Особенности течения хронического периодонтита, ассоциированного с биопленкообразующими микроорганизмами

В.К. ОКУЛИЧ*, к. м. н., доцент
Н.Э. КОЛЧАНОВА**, ассистент
Ю.П. ЧЕРНЯВСКИЙ**, к. м. н., доцент, зав. кафедрой
*Кафедра клинической микробиологии
**Кафедра терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК
УО Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Features of progress of chronic periodontitis associated with biofilm-forming bacteria

V.K. OKULICH, N.E. KOLCHANOVA, Yu.P. CHERNIAVSKY

Резюме

Образование биопленок бактериями ротовой полости является важным звеном в патогенезе хронического периодонтита. Изучение новых подходов идентификации и исследования биопленок, поиск механизмов воздействия на формирование и разрушение уже образованных биопленок является перспективным и актуальным научно-практическим направлением. Целью работы стала оценка течения хронического периодонтита, ассоциированного с биопленкообразующими микроорганизмами, и изучение устойчивости сформированной ими биопленки к ферментам, антисептикам и антибактериальным препаратам. Были обследованы 97 пациентов с хроническим периодонтитом и 30 человек с интактным периодонтом. В ходе исследования изучены свойства 127 клинических изолятов, выделенных у пациентов с хроническим периодонтитом и в контрольной группе, методом ПЦР в режиме реального времени определена ДНК 323 периодонтопатогенов. Установлено, что у пациентов с хроническим периодонтитом наблюдаются изменения микрофлоры ротовой полости: увеличивается способность бактерий формировать биопленку и возрастает их устойчивость в ее составе к антибиотикам. Наибольшей способностью к разрушению экзополимерного матрикса биопленки обладали протеиназа К и диметилсульфоксид.

Ключевые слова: биопленка, ПЦР-диагностика, бактерии, хронический периодонтит, антибиотики.

Abstract

The formation of biofilms by oral bacteria is an important link in the pathogenesis of chronic periodontitis. The study of new approaches for identification and research of biofilms, the search for mechanisms of influence on the formation and destruction of biofilms, is a promising and relevant scientific and practical direction. The aim of the study was to evaluate the course of chronic periodontitis associated with biofilm-forming microorganisms and to study the stability of the biofilm formed by them to enzymes, antiseptics and antibacterial drugs. 97 patients with chronic periodontitis and 30 patients with intact periodontitis were examined. In the study, the properties of 127 clinical isolates isolated in patients with chronic periodontitis and in the control group were studied, DNA of 323 periodontopathogens was determined by real-time PCR. It is established that in patients with chronic periodontitis there are changes in the microflora of the oral cavity: the ability of bacteria to form biofilm increases and their resistance to antibiotics increases. Proteinase K and dimethylsulfoxide possessed the greatest ability to destroy the exopolymer matrix of biofilms.

Key words: biofilm, PCR diagnostics, bacteria, chronic periodontitis, antibiotics.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

1. В отличие от лиц без патологии периодонта в анамнезе для пациентов с хроническим периодонтитом установлены изменения микрофлоры ротовой полости.
2. Наибольшей способностью к разрушению биопленки имеют протеиназа К и диметилсульфоксид.
3. Стрептококки в составе биопленки по сравнению с их планктонными формами обладали более высокой МПК для всех антибиотиков, кроме моксифлоксацина.

Заболевания периодонта характеризуются хроническими и дегенеративными процессами в периодонтальных тканях, которые инициируются многовидовой бактериальной инфекцией. Иммунные и воспалительные реакции в периодонтальных тканях, вызванные периодонтопатогенами, могут привести к системным заболеваниям, в том числе к развитию атеросклероза, диабета, остеопороза

и ревматоидного артрита. В последнее время основополагающие принципы патогенеза и традиционные методы лечения хронического периодонтита постоянно пересматриваются. Необходимость постоянного ситуационного анализа обусловлена высокой распространенностью воспалительных заболеваний периодонта, недостаточной эффективностью, длительными сроками терапии, а также склонностью к хроническому рецидивирующему течению с вовлечением в патогенетический круг многочисленных иммунных механизмов. К настоящему времени образование биопленок бактериями периодонтального кармана является важным звеном для патогенеза хронического периодонтита. В связи с этим изучение новых подходов идентификации и исследования биопленок, реакций иммунного ответа на инфекции, связанные с биопленками, изменение тактики антибиотикотерапии, а также поиск механизмов воздействия на формирование и разрушение уже образованных биопленок, является перспективным и актуальным научно-практическим направлением [4, 8].

Микробы, находясь в полости рта, могут существовать в двух формах — свободно плавающей (планктонной) и закрепленной (сессильной) в составе биопленок. Основоположники учения о биопленках Donlan R. M. и Costerton J. W. дали определение биопленки. В настоящее время микробные биопленки — это сообщества микробных клеток, находящиеся в стадии логарифмического роста, ассоциированных с внеклеточным матриксом. Исходя из определения, основное внимание сконцентрировано на двух неотъемлемых атрибутах биопленки — микробах и связывающем их в единую систему внеклеточном матриксе [1, 5].

В изучении структуры БП используют разнообразные методы визуализации, включая световую микроскопию с компьютерной обработкой изображения, просвечивающую и сканирующую электронную микроскопию. К настоящему времени в научной литературе представлена информация о большом количестве методов культивирования биопленок in vitro и in vivo. Основными являются два направления исследований: культивирование в закрытых (статических) и открытых (динамических) системах в зависимости от наличия питательных веществ. Существующие в современной микробиологии методы используются в основном в научных исследованиях и не находят применения в бактериологических лабораториях [2, 6, 11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить течение хронического периодонтита, ассоциированного с биопленкообразующими микроорганизмами и изучить устойчивость сформированного ими микробного матрикса к ферментам, антисептикам и бактериям в составе биопленки к антибактериальным препаратам.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены результаты клинического и лабораторного обследования 97 пациентов с хроническим периодонтитом, из них мужчин — 47 (48,5%), женщин — 50 (51,5%) в возрасте от 18 до 80 лет. Давность заболевания — от 3 до 10 лет (в среднем — 4,8 года). В контрольную группу включены 30 человек с интактным периодонтом и аналогичными гендерными характеристиками. Для оценки сстепени выраженности воспалительного процесса в тканях периодонта, состояния гигиены полости рта применялись индексные оценки: PI Silnes-Loe, SBI, PI Pussel, а также использовались результаты замеров глубины периодонтальных карманов и КПУ.

В ходе исследования было проведено комплексное изучение свойств 127 клинических изолятов, выделенных у пациентов с хроническим периодонтитом и в контрольной группе. Методом ПЦР в режиме реального времени определена ДНК 323 периодонтопатогенов 1-го и 2-го порядка. Для взятия материала из пародонтального кармана с целью изучения поддесневой биопленки использовали стандартный стерильный бумажный эндодонтический штифт (файл № 30), который помещали в пробирку с реагентом ДНКэкспресс НПФ «Литех» (Москва). Методика проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени соответствовала инструкции тест-системы «Дентоскрин». Амплификатор детектирующий ДТ-96 (ДНК-технология, Россия). Ватным тампоном забирали материал с придесневой поверхности зуба, а затем переносили в пробирку с транспортной средой Кэри-Блейра (Himedia) для изучения наддесневой биопленки. Идентификацию аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на автоматизированном биохимическом анализаторе ATB Expression фирмы bioMerieux. В предшествующий период (2 месяца) исключалось применение каких-либо антибактериальных химиотерапевтических препаратов или антисептических полосканий, ирригаторов.

Для проведения конфокальной лазерной сканирующей микроскопии использовали микроскоп Leica TCS SPE с программным обеспечением LAS AF. Окраску препаратов проводили раствором DAPI 0,02 мкг/мл. Сканирование производили по всей толщине препарата, с использованием объективов с различным разрешением.

Определение способности микроорганизмов, выделенных у пациентов с хроническим периодонтитом, формировать биопленку и ее массу проводили с использованием 96-луночкового планшета. В основе метода лежит способность микроорганизмов формировать биопленку на стенках и дне лунок планшета и использование растворов красителей для окрашивания элементов биопленки с последующим учетом результатов [7].

