

Комплексная оценка имплантато-челюстного сегмента при различных схемах антибиотико-профилактики. Экспериментальное исследование

В.Р. Габидуллина¹, А.М. Цициашвили¹, А.В. Волков^{2, 3}, Н.В. Станкова⁴,
А.В. Заборовский¹, В.Н. Царев¹, А.М. Панин¹, В.В. Подпорина¹

¹Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

²Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

³Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова, Москва, Российская Федерация

⁴Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Показанием к назначению антибиотиков при дентальной имплантации является профилактика у пациентов гнойно-воспалительных осложнений. Выделяют однократное предоперационное или пролонгированное послеоперационное назначение антибиотика. В рамках клинических исследований ряд параметров оценки последствий использования антибиотика при дентальной имплантации определить невозможно в силу этических причин. К этим параметрам относятся: микробиологическая картина имплантато-челюстного сегмента на уровне слизистой оболочки полости рта и ложа дентального имплантата, гистологическая характеристика воспалительной реакции тканей в области дентального имплантата.

Материалы и методы. Работа выполнена на модели миниатюрной свиньи (n = 10, мужской пол). Животные были разделены на две группы по пять особей. 1-й группе перед дентальной имплантацией однократно вводили амоксициллин/клавулановую кислоту 2 мл на 20 кг массы тела, 2-й группе – перед дентальной имплантацией однократно вводили амоксициллин/клавулановую кислоту 2 мл на 20 кг массы тела, затем амоксициллин/клавулановую кислоту по 1 мл на 20 кг в течение пяти дней после. Каждому животному установили по шесть дентальных имплантатов. Микробиологическое исследование области имплантато-челюстного сегмента проводили до операции, на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е сутки после операции. Трепан-биопсию имплантато-челюстных сегментов с последующим гистологическим исследованием проводили на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е сутки после операции.

Результаты. При выполнении микробиологического исследования меньшее количество микроорганизмов во 2-й группе получено в отношении *Streptococcus spp.* на 3-и сутки (p = 0,04), *Porphyromonas spp.* – на 7-е сутки (p = 0,04). Меньшие значения в 1-й группе получены в отношении *Fusobacterium spp.* на 1-е сутки (p = 0,02) и *Porphyromonas spp.* до операции (p = 0,04) и на 1-е сутки (p = 0,012). Сравнительный анализ гистологической картины имплантато-челюстного сегмента выявил идентичную воспалительную реакцию тканей вне зависимости от схемы антибиотикопрофилактики.

Заключение. Однократная или пролонгированная схемы антибиотикопрофилактики амоксициллин/клавулановой кислотой при дентальной имплантации демонстрируют однотипную гистологическую картину воспалительных изменений тканей в области дентального имплантата, схожую микробиологическую картину в области его ложа. На уровне слизистой оболочки полости рта отмечается увеличение количества представителей популяции *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, что может способствовать развитию их резистентных штаммов, а также *Candida spp.*, что может увеличивать риски развития кандидозной инфекции.

Ключевые слова: антибиотики, антибиотикопрофилактика, эксперимент, миниатюрные свиньи, дентальная имплантация.

Для цитирования: Габидуллина ВР, Цициашвили АМ, Волков АВ, Станкова НВ, Заборовский АВ, Царев ВН, Панин АМ, Подпорина ВВ. Комплексная оценка имплантато-челюстного сегмента при различных схемах антибиотикопрофилактики. Экспериментальное исследование. *Пародонтология*. 2024;29(2):000-000. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-889>.

Comprehensive assessment of dental implant procedures: a comparative study on different antibiotic prophylaxis regimens

V.R. Gabidullina¹, A.M. Tsitsiashvili¹, A.V. Volkov^{2, 3}, N.V. Stankova⁴, A.V. Zaborovsky¹, V.N. Tsarev¹, A.M. Panin¹, V.V. Podporina¹

¹Russian university of medicine, Moscow, Russian Federation

²RUDN University, Moscow, Russian Federation

³National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics Named after N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation

⁴Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. The administration of antibiotics in implantology is indicated to prevent suppurative inflammation conditions. Two regimens are commonly used: a single preoperative dose or prolonged postoperative antibiotic administration. Due to ethical constraints, certain parameters of antibiotic efficacy cannot be directly evaluated within clinical trials. These include the status of the implant-mandibular segment microbiome and the histological parameters of the tissue's inflammatory response at the implant site.

Materials and methods. This study employed a miniature pig model comprising 10 males. The cohort was equally divided into two groups of five animals each. Group 1 received a single preoperative dose of amoxicillin/clavulanic acid 2 ml per 20 kg body weight. Group 2 received the same initial dose prior to implantation, followed by a daily postoperative dose of amoxicillin/clavulanic acid at 1 ml per 20 kg body weight for five days. Each animal received six dental implants. An implant site microbiological test was performed pre-surgery, on Day 1, 3, 7 and 14 post-surgery. Core needle biopsies for histological examination of the tissues were performed on the same postoperative days.

Results. Microbiological testing revealed that Group 2 exhibited lower levels of *Streptococcus spp.* on Day 3 ($p = 0.04$) and *Porphyromonas spp.* on Day 7 ($p = 0.04$). Group 1 demonstrated reduced levels of *Fusobacterium spp.* on Day 1 ($p = 0.02$) and *Porphyromonas spp.* both pre-surgery ($p = 0.04$) and on Day 1 ($p = 0.012$). Comparative analysis of histological assays from the implant sites indicated identical tissue inflammatory responses, regardless of the antibiotic prophylaxis regimen.

Conclusion. Both the single-dose and the prolonged antibiotic prophylaxis regimens, using amoxicillin/clavulanic acid for dental implantation, demonstrated similar histological patterns of tissue inflammation at the implant site, along with comparable microbiota profiles within the implant site. The oral mucosa exhibited an increased population of *Staphylococcus spp.* and *Streptococcus spp.*, which might contribute to the development of resistant strains, as well as *Candida spp.*, potentially increasing the risk of candidiasis infection onset.

Keywords: antibiotics, antibiotic prophylaxis, experiment, miniature pigs, dental implantation.

For citation: Gabidullina VR, Tsitsiashvili AM, Volkov AV, Stankova NV, Zaborovsky AV, Tsarev VN, Panin AM, Podporina VV. Comprehensive assessment of dental implant procedures: a comparative study on different antibiotic prophylaxis regimens. *Parodontologiya*. 2024;29(2):000-000 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-889>.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Оптимальным способом замещения отсутствующего зуба является внутрикостная опора – ден- тальный имплантат. В области имплантата, как в области любого другого инородного тела, возможно развитие воспаления и возникновение гнойно-вос- палительных осложнений, связанных с микробным фактором [1]. Сложность заключается в том, что полость рта человека содержит более 700 видов микро- организмов, и создание стерильных условий даже на время проведения операции не представляется возможным. Микроорганизмы, в норме не пред-

ставляющие для пациента опасности, могут приобре- тать патогенные свойства и вызывать гнойно-вос- палительные осложнения в области имплантата при попадании внутрь раны, особенно при достижении пороговой величины в 10^{5-6} на 1 грамм ткани [2]. Вы- полнение хирургического доступа при дентальной имплантации сопряжено с направленным повреж- дением мягких тканей, в момент которого микро- организмы, обитающие на поверхности слизистой оболочки полости рта, могут попасть внутрь раны и ложа дентального имплантата [3].

Среди доступных врачу способов борьбы с микро- организмами – меры асептики и антисептики, а

также антимикробная химиопрофилактика. Среди описанных способов контроля биопленки наиболее дискуссионным остается системное использование антибиотиков [4]. Основным показанием к назначению антибиотиков пациентам при дентальной имплантации является профилактика гнойно-воспалительных осложнений, которые могут быть вызваны описанными выше особыми условиями полости рта и дополнительным фактом установки инородного тела, коим является сам дентальный имплантат, в кость [2, 5, 6].

Препаратом выбора для антибиотикопрофилактики при дентальной имплантации являются препараты группы пенициллинов [7]. Среди используемых схем наиболее часто встречаются два подхода. Первый подход предполагает однократный предоперационный прием антибиотика примерно за 30-60 минут до операции. Второй подход – пролонгированный курс приема антибиотика в терапевтической дозе от 3 до 7 дней после операции. Среди преимуществ пролонгированного курса – возможность длительного поддержания постоянной концентрации антибиотика в крови на протяжении всего периода приема. Среди недостатков можно перечислить более высокую вероятность развития нежелательных явлений со стороны органов ЖКТ – тошнота, диарея; или со стороны органов ЦНС – головная боль, головокружение [8].

К преимуществам однократного приема относится создание высокой концентрации антибиотика в крови к моменту начала операции, а также снижение риска развития нежелательных явлений, связанных с приемом антибиотика. Поскольку при создании хирургического доступа происходит направленное повреждение тканей, в процессе операции в тканях развивается отек, который ухудшает перфузию тканей, а следовательно, доставку антибиотика к операционной области. С этой точки зрения задача антибиотикопрофилактики при дентальной имплантации – создать достаточную концентрацию антибиотика в тканях до альтерации в результате разреза и поддерживать этот уровень в течение 3–4 часов [9, 10].

Таким образом, с учетом обоснованности антибиотикопрофилактики при дентальной имплантации, открытым остается вопрос определения оптимальной схемы использования антибиотика, среди которых выделяют две основные – однократное предоперационное назначение антибиотика (антибиотикопрофилактика) или пролонгированное послеоперационное назначение (псевдоантибиотикопрофилактика). Попытки решения данного вопроса предпринимаются различными группами авторов в рамках различных видов клинических исследований [11–15]. В рамках исследований с участием пациентов ряд параметров оценки последствий использования антибиотика при дентальной имплантации определить невозможно в силу этических причин. Особый научно-практический интерес могут представлять такие факторы как микробиоло-

гическая картина имплантато-челюстного сегмента на уровне слизистой оболочки полости рта и ложа дентального имплантата, а также собственно гистологическая характеристика воспалительной реакции тканей в области дентального имплантата, изучение которых и определило актуальность данного экспериментального исследования.

Цель исследования – изучение микробиологической и гистологической картины области имплантато-челюстного сегмента на модели миниатюрной свиньи при однократной и пролонгированной схемах антибиотикопрофилактики препаратом защищенных пенициллинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью реализации экспериментальной части исследования была использована модель миниатюрной свиньи светлогорской популяции (рис. 1). Возраст включенных в исследование животных составлял от двух до трех лет, масса от 40 до 50 кг. Всего было включено 10 животных, которые были разделены на две группы по пять самцов. Работу проводили на базе вивария научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России. Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований, сформулированными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Животные не были ограничены в доступе к воде и пище по ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по тех. регулированию и метрологии №1700 ст. от 20 ноября 2014 г.). Содержание животных и проведение эксперимента осуществлялось при соблюдении правил гуманного обращения с животными в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике – Протокол №№10-21 от 25.11.21 (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, д. 20. стр. 1, Москва, Россия, ныне Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №660 от 5 декабря 2023 г.).

Все хирургические манипуляции на животных выполнялись в условиях общего обезболивания с



Рис. 1. Графическое изображение последовательности трепан-биопсии дентальных имплантатов с окружающей костью. Нумерация имплантатов выполнена согласно триадной системе

Fig. 1. Diagram illustrating the sequence of core needle biopsies on dental implants and adjacent bone tissue, with implants numbered according to the Triadan System

использованием препаратов «Золетил 100» (Virbac, Франция) в дозировке 15-25 мг/кг внутримышечно, «Ксила» (Interchemie Werken de Adelaar BV, Нидерланды) в дозировке 0,1 мл/кг внутримышечно, Атропина сульфат («Дальхимфарм» ОАО, Россия) в дозировке 0,04 мг/кг внутримышечно и местного обезболивания с использованием анестетика артикаинового ряда – «Септанест» с концентрацией адреналина 0,005 мг/мл (1:200 000) (Septodont, Франция). Все животные в послеоперационном периоде получали анальгезирующую терапию препаратом «Кеторолак» 10 мг/мл (Sandoz, Словения).

В качестве антибиотика был выбран препарат «Амоксигард» (НИТА-ФАРМ, Россия) – ветеринарный антибиотик группы защищенных пенициллинов, имеющий в своем составе амоксициллин (140 мг на 1 мл) и клавулановую кислоту (35 мг на 1 мл), что является ветеринарным аналогом «Аугментина».

Группа животных №1 – пять миниатюрных свиней – получала за 30 минут до дентальной имплантации антибиотик в однократной профилактической дозировке, то есть в два раза превышающей терапевтическую, – 2 мл на 20 кг массы тела. Группа №2 – пять миниатюрных свиней – предоперационно за 30 минут до дентальной имплантации получала антибиотик в однократной профилактической дозировке, а затем внутримышечно в терапевтической дозировке – по 1 мл на 20 кг массы животного в течение 5 дней после операции, согласно инструкции производителя.

Каждому животному в один день было установлено по шесть имплантатов (размер дентального имплантата 3,75/6 мм; Израиль). После скелетирования гребня с использованием физиодиспенсера и углового хирургического наконечника 20:1 под непрерывным внешним охлаждением физиологическим

Таблица 1. Таблица последовательности проведения трепан-биопсии дентальных имплантатов с окружающей костью в обеих группах животных
Table 1. Sequence of core needle biopsies on dental implants and adjacent bone tissue in animal groups

| Сутки после операции 24 hours post surgery | Удаляемые имплантаты Implants being removed |
|---|--|
| 1 | 201, 202 |
| 3 | 101, 102 |
| 7 | 203 |
| 14 | 103 |

Нумерация области имплантации выполнена согласно Триадной модифицированной системе, согласно которой 1-я цифра в номере указывает на номер квадранта, а 2-я и 3-я цифры указывают на порядковый номер зуба/позиции имплантата от центра к периферии
Implant sites were numbered according to the modified Triadan system. In this system, the first digit represents the quadrant, and the second and third digits indicate the sequential position of a tooth or implant site, counting from the midline outward

раствором на скорости не более 800 об/мин фрезами из имплантационного набора проводили формирование ложа дентальных имплантатов в позиции, удаленных ранее резцов – 101, 102, 103, 201, 202, 203. После установки дентальных имплантатов лоскут укладывали на место, сопоставляли края раны и фиксировали их простыми узловыми швами нерезорбируемой нитью толщиной 4-0.

У всех животных до обработки слизистой оболочки полости рта раствором хлоргексидина 0,05% в течение 1 минуты в день имплантации, а также на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е сутки был взят мазок при помощи зонда-тампона (Арехlab, Россия) с поверхности слизистой оболочки операционной области для выполнения микробиологического исследования. На 1-е, 3-и, 7-е, 14-е сутки с использованием физиодиспенсера и углового хирургического наконечника 20:1 под непрерывным внешним охлаждением физиологическим раствором фрезами-трепан с алмазным напылением (длина 10 мм, внутренний диаметр 9 мм; ООО «Механика здоровья», Россия) на скорости не более 300 об/мин проводили взятие трепан-биоптата, включающего дентальный имплантат и окружающую кость не менее 2 мм вокруг дентального имплантата в последовательности, указанной на рисунке 1, после чего брали мазок с поверхности апикальных участков трепан-биоптатов, которые включали апикальную поверхность дентального имплантата и кость. Трепан-биопсия выполнялась в следующем порядке: в 1-е сутки – имплантаты в позиции 201, 202. На 3-и сутки – имплантаты в позиции 101, 102. На 7-е сутки – имплантат в позиции 203. На 14-е сутки – имплантат в позиции 103 (табл. 1; рис. 2).

Материал для микробиологического исследования собирали зондом-тампоном (Арехlab, Россия), помещенным в индивидуальную стерильную транспортную среду, и доставляли на кафедру микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России для проведения бактериологического исследования на следующие популяции: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Candida spp.*

Трепан-биоптаты были помещены в стерильные индивидуальные пробирки, содержащие по 2 мл формалина. Полученные биоптаты, содержащие дентальный имплантат с окружающей костной тканью, помещали в 10% нейтральный формалин и фиксировали 24 часа. После осуществляли промывку в проточной воде в течение 3 часов. Следующим этапом образцы тканей размещали в абсолютированный изопропанол («Биовитрум», Россия), который сменяли трехкратно. Производили обезжиривание ортоксолом с его двухкратной сменой, пропитку раствором Technovit 9100 (Германия) с последовательной сменой его трехкратно. Полимеризацию осуществляли согласно инструкции в аппарате Technomat (Германия) в условиях повышенного

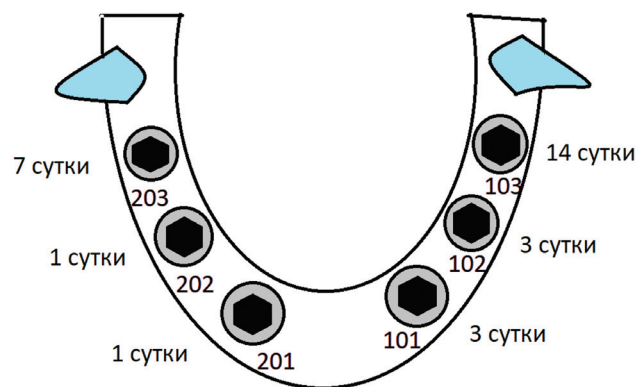


Рис. 2. Общая схема исследования

Fig. 2. Overall study design

давления (2 бара) в течение 10 минут. Готовые блоки, содержащие образцы тканей, обрезают, удаляя излишний пластик, и формируют заготовки для последующей микросекции. Микросекцию блоков реализовали с использованием режущего станка *Isomet 4000* (Buechler, США). В результате получали гистологические срезы толщиной 100 мкм, которые приклеивали акрилатным клеем к стеклу и шлифовали на полировальных кругах с последовательной сменой зернистости с 200 до 1200. Готовые шлифы (гистопрепараты) окрашивали и по методике «Небесный трихром».

Для статистической обработки числовых данных, полученных при микробиологическом исследовании, для внутригрупповых отличий использовали ранговый дисперсионный анализ Фридмана и корреляцию Кендалла. Для межгрупповых сравнений использовали U-критерий Манна – Уитни.

Для исследования гистологических микропрепаратов костных шлифов использовался описательный метод.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При определении среднего количества *Staphylococcus spp.* в 1-й группе до операции при взятии мазка со слизистой оболочки полости рта было получено $4,6 \cdot 10^6$ колониеобразующих единиц (КОЕ). Затем общее количество данных микроорганизмов статистически значимо изменялось в течение эксперимента и на 14-е сутки было получено $1,3 \cdot 10^6$ КОЕ ($p < 0,004$). Во 2-й группе животных была получена межгрупповая статистически значимая разница ($p < 0,009$). Общее количество *Staphylococcus spp.* в начале эксперимента составило $4,9 \cdot 10^6$ КОЕ, после чего снижалось до $2,2 \cdot 10^5$ КОЕ к 14-м суткам наблюдения (рис. 3). Между группами достоверной разницы по U-критерию Манна – Уитни выявлено не было.

Популяция *Streptococcus spp.* в 1-й группе в начале эксперимента составляла $3,6 \cdot 10^6$ КОЕ, затем достигла максимума $1,1 \cdot 10^8$ КОЕ к 7-м суткам и незначительно снизились к 14-м суткам до $2,7 \cdot 10^7$ КОЕ.

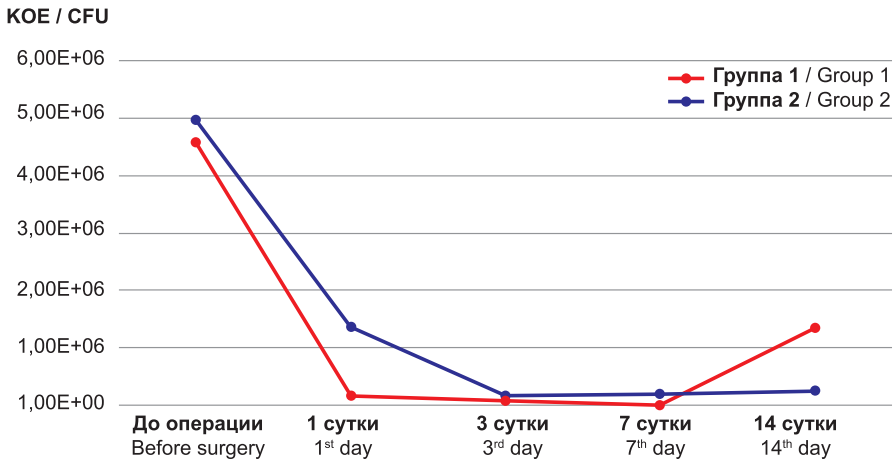


Рис. 3.
Динамика
изменения популяции
Staphylococcus spp.
в полости рта
у животных обеих групп

Fig. 3.
Changes over time
in the *Staphylococcus spp.*
population
in both groups

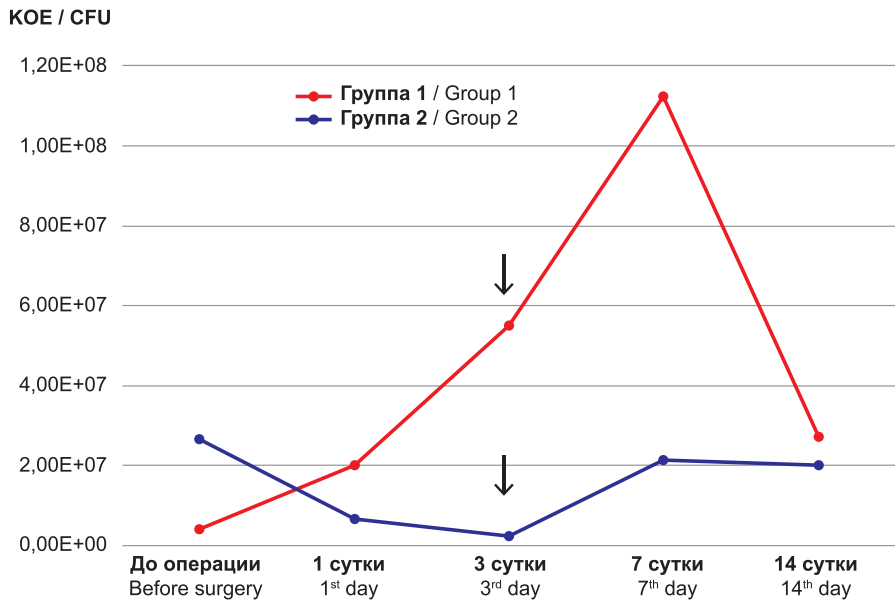


Рис. 4.
Динамика
изменения популяции
Streptococcus spp.
в полости рта
у животных обеих групп

Fig. 4.
Changes over time
in the *Streptococcus spp.*
population
in both groups

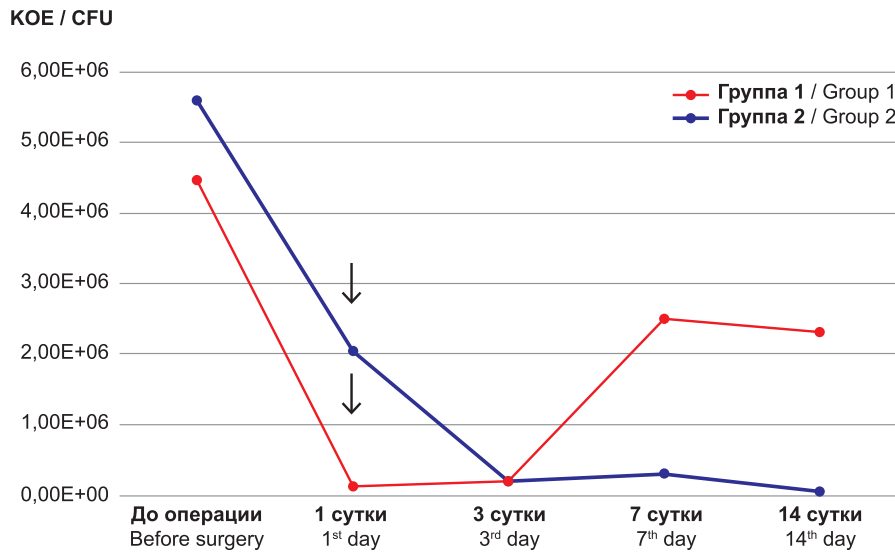
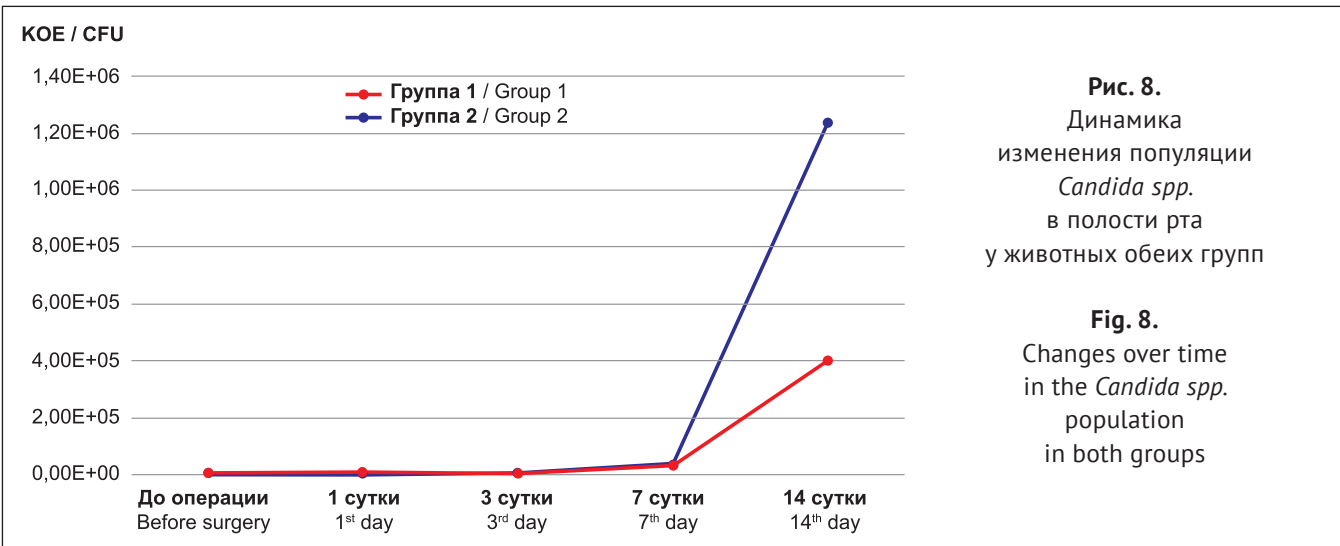
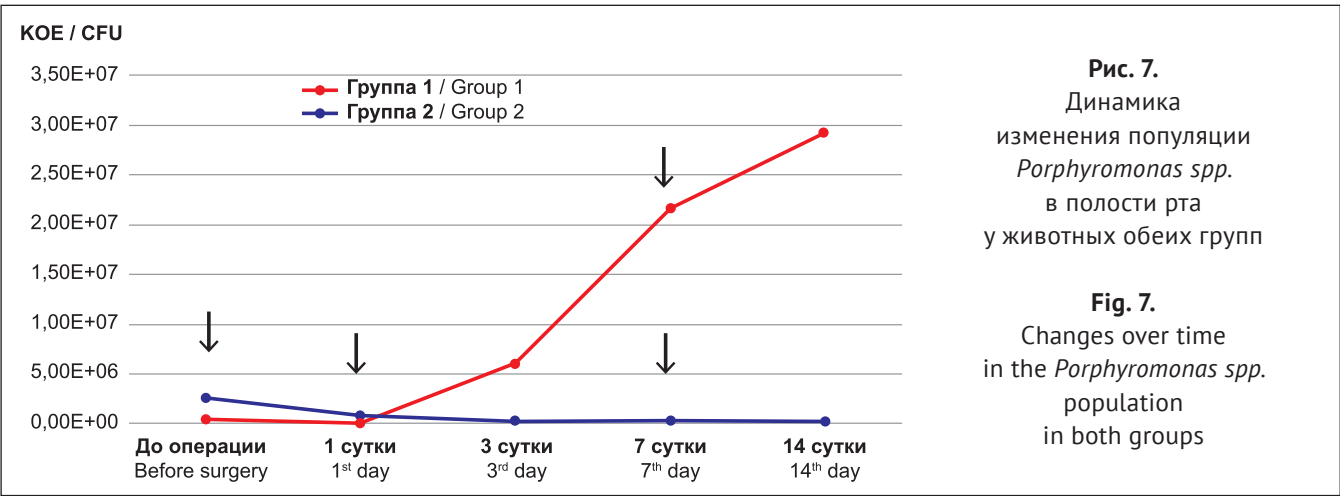
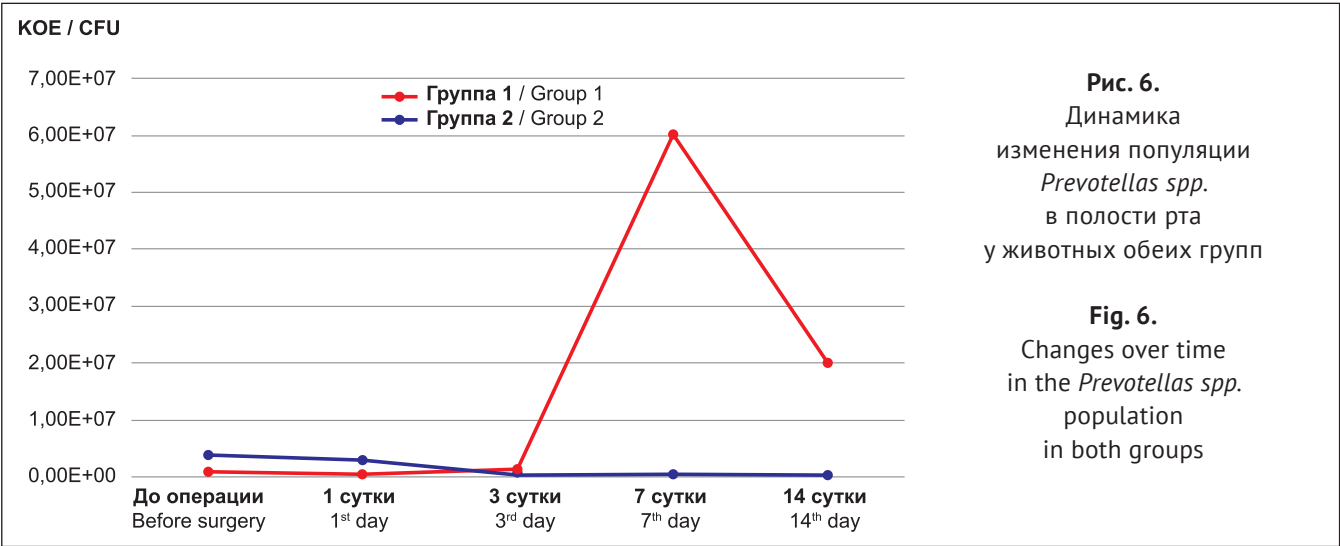


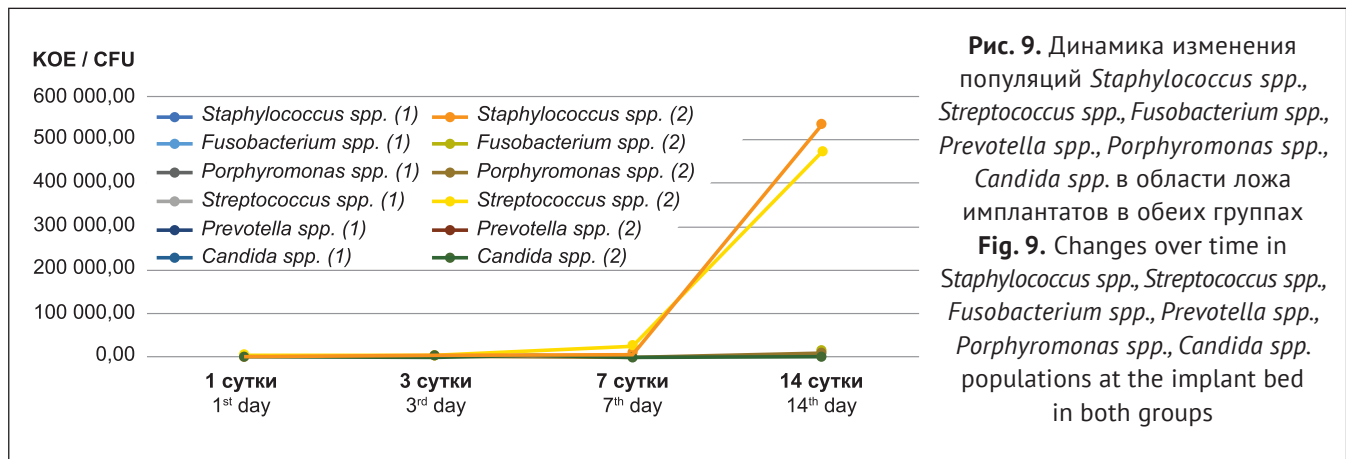
Рис. 5.
Динамика
изменения популяции
Fusobacterium spp.
в полости рта
у животных обеих групп

Fig. 5.
Changes over time
in the *Fusobacterium spp.*
population
in both groups

Примечание. KOE – колониеобразующие единицы. ↓ – межгрупповое статистически значимое отличие
Note. CFU – colony forming units. ↓ – statistically significant intergroup difference



Примечание. КОЕ – колониеобразующие единицы. ↓ – межгрупповое статистически значимое отличие
Note. CFU – colony forming units. ↓ – statistically significant intergroup difference



Примечание. KOE – колониеобразующие единицы / **Note.** CFU – colony forming units

В группе была выявлена межгрупповая статистически значимая разница ($p < 0,05$). Во 2-й группе в начале эксперимента *Streptococcus spp.* составили $2,6 \cdot 10^7$ KOE, затем с течением времени наблюдения минимальное количество опускалось до $2,6 \cdot 10^6$ KOE на 3-и сутки, а к концу наблюдения вернулось к исходному значению $2 \cdot 10^7$ KOE. Статистически значимой разницы внутри группы среди результатов ни в одни из суток наблюдения не было выявлено ($p < 0,1$) (рис. 4). Между группами по U-критерию Манна – Уитни была определена достоверная разница на 3-и сутки после операции ($p = 0,04$).

Популяция *Fusobacterium spp.* в 1-й группе имела достоверную разницу ($p = 0,029$). До операции количество фузобактерий составило $4,5 \cdot 10^6$ KOE, на 1-е сутки после операции отмечалось наименьшее их количество – $1,2 \cdot 10^5$ KOE, после чего к 14-м суткам определялся постепенный рост данной популяции, который достиг $2,3 \cdot 10^6$ KOE. Во 2-й группе популяций *Fusobacterium spp.* в начале периода наблюдения составляла $5,6 \cdot 10^6$ KOE, после чего количество определяемым штаммов стабильно уменьшалось к 14-м суткам до $4,3 \cdot 10^4$ KOE. Была получена статистически значимая разница между результатами внутри группы ($p = 0,001$) (рис. 5). Достоверная разница была получена между группами на 1-е сутки после операции с преобладанием фузобактерий в группе пролонгированного приема антибиотика ($p = 0,02$).

Изучение динамики популяции *Prevotella spp.* в 1-й группе не выявило значимых отличий. До операции количество *Prevotella spp.* составляло $7,5 \cdot 10^5$ KOE, имело тенденцию к максимальному за период наблюдения увеличению до $6 \cdot 10^7$ KOE к 7-м суткам, которое затем сохранялось примерно на том же уровне – $2 \cdot 10^7$ KOE. Значимые внутригрупповые отличия отсутствовали ($p < 0,3$). Во 2-й группе в день операции было получено $3,9 \cdot 10^6$ KOE *Prevotella spp.*, после чего к 14-м суткам происходило плавное уменьшение количество микроорганизмов, которое достигло минимума $1,2 \cdot 10^5$ KOE. Во 2-й группе была получена статистически значимая разница между результатами внутри группы ($p < 0,001$) (рис. 6). Межгрупповые

отличия по U-критерию Манна – Уитни не были обнаружены.

Популяция *Porphyromonas spp.* до операции составила $3,9 \cdot 10^5$ KOE. На 1-е сутки после операции было получено резкое снижение количества микроорганизмов до $6,4 \cdot 10^4$ KOE. Затем к 14-м суткам происходило постепенное увеличение *Porphyromonas spp.* до $2,9 \cdot 10^7$ KOE. Была получена статистически значимая разница между результатами внутри данной группы ($p < 0,05$). В группе пролонгированного приема был получен нисходящий график от $2,56 \cdot 10^6$ KOE до операции к $2,27 \cdot 10^5$ KOE к 14-м суткам. Разница оказалась статистически значимой ($p = 0,007$) (рис. 7). Межгрупповые отличия были получены в день операции ($p = 0,04$), на 1-е сутки после операции ($p = 0,012$) и на 7-е сутки после операции ($p = 0,04$). До операции и на 1-е сутки после операции значимое преобладание *Porphyromonas spp.* отмечалось в группе пролонгированного приема, после чего к 14-м суткам значимое преобладание данной популяции микроорганизма на два порядка было отмечено в группе однократного приема.

Популяция грибов *Candida spp.* в группе однократного приема до операции составила $4,6 \cdot 10^3$ KOE, затем был определен рост до $4 \cdot 10^5$ KOE к 14-м суткам. Во 2-й группе также отмечено увеличение количества грибов: от $2 \cdot 10^3$ KOE в день операции до $1,2 \cdot 10^6$ KOE на 14-е сутки после операции. В обеих группах не было получено достоверной разницы как внутри групп, так и между группами (рис. 8).

В области апекса имплантатов на 1-е, 3-и, 7-е сутки после операции в области всех удаленных имплантатов у животных обеих групп штаммы указанных выше микроорганизмов не определялись либо определялись в единичных количествах. Однако на 14-е сутки после операции в группе пролонгированного приема антибиотика был отмечен рост популяций *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* до $5,4 \cdot 10^5$ KOE и $4,7 \cdot 10^5$ KOE соответственно (рис. 9).

Сравнительный описательный анализ гистологических микропрепаратов трепан-биоптатов, включающих дентальный имплантат с окружающей кост-





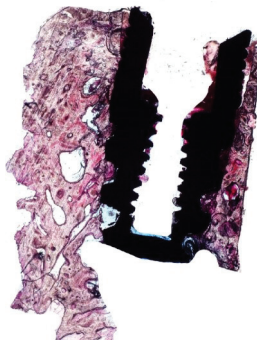
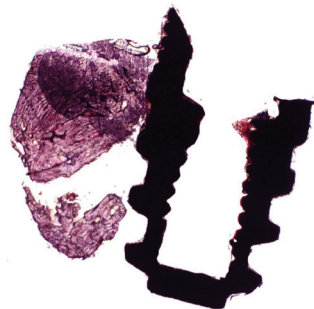
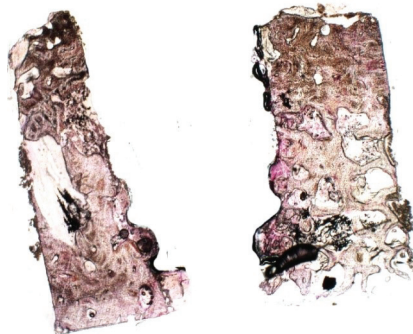

| Группа №1 (однократный прием) Group 1 (single dose) | | Группа №2 (продолжительный прием) Group 2 (prolonged administration) | |
|---|--|--|--|
| 1-е сутки после операции / Day 1 post-surgery | | | |
|  | |  | |
| Рис. 10 | | Рис. 11 | |
| 3-е сутки после операции / Day 3 post-surgery | | | |
|  | |  | |
| Рис. 12 | | Рис. 13 | |
| 7-е сутки после операции / Day 7 post-surgery | | | |
|  | |  | |
| Рис. 14 | | Рис. 15 | |
| 14-е сутки после операции / Day 14 post-surgery | | | |
|  | |  | |
| Рис. 16 | | Рис. 17 | |

Рис. 10-17. Гистологические микропрепараты костных шлифов из трепан-биоптатов, включающих дентальный имплантат с окружающей костной тканью.
Окраска небесный трихром. Увеличение в 5 раз
Fig. 10-17. Trichrome-stained core needle biopsy slices of bone including dental implant and adjacent bone tissue.
Magnification: x5

ной тканью на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е сутки исследования в первой и второй группах выявил идентичную воспалительную реакцию тканей в области дентального имплантата. Дополнительно наблюдались признаки ранней остеоинтеграции дентальных имплантатов.

На 1-е сутки после операции в обеих группах в межтрабекулярном пространстве определялась ретикулярная строма костного мозга с полнокровными сосудами, умеренно выраженным отеком, иногда с кровоизлияниями. Клеточная реакция отсутствовала (рис. 10, 11).

На 3-и сутки после операции в обеих группах в межтрабекулярном пространстве определялась ретикулярная строма костного мозга с полнокровными сосудами, умеренно выраженным отеком, иногда с кровоизлияниями. Заметная клеточная реакция отсутствовала (рис. 12, 13).

На 7-е сутки после операции в обеих группах в межтрабекулярном пространстве определялась ретикулярная строма костного мозга с полнокровными сосудами, умеренно выраженным отеком, иногда с кровоизлияниями. Отмечалось заполнение гаверсовых каналов и межтрабекулярных пространств соединительной тканью регенераторного типа (рис. 14, 15).

На 14-е сутки после операции в обеих группах в межтрабекулярном пространстве визуализировалась ретикулярная строма костного мозга с полнокровными сосудами, отек ретикулярной стромы костного мозга отсутствовал. Отмечалось заполнение гаверсовых каналов и межтрабекулярных пространств соединительной тканью регенераторного типа (рис. 16, 17).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дентальная имплантация на сегодняшний день признана эффективным методом лечения пациентов с дефектами зубных рядов. Как и любая хирургическая операция в полости рта, дентальная имплантация сопряжена с рисками развития гнойно-воспалительных осложнений, с той разницей, что при дентальной имплантации эти риски выше, так как дентальный имплантат представляет собой инородное тело, внедряемое в кость [2, 5, 6]. Для профилактики гнойно-воспалительных осложнений дентальной имплантации специалисты осуществляют комплекс мер асептики и антисептики, а также применяют методы антибиотикопрофилактики. Препаратом выбора в качестве антибиотика считаются препараты группы защищенных пенициллинов (амоксциллин/клавулановая кислота) [7]. Информация относительно схемы использования антибиотика в качестве меры профилактики гнойно-воспалительных осложнений у пациентов при дентальной имплантации достаточно противоречива [11-15]. Тем не менее, выделено два основных подхода к антибиотикопрофилактике: однократный прием антибиотика перед операцией (истинная антибиотикопрофилактика) или пролонгированный

прием антибиотика после операции (псевдоантибиотикопрофилактика). Сравнение данных и иных схем антибиотикопрофилактики в рамках клинических исследований с участием пациентов может быть ограниченным, так как соблюдение правил этических норм не позволяет изучить у пациентов ряд параметров оценки последствий применения антибиотиков. В то же время такие параметры как микробиологическая картина имплантато-челюстного сегмента на уровне слизистой оболочки полости рта и ложа дентального имплантата, гистологическая характеристика воспалительной реакции тканей в области дентального имплантата могут иметь научно-практическую пользу, так как могут внести свой вклад в уточнение вопросов целесообразности выбора той или иной схемы использования антибиотиков в качестве меры профилактики гнойно-воспалительных осложнений у пациентов при дентальной имплантации.

Для решения поставленной задачи нами было спланировано и проведено экспериментальное исследование на биомоделях, в качестве которых были выбраны миниатюрные свиньи светлогорской породы (10 самцов в возрасте 2-3 года, весом 40-50 кг). Данная модель животного была выбрана в качестве стандартной модели [16-18]. С учетом того, что подавляющее большинство исследователей и профессиональное сообщество сходятся в обоснованности антибиотикопрофилактики при дентальной имплантации, и на сегодняшний день вопрос в большей степени стоит в выборе оптимальной схемы антибиотикопрофилактики [7, 11-15], а также с учетом правил гуманного обращения с животными, мы спланировали дизайн исследования. Он подразумевает формирование двух групп исследования, что может быть интерпретировано как сравнительное рандомизированное неконтролируемое исследование двух схем антибиотикопрофилактики, или параллельное исследование. Животным обеих групп проводили дентальную имплантацию с разницей в том, что первой группе животных осуществляли однократную схему антибиотикопрофилактики препаратом на основе амоксициллина/клавулановой кислоты, второй группе животных осуществляли пролонгированную схему антибиотикопрофилактики тем же препаратом. После проведения микробиологических и гистологического исследования нами были получены результаты, которые позволяют говорить о том, что вне зависимости от схемы антибиотикопрофилактики на 1-е сутки после дентальной имплантации происходило снижение количества микроорганизмов в полости рта. Это может положительно сказываться на периоде заживления раны, так как с уменьшением количества микроорганизмов в полости рта снижается риск развития воспалительных явлений в поверхностных слоях слизистой оболочки, а значит, и возможного распространения инфекции в нижерасположенные

участки челюсти. Также стоит отметить, что при пролонгированной схеме антибиотикопрофилактики мы получили более эффективное сдерживание роста популяций микроорганизмов. В рамках проведенного исследования полученные данные представляют особенный интерес, поскольку на модели лабораторного животного выполнение комплекса мер по местному антисептическому уходу за полостью рта не представляется возможным в силу поведенческих особенностей животных: обработать полость рта антисептиком без общего обезболивания затруднительно, так как животное просто не позволит обработать ему полость рта и может поранить сотрудников вивария или пораниться само. В свою очередь попытка реализации традиционной схемы антисептической обработки полости рта после дентальной имплантации, а именно обработка полости рта раствором хлоргексидина 0,05% три раза в день 10-14 дней в условиях общего обезболивания, может привести к гибели животного в результате постоянно повторяющегося многократного воздействия соответствующих препаратов в коротком временном промежутке. При этом, даже при высоком видовом и количественном разнообразии микрофлоры полости рта, в области ложа дентального имплантата в обеих группах были получены данные об отсутствии роста количества микроорганизмов. Важным является тот факт, что вне зависимости от схемы антибиотикопрофилактики, а также при описанных выше особенностях, не позволяющих проводить животным мероприятия по антисептической обработке полости рта, мы получили данные о практически полностью отсутствующем росте микроорганизмов в области ложа имплантата во все дни наблюдения. Достоверные межгрупповые отличия ($p < 0,05$) были отмечены по популяции *Streptococcus* spp. на 3-е сутки с их преобладанием в группе однократной антибиотикопрофилактики, по популяции *Fusobacterium* spp. – на 1-е сутки с их преобладанием в группе пролонгированной антибиотикопрофилактики, по популяции *Porphyromonas* spp. до и на 1-е сутки после операции с значимым преобладанием к 14-м суткам данной популяции в группе однократного приема антибиотика. Вместе с тем уместно еще раз подчеркнуть, что реализация мер антисептической обработки полости рта после операции при работе с животными невозможна и полученные данные по сути представляют результаты изолированного действия антибиотика на микробиологическую картину полости рта в отсутствии антисептических препаратов. Не менее интересными в связи с этим являются результаты изучения микробиологической картины ложа дентального имплантата, в ходе анализа которых мы обнаружили, что при использовании пролонгированной схемы антибиотикопрофилактики были отмечены случаи повышения микробной контаминации *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp. к

концу периода наблюдения. Вероятнее всего, данный факт обусловлен преобладанием жизненной активности резистентных штаммов в популяции, а также с возможным сохранением жизнеспособности микроорганизмов при недостаточной концентрации антибиотика даже в условиях его пролонгированного использования. Вместе с этим у животных этой же группы стоит отметить рост популяции *Candida* spp. к 14-м суткам, в связи с чем можно предполагать риски развития осложнений, ассоциированных с грибковой инфекцией.

Анализ результатов гистологического исследования воспалительной реакции тканей в области дентальных имплантатов показал идентичную картину у животных обеих групп во все сроки наблюдения и с 1-х по 7-е сутки характеризовался наличием ретикулярной стромы костного мозга в межтрабекулярном пространстве с полнокровными сосудами, умеренно выраженным отеком, иногда с кровоизлияниями, отсутствием клеточных реакций отсутствовала. К 7-м суткам дополнительно начинало отмечаться заполнение гаверсовых каналов и межтрабекулярных пространств соединительной тканью регенераторного типа. К 14-м суткам это выражалось в визуализации ретикулярной стромы костного мозга в межтрабекулярном пространстве с полнокровными сосудами. При этом отек ретикулярной стромы костного мозга отсутствовал, отмечалось заполнение гаверсовых каналов и межтрабекулярных пространств соединительной тканью регенераторного типа, наблюдались признаки ранней остеоинтеграции. Данные признаки мы относим к интересной находке, так как изначально нами не было поставлено задачи оценить остеоинтеграцию дентальных имплантатов или оценить качество остеоинтеграции в зависимости от схемы антибиотикопрофилактики, так как антибиотикопрофилактика не влияет на прямую на процесс остеоинтеграции, а призвана лишь способствовать профилактике гнойно-воспалительных осложнений дентальной имплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Схемы однократной или пролонгированной антибиотикопрофилактики амоксициллин/клавулановой кислотой при дентальной имплантации в рамках экспериментального исследования демонстрируют однотипную гистологическую картину воспалительных изменений тканей в области дентального имплантата, а также схожую микробиологическую картину в области его ложа. При этом на уровне слизистой оболочки полости рта отмечается увеличение количества представителей популяции *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., что может способствовать развитию их резистентных штаммов, а также *Candida* spp., что может увеличивать риски развития кандидозной инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. Factors influencing early dental implant failures. *J. Dent. Res.* 2016;95(9):995–1002
doi: 10.1177/0022034516646098
2. Ломакин МВ, Солощанский ИИ, Дружинин АЕ. Антибиотикопрофилактика при хирургических стоматологических вмешательствах. *Российская стоматология.* 2012;5(4):25–28. Режим доступа:
<https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2012/4/032072-6406201247>
3. Troiano G, Lo Russo L, Canullo L, Ciavarella D, Lo Muzio L, Laino L. Early and late implant failure of submerged versus non-submerged implant healing: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Periodontol.* 2018;45(5):613–623.
doi: 10.1111/jcpe.12890
4. Shinde SV, Chansoria S, Limaye M, Vijay M, Bansal S, Dhakne VM. Wound Healing in Dental Implant Surgery in Patients with or without Antibiotic Prophylaxis. *J Contemp Dent Pract.* 2018;19(9):1111–1116.
doi: 10.5005/jp-journals-10024-2390
5. Veitz-Keenan A, Keenan JR. Antibiotic use at dental implant placement. *Evid Based Dent.* 2015;16(2):50–1.
doi: 10.1038/sj.ebd.6401096
6. Чувилкин ВИ, Чувилкина ЕИ, Царев ВН, Широков ЮЕ. Антибактериальная профилактика при костно-пластических операциях и дентальной имплантации. *Стоматология.* 2013;92(3):84–87. Режим доступа:
<https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2013/3/030039-17352013322>
7. Tan LW, Ng YE, Giok KC, Veettil SK, Menon RK. Comparative Efficacy of Different Amoxicillin Dosing Regimens in Preventing Early Implant Failure—A Systematic Review with Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2023;3;12(3):512.
doi: 10.3390/antibiotics12030512
8. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;2013(7):CD004152.
doi: 10.1002/14651858.CD004152.pub4
9. Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН, редакторы. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. Москва:Перо. 2018;156 с.
doi: 10.17513/np.318
10. Леонова ОВ. Применение Эспарокси в профилактике осложнений после хирургических вмешательств в стоматологии. *Фарматека.* 2014;(6–3):32–36. Режим доступа:
<https://pharmateca.ru/ru/archive/article/13507>
11. Kim AS, Abdelhay N, Levin L, Walters JD, Gibson MP. Antibiotic prophylaxis for implant placement: a systematic review of effects on reduction of implant failure. *Br Dent J.* 2020;228(12):943–951.
doi: 10.1038/s41415-020-1649-9
12. Romandini M, De Tullio I, Congedi F, Kalemaj Z, Ambrosio M, Lafori A, et al. Antibiotic prophylaxis at dental implant placement: Which is the best protocol? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46(3):382–395.
doi: 10.1111/jcpe.13080
13. Roca-Millan E, Estrugo-Devesa A, Merlos A, Jané-Salas E, Vinuesa T, López-López J. Systemic Antibiotic Prophylaxis to Reduce Early Implant Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics.* 2021;10(6):698.
doi: 10.3390/antibiotics10060698
14. Andrade NK, Ramacciato JC, Carvalho PSP, Gropo FC, Motta RHL. Evaluation of two amoxicillin protocols for antibiotic prophylaxis in implant placement surgeries. *Rev. Gaúch Odontol.* 2017;65:249–253.
doi: 10.1590/1981-863720170002000103371
15. Resnik RR, Misch C. Prophylactic antibiotic regimens in oral implantology: rationale and protocol. *Implant Dent.* 2008;17(2):142–50.
doi: 10.1097/ID.0b013e3181752b09. PMID: 18545045.
16. Капанадзе ГД. Использование миниатюрных свиней в биомедицинских экспериментах. *БИОМЕДИЦИНА.* 2006;(1):40–51. Режим доступа:
<https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/954>
17. Кулаков АА, Ашуев ЖА, Капанадзе ГД. Использование мини-свиней в дентальной имплантологии. *БИОМЕДИЦИНА.* 2006;(4):94–95. Режим доступа:
<https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/935>
18. Stricker-Krongrad A, Shoemaker CR, Bouchard GF. The Miniature Swine as a Model in Experimental and Translational Medicine. *Toxicol Pathol.* 2016;44(4):612–23.
doi: 10.1177/0192623316641784

REFERENCES

1. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. Factors influencing early dental implant failures. *J. Dent. Res.* 2016;95(9):995–1002
doi: 10.1177/0022034516646098
2. Lomakin MV, Soloshchanskiĭ II, Druzhinin AE. Antibiotic prophylaxis during surgical stomatological interventions. *Russian Journal of Stomatology.* 2012;5(4):25–28. (In Russ.) Available from:
<https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2012/4/032072-6406201247>
3. Troiano G, Lo Russo L, Canullo L, Ciavarella D, Lo Muzio L, Laino L. Early and late implant failure of submerged versus non-submerged implant healing: A systematic review, meta-analysis and trial sequential anal-

ysis. *J Clin Periodontol.* 2018;45(5):613-623.

doi: 10.1111/jcpe.12890

4. Shinde SV, Chansoria S, Limaye M, Vijay M, Bansal S, Dhakne VM. Wound Healing in Dental Implant Surgery in Patients with or without Antibiotic Prophylaxis. *J Contemp Dent Pract.* 2018 ;19(9):1111-1116.

doi:10.5005/jp-journals-10024-2390

5. Veitz-Keenan A, Keenan JR. Antibiotic use at dental implant placement. *Evid Based Dent.* 2015;16(2):50-1

doi: 10.1038/sj.ebd.6401096

6. Chuvilkin VI, Chuvilkina EI, Tsarev VN, Shirokov JuE. Preventive antibacterial treatment in oral bone augmentation procedures. *Stomatologiya.* 2013;92(3):84-87. (In Russ.) Available from:

<https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2013/3/030039-17352013322>

7. Tan LW, Ng YE, Giok KC, Veettil SK, Menon RK. Comparative Efficacy of Different Amoxicillin Dosing Regimens in Preventing Early Implant Failure-A Systematic Review with Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2023 3;12(3):512.

doi: 10.3390/antibiotics12030512

8. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;2013(7):CD004152.

doi: 10.1002/14651858.CD004152.pub4

9. Yakovlev SV, Briko NI, Sidorenko SV, Protsenko DN, editors. SATC Program (Strategy for Anrimicrobial Therapy Control) