

Пародонтопатогенная микрофлора и гены антибиотикорезистентности у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом

А.С. Оправин, А.С. Галиева, Н.В. Давидович, Э.П. Спиричева, Е.А. Поливаная, Т.А. Бажукова

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Учитывая роль персонифицированной медицины в стоматологической практике, накопление знаний о генетических детерминантах устойчивости бактерий и применении антибактериальных препаратов, изучение микробиоты пародонтального сообщества, чувствительности к антимикробным препаратам, определение ключевых пародонтопатогенов позволит прогнозировать механизмы развития воспалительных заболеваний пародонта, а также контролировать и эффективно назначать антибактериальную терапию.

Цель: определить распространенность патогенных микроорганизмов и встречаемость генов резистентности к антибактериальным препаратам у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП).

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное исследование 163 человек мужского и женского пола, из них 100 больных в возрасте от 18 до 45 лет с ХГП и 63 человека с интактным пародонтом. Для исследования были получены смывы пародонтального кармана. Маркерные пародонтопатогены и гены резистентности к гликопептидным и β -лактамам антибиотикам выделяли методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. У пациентов с диагнозом «хронический пародонтит» частота выявления пародонтопатогенных бактерий составила 96,4%. Среди выделенных пародонтопатогенов наибольшей частотой встречаемости обладали бактерии 1-го порядка: *T. forsythia* (81%; $p < 0,001$), *T. denticola* (63%; $p = 0,054$) и *P. gingivalis* (69%; $p < 0,001$). У здоровых лиц с интактным пародонтом в исследуемом материале – десневой жидкости – преобладали *P. gingivalis* (12,7%), *T. denticola* (47,62%) и *T. forsythia* (36,51%). Средний показатель индекса Фукса составил $0,83 \pm 0,03$ у пациентов с ХГП легкой степени и $0,71 \pm 0,05$ с ХГП средней степени. Зафиксирована высокая (%) частота встречаемости генов устойчивости к β -лактамам антибиотикам. Так, гены TEM, SHV определяли, соответственно, у 72% и 26% пациентов. В группе контроля ген TEM определяли у 41,27% ($p < 0,001$), а ген SHV – у 4,76% ($p < 0,001$) пациентов.

Генетические маркеры резистентности в группе с ХГП были выделены к цефалоспорином МесА (15%) и карбапенемам ОХА-51 (9%), а в группе контроля выявлены МесА (6,35%; $p = 0,0948$), маркеры ОХА-51 отсутствовали ($p = 0,014$). Гены резистентности к другим группам антибиотиков (АБ) отсутствовали в обеих группах.

Заключение. Установлено, что ведущую роль в возникновении и прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта играют микроорганизмы «красного комплекса»: *T. forsythia*, *T. denticola* и *P. gingivalis*, которые также с наибольшей частотой встречались при прогрессировании деструкции костной ткани.

Микробиом полости рта может служить резервуаром для переноса генов резистентности: результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте (%) встречаемости генов устойчивости к β -лактамам антибиотикам в группе пациентов с ХГП. Гены TEM, SHV определяли соответственно у 72% и 26% в группе с хроническим пародонтитом. Также с большой частотой ген TEM выявляли у 41,27 % в группе с интактным пародонтом.

Ключевые слова: микробиом полости рта, пародонтит, антибиотикорезистентность, гены бактериальной устойчивости.

Для цитирования: Оправин АС, Галиева АС, Давидович НВ, Спиричева ЭП, Поливаная ЕА. Бажукова ТА. Пародонтопатогенная микрофлора и антибиотикорезистентность у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом. *Пародонтология*. 2023;28(1):39-47. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-1-39-47>.

Periodontal pathogens and antibiotic resistance genes in individuals with chronic generalized periodontitis

A.S. Opravin, A.S. Galieva, N.V. Davidovich, E.P. Spiricheva, E.A. Polivanaya, T.A. Bazhukova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Considering the role of personalized medicine in dental practice, the accumulation of knowledge about the genetic determinants of bacterial resistance and the use of antibacterial drugs, the learning of periodontal microbiota, sensitivity to antimicrobial drugs, the identification of key periodontal pathogens will allow predicting the development mechanisms of inflammatory periodontal diseases and monitoring and prescribing effective antibacterial therapy.

Aim. The study aimed to determine the prevalence of pathogens and the occurrence of antibiotic resistance genes in individuals with chronic generalized periodontitis (CGP).

Materials and methods. Clinical and laboratory examinations studied 163 subjects aged 18 to 45 years, of which there were 100 patients with inflammatory periodontal diseases and 63 subjects with intact periodontium. The study obtained periodontal pocket and gingival crevice swabs. The real-time PCR isolated marker bacteria and resistance genes to glycopeptide and β -lactam antibiotics.

Results. The patients with chronic periodontitis demonstrated a periodontal pathogen detection rate of 96.4 %. Among the isolated periodontal pathogens, bacteria of the red complex were the most common: *T. forsythia* (81%; $p < 0.001$), *T. denticola* (63%; $p = 0.054$) and *P. gingivalis* (69%; $p < 0.001$). In healthy individuals with intact periodontium, *P. gingivalis* (12.7%), *T. denticola* (47.62%), and *T. forsythia* (36.51%) prevailed in the studied material, i.e., gingival fluid. The mean ratio of bone loss in relation to the root length (the Fuchs Index) was 0.83 ± 0.03 in patients with mild CGP and 0.71 ± 0.05 with moderate CGP. The β -lactam antibiotic resistance genes appeared to occur frequently (%). So, TEM and SHV genes were in 72% and 26%. The control group demonstrated the TEM gene in 41.27% ($p < 0.001$) and the SHV gene in 4.76% ($p < 0.001$).

The group with CGP appeared to have resistance genetic markers: *MecA* to cephalosporins (15%) and OXA-51 to carbapenems (9%). The control group detected *MecA* (6.35%; $p = 0.0948$), while OXA-51 markers were absent ($p = 0.014$). Both groups did not show resistance genes to other antibiotic groups (AB).

Conclusion. The "red complex" microorganisms *T. forsythia*, *T. denticola* and *P. gingivalis*, which were the most frequent during the progression of bone destruction, appeared to play the leading role in the onset and progression of inflammatory periodontal diseases.

The oral microbiome can serve as a reservoir for the transfer of resistance genes: the study results indicate a high incidence rate (%) of β -lactam antibiotic resistance genes in the group of patients with chronic periodontitis. The group with chronic periodontitis revealed TEM and SHV genes in 72% and 26%, respectively. The group with intact periodontium also demonstrated a high occurrence rate of the TEM gene in 58.3 % of cases.

Key words: oral microbiome, periodontitis, antibiotic resistance, bacterial resistance genes.

For citation: Opravin AS, Galieva AS, Davidovich NV, Spiricheva EP, Polivanaya EA, Bazhukova TA. Periodontal pathogens and antibiotic resistance genes in individuals with chronic generalized periodontitis. *Parodontologiya*. 2023;28(1):39-47 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-28-1-39-47>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Доминирующим фактором развития воспаления в тканях пародонта является видовое многообразие пародонтопатогенной микрофлоры, большая часть которой представлена анаэробными микроорганизмами, обладающими разнообразием вирулентных свойств и способностью к колонизации [1-5].

Наиболее агрессивными представителями являются пародонтопатогенные виды 1-го порядка: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* («красный комплекс» по Socransky, 1998) и 2-го порядка — *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum/periodonticum*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* и др. [6-9]. Пародонтопатогены 1-го порядка имеют обширный арсенал факторов инвазии и нарушения структурной и функциональной целостности десневого эпителия [10].

Устойчивость к антибиотикам (АБ) распространяется внушительными темпами. Результатом нерационального назначения антимикробных препаратов становится формирование структурированных био-

пленок, затрудняющих эффективность терапевтического лечения ВЗП [11, 12]. В мае 2015 года Всемирная ассамблея здравоохранения приняла глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам [13]. В 2017 году в нашей стране также была утверждена «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года» [14].

Выделяют естественную резистентность, существующую до применения противомикробного препарата и связанную с отсутствием восприимчивой мишени или уменьшением проницаемости для конкретного АБ. Другой формой естественной резистентности бактерий является их адаптационная способность, заключающаяся в образовании микробной биопленки и защите от внешних воздействий, в том числе от антибактериальных препаратов [15-17]. Однако главенствующую роль в развитии резистентности к АБ играют два процесса: мутации и горизонтальный перенос генов.

Мутации происходят в генах, кодирующих мишень, транспорт АБ, регулирование экспрессии пе-

реносчиков и разрушающих ферментов. Инактивация такого гена делает препарат неэффективным, но это не позволяет квалифицировать этот ген как ген устойчивости [19, 20]. Вторым механизмом развития антибиотикорезистентности является горизонтальный перенос, при котором соответствующие гены переходят от комменсальных бактерий или бактерий окружающей среды [19, 21].

Сталкиваясь с селективным давлением, микроорганизмы могут экспрессировать гены устойчивости к АБ (ARGs), обеспечивая их выживание и генетическую персистенцию. В результате полость рта становится благоприятным источником антигенов резистентности, повышая риск резистентных бактериальных инфекций [19, 20].

Для назначения дальнейшей антибактериальной терапии при ВЗП важно понимать, какие группы препаратов обладают наибольшей активностью, а их применение будет целесообразно в конкретном клиническом случае [10]. Вероятно, мониторинг генов резистентности и маркеров пародонтопатогенных микроорганизмов с помощью молекулярно-генетического метода позволит оценить риск развития и прогрессирование патологического процесса ВЗП, провести раннюю диагностику заболеваний, разработать персонализированную программу лечения.

Исходя из всего сказанного, антибактериальное лечение хронического пародонтита должно быть персонализированным, обязательным и безвредным для резидентной микрофлоры.

Цель исследования: определение распространенности патогенных микроорганизмов и встречаемость генов резистентности к антибактериальным препаратам у лиц с ХГП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 163 человека мужского и женского пола, из них 100 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с ВЗП, находящихся на амбулаторном лечении, и 63 человека со здоровым пародонтом такого же возраста. Дизайн исследования – поперечный. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие. Сбор данных выполнен в соответствии с международным стандартом GCP и по методике, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения. Протокол исследования (№ 08/11 от 28.11.2018 г.) одобрен локальным этическим комитетом СГМУ.

Критериями включения в исследование являлись: письменное информированное согласие на участие в нем, возраст от 18 до 45 лет, ХГП легкой и средней степени, удовлетворительный уровень гигиены полости рта, отсутствие приема антибактериальных препаратов в течение последних 6 месяцев. Критерии не включения: отсутствие информированного согласия пациента, возраст до 18 лет и старше 45 лет. Критериями исключения из исследования стали:

другие воспалительные заболевания в полости рта, беременность, послеродовой период, невозможность проведения всех планируемых исследований, прием антибактериальных препаратов в течение последних 6 месяцев. Обследованные были разделены на группы: 1-я группа – пациенты с диагнозом «хронический пародонтит» легкой и средней степени в соответствии с МКБ 10: K05.31 – хронический (генерализованный) пародонтит (легкая и средняя степени) (n = 100); 2-я группа – контрольная (пациенты с интактным пародонтом) (n = 63).

Оценку уровня плотности костной ткани определяли, анализируя ортопантомограммы при помощи индекса Фукса, условно поделив корень на три части и присваивая балл по схеме: 0 баллов – зуб расположен вне кости или удален вследствие заболеваний пародонта, 1 балл – убыль кости свыше 2/3 длины корня, 2 балла – от 1/3 до 2/3 длины корня, 3 балла – до 1/3 длины корня и 4 балла – отсутствует убыль костной ткани или зуб удален вследствие осложненных форм кариеса. Сумму показателей делили на число зубов в полости рта, умноженное на 4. Значение индекса Фукса, равное 0, означало резорбцию костной ткани до верхушек корней, 0,25–0,5 – резорбция костной ткани на 2/3 длины корня, 0,5–0,75 – на 1/2 длины корня, от 0,75 – на 1/3 длины корня, 1 – нормальное состояние костной ткани.

Клиническим материалом служили смывы пародонтального кармана, полученные в ходе амбулаторного обследования путем аспирации с помощью стерильного шприца – тьюбика. Полученную пробу центрифугировали при 1500 об/мин в течение 20 мин. Аликваты образцов замораживали и хранили при t –80 °C до проведения молекулярно-генетических исследований.

Для выявления маркерных патогенных микроорганизмов *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* и *Candida albicans* применялся метод РТ–ПЦР в соответствии с инструкциями к наборам производителя («ПародонтоСкрин», ООО «ДНК-Технология», Россия).

Определение генов резистентности к гликопептидным (G) и β-лактамам (L) АБ в препаратах производили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (РТ – ПЦР) в соответствии с инструкциями к наборам производителя («БакРезиста», ООО «ДНК–Технология», Россия). Статистически значимой разницы в отношении выявления генов антибиотикорезистентности у лиц с ВЗП в группах по степени тяжести пародонтита не выявлено (p = 0,125). Анализ выполнен для объединенной группы. Статистическая обработка полученных результатов, оценка распределения показателей, сравнительный анализ выборок проведен с помощью пакета программ для статистической обработки данных STATA v.12 (Stata Corp, TX, США). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных чисел (n) и долей (%). Для определения значимости различий между количественными

и качественными данными применяли критерий хи-квадрат Пирсона. Корреляционные взаимосвязи оценивали с помощью критерия Спирмена. Критический уровень статистической значимости составил $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов с ВЗП выявлено, что уровень и форма деструкции костной ткани у каждого обследованного была вариабельной. Средний показатель индекса Фукса составил $0,83 \pm 0,03$ у пациентов с ХГП легкой степени и $0,71 \pm 0,05$ с ХГП средней степени.

У пациентов с диагнозом «хронический пародонтит» частота выявления пародонтопатогенных бактерий составила 96,4%. Среди выделенных пародонтопатогенов наибольшей частотой встречаемости обладали бактерии 1-го порядка: *T. forsythia* (81%; $p < 0,001$), *T. denticola* (63%; $p = 0,054$) и *P. gingivalis* (69%; $p < 0,001$). Также у 25% была выделена *C. albicans*, $p < 0,001$. *Pr. intermedia* выделена у 37% ($p < 0,001$). С наименьшей частотой был выделен *A. actinomycetemcomitans* (30%; $p < 0,001$), вероятно это связано с тем, что данный микроорганизм вызывает в основном агрессивные формы пародонтита. В десневой жидкости группы контроля были выделены *T. denticola* (23,2%) и *Pr. intermedia* (6,35%) (рис. 1).

