

Механизмы образования микробных биопленок в полости рта у здоровых людей и больных хроническим генерализованным пародонтитом

А.В. Леонтьева, Л.А. Потоцкая, Ю.В. Червинец

Тверской государственной медицинской университет, Тверь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Биопленки полости рта представляют собой взаимосвязанные пространственные симбионтные микробные структуры, погруженные во внеклеточный матрикс, которые находятся не только на слизистой оболочке, но и на твердых поверхностях, таких как эмаль и корень зубов, а также зубные протезы. В нашем исследовании была проведена связь биопленок в формировании такого серьезного заболевания полости рта как хронический генерализованный пародонтит

Материалами и методами послужил анализ отечественных и зарубежных источников за последние 15 лет в электронных базах данных PubMed, Google Search и eLIBRARY.

Результаты. В настоящее время наблюдается повышенный интерес в изучении механизмов микробных биопленок и факторов, влияющих на этот процесс. Планктонные бактерии более чувствительны к противомикробным препаратам, чем бактерии в биопленках. Ряд факторов, таких как газовые сигнальные молекулы, могут стать важным средством межмикробной коммуникации внутри биопленки. Микроорганизмы в виде биопленок имеют высокую устойчивость к антибактериальным препаратам. Бактерии высвобождают ферменты и токсины, которые стимулируют организм к выработке большого количества специфических антител и цитокинов. Эти иммунные компоненты блокируются внеклеточным матриксом биопленки и не могут проникнуть в биопленку. Внутри очага инфекции образуются иммунные комплексы, которые повреждают собственные ткани организма и усугубляют воспаление.

Заключение. Заболевания пародонта являются наиболее распространенными заболеваниями полости рта у людей, и их возникновение тесно связано с патогенными свойствами микробиоты полости рта, которые существуют в составе биопленок. Механизмы биопленкообразования сложны и связаны с экспрессией различных факторов патогенности микроорганизмов и матрикса со стороны оральных комменсалов. Дальнейшее их исследование необходимо для понимания направления нейтрализации биопленкообразования и для поиска эффективного лечения хронического генерализованного пародонтита.

Ключевые слова: хронический пародонтит, механизмы биопленкообразования

Для цитирования: Леонтьева АВ, Потоцкая ЛА, Червинец ЮВ. Механизмы образования микробных биопленок в полости рта у здоровых людей и больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Пародонтология*. 2023;28(3):000-000. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-794>.

Mechanisms of oral microbial biofilm formation in healthy people and patients with chronic generalized periodontitis

A.V. Leonteva, L.A. Pototskaya, Y.V. Chervinets

Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tver, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Oral biofilms are integrated three-dimensional symbiotic microbial structures embedded in the extracellular matrix that form not only on the mucous membrane but also on hard surfaces such as enamel and root of teeth, as well as dentures. Our study correlated biofilms and the onset of such a serious oral disease as chronic generalized periodontitis.

Material and Methods. The analysis of national and international literature in PubMed, Google Search and eLIBRARY databases over the past 15 years served as material and methods.

Results. There is currently an increased interest in studying the mechanisms of microbial biofilms and the factors affecting this process. Planktonic bacteria are more sensitive to antimicrobials than bacteria in biofilms. Several factors, such as gas signalling molecules, may become an important tool for intermicrobial communication in a biofilm. Biofilm microorganisms are highly resistant to antibacterial drugs. Bacteria release enzymes and toxins that stimulate the body to produce large amounts of specific antibodies and cytokines. However, the immune components are blocked by the biofilm extracellular matrix and cannot enter the biofilm. Immune complexes are formed in the infection foci, damage the body's tissues, and aggravate inflammation.

Conclusion. Periodontal diseases are the most common oral diseases in humans, and their onset is closely related to the pathogenic properties of the oral microbiota, which exists in biofilms. The mechanisms of biofilm formation are complex and associated with the expression of various microorganism/matrix pathogenicity factors by oral commensal microorganisms. Further study is necessary to understand the way of biofilm formation neutralization and to find an effective treatment for chronic generalized periodontitis.

Key words: chronic periodontitis, biofilm formation mechanisms.

For citation: Leontieva AV, Pototskaya LA, Chervinets YV. Mechanisms of oral microbial biofilm formation in healthy people and patients with chronic generalized periodontitis. *Parodontologiya*. 2023;28(3):000-000 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-794>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Болезни полости рта, такие как кариес, гингивит, пародонтит и периимплантит, являются одними из самых распространенных заболеваний полости рта, важную роль в образовании которых играют оральные биопленки. Биопленки полости рта представляют собой взаимосвязанные пространственные симбионтные микробные структуры, погруженные во внеклеточный матрикс, которые находятся не только на слизистой оболочке, но и на твердых поверхностях, таких как эмаль и корень зуба, а также зубные протезы. Для понимания механизма формирования адгезии, а также для устойчивости к противомикробным препаратам используется модель бактериальных биопленок [1, 2].

В работе Palmer (2003) с помощью флуоресцентной гибридизации (FISH) впервые *in vivo* было продемонстрировано, что межбактериальная адгезия *Streptococcus spp.* и *Actinomyces spp.*, а также кооперация с другими бактериями полости рта влияет на пространственно-временное развитие зубных бляшек. Группой авторов под руководством Al-Ahmed (2007) с использованием лазерной сканирующей микроскопии установлено, что в оральной биопленке преобладали разнообразные виды *Streptococcus spp.*, но через семь дней наблюдения их количество резко уменьшилось, по сравнению с *Fusobacterium nucleatum*, доля которых значительно возросла в недельной зубной бляшке.

