

Роль пробиотиков в коррекции микробиоценоза и цитокинового баланса полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта

Овчаренко Е.С.¹, Еричев В.В.¹, Рисованный С.И.¹, Аксенова Т.В.¹, Мелехов С.В.², Багдасарян Н.П.¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

²ООО «Метростом», Краснодар, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Длительное течение хронических воспалительных процессов в полости рта, нерациональное лечение пациентов с патологией пародонта при помощи антибактериальных препаратов вызывает нарушение баланса между отдельными видами грибово-бактериальных ассоциаций, что сопровождается возникновением дисбиоза полости рта и местного иммунного статуса. Поэтому разработка и применение новых комплексных методов диагностики и лечения больных с воспалительными заболеваниями пародонта с использованием препаратов для коррекции микробиоты и местного иммунитета полости рта является актуальной и перспективной задачей.

Необходимо оптимизировать комплексную схему лечения воспалительных заболеваний пародонта путем включения пробиотика и оценки микробиоценоза и цитокинового профиля полости рта.

Материалы и методы. Обследованы 140 пациентов, из них 60 больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом и 60 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Всем пациентам была проведена клиническая, микробиологическая, микологическая и иммунологическая оценка состояния тканей пародонтального комплекса до и после лечения. 50% пациентов из каждой группы получали лечение по традиционной методике, а 50% — по усовершенствованной схеме с применением пробиотика «Бифидумбактерин форте».

Результаты. Установлено, что у пациентов с хроническим генерализованным катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести определяется высокая степень обсемененности пародонтальных карманов дрожжеподобными грибами рода *Candida* и бактериальной условно-патогенной микрофлорой, что коррелирует со значительным повышением провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8), снижением концентрации INF- γ и увеличением уровня противовоспалительного цитокина IL-4.

Заключение. Изучение динамики клинических, микробиологических и иммунологических показателей на фоне комплексной усовершенствованной терапии с использованием пробиотика и традиционного метода терапии позволяет констатировать повышение эффективности лечения хронического гингивита на 40%, а хронического пародонтита — на 37%.

Ключевые слова: гингивит, пародонтит, биопленка, цитокины

Для цитирования: Овчаренко Е.С., Еричев В.В., Рисованный С.И., Аксенова Т.В., Мелехов С.В., Багдасарян Н.П. Роль пробиотиков в коррекции цитокинового баланса и микробиоценоза полости рта пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями пародонта. Пародонтология.2020;25(4):323-330. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-323-330>.

The role of probiotics in correction of microbiocenosis and cytokine balance of the oral cavity of patient with chronic inflammatory disease of periodont

E.S. Ovcharenko¹, V.V. Elichev¹, S.I. Risovannij¹, T.V. Aksenova¹, S.V. Melekhov², N.P. Bagdasaryan¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²ООО «Metrostom», Krasnodar, Russian Federation

Abstract

Relevance. A long-term inflammation in the oral cavity, unreasonable treatment of periodontal patients with antibiotics cause imbalance between certain types of fungal-bacterial associations accompanied by oral dysbiosis and change of local immune status. So, development and application of new comprehensive diagnosis and treatment techniques in periodontal patients, use of products for correction of microbiota and local immunity are a current and a long-term task. Purpose is to optimize the comprehensive treatment protocol of inflammatory periodontal diseases by introducing probiotics and evaluation of oral microbiome and cytokine profile.

Materials and methods. 140 patients were examined. Of these 60 patients had chronic generalized plaque-induced gingivitis and 60 patients suffered from moderate chronic generalized periodontitis. Bacterial and fungal microbiome was assessed and the host immune response was evaluated in all patients before and after the treatment. Half of the patients were treated conventionally and the other half were treated according to a modified scheme: probiotic “Bifidumbacterin Forte” was added.

Results. A large number of yeast-like fungi *Candida* and commensal bacteria were detected in periodontal pockets of patients with chronic generalized plaque-induced gingivitis and moderate chronic generalized periodontitis. That correlates with a significant increase of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL—8), decrease of concentration of INF- γ and increase of anti-inflammatory cytokine IL-4.

Conclusion. Changes in clinical, microbiological and immunological values during a modified combination therapy with a probiotic and during a conventional treatment demonstrated that effectiveness of treatment of chronic gingivitis and chronic periodontitis increased by 40% and 37% respectively.

Key words: gingivitis, periodontitis, biofilm, cytokines

For citation: Ovcharenko, E.S., Erichev, V.V., Risovannij, S.I., Aksenova, T.V., Melekhov, S.V., Bagdasaryan, N.P. The role of probiotics in correction of microbiocenosis and cytokine balance of the oral cavity of patient with chronic inflammatory disease of periodont. *Parodontologiya*.2020;25(4):323-330. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-323-330>.

ВВЕДЕНИЕ

Нерешенными проблемами современной стоматологии остаются вопросы этиологии, патогенеза, лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта [1-3]. Безусловно, центральным звеном приложения научных исследований современных ученых по-прежнему остается изучение микробного сообщества, входящего в состав биопленок, который является одной из главных причин развития патологии пародонта [4]. Но традиционно актуальными остаются исследования в области иммунологии, позволяющие раскрыть механизмы местного и общего ответа на повреждение протеолитическими ферментами и эндотоксинами микроорганизмов тканей пародонта, которые провоцируют выброс про- и противовоспалительных цитокинов, вызывающих индукцию остеокластов, принимающих активное участие в процессе резорбции костной ткани [5, 6].

В развитии данной патологии ведущая роль принадлежит пародонтопатогенным микроорганизмам [7], но применение в данном случае антибактериальных и местных антимикробных препаратов зачастую не дает желаемых результатов, лечебный эффект не долгосрочный, а время клинической и микробиологической ремиссии составляет всего лишь три-пять недель. При длительном течении хронических воспалительных процессов в полости рта, нерациональном лечении пациентов с патологией пародонта при помощи антибактериальных препаратов происходит нарушение баланса между отдельными видами грибково-бактериальных ассоциаций, что сопровождается возникновением дисбиоза полости рта. В связи с этим происходит активное размножение условно-патогенных микроорганизмов, которые являются представителями нормофлоры: грибов рода *Candida*, *Str. oralis*, *Str. uberis* [8], в минимальных дозах могут входить в состав современных бактериальных препаратов и подавляют рост болезнетворных бактерий. Результаты современных микробиологических исследований указывают на особую роль в развитии пародонтита и гингивита условно-патогенных микроорганизмов [9]. В связи с этим восстановление баланса между микробным пейзажем и местным иммунитетом полости рта относится к важным условиям терапии воспалительных заболеваний пародонта. Современные пробиотики, которые в настоящее время применяются в современной стоматологической и гастроэнтерологической практике, решают широкий круг задач [10]:

1) эффекты общего характера: синтез антиоксидантов, модуляция ответа Th1/Th2; контроль потенциально-патогенных микробов; снижение продукции эндотоксинов; снижение мутагенности;

2) гуморальные эффекты: ингибирование синтеза IgA; стимуляция выработки NO; модулирование цитокинового ответа;

3) клеточные эффекты: стимуляция работы макрофагов; способствую росту и регенерации клеток, а также физиологическому апоптозу.

На сегодняшний день большое количество авторов весьма неоднозначно относятся к концепции приме-

нения пробиотиков для длительной колонизации слизистой оболочки полости рта и экосистемы кишечника [9]. Но это не умаляет достоинств препаратов этой группы в связи с их выраженными другими полезными эффектами, особенно у пробиотиков четвертого поколения, к которым относят иммобилизованные на сорбентах бифидосодержащие препараты («Бифидумбактерин форте» и «Пробифор»), так как сорбированные пробиотики более эффективно колонизируют слизистую оболочку полости рта и кишечника, оказывая более выраженное протективное действие, чем несорбированные аналоги. «Бифидумбактерин форте» обладает иммуномодулирующим действием: регулирует функции гуморального и клеточного иммунитета, препятствует деградации секреторного иммуноглобулина А, стимулирует интерферонообразование и выработку лизоцима.

Для оценки эффективности предлагаемого усовершенствованного метода лечения воспалительных заболеваний пародонта с использованием пробиотика «Бифидумбактерин форте» в настоящем исследовании было изучено изменение уровня провоспалительных (INF- γ , TNF- α , IL-8), противовоспалительных (IL-4) цитокинов и коэффициент цитокинового баланса в сосочковой крови, содержанием зубодесневого желобка (ЗДЖ) у больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (ХГКГ) и пародонтальными карманами (ПК) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (ХГПССТ).

Цель исследования – оптимизировать комплексную терапию больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом и пародонтитом средней степени тяжести путем включения пробиотиков и оценки состояния микробного пейзажа и цитокинового баланса полости рта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проводилось с 2017 по 2019 год на клинической базе кафедры стоматологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ. В данной работе приняли участие 140 пациентов в возрасте $38,0 \pm 6,2$ лет с воспалительными заболеваниями пародонта, которые подписали информированное согласие о характере исследования: открытое, рандомизированное (в исследовании принимали участие только лица мужского пола без тяжелых общесоматических заболеваний, исключение составляли пациенты тяжелыми формами пародонтита и отягощенным анамнезом жизни). В зависимости от метода проводимой терапии все пациенты были распределены на контрольную, основную и группу сравнения. В контрольную группу вошли 20 пациентов в возрасте $48,0 \pm 8,5$ лет с клинически здоровым пародонтом, в основную – 60 больных в возрасте $38,0 \pm 6,2$ лет с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести (ХГПССТ), группу сравнения составили 60 пациентов в возрасте $38,0 \pm 6,2$ лет с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (ХГКГ) в возрасте.

Всем пациентам была проведена оценка пародонтологического статуса с подсчетом индексов гигиены Green-Vermillion (OHI-S), нуждаемости в лечении (CPITN) и кровоточивости сосочков (PBI) по Saxer и Muhlleman.

Для оценки эффективности применяемого усовершенствованного метода лечения был изучен уровень провоспалительных (INF- γ , TNF- α , IL-8) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в сосочковой крови и содержанием ПК и ЗДЖ у больных ХГПССТ и ХГКГ до лечения, через 6 и 12 месяцев после его завершения и у здоровых лиц. Количественное определение цитокинов проводили на базе отдела клинической и экспериментальной иммунологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) для определения цитокинов интерферона- γ (INF- γ), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-8 (IL-8) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Забор материала осуществлялся при помощи бумажных штифтов для высушивания корневых каналов 50 размера, которые помещались в ДЖ или ПК на 2-3 секунды. Пропитанные жидким содержимым штифты помещали в стерильные пробирки Эппендорфа, заполненные физиологическим раствором в объеме 1,5 мл. Также осуществлялся забор крови из ДЖ и ПК, которая помещалась в пластиковые стерильные пробирки (V = 1,5 мл). Собранный материал хранили при температуре 18 °C. Все этапы исследования проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия). Учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации аналитов проводили на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Австрия) с помощью программного обеспечения Auswerte Software anthos labtec, версия 2.3.0.7.

Для микробиологического анализа биоптата осуществляли забор содержимого ЗДЖ и ПК при помощи стандартных сорбирующих бумажных пинов 50 размера с последующим помещением их в стерильную стеклянную пробирку. Не позднее чем через два часа после забора проводили посев материала в баклаборатории секторальным методом на 5% кровяной или шоколадный агар. Культивирование проводили при температуре 37 °C в течение 24 часов. После термостатирования осуществляли количественный подсчет колоний каждого вида. Идентификация всех выделенных штаммов микроорганизмов осуществлялась с использованием бактериологического анализатора mini API (Франция) фирмы Biomerieux.

Микробиологические и культуральные (микологические) исследования проводили на базе отдела молекулярной биологии бактерий ЦНИЛ ФГОУ ВО КубГМУ.

Определение и идентификация дрожжеподобных грибов рода *Candida*: *albicans*, *tropicalis*, *glabrata*, *krusei* проводилась при помощи кандид-скрин (кандида-теста). Забор клинического материала осуществляли с ЗДЖ и ПК.

Лечение пациентов группы сравнения осуществляли по традиционной методике, а больных основной группы лечили по усовершенствованной схеме. Традиционная схема лечения больных группы сравнения состояла из удаления зубных отложений, устранения травматической окклюзии, временного и постоянного шинирования подвижных зубов, открытого кюретажа. ПК орошали слабыми растворами антисептиков, перорально назначали десенсибилизирующие, общеукрепляющие и нестероидные противовоспалительные препараты. Пациенты выполняли инструкции по индивидуальной гигиене полости рта.

Усовершенствованная схема лечения пациентов основной группы включала в себя все выше перечисленные лечебные мероприятия, которые были дополнены включением в общую и местную схему лечения пробиотика «Бифидумбактерин форте» («Партнер», Россия), который назначали по 10 доз (два пакета) два раза в сутки в течение 14 дней при активной фазе лечения и по пять доз (один пакет) в день в течение одного месяца во время поддерживающей терапии. Содержимое пакета растворяли в 30-50 мл кипяченой воды комнатной температуры. Полученную взвесь использовали в виде ротовых ванночек после чистки зубов два раза в день в течение 2-3 минут. По такой же схеме препарат назначали внутрь.

Результаты клинических, микробиологических и иммунологических исследований подвергались статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента при уровне значимости 5%. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Excel и Statistica 5.0 для WinXP, SPSS 10.0 for Windows на персональном компьютере.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинического обследования и оценки показателей индекса Green-Vermillion (OHI-S) установлено, что у 85% пациентов с ХГКГ и у 90% больных с ХГПССТ выявляется неудовлетворительная гигиена полости рта, а также высокие показатели индекса CPITN и индекса кровоточивости сосочков (PBI) по Saxer и Muhlleman (табл. 1).

По результатам исследований положительная динамика клинического состояния полости рта у пациентов ХГКГ и ХГПССТ после проведенного лечения определяется уже через три месяца у пациентов основной группы и группы сравнения. У больных ХГКГ в 87% случаев и ХГПССТ в 85% случаев после лечения по усовершенствованной методике определяется отсутствие жалоб и стабилизация воспалительного процесса в тканях пародонта. При обследовании больных ХГКГ и ХГПССТ через три месяца после лечения по традиционной методике в 80% случаев наблюдается положительная динамика состояния тканей пародонта. Достоверность различий индексных показателей у пациентов с ХГПССТ, которых лечили по усовершенствованной методике, по сравнению с пациентами контрольной группы высокая ($p < 0,01$). Эта закономерность несколько слабее у больных с ХГКГ, которых лечили по традиционной и усовершенствованной схеме ($p < 0,01$), о чем свидетельствуют индексные показатели, приведенные в таблице 1.

Результаты микробиологических и микологических исследований представлены в таблице 2 и указывают, на тяжелую степень колонизации и высокую распространенность в ПК грибково-бактериальных ассоциаций.

По результатам микологических и микробиологических исследований установлено, что у пациентов с ХГКГ и ХГПССТ, получавших комплексное лечение по усовершенствованной схеме с применением пробиотика «Бифидумбактерин форте» через шесть месяцев наблюдается достоверное снижение степени обсемененности ПК *C. tropicalis* до $1,7 \pm 0,9$ ($p < 0,01$) и соответственно до $2,5 \pm 1,3$ КОЕ/1мл ($p < 0,05$), что составляет 32,5% и 60% случаев встречаемости данного вида флоры в биотопе ПК. Через 12 месяцев колонии *C. tropicalis* вообще не выявлялись, а количественный и качественный состав бактериальной флоры существенно изменился: такие представители бактериальной микрофлоры как *Str. oralis* и *Str. mitis* встречаются

Таблица 1. Распространенность показателей пародонтальных индексов пациентов контрольной группы и больных с хроническим генерализованным катаральным гингивитом до и после лечения (M ± m) (%)
Table 1. Prevalence of periodontal indices before and after treatment in the control group and chronic plaque-induced gingivitis group (M ± m) (%)

Индексы/Диагноз Indices / Diagnosis	Индекс гигиены Greene-Vermillion Index	CPITN	PBI
Контрольная группа (n = 20) Control group (n = 20)	0.25 ± 0.006/95	0/100	0.16 ± 0.07/100
ХГКГ (n = 60) Chronic Plaque-Induced Gingivitis	2.1 ± 0.08/85	1.2 ± 0.04/70	0.7 ± 0.07/70
Через 3 месяца (n = 60) 3 months post-op (n = 60)	1.2 ± 0.07/90	0.6 ± 0.03/75	0.3 ± 0.06/70
Через 6 месяцев (n = 55) 6 months (n = 55)	0.6 ± 0.07/90	0.3 ± 0.02/75	0.1 ± 0.04/70
Через 12 месяцев (n = 55) 12 months post-op (n = 55)	0.3 ± 0.7(n=40)/90	0.13 ± 0.05/90	0.16 ± 0.08/90
ХГПССТ (n = 60) Moderate Chronic Generalized Periodontitis (n = 60)	4.9 ± 0.7/90	3.5 ± 0.1/90	2.3 ± 0.12/90
Через 3 месяца (n = 60) 3 months post-op (n = 60)	2.5 ± 0.08/90	2.5 ± 0.07/90	1.5 ± 0.16/90
Через 6 месяцев (n = 55) 6 months post-op (n = 55)	1.9 ± 0.08/90	1.85 ± 0.1/90	0.17 ± 0.008/90
Через 12 месяцев (n = 55) 12 months post-op (n = 55)	1.5 ± 0.08/90	1.35 ± 0.1/90	0.16 ± 0.008/90

до $2,2 \pm 1,1$ КОЕ/1 мл ($p < 0,05$) в 57% случаев, что в три раза меньше, чем до лечения, что вероятнее всего связано с модулирующим действием пробиотика «Бифидумбактерин форте» на иммунную систему и микробиоценоз полости рта.

У больных ХГКГ и ХГПССТ, лечение которых осуществлялось по традиционной методике, через шесть месяцев наблюдается достоверное снижение колониеобразования всех видов микроорганизмов бактериальной природы в два раза ($p < 0,05$) и *C. tropicalis* до $2,0 \pm 1,0$ и соответственно $4,8 \pm 0,7$ КОЕ/1 мл ($p < 0,01$), что составляет 50% и 100% случаев, а через 12 месяцев снова выявляется умеренная степень обсемененности ПК до $4,0 \pm 0,7$ КОЕ/1 мл ($p < 0,01$) в 100% случаев у больных с ХГ, и активное колониеобразование дрожжеподобных грибов рода *Candida* в ПК с повышением показателей у пациентов с ХГПССТ до $6,3 \pm 1,2$ КОЕ/1 мл в 100% случаев и грибково-бактериальных ассоциаций в 65% случаев, что свидетельствует о восстановлении первоначального микробного пейзажа полости рта через один год на фоне традиционной терапии.

Результаты иммунологических исследований по изучению содержания провоспалительных (INF-γ, TNF-α, IL-8) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в сосочковой крови и содержимом ПК больных ХГПССТ и ЗДЖ – у больных с ХГКГ указывают на достоверно низкие показатели концентрации INF-γ и достоверно высокий уровень TNF-α, IL-8, IL-4 у данной категории пациентов по сравнению со здоровыми лицами. Для пациентов с ХГКГ характерны следующие показатели про- и противовоспалительных цитокинов в сосочковой крови: INF-γ – $2,1 \pm 0,03$ pg/ml, TNF-α – $47,0 \pm 0,9$ pg/ml, IL-4 – $1,43 \pm 0,08$ pg/ml, IL-8 – $754,40 \pm 1,31$ pg/ml; в содержимом ПК: INF-γ – $1,410 \pm 0,008$ pg/ml, TNF-α – $10,80 \pm 0,05$ pg/ml, IL-4 – $1,24 \pm 0,06$ pg/ml, IL-8 – $157,1 \pm 1,3$ pg/ml, что достоверно отличается от показателей у здоровых лиц ($p < 0,01$): INF-γ – $37,7 \pm 0,9$ pg/ml,

TNF-α – $14,6 \pm 0,7$ pg/ml, IL-4 – $1,6400 \pm 0,0016$ pg/ml, IL-8 – $113,20 \pm 0,45$ pg/ml. У больных с ХГПССТ в сосочковой крови определяется следующий уровень цитокинов: INF-γ – $16,5 \pm 0,9$ pg/ml, TNF-α – $30,4 \pm 0,8$ pg/ml, IL-4 – $3,500 \pm 0,015$ pg/ml, IL-8 – $992,9 \pm 0,5$ pg/ml; в содержимом ПК: INF-γ – $1,33 \pm 0,07$ pg/ml, TNF-α – $2,50 \pm 0,09$ pg/ml, IL-4 – $1,28 \pm 0,08$ pg/ml, IL-8 – $275,4 \pm 0,9$ pg/ml, что достоверно отличается от показателей пациентов контрольной группы: INF-γ – $2,00 \pm 0,05$ pg/ml, TNF-α – $0,50 \pm 0,01$ pg/ml, IL-4 – $1,45 \pm 0,01$ pg/ml, IL-8 – $23,60 \pm 1,18$ pg/ml и больных ХГКГ ($p < 0,01$).

Установлено, что после лечения больных ХГКГ по усовершенствованной методике показатели INF-γ в сосочковой крови через шесть месяцев – $37,6 \pm 0,9$ pg/ml ($p < 0,01$) и 12 месяцев – $63,5 \pm 0,9$ ($p < 0,01$), в содержимом ПК через полгода – $6,20 \pm 0,08$ pg/ml ($p < 0,01$) и один год – $12,4 \pm 0,6$ ($p < 0,01$), достоверно в 1,5 раза выше, чем пациентов, которых лечили традиционным методом. У пациентов с ХГПССТ концентрация INF-γ в сосочковой крови через шесть месяцев – $36,0 \pm 0,9$ pg/ml ($p < 0,01$) и 12 месяцев – $63,80 \pm 1,14$ ($p < 0,01$), в содержимом ПК через полгода – $4,54 \pm 0,10$ pg/ml ($p < 0,01$) и один год – $15,1 \pm 0,6$ ($p < 0,01$) достоверно увеличивается по сравнению с показателями пациентов, которых лечили по традиционной методике.

У пациентов с ХГКГ через шесть месяцев выявляется достоверное понижение показателей: FNO-α в сосочковой крови – $15,6 \pm 0,8$ ($p < 0,01$) в основной группе и группе сравнения, но через 12 месяцев у больных, получавших лечение по усовершенствованной методике, наблюдается понижение показателей FNO-α до $6,5 \pm 0,8$ ($p < 0,01$), а у пациентов, которых лечили традиционным методом определяется достоверно значимое повышение уровня FNO-α до первоначальных показателей – $48,1 \pm 0,8$ ($p < 0,01$).

Определено, что у больных ХГПССТ, получавших пробиотик, наблюдается понижение уровня FNO-α в сосоч-

Таблица 2. Качественные (КОЕ/1мл) и количественные показатели (%) микробиологических и микологических исследований больных ХГКГ и ХГП средней степени тяжести на наличие условно-патогенных и грибово-бактериальных ассоциаций до лечения и пациентов контрольной группы

Table 2. Baseline qualitative (CFU/1ml) and quantitative (%) assessment of the bacterial and fungal microbiome for commensal microorganisms and bacteria-fungi associations in patients with chronic plaque-induced gingivitis and moderate chronic generalized periodontitis (CGP)

Виды микроорганизмов Types of microorganisms	ХГКГ (n = 60) Chronic plaque-induced gingivitis (n = 60)	ХГП средней степени (n = 60) Moderate CGP (n = 60)	Контрольная группа (n = 20) Control group (n = 20)
	КОЕ/1мл / % (CFU/1ml / %)		
1. Streptococcus oralis	6 ± 0.8 / 17.5	6.6 ± 0.5 / 35; p < 0.05**	1.7 ± 0.9 / 60; p < 0.001*
2. Streptococcus sanguis	5.3 ± 0.5 / 52.5; p < 0.05***	7.2 ± 0.7 / 70; p < 0.05**	1.7 ± 0.9 / 40; p < 0.001*
3. Stomatococcus mucilaginosus	6.7 ± 0.6 / 17.5	6.6 ± 0.5 / 17.5; p < 0.05**	1 ± 0 / 0; p < 0.001*
4. Streptococcus mitis	5.7 ± 0.5 / 35; p < 0.001***	7.6 ± 0.5 / 70; p < 0.001**	2.3 ± 0.9 / 40; p < 0.001*
5. Streptococcus anginosus	5.0 ± 0.8 / 17.5	5.4 ± 0.5 / 17.5; p < 0.05**	1 ± 0 / 0; p < 0.001*
6. Staphylococcus hominis	5.7 ± 0.5 / 52.5; p < 0.05***	7.2 ± 0.5 / 70; p < 0.05**	1.7 ± 0.9 / 40; p < 0.001*
7. Streptococcus salivarius	5.3 ± 0.5 / 52.5	5.2 ± 0.4 / 70; p < 0.05**	1.7 ± 0.9 / 40; p < 0.001*
8. Enterococcus casseliflavus	6.6 ± 0.5 / 17.5	5.4 ± 0.5 / 35; p < 0.05**	1 ± 0 / 0; p < 0.001*
9. Candida albicans	2.3 ± 0.5 / 32.5	1.6 ± 1.94 / 22.5	1.5 ± 0.8 / 26.6
10. Candida tropicalis	4 ± 0.9 / 75; p < 0.05**	6.6 ± 1 / 75; p < 0.05**	2.0 ± 0.9 / 46.6; p < 0.05*
11. Candida tropicalis + Streptococcus oralis	-	56.25	-
12. Candida albicans + Streptococcus sanguis	50	-	-
13. Candida albicans + Stomatococcus mucilaginosus	18.75	-	-

*статистически достоверные различия между контрольной группой и ХГКГ;

**статистически достоверные различия между контрольной группой и ХГП средней степени тяжести;

***статистически достоверные различия между группами пациентов с ХГКГ и ХГП средней степени тяжести

*statistically significant difference between control group and chronic plaque-induced gingivitis group.

**statistically significant difference between control group and moderate CGP group.

***statistically significant difference between chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP groups.

ковой крови и содержанием ПК через полгода — $10,1 \pm 0,7$ и через один год — $20,4 \pm 0,4$ ($p < 0,01$). У пациентов, лечение которых проводилось по традиционной методике, определяется достоверное понижение уровня FNO-α в сосочковой крови через шесть — $20,4 \pm 0,4$ и 12 месяцев — $11,4 \pm 0,9$ ($p < 0,01$), но данные показатели достоверно выше результатов уровня FNO-α, чем у больных, которых лечили при помощи препарата «Бифидумбактерин форте».

Доказано, что у пациентов с ХГКГ и ХГПССТ, которых лечили по усовершенствованной методике через шесть ($2,5 \pm 0,3$) и 12 ($1,5 \pm 0,8$) месяцев наблюдается достоверное понижение уровня IL-4 в сосочковой крови и в содержимом ПК ($p < 0,01$), в отличие от пациентов, лечение которых проводили по традиционному методу ($IL-4 = 3,54 \pm 0,04$).

По результатам исследований установлено, что уровень IL-8 в сосочковой крови и содержимом ПК и ЗДЖ у больных ХГКГ и ХГПССТ средней степени тяжести, получавших лечение по усовершенствованной терапии с применением пробиотика «Бифидумбактерин форте» через шесть и 12 месяцев наблюдается достоверное понижение уровня IL-8 в два раза ($297,8 \pm 0,8$) по сравнению с пациентами, которых лечили традиционным методом ($697,8 \pm 0,3$, $p < 0,01$).

Для оценки эффективности лечения при помощи усовершенствованной методики был рассчитан коэффициент цитонного баланса (КЦБ) путем деления

суммы показателей провоспалительных цитокинов ($IL-8 + INF-\gamma + FNO-\alpha$) на уровень IL-4 ($KCB = IL-8 + INF-\gamma + FNO-\alpha / IL-4$). Уменьшение или увеличение коэффициента у больных по сравнению со здоровыми свидетельствует о нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Чем сильнее нарушается это соотношение, тем тяжелее протекает заболевание.

Оценка уровня КЦБ показала, что достоверное снижение уровня цитокинового баланса ($p < 0,01$) наблюдается у больных ХГКГ и ХГПССТ, лечение которых осуществлялось по усовершенствованной, патогенетически обоснованной методике с применением препарата «Бифидумбактерин форте», в отличие от больных, которых лечили традиционным способом. Изменении КЦБ в зависимости от метода терапии можно проследить в таблицах 3 и 4.

Из таблицы 3 можно увидеть, что у больных ХГКГ КЦБ до лечения для сосочковой крови равен $542,0 \pm 0,8$, а для содержимого ЗДЖ — $136,5 \pm 0,7$, что достоверно выше показателей КЦБ в контрольной группе: для сосочковой крови — $101,0 \pm 0,7$, а для ПК — $18,0 \pm 0,7$ ($p < 0,001$). В таблице 3 обозначен высокий уровень КЦБ больных ХГПССТ по сравнению с группой контроля. Значительное повышение КЦБ у больных ХГКГ и ХГПССТ КЦБ до лечения свидетельствует о преобладающем влиянии провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, обеспечивающими ликвидацию патологического процесса. Через шесть и 12 месяцев после проведения курса усовершенствованной терапии наблюдается до-

стоверное снижение показателей КЦБ до уровня нормы, что свидетельствует о нормализации КЦБ.

В таблице 4 указаны высокие показатели КЦБ у больных ХГКГ и ХГПССТ до лечения, что достоверно выше уровня нормы ($p < 0,001$). Через шесть и 12 месяцев после лечения по традиционной методике наблюдается снижение КЦБ относительно показателей коэффициента контрольной группы, что указывает на нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов еще сильнее на фоне традиционной терапии. Исключение составляет нормализация КЦБ больных ХГПССТ до уровня нормы.

На основании изложенного можно сделать вывод, что у больных хроническим пародонтитом и гингивитом развитие патологического процесса сопровождается дисбалансом цитокинов в сосочковой крови и жидкости ПК и ЗДЖ со значительным повышением уровня провоспалительных цитокинов (INF- γ , TNF- α , IL-8), коррелирующих с тяжестью патологии, и низким содержанием IL-4 как противовоспалительного цитокина. Лечение больных ХГКГ и ХГПССТ при помощи комплексной усовершенствованной терапии с применением бактериального препарата «Бифидумбактерин форте» характеризуется ускоренными, в сравнении с традиционными методами терапии, темпа-

Таблица 3. Соотношение (КЦБ) про- и противовоспалительных цитокинов у больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести после лечения по усовершенствованной методике

Table 3. The ratio (coefficient of cytokine balance) of pro- and anti-inflammatory cytokines after treatment in patients with chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP

Изучаемый материал Studied material	Контрольная группа Control group (n = 20)	ХГКГ Chronic plaque-induced gingivitis			ХГПССТ Moderate chronic generalized periodontitis		
		до лечения baseline (n = 60)	6 мес. 6 months post-op (n = 55)	12 мес. 12 months post-op (n = 55)	до лечения baseline (n = 60)	6 мес. 6 months post-op (n = 55)	12 мес. 12 months post-op (n = 55)
Сосочковая кровь Papillary blood	101 $\pm$ 0.7	542 $\pm$ 0.8 $p < 0.001^*$	155 $\pm$ 0.7 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	101 $\pm$ 0.7 $p < 0.001^{****}$	297 $\pm$ 0.7 $p < 0.001^*$	146 $\pm$ 0.7 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	104 $\pm$ 0.7 $p < 0.001^{****}$
Содержимое ЗДЖ и ПК Content of the gingival sulcus and periodontal pocket	18 $\pm$ 0.7	136.5 $\pm$ 0.7 $p < 0.001^*$	48.7 $\pm$ 0.4 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	20.7 $\pm$ 0.07 $p < 0.001^{****}$	204 $\pm$ 0.7 $p < 0.001^*$	28 $\pm$ 0.4 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	18 $\pm$ 0.4 $p < 0.001^{****}$

Таблица 4. Соотношение (КЦБ) про- и противовоспалительных цитокинов больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести после лечения по традиционной методике

Table 4. The ratio (coefficient of cytokine balance) of pro- and anti-inflammatory cytokines after conventional treatment in patients with chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP

Изучаемый материал Studied material	Контрольная группа Control group (n = 20)	ХГКГ Chronic plaque-induced gingivitis			ХГПССТ Moderate chronic generalized periodontitis		
		до лечения baseline (n = 60)	6 мес. 6 months post-op (n = 55)	12 мес. 12 months post-op (n = 55)	до лечения baseline (n = 60)	6 мес. 6 months post-op (n = 55)	12 мес. 12 months post-op (n = 55)
Сосочковая кровь Papillary blood	118 $\pm$ 0.7	581 $\pm$ 0.4 $p < 0.001^*$	62 $\pm$ 0.7 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	25 $\pm$ 0.7 $p < 0.001^{****}$	297 $\pm$ 0.4 $p < 0.001^*$	134 $\pm$ 0.4 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	58 $\pm$ 0.7 $p < 0.001^{****}$
Содержимое ЗДЖ и ПК Content of the gingival sulcus and periodontal pocket	18 $\pm$ 0.7	134 $\pm$ 0.4 $p < 0.001^*$	8.9 $\pm$ 0.07 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	5.3 $\pm$ 0.07 $p < 0.001^{****}$	204 $\pm$ 0.4 $p < 0.001^*$	204 $\pm$ 0.4 $p < 0.001^{**}$ $p < 0.001^{***}$	18.4 $\pm$ 0.07 $p < 0.001^{****}$

*статистически достоверные различия между контрольной группой и группами пациентов с ХГКГ и ХГПССТ до лечения;

**статистически достоверные различия между группой пациентов с ХГКГ и ХГПССТ до лечения;

***статистически достоверные различия между группами пациентов с ХГКГ и ХГПССТ до и через шесть месяцев после лечения;

****статистически достоверные различия между группами пациентов с ХГКГ и ХГПССТ через 6 и 12 месяцев после лечения.

*statistically significant difference at the baseline between control group and chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP groups;

**statistically significant difference at the baseline between chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP groups;

***statistically significant difference 6 months post-op between chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP groups;

****statistically significant difference 6 and 12 months post-op between chronic plaque-induced gingivitis and moderate CGP groups.

ми нормализации показателей про- и противовоспалительных цитокинов, а также понижением уровня КЦБ до показателей у здоровых лиц, что свидетельствует о модулирующем характере действия препарата и о его противовоспалительной эффективности.

По результатам выполненных исследований и результатам работ ряда авторов [10] можно сделать вывод о ведущей роли дефицита INF- γ в развитии хронического пародонтита. Низкое содержание в ЗДЖ и ПК INF- γ способствует угнетению фагоцитарной активности макрофагов, что в свою очередь обеспечивает защитный эффект для клеток *Candida*, предотвращая их поглощение фагоцитами, тем самым давая им возможность выживать при незавершенном фагоцитозе. Снижение концентрации INF- γ в ЗДЖ угнетает действие высокоактивной «индуцибельной» синтазы оксида азота макрофагов, что, возможно, способствует сохранению жизнеспособности грибковой клетки на фоне рассогласования провоспалительного иммунного ответа при хроническом пародонтите.

В своих работах авторы сообщают о высокой эффективности применения таблетированных форм бактериальных препаратов (имудон, ацилакт, бифидумбактерин, лактобактерин) при лечении хронического пародонтита. По данным литературы, лечебный эффект «Бифидумбактерина форте» связан с антагонистическим действием живых бифидобактерий на широкий спектр условных и условно-патогенных микроорганизмов, в том числе таких, как дрожжеподобные грибы рода *Candida* за счет выработки ими органических жирных кислот, перекиси водорода и молочной кислоты, которая накапливается при сбраживании молочного сахара [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Орехова Л.Ю., Косова Е.В., Петров А.А., Косов С.А. Изменение микроциркуляции тканей пародонта у лиц молодого возраста под влиянием табакокурения. Пародонтология. 2018;23(1):15-19. <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.1.3>.
- Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Яманидзе Н.Я., Галеева А.Р. Применение гиалуроновой кислоты в комплексном лечении заболеваний пародонта. Пародонтология. 2018;24(3):25-32. <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.3.4>.
- Цепов Л.М., Николаев А.И., Петрова Е.В., Нестерова М.М. Патогенетическое обоснование клинического применения медикаментов в комплексной терапии при воспалительных заболеваниях пародонта. Пародонтология. 2018;2:4-9. <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.2.1>.
- Ковалевский А.М., Ушакова А.В., Ковалевский В.А., Прожерина Е.Ю. Бактериальная биопленка пародонтальных карманов: переосмысление опыта пародонтологии. Пародонтология. 2018;23(2):15-21. <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.2.3>.
- Булгакова А.И., Васильева Н.А., Имельбаева Э.А., Хайбуллина Э.М. Клинико-иммунологическая характеристика локального иммунитета у больных с хроническим катаральным гингивитом. Пародонтология. 2018;23(2):29-35. <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.2.5>.

REFERENCES

- Orekhova, L.Yu., Kosova, E.V., Petrov, A.A., Kosov, S.A. Change of microcirculation of periodontal tissues in young people under the influence of smoking. Parodontologiya. 2018;23(1):15-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.1.3>.
- Orekhova, L.Yu., Loboda, E.S., Yamanidze, N.Ya., Galeeva, A.R. The use of hyaluronic acid in the complex treatment of periodontal diseases. Parodontologiya. 2018;24(3):25-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/P.M.P.1.2018.3.4>.

Применяя в комплексном лечении больных с ХГПССТ и ХГКГ пробиотик «Бифидумбактерин форте», мы установили определенные тенденции в изменении клинического, микробиологического и иммунологического статуса у пациентов обеих групп. Эффективность лечения по усовершенствованной методике определяли по следующим критериям: нормализация клинического состояния тканей пародонта, улучшение субъективных ощущений пациентов, уменьшение до физиологических значений концентрации условно-патогенных микроорганизмов — дрожжеподобных грибов рода *Candida* и бактериальной микрофлоры, нормализация показателей местного иммунитета полости рта (провоспалительных — INF- γ , TNF- α , IL-8 и противовоспалительных — IL-4 — цитокинов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование пробиотика «Бифидумбактерин форте» в комплексе терапевтических мероприятий у больных с ХГПССТ и ХГКГ позволяет достоверно уменьшить степень обсемененности пародонтальных карманов колониями грибово-бактериальных ассоциаций (*C. tropicalis* и *Str. oralis*) в четыре раза ($p < 0,01$) за счет антагонистического действия препарата в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и нормализовать цитокиновый профиль в содержимом ПК, ЗДЖ и сосочковой крови, без последующей тенденции к возврату исходного уровня показателей про- (INF- γ , TNF- α , IL-8) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов в течение одного года и более, в отличие от традиционных методов терапии.

- Stadler, A.F., Angst, P.D.M., Arce, R.M., Gomes, S.C., Oppermann, R.V., Susin, C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: A meta-analysis. J Clin Periodontol. 2016; 43: 727-745. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12557>.
- Baeza M., Garrido M., Hernandez-Rios P., Dezereda A., Garcia-Sesnich J., Strauss F., Aitken J.P., Lesaffre E., Vanbelle S. et al. Diagnostic accuracy for apical and chronic periodontitis biomarkers in gingival crevicular fluid an exploratory study. J.Clin.Periodontol. 2016;43:34-45. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12479>.
- Мирсаева Ф.З., Закирьянов М.М., Ханов Т.В., Губайдуллин Р.Н. Состояние иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите у больных сирингомиелией. Пародонтология. 2018;24(3):44-47. <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.3.7>.
- Захаренко С.М. Пробиотики: концепция новая или старая? Медицинский совет. 2018;14:56-60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-56-60>.
- Мирсаева Ф.З., Ханов Т.В., Кузнецова Т.Н. Чувствительность пародонтопатогенной микрофлоры и грибов рода *Candida* к двухкомпонентному пробиотику. Пародонтология. 2019;24(4):323-327. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-323-327>.

- Tsepov, L.M., Nikolaev, A.I., Petrova, E.V., Nesterova, M.M. Pathogenetic rationale for the clinical use of drugs in the treatment of inflammatory periodontal diseases. Parodontologiya. 2018;2:4-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/P.M.P.1.2018.2.1>.
- Kovalevsky, A.M., Ushakova, A.V., Kovalevsky, V.A., Progerina, E.Yu. Bacterial biofilm of periodontal pockets: rethinking the experience of periodontology. Parodontologiya. 2018;23(2):15-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.2.3>.

5. Bulgakova, A.I., Vasilyeva, N.A., Imelbaeva, E.A., Khaibullina, E.M. Clinical and immunological characteristics of local immunity in patients with chronic catarrhal gingivitis. *Parodontologiya*. 2018;23(2):29-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.2.5>.

6. Stadler, A.F., Angst, P.D.M., Arce, R.M., Gomes, S.C., Oppermann, R.V., Susin, C. Gingival crevicular fluid levels of cytokines/chemokines in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2016; 43: 727-745. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12557>.

7. Baeza M., Garrido M., Hernandez-Rios P., Dezereda A., Garcia-Sesnich J., Strauss F., Aitken J.P., Lesaffre E., Vanbelle S. et al. Diagnostic accuracy for apical and chronic periodontitis biomarkers in gingival crevicular fluid an exploratory study. *J.Clin.Periodontol*. 2016;43:34-45. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12479>.

8. Mirsaeva, F.Z., Zakiryanov, M.M., Khanov, T.V., Gubaidullin, R.N. Immunity in chronic generalized periodontitis in

patients with syringomyelia. *Parodontologiya*. 2018;24(3):44-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.25636/PMP.1.2018.3.7>.

9. Zakharenko, S.M. Probiotics: a new or an old concept? *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2018;14:56-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-56-60>.

10. Mirsaeva, F.Z., Khanov, T.V., Kuznetsova, T.N. Sensitivity of periodontal-pathological microflora and *Candida* fungi to dual probiotic. *Parodontologiya*. 2019;24(4):323-327. (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-4-323-327>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 04.06.2020

Поступила после рецензирования / Revised 03.07.2020

Принята к публикации / Accepted 12.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Овчаренко Евгения Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

ovcharenko@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0132-2517>

Ovcharenko, Evgeniya S., PhD, Associate Professor of the Department of Dentistry of the Faculty of Advanced Training and Professional Skills Upgrading of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

Еричев Валерий Васильевич, к.м.н., профессор, заведующий кафедрой стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

stomatologia.fpk@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3226-4361>

Erichov, Valeriy V., PhD, Professor, Head of the Department of Dentistry of the Faculty of Advanced Training and Professional Skills Upgrading, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

Рисованный Сергей Исаакович, д.м.н., профессор кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

cls.kuban@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1525-5431>

Risovanniy, Sergey I., PhD, MD, DSc, Professor of the Department of Dentistry of the Faculty of Advanced Training and

Professional Skills Upgrading, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

Аксенова Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

tangelinax@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2921-2982>

Aksenova, Tatyana V., PhD, Associate Professor of the Department of Dentistry of the Faculty of Advanced Training and Professional Skills Upgrading, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation

Мелехов Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, главный врач ООО Стоматология «Метростом», Краснодар, Российская Федерация

melikhov@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0987-9800>

Melekhov, Sergey V., PhD, MD, DSc, Professor, the chief doctor of ООО "Metrostom", Krasnodar, Russian Federation

Багдасарян Нина Петросовна, аспирант кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

ninabagdasaryan919@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3427-5411>

Bagdasaryan, Nina P., postgraduate student of the Department of Dentistry of the Faculty of Advanced Training and Professional Skills Upgrading, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russian Federation