Для оценки способности химических и биологических объектов расщеплять экзополимерный матрикс биопленки применяли метод с использованием Конго красного [3].

Определение МПК антибиотика для планктонных форм микроорганизмов проводили согласно стандарту EUCAST v.7.1 [12]. С целью определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотиков для бактерий в составе биопленки применяли разработанный ранее запатентованный способ [6]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С помощью ПЦР в режиме реального времени нами определены генетические маркеры трех периодонтопатогенных видов 1-го порядка: Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, что соответствует «красному и зеленому комплексу», а также 2-го порядка: Prevotella intermedia, Treponema denticola, Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas endodontalis и др.,

что соответствует «оранжевому» и «желтому комплексу» по классификации Sochransky [10].

Анализ поддесневой микробной биопленки с помощью детекции генетических маркеров периодонтопатогенных бактерий достоверно ($p < 0,001$) позволил выявить более высокую частоту содержания периодонтопатогенных видов 1-го и 2-го порядка при хроническом периодонтите (96%) по сравнению с контрольной группой (30%) Относительная частота выявления периодонтопатогенов 1-го порядка у пациентов с хроническим периодонтитом (ХП) в сравнении с контрольной группой возросла для вида T. forsythia в 14,7 раз. В то же время бактерии A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis были идентифицированы только в группе с патологией периодонта. Для периодонтопатогенов 2-го порядка также было характерно увеличение относительной частоты выявления у пациентов с ХП в сравнении с контрольной группой: для Prevotella intermedia в 12,2 раза, Treponema denticola в 10 раз, Fusobacterium nucleatum в 5 раз, Porphyromonas endodontalis в 7,4 раза (рис. 1).

У обследованных пациентов периодонтопатогены выделялись как в виде единичных микроорганизмов, так и в многовидовых ассоциациях. Всего при хроническом периодонтите выделялось до шести периодонтопатогенных видов 1-го и 2-го порядков из семи возможных.

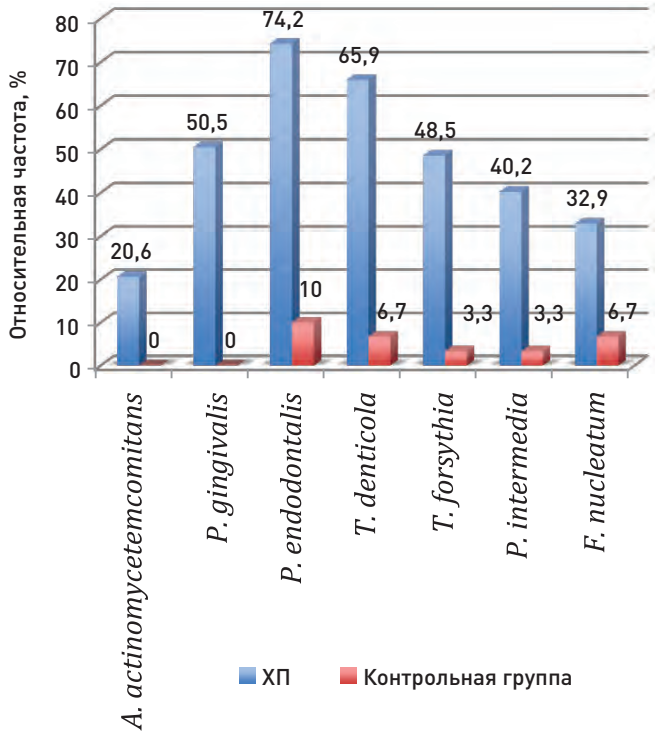

Рис. 1. **Относительная частота выявления периодонтопатогенов 1-го и 2-го порядков у обследованных пациентов, %**

Сравнительный анализ частоты выделения ассоциаций периодонтопатогенов 1-го и 2-го порядков в поддесневой биопленке, формирующейся при различной степени тяжести хронического периодонтита, указывает на увеличение количества микроорганизмов в ассоциациях при более выраженном воспалении в тканях периодонта. В составе ассоциаций в сравнении с контрольной группой при легкой степени хронического периодонтита достоверно чаще встречались периодонтопатогенные микроорганизмы: T. forsythia и T. denticola; при средней — P. gingivalis, T. forsythia, T. denticola, P. endodontalis, P. intermedia; при тяжелой — A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis, T. forsythia, T. denticola, P. endodontalis, P. intermedia, F. nucleatum (рис. 2). Выявлена положительная корреляционная связь с наличием периодонтопатогенов «зеленого и красного комплексов» ($r = 0,77$, $p < 0,05$) и тяжестью хронического периодонтита.

Количественный анализ ПЦР в режиме реального времени позволил оценить концентрацию исследуемых периодонтопатогенов в поддесневой биопленке у пациентов с хроническим периодонтитом (геном-эвивалент/мл). Положительным результатом анализа является случай, когда «критическое число» искомого периодонтопатогена выше нормы. По полученным данным (табл. 1) сделан вывод о достоверном увеличении концентрации периодонтопатогенов у пациентов с ХП в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$).

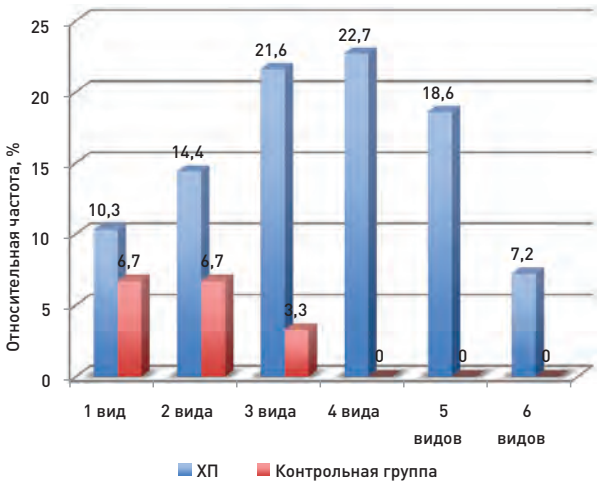

Рис. 2. **Относительная частота встречаемости периодонтопатогенных видов микрорганизмов 1-го и 2-го порядков в ассоциациях у обследованных пациентов, %**

Таблица 1. **Количество периодонтопатогенов у пациентов с ХП и в контрольной группе, Me; LQ — UQ**

Группа пациентов	Геном-эквивалент/мл,	p
1. Контрольная группа	0	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$
2. ХПЛ	$3,6\times10^6$; $3,5\times10^5$-$1,3\times10^8$	$p_{2-3} > 0,05$
3. ХПС	$1,5\times10^7$; $4,3\times10^6$-$1,6\times10^8$	$p_{2-4} < 0,001$
4. ХПТ	$5,7\times10^7$; $1,8\times10^7$-$7,3\times10^8$	$p_{3-4} < 0,05$

Установлено, что самыми многочисленными микроорганизмами в полости рта были стрептококки, которые являются представителями «желтого комплекса» согласно классификации Socransky (1998), из них в группе лиц без патологии периодонта в анамнезе в 33,3% обнаруживали Streptococcus sangvinis, 26,7% — Streptococcus oralis, 20% — Streptococcus salivarius, 16,7% — Streptococcus mitis и 3,3% Gemella morbillorum. Streptococcus anginosus был выделен при ХП у 10 человек, что составило 10,3%, Lactococcus lactis — у 5 (5,2%), Gemella haemolisans — у 3 (3,1%), Streptococcus mutans — у 2 (2,1%), Streptococcus vestibularis, Streptococcus pneumonia и Leuconostoc spp — у 1 (1%), кроме того, Staphylococcus epidermidis — у 9 (9,3%) и Candida albicans — у 3 (3,1%). Таким образом, видовое разнообразие микроорганизмов в наддесневой биопленке у пациентов с ХП достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

Для количественной характеристики степени обсемененности микроорганизмами наддесневой биопленки нами было принято микробное число (колониеобразующие единицы в 1 г или мл зубного налета — КОЕ/мл), выраженное в логарифмической форме (lg КОЕ/мл).