Наиболее часто выявляемым патогеном у лиц с диагнозом «хронический пародонтит» K05.3 является анаэробный грамотрицательный микроорганизм *T. forsythia*, распространенность которого составила 81% ($p < 0,001$). Факторы вирулентности данного микроорганизма до конца не изучены, однако устойчивость к *T. forsythia* возникает за счет ее способности продуцировать протео- и гликолитические ферменты, чья активность в поддесневых образцах коррелирует с клиническими признаками пародонтита. Можно предположить, что эти ферменты играют ключевую роль в связывании *T. forsythia* с эритроцитами, полиморфноядерными лейкоцитами и фибробластами [22].

Выделение *T. denticola* отмечено у 63% ($p = 0,054$) пациентов, устойчивость *T. denticola* к АБ возникает из-за наличия ассоциированного с внешней мембраной олигомерного поверхностного белка Msp, обладающего цитотоксической активностью в эпителиальных клетках, нарушающего внутриклеточный цитоскелет и кальциевые реакции в фибробластах, а также ингибирующего хемотаксис нейтрофилов. Также факторами вирулентности являются протеолитические ферменты, такие как дентилизин и хемотрипсин [22].

Встречаемость *P. gingivalis* составила 69% ($p < 0,001$). Выделяют три основных фактора вирулентности данного микроорганизма — фимбрии, гингипаины и липополисахариды [22, 23]. Фимбрии обеспечивают адгезию к специфическим рецепторам на клетках хозяина, индуцируют интернализацию бактерий, взаимодействуя с $\beta 1$ -интегринами эпителиальных клеток и изменяя их цитоскелет, модулируют образование провоспалительных цитокинов. Гингипаины способствуют резистент-

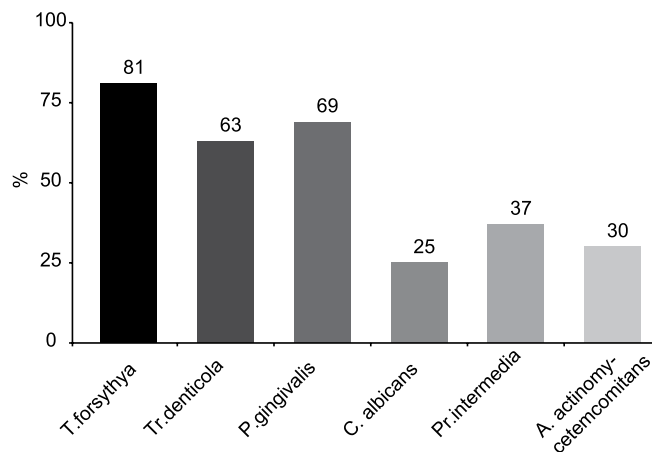


Рис. 1. Встречаемость пародонтопатогенных микроорганизмов у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта

Fig. 1. The occurrence of periodontal pathogens in subjects with inflammatory periodontal diseases

ности к фагоцитозу макрофагами и формированию обширных абсцессов, разрушая сывороточные опсонины. Липополисахариды — важный компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий, повышающий ее структурную целостность и биологическую активность. Кроме того, в состав клеточной мембраны входит филаментозный компонент фимбрилин, играющий важную роль в колонизации и проникновении этого микроорганизма в ткани пародонта [6, 22, 24].

У 37% ($p < 0,001$) была обнаружена *P. intermedia*. Многие штаммы *P. intermedia* устойчивы к системе комплемента человека, которая присутствует до 70% сывороточной концентрации в десневой жидкости. Инкубация сыворотки человека с рекомбинантной цистеиновой протеазой *P. intermedia* (интерпаин А) приводила к резкому снижению бактерицидной активности сыворотки. Также совместно с *P. gingivalis* данный патоген производит гингипаины для эффективного разложения факторов комплемента.

При сочетании пародонтопатогенной микрофлоры и дрожжеподобных грибов *C. albicans* (25%; $p < 0,001$) происходит суммарное неблагоприятное воздействие на ткани пародонта. Кроме того, *Candida* обладают способностью тормозить развитие иммунных реакций [25].

A. actinomycetemcomitans встречались реже других исследованных анаэробов — в 30% случаев ($p < 0,001$). *A. actinomycetemcomitans* способны продуцировать лейкотоксин, фактор вирулентности которого вызывает лизис полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов человека при взаимодействии с интегриновыми рецепторами CD11a/CD18. При лизисе клеток выделяются не только ферменты, разрушающие ткани, но и антимикробные пептиды — дефензины, которые могут подавлять бактериальный рост и привлекать другие иммунные клетки в очаг воспаления [22].