Несомненно, биопленка полости рта является одним из самых сложных микробных сообществ в организме человека. Более 700 видов микроорганизмов способствуют образованию биопленки зубного налета, которые были классифицированы в так называемые комплексы с цветовой кодировкой на основе последовательной колонизации в сочетании с их влиянием на здоровье полости рта. Данные микроорганизмы весят до $10-10^{11}$ клеток/г сырого веса.

Классический жизненный цикл биопленки можно описать как многоступенчатый процесс, включающий прикрепление микробов, созревание биопленки и ее распространение. Теплая, влажная и питательная среда полости рта обеспечивает идеальные условия для роста и размножения бактерий. Сложные динамические взаимодействия между микроорганизмами, хозяином и пищей приводят к микробной колонизации и к последующему возникновению патогенной микробиоты [1, 3-5].

В августе 2013 года прошла 60-я Нобелевская конференция по образованию биопленок, ее клиническому влиянию и потенциальному лечению. В мае 2015 года в Бирке Каролинского института была организована национальная конференция, посвященная различным аспектам исследований биопленок. Многие авторы отмечают связь возникновения стоматологических заболеваний с изменениями состава биопленок. Junges (2018) указывает на влияние состава биопленок в развитии таких заболеваний, как пародонтит, гингивит, кариес. Berger (2018) и Velsko (2018) отмечают комменсализм бактерий биопленок, который связан с передачей сигнальных молекул в сообществе [2, 6-8].

Зачастую образование биопленок описывается как естественный способ микробного роста. Но важно исследовать и понять специфические особенности малоизученного образа жизни биопленки [2]. Это не только играет значимую роль для клинической медицины и здравоохранения в целом, но также напрямую затрагивает экономическую составляющую. Так, например, годовая стоимость лечения инфекционных заболеваний, связанных с биопленками полости рта, превышает 81 миллиард долларов США, мотивируя тем самым разработку новых, более эффективных методов лечения [9-12].

В настоящем исследовании была взята тематика влияния биопленок на формирование такого серьезного заболевания полости рта как пародонтит.

Пародонтит представляет собой хроническое воспаление, развивающееся вследствие деструктивной реакции тканей на длительное воспаление и нарушения гомеостаза [13-15].

Эпидемиология заболевания насчитывает по всему миру около 10-12% случаев, страдающих тяжелым пародонтитом с риском потери зубов, независимо от уровня гигиены и доступа к стоматологическому лечению. Связь возникновения данной патологии указывает на то, что существуют подгруппы с генетической предрасположенностью к тяжелому пародонтиту во всех популяциях. Также в обзоре Nibali (2019) был сделан вывод, что до одной трети вариабельности пародонтита обусловлено генетическими факторами [16, 17].

В этиологии заболеваний пародонта основную роль играют бактерии. С другой стороны, герпесвирусы и вирус Эпштейна-Барр более тесно связаны с пародонтитом, поэтому была предложена связь между пародонтальными герпесвирусами и системными заболеваниями. В настоящее время пародонтит описывается как воспалительное заболевание, индуцируемое и поддерживаемое полимикробной биопленкой, образующейся на зубах, на основании гипотезы полимикробной синергии и дисбактериоза. Эта гипотеза предполагает, что гомеостаз между микроорганизмами в зубной биопленке и реакцией хозяина нарушается из-за колебаний и всплесков активности микроорганизмов или из-за несбалансированного ответа хозяина [18-20].

Пародонтит является результатом сложного взаимодействия между микроорганизмами зубной биопленки и хозяина. Роль специфических микроорганизмов и их продуктов в инициации и распространении заболеваний до сих пор точно не ясна. Поэтому исследования данного направления являются актуальными.

Цель исследования: характеристика механизмов образования микробных биопленок в полости рта у лиц с хроническим генерализованным пародонтитом на основе анализа данных литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме образования биопленок полости рта и их значимости при формировании воспалительных заболеваний пародонта, в том числе хронического генерализованного пародонтита. Поиск публикаций проводился в электронных базах данных PubMed, Google Search и eLIBRARY с 2008 по 2023 год. Критерием включения публикаций в обзор были: исследования *in vitro* и *in vivo*, рандомизированные контролируемые исследования, в которых принимали участие пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом. Поиск проводился по ключевым словам. Также были просмотрены библиографические списки

найденных 28 публикаций и из них выбраны вручную потенциально значимые исследования. По итогу применения критериев отбора были проанализированы 40 публикаций для написания обзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

История изучения биопленок не столь большая. Listgarten и его команда научных сотрудников в 1975 году описали оценку сложной природы биопленок полости рта с помощью световой и электронной микроскопии. Уникальность состояла в выявлении электронно-плотного дольчатого кутикулярного слоя, покрывающего поверхность зуба. Микробная биопленка здорового зуба представляла собой тонкий бактериальный слой, клетки которого имели кокковидную форму с особенностями клеточной стенки, соответствующими грамположительным бактериям. Апикальная часть эмали зуба содержала единичные нитевидные или ветвящиеся формы и некоторые грамотрицательные бактерии. Наддесневая биопленка при гингивите отличалась сложной и разнообразной микросистемой, включающей в себя большое количество нитчатых и грамотрицательных бактерий, а также образования кукурузных початков на поверхности наддесневых отложений и жгутиковые клетки со спирохетами. Микробная биопленка в наддесневых образованиях пародонтита была похожа на те, которые были изучены при гингивите. Поддесневая микробиота включала в себя меньшее количество прикорневых клеток с сопутствующим увеличением популяции грамотрицательных и жгутиковых микроорганизмов, а также спирохет среднего размера. Микробиота при пародонтозе была скудной, содержащая в основном грамотрицательные бактерии [1].

