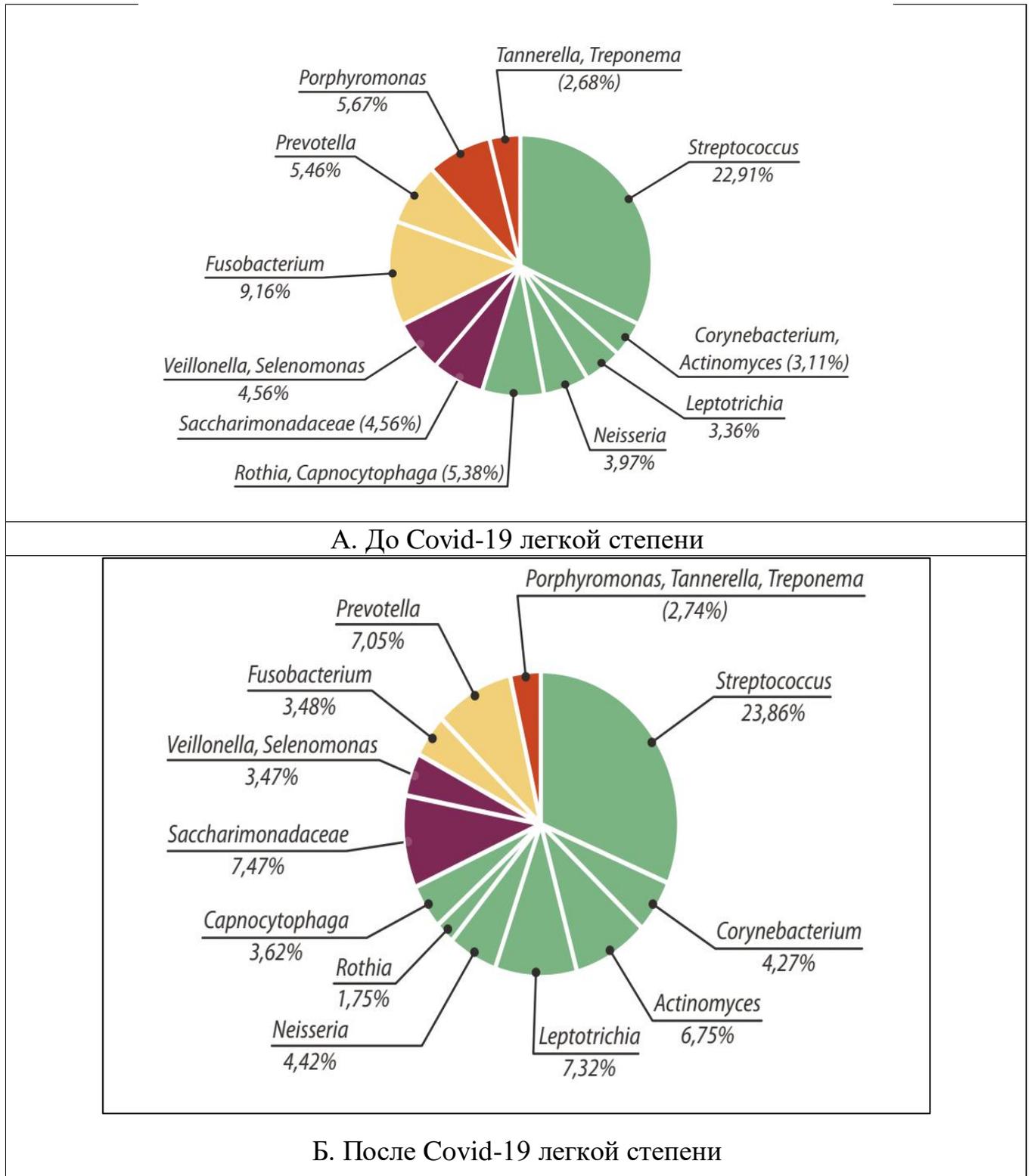


Рисунок 21– Относительное обилие видов/филотипов распределенных между образцами и пересчитанных в процентное соотношение по метагеномным данным пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени
А. До Covid-19. Б. После Covid-19 легкой степени

Интерес представляют изменения в относительном обилии таких микроорганизмов как *Leptotrichia*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, которых, по данным некоторых авторов, относят к комменсалам, способным стать протективными агентами патологии. «Фиолетовый комплекс» представлен бактериями, которые могут отрицательно влиять на течение пародонтита.

На основании достоверных результатов проведенного исследования было доказано, что перенесенный Covid-19 легкой степени повлиял на состав микробиоты пациентов. Сочетание бактериального метода диагностики и метагеномного анализа позволило выявить особенности микробиома пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени при этом взаимоотношение двух заболеваний можно охарактеризовать как «ассоциация». Метагеномный анализ был использован, чтобы получить возможность расширенного таксономического анализа на основе секвенирования генома ДНК гена 16S рРНК. Было выявлено 117 флотипов на уровне родов, относящихся к 21 типам, выделены 34 наиболее многочисленных флотипа на уровне родов и описаны их особенности.

У пациентов группы 5 определен увеличенный средний индекс биоразнообразия Шеннона (6,26). При распределении полученных результатов на известные микробные пародонтальные комплексы выявлено уменьшение относительного обилия пародонтопатогенов «красного» и «оранжевого комплексов» (в 3 и 1,38 раз соответственно) на фоне увеличения микроорганизмов-комменсалов (*Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Leptotrichia*) в 2,9 раза, что позволяет отнести их к протективным агентам изучаемой патологии и может говорить о каскаде воспалительной реакции и смене микробиоты рта, на фоне снижения местного или общего иммунитета у пациента. Выявлена разница между результатами метагеномного анализа пациентов группы 2 и группы 5. Такое взаимоотношение двух заболеваний можно охарактеризовать как ассоциация, так как ассоциация – это случайное сочетание нескольких болезней в одном организме.

3.5 Сравнение биоразнообразия метагенома пародонтальных пространств у лиц с интактным пародонтом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до и после Covid-19 легкой степени

На третьем этапе исследования было проведено сравнение биоразнообразия метагенома пародонтальных пространств у пациентов всех исследуемых групп, а именно: 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 2 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до Covid-19 легкой степени, 3 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпесом губ после Covid-19 легкой степени, 4 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетиформным стоматитом после Covid-19 легкой степени, 5 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени. В данной главе сравнились результаты сравнения биоразнообразия метагенома всех исследуемых групп (1 – 5).

По результатам метагеномного исследования пациентов всех исследуемых групп была составлена сводная таблица (гистограмма – «ящик с усами») индекса биоразнообразия Шеннона исследуемых групп (рисунок 22).

Выявлено, что самое минимальное медианное значение индекса Шеннона соответствовало – 5.1 и принадлежало пациентам группы 1 с интактным пародонтом, что и следовало ожидать. Крайние значения индекса Шеннона составили 5.9 и 4.5, что соответствовало разбросу биологического разнообразия у единичных пациентов (отдельные лица молодого возраста). Достаточно низкий показатель биоразнообразия у группы 1 свидетельствовал о стабильном микробном сообществе, обеспечивающим устойчивое состояние в микробиомном пейзаже тканей пародонта.

У пациентов группы 2 отмечался высокий уровень биоразнообразия в границах индекса Шеннона от 5.7 до 6.3 и высокий уровень иммунного ответа соответственно, что способствовало обитанию микробиоты как патогенной, так и нормальной. Проявления дисбиоза в указанной нише, подтвердило аксиому, высказанную многими исследователями об устойчивости микробного сообщества.

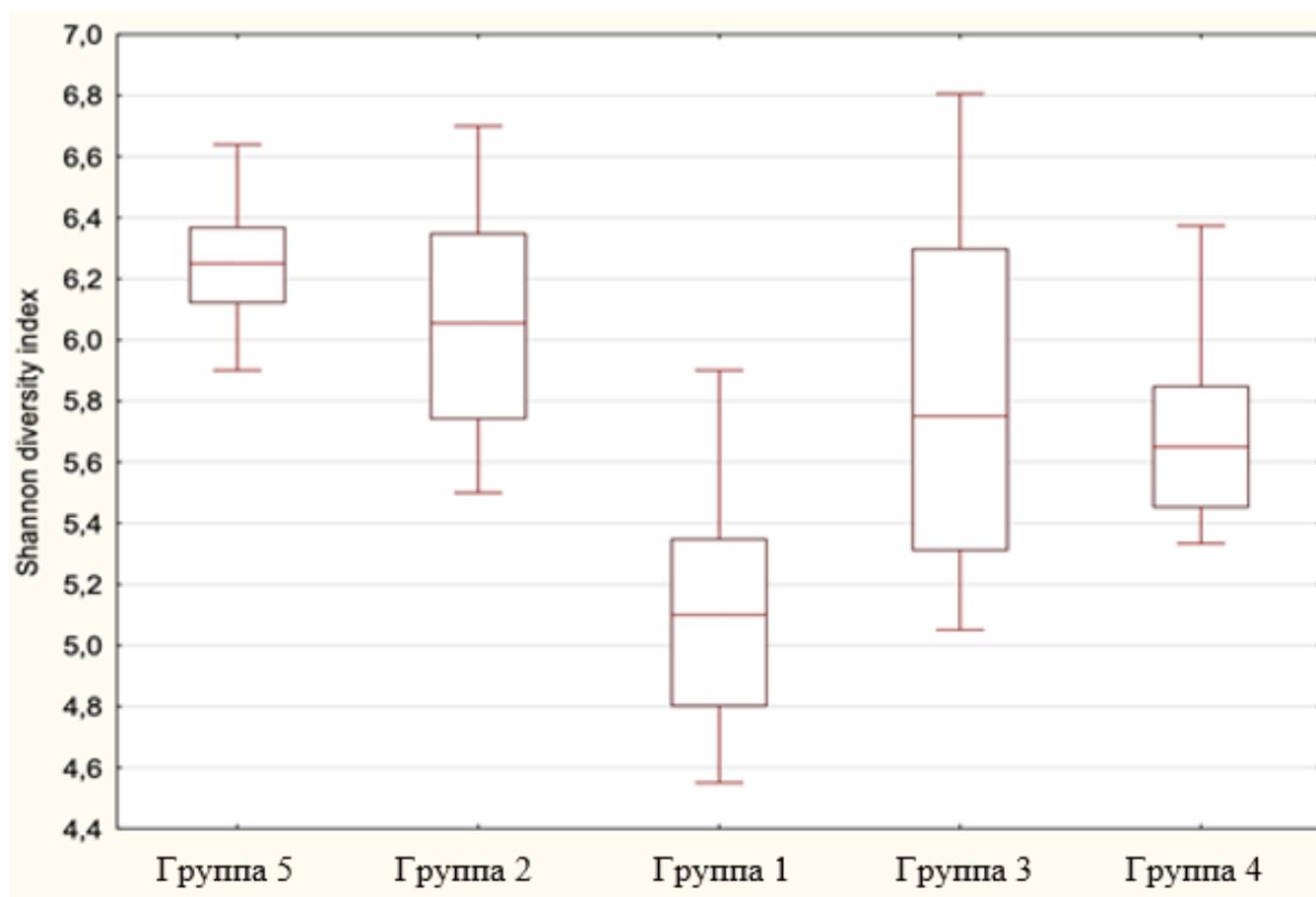


Рисунок 22 – Биоразнообразие метагенома пародонтальных пространств у пациентов с интактным пародонтом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до и после Covid-19 легкой степени

У пациентов группы 3 был самый большой разброс значений индекса биоразнообразия относительно других исследуемых. Крайние значения у единичных пациентов составили 6.8 и 5.1, что свидетельствовало о большом разнообразии видов микробного пейзажа в данном случае по причине сниженного иммунитета как после новой коронавирусной инфекции, так и на фоне развития герпетических поражений после Covid-19 легкой степени. Обилие видов характеризует возможности для жизненного цикла разных видов микроорганизмов при несбалансированном иммунном ответе на фоне нестабильной микробиоты.

У пациентов группы 4 – индекс биоразнообразия Шеннона получился относительно небольшой (с крайними значениями от 5,5 до 5,9). Данные числовые характеристики свидетельствовали о меньшем разнообразии микробного пейзажа

в тканях пародонта у пациентов данной группы. Обнаруженные числовые характеристики приводят к увеличению численности и разнообразия микробных популяций.

Возможно, наличие герпетиформных высыпаний в обеих группах, патогенетически связано с пародонтитом, определяет их коморбидность и одновременное возникновение.

Причиной указанных процессов могут быть несостоятельность иммунного ответа и сдвига микробиоты, так как герпетические поражения, с одной стороны, занимают площадь поверхности слизистой, которая была бы нишей для жизнедеятельности бактерий из нормальной микробиоты. Кроме того, важно межклеточное взаимодействие дополнительно стимулирующее увеличение пародонтопатогенов и сдерживания нормальной микробиоты.

А наличие герпетических поражений во рту свидетельствуют о косвенной общей иммуносупрессии в организме, проявляющейся в виде прямой иммуносупрессии в тканях пародонта. Таким образом, прослеживается явная параллель между влиянием вирусного компонента и биологическим разнообразием микробиоты пародонтальных пространств.

В группе 5 – показан самый максимальный числовой показатель биоразнообразия. Вероятно, это связано с наличием грибов рода *Candida*. Известно, что *Candida* способна подавлять развитие большинства микроорганизмов нормальной микробиоты и существовать в симбиозе с условно-патогенными микроорганизмами – пародонтопатогенами. Так после Covid-19 легкой степени состояние рта и соответственно пародонтальных пространств имели отличительную характеристику – снижение иммунного ответа.

Возможно, наличие грибковых поражений в группе 5 связано с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и определяется как ассоциация – случайное сочетание нескольких заболеваний в одном организме.

Биоразнообразие в группе 1 было высоким и иммунный ответ соответственно тоже, что способствовало обитанию микробиоты как патогенной, так и

нормальной. Грибы рода *Candida* приводили к повышению факторов патогенности в такой нише, как ткани пародонта и к дисбиозу.

Таким образом, чем меньше фиксируется индекс биоразнообразия Шеннона, тем более здоровым является исследуемое пространство, применительно к данному исследованию – пародонтальное. Так как меньшее биоразнообразие – это сформированное устойчивое микробное сообщество, способствующее сохранению постоянства и защите от условно-патогенных и патогенных форм.

У пациентов группы 5 при идентификации грибов рода *Candida* определена гарантированная идентификация рода и видовые штаммы *Candida albicans* DSM 11945 DSM (2,106), *Candida albicans* CBS 1905 NT CBS (2,037), *Candida albicans* DSM 3454 DSM (2,011).

Также был установлен необычный для стоматологических пациентов факт наличия *Candida inconspicua* CBS 180T CBS (1,71). Гриб *Candida inconspicua* считается довольно редким и патогенным. Несмотря на возможность идентификации рода методом MALDI-TOF MS, в бактериологическом методе исключались самые частые варианты видов *Candida*. Морфологически, культурально все указывало на вид *Candida inconspicua*. Важно подчеркнуть, что *Candida inconspicua* в литературных источниках ассоциируют с частым применением антибиотиков широкого спектра, иммунодефицитными состояниями на фоне синдрома приобретённого иммунного дефицита и вируса иммунного дефицита человека, остеомиелитом, кандидемией и кандидозным гепатитом, нейтропенией и гемобластозом. То, что у одного из пациентов был выделен гриб данного вида, говорит о тенденции утяжеления клинической картины изучаемой нами стоматологической патологии при наличии такого фактора как Covid-19 легкой степени.

Описание клинического случая.

Пациентка Я., 18 лет обратилась в клинику («Стоматологика» – ООО «Твой стом», г. Казань) с жалобами на кровоточивость десны и изменение ее внешнего вида, белый налет на деснах, особенно после сна; запах изо рта.

Анамнез жизни. Пациентка 3 месяца назад перенесла новую коронавирусную инфекцию Covid-19 легкой степени (U 07.1 в соответствии с классификацией МКБ-10) (справка о положительном ПЦР из поликлиники по месту жительства имеется); с температурой на протяжении всего периода болезни не выше 38°C; сильной слабостью; болью в горле; сухим кашлем на протяжении 7 дней по ночам.