Для выявления связи между степенью костной деструкции и встречаемостью пародонтопатогенов

Таблица 1. Корреляционный анализ степени деструкции костной ткани и маркерных пародонтопатогенных микроорганизмов пародонтального кармана

Table 1. Correlation analysis of the bone loss degree and periodontal pocket marker bacteria

Показатель Parameter	Индекс Фукса в группе с воспалительными заболеваниями пародонта The Fuchs index in the group of patients with inflammatory periodontal diseases	
	легкая степень / mild degree	средняя степень / moderate degree
P. gingivalis	$r = 0.271$ ($p = 0.031$)	$r = 0.452^*$ ($p = 0.042$)
T. forsythia	$r = 0.243$ ($p = 0.021$)	$r = 0.512^*$ ($p = 0.016$)
A. actinomycetemcomitans	$r = 0.231$ ($p = 0.04$)	$r = 0.276$ ($p = 0.042$)
Tr. denticola	$r = 0.152$ ($p = 0.029$)	$r = 0.278$ ($p = 0.05$)
P. intermedia	$r = 0.267$ ($p = 0.035$)	$r = 0.278$ ($p = 0.047$)
Ассоциации пародонтопатогенов Periodontal pathogen association	$r = 0.175$ ($p = 0.041$)	$r = 0.323$ ($p = 0.037$)

**средняя сила корреляционной взаимосвязи r , при $p < 0,05$ / * r is a mean strength of correlations at $p < 0.05$*

был проведен корреляционный анализ (табл. 1). Выявленные взаимосвязи указывают на то, что при прогрессировании деструкции костной ткани с наибольшей частотой встречаются облигатные анаэробы (*T. forsythia* и *P. gingivalis*). *A. actinomycetemcomitans* чаще выявляется при начальной деструкции костной ткани. Возможно, *A. actinomycetemcomitans* непосредственно участвует в самом начале развития ХГП, а вот дальнейшее прогрессирование обеспечивают *T. forsythia* и *P. gingivalis*.

Отечественные и зарубежные исследования последних лет демонстрируют, что значительный вклад в формирование резистентности к антимикробным препаратам вносят адаптационные механизмы микробных популяций, связанные с образованием и персистенцией биопленок, образуемых в том числе пародонтопатогенными микроорганизмами [15]. Проведенные нами исследования позволили оценить генотипические и фенотипические признаки устойчивости к антимикробным препаратам. В основе резистентности к пенициллинам и цефалоспорином лежит разрушение пенициллинов обширной группой ферментов, называемых β -лактамазами, которые разрывают β -лактамные связи в молекулах, приводя к образованию неактивных производных [26]. Большинство генов, кодирующих β -лактамазы, расположены на хромосоме, однако описаны ферменты, гены которых расположены на плазмидах, в транспозонах или в генных кассетах.

Результаты исследования в группе с ХГП свидетельствуют о высокой частоте (%) встречаемости генов устойчивости к β -лактамам АБ. Так, гены TEM, SHV определяли у 72% и 26% соответственно. В группе контроля ген TEM определялся у 41,27% ($p < 0,001$), а ген SHV – у 4,76% ($p < 0,001$).

Генетические маркеры резистентности в группе с ХГП были выделены к цефалоспорином МесА (15%) и карбапенемам ОХА– 51 (9%), а в группе контроля выявлены МесА (6,35%; $p = 0,0948$), маркеры ОХА– 51 отсутствовали ($p = 0,014$). Гены резистентности к другим группам АБ отсутствовали в обеих группах.

Выявленные гены устойчивости к АБ группы карбапенемов не могут остаться без внимания. Они позиционируются как препараты, в основном применяемые при реанимационных мероприятиях. Снижение эффективности данной группы может представлять реальную угрозу жизни человека, особенно в хирургических стационарах.

Для большинства изученных антибактериальных препаратов – β -лактамов, карбапенемов, фторхинолонов, макролидов – установлена достоверная взаимосвязь между наличием генов, кодирующих резистентность, и результатами фенотипического метода определения чувствительности. Случаи ее отсутствия могут быть объяснены наличием дополнительных генетических маркеров резистентности, которые не учитывались в нашем исследовании.

ВЫВОДЫ

Таким образом, ведущую роль в возникновении и прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта играют микроорганизмы «красного комплекса»: *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* и *Porphyromonas gingivalis*, которые также с наибольшей частотой встречались при прогрессировании деструкции костной ткани.

Появление устойчивости к противомикробным препаратам – сложная проблема, возникающая вследствие взаимосвязанных факторов, таких как нерациональное и избыточное применение АБ, нарушение качественного и количественного состава нормальной микробиоты человека и других. Однако, согласно проведенному исследованию, резистентность к АБ может сохраняться и присутствовать даже при исключении антибактериальных препаратов в течение длительного времени. Из чего следует, что полость рта может служить резервуаром для переноса генов резистентности. Выявление и мониторинг генов резистентности может стать ключевым аспектом в переходе к персонифицированной медицине, включая тактику ведения больных с воспалительными заболеваниями пародонта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zarco MF, Vess TJ, Ginsburg GS. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral diseases*. 2012;18(2):109-120. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01851.x
2. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214. doi: 10.1038/nature11234
3. Елизова ЛА, Атрушкевич ВГ, Орехова ЛЮ. Новая классификация заболеваний пародонта. Пародонтит. *Пародонтология*. 2021;26(1):80-82. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44793757>
4. Пляскина ЕС, Петрова АМ. Роль цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний тканей пародонта. (Обзор литературы). *Актуальные проблемы патофизиологии: научно-практическая конференция с международным участием*. 2020;97-100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44377141>
5. Дзампаева ЖВ. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;5:103-110. doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-103-110
6. Зырянова НВ, Григорьян АС, Грудянов АИ, Фролова ОА, Шильникова ИИ, Кобозев МИ. Видовой состав анаэробной микрофлоры пародонтального кармана в зависимости от стадии пародонтита. *Стоματοлогия*. 2009;88(4):43-47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13332499>
7. Пашкова ГС, Галиева ДТ, Исаджанян КЕ, Никитин ВВ, Попова ВМ, Жиленков ЕЛ. Особенности микрофлоры полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. *Лечение и профилактика*. 2013;4(8):71-76. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21241034>
8. Тамарова ЭР, Масагутова НР. Молекулярно-генетическая характеристика микрофлоры полости рта при пародонтите. *Вестник Челябинского государственного университета*. 2013;7(298):70-71. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskaya-harakteristika-mikroflory-polosti-rta-pri-parodontite>
9. Цепов ЛМ, Голева НА. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта. *Пародонтология*. 2009;1(50):7-12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12808000>
10. Цепов ЛМ, Николаев АИ, Нестерова ММ, Петрова ЕВ, Орехова НС, Щербакова ТЕ, и др. Применять ли антибиотики в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний пародонта? (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2019;62(2):93-98. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenyat-li-antibiotiki-v-kompleksnoy-terapii-hronicheskikh-vospalitelnyh-zabolevaniy-parodonta-obzor-literatury>
11. Floyd ED, Tuste C, Jacques I, Bruce JP, Anne CR, Wen-Han Y, и др. The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*. 2010;192(19):5002-5017. doi: 10.1128/JB.00542-10
12. Булкина НВ, Моргунова ВМ. Современные аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Особенности клинических проявлений рефрактерного пародонтита. *Фундаментальные исследования*. 2012;2:416-420. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29548>
13. Всемирная организация здравоохранения. [Интернет]. 2022 [cited 2022 Feb 07]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru> (Дата обращения: 07.02.2022)
14. Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности [Интернет]. Распоряжение Правительства России от 25.09.2017 г №2045-р. 2022 [cited 2022 Feb 07]. Режим доступа: <http://government.ru/docs/29477/> (Дата обращения: 07.02.2022)
15. Царёв ВН, Ипполитов ЕВ, Николаева ЕН. Генетические маркеры резистентности к антибиотикам у биопленкоформирующих штаммов возбудителей анаэробной инфекции. *Национальные приоритеты России*. 2016;2(20):136-141. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-markery-rezistentnosti-k-antibiotikam-u-bioplyonkoformiruyuschih-shtamov-vozbuditeley-anaerobnoy-infektsii>
16. Тец ВВ, Тец ГВ. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии. *Пульмонология и аллергология*. 2013;4(4):60-64. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobnnye-bioplenki-problemy-antibiotikoterapii>
17. Орехова ЛЮ, Лобода ЕС, Косова ЕВ, Вашнева ВЮ, Петров АА. Актуальная антибиотикотерапия в пародонтологии. *Пародонтология*. 2020;25(3):217-223. doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-3-217-223
18. Тачалов ВВ, Кудрявцева ТВ, Орехова ЛЮ, Лобода ЕС, Бергман ЕД, Березкина ИВ, и др. Влияние возрастного фактора и социального статуса пациентов на приверженность к профилактическим мероприятиям в полости рта. *Пародонтология*. 2022;27(3):234-241. doi: 10.33925/1683-3759-2022-27-3-234-241
19. Давидович НВ, Кукалевская НН, Башилова ЕН, Бажукова ТА. Основные принципы эволюции антибиотикорезистентности у бактерий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;6(65):387-393. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-6-387-393
20. Еловицова ТМ, Гайсина ЕФ, Приходкин АС. Применение антибактериальных препаратов при агрессивных формах пародонтита (обзор литературы). *Проблемы стоматологии*. 2019;1(15):10-15. doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-1-10-15
21. Землянко ОМ, Рогоза ТМ, Журавлева ГА. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам. *Экологическая генетика*. 2018;3(16):4-17. doi: 10.17816/ecogen1634-17

22. Николаева ЕН, Царев ВН, Ипполитов ЕВ. Пародонтопатогенные бактерии — индикаторы риска возникновения и развития пародонтита. *Стоматология для всех*. 2011;4: 4-7.

doi: 10.36233/0372-9311-2017-5-101-112

23. Heitz-Mayfield LJ. Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2005;6(32):196-209.

doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00803.x

24. Amano A. Bacterial adhesins to host components in periodontitis. *Periodontology 2000*. 2010;52:12-37.

doi: 10.1111/j.1600-0757.2009.00307.x

REFERENCES

1. Zarco MF, Vess TJ, Ginsburg GS. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral diseases*. 2012;18(2):109-120.

doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01851.x

2. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214.

doi: 10.1038/nature11234

3. Elizova LA, Atrushkevich VG, Orekhova LYu. New classification of periodontal diseases. Periodontitis. *Parodontologiya*. 2021;26(1):80-82 (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44793757>

4. Plyaskina ES, Petrova AM. The role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory diseases of parodontal tissues. (Literature review). *Actual problems of pathophysiology: scientific and practical conference with international participation*. 2020:97-100 (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44377141>

5. Dzampaeva ZhV. Features of the etiology and pathogenesis of inflammatory parodontal diseases. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2017;5:103-110 (In Russ.).

doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-103-110

6. Grigoryan AS, Grudyanov AI, Frolova OA, Shilnikova II, Zyryanova NV, Kobozev VI. Species composition of anaerobic microflora in parodontal pocket depending upon disease stage. *Stomatologiya*. 2009;88(4):43-47 (In Russ.). Available from:

<https://elibrary.ru/item.asp?id=13332499>

7. Pashkova GS, Galieva DT, Isadzhanyan KE, Nikitin VV, Popova VM, Zhilenkov EL. Features of the microflora of the oral cavity in patients with inflammatory parodontal diseases. *Lechenie i profilaktika*. 2013;4(8):71-76 (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21241034>

8. Tamarova ER, Masagutova N. R. Molecular and genetic characteristics of the microflora of the oral cavity in parodontitis. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013;7(298):70-71 (In Russ.). Available from:

<https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskaya-harakteristika-mikroflory-polosti-rta-pri-parodontite>

9. Tsepov LM, Goleva NA. Role of microbial flora in the development of inflammatory periodontal diseases. *Parodontologiya*. 2009;1(50):7-12 (In Russ.). Available from:

25. Царев ВН, Ипполитов ЕВ, Николаева ЕН. Распространение генетических маркеров резистентности к антибиотикам у биопленко-формирующих штаммов облигатных и факультативных анаэробов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017;2(94):74-80.

doi: 10.36233/0372-9311-2017-2-74-80

26. Супотницкий МВ. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий. *Биопрепараты*. 2011;2:4-11. Режим доступа:

<https://www.supotnitskiy.ru/stat/stat86.htm>

odontologiya. 2009;1(50):7-12 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12808000>

10. Tsepov LM, Nikolaev AI, Nesterova MM, Petrova EV, Orekhova NS, Shcherbakova TE, et al. Should antibiotics be used in complex therapy of chronic inflammatory periodontal diseases? (literature review). *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2019;2(62):93-98 (In Russ.). Available from:

<https://cyberleninka.ru/article/n/primenyat-li-antibiotiki-v-kompleksnoy-terapii-hronicheskikh-vo-spalitelnyh-zabolevaniy-parodonta-obzor-literatury> (дата обращения: 17.10.2022).

11. Floyd ED, Tuste C, Jacques I, Bruce JP, Anne CR, Wen-Han Y, et al. The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*. 2010;192(19):5002-5017.

doi: 10.1128/JB.00542-10

12. Bulkina NV, Morgunova VM. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. Features of clinical manifestations of refractory periodontitis. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2012;2:416-420 (In Russ.). Available from:

<https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29548&>

13. World Health Organization: [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 07]. Available from:

<https://www.who.int/ru/home>

14. On the approval of the Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance-news [Internet]. Order of the Government of Russia dated 25.09.2017 No. 2045-R. 2022 [cited 2022 Feb 07]. Available from:

<http://government.ru/docs/29477>

15. Tsaryev VN, Ippolitov EV, Nikolaeva EN. Genetic markers of antibiotic resistance by biofilm-forming strains of anaerobic infection germ. *Natsional'nye priority Rossii*. 2016;2 (20):136-141. (In Russ.). Available from:

<https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-markery-rezistentnosti-k-antibiotikam-u-bioplennonko-formiruyuschih-shtammov-vozbuditeley-anaerobnoy-infektsii>