В ряде практических исследований Koo et al. (2017) при сравнении биопленок пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и здоровых людей были установлены отчетливые различия. Во всех исследуемых биотопах пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом обнаружен микробный дисбаланс в виде снижения частоты встречаемости нормобиоты и увеличения распространенности условно-патогенных микроорганизмов. Помимо этого, было определено, что микробиота полости рта этих пациентов обладает гораздо большей способностью к адгезии на клетках слизистой оболочки рта в сравнении со здоровыми людьми. Газовая метаболическая активность микроорганизмов также претерпевает изменения. Стрептококки и стафилококки полости рта больных с хроническим пародонтитом в большем количестве выделяют CO и в малом количестве – NO, что, несомненно, играет роль в диагностике и выборе более верного направления терапии. Это указывает на изменения в биопленкообразовании у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Наиболее подробное описание патологий и их развитие не было найдено в источниках литературы, что

становится актуальным вопросом для практических исследований [21-25].

Список «предполагаемых пародонтальных патогенов» или видов бактерий, связанных с пародонтитом, постепенно расширялся и в обзоре Perez-Chaparro (2014) включал 17 различных видов микроорганизмов, относящихся к следующим типам: *Bacteroidetes*, *Candidatus Saccharibacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes* и *Synergistetes*. Количество ассоциированных с пародонтитом микроорганизмов еще больше увеличилось, но их роль в патогенезе пародонтита не описана в полной мере. Возможно, что некоторые микроорганизмы более важны для прогрессирования заболеваний пародонта, чем другие, но это можно исключить только в проспективных исследованиях в течение многих лет без вмешательства, а таких исследований было проведено очень мало [26-29].

Пародонтит представляет собой патологическое мультифакторное воспалительное заболевание, возникающее в результате многолетнего длительного воздействия полимикробного сообщества в десневом или пародонтальном кармане, включающее тканевые реакции с чередованием деструктивных и заживляющих фаз, с чистой потерей прикрепления к кости [30, 31]. Помимо изменений микробиоты полости рта и пародонта при данном заболевании, нарушается сам процесс биопленкообразования. Обращаясь к физиологии, формирование и развитие биопленок можно разделить на три этапа. Первый – адгезия: бактерии прикрепляются и заселяют поверхность. Второй этап – это созревание: бактерии размножаются, растут и выделяют внеклеточный полимерный матрикс, обертывая его и образуя зрелую биопленку. Третий этап – дисперсия: часть бактерий отделяется от биопленки, рассеивается в окружающей среде. Дисперсия биопленок является очень важным этапом в жизненном цикле биопленок, так как позволяет микроорганизмам в биопленках рассеиваться и распространяться в окружающей среде с образованием новых микробных сообществ. Это является одним из основных способов распространения микробов [26, 32, 33].

Для патогенных бактерий диспергирование биопленки способствует распространению данных бактерий, что приводит к распространению инфекции. С другой стороны, синтез внеклеточного полимерного матрикса повышает толерантность микроорганизмов в биопленках к средствам защиты хозяина и антимикробным препаратам, в то время как одиночные планктонные бактерии более восприимчивы из-за их отделения от относительно благоприятной среды обитания биопленок [26].

Формирование биопленки полости рта включает в себя несколько фаз, в которых принимают участие различные микроорганизмы. В начальной фазе главенствующую роль играют разные виды бактерий рода *Streptococcus* (*Streptococcus oralis*, *Streptococ-*

cus mitis, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sanguis*), которые являются ранними колонизаторами наддесневой поверхности зуба. За счет механизмов агрегации и коагрегации к стрептококкам начинают плотно соединяться поздние колонизаторы, включающие в себя *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*), *P.intermedia*, *T. denticola* и др., которые располагаются в поддесневом пространстве и порой участвуют в воспалительном процессе при пародонтите. Хочется отметить наличие промежуточных колонизаторов, например *Fusobacterium nucleatum*, которые способствуют тесному взаимодействию ранних и поздних колонизаторов [34].

Aggregatibacter (старое название – *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans* – факультативная анаэробная палочка, колонизирующая полость рта человека. Данный вид может образовывать прочно прикрепленную биопленку зубного налета, устойчивую к ультразвуку, моющим средствам и т. д. Эксперименты *in vitro* подтвердили, что *Actinobacillus actinomycetemcomitans* в форме биопленки обладает более высокой устойчивостью к бактерицидным эффектам средств для полоскания рта по сравнению со свободным состоянием бактерии. Это одна из причин, по которой традиционная пародонтальная терапия не может легко устранить инфекцию, вызванную *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [26].

Было обнаружено, что *Actinobacillus actinomycetemcomitans* тесно связана с локализованными формами заболеваний пародонта у молодых людей. Это открытие сделало правдоподобным тот факт, что некоторые микроорганизмы были более важны для развития заболеваний пародонта, чем другие, и такие микроорганизмы были названы «предполагаемыми пародонтальными патогенами» [27].