Пациентка X, 18 лет, полностью соответствовала критериями, выдвигаемым для проведения комплексного обследования подобных пациентов, а именно: дала информированное письменное согласие на участие в исследовании; была в возрасте от 18 до 19 лет; была условно здорова (не состояла на учете в других медицинских организациях); состояла на диспансерном учете у пародонтолога; опровергла алкогольную, табачную и наркозависимость, беременность и использование методов гормональной контрацепции; опровергла использование антибиотиков и антисептиков в течение последних 3 месяцев.

Анамнез стоматологический. На момент первичного обращения в клинику у пациентки отсутствовала ортопедическая и ортодонтическая патология; диагностирован хронический генерализованный пародонт легкой степени, клинически и рентгенологически верифицированный (K 05.3, в соответствии с классификацией МКБ-10); кандидозный стоматит, клинически и микробиологически верифицированный (B 37.0, в соответствии с классификацией МКБ-10).

Для пациента была разработана персонифицированная программа, требовался большой объем работы. Было принято решение о проведении первого этапа, включающего консультацию и первичный осмотр, в ходе которого было выявлено:

- при осмотре: гиперемированные, отечные и болезненные при пальпации десневые сосочки; зубные отложения как над-, так и поддесневые; легкоудаляемые белесоватые катышки – творожистый налет, местами пленка белого цвета на языке и в области преддверия (рисунок 23); после удаления творожистого налета поверхность слизистой оставалась гиперемированной, без нарушения целостности, не кровоточила;



Рисунок 23 – Творожистый налет, пленка у пациентки X, 18 лет, с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом (вызванным *Candida inconspicua*) после Covid-19 легкой степени

- при пальпации: экссудат из пародонтальных карманов (80%);
- при зондировании: нарушенное зубодесневое соединение, особенно в области фронтальных зубов верхней и нижней челюсти; пародонтальные карманы от 4 до 5 мм; средняя глубина зондирования – 4,2 мм;
- при проведении КЛКТ: костные карманы на протяжении всех межзубных промежутков на нижней челюсти; межальвеолярные перегородки усеченной формы; снижение на 1/3 своей высоты межзубных перегородок; мелкопетлистое строение альвеолярной кости; зоны резорбции кортикальных замыкающих пластинок; в области фронтальных зубов нижней челюсти участки остеопороза и разрушения костной ткани;
- кровоточивость I степени;
- подвижность по Миллеру I степени в области жевательных зубов, II степени – в области фронтальных зубов нижней челюсти;
- наличие симптоматической рецессии в области зубов 3.1, 4.1, 3.2, 4.2;
- при индексной оценке: индекс РМА = 30%, СРITN = 2,1 балл, ОНI-S = 1,9 усл. ед., индекс РВI = 1,6 усл. ед., Рассела = 0,9 усл. ед., Фукса = 0,7 усл. ед.

Также было выдано направление на проведение детекции и идентификации микроорганизмов пародонтального кармана, которая была проведена в условиях

междисциплинарного центра протеомных исследований ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный университет» Институт фундаментальной медицины и биологии; в соответствии с утвержденной инструкцией по экспериментам с участием человека в качестве субъекта.

Второй этап работы включил анализ результатов микробиологической диагностики (рисунок 24), с формированием рекомендаций для дальнейшего лечения. Сочетание бактериального метода диагностики и метагеномного анализа позволило выявить особенности микробиома пародонтального кармана у пациента с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени, при этом взаимоотношение двух заболеваний характеризовались как «ассоциация».

Метагеномный анализ был использован, чтобы получить возможность расширенного таксономического анализа на основе секвенирования генома ДНК гена 16S рРНК. Было выявлено 117 флотипов на уровне родов, относящихся к 21 типам, выделены 34 наиболее многочисленных флотипа на уровне родов и описаны их особенности.

Отмечены интересные изменения в относительном обилии таких микроорганизмов как *Leptotrichia*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, которых, по данным некоторых авторов, относят к комменсалам. При распределении полученных результатов на известные микробные пародонтальные комплексы выявлено уменьшение относительного обилия пародонтопатогенов «красного» и «оранжевого комплексов» на фоне увеличения микроорганизмов-комменсалов (*Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Leptotrichia*), что позволяет отнести их к протективным агентам изучаемой патологии и может говорить о каскаде воспалительной реакции и смене микробиоты рта, на фоне снижения местного или общего иммунитета у пациента.



Центр современной медицины «Стоматологика»
 ООО «Твой стомат»
 г. Казань, ул. Восстания 37
 телефон: +7 (967) 872-25-30 www.stomatologika.ru

Карта № - № пробы БВК
 Ф.И.О. пациента: XXX Паспортные данные -
 Пол: Женский Дата рождения: 24.03.2004
 Дата забора 06.05.2022 Тип материала Мазок из полости рта
 Дата выполнения 12.05.2022

Микробиологическое исследование микрофлоры полости рта

Выделенные микроорганизмы	Количественная оценка	Комментарий
<i>C. albicans</i>	10 ⁶	Условно патогенный микроорганизм
<i>C. inconspicua</i>	10 ⁷	Патогенный микроорганизм
<i>S. viridans</i>	10 ⁶	Нормальная микрофлора полости рта
Neisseriae spp.	10 ⁷	Нормальная микрофлора полости рта
<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Actinomyces spp.</i> , <i>Alloprevotella spp.</i> , <i>Leptotrichia spp.</i> , <i>Saccharimonadaceae spp.</i> , <i>Talaromyces spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Campylobacter spp.</i>	10 ⁴ (на каждую форму УМП)	Условно патогенный микроорганизм

Краткое заключение:

Нормальная микрофлора полости рта обнаружена (зеленящие стрептококки и нейссерии).
 Бета-гемолитических стрептококков не обнаружено (Group A, C, G).
 Микроорганизмы, составляющие пародонтопатогенные комплексы не обнаружены.
 Обнаружен УМП *C. albicans* и ПМ *C. inconspicua*, которые при наличии клинических признаков и лабораторных данных за инфекцию, может иметь этиологическое значение.
 Рекомендуется консультация пародонтолога.

Дата исследования: 12.05.2022

Исследовал(а): Хусаинов И. Х.

Рисунок 24 – Бактериологический посев пациентки X, 18 лет, с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом, вызванным *Candida inconspicua*

Получен высокий числовой показатель биоразнообразия, что может быть связано с наличием грибов рода *Candida*. Известно, что *Candida* способна подавлять развитие большинства микроорганизмов нормальной микробиоты и существовать в симбиозе с условно-патогенными микроорганизмами, применительно к данной работе – пародонтопатогенами. Так после Covid-19 легкой степени состояние рта и соответственно пародонтальных пространств имели отличительную характеристику – снижение иммунного ответа.

На бактериологическом посеве обнаружена нормальная микробиота рта (зеленящие стрептококки и нейссерии) в достаточной концентрации. Отсутствие бета-гемолитических стрептококков (*Group A, C, G*) позволило констатировать отсутствие ЛОР-настороженности у пациентки. Микроорганизмы, составляющие пародонтопатогенные комплексы не обнаружены. Но обнаружены следующие условно-патогенные бактерии: *Streptococcus, Fusobacterium, Corynebacterium, Actinomyces, Alloprevotella, Leptotrichia, Saccharimonadaceae, Talaromyces, Prevotella* и *Campylobacter*; условно-патогенные грибы рода *Candida*: *C. albicans* и *C. inconspicua* (патогенная форма). Данные условно-патогенные микроорганизмы при наличии клинических признаков и лабораторных данных за инфекцию, могут иметь этиологическое значение в развитие заболеваний пародонта, что у данной пациентки сопоставимо с диагнозом пациента – хронический генерализованный пародонтит легкой степени, ассоциированный с кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени (рисунки 25, 26, 27).



Рисунок 25 – Селективный агар для грибов *Candida* (хромогенный) с колониями грибов рода *Candida* у пациентки X, 18 лет, среда кровяной агар (микроаэрофильные условия, CO₂ 5%) с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом, вызванным *Candida inconspicua*



Рисунок 26 – Колонии грибов у пациентки X, 18 лет, среда кровяной агар (микроаэрофильные условия, CO₂ 5%) с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом, вызванным *Candida inconspicua*

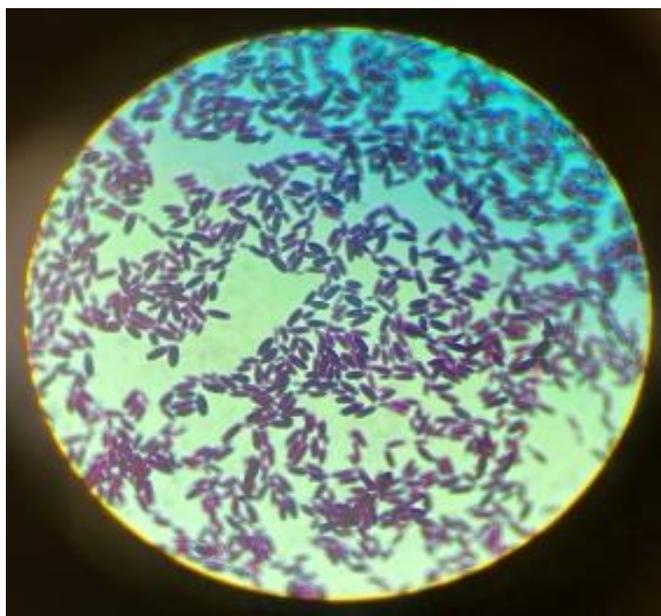


Рисунок 27 – Микроскопия колоний *Candida inconspicua* (окраска по Грамму (ув. x90), колонии со среды Сабуро (агар) у пациентки X, 18 лет, с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом, вызванным *Candida inconspicua*

В заключении хочется отметить, что патогенез Covid-19 легкой степени поистине интересен и уникален, а данных об изменении спектра пародонтопатогенной и нормальной микробиоты при рассматриваемой патологии практически нет, поэтому применение метагеномного анализа орального микробиома на фоне перенесённой коронавирусной инфекции, что способствует расширению представлений о течении указанных коморбидных и ассоциированных заболеваний. Выделенная в результате оценки метагенома *Candida inconspicua* CBS 180T CBS (1,71 усл. ед.), характеризует тенденцию к утяжелению клинической картины хронического генерализованного пародонтита легкой степени, ассоциированного с кандидозным стоматитом при наличии такого фактора как COVID-19 легкой степени. Определено, что при составлении индивидуальных программ стоматологического обследования лиц с изучаемой патологией следует проводить оценку критериев пародонтологического статуса совместно с детекцией и идентификацией *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Alloprevotella*, *Leptotrichia*, *Saccharimonadaceae*, *Talaromyces*, *Prevotella* и *Campylobacter*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные заболевания пародонта занимают 11-е место по распространенности у населения всего мира, согласно данным ВОЗ за 2016 год, что позволяет считать ВЗП глобальной медико-социальной проблемой [135]. Распространенность заболеваний пародонта среди лиц молодого возраста неуклонно растет, достигая 98%, с увеличением процентного соотношения более тяжелых форм пародонтита [11, 17, 27, 64]. Характерны тенденция к значительному повышению уровня заболеваемости пародонта лиц молодого возраста. Основной причиной высокой распространенности пародонтита среди лиц молодой возрастной группы является неполная «зрелость», «сформированность» тканей пародонта в этом возрастном промежутке и состояние физиологического «напряжения» [29, 30, 152, 177].

С 2022 года в отечественной и зарубежной литературе приводятся многочисленные данные о том, что у людей, страдающих или перенесших Covid-19, независимо от штамма вируса, возникают стоматологические проблемы. После Covid-19 легкой степени из стоматологических проблем чаще описываются: ксеростомия, обострения имеющихся заболеваний слизистой оболочки рта (хейлиты, стоматиты, кандидозы), гиперестезия твердых тканей зубов и воспалительные заболевания пародонта.

Инфекционность SARS-CoV-2 зависит от способности вируса проникать в клетки человека, так как рот является одной из точек входа в организм и потенциальных путей проникновения, следовательно, может быть потенциальным путем для SARS-CoV-2. Начальным местом проникновения SARS-CoV-2 в организм можно считать рот, в виду присутствия в тканях рта большого количества рецепторов ACE2. Считается, что потенциальным резервуаром SARS-CoV-2 и является зубодесневая борозда – хорошо известная как экосистема, способствующая колонизации микроорганизмов [7, 53]. Это было представлено нами в виде «Схематического изображения последовательного прикрепления вируса SARS-CoV-2 и каскада иммунобиохимических реакций в организме при

взаимодействии с клеткой пародонтального пространства» (Приложение 3).

На схематичном изображении (рисунок 28) представлено последовательное прикрепление вируса SARS-CoV-2 и каскад иммунобиохимических реакций в организме при взаимодействии с клеткой пародонтального пространства.



Рисунок 28 – Схематическое изображение последовательного прикрепления вируса SARS-CoV-2 в пародонтальном пространстве

Где изображен пародонтальный карман зуба 3.6 (справа). Схематично отмечена разница пародонтального кармана и интактного пародонта зуба 3.6 (слева) (разница заключалась в снижении высоты межзубной перегородки и альвеолярной кости, наличии отечности сосудов эпителия слизистой пародонтального кармана, наличии пародонтального кармана глубиной более 5 мм).

Зеленым цветом изображен вирус SARS-CoV-2, для прикрепления которого и его дальнейшего жизненного цикла необходим рецептор ACE-2. Последний располагается на эпителиальных и эндотелиальных клетках, он изображен фиолетовым цветом. Схематично показано, что вирус SARS-CoV-2 прикрепляется к ACE-2 рецептору, находящемуся на клетках пародонтального кармана.

На рисунке 29 представлены иммуннобиохимические реакции на присоединение вируса SARS-CoV-2. Слева наверху рисунка изображена эпителиальная клетка с прикрепленным вирусом, с последовательностью межклеточного взаимодействия. Справа наверху рисунка эндотелиальная клетка с вирусом на поверхности. Активная репликация и высвобождение вируса SARS-CoV-2 заставляют клетку-хозяина высвобождать связанные с повреждением молекулярные структуры, включая аденозинтрифосфат (АТФ), нуклеиновые кислоты и олигомеры. Последние распознаются соседними эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и альвеолярными макрофагами, вызывая генерацию провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая интерлейкины (IL) 6 и 10 макрофагальный воспалительный белок (MIP) 1 α , MIP1 β и MCP1. Эти белки привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту инфекции, способствуя дальнейшему воспалению.

Известно, что активация передачи сигналов в рамках циспередачи приводит к плеiotропным эффектам на приобретенный иммунитет (В- и Т-клетки), а также на врожденную иммунную систему (нейтрофилы, макрофаги и естественные клетки-киллеры (NK)), которые могут вносить вклад в возникновение цитокинового шторма. При этом цитокиновый шторм известен как потенциально летальная реакция иммунной системы, характеризующаяся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров, с высвобождением защитными клетками различных воспалительных цитокинов и химических медиаторов. Образуется своеобразный «порочный круг» – чем больше активных воспалительных белков продуцируется, тем больше активируются клетки иммунной системы, которые, в свою очередь, также вырабатывают активные медиаторы воспаления. Реакция распространяется на весь организм, приобретая системный характер. У части пациентов с новой коронавирусной инфекцией Covid-19 при этом развиваются гипервоспалительные осложнения [7, 53]. Все вышесказанное для пародонтологов представляет особый интерес и явилось целью настоящего исследования.