Установлено, что количество условно-патогенных микроорганизмов, определяемое в наддесневой биопленке, достоверно выше у пациентов с хроническим периодонтитом, чем в контрольной группе (табл. 2). Выявлена положительная корреляционная связь тяжести течения хронического периодонтита с общим количеством условно-патогенной микрофлоры «желтого комплекса» ($r = 0,96$, $p < 0,05$). Общее количество микроорганизмов в наддесневой биопленке у пациентов с ХП увеличивалось в 4 раза для ХПЛ, в 64 раза — для ХПС, в 2154 раза — для ХПТ; в поддесневой биопленке возрастало в 295 раз для ХПЛ, в 439 раз — для ХПС, в 2667 раз — для ХПТ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. **Количество микроорганизмов в составе биопленки у пациентов с ХП и в контрольной группе, Me; LQ — UQ**

Группа пациентов	lg КОЕ/мл	p
1. Контрольная группа	4,7; 4-5	$p_{1-2}<0,01$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$
2. ХПЛ	5; 4,7-5,7	$p_{2-3}<0,001$
3. ХПС	6,7; 6-6,7	$p_{2-4}<0,001$
4. ХПТ	8; 7,7-8	$p_{3-4}<0,001$

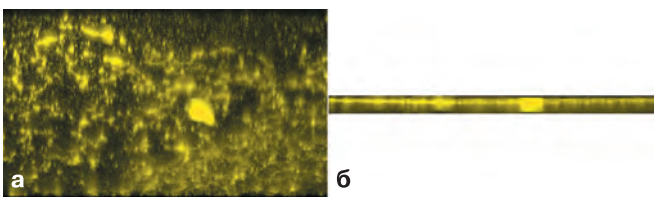

Рис. 3. **Изображение биопленки S. oralis, полученное с помощью конфокальной микроскопии (а – горизонтальная, б — вертикальная плоскость)**

При изучении микробных биопленок с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа Leica TCS SPE с программным обеспечением LAS AF, с использованием флуоресцентного красителя DAPI получена характерная для биопленок трехмерная организация (рис. 3). Толщина двухсуточной биопленки S. oralis колебалась от 50 до 60 мкм.

Streptococcus spp, выделенные от пациентов с хроническим периодонтитом, обладали разной способностью формировать биопленку. При тяжелом течении заболевания 94,1% изолятов формировали экзополимерный матрикс, при средней степени — 83,9%, при легкой — 71,9%. Масса биопленки, образуемой микроорганизмами, выделенными от пациентов с ХП, достоверно выше ($p < 0,001$) при тяжелой степени тяжести ХП, чем в контрольной группе, а также чем при средней и легкой тяжести ХП (табл. 3).

При исследовании усредненных показателей среди изолятов бактерий наибольшая способность к разрушению экзополимерного матрикса биопленки из изученных активных веществ наблюдалась у 25% диметилсульфоксида (63,25; 36,95-71,86 мкг/мл), что было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у всех других исследованных антисептиков. Относительно высокая способность к разрушению матрикса биопленки обнаружена у протеиназы К (18,83; 6,28-34,97 мкг/мл), активность которой ($p < 0,05$) превышала активность других исследованных ферментов (табл. 4). Наиболее распространенные в клинической

Таблица 3. **Масса биопленки, образуемая изолятами Streptococcus spp, выделенными у пациентов в зависимости от степени тяжести течения ХП, Me; LQ-UQ**

Группы сравнения	N	мкг/лунку	p
1. Контрольная группа	0	0; 0-5,29	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
2. ХПЛ	2	3,83; 0,0-5,57	
3. ХПС	1	8,85; 5,7-19,26	
4. ХПТ	4	22,94; 15,2-40,06	

Таблица 4. **Способность исследуемых активных веществ разрушать экзополимерный матрикс монобиопленок (n = 25)**

Активное вещество	Me, LQ — UQ, мкг/мл
Диметилсульфоксид 25%	63,25; 36,95-71,86
Перекись водорода 3%	0,03; 0-0,35
Хлоргексидин 2%	0; 0-1,21
Хлоргексидин 0,5%	0; 0-0,09
Ацетилцистеин	0,02; 0-0,26
Протеиназа К	18,83; 6,28-34,97
Гиалуронидаза I типа	1,52; 1,12-6,71
ДНКаза I типа	2,41; 0,38-14,67
Трипсин	3,46; 1,74-12,95
Альфа-амилаза	0; 0-0,38

практике антисептики (хлоргексидин 0,05%, 2%; перекись водорода 3%, фурациллин, цитилпиридиния хлорид, септомирин) достоверно не разрушали экзополимерный матрикс, сформированный микроорганизмами ротовой полости.

При сравнении чувствительности экзополимерного матрикса биопленок, сформированных микроорганизмами разных видов, к ферментам и антисептикам было установлено, что наименее резистентным являлся матрикс биопленки, сформированной изолятами Streptococcus spp, выделенными от пациентов с ХП, самым устойчивым к действию разрушающих агентов был матрикс биопленки, сформированной микроорганизмами P. aeruginosa, выделенными от пациентов с хирургической инфекцией. Установлена значительная межвидовая и внутривидовая гетерогенность устойчивости матрикса биопленок по отношению к исследуемым ферментам и антисептикам. Наибольшая внутривидовая вариабельность данных наблюдалась у изолятов E. coli к гиалуронидазе I типа (от 0,04 до 11,7) и трипсину (от 0,07 до 23,3), результаты представлены в таблице 5.

При сравнении МПК90 антибиотиков для Streptococcus spp в составе биопленки обнаружено, что МПК90 увеличилась от 2 до 512 раз для различных антибиотиков по сравнению с их МПК90 для планктонных форм. МПК90 возросла для β-лактамных антибиотиков: пенициллинов (для бензилпенициллина в 32 раза, для амоксициллин + клавунат в 512 раз); карбапенемов (для имипенема в 2 раза, для меропенема в 16 раз). В то же время в группе глицилциклинов МПК90 возросло для тигециклина в 2 раза, в группе фторхинолонов — для ципрофлоксацина в 4 раза, для моксифлоксацина не изменилась (табл. 6).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хроническим периодонтитом в отличие от лиц без патологии периодонта в анамнезе выявлены изменения микрофлоры ротовой полости: увеличивается количество периодонтопатогенных возбудителей Porphyromonas endodontalis, Treponema denticola, Tannerella forsythia, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum; присоединяются микроорганизмы видов Aggregatibacter actinomycetemcomitans и Porphyromonas gingivalis; возрастает количество ассоциированных периодонтопатогенов; увеличивается общее количество бактерий видов Streptococcus sanquinis, Streptococcus mitis, Streptococcus salivarius и массы, образованного ими экзополимерного матрикса.

2. Сочетание периодонтопатогенов 1-го порядка: Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, выделенных из периодонтальных карманов, одновременно с увеличением количества стрептококков с высокой способностью формировать

Таблица 5. **Способность активных веществ к расщеплению экзополимерного матрикса монобиопленок в зависимости от вида микроорганизмов, мкг/мл, Me; LQ–UQ; (min/max)**

Исследуемый изолят / Активное вещество	Streptococcus spp. (n = 6)	S. epidermidis (n = 4)	S. aureus (n = 6)	E. coli (n = 6)	P. aeruginosa (n = 3)
Гиалуронидаза I (bovine testis)	4,7 1,13-7,5 (0,4/9,6)	3,79 2,65-4,14 (1,8/4,1)	7,33; 1,45-10,1 (0,7/11,8)	3,52; 0,74-7,65; (0,04/11,7)	0,45 0,22-0,54 (0,2/0,5)
Трипсин (bovine pancreas)	16,1 3,69-27,3 (3,7/33,3)	1,7 1,1-2,5 (1/2,6)	8,0 1,57-14,1 (1,5/35,7)	3,17 2,25-4,01 (0,07/23,3)	0,7 0,2-4,1 (0,2/4)
Протеиназа K (tritrachium album)	44,05 8,1-55,3 (1,1/82,5)	5,0 2,8-8,1 (1,7/9,9)	11,92 5,1-18,1 (3,9/18,2)	28,45 9,7-49,7 (4,1/58,7)	3,8 2,0-19,5 (2/19,5)
ДНКаза I типа (bovine pancreas)	16,5 5,1-21,8 (3,7/28)	1,32 1,1-1,8 (0,9/2,1)	1,01 0,73-1,2 (0,38/2,4)	0,48 0,04-14,1 (0/14,1)	1,68 0,1-2,4 (0,08/2,4)
Диметилсульфоксид 25%	89,5 52,1-116,8 (25/164)	21,3 15,1-48,6 (11,8/73,2)	39,86 36,9-47,1 (25,9/172)	54,41 44,5-63,12 (24,1/75,5)	14,6 8,9-63,4 (8,8/63,4)

Таблица 6. **МПК антибиотиков для клинических изолятов Streptococcus spp. в виде планктонных форм и в составе биопленки**

Антибактериальный препарат	МПК50	МПК90	МПК50	МПК90	Me; LQ-UQ	Min/max
Амоксициллин + клавунат	0	0,125	16	64	24; 4,1-64	0,125/256
Бензилпенициллин	0,125	8	32	256	48; 8-256	0,25/256
Имипенем	0,016	1	0,5	2	0,5; 0,5-2	0,125/32
Меропенем	0,016	0,063	0,5	1	0,5; 0,38-1	0,016/32
Моксифлоксацин	0,063	1	0,25	1	0,38; 0,13-1	0,016/32
Ципрофлоксацин	0,25	0,5	0,5	2	0,5; 0,25-1,5	0,125/32
Тигециклин	0,016	0,25	0,016	0,5	0,1; 0,016-0,5	0,016/4

биопленку достоверно коррелирует с тяжестью течения хронического периодонтита.

3. Матрикс биопленки, образованный стрептококками, выделенными от пациентов с хроническим периодонтитом, обладает значительной межвидовой и внутривидовой вариабельностью по спектру чувствительности к ферментам и антисептикам. Независимо от вида микроорганизма и его способности формировать биопленку, наибольшей способностью к разрушению экзополимерного матрикса имеют протеиназа К и диметилсульфоксид, в то же время используемые в клинической практике обладают более низкой активностью.

4. Стрептококки в составе биопленки демонстрируют более высокую минимальную подавляющую концентрацию по сравнению с их планктонными формами для всех антибиотиков кроме моксифлоксацина. При сравнении МПК90 антибиотиков для Streptococcus spp в составе биопленки обнаружено, что МПК увеличилась от 2 до 512 раз для различных антибиотиков по сравнению с их МПК для планктонных форм.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байдик О. Д. и др. Молекулярно-генетические механизмы развития заболеваний пародонта // Пародонтология. 2017. №3 (84). С. 4-7.

Baydik O. D. i dr. Molekulyarno-geneticheskie mehanizmyi razvitiya zabolevaniy parodonta // Parodontologiya. 2017. №3 (84). P. 4-7.

2. Колчанова Н. Э., Чернявский Ю. П., В.К. Окулич Современные аспекты изучения микроорганизмов полости рта, образующих биопленку, при патологии периодонта // Стоматолог. 2017. №5. С. 57-68.

Kolchanova N. E., Chernjavsky Y. P., Okulich V. K. Sovremennye aspekty izuchenija mikroorganizmov polosti rta, obrazujushhih bioplenku, pri patologii periodonta // Stomatolog. 2017. №5. P. 57-68.

3. Колчанова Н. Э., Окулич В. К., Шилин В. Е. Определение образования микробной биопленки бактериями периодонтального кармана и ее устойчивости к химическим и биологическим объектам // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. №3. С. 56-61.

Kolchanova N. E., Okulich V. K., Shilin V. E. Opredelenie obrazovanija mikrobnoj bioplenki bakterijami periodontal'nogo karmana i ee ustojchivosti k himicheskim i biologicheskim obiektam // Immunopatologija, allergologija, infektologija. 2015. №3. P. 56-61.

4. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта: учеб. пособие / В.Н. Царев и др.; под ред. В.Н. Царева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 576 с.

Mikrobiologija, virusologija i immunologija polosti rta : ucheb. posobie / V.N. Carev et al.; pod red. V.N. Careva. – M.: GEOTAR-Media, 2016. – 576 p.

5. Орехова Л. Ю. и др. Стоматологическое здоровье и полиморбидность: анализ современных подходов к лечению стоматологических заболеваний // Пародонтология. 2017. №3 (84). С. 15-17.

Orehova L. J. i dr. Stomatologicheskoe zdorov'e i polimorbidnost': analiz sovremennyh podhodov k lecheniju stomatologicheskih zabolevanij // Parodontologija. 2017. №3 (84). P. 15-17.

6. Способ определения минимальной подавляющей концентрации антибиотика для бактерий, способных формировать биопленку: заявка 20150466 Респ. Беларусь: МПК C 12Q 1/02 / Окулич В. К., Кабанова А. А., Плотников Ф. В, Сенькович С. А. Колчанова Н. Э. ; заявитель Витеб. гос. мед ун-т ; заявл. 21.09.15; опубл. 30.04.17, Афіц. бюл. №2. С. 20-21.

Sposob opredelenija minimal'noj podavljajushhej koncentracii antibiotika dlja bakterij, sposobnyh formirovat' bioplenku : zajavka 20150466 Resp. Belarus': MPK C 12Q 1/02 / Okulich V. K., Kabanova A. A., Plotnikov F. V, Senkovich S. A. Kolchanova N. E. ; zajavitel' Viteb. gos. med un-t ; zajavl. 21.09.15; opubl. 30.04.17, Afic. bjul. №2. S. 20-21.

7. Способ оценки способности образования биопленки микроорганизмами : пат. 17673 Респ. Беларусь: МПК C 12Q 1/02, G 01N 33/487 / Кабанова А. А., Окулич В. К., Плотников Ф. В.; заявитель и патентообладатель Витеб. гос. мед. ун-т. № a 20110572 ; заявл. 04.05.11 ; опубл. 30.10.13, Афіц. бюл. №5. С. 109-110.

Sposob ocenki sposobnosti obrazovanija bioplenki mikroorganizmami : pat. 17673 Resp. Belarus': MPK S 12Q 1/02, G 01N 33/487 / Kabanova A. A., Okulich V. K., Plotnikov F.V.; zajavitel' i patentoobladatel' Viteb. gos. med. un-t. № a 20110572 ; zajavl. 04.05.11 ; opubl. 30.10.13, Afic. bjul. №5. S. 10-–110.

8. Царев В. Н. и др. Сравнительная оценка эффективности удаления микробной биопленки с поверхности зубов электрическими зубными щетками с различным типом вращения щетинок // Пародонтология. 2017. №3 (84). С. 19-23.

Carev V. N. i dr. Sravnitel'naja ocenka jeffektivnosti udalenija mikrobnoj bioplenki s poverhnosti zubov elektricheskimi zubnymi shhetkami s razlichnym tipom vrashhenija shhetinok // Parodontologija. 2017. №3 (84). P. 19-23.

9. Чеботарь И. В., Маянский А. Н., МаянскиН. А. й Матрикс микробных биопленок / И. В. Чеботарь // Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. 2015. №3. С. 16-22.

Chebotar' I. V., Majanskii A. N., Majanskii N. A. — Matriks mikrobnyh bioplenok // Molekuljar. genetika, mikrobiologija i virusologija. 2015. №3. P. 16-22.

10. Microbial complexes in subgingival plaque / S. S. Socransky et al. // J. Clin. Periodontol. 1998. Vol. 25. №2. P. 134-144.

11. Quantitative PCR analysis of genes expressed during biofilm development of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) / S. S. Atshan et al. // Infect. Genet. Evol. 2013. Vol. 18. P. 106-112.

12. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [Electronic resource]: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017. – Model of access: http://www.eucast.org. – Date of access: 20.03.2017.

Поступила 14.06.2018

Координаты для связи с авторами:
210009, Беларусь, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 45а-70
Кафедра клинической микробиологии УО ВГМУ
E-mail: natali.kolchanova777@gmail.com

WWW.DENTODAY.RU