Биопленка, образованная актиномицетами, обернута собственным внеклеточным матриксом, который содержит фимбрин типа IV, внеклеточную ДНК и внеклеточный полисахарид (экзополисахарид), основным компонентом которого является панкреатический гидролизат казеина. Дисперсин В представляет собой полисахаридгидролазу, секретируемую N-ацетилглюкозамином *Actinobacillus*, который в свою очередь может регулировать прикрепление *Actinobacillus* к поверхности объекта и агрегацию между клетками. Это является важным компонентом матрикса биопленки и может помочь бактериям противостоять антибиотикам и фагоцитирующим клеткам [26, 27].

В зрелых биопленках экзополисахарид может составлять более 90% от общего объема биопленки, а дисперсин В действует как β-гексозидаза, гидролизует панкреатический гидролизат казеина в экзополисахарид, что приводит к образованию полостей, лишенных полисахаридов матрикса биопленки. Происходит дальнейшее рассеивание биопленки, активации условно-патогенной микробиоты, образованию воспалительной реакции и возникновению инфекционно-

го процесса с последующей генерализацией [26].

Мы уже упоминали об определённой последовательности в формировании биопленок: адгезия ранних колонизаторов, которые являются аэробными микроорганизмами (*Actinomyces spp.*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus intermedius*), присоединение анаэроба *Fusobacterium nucleatum*, затем присоединяются поздние колонизаторы (*Porphyromonas gingivalis*, *T. Forsythia* и т.д.), являющиеся строгими анаэробами. Если рассматривать эти процессы более конкретно, то становится очевидно, что такой сложный процесс сопряжен с синтезом различных факторов адгезии и межвидового общения (адгезины, аутоиндукторы 1 и 2 порядка, сигнальные молекулы и олигосахариды) [35, 36]. Например, оральный комменсал *Streptococcus gordonii* за счет синтеза белков адгезии Ag I / II (SpaP, SspA) позволяет лучше оксироваться в биопленке *P. gingivalis* [37]. Достаточно интересно, как эти процессы влияют на развитие патологии и происходят при ее возникновении. Доказано, что дисбиоз в составе биопленок в сторону условно-патогенных и патогенных бактерий является важным этиологическим фактором пародонтита и кариеса. Несмотря на наличие «полимикробной» концепции развития пародонтита, многие авторы главенствующую роль в возникновении воспаления придают *P. gingivalis* [38-40]. Это связано с экспрессией фимбрий типа II и IV, который в условиях отвечает за повышение адгезии и инвазии, что было подтверждено экспериментально путем культивирования чистой культуры, полученной от больных хроническим пародонтитом в специальном бульоне и клетках эпителия десны человека [41].

Разнообразные микроорганизмы часто координируют секрецию широкого спектра факторов вирулентности посредством системы quorum sensing (QS), высвобождения и реакции на небольшие диффундирующие молекулы аутоиндукторов. Поскольку концентрация аутоиндукторов в окружающей среде увеличивается с плотностью клеток, эти молекулы могут вызывать зависящие от плотности и фазы роста изменения в экспрессии генов. Молекулы аутоиндукторов, особенно олигопептиды, метаболически затратны.

В 1970 году Нельсоном был описан механизм кворум сенсинга у *Vibrio fischeri* в регуляции системы биолюминесценции. В дальнейшем с помощью длительного исследования было доказано, что микроорганизмы с помощью системы Quorum sensing (QS), общаясь друг с другом, способны лучше приспособиться в окружающем пространстве. Это достигается регулированием многих процессов, таких как формирование биопленки, способность к агрегации, адгезии, коагрегации, подвижности, синтезу антимикробных веществ и др. Системы QS разнообразны как внутри видов, так и между ними. Система QS характерна как для прокариотических клеток, так и для сложноорганизованных эукариотических. Важ-

ной чертой системы кворума является ее способность помогать клетке на групповом уровне, количественно увеличивая бактериальную популяцию [42].

Система кворума различна по механизму действия у грамотрицательных и грамположительных бактерий. Дело в том, что у этих микроорганизмов совершенно разные аутоиндукторы (АИ). Если грамотрицательные бактерии используют АИ, проникающие в клетки без затрат энергии, например N-ацил L-гомосериновые лактоны или алкилхинолоны, как у *Pseudomonas aeruginosa*, то грамположительные бактерии применяют активно транспортирующиеся пептиды в качестве сигнальных молекул. Все микроорганизмы используют QS для важного процесса межклеточной коммуникации, проявляющейся в контроле уровня активности генов в зависимости от адаптации к меняющимся условиям внешней среды.

В качестве примера использования QS можно привести *Vibrio fischeri*, который благодаря регуляторным белкам, экспрессируемым генами luxI и luxR, способен синтезировать сигнальные молекулы, равномерно распространяющиеся между внутри и внеклеточной средой и приводящее к биолюминесценции. Вторым примером грамотрицательных бактерий, использующих QS, является *Pseudomonas aeruginosa*, который регулирует экспрессию патогенных факторов, таких как LasA, LasB и экзотоксин A (ToxA), а также участвует в формировании биопленки. *P. Aeruginosa* применяет три цепи QS, *Las*, *Rhl* и *Pqs*, которые могут либо активировать, либо подавлять друг друга. *Staphylococcus aureus*, как представитель грамположительных бактерий, регулирует выработку вирулентных факторов, таких как гемолизины, лейкоцидины, липазы, нуклеазы и др., с помощью системы пептидов в качестве сигнальных молекул. Выраженность данных факторов происходит под контролем системы генов agr. Многие микроорганизмы используют несколько систем QS с разными механизмами, активирующими разные гены. Однако во многих пептидных системах у представителей *Bacillus*, *Streptococcus* и *Staphylococcus* существует необъяснимое генетическое разнообразие сигналов QS и рецепторов, которые активируют один и тот же предполагаемый набор генов [43, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пародонтит – многофакторное воспалительное заболевание, причинами развития которого являются не только внутренние причины, такие как генетическая предрасположенность, наличие хронических заболеваний, влияние микробного компонента, но и внешние факторы, например питание, курение, алкоголь. Немаловажным является способность микроорганизмов в составе биопленок участвовать в межклеточном процессе Quorum sensing и регулировать выработку факторов вирулентности и патогенности, контролируя тем самым плотность своей

популяции. Эта сигнальная система (QS) работает во взаимно координирующей микробной биопленке и позволяет приспособиться микроорганизмам к постоянно изменяющимся условиям внешней среды, обучиться и передать навыки дочерним клеткам. В настоящее время проблема состоит в трудностях воздействия на пародонтогенные микроорганизмы

любими терапевтическими воздействиями, в связи с колоссальной микробной резистентностью к антимикробным препаратам. Дальнейшее исследование механизма формирования QS необходимо для понижения направления нейтрализации биопленкообразования для поиска эффективного лечения хронического генерализованного пародонтита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zijngje V, van Leeuwen MB, Degener JE, Abbas F, Thurnher T, Gmur F, et al. Oral biofilm architecture on natural teeth. *PLoS One*. 2010;5(2):e9321.
doi: 10.1371/journal.pone.0009321
- Römling U, Kjelleberg S, Normark S, Nyman L, Uhlin BE, Åkerlund B. Microbial biofilm formation: a need to act [published correction appears in *J Intern Med*. 2015 Oct;278(4):427. *J Intern Med*. 2014;276(2):98-110.
doi: 10.1111/joim.12242
- Bjarnsholt T, Buhlin K, Dufrêne YF, Gomelsky M, Moroni A, Ramstedt, et al. Biofilm formation – what we can learn from recent developments. *J Intern Med*. 2018;284(4):332-345.
doi: 10.1111/joim.12782
- Jiao Y, Tay FR, Niu LN, Chen JH. Advancing antimicrobial strategies for managing oral biofilm infections. *Int J Oral Sci*. 2019;11(3):28.
doi: 10.1038/s41368-019-0062-1
- Engel AS, Kranz HT, Schneider M, Tietze JP, Piwowarczyk A, Kuzius T, et al. Biofilm formation on different dental restorative materials in the oral cavity. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):162.
doi: 10.1186/s12903-020-01147-x
- Junges R, Sturød K, Salvadori G, Åmdal HA, Chen T, Petersen FC. Characterization of a Signaling System in *Streptococcus mitis* That Mediates Interspecies Communication with *Streptococcus pneumoniae*. *Appl Environ Microbiol*. 2019;85(2):e02297-18.
doi: 10.1128/AEM.02297-18
- Berger D, Rakhmimova A, Pollack A, Loewy Z. Oral Biofilms: Development, Control, and Analysis. *High Throughput*. 2018;7(3):24.
doi: 10.3390/ht7030024
- Velsko IM, Shaddox LM. Consistent and reproducible long-term in vitro growth of health and disease-associated oral subgingival biofilms. *BMC Microbiol*. 2018;18(1):70.
doi: 10.1186/s12866-018-1212-x
- Benoit DSW, Sims KR Jr, Fraser D. Nanoparticles for Oral Biofilm Treatments. *ACS Nano*. 2019;13(5):4869-4875.
doi: 10.1021/acsnano.9b02816
- Flemming HC, Wingender J., Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol*. 2026;(14): 563–575.
doi: 10.1038/nrmicro.2016.94
- Flemming HC, Wuertz S. Bacteria and archaea on Earth and their abundance in biofilms. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):247-260.
doi: 10.1038/s41579-019-0158-9
- Bowen WH, Burne RA, Wu H, Koo H. Oral Biofilms: Pathogens, Matrix, and Polymicrobial Interactions in Microenvironments. *Trends Microbiol*. 2018;26(3):229-242.
doi: 10.1016/j.tim.2017.09.008
- Dahlen G, Basic A, Bylund J. Importance of Virulence Factors for the Persistence of Oral Bacteria in the Inflamed Gingival Crevice and in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *J Clin Med*. 2019;8(9):1339.
doi: 10.3390/jcm8091339
- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038.
doi: 10.1038/nrdp.2017.38
- Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019;42(1):27-35.
doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001
- Nibali L, Bayliss-Chapman J, Almoftareh SA, Zhou Y, Divaris K, Vieira AR. What Is the Heritability of Periodontitis? A Systematic Review. *J Dent Res*. 2019;98(6):632-641.
doi: 10.1177/0022034519842510
- Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-1053.
doi: 10.1177/0022034514552491
- Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res*. 2018;97(4):371-380.
doi: 10.1177/0022034517742139
- Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(12):745-759.
doi: 10.1038/s41579-018-0089-x
- Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM, et al. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*. 2016;221(10):657-666.
doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865
- Червинец ВМ, Червинец ЮВ, Леонтьева АВ, Козлова ЕА, Стулов НМ, Беляев ВС, и др. Микробиом полости рта у больных пародонтитом, адгезивные и биопленкообразующие свойства. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(1): 45-51.
doi: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-45-51
- Koo H, Allan RN, Howlin RP, Stoodley P, Hall-Stoodley L. Targeting microbial biofilms: current and

- prospective therapeutic strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(12):740-755.
doi: 10.1038/nrmicro.2017.99
23. Червинец ВМ, Червинец ЮВ, Леонтьева АВ, Беляев ВС, Стулов НМ, Родионов АА, и др. Особенности микробиоты полости рта больных с хроническим генерализованным пародонтитом у жителей Тверского региона. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2021;(8):16-23
doi: 10.37882/2223-2966.2021.08.37
24. Беляев ВС, Червинец ВМ, Червинец ЮВ, Григорьянц ЭО, Леонтьева АВ, Стулов НМ. Микробиота полости рта здоровых людей и больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Проблемы медицинской микологии*. 2020;22(3):49. Режим доступа:
<https://cyberleninka.ru/article/n/sposobnost-k-adgezii-mikrobioty-vydelennoy-u-zdorovyh-lyudey-i-bolnyh-hronicheskim-generalizovannym-parodontitom/viewer>
25. Беляев ВС, Червинец ВМ, Червинец ЮВ, Козлова ЕА, Григорьянц ЭО, Леонтьева АВ, и др. Способность к адгезии микробиоты, выделенной у здоровых людей и больных хроническим генерализованным пародонтитом. *Проблемы медицинской микологии*. 2020;22(3):49-50. Режим доступа:
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44271624>
26. Pérez-Chaparro PJ, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Lobão E, Tamashiro N, et al. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *J Dent Res*. 2014;93(9):846-858.
doi: 10.1177/0022034514542468
27. Yan Z, Jingmei Y, Dingyu D, Yi X. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2014;32(6):625-630.
doi: 10.7518/hxkq.2014.06.023
28. Lopez R, Hujoel P, Belibasakis GN. On putative periodontal pathogens: an epidemiological perspective. *Virulence*. 2015;6(3):249-257.
doi: 10.1080/21505594.2015.1014266
29. Huo YB, Chan Y, Lacap-Bugler DC, Mo S, Woo PCY, Leung WK, et al. Multilocus Sequence Analysis of Phylogroup 1 and 2 Oral Treponeme Strains. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(3):e02499-16.
doi: 10.1128/AEM.02499-16
30. Pérez-Chaparro PJ, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Lobao E, Tamashiro N, et al. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *J Dent Res*. 2014;93(9):846-858.
doi: 10.1177/0022034514542468
31. Елизова ЛА, Атрушкевич ВГ, Орехова ЛЮ. Новая классификация заболеваний пародонта. *Пародонтология*. 2021;26(1):80-82. Режим доступа:
https://www.parodont.ru/jour/article/view/433/0?locale=ru_RU
32. Fine DH, Patil AG, Velusamy SK. Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) Under the Radar: Myths and Misunderstandings of Aa and Its Role in Aggressive Periodontitis. *Front Immunol*. 2019;10:728.
doi: 10.3389/fimmu.2019.00728
33. Рыбальченко ОВ, Бондаренко ВМ, Орлова ОГ. Ультраструктура микробных биопленок при межклеточных взаимоотношениях бактерий в сообществах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014;91(4):87-92. Режим доступа:
<https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/14074>
34. Балмасова ИП, Царев ВН, Янушевич ОО, Маев ИВ, Мкртумян АМ, Арутюнов СД. Микроэкология пародонта. Взаимосвязь локальных и системных эффектов. *Москва: Практическая медицина*. 2021;258 с. Режим доступа:
<https://search.rsl.ru/ru/record/01010807313>
35. Sintim HO, Gürsoy UK. Biofilms as "Connectors" for Oral and Systems Medicine: A New Opportunity for Biomarkers, Molecular Targets, and Bacterial Eradication. *OMICS*. 2016;20(1):3-11.
doi: 10.1089/omi.2015.0146
36. Parashar A, Parashar S, Zingade A, Gupta S, Sanikop S. Interspecies communication in oral biofilm: An ocean of information. *Oral Science International*. 2015;12(2):37-42.
doi: 10.1016/S1348-8643(15)00016-6.
37. Krzyściak W, Jurczak A, Kościelniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of Streptococcus mutans and the ability to form biofilms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(4):499-515.
doi: 10.1007/s10096-013-1993-7
38. Olsen I, Lambris JD, Hajishengallis G. Porphyromonas gingivalis disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function. *J Oral Microbiol*. 2017;9(1):1340085.
doi: 10.1080/20002297.2017.1340085
39. Meuric V, Le Gall-David S, Boyer E, Acuna-Amador L, Martin B, Bing Fong S, et al. Signature of Microbial Dysbiosis in Periodontitis. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(14):e00462-17.
doi: 10.1128/AEM.00462-17
40. Rocco CJ, Bakaletz LO, Goodman SD. Targeting the HUB Protein Prevents Porphyromonas gingivalis from Entering into Preexisting Biofilms. *J Bacteriol*. 2018;200(11):e00790-17.
doi: 10.1128/JB.00790-17
41. Mendez KN, Hoare A, Soto C, Bugueno I, Oliveira M, Meneses, et al. Variability in Genomic and Virulent Properties of Porphyromonas gingivalis Strains Isolated From Healthy and Severe Chronic Periodontitis Individuals. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:246.
doi: 10.3389/fcimb.2019.00246
42. Zhou L, Slamti L, Lereclus D, Raymond B. Optimal Response to Quorum-Sensing Signals Varies in Different Host Environments with Different Pathogen Group Size. *mBio*. 2020;11(3):e00535-20.
doi: 10.1128/mBio.00535-20
43. Nazzaro F, Fratianni F, Coppola R. Quorum sensing and phytochemicals. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12607-12619.
doi: 10.3390/ijms140612607
44. Papenfort K, Bassler BL. Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(9):576-588.
doi: 10.1038/nrmicro.2016.89

REFERENCES

1. Zijnga V, van Leeuwen MB, Degener JE, Abbas F, Thurnher T, Gmur F, et al. Oral biofilm architecture on natural teeth. *PLoS One*. 2010;5(2):e9321. doi:10.1371/journal.pone.0009321
2. Römling U, Kjelleberg S, Normark S, Nyman L, Uhlin BE, Åkerlund B. Microbial biofilm formation: a need to act [published correction appears in *J Intern Med*. 2015 Oct;278(4):427]. *J Intern Med*. 2014;276(2):98-110. doi: 10.1111/joim.12242
3. Bjarnsholt T, Buhlin K, Dufrêne YF, Gomelsky M, Moroni A, Ramstedt, et al. Biofilm formation - what we can learn from recent developments. *J Intern Med*. 2018;284(4):332-345. doi: 10.1111/joim.12782
4. Jiao Y, Tay FR, Niu LN, Chen JH. Advancing antimicrobial strategies for managing oral biofilm infections. *Int J Oral Sci*. 2019;11(3):28. doi: 10.1038/s41368-019-0062-1
5. Engel AS, Kranz HT, Schneider M, Tietze JP, Piwowarczyk A, Kuzius T, et al. Biofilm formation on different dental restorative materials in the oral cavity. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):162. doi: 10.1186/s12903-020-01147-x
6. Junges R, Sturød K, Salvadori G, Åmdal HA, Chen T, Petersen FC. Characterization of a Signaling System in *Streptococcus mitis* That Mediates Interspecies Communication with *Streptococcus pneumoniae*. *Appl Environ Microbiol*. 2019;85(2):e02297-18. doi: 10.1128/AEM.02297-18
7. Berger D, Rakhimova A, Pollack A, Loewy Z. Oral Biofilms: Development, Control, and Analysis. *High Throughput*. 2018;7(3):24. doi: 10.3390/ht7030024
8. Velsko IM, Shaddox LM. Consistent and reproducible long-term in vitro growth of health and disease-associated oral subgingival biofilms. *BMC Microbiol*. 2018;18(1):70. doi: 10.1186/s12866-018-1212-x
9. Benoit DSW, Sims KR Jr, Fraser D. Nanoparticles for Oral Biofilm Treatments. *ACS Nano*. 2019;13(5):4869-4875. doi: 10.1021/acsnano.9b02816
10. Flemming HC., Wingender J., Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol*. 2026;(14): 563–575. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94
11. Flemming HC, Wuertz S. Bacteria and archaea on Earth and their abundance in biofilms. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):247-260. doi: 10.1038/s41579-019-0158-9
12. Bowen WH, Burne RA, Wu H, Koo H. Oral Biofilms: Pathogens, Matrix, and Polymicrobial Interactions in Microenvironments. *Trends Microbiol*. 2018;26(3):229-242. doi: 10.1016/j.tim.2017.09.008
13. Dahlen G, Basic A, Bylund J. Importance of Virulence Factors for the Persistence of Oral Bacteria in the Inflamed Gingival Crevice and in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *J Clin Med*. 2019;8(9):1339. doi: 10.3390/jcm8091339
14. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38
15. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019;42(1):27-35. doi: 10.1016/j.bj.2018.12.001
16. Nibali L, Bayliss-Chapman J, Almofareh SA, Zhou Y, Divaris K, Vieira AR. What Is the Heritability of Periodontitis? A Systematic Review. *J Dent Res*. 2019;98(6):632-641. doi: 10.1177/0022034519842510
17. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-1053. doi: 10.1177/0022034514552491
18. Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res*. 2018;97(4):371-380. doi: 10.1177/0022034517742139
19. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(12):745-759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x
20. Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM, et al. The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*. 2016;221(10):657-666. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865
21. Chervinets VM, Chervinets YuV, Leont'eva AV, Kozlova EA, Stulov NM, Belyaev VS, et al. The microbiome of oral cavity patients with periodontitis, adhesive and biofilm forming properties. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021;66(1):45-51 (In Russ.). doi: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-45-51
22. Koo H, Allan RN, Howlin RP, Stoodley P, Hall-Stoodley L. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(12):740-755. doi: 10.1038/nrmicro.2017.99
23. Chervinets VM, Chervinets YV, Leont'eva A V, Belyaev VS, Stulov NM, Rodionov AA, et al. Features of the oral microbiota of patients with chronic generalized periodontitis in residents of the Tversky region. *Modern Science: actual problems of theory and practice*. 2021;(8):16-23 (In Russ.). doi: 10.37882/2223-2966.2021.08.37
24. Belyaev VS, Chervinets VM, Chervinets YuV, Grigoryants EO, Leont'eva AV, Stulov NM. Microbiota of oral cavity isolated from healthy people and patients with chronic generalized periodontitis. *Problems in medical mycology*. 2020;22(3):49 (In Russ.). Available from:

<https://cyberleninka.ru/article/n/sposobnost-k-adezii-mikrobioty-vydelennoy-u-zdorovyh-lyudey-i-bolnyh-hronicheskim-generalizovannym-parodontitom/viewer>

25. Belyaev VS, Chervinets VM, Chervinets YuV, Kozlova EA, Grigoryants EO, Leont'eva AV, et al. Adhesion potential of microbiota isolated from healthy people and patients with chronic generalized periodontitis. *Problems in medical mycology*. 2020;22(3):49 (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44271624>

26. Pérez-Chaparro PJ, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Lobão E, Tamashiro N, et al. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *J Dent Res*. 2014;93(9):846-858.

doi: 10.1177/0022034514542468

27. Yan Z, Jingmei Y, Dingyu D, Yi X. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2014;32(6):625-630.

doi: 10.7518/hxkq.2014.06.023

28. Lopez R, Hujoel P, Belibasakis GN. On putative periodontal pathogens: an epidemiological perspective. *Virulence*. 2015;6(3):249-257.

doi: 10.1080/21505594.2015.1014266

29. Huo YB, Chan Y, Lacap-Bugler DC, Mo S, Woo PCY, Leung WK, et al. Multilocus Sequence Analysis of Phylogroup 1 and 2 Oral Treponeme Strains. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(3):e02499-16.

doi: 10.1128/AEM.02499-16

30. Pérez-Chaparro PJ, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Lobao E, Tamashiro N, et al. Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review. *J Dent Res*. 2014;93(9):846-858.

doi: 10.1177/0022034514542468

31. Yelizova IA, Atrushkevich VG, Orekhova IYu. New classification of periodontal diseases. *Periodontitis. Parodontologiya*. 2021;26(1):80-82 (In Russ.). Available from:

https://www.parodont.ru/jour/article/view/433/0?locale=ru_RU

32. Fine DH, Patil AG, Velusamy SK. Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) Under the Radar: Myths and Misunderstandings of Aa and Its Role in Aggressive Periodontitis. *Front Immunol*. 2019;10:728.

doi: 10.3389/fimmu.2019.00728

33. Rybalchenko OV, Bondarenko VM, Orlova OG. Ultrastructure of microbial biofilms during intercellular interactions of bacteria in communities. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2014;91(4):87-92. Available from:

<https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/14074>

34. Balmasova IP, Tsarev VN, Yanushevich OO, Mayev IV, Mkrtyunyan AM, Arutyunov SD. Microecology

of periodontal disease. The relationship of local and systemic effects. *Moscow: Practical Medicine*. 2021;258 p. Available from:

<https://search.rsl.ru/ru/record/0101080731>

35. Sintim HO, Gürsoy UK. Biofilms as "Connectors" for Oral and Systems Medicine: A New Opportunity for Biomarkers, Molecular Targets, and Bacterial Eradication. *OMICS*. 2016;20(1):3-11.

doi: 10.1089/omi.2015.0146

36. Parashar A, Parashar S, Zingade A, Gupta S, Sanikop S. Interspecies communication in oral biofilm: An ocean of information. *Oral Science International*. 2015;12(2):37-42.

doi: 10.1016/S1348-8643(15)00016-6.

37. Krzyściak W, Jurczak A, Kościelniak D, Bystrowska B, Skalniak A. The virulence of *Streptococcus mutans* and the ability to form biofilms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(4):499-515.

doi: 10.1007/s10096-013-1993-7

38. Olsen I, Lambris JD, Hajishengallis G. Porphyromonas gingivalis disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function. *J Oral Microbiol*. 2017;9(1):1340085.

doi: 10.1080/20002297.2017.1340085

39. Meuric V, Le Gall-David S, Boyer E, Acuna-Amarador L, Martin B, Bing Fong S, et al. Signature of Microbial Dysbiosis in Periodontitis. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(14):e00462-17.

doi: 10.1128/AEM.00462-17

40. Rocco CJ, Bakaletz LO, Goodman SD. Targeting the HU β Protein Prevents Porphyromonas gingivalis from Entering into Preexisting Biofilms. *J Bacteriol*. 2018;200(11):e00790-17.

doi: 10.1128/JB.00790-17

41. Mendez KN, Hoare A, Soto C, Bugueno I, Oliveira M, Meneses, et al. Variability in Genomic and Virulent Properties of Porphyromonas gingivalis Strains Isolated From Healthy and Severe Chronic Periodontitis Individuals. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:246.

doi: 10.3389/fcimb.2019.00246

42. Zhou L, Slamti L, Lereclus D, Raymond B. Optimal Response to Quorum-Sensing Signals Varies in Different Host Environments with Different Pathogen Group Size. *mBio*. 2020;11(3):e00535-20.

doi: 10.1128/mBio.00535-20

43. Nazzaro F, Fratianni F, Coppola R. Quorum sensing and phytochemicals. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12607-12619.

doi: 10.3390/ijms140612607

44. Papenfort K, Bassler BL. Quorum sensing signal-response systems in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(9):576-588.

doi: 10.1038/nrmicro.2016.89

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Леонтьева Аурелия Валерьевна, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Тверского государственного медицинского

университета, Тверь, Российская Федерация

Для переписки: aurika171900@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4641-9718>

Червинец Юлия Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Тверского государственного медицинского университета, Тверь, Российская Федерация

Для переписки: julia_chervinec@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-7839>

Потоцкая Лидия Аурелиевна, студентка 6 курса лечебного факультета Тверского государственного медицинского университета, Российская Федерация

Для переписки: lidatt@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6283-2310>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Aureliya V. Leonteva, MD, Assistant Professor, Department of Microbiology and Virology with a Course in Immunology, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

For correspondence: aurika171900@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4641-9718>

Yulia V. Chervinets, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology with a Course in Immunology, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

For correspondence: julia_chervinec@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-7839>

Lydia A. Pototskaya, 6th-year Medical Student, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

For correspondence: lidatt@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6283-2310>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/ Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 15.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.07.2023

Принята к публикации / Accepted 28.08.2023