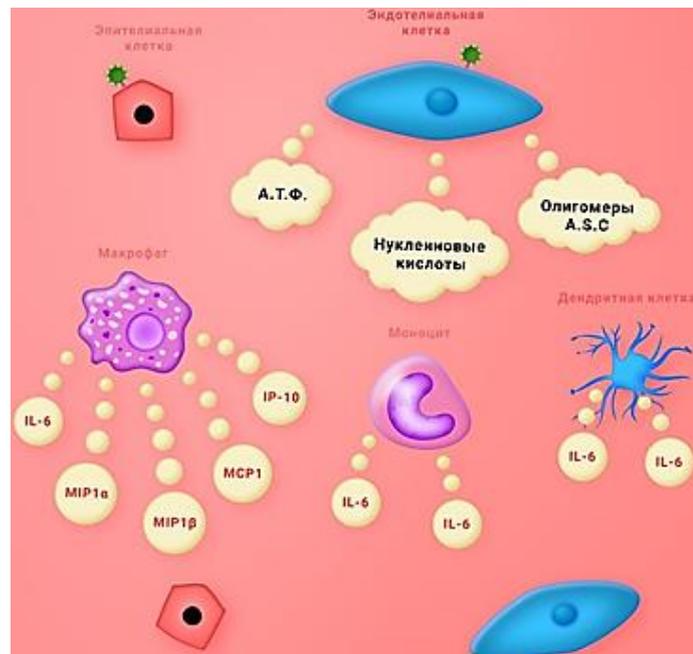


Рисунок 29 – Схематическое изображение каскада иммунобиохимических реакций в организме при взаимодействии SARS-CoV-2 с клеткой пародонтального пространства

Если рассматривать связь цитокинового шторма и пародонтальной патологии, то существуют данные о повышенном содержании IL-6, 8, 10, 1 β , фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), при остром воспалительном процессе или обострении в тканях пародонта при его патологии.

Таким образом, при новой коронавирусной инфекции Covid-19 количество воспалительных цитокинов и химических медиаторов воспаления напрямую влияет на проявления и тяжесть заболевания, в том числе и в тканях пародонта. А прикрепление вируса SARS-CoV-2 к рецепторам ACE 2 и проникновение его в ткани пародонта может запускать каскад иммунологических реакций, а возможно, и служить идентификатором первых клинических проявлений, возможно состоящих в различной связи с основным заболеванием – коморбидной или ассоциированной [72].

Все выше сказанное определило цель настоящего исследования, посвященного клиническим особенностям и структуре микробиоты тканей пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени после перенесенной новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой

степени, с совершенствованием методических подходов к диагностике стоматологической патологии после таких системных иммунных изменений, как новая коронавирусная инфекция Covid-19.

Для достижения цели были поставлены задачи по изучению стоматологического статуса, клинических особенностей и структуры микробиоты тканей пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени после перенесенной новой коронавирусной инфекции Covid-19 легкой степени, и сравнению пародонтологического статуса исследуемых групп пациентов до и после новой коронавирусной инфекции Covid-19.

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания. Диссертация выполнена в дизайне одноцентрового одномоментного исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов.

Проведено комплексное стоматологическое обследование пациентов с клинической характеристикой стоматологического статуса; детекцией и идентификацией микроорганизмов пародонтальных пространств (культивирование, микроскопия, полимеразно-цепная реакция (ПЦР)-секвенирование, биохимическое и иммунологическое тестирование микроорганизмов, матричная лазерная десорбция/ионизация (MALDI-TOF), метагеномный анализ); статистическим анализом.

Для решения поставленных задач была сформирована генеральная выборка из 73 лиц молодого возраста 18–19 лет, далее в качестве объектов исследования выступили 61 человек, представивших выборку исследования, с доверительным интервалом 5%. Проведено распределение пациентов на группы:

Были сформированы следующие группы:

Группа 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени;

Группа 2 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до Covid-19 легкой степени;

Группа 3 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпесом губ после Covid-19 легкой степени;

Группа 4 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетиформным стоматитом после Covid-19 легкой степени;

Группа 5 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени.

При установлении стоматологического диагноза были учтены и использованы такие категории как коморбидность и ассоциация. При этом под *коморбидностью* (от латинского со- «вместе» + morbus «болезнь, недуг») подразумевали сосуществование у одного пациента заболеваний или синдромов, связанных между собой единым патогенетическим механизмом или совпадающих по времени. А под *ассоциацией* (от латинского association – «соединение, взаимосвязь») – термин, характеризующий отношения между двумя измеренными количествами, синоним корреляции или отношение между классами объектов, которое позволяет одному экземпляру объекта вызвать другой. То есть *коморбидность болезни* – это состояние, при котором у пациента имеется два или более хронических заболевания, патогенетически связанных между собой, возникающих одновременно, а *ассоциация болезней* – это случайное сочетание нескольких болезней в одном организме [4, 8, 13, 19, 32, 58].

При характеристике объектов исследования, которые были получены из различных участков тканей пародонта и был предложен к использованию новый термин «Пародонтальные пространства».

При выборе методов исследования учитывали факт, что в современной медицине используется несколько методик для определения микроорганизмов:

1. Культивирование;
2. Микроскопия;
3. Молекулярные методы;
4. Биохимические тесты;
5. Иммунологические методы;
6. Матричная лазерная десорбция/ионизация (MALDI-TOF).

Все эти методики использовались как самостоятельно, так и комбинировано для достижения наиболее точной идентификации микроорганизмов в клинической

практике. Каждый метод имел свои преимущества и ограничения, и выбор метода зависел от конкретной клинической ситуации и типа микроорганизма, который требовалось определить [84, 100, 113, 155, 223].

В практической медицине последние десятилетия нашел применение такой микробиологический подход как метагеномный анализ видового состава микроорганизмов определенного биотопа. Для получения возможности для расширенного таксономического анализа на основе секвенирования генома ДНК гена 16S рРНК, и дополнения его данными ПЦР с видоспецифическими олигонуклеотидными праймерами был использован метагеномный анализ. При этом метагеномное исследование в пародонтологии – это процесс, позволяющий идентифицировать и анализировать микробные сообщества, населяющие пародонтальные пространства.

При оценке пародонтологического статуса после Covid-19 легкой степени состояние тканей пародонта, соответствовало классическим и общепризнанным параметрам, укладывающимся в стандартные, и соответствовало диагнозу хронический генерализованный пародонтит легкой степени (K05.3).

В разделе собственных исследований статистически достоверной разницы в параметрах пародонтологического статуса у пациентов с герпесом и герпетиформным стоматитом выявлено не было, что послужило предпосылкой к объединению их в единую группу под названием «хронический генерализованный пародонтит легкой степени и герпетические поражения после Covid-19 легкой степени».

Очень важно, что разницы в пародонтологическом статусе и данных объективного обследования пациентов с герпетическими поражениями и грибковыми поражениями также не было выявлено. Для всех пунктов данного раздела достоверность $P < 0,05$ (по двустороннему критерию Манна-Уитни-Уилкоксона):

– состояние и цвет десневых сосочков (цианотичный (25 – 30%), гиперемирован (65 – 70%), светло-розовый (5%), отежности межзубных сосочков (75 – 80%);

- наличие/отсутствие экссудата (экссудат есть (88 – 90%), экссудата нет (10 – 12%);
- наличие наддесневых (100%) и поддесневых зубных отложения (36 – 44%);
- наличие/отсутствие зубодесневого соединения в зоне патологии (зубодесневое соединение есть (0%), зубодесневого соединения нет (100%);
- пародонтальные карманы глубиной – до 4 мм (82 – 86%) до 6 мм (14 – 18%);
- кровоточивость I (70 – 90%), II степени (10 – 30%), III степени (0%);
- подвижность по Миллеру I степени (50 – 62%), II степени (38 – 50%), III степени (0%)
- перкуссия безболезненная (100%);
- наличие/отсутствие симптоматической рецессии (есть рецессия (72 – 74%), нет рецессии (28%).

Рентгенологическая картина также характеризовалась наличием изменений, соответствующих диагнозу – хронический генерализованный пародонтит легкой степени, для всех пунктов данного раздела достоверность P (значение P по двустороннему критерию Манна-Уитни-Уилкоксона) была менее ($P < 0,05$):

- костных карманов (15–22%);
- межальвеолярных перегородок усеченной формы (53 – 56%);
- межзубных перегородок сниженной высоты (38 – 40%);
- мелкопетлистого строения (85 – 88%), крупнопетлистого строения (12 – 15%);
- зон резорбции кортикальных замыкающих пластинок (20 – 21%);
- участков остеопороза и разрушения костной ткани (12 – 16%);
- костного кармана, с определением с определением индекса деструкции Фукса (0,5 балла – резорбция костной ткани от 1/3 до 2/3 длины корня (35 – 54%), 0,7 балла – резорбция костной ткани до 1/3 длины корня (46 – 65%).

Такая же тенденция выявлена при расчетах пародонтологических индексов: РМА, СРITN, ОНI-S, РВI, индекса Рассела, индекса Фукса и глубины зондирования.

Оценка орофациальной области также укладывалась в стандартные для диагноза – хронический генерализованный пародонтит легкой степени характеристики, также для всех пунктов данного раздела достоверность Р (значение Р по двустороннему критерию Манна-Уитни-Уилкоксона) была менее ($P < 0,05$):

- состояние жевательных мышц (в расчет брали результаты пальпации и наличие специфических жалоб пациента): гипертонус (70–71%), гипотонус (29–30%);

- состояние уздечек верхней и нижней губы, языка с оценкой высоты, уровня прикрепления, формы и плотности, ограничения подвижности (короткая уздечка 25 – 53%, длинная уздечка 5 – 6%, нормальная уздечка 41 – 70%);

- глубина преддверия рта (в расчет брали величину наименьшего расстояния от десневого края к началу переходной складки) (мелкое преддверие 24 – 39%, глубокое преддверие 5 – 8%, нормальное преддверие 53 – 71%);

- наличие тяжей (есть тяжести 11 – 18%);

- определение зафиксированных функций (неправильно протекающих):

- нарушений жевания (2 – 3%);

- неправильности глотания (1 – 2%);

- привычки давления языком на зубы (4 – 7%);

- отсутствие носового типа дыхания (4%);

- неправильная речевая артикуляция (4 – 5%).

- хронический генерализованный пародонтит с определением его распространенности (локализованный (0%), генерализованный (100%)), степени (легкая (100%), средняя (0%), тяжелая (0%)) и тип (а (100%), в (0%)).

Таким образом, оценка результатов клинического осмотра пациентов выявила хронический генерализованный пародонтит легкой степени (K05.3) после Covid-19 легкой степени, при этом пациенты во рту имели изменения, соответствующие диагнозам B00.1, B00.2, B 37.0.

Диагноз B 00.1 подразумевал наличие герпетических поражений, которые проявлялись в следующих объективных параметрах: губы гиперемированы (90%),

с выраженным отеком (55%); множественные мелкие пузырьки размером 1 – 2 мм с прозрачным содержимым (100%); покрытые корочкой эрозии (35%); резко болезненна (100%) элементы разной стадии формирования в количестве (15%). У всех пациентов ПЦР (Herpes simplex virus – HSV-1, 2) – положительный (100%). Диагноз В 00.2 подразумевал наличие афт 1,2 – 6 мм (100%); в количестве афт: 1 – 3 единиц (70%), 4 – 6 единиц (30%); резко болезненны (100%), с обнажением кровоточащей поверхности (22%). У всех пациентов ПЦР (Herpes simplex virus – HSV-1, 2) – положительный (100%).

Диагноз кандидозный стоматит подразумевал наличие на гиперемированной, слегка отечной, болезненной слизистой (100%) наличие творожистого налета на языке (80%), на щеках (20%), после удаления которого – слизистая оставалась гиперемированная, без нарушения целостности (100%). Микробиологический посев на грибы рода *Candida* подтвердил диагноз – кандидозный стоматит (В37.0) (100%).

Понять взаимосвязь четырех самостоятельных диагнозов, присутствующих во рту у пациентов после Covid-19 легкой степени было основной задачей данной работы. Изучаемые взаимоотношения болезней укладывались в понятия коморбидность и ассоциация. При этом для хронического генерализованного пародонтита легкой степени (К 05.3) и герпетических поражений (герпес губ – В 00.1, герпетиформный стоматит – В 00.2) взаимоотношения определились понятием коморбидность, а для пародонтита (К 05.3) и грибковых поражений (кандидозный стоматит – В 37.0) – ассоциация. Интересным было определить указанные взаимосвязи в спектре определения метагенома микробных сообществ пародонтальных пространств.

В разделе исследования коморбидности хронического генерализованного пародонтита легкой степени и герпетических поражений после Covid-19 легкой степени метагеномный анализ позволил выявить особенности микробиома пародонтальных пространств. Было выявлено 183 фило типа, относящихся к 17 типам; выделено 46 наиболее многочисленных фило типов. Средняя длина результирующих последовательностей составила 460 пар оснований, в среднем на

выборку приходилось 13 974 последовательностей. Идентифицированы отдельные представители микробиома у коморбидных пациентов с хроническим пародонтитом легкой степени (K 05.3) и герпетическими поражениями (B 00.1, B 00.2) после Covid-19 легкой степени, описаны их особенности. Выявлена разница между результатами метагеномного анализа пациентов с везикулярным дерматитом губ (B 00.1) и герпетиформным стоматитом (B 00.2) [26].

В разделе изучения пациентов при ассоциации хронического генерализованного пародонтита легкой степени и грибковых поражений сочетание бактериального метода диагностики и метагеномного анализа позволили выявить особенности микробиома пародонтального кармана. На основании достоверных результатов проведенного исследования можно заключить, что перенесенный Covid-19 повлиял на состав микробиоты пациентов. Сочетание бактериального метода диагностики и метагеномного анализа позволило выявить особенности микробиома пародонтального кармана у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени (K 05.3) и кандидозным стоматитом (B 37.0) после Covid-19 легкой степени. Метагеномный анализ был использован, чтобы получить возможность расширенного таксономического анализа на основе секвенирования генома ДНК гена 16S рРНК. Было выявлено 117 филогенов на уровне родов, относящихся к 21 типам, выделены 34 наиболее многочисленных филогенов на уровне родов и описаны их особенности. У пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и кандидозными поражениями при идентификации грибов рода *Candida* определена гарантированная идентификация рода и видовые штаммы *Candida albicans* DSM 11945 DSM (2,106), *Candida albicans* CBS 1905 NT CBS (2,037), *Candida albicans* DSM 3454 DSM (2,011), *Candida inconspicua* CBS 180T CBS (1,71), а также увеличенный средний индекс биораспределения Шеннона (6,26). При распределении полученных результатов на известные микробные пародонтальные комплексы выявлено уменьшение относительного обилия пародонтопатогенов «красного» и «оранжевого» комплексов (в 3 и 1,38 раз соответственно) на фоне увеличения микроорганизмов-комменсалов (*Actynomyces*, *Corynebacterium*,

Leptotrichia) в 2,9 раза, что позволяет отнести их к протективным агентам изучаемой патологии и может говорить о каскаде воспалительной реакции и смене микробиоты рта, на фоне снижения местного или общего иммунитета у пациента.

Сравнение биоразнообразия исследуемых групп показало, что, чем меньше индекс биоразнообразия Шеннона, тем устойчивее является метагеном пародонтальных пространств – минимальное медианное значение индекса (5,1) принадлежало пациентам с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, максимально (6,26) пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени, ассоциированным с кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени [47, 63].

В целом, хочется подчеркнуть, что чем меньше фиксировался индекс биоразнообразия Шеннона, тем более здоровым являлось исследуемое пространство, в нашем случае пародонтальное. Так как меньшее биоразнообразие – это сформированное устойчивое микробное сообщество, способствующее сохранению постоянства и защите от условно-патогенных и патогенных форм.

Определены наиболее многочисленные флотипы:

- у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени после Covid-19 легкой степени с герпесом губ и герпетиформным стоматитом – 46 флотипов;
- у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени после Covid-19 легкой степени с кандидозными поражениями – 34 флотипа.

Определены у пациентов с кандидозными поражениями *Candida albicans* DSM 11945 DSM (2,106), *Candida albicans* CBS 1905 NT CBS (2,037), *Candida albicans* DSM 3454 DSM (2,011), *Candida inconspicua* CBS 180T CBS (1,71) [47].

Таким образом, было определено, что после Covid-19 легкой степени стоматологический статус соответствовал классическим и общепризнанным параметрам, укладывающимся в стандартные, и представлен диагнозом хронический генерализованный пародонтит (K05.3) легкой степен, коморбидный с герпетическими поражениями (герпес губ (B 00.1) и (герпетиформный стоматит (B 00.2)) или ассоциированный с грибковыми поражениями (кандидозный

стоматит (В 37.0)).

Доказана необходимость разработки форм новых методов диагностики у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом после Covid-19 легкой степени в связи с выявлением особенностей течения, сопутствующих герпетическим и кандидозным поражениям, микробиологического пейзажа пародонтальных пространств, с учетом результатов детекции и идентификации разных микробных форм.

ВЫВОДЫ

1. После Covid-19 легкой степени стоматологический статус соответствовал классическим и общепризнанным параметрам, укладывающимся в стандартные, и представлен диагнозом хронический генерализованный пародонтит (K05.3) легкой степени, коморбидный с герпетическими поражениями (герпес губ и герпетиформный стоматит) или ассоциированный с грибковыми поражениями (кандидозный стоматит).
2. Метагеномный анализ пародонтальных пространств у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетическими поражениями после Covid-19 легкой степени выявил 183 фило типа, относящихся к 17 типам. Выделено 46 наиболее многочисленных фило типов, средняя длина результирующих последовательностей составила 460 пар оснований, с медианным значением биоразнообразия Шеннона у пациентов с герпесом губ (5,7) и герпетиформным стоматитом (5,6).
3. Метагеномный анализ пародонтальных пространств у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозными поражениями после Covid-19 легкой степени выявил 117 фило типов на уровне родов, относящихся к 21 типам. Выделено 34 наиболее многочисленных фило типов, средняя длина результирующих последовательностей составила 460 пар оснований, с определением *Candida albicans* DSM 11945 DSM (2,106), *Candida albicans* CBS 1905 NT CBS (2,037), *Candida albicans* DSM 3454 DSM (2,011), *Candida inconspicua* CBS 180T CBS (1,71); с максимальным медианным значением биоразнообразия Шеннона (6.26).
4. Сравнение биоразнообразия исследуемых групп показало, что, чем меньше индекс биоразнообразия Шеннона, тем устойчивее является метагеном пародонтальных пространств: минимальное медианное значение индекса (5,1) принадлежало пациентам с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, максимальное (6,26) пациентам с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени, ассоциированным с кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При составлении индивидуальных программ стоматологического обследования лиц молодого (18 – 19 лет) возраста с хроническим генерализованным пародонтитом коморбидным с герпетическими поражениями (герпес губ и герпетиформный стоматит) после Covid-19 легкой степени рекомендовано проводить оценку критериев пародонтологического статуса совместно с детекцией и идентификацией *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Campylobacter*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Selenomonas* и *Veilonella*.

2. При составлении индивидуальных программ стоматологического обследования лиц молодого (18 – 19 лет) возраста с хроническим генерализованным пародонтитом ассоциированным с грибковыми поражениями (кандидозный стоматит) после Covid-19 легкой степени рекомендовано проводить оценку критериев пародонтологического статуса совместно с детекцией и идентификацией *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Alloprevotella*, *Leptotrichia*, *Saccharimonadaceae*, *Talaromyces*, *Prevotella* и *Campylobacter*.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты могут способствовать повышению качества диагностики хронического генерализованного пародонтита у лиц молодого возраста и разработки малоинвазивных высокоэффективных методик его лечения. Представляется целесообразным продолжить исследования у пациентов более старшего возраста, что позволит оценить структуру микробиоты пародонтальных пространств при хроническом генерализованном пародонтите у лиц другой возрастной группы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

ВЗП – воспалительные заболевания пародонта

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – иммуноферментный анализ

ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра;

ОТЕ – операционные таксономические единицы

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

рРНК – рибосомальная рибонуклеиновая кислота

ХГП – хронический генерализованный пародонтит

АСЕ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2

ВANA – benzoyl-DL-arginine-naphthylamide (бензоил-DL-аргинин-β-нафтиламид)

CBS – Centralbureau voor Schimmelcultures (центральное бюро грибных культур) – коллекция сред для идентификации грибов

СРITN – пародонтальный индекс ВОЗ, определяет потребность в лечении заболеваний пародонта;

DSM – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (немецкая коллекция микроорганизмов и клеточных культур) – коллекция сред для идентификации микроорганизмов»

MALDI-TOF - матричная лазерная десорбция/ионизация

HSV – Herpes simplex virus

IL – интерлейкин

ОHI – S – индекс Грина–Вермильона;

PBI – индекс кровоточивости сосочков

PMA – палилярно–маргинально–альвеолярный индекс

PMF – массовая дактилоскопия пептидов (Peptid Mass Fingerprinting)

RDP – Ribosomal Database Project (рибосомальный проект базы данных) для быстрого и точного таксономического определения прокариот (бактерий и архей) на основе последовательностей гена 16S рРНК

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2)

TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа

WGS – Полногеномное секвенирование (Whole Genome Sequencing)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулмеджидова, Д. М. Факторы риска развития заболеваний пародонта у взрослого населения / Д. М. Абдулмеджидова // Российский стоматологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 72-75.
2. Аболмасов, Н. Н. Концепция семейной диспансеризации как основа профилактики и реабилитации при заболеваниях пародонта с позиций теории функциональной системы / Н. Н. Аболмасов // Институт стоматологии. – 2003. – № 2. – С. 59-60.
3. Активная инфекция *Candida spp.* и *Actinomyces spp.* как возможная причина рефрактерности при лечении пародонтита / Д. М. Нейзберг, Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода, Э. С. Силина // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 61-73.
4. Актуальная антибиотикотерапия в пародонтологии / Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода, Е. В. Косова [и др.] // Пародонтология. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 217-223.
5. Безрукова, И. В. Быстропрогрессирующий пародонтит. Этиология. Клиника. Лечение : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Безрукова Ирина Владимировна; Центр. НИИ стоматологии МЗ. – Москва, 2001. – 180 с.
6. Белокопытова, В. В. Критерии оценки степени микроциркуляторных нарушений при заболеваниях пародонта: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Белокопытова Виктория Владимировна; Центр. НИИ стоматологии. – Москва, 2002. – 26 с.
7. Булгакова, А. И. Клинико-иммунологические аспекты лечения хронического генерализованного пародонтита / А. И. Булгакова, Ю. А. Медведев. – Уфа : БГМУ, 2010. – 116 с.
8. Булкина, Н. В. К вопросу об этиологии и патогенезе быстропрогрессирующего пародонтита / Н. В. Булкина, А. П. Ведяева // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 50-52.
9. Виноградова, Т. Ф. Атлас по стоматологическим заболеваниям у детей /Т. Ф. Виноградова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2007. – 164 с.
10. Влияние состава органической матрицы и наполненности композитов на адгезивную активность пародонтопатогенной микрофлоры / И. Т. Решетнева, В. В. Алямовский, А. С. Афанасьева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2010.

– № 3(63). – С. 40-43.

11. «Возрастная» эпидемиология заболеваний пародонта / А. К. Иорданишвили, А. В. Тихонов, А. Л. Арьев, С. В. Солдатов // Пародонтология. – 2010. – № 1. – С. 25-28.

12. Геномный состав микробиот зубодесневой борозды и пародонтального кармана у лиц молодого возраста / С. Л. Блашкова, Т. Н. Модина, А. К. Абдрахманов [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2020. – Т. 20, № 1(73). – С. 19-25.

13. Грудянов, А. И. Инструментальная обработка поверхности корней зубов / А. И. Грудянов, К. Е. Москалев. – Москва : ООО «МИА», 2005. – 72 с.

14. Грудянов, А. И. Состав пародонтопатогенной микрофлоры при пародонтите разных степеней тяжести по данным полимеразной цепной реакции / А. И. Грудянов, В. В. Овчинникова // Стоматология. – 2008. – № 3. – С. 20-23.

15. Данилевский, Н. Ф. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н. Ф. Данилевский, А. Ф. Несин, Ж. И. Рахний. – Москва : ОАО «Стоматология», 2001. – 271 с.

16. Дмитриева, Л. А. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта / Л. А. Дмитриева, А. Г. Крайнова // Пародонтология. – 2004. – № 1 (30). – С. 8-15.

17. Ефимова, О. В. Проблема патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера на современном этапе / О. В. Ефимова, И. Г. Созонов, И. Д. Ушницкий // Якутский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 77-81.

18. Заболевания пародонта у подростков / Е. В. Мамаева, Т. Н. Модина, Д. А. Цинеккер, А. К. Абдрахманов. – Казань : МеДДоК, 2021. – 164 с.

19. Заболевания пародонта / Л. Ю. Орехова, В. Н. Трезубов, С. Б. Улитовский [и др.]; под общ. ред. Ореховой Л. Ю. – Москва : Поли Медиа Пресс, 2004. – 432 с.

20. Ивановский В.А. Роль вируса простого герпеса первого типа в заболеваниях полости рта у детей / В.А. Ивановский, И.Н. Антонова, В.А. Молокова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2022. – Т. 22(2). – С.143-151.

21. Информативность определения кариесогенных бактерий вида *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus spp.* у детей раннего возраста / Е. Старовойтова, А. Антонова, Н. Стрельникова, О. Лемещенко // *Стоматология детского возраста и профилактика.* – 2017. – Т. 16(3). – С.4-8.
22. Катола, В. М. Роль орального микробиома в развитии воспаления и соматической патологии / В. М. Катола, В. Е. Комогорцева // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2018. – № 68. – С. 117-122.
23. Князева, Э. Б. Эпидемиология и этиология воспалительных заболеваний пародонта у работников железнодорожного транспорта / Э. Б. Князева, В. Б. Туркутюков // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2014. – № 3. – С. 29-31.
24. Ковалевский, А. М. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) (Часть I) / А. М. Ковалевский, В. А. Ковалевский // *Обзор литературы в стоматологии.* – 2017. – № 4. – С. 88-90.
25. Коваль, Ю. Н. Опыт применения препарата «Имупрет» в детской пародонтологии при лечении хронического генерализованного катарального гингивита у детей на фоне воспалительных заболеваний глотки и гортани / Ю. Н. Коваль, Ж. А. Новикова // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe.* – 2018. – № 2-1. – С. 44-49.
26. Коморбидность пародонтита и герпеса в постковидном периоде / Д. Т. Цинеккер, Т. Н. Модина, И. Х. Хусаинов [и др.] // *Клиническая стоматология.* – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 98–104.
27. Кулыгина, В. Н. Результаты исследования распространенности и структуры заболеваний пародонта у лиц молодого возраста / В. Н. Кулыгина, Мохаммад Аль Мохаммад, Л. Л. Козлова // *Украинский стоматологический альманах.* – 2013. – № 5. – С. 29-31.
28. Лалиева, З. Э. Результаты обследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом после перенесенной новой коронавирусной инфекции / З. Э. Лалиева, З. Э. Ревазова, М. О. Царгасова // *Российская стоматология.* – 2024. – Т. 17, № 4. – С. 18-22.
29. Лепехина, О. А. Гигиенические аспекты в этиологии заболевания пародонта у

детей г. Воронежа / О. А. Лепехина, Л. И. Лепехина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 77-81.

30. Лепехина, О. А. Распространенность и особенности клинического течения гингивитов у школьников города Воронежа в различные возрастные периоды : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лепехина, Ольга Александровна; Воронежская государственная медицинская академия. – Воронеж, 2011. – 24 с.

31. Лобода, Е. С. Заболевания пародонта у лиц молодого возраста с деформирующими дорсопатиями / Е. С. Лобода // Пародонтология. – 2010. – №2. – С. 21-24.

32. Лукиных, Л. М. Профилактика кариеса зубов и болезней пародонта / Л. М. Лукиных. – Москва : Медицинская книга, 2003. – 196 с.

33. Мамаева, Е. В. Уровень гормонов гипофиза и половых желез у подростков с хроническим гипертрофическим гингивитом / Е. В. Мамаева, Д. А. Цинеккер // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 21-24.

34. Мамаева, Е. В. Фотоактивируемая дезинфекция в консервативной терапии хронического гипертрофического гингивита у подростков / Е. В. Мамаева, Д. А. Цинеккер, Д. Т. Цинеккер // Стоматологическое здоровье детей в XXI веке : сборник научных статей Евразийского конгресса. – Казань, 2017. – С. 122-126.

35. Метагеном сообществ пародонтальных пространств / А. К. Абдрахманов, Д. Т. Цинеккер, Г. Ю. Яковлева [и др.] // Вестник Биомедицина и социология. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 5-8.

36. Микробиология и иммунология для стоматологов / В. К. Леонтьев, Д. Ламонт, М. С. Лантц [и др.]. – Москва : Практическая медицина, 2010. – 504 с.

37. Микробиом полости рта и его влияние на течение беременности / С.И. Гажва, А.Н. Сулима, Ю.В. Гажва [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 5. – С. 14-19.

38. Михальченко, В. Ф. Стоматологический статус лиц молодого возраста с различным уровнем мотивации к стоматологическим лечебно-профилактическим мероприятиям / В. Ф. Михальченко, И. В. Фирсова // Актуальные вопросы

- экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии : сборник трудов конференции. – Волгоград, 2006. – С. 158–162.
39. Модина, Т. Н. Фотоактивируемая дезинфекция в консервативной терапии хронического гипертрофического гингивита у подростков / Т. Н. Модина, Д. А. Цинеккер // Глобализация современных научных исследований. – Иваново : ООО «Научный мир», 2018. – С. 185-190.
40. Мюллер, Х. П. Пародонтология / Х. П. Мюллер ; пер. с нем. – Львов : Гаг Дент, 2004. – 256 с.
41. Назарова Ю.И. Основные стоматологические показатели при диагностике новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Ю.И. Назарова, А.А.Ремизова, М.Г. Дзгоева // Российский стоматологический журнал. – 2025. – Т. 29, №3. – С. 264-271.
42. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза хронических воспалительных генерализованных заболеваний пародонта (обзор литературы). Часть I / Л. М. Цепов, Л. Ю. Орехова, А. И. Николаев, Е. А. Михеева // Пародонтология. – 2005. – № 2. – С. 3-6.
43. Новые возможности микроскопического метода исследования нативного соскоба корня языка в стоматологии, гастроэнтерологии и микробиологии / Н. В. Стрельникова, А. А. Антонова, И. П. Кольцов [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С. 52-55.
44. Носик, А. С. Разработка методов лабораторной диагностики и лечения кандидассоциированного пародонтита : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Носик Андрей Сергеевич ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2004. – 25 с.
45. Онтогенетическая оценка общих механизмов устойчивости организма к патологии зубочелюстной системы / А. В. Брагин, В. В. Колпаков, О. А. Куман [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 23-25.
46. Орехова, Л. Ю. Оценка клинико-функционального состояния пародонта по показателям микроциркуляции при применении медицинского озона при лечении воспалительных заболеваний пародонта / Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода, Н. А. Яманидзе // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 4(81). – С. 28-31.

47. Особенности микробиома полости рта при ассоциации пародонтита и кандидоза в постковидном периоде / Д. Т. Цинеккер, Т. Н. Модина, И. Х. Хусаинов [и др.] // Клиническая стоматология. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 38–44.
48. Панков, Д. Д. Диагностика пограничных состояний у детей и подростков / Д. Д. Панков, А. Г. Румянцева // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 3. – С. 4-7.
49. Парунова, С. Н. Влияние микрофлоры полости рта на регенерацию тканей пародонта у больных сахарным диабетом : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Парунова, Светлана Николаевна; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2004. – 21 с.
50. Поворознюк, В. В. Остеопороз и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур // Пародонтология. – 2005. – № 3(36). – С. 14-19
51. Попович, З. Б. Рентгендіагностика захворювань зубів та тканин пародонту у дитячому та підлітковому віці / З. Б. Попович, М. М. Рожко, Е. В. Безвужко. – Ивано-Франковск, 2001. – 214 с.
52. Применение новых противовоспалительных средств в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при заболеваниях пародонта / Е. Д. Кучумова, А. А. Леонтьев, О. В. Калинина [и др.] // Пародонтология. – 2008. – № 1 (46). – С. 83–86.
53. Проблемы стоматологического здоровья у лиц молодого возраста (обзор литературы) / Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева, Н. Р. Чеминава [и др.] // Пародонтология. – 2014. – № 2. – С. 3-5.
54. Саакян, Т. Ш. Состояние тканей пародонта у 12-летних детей / Т. Ш. Саакян // Сборник трудов III Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии, по объединенной тематике «Пародонтология». – Москва, 2006. – С. 120-129.
55. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта / И. А. Горбачева, Л. Ю. Орехова, Л. А. Шестакова, О. В. Михайлова // Пародонтология. – 2009. – № 3 (52). – С. 3-7.
56. Синтропия общесоматической патологии с воспалительными заболеваниями

пародонта у детей. Современное состояние вопроса (обзор литературы) / Ж. В. Вечеркина, А. А. Смолина, Н. В. Чиркова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 2. – С. 83-89.

57. Слободина, Е. В. Ранняя диагностика воспалительных заболеваний пародонта у подростков и лиц молодого возраста : автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Слободина Екатерина Витальевна; Тверская гос. мед. академия. – Москва, 2008. – 22 с.

58. Современные методы в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта : монография / О. А. Гуляева, Р. Т. Буляков, Л. П. Герасимова, Т. С. Чемикосова. – Уфа : Изд-во «УралПолиграфСнаб», 2016. – 190 с.

59. Современные подходы к лечению воспалительных генерализованных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Л. М. Цепов, А. И. Николаев, Д. А. Наконечный, М. М. Нестерова // Пародонтология. – 2015. – № 2 (75). – С. 3-9.

60. Соотношение патогенных представителей микробиоценоза пародонтальных карманов при пародонтите разной степени тяжести / О. А. Зорина, А. А. Кулаков, О. А. Борискина, Д. В. Ребриков // Acta naturae. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 103-106.

61. Тарасова, Н. В. Программа профилактики "Стоматологическое здоровье" как этап реабилитации детей с нарушением развития интеллекта / Н. В. Тарасова, В. Г. Галонский, В. В. Алямовский // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2022. – Т. 22, № 4(84). – С. 307-313.

62. Терапевтическая стоматология : национальное руководство / О. О. Янушевич, Л. А. Дмитриева, З. Э. Ревазова [и др.]. – 3-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2024. – 1024 с. – (Национальные руководства).

63. Сравнение индекса биоразнообразия пародонтальных пространств у пациентов в постковидном периоде / Д. Т. Цинеккер, Т. Н. Модина, И. Х. Хусаинов [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 122–126.

64. Структура заболеваний пародонта, выявляемых на терапевтическом стоматологическом приеме / К. И. Ашуров, В. М. Гринин, Р. Т. Буляков [и др.] //

- Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 46-47.
65. Такиметбекова, Б. Ж. Воспалительные заболевания тканей пародонта у детей / Б. Ж. Такиметбекова // Вестник КазНМУ. – 2014. – № 1. – С. 156-158.
66. Улитовский, С. Б. Гигиена полости рта в пародонтологии / С. Б. Улитовский. – Москва : Медкнига, 2006. – 266 с.
67. Улитовский, С. Б. Индивидуальная гигиена полости рта / С. Б. Улитовский. – Москва : МЕДпресс-информ, 2005. – 192 с.
68. Улитовский, С. Б. Основы профилактики заболеваний пародонта / С. Б. Улитовский // Медицинский совет. – 2014. – № 7. – С. 68-71.
69. Улитовский, С. Б. Проблемы пародонтологии и современные проблемы их решения / С. Б. Улитовский, Е. С. Алексеева, А. А. Васянина // Пародонтология. – 2015. – Т. 20, № 3 (76). – С. 33-36.
70. Усманова, И. Н. Особенности микробиоценоза полости рта у лиц молодого возраста, проживающих в регионе с неблагоприятными факторами окружающей среды / И. Н. Усманова // Клиническая стоматология. – 2011. – № 3. – С. 94-96.
71. Хамитова, Н. Х. Клиника, диагностика и лечение заболеваний пародонта в детском возрасте / Н. Х. Хамитова, Е. В. Мамаева. – Казань : Медлитература, 2009. – 191 с.
72. Хронический генерализованный пародонтит у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Д. Т. Цинеккер, Т. Н. Модина, М. В. Мосеева [и др.] // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2022. – № 4. – С. 44–46.
73. Цепов, Л. М. Факторы, определяющие сопротивляемость пародонта патогенным воздействиям / Л. М. Цепов, Н. А. Голева, А. И. Николаев // Пародонтология. – 2008. – № 2 (47). – С. 3-9.
74. Цимбалистов, А. В. Инструментальное обеспечение профессиональной гигиены полости рта / А. В. Цимбалистов, Г. В. Шторина, Е. С. Михайлова. – Санкт-Петербург : МЕДИ, 2003. – 80 с.
75. Цинеккер, Д. А. Инновационные методы лечения хронического гипертрофического гингивита / Д. А. Цинеккер, Д. Т. Цинеккер // Стоматология XXI века : материалы Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием, посвящённой памяти основателя стоматологического факультета ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», доктора медицинских наук, профессора Хамитова Фидагия Сабировича, Чебоксары, 20 марта 2015 года. – Чебоксары: Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, 2015. – С. 104-105.

76. Цинеккер Д. А. Особенности хронического гипертрофического гингивита у подростков 13-15 лет : автореферат диссертации кандидата медицинских наук : 14.01.14 / Цинеккер Дина Айдаровна ; [Казан. гос. мед. ун-т М-ва здравоохранения Рос. Федерации]. – Казань, 2013. – 18 с.

77. Шаповаленко, Е. С. Участие бактерий рода *Leptotrichia* в ассоциации с микроорганизмами патологических зубодесневых карманов в развитии пародонтитов / Е. С. Шаповаленко, А. А. Антонова, Н. В. Стрельникова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2015. – № 26(26). – С. 40-43.

78. Шишкина, И. М. Роль микробиологического статуса в патогенезе хронического катарального гингивита с обоснованием лечения : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шишкина, Ирина Михайловна; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2007. – 24 с.

79. Эпидемиология неспецифических пародонтитов, вызванных бактериями рода *Leptotrichia*, при хроническом и рецидивирующем течении инфекции / Н. В. Стрельникова, А. А. Антонова, В. Б. Туркутюков, Е. С. Шаповаленко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 4(74). – С. 71-74.

80. Age-related periodontitis and alveolar bone loss in rice rats / J.I. Aguirre, M.P. Akhter, K.G. Neuville, C.R. Trcalek et al. // Arch Oral Biol. – 2017. – Vol. 73. – P. 193-205.

81. Antibiotic Resistance Related to Biofilm Formation in *Klebsiella pneumoniae* / C. Vuotto, F. Longo, M. P. Balice [et al.] // Pathogens. – 2014. – № 3. – P. 743-758.

82. A Guide to COVID-19 : a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 / C. L. Atzrodt, I. Maknojia, R. D. P. McCarthy [et al.] // FEBS J. – 2020. – Vol. 287, № 17. – P. 3633-3650.

83. Aimetti, M. Nonsurgical periodontal treatment / M. Aimetti // Int J Esthet Dent. –

2014. – № 2. – P. 251-267.

84. Application of metagenomics in the human gut microbiome / W. L. Wang, S. Y. Xu, Z. G. Ren [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015. – № 3. – P. 803-814.

85. Araujo M. Localized juvenile periodontitis or localized aggressive periodontitis. / M. Araujo // *J Mass Dent Soc.* – 2002. – Vol. 51(2). – P. 14-8.

86. Association between depression and periodontitis: a systematic review and meta-analysis / M. M. Araújo, C. C. Martins, L. C. Costa [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2016. – № 3. – P. 216-228.

87. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials / Y. F. Tu, C. S. Chien, A. A. Yarmishyn [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 7. – P. 2657.

88. Baek, K. Complex Intratissue Microbiota Forms Biofilms in Periodontal Lesions / K. Baek, S. Ji, Y. Choi // *J. Dent Res.* – 2017. – Vol. 96, № 12. – P. 1451-1458.

89. Basic A. Microbial metabolites in the pathogenesis of periodontal diseases: a narrative review/ A. Basic, G. Dahlén // *Front Oral Health.* – 2023. – Vol. 4. – P.1210200.

90. Bergström, J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease /J. Bergström // *Odontology.* – 2004. – № 1. – P. 1-8.

91. Bharti, R. Current challenges and best-practice protocols for microbiome analysis / R. Bharti, D. G. Grimm // *Brief Bioinform.* – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 178-193.

92. Bioadhesion in the oral cavity and approaches for biofilm management by surface modifications / T. Sterzenbach, R. Helbig, C. Hannig, M. Hannig // *Clin Oral Investig.* – 2020. – № 12. – P. 4237-4260.

93. Biofilm formation on different dental restorative materials in the oral cavity / A. S. Engel, H. T. Kranz, M. Schneider [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2020. – № 1. – P. 162.

94. Biofilm formation on intrauterine devices in patients with recurrent vulvovaginal candidiasis / M. E. Auler, D. Morreira, F. F. Rodrigues [et al.] // *Med Mycol.* – 2010. – № 1. – P. 211-216.

95. Biofilm infections / ed.: T. Bjarnsholt, P. Ø. Jensen, C. Moser, N Højby // New York: Springer, 2011. – URL: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4419-6084-9#overview> (accessed 17.09.2024).

96. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale / J. L. Mark Welch, B. J. Rossetti, C. W. Rieken [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2016. – Vol. 113, № 6. – P. E791-800.
97. British Society of Periodontology. Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions – implementation in clinical practice / T. Dietrich, P. Ower, M. Tank [et al.] // Br Dent J. – 2019. – № 1. – P. 16-22.
98. Brook, I. Microbiology and management of periodontal infections / I. Brook // Gen Dent. – 2003. – № 5. – P. 424-428.
99. Cappuyns I. Viruses in periodontal disease – a review / I. Cappuyns, P. Gugerli, A. Mombelli // Oral Dis. – 2005. – № 11. – P. 219-229.
100. Chiu, C. Y. Clinical metagenomics / C. Y. Chiu, S. A. Miller // Nat Rev Genet. – 2019. – Vol. 20, № 6. – P. 341-355.
101. Chandki, R. Biofilms : A microbial home / R. Chandki, P. Banthia, R. Banthia // Indian Soc Periodontol. – 2011. – № 2. – P. 111-114.
102. Chapple, I. L. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis / I. L. Chapple, F. Van der Weijden, C. Doerfer // J Clin Periodontol. – 2015. – Suppl. 16. – P. 71-76.
103. Christoffers, A. B. Effects of estradiol and progesterone on the proliferation of human gingival fibroblasts / A. B. Christoffers, M. Kreisler, B. Willershausen // Eur J. Med. Res. – 2003. – Vol. 8, № 12. – P. 535-542.
104. Choi, Y. S. Increased bacterial invasion and differential expression of tight-junction proteins, growth factors, and growth factor receptors in periodontal lesions / Y.S. Choi, Y.C. Kim, S. J. Youngnim // J. Periodontol. – 2014. – Vol. 85, № 8. – P. 313-322.
105. Chronic Stress and Depression in Periodontitis and Peri-Implantitis: A Narrative Review on Neurobiological, Neurobehavioral and Immune-Microbiome Interplays and Clinical Management Implications / F. D'Ambrosio, M. Caggiano, L. Schiavo [et al.] // Dent J (Basel). – 2022. – № 3. – P. 49.
106. Comparison of Red-Complex Bacteria Between Saliva and Subgingival Plaque of Periodontitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Jiang, B. Song, B.W. Brandt [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2021. – Vol. 11. – P. 727732.

107. Contemporary practices for mechanical oral hygiene to prevent periodontal disease / S. Sälzer, C. Graetz, C.E. Dörfer [et al.] // *Periodontol* 2000. – 2020. – Vol. 84(1). – P. 35-44.
108. COVID-19 impact in radiotherapy practice in an oncology hub: a screenshot from Lombardy, Italy / G. Corrao, L. Bergamaschi, M. Zaffaroni [et al.] // *Tumori*. – 2020. – № 6. – P. 498-503.
109. COVID-19 pandemic : from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management / R. Ochani, A. Asad, F. Yasmin [et al.] // *Infez Med*. – 2021. – Vol. 29, № 1. – P. 20-36.
110. COVID-19 vaccine development : milestones, lessons and prospects / M. Li, H. Wang, L. Tian [et al.] // *Signal Transduct Target Ther*. – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 146.
111. Cross-sectional analysis of risk factors for subclinical periodontitis; active matrix metalloproteinase-8 as a potential indicator in initial periodontitis in adolescents / A. M. Heikkinen, I. T. Räisänen, T. Tervahartiala, T. Sorsa // *J Periodontol*. – 2019. – Vol. 90. – P. 484-492. – URL : <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0450> (дата обращения: 09.09.2024).
112. Curtis, M. A. The role of the microbiota in periodontal disease / M. A. Curtis, P. I. Diaz, T. E. Van Dyke // *Periodontol* 2000. – 2020. – Vol. 83, № 1. – P. 14-25.
113. Dahlén, G. Microbiological diagnostics in oral diseases / G. Dahlén // *Acta Odontol Scand*. – 2006. – № 3. – P. 164-168.
114. Dekker K.G. Juvenile periodontitis / K.G. Dekker // *Int J Dent Hyg*. –2007. –Vol. 5(2). – P.125-7.
115. Demographic clinical, and microbial aspects of chronic and aggressive periodontitis in Colombia : a multicenter study / G. I. Lafaurie, A. Contreras, A. Barón, [et. al] // *J. Periodontol*. – 2007. – Vol. 78, № 4. – P. 629-739.
116. Deo, P. N. Oral microbiome : Unveiling the fundamentals / P. N. Deo, R. Deshmukh // *J Oral Maxillofac Pathol*. – 2019. – № 1. – P. 122-128.
117. Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients / L. Chen, J. Zhao, J. Peng [et al.] // *Cell Prolif*. – 2020. – № 53. – P. e12923.

118. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing / A. L. Griffen, C. J. Beall, J. H. Campbell [et al.] // *ISME J.* – 2012. – Vol. 6, № 6. – P. 1176-1185.
119. Dziedzic, A. The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health / A. Dziedzic, R. Wojtyczka // *OralDis.* – 2021. – № 3. – P. 703-706.
120. Effect of electrical energy on the efficacy of biofilm treatment using the bioelectric effect / Y. W. Kim, S. Subramanian, K. Gerasopoulos [et al.] // *NPJ Biofilms Microbiomes.* – 2015. – № 1. – P. 15016.
121. Ecology of the Oral Microbiome : Beyond Bacteria / J. L. Baker, B. Bor, M. Agnello [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2017. – Vol. 25, № 5. – P. 362-374.
122. EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. Treatment of stage I– III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline / M. Sanz, D. Herrera, M. Kebschull [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2020. – Suppl. 22. – P. 4-60.
123. Evolutionary pathways to antibiotic resistance are dependent upon environmental structure and bacterial lifestyle / A. Santos-Lopez, C. W. Marshall, M. R. Scribner [et al.] // *Elife.* – 2019. – № 8. – P. e47612.
124. Exploring the Connection between *Porphyromonas gingivalis* and Neurodegenerative Diseases: A Pilot Quantitative Study on the Bacterium Abundance in Oral Cavity and the Amount of Antibodies in Serum / R. Franciotti, P. Pignatelli, C. Carrarini [et al.] // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11(6). – P. 845.
125. Fejerskov, O. Pathology of dental caries / O. Fejerskov // In: *Dental caries: the disease and its clinical management.* – Oxford : Wiley Blackwell, 2015. – P. 7-99.
126. Filifactor alocis – a new emerging periodontal pathogen / A. W. Aruni, A. Mishra, Y. Dou [et al.] // *Microbes Infect.* – 2015. – № 7. – P. 517-530.
127. Fragkioudakis I. Understanding the microbial components of periodontal diseases and periodontal treatment-induced microbiological shifts / I. Fragkioudakis, M.P. Riggio, D.A. Apatzidou // *J Med Microbiol.* – 2021. – 70(1). Режим доступа <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.001247#tab2> (дата обращения: 09.09.2024).
128. From SARS and MERS CoVs to SARS- CoV-2: moving toward more biased codon

- usage in viral structural and nonstructural genes / M. Kandeel, A. Ibrahim, M. Fayez, M. Al-Nazawi // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – P. 660-666.
129. From Theory to Practice : Translating Whole-Genome Sequencing (WGS) into the Clinic / F. Balloux, O. Brønstad Brynildsrud, L. van Dorp [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2018. – Vol. 26, № 12. – P. 1035-1048.
130. Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis / J. Eberhard, S. Jepsen, P. M. Jervøe-Storm [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – № 1. – P. CD004622.
131. Functional expression of dental plaque microbiota / S. N. Peterson, T. Meissner, A. I. Su [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2014. – № 4. – P. 108.
132. Greenwood M. Medical emergencies in the dental practice / M. Greenwood // *Periodontol 2000.* – 2008. – Vol. 46. – P. 27-41.
133. Gingival recession in school kids aged 10-15 years in Udaipur, India / A. Mathur, M. Jain, K. Jain [et al.] // *J Indian Soc Periodontol.* – 2009. – № 1. – P. 16-20.
134. Genomic Analysis in the Age of Human Genome Sequencing / T. Lappalainen, A. J. Scott, M. Brandt, I. M. Hall // *Cell.* – 2019. – Vol. 177, № 1. – P. 70-84.
135. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990 -2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet.* – 2017. – № 10100. – P. 1211-1259.
136. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of *Streptococcus oralis* functions as a coadhesin for *Porphyromonas gingivalis* major fimbriae / K. Maeda, H. Nagata, Y. Yamamoto [et al.] // *Infect Immun.* – 2004. – Vol. 72, № 3. – P. 1341-1348.
137. Head and neck radiotherapy amid the COVID-19 pandemic : practice recommendations of the Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO) / D. Alterio, S. Volpe, A. Bacigalupo [et al.] // *Med Oncol.* – 2020. – № 37. – P. 85.
138. Hajishengallis, G. Beyond the red complex and into more complexity : the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology / G. Hajishengallis, R. J. Lamont // *Mol Oral Microbiol.* – 2012. – № 27 (6). – P. 409-419.
139. Hajishengallis, G. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and

- targets for host-modulation therapy / G. Hajishengallis, T. Chavakis, J.D. Lambris // *Periodontol* 2000. – 2020. – Vol. 84(1). – P. 14-34.
140. Hajishengallis, G. Immune evasion strategies of *Porphyromonas gingivalis* / G. Hajishengallis // *J Oral Biosci.* – 2011. – Vol. 53, № 3. – P. 233-240.
141. Hajishengallis, G. The keystone-pathogen hypothesis / G. Hajishengallis, R. P. Darveau, M. A. Curtis // *Nat Rev Microbiol.* – 2012. – № 10. – P. 717-725.
142. Hajishengallis, G. Oral polymicrobial communities: Assembly, function, and impact on diseases / G. Hajishengallis, R.J. Lamont, H. Koo // *Cell Host Microbe.* – 2023. – Vol. 31(4). – P. 528-538.
143. Hallmarks of Periodontitis / Benahmed AG, Gasmi A, Noor S. [et al.] // *Curr Med Chem.* – 2025. – Vol. 32(14). – P. 2731-2749.
144. Human whole genome sequencing in South Africa / B. Glanzmann, T. Jooste, S. Ghoor [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 606.
145. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human : a descriptive study / L. L. Ren, Y. M. Wang, Z. Q. Wu [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2020. – № 133. – P. 1015-1024.
146. Interdental brushing for the prevention and control of periodontal diseases and dental caries in adults / T. Poklepovic, H. V. Worthington, T. M. Johnson [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – № 12. – P. CD009857.
147. Kim, H. Instruction of microbiome taxonomic profiling based on 16S rRNA sequencing / H. Kim, S. Kim, S. Jung // *J Microbiol.* – 2020 – Vol. 58, № 3. – P. 193-205.
148. Kinane, D. F. Periodontal diagnostics / D. F. Kinane // *Ann R Australas Coll Dent Surg.* – 2000. – № 15. – P. 34-41.
149. Kwon, T. Current Concepts in the Management of Periodontitis / T. Kwon, I. B. Lamster, L. Levin // *Int Dent J.* – 2021. – № 6. – P. 462-476.
150. Lemos, J. A. Responses of cariogenic streptococci to environmental stresses / J. A. Lemos, J. Abranches, R. A. Burne // *Curr Issues Mol Biol.* – 2005 – № 1. – P. 95-107.
151. Lewin, G.R. Microbial interactions impact stress tolerance in a model oral community / G.R. Lewin, E.R. Evans, M.Whiteley// *Microbiol Spectr.* – 2024. – Vol.

12(10). – P. e0100524.

152. Mandibular talons cusp / T. R. Chaitra, M. Goswami, S. Chaudhary, A. Kulkarni // BMJ Case Rep. – 2012. – Vol. 6, № 4. – P. 408-413.

153. Mamaeva, E. V. Epidemiology and clinics of puberty gingivitis / E. V. Mamaeva, D. A. Zinecker // Proceedings of stomatology and maxillofacial surgery. – 2015. – Vol. 12, №1-2. – P. 14-18.

154. Marsh, P. D. Ecological approaches to oral biofilms : control without killing / P. D. Marsh, D. A. Head, D. A. Devine // Caries Res. – 2015. – Suppl. 1. – P. 46-54.

155. Metagenomic next generation sequencing for the diagnosis of tuberculosis meningitis : A systematic review and meta-analysis / G. Yu, W. Zhao, Y. Shen [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 12. – P. e0243161.

156. Metagenomic Sequencing for Microbial DNA in Human Samples : Emerging Technological Advances / Y. Shi, G. Wang, H. C. Lau, J. Yu // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, № 4. – P. 2181.

157. Metagenomic sequencing reveals microbiota and its functional potential associated with periodontal disease / J. Wang, J. Qi, H. Zhao [et al.] // Sci Rep. – 2013. – № 3. – P. 1843.

158. Michod, R. E. Adaptive value of sex in microbial pathogens / R. E. Michod, H. Bernstein, A. M. Nedelcu // Infect Genet Evol. – 2008 – № 3. – P. 267-285.

159. Microbial biofilms in dental medicine in reference to implanto-prosthetic rehabilitation / M. Augustin, C. B. Chifiriuc, V. Lazăr [et al.] // Revista de Chirurgie Oro-maxilo-facială și Implantologie (in Romanian). – 2010. – № 1. – P. 9-13.

160. Microbial complexes in supragingival plaque / A.D. Haffajee, S.S. Socransky, M.R. Patel, X. Song // Oral Microbiol Immunol. – 2008. – Vol. 23(3). – P. 196-205.

161. Microbiological changes associated with four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis / A.D. Haffajee, M. Patel, S.S. Socransky // Oral Microbiol Immunol. – 2008. – Vol. 23(2). – P. 148-57.

162. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis / L. Abusleme, A. Hoare, B. Y. Hong, P. I. Diaz // Periodontol 2000. – Vol. 86, № 1. – P. 57-78.

163. Molinari J.A. Diagnostic modalities for infectious diseases / J.A. Molinari // Dent Clin North Am. – 2003. – Vol. 47(4). – P. 605-21

164. Natural genetic transformation of *Streptococcus mutans* growing in biofilms / Y. H. Li, P. C. Lau, J. H. Lee [et al.] // *J Bacteriol.* – 2001. – Vol. 183, № 3. – P. 897-908.
165. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years / C.A. Ramseier, A. Anerud, M. J. Dulac [et al.] // *Clin Periodontol.* – 2017. – Vol. 44(12). – P. 1182-1191.
166. Occurrence of socransky red complex in pregnant women with and without periodontal disease / D. P. Lima, S. A. Moimaz, C. A. Garbin [et al.] // *Oral Health Prev Dent.* – 2015. – № 2. – P. 169-176.
167. Oh, T. J. Periodontal diseases in the child and adolescent / T. J. Oh, R. Eber, H. L. Wang // *J Clin Periodontol.* – 2002. – № 5. – C. 400-410.
168. Ojima, M. Survival analysis for degree of compliance with supportive periodontal therapy / M. Ojima, T. Hanioka, S. Shizukuishi // *J. Clin. Periodontol.* – 2001. – № 28. – P. 1091-1095.
169. Olfactory and gustatory dysfunction as an early identifier of COVID-19 in adults and children: an international multicenter study / C. Qiu, C. Cui, C. Hautefort [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2020. – Vol. 16. – P. 194599820934376.
170. Oral biofilm dysbiosis during experimental periodontitis / A. A. Ribeiro, Y. Jiao, M. Girnary [et al.] // *Mol Oral Microbiol.* – 2022 – № 6. – P. 256-265.
171. Oral erosions and petechiae during SARS-CoV-2 infection / G. Ciccarese, F. Drago, M. Boatti [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 93. – P. 129-132.
172. Oral health education and promotion in special needs children : Systematic review and meta-analysis / Y. Y. L. Lai, S. Zafar, H. M. Leonard [et al.] // *Oral Dis.* – 2022. – № 1. – P. 66-75.
173. Oral microbial community assembly under the influence of periodontitis / H. Chen, S. Peng, L. Dai [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – № 8. – P. e0182259.
174. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient : new signs or secondary manifestations? / J. Amorim Dos Santos, A. G. C. Normando, R. L. Carvalho da Silva [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 97. – P. 326-328.
175. Patel, J. Necrotizing periodontal disease: oral manifestation of COVID-19 / J. Patel,

J. Woolley // Oral Dis. – 2020. – № 27, Suppl. 3. – P. 768-769.

176. Pathogenesis of cyclosporine induced gingival overgrowth / P. Vescovi, M. Meleti, M. Manfredi, M. Bonanini // Minerva Stomatol. – 2003. – Vol. 52, № 5. –P. 219-229.

177. Periodontal tissue pathology in pubertal children (pupils) / T. E. Shishniashvili, Z. G. Tsagareli, L. E. Gogiashvili, N. B. Khimshiashvili // Georgian Med. News. – 2012. – № 204. – P. 22-26.

178. Periodontal therapy for primary or secondary prevention of cardiovascular disease in people with periodontitis / Z. Ye, Y. Cao, C. Miao [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2022. – № 10. – CD009197.

179. Periodontitis : an archetypical biofilm disease / C. Schaudinn, A. Gorur, D. Keller [et al.] // J Am Dent Assoc. – 2009. – № 8. – P. 978-986.

180. Periodontitis and respiratory diseases: a systematic review with meta-analysis /I. S. Gomes-Filho, S. S. D. Cruz, S. C. Trindade [et al.] // Oral Dis. – 2020. – № 26. – P. 439-446.

181. Periodontal disease immunology : 'double indemnity' in protecting the host / J. L. Ebersole, D. R. 3rd Dawson, L. A. Morford [et al.] // Periodontol 2000. –Vol. 2013, № 1. – P. 163-202.

182. Periodontal pockets : a potential reservoir for SARS-CoV-2? / Z. Badran, A. Gaudin, X. Struillou [et al.] // Med Hypotheses. – 2020. – Vol. 143. – P. 109907.

183. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way / F.S.C Sczepanik, M.L. Grossi, M. Casati et al. // Periodontol 2000. – 2020. – Vol. 84(1). – P. 45-68.

184. Periodontitis : Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / P. N. Papapanou, M. Sanz, N. Buduneli [et al.] // J Clin Periodontol. – 2018. – Vol. 45, Suppl 20. – P. S162-S170.

185. Periodontal disease and detection of human herpesviruses in saliva and gingival crevicular fluid of chronic kidney disease patients / D. Pallos, G. F. Ruivo, S. H. Ferrari-Junior [et al.] // J Periodontol 2020. – № 91. – P. 1139-1147.

186. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Infections : Community Structure, Antimicrobial Tolerance and Immune Response / M. Rybtke, L. D. Hultqvist, M. Givskov, T. Tolker-Nielsen // *J Mol Biol.* – 2015 – Vol. 427, № 23. – P. 3628-3645.
187. *Porphyromonas gingivalis* and *Treponema denticola* exhibit metabolic symbioses / K. H. Tan, C. A. Seers, S. G. Dashper [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2014. – Vol. 10, № 3. – P. e1003955.
188. Pollick, H. The Role of Fluoride in the Prevention of Tooth Decay / H. Pollick // *Pediatr Clin North Am.* – 2018. – № 5. – P. 923-940.
189. Pockpa, A. D. Twenty Years of Full-Mouth Disinfection: The Past, the Present and the Future / A. D. Pockpa, A. Soueidan, P. Louis // *Open Dent J.* – 2018. – № 12. – P. 435-442.
190. *Porphyromonas gingivalis* and dextran sulfate sodium induce periodontitis through the disruption of physical barriers in mice / Ni Kang, Yong Zhang, Fei Xue [et al.] // *Eur J. Inflamm.* – 2022. – № 12. – P. 998600. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9588948/pdf/fcimb-12-998600.pdf> (accessed 17.09.2024).
191. Qiu, C. Epidemiology of Alzheimer's disease : occurrence, determinants, and strategies toward intervention / C. Qiu, M. Kivipelto, E. von Strauss // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 111-128.
192. Role of clinical microbiology laboratories in the management and control of infectious diseases and the delivery of health care / L.R. Peterson, J.D. Hamilton, E.J. Baron, et al. // *Jr. Clin Infect Dis.* – 2001. – Vol. 32(4). – P. 605-11.
193. Polymicrobial synergy and dysbiosis: An overview / H.F.M. Shaikh, S.H. Patil, T.S. Pangam, K.V. Rathod // *J Indian Soc Periodontol.* – 2018. – Vol. 22(2). – P. 101-106.
194. Rosen, P. S. American Academy of Periodontology-Research, Science and therapy Committee. Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and clinical conditions / P. S. Rosen // *Pediatr Dent.* – 2008-2009. – Suppl. 7 – P. 253-262.
195. Rosan, B. Dental plaque formation / B. Rosan, R. J. Lamont // *Microbes Infect.* – 2000. – Vol. 2, № 13. – P. 1599-1607.
196. Salivary glands: potential reservoirs for covid-19 asymptomatic infection / J. Xu, Y.

Li, F. Gan [et al.] // J Dent Res. – 2020. – № 99. – P. 989.

197. SARS-CoV-2 detection in formalin-fixed paraffin-embedded tissue specimens from surgical resection of tongue squamous cell carcinoma / E. Guerini-Rocco, S. V. Taormina, D. Vacirca [et al.] // J Clin Pathol. – 2020. – Vol. 73. – P. 754-757.

198. SARS-CoV-2 and oral manifestation : an observational, human study / B. Sinjari, D. D'Ardes, M. Santilli [et al.] // J Clin Med. – 2020. – № 10. – P. 3218.

199. Sälzer S. Contemporary practices for mechanical oral hygiene to prevent periodontal disease / S. Sälzer, C. Graetz, C. E. Dörfer // Periodontol. 2000. – 2020. – № 1. – P. 35-44.

200. Scannapieco, F. A. The prevention of periodontal disease-An overview. Periodontol / F. A. Scannapieco, E. Gershovich. – 2000. – № 1. – P. 9-13.

201. Scaling and root planing vs. conservative surgery in the treatment of chronic periodontitis / D.E Deas, A.J. Moritz, R.S. Jr. Sagun, et al. // Periodontol 2000. – 2016 – Vol. 71(1). – P.128-39.

202. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study / A. Giacomelli, L. Pezzati, F. Conti [et al.] // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol. 71, Is. 15. – P. 889-890.

203. Silbergeld, E. K. The Microbiome / E. K. Silbergeld // Toxicol Pathol. – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 190-194.

204. Simultaneous detection and evaluation of *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella loescheii*, and *Prevotella melaninogenica* in subgingival plaque samples of chronic periodontitis and healthy individuals through multiplex polymerase chain reaction / V.S. Kottrashetti, K.G. Bhat, M.S. Kugaji [et al.] // J Indian Soc Periodontol. – 2023. – Vol. 27(3). – P. 283-289.

205. Shifts in Campylobacter species abundance may reflect general microbial community shifts in periodontitis progression / K. Henne, F. Fuchs, S. Kruth [et al.] // J Oral Microbiol. – 2014. – № 6. – P. 25874.

206. Subgingival microbiota in overweight and obese young adults with no destructive periodontal disease / D.R. de Andrade, P.A. Silva, A.P.V. Colombo, C.M. Silva-Boghossian // J Periodontol. –2021. –Vol. 92(10). –P.1410-1419.

207. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 /

- R. Yan, Y. Zhang, Y. Li [et al.] // *Science*. – 2020. – № 367. – P. 1444-1448.
208. Structural dissection and in vivo effectiveness of a peptide inhibitor of *Porphyromonas gingivalis* adherence to *Streptococcus gordonii* / C. A. Daep, E. A. Novak, R. J. Lamont, D. R. Demuth // *Infect Immun*. – 2014. – Vol. 79, № 1. – P. 67-74.
209. Takahashi, N. Oral Microbiome Metabolism : From "Who Are They?" to "What Are They Doing?" / N. Takahashi // *J Dent Res*. – 2015. – Vol. 94, № 12. – P. 1628-1637.
210. The Association between Dietary Habits and Periodontal Disease in Young Adult Women / A. Hosoda, Y. Komagamine, M. Kanazawa, et al. // *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. – 2021. – Vol. 67(1). – P. 48-56.
211. The dental plaque biofilm matrix / N.S. Jakubovics, S.D. Goodman, L. Mashburn-Warren, et al. // *Periodontol 2000*. – 2021. – Vol. 86(1). – P. 32-56.
212. The Landscape of Genetic Content in the Gut and Oral Human Microbiome / B. T. Tierney, Z. Yang, J. M. Luber [et al.] // *Cell Host Microbe*. – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 283-295.
213. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions / R. J. Lamont, H. Koo, G. Hajishengallis [et al.] // *Nat Rev Microbiol*. – 2018. – № 12. – P. 745-759.
214. The prevalence of novel periodontal pathogens and bacterial complexes in Stage II generalized periodontitis based on 16S rRNA next generation sequencing / S. Abu Fanas, C. Brigi, S. R. Varma [et al.] // *J Appl Oral Sci*. – 2021. – № 29. – P. e20200787.
215. The Role of *Treponema denticola* Motility in Synergistic Biofilm Formation With *Porphyromonas gingivalis* / H. M. Ng, N. Slakeski, C. A. Butler [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. – 2019. – № 9. – P. 432.
216. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation / L. Abusleme, A. K. Dupuy, N. Dutzan [et al.] // *ISME J*. – 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 1016-1025.
217. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms / W. Krzyściak, A. Jurczak, D. Kościelniak [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2014. – № 4. – P. 499-515.
218. Tiainen, L. Puberty-associated gingivitis / L. Tiainen, S. Asikainen, L. Saxén // *Community Dent Oral Epidemiol*. – 1992. – № 2. – P. 87-89.

219. Toothbrush technology, dentifrices and dental biofilm removal // RDH : site. – 2009. – URL: <https://www.rdhmag.com/infection-control/water-safety/article/16404968/toothbrush-technology-dentifrices-and-dental-biofilm-removal> (accessed 22.01.2022).
220. Treatment of aggressive periodontitis / W. Teughels, R. Dhondt, C. Dekeyser, M. Quirynen // *Periodontol* 2000. – 2014. – № 1. – P. 107-133.
221. Van Dyke, T. E. The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis / T. E. Van Dyke, P. M. Bartold, E. C. Reynolds // *Front Immunol*. – 2020. – № 11. – P. 511.
222. Van Dyke T.E. Risk factors for periodontitis / T.E. Van Dyke, D. Sheilesh// *J Int Acad Periodontol*. – 2005. – Vol. 7(1). – Vol. 3-7.
223. Van Winkelhoff, A. J. Microbiology in diagnosis and treatment planning in periodontics / A. J. van Winkelhoff // *Int J Dent Hyg*. – 2003. – № 3. – P. 131-317.
224. Wade, W. G. The oral microbiome in health and disease / W. G. Wade // *Pharmacol Res*. – 2023. – Vol. 69, № 1. – P. 137-143.
225. Williams R.C. Periodontal disease: the emergence of a new paradigm / R.C. Williams // *Compend Contin Educ Dent*. – 2001. – Vol. 22(2 Spec No). – P. 3-6.
226. World Health Organization. Continuous improvement of oral health in the 21st century - the approach of the WHO Global Oral Health Programme. – Geneva : World Health Organization, 2003. – URL : https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/68506/WHO_NMH_NPH_ORH_03.2.pdf?sequence=1 (accessed 17.09.2024).
227. Yamada, M. Synergistic biofilm formation by *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* / M. Yamada, A. Ikegami, H. K. Kuramitsu // *FEMS Microbiol Lett*. – 2005. – Vol. 250, № 2. – P. 271-277.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 – Критерии включения/исключения в диссертационное исследование	48
Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования.....	50
Рисунок 2 – Анаэрогат с газогенерирующим пакетом GasPak BD.....	57
Рисунок 3 – CO ₂ инкубатор Sanyo.....	58
Рисунок 4 – MALDI-TOF масс – спектрометр Bruker Daltonik MALDI Biotyper.....	59
Рисунок 5 – Секвенатор ABI 3730 DNA Analyzer (Life Technologies, USA).....	61
Рисунок 6 – Пациент В., 18 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и герпес губ после Covid-19 легкой степени.....	66
Рисунок 7 – Пациент К., 19 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и герпетиформный стоматит после Covid-19 легкой степени.....	66
Рисунок 8 – Пациент К., 19 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и герпес губ после Covid-19 легкой степени.....	67
Рисунок 9 – Ортопантомограмма пациента К., 19 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и герпес губ после Covid-19 легкой степени.....	68
Таблица 2 – Результат анализа индексов РМА, СРІТN, ОНІ-S, РВІ, Рассела, Фукса и глубины зондирования групп 1, 3, 4.....	69
Рисунок 10 – Пациент Х., 18 лет Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и кандидозный стоматитом после Covid-19 легкой степени.....	72

- Рисунок 11 – Пациент Х., 18 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и кандидозный стоматитом после Covid-19 легкой степени.....73
- Рисунок 12 – Ортопантограмма пациента А., 19 лет. Диагноз: хронический генерализованный пародонтит легкой степени и кандидозный стоматитом после Covid-19 легкой степени.....74
- Таблица 3 – Результат анализа индексов РМА, СРІТN, ОНІ-S, РВІ, Рассела, Фукса и глубины зондирования групп 1, 2, 5.....75
- Рисунок 13 – Оценка пародонтологического статуса (1) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени.....77
- Рисунок 14 – Оценка пародонтологического статуса (2) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени.....78
- Рисунок 15 – Оценка рентгенологического статуса у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени.....78
- Рисунок 16 – Оценка орофациального статуса у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени.....79
- Рисунок 17 – Индексная оценка пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени.....80
- Рисунок 18 – Значения глубины зондирования у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени при наличии герпетических

- (группа 3 и 4) и грибковых поражений (группа 5) после Covid-19 легкой степени.....81
- Таблица 4 – Относительное обилие видов/филотипов пациентов групп: 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 3 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпесом губ после Covid-19 легкой степени, 4 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетиформным стоматитом после Covid-19 легкой степени.....83
- Рисунок 19 – Сравнение биоразнообразия исследуемых у пациентов групп: 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 3 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпесом губ после Covid-19 легкой степени, 4 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и герпетиформным стоматитом после Covid-19 легкой степени.....85
- Рисунок 20 – Сравнение биоразнообразия исследуемых у пациентов групп: 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 2– пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до Covid-19 легкой степени, 5 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени.....89
- Таблица 5 – Относительное обилие видов/филотипов пациентов групп: 1 – пациенты с интактным пародонтом до Covid-19 легкой степени, 2– пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до Covid-19 легкой степени, 5 – пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом после Covid-19 легкой степени.....90
- Рисунок 21– Относительное обилие видов/филотипов распределенных между образцами и пересчитанных в процентное соотношение по метагеномным данным пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени А. До Covid-19. Б. После Covid-19 легкой степени.....92

- Рисунок 22 – Сводная таблица – сравнение биоразнообразия метагенома пародонтальных пространств у пациентов с интактным пародонтом и хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до и после Covid-19 легкой степени.....95
- Рисунок 23 – Творожистый налет, пленка у пациента с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом (вызванным *Candida inconspicua*) после Covid-19 легкой степени.....99
- Рисунок 24 – Бактериологический посев пациента с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом, вызванным *Candida inconspicua*101
- Рисунок 25 – Селективный агар для грибов *Candida* (хромогенный) с колониями грибов рода *Candida* у пациента, среда кровяной агар (микроаэрофильные условия, CO₂ 5%) с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом, вызванным *Candida inconspicua*.....102
- Рисунок 26 – Колонии грибов у пациента, среда кровяной агар (микроаэрофильные условия, CO₂ 5%) с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом, вызванным *Candida inconspicua*.....103
- Рисунок 27 – Микроскопия колоний *Candida inconspicua* (окраска по Граму (ув.х90), колонии со среды Сабуро (агар) у пациента с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени и кандидозным стоматитом, вызванным *Candida inconspicua*.....103
- Рисунок 28 – Схематическое изображение последовательного прикрепления вируса SARS-CoV-2 в пародонтальном пространстве.....106
- Рисунок 29 – Схематическое изображение каскада иммунобиохимических реакций в организме при взаимодействии SARS-CoV-2 с клеткой пародонтального пространства.....108

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 – Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности на практическое руководство «Механизм возникновения поражений слизистой оболочки рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при новой коронавирусной инфекции Covid-19»



Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России)

СВИДЕТЕЛЬСТВО О РЕГИСТРАЦИИ ОБЪЕКТА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Настоящим удостоверяется, что в Банке интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России зарегистрирован объект интеллектуальной собственности

практическое руководство
(вид объекта по классификатору)

под названием: «Механизм возникновения поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у лиц молодого возраста», авторами которого по их собственному заявлению являются:
Мосеева Марина Владимировна, Цинеккер Дарья Тиловна, Цинеккер Дина Айдаровна, Мамаева Елена Владимировна
граждане Российской Федерации:
Мосеева Марина Владимировна, Цинеккер Дарья Тиловна, Цинеккер Дина Айдаровна, Мамаева Елена Владимировна

свидетельствуют, что все права интеллектуальной собственности на регистрируемый объект принадлежат исключительно вышеуказанным лицам и ими не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.

Соответствующая запись в реестре Банка интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России о регистрации практического руководства № 14.23 от «17» января 2023 года выполнена сотрудником Центра трансфера технологий ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России **А.Ю. Тумановой**.

Копия объекта в составе и количестве 9 л. 1 экземпляр депонирована в Банке интеллектуальных и информационных ресурсов на бумажном и электронном носителях.

Ректор	 (подпись)	<u>А.Е. Шкляев</u> (расшифровка подписи)
Проректор по научной работе и региональному развитию здравоохранения	 (подпись)	<u>Е. А. Кудрина</u> (расшифровка подписи)

«02» февраля 2023 г.

Приложение 2 – Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности на термин «Пародонтальные пространства»





Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России)

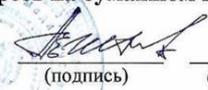
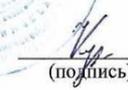
СВИДЕТЕЛЬСТВО О РЕГИСТРАЦИИ ОБЪЕКТА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Настоящим удостоверяется, что в Банке интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России зарегистрирован объект интеллектуальной собственности

термин

(вид объекта по классификатору)

под названием: **«Пародонтальные пространства»**,
авторами которого по их собственному заявлению являются:
Цинеккер Дарья Тиловна, Шумский Александр Владимирович, Модина Тамара Николаевна, Цинеккер Дина Айдаровна, Громова Светлана Николаевна, Кайсина Татьяна Николаевна, Шакирова Рушания Равильевна, Мосеева Марина Владимировна, Мамаева Елена Владимировна
граждане Российской Федерации:
Цинеккер Дарья Тиловна, Шумский Александр Владимирович, Модина Тамара Николаевна, Цинеккер Дина Айдаровна, Громова Светлана Николаевна, Кайсина Татьяна Николаевна, Шакирова Рушания Равильевна, Мосеева Марина Владимировна, Мамаева Елена Владимировна
свидетельствуют, что все права интеллектуальной собственности на регистрируемый объект принадлежат исключительно вышеуказанным лицам и ими не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.
Соответствующая запись в реестре Банка интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России о регистрации термина № 10.22 от «21» декабря 2022 года выполнена сотрудником Центра трансфера технологий ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России **А.Ю. Тумановой**.
Копия объекта в составе и количестве **8 л. 1 экземпляр** депонирована в Банке интеллектуальных и информационных ресурсов на бумажном и электронном носителях.

Ректор	 (подпись)	 А.Е. Шкляев (расшифровка подписи)
Проректор по научной работе и региональному развитию здравоохранения	 (подпись)	 Е. А. Кудрина (расшифровка подписи)

«21» декабря 2022 г.

Приложение 3 – Свидетельство о регистрации объекта интеллектуальной собственности на изображение «Схематическое изображение последовательного прикрепления вируса SARS-CoV-2 и каскада иммунобиохимических реакций в организме при взаимодействии с клеткой пародонтального пространства»



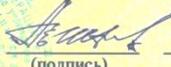
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России)

СВИДЕТЕЛЬСТВО О РЕГИСТРАЦИИ ОБЪЕКТА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Настоящим удостоверяется, что в Банке интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России зарегистрирован объект интеллектуальной собственности

схематичное изображение
(вид объекта по классификатору)

под названием: **«Схематичное изображение последовательного прикрепления вируса SARS-CoV-2 и каскада иммунобиохимических реакций в организме при взаимодействии с клеткой пародонтального кармана»,**
авторами которого по их собственному заявлению являются:
**Цинеккер Дина Айдаровна, Мамаева Елена Владимировна,
Цинеккер Дарья Тиловна, Мосеева Марина Владимировна,
Иванова Марина Константиновна**
граждане Российской Федерации:
**Цинеккер Дина Айдаровна, Мамаева Елена Владимировна,
Цинеккер Дарья Тиловна, Мосеева Марина Владимировна,
Иванова Марина Константиновна**
свидетельствуют, что все права интеллектуальной собственности на регистрируемый объект принадлежат исключительно вышеуказанным лицам и ими не были нарушены права интеллектуальной собственности других лиц.
Соответствующая запись в реестре Банка интеллектуальной собственности и информационных ресурсов ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России о регистрации **схематичного изображения № 08.22 от «28» октября 2022 года** выполнена сотрудником Центра трансфера технологий ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России **А.Ю. Тумановой.**
Копия объекта в составе и количестве **9 л. 1 экземпляр** депонирована в Банке интеллектуальных и информационных ресурсов на бумажном и электронном носителях.

Ректор	 (подпись)	<u>А.Е. Шкляев</u> (расшифровка подписи)
Проректор по научной работе и региональному развитию здравоохранения	 (подпись)	<u>Е. А. Кудрина</u> (расшифровка подписи)

«28» октября 2022 г.

Приложение 4 – Информированные согласия

ШИФР

--	--	--	--	--

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Я, _____, согласен(а) сдать биологический материал для выделения маркеров микробного обсеменения.

Мне была предоставлена информация о целях и методах исследования, о специалистах, проводящих исследование, о рисках и потенциальном дискомфорте. Я понимаю всю информацию, содержащуюся в данном документе, и подписываюсь под ней. Я имел возможность задать все интересующиеся меня вопросы и получил удовлетворившие меня ответы. У меня было достаточно времени для принятия решения.

Подписывая данный документ, я соглашаюсь:

- достоверно отвечать на заданные мне вопросы;
- пройти необходимые диагностические процедуры;
- предоставить материал для выделения маркеров микробного обсеменения;

Я понимаю и принимаю следующие положения:

- из предоставленного мной материала будет выделены маркеры микробного обсеменения;
- мои маркеры микробного обсеменения будут подвергнуты всестороннему изучению;
- полученная информация в анонимной форме может быть использована для научных исследований;
- результаты исследований могут быть опубликованы (с соблюдением личной анонимности).

Испытуемый

Фамилия Имя Отчество

Подпись

Дата _____

Свидетель

Фамилия Имя Отчество

Подпись

Дата _____

Информированное согласие

Название исследования: Клинические особенности и структура микробиоты тканей пародонта у пациентов с генерализованным пародонтитом после перенесенной новой коронавирусной инфекции Covid-19

Ответственный исполнитель исследования и контактная информация:

Цинеккер Дарья Тиловна

Врач-стоматолог ООО «Твой Стом», аспирант кафедры стоматологии детского возраста ФГБОУ ВО КГМУ

моб. тел.: 89673434390; e-mail: daschaz@inbox.ru

Номер пациента _____ Инициалы пациента (ФИО) _____

Общая информация.

Пожалуйста, внимательно прочтите этот документ. Он содержит важную информацию о медицинском научном исследовании, в котором Вам предлагают принять участие. В этом документе рассказано о том, что Вас попросят сделать до, во время и по завершении исследования, а так же об исследуемом методе лечения. Вам следует принять решение о том, хотите ли Вы участвовать в этом исследовании, только после того, как Вы прочтете и поймете всю информацию, содержащуюся в этом документе. В описании исследования, возможно, Вам встретятся незнакомые слова или непонятные медицинские термины – в этом случае, пожалуйста, попросите лечащего врача или исследователя объяснить их Вам. Если Вы решите участвовать в этом исследовании, Вас попросят подписать этот документ. Экземпляр этого документа с Вашей подписью и подписью врача-исследователя будет выдан Вам на руки.

Цель исследования: Изучение микробиоценоза рта с выявлением маркеров микробного происхождения при развитии воспалительных заболеваний пародонта

Визиты и процедуры исследования.

Для участия в исследовании Вам будет необходимо:

1. Подписание данного информированного согласия на участие в исследовании.
 2. Первичный прием врача-стоматолога, с заведением стандартной медицинской карты, или продолжение уже имеющейся мед. карты стоматологического больного, подразумевающий подробный опрос с детализацией истории и течения Вашего заболевания, Вашей жизни, склонностей, привычек с целью выявления индивидуальных особенностей Вашей личности, вся информация будет занесена во вкладыш к медицинской карте стоматологического больного. Длительность приема может составить от 15 минут до 30 минут.
 3. В зависимости от наличия у Вас патологии пародонта или констатирования состояния полного здоровья, мы Вам предложим стать участником одной из групп (всего 90 человека): 1 группа контрольная - без патологии со стороны зубочелюстной системы; группа пациентов с воспалительными процессами пародонта (хронический генерализованный катаральный гингивит, хронический генерализованный пародонтит легкой и средней степени тяжести).
 4. Далее Вам проведут несколько поэтапных обследований:
 1. Осмотр рта
 2. Проведение фотографирования полости рта.
 3. Направление и сдача анализов, определение состояния микробиоценоза рта.
- В ходе исследования от пациента не требуется никаких материальных затрат на обследование, только участие.

После проведения полного обследования пациентам будет предложено комплексное лечение в стенах ООО «Камил-Дент» (г.Казань), оставаться на дальнейшем наблюдении, в зависимости от выраженности патологии, согласно срокам диспансеризации.

Возможные нежелательные явления.

Нежелательных явлений в ходе осмотра, сбора анамнеза и обследования не обнаружено.

Возможная польза.

В ходе нашего обследования у Вас появляется возможность комплексного обследования пациента, с последующим лечением у врача-терапевта, врача-пародонтолога, врача-ортодонта и врача-хирурга. Очень важно, что часть пациентов, могли обнаружить ранние формы развития воспалительных заболеваний пародонта. То есть пользы от обследования несоизмеримо больше, чем потраченного времени, так как предотвратить всегда легче, чем лечить.

Участие в исследовании.

Вы должны будете на протяжении всего исследования регулярно (как Вам будет предписано) поддерживать связь с врачом-стоматологом, своевременно приходить на визиты текущего наблюдения и поэтапные итоговые визиты, следовать всем рекомендациям.

Вам необходимо будет своевременно сообщать врачу-исследователю обо всех изменениях, касающихся Вашего здоровья (острых заболеваниях, обострениях хронических заболеваний, травмах, и т.п.); согласовывать приём любых лекарственных препаратов и немедикаментозных методов лечения, не оговоренный заранее на первичном приеме.

На любом этапе исследования Ваше участие в нем может быть прекращено по медицинским показаниям, при несоблюдении рекомендаций врача и регламента исследования или по Вашему желанию.

Ваше участие в данном исследовании является добровольным.

Все данные, полученные о Вас исследователем, являются конфиденциальной информацией. Во всех отчетах и публикациях по результатам исследования инкогнито пациентов строго соблюдается. Первичная документация по исследованию, в том числе, идентификационные карты пациентов могут предоставляться для проверок только служащим государственных структур, имеющим соответствующие полномочия.

Затраты на участие в исследовании.

Консультации и лечение у врача-терапевта, врача-пародонтолога, врача-хирурга для пациента, участвующего в исследовании, являются бесплатными. Консультации врача-ортодонта также бесплатные. Проведение фотографирования и проведение анализов также не требуют затрат пациента.

Согласие на участие в исследовании.

Подписываясь ниже, Вы документально подтверждаете, что прочитали всю информацию, представленную в этом документе, поняли её и соглашаетесь принять участие в исследовании. Вы соглашаетесь следовать инструкциям, которые Вам будут давать в этом исследовании и взаимодействовать с врачом-исследователем. Вы подтверждаете, что у Вас было достаточно времени для того, чтобы задать вопросы по исследованию, и что Вы получили на них удовлетворившие Вас ответы. Вы понимаете, что это научное исследование, и что Ваше участие в нем добровольное.

Ф.И.О. пациента (печатными буквами)

подпись пациента

Дата _____

Подтверждающее заявление исследователя.

Я предоставил(а) участнику исследования информацию по исследованию, которая, по моему мнению, точна и достаточна для того, чтобы он мог понять суть, риски и возможную пользу от участия в исследовании и его/ее права как участника исследования. Я был(а) свидетелем подписания данного документа участником исследования.

Ф.И.О. исследователя (печатными буквами)

подпись исследователя

Дата _____

Приложение 5 – Анкета для пациентов, принимающих участие в исследовании

Уважаемые пациенты!

Сообщенные Вами сведения позволят врачу подобрать эффективную анестезию, лекарства и методы лечения, правильно составить план лечения!

Ф.И.О.		
Возраст		
Пол	муж.	жен.
Национальность		
Группа здоровья (1, 2, 3)		
Группа крови(1, 2, 3, 4)		
Резус фактор	+	-
Перенесенные и сопутствующие заболевания		
Наличие стресса (стрессорных воздействий)		
Заболевания сердца	да	нет
Инфаркт миокарда	да	нет
Наличие кардиостимулятора	да	нет
Заболевания сосудов	да	нет
Инсульт	да	нет
Повышение или понижение артериального давления	да	нет
Заболевания легких	да	нет
Бронхиальная астма	да	нет
Заболевания желудочно-кишечного тракта	да	нет
Заболевания печени	да	нет
Диарея, запоры	да	нет
Заболевания почек		
Заболевание эндокринных органов:		
Щитовидной, паращитовидной железы	да	нет
Сахарный диабет	да	нет
Заболевание крови	да	нет
Нарушение свертываемости крови	да	нет
Заболевания уха, горла, носа	да	нет
Глаукома (повышение внутриглазного давления)	да	нет
Заболевание костной системы	да	нет
Заболевания суставов		
Заболевания кожи	да	нет
Нейродермит	да	нет
Заболевания аутоимунные	да	нет
Травмы	да	нет
Сотрясение головного мозга	да	нет
Частые головные боли	да	нет
Проводилось ли исследование на ВИЧ, если «да», то каков результат	полож.	отр.
Инфекционные заболевания (гепатит)	да	нет
Венерические заболевания	да	нет
Частые ОРВИ	да	нет
Проводилось лучевая терапия, химиотерапия за последние 10 лет	да	нет
Были операции (какие)		

Другие заболевания (указать):		
Аллергические реакции		
местные анестетики	да	нет
антибиотики	да	нет
сульфанилимиды	да	нет
препараты йода	да	нет
гормональные препараты	да	нет
пыльца и растения	да	нет
пищевые продукты	да	нет
шерсть животных	да	нет
другие лекарственные препараты (указать):		
Получение медицинской помощи		
Постоянно принимаю лекарственные препараты	да	нет
Периодически принимаю лекарственные препараты	да	нет
Если «да», то какие:		
Состою на учете в лечебном учреждении	да	нет
Диагноз		
Последнее общемедицинское обследование(месяц, год)		
Проводились переливания крови	да	нет
Проводились инъекции (в/м, п/к) за последние 6 месяцев	да	нет
Проводилось ли лечение антибиотиками	да	нет
Часто ли было назначение антибиотиков	да	нет
Проводилось ли терапия НПВС	да	нет
Проводилось ли гормонотерапия	да	нет
Дополнительные сведения		
Головокружение, потеря сознания, одышка при введении мед. средств.	да	нет
Являюсь донором	да	нет
Работа связана (ранее или сейчас) с профессиональными вредностями	да	нет
Занимаюсь спортом профессионально	да	нет
Посещаю регулярно фитнес-центры	да	нет
Имею вредные привычки:		
курение	да	нет
прием алкоголя	да	нет
прием наркотических средств	да	нет
Характер питания	рацион	нерац.
Для пациенток		
Вы беременны	да	нет
Являетесь кормящей матерью	да	нет
Имеется нарушение менструального цикла	да	нет
Постоянно или периодически принимаю противозачаточные препараты	да	нет
Последнее посещение врача-гинеколога в (месяц, год)		
Стоматологический анамнез		
Кровоточивость при чистке зубов	да	нет
Появление герпеса на губах:	да	нет
периодичность в год		
Появление язв во рту:	да	нет
периодичность в год		

Наличие болей и щелканье в височно-нижнечелюстном суставе	да	нет
Изменение линии улыбки		
Бруксизм, гипертонус мышц	да	нет
Сухость во рту	да	нет
Запах изо рта	да	нет
Лечился ли ранее у пародонтолога	да	нет

Covid-19

Вы болели Covid-19	да	нет
положительный тест ПЦР	да	нет
Антитела (Ig M, IgG)	да	нет
Вы проходили лечение по поводу Covid-19 на дому	да	нет
Вы были госпитализированы по поводу Covid-19	да	нет
Поражение легких (%)		
КТ (1, 2, 3.)		
При Covid-19 вы принимали:	да	нет
парацетамол	да	нет
противовирусные препараты	да	нет
антибиотики	да	нет
антикоагулянты	да	нет
гормоны	да	нет
иммунодепрессанты	да	нет
Кислородный концентратор	да	нет
ИВЛ	да	нет
Особенности течения Covid-19 (указать):		
Осложнения после Covid-19 (указать):		
Ухудшение стоматологического здоровья во время Covid-19	да	нет
Ухудшение стоматологического здоровья после Covid-19	да	нет
Проводилась ли Вам прививка против Covid-19	да	нет

Приложение 6 – Градация стоматологического статуса

Объективное исследование	
	состояние жевательных мышц (1-норма, 2-тонус повышен, 3-спазм, 4-бруксизм)
	уздечки - верхней и нижней губы, языка (1-средние, 2-сильные, 3-слабые)
	глубина преддверия (1-мелкое, 2-среднее, 3-глубокое)
	тяги (1 – нет, 2 – да)
	РВІ (I, II, III, IV)
	GI (0, I, II, III)
	РМА (%)
	ОHI – S (балл)
	СРІТN (балл)
	степень кровоточивости (0,1,2,3)
	окклюзия (1 – ортогнатический прикус, 2 – дистальная окклюзия, 3 – мезиальная окклюзия, 4 – перекрёстная окклюзия, 5 – глубокая резцовая окклюзия, 6 – вертикальная резцовая дизокклюзия, 7 – тесное положение зубов, 8 – диастемы и тремы, 9 – аномалии положения отдельных зубов).
	съёмные ортодонтические аппараты (1 – нет, 2 – да)
	несъёмная ортодонтическая техника (1 – нет, 2 – да)
	хроническая механическая травма (1 – нет, 2 – да)
	зафиксированные неправильно протекающие функции (1 – нет, 2 – нарушение жевания, 3 – неправильное глотание и привычка давления языком на зубы, 4 – нарушение носового дыхания, 5 – неправильная речевая артикуляция)
	распространенность пародонтита (1 – локализованный, 2 – генерализованный)
	степень тяжести пародонтита (1 - легкая, 2 - средняя, 3 – тяжелая)
	течение пародонтита (1 - острое, 2 - хроническое, 3 - обострившееся (абсцедирующее), 4 – ремиссия)
	Лечился ли ранее по поводу герпетических поражений (1- да, 2- нет) Проводилось ли самолечение герпетических поражений до обращения к врачу (1- да, 2- нет)
	Температура (1-до 37,5 ^{0С} , 2-37,5-38,5,3 ^{0С} - больше 38,5 ^{0С})
	Имеются ли признаки острого инфекционного заболевания (1- да, 2- нет)
	Имеются ли признаки интоксикации (1- да, 2- нет)
	Имеются ли в полости рта афты (1- да, 2- нет)
	Стадия развития афты (1-афта в острый период, 2-эпителизирующаяся афта)
	Количество афт
	Острый генерализованный катаральный гингивит (1- да, 2- нет)
	Кровоточивость (1- да, 2- нет)
	Имеются ли герпетические поражения губ (1- да, 2- нет)
	Имеются ли герпетические поражения кожи (1- да, 2- нет)

Приложение 7 – Сводные данные клинико-рентгенологической характеристики пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени до и после Covid-19 легкой степени

Критерии	Группа 3, 4	Группа 5	Достоверность
Состояние и цвет десневых сосочков	цвет – цианотичный (25%), гиперемирован (70%), светло-розовый (5%), отежности межзубных сосочков (75%)	цвет – цианотичный (30%), гиперемирован (65%), светло-розовый (5%), отечность межзубных сосочков (80%)	P > 0, 05
Наличие/отсутствие экссудата	экссудат есть (90%), экссудата нет (10%)	экссудат есть (88%), экссудата нет (12%)	P > 0, 05
Наличие наддесневых/поддесневых зубных отложений	наддесневые (100%) и поддесневые зубных отложения (36%)	наддесневые (100%) и поддесневые зубных отложения (36%)	P > 0, 05
Наличие/отсутствие зубодесневого соединения в зоне патологии	зубодесневое соединение есть (0%), зубодесневого соединения нет (100%)	зубодесневое соединение есть (0%), зубодесневого соединения нет (100%)	P > 0, 05
Пародонтальные карманы	до 4 мм (82%) до 6 мм (18%)	до 4 мм (86%) до 6 мм (14%)	P > 0, 05
Кровоточивость по Миллеру	кровоточивость I (90%), II степени (10%), III степени (0%)	кровоточивость I (70%), II степени (30%), III степени (0%)	P > 0, 05
Подвижность по Миллеру	I степени (50%), II степени (50%), III степени (0%), перкуссия безболезненная (100%)	I степени (62%), II степени (38%), III степени (0%), перкуссия безболезненная (100%)	P > 0, 05
Отсутствие симптоматической рецессии	Есть рецессия (72%), нет рецессии (28%)	Есть рецессия (74%), нет рецессии (26%)	P > 0, 05

Критерии	Группа 3, 4	Группа 5	Достоверность
Костные карманы	Костные карманы есть (15%)	Костные карманы есть (22%)	$P > 0,05$
Костные перегородки усеченной формы	Межалвеолярные перегородки усеченной формы (56%)	Межалвеолярные перегородки усеченной формы (53%)	$P > 0,05$
Межзубные перегородки сниженной высоты	Межзубные перегородки сниженной высоты (38%)	Межзубные перегородки сниженной высоты (40%)	$P > 0,05$
Мелкопетлистое строение	Мелкопетлистое строение (85%)	Мелкопетлистое строение (88%)	$P > 0,05$
Крупнопетлистое строение	Крупнопетлистое строение (15%)	Крупнопетлистое строение (12%)	$P > 0,05$
Зоны резорбции замыкающих пластинок	Зоны резорбции кортикальных замыкающих пластинок (20%)	Зоны резорбции кортикальных замыкающих пластинок (21%)	$P > 0,05$
Участки остеопороза и разрушения костной ткани	Участки остеопороза и разрушения костной ткани (16%)	Участки остеопороза и разрушения костной ткани (12%)	$P > 0,05$
Глубина костного кармана	0,5 балла по Фуксу – резорбция костной ткани от 1/3 до 2/3 длины корня (35%), 0,7 балла по Фуксу – резорбция костной ткани до 1/3 длины корня (65%)	0,5 балла по Фуксу – резорбция костной ткани от 1/3 до 2/3 длины корня (54%), 0,7 балла по Фуксу – резорбция костной ткани до 1/3 длины корня (46%)	$P > 0,05$