16. Tets VV, Tets GV. Microbial biofilms and problems of antibiotic therapy. *Shkola po mikrobiologii*. 2013;(4):60-64 (In Russ.). Available from:

<https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobnye-bioplennii-problemy-antibiotikoterapii>

17. Orekhova LYu, Loboda ES, Kosova EV, Vashneva VYu, Petrov AA. Topical antibiotic therapy in periodontology. *Parodontologiya*. 2020;25(3):217-223 (In Russ.). doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-217-223
18. Tachalov VV, Kudryavtseva TV, Orekhova LYu, Loboda ES, Bergman ED, Berezkina IV, et al. Influence of the age factor and social status of patients on adherence to preventive measures in the oral cavity. *Parodontologiya*. 2022;27(3):234-241 (In Russ.). doi: 10.33925/1683-3759-2022-27-3-234-241
19. Davidovich NV, Kukalevskaya NN, Bashilova EN, Bazhukova TA. Basic principles of the evolution of antibiotic resistance in bacteria. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2020;6 (65):387-393 (In Russ.). doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-6-387-393
20. Elovikova TM, Gaysina EF, Prikhodkin AS. The use of antibacterial drugs in aggressive forms of periodontitis (literature review). *Problemy stomatologii*. 2019;1(15):10-15 (In Russ.). doi: 10.18481/2077-7566-2019-15-1-10-15
21. Zemlyanko OM, Rogoza TM, Zhuravleva GA. Mechanisms of multiple resistance of bacteria to antibiotics. *Ekologicheskaya genetika*. 2018;3(16):4-17 (In Russ.). doi: 10.17816/ecogen1634-17
22. Nikolaeva EN, Tsarev VN, Ippolitov EV. Periodontopathogenic bacteria are indicators of the risk of occurrence and development of periodontitis. *International Dental Review*. 2011;4:4-7 (In Russ.). doi: 10.36233/0372-9311-2017-5-101-112
23. Heitz-Mayfield LJ. Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 2005;6(32):196-209. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00803.x
24. Amano A. Bacterial adhesins to host components in periodontitis. *Periodontology 2000*. 2010;52:12-37. doi: 10.1111/j.1600-0757.2009.00307.x
25. Tsarev VN, Ippolitov EV, Nikolaeva EN. Distribution of genetic markers of antibiotic resistance in biofilm-forming strains of obligate and facultative anaerobes. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2017;(94):74-80 (In Russ.). doi:10.36233/0372-9311-2017-2-74-80
26. Supotnitskiy MV. Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. *Biopreparaty*. 2011;2:4-11 (In Russ.). Available from: <https://www.supotnitskiy.ru/stat/stat86.htm>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Галиева Александра Сергеевна, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

Для переписки: alexgalieva@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7037-7730>

Давидович Наталия Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

Для переписки: nvdauidovich@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6414-9870>

Спиричева Элина Павловна, ординатор 1-го года кафедры терапевтической стоматологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

Для переписки: lika26072000@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7657-7541>

Поливаная Елена Альбертовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

Для переписки: poliana.doc@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6813-453X>

Оправин Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

Для переписки: opravinas@nsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0057-3357>

Бажукова Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация

Для переписки: tbazhukova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7890-2341>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Alexandra S. Galieva, DMD, Assistant Professor, Department of Operative Dentistry, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

For correspondence: alexgalieva@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7037-7730>

Natalia V. Davidovich, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, Microbiology and Laboratory Diagnostics, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

For correspondence: nvdauidovich@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6414-9870>

Elina P. Spiricheva, DMD, First-year resident, Department of Operative Dentistry, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

For correspondence: lika26072000@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7657-7541>

Elena A. Polivanaya, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Prosthodontics, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

For correspondence: poliana.doc@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6813-453X>

Alexander S. Opravin, DMD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Operative Dentistry, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

For correspondence: opravinas@nsmu.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0057-3357>

Tatyana A. Bazhukova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Biochemistry, Microbiology and Laboratory Diagnostics, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

For correspondence: tbazhukova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7890-2341>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие

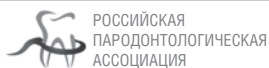
конфликта интересов/ Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 06.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2023

Принята к публикации / Accepted 10.03.2023



ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ РПА

Журнал «Пародонтология»

Стоимость подписки в печатном виде на 2023 год по России – 2700 рублей

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс» – ВН018550

Электронная версия в открытом доступе

www.parodont.ru

PubMed NLM ID: 101535619

Импакт-фактор: 1.8



ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ РПА

Журнал «Стоматология детского возраста и профилактика»

Стоимость подписки в печатном виде на 2023 год по России – 2700 рублей

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс» – ВН018524

Электронная версия в открытом доступе

www.detstom.ru

PubMed NLM ID: 101516363

Импакт-фактор: 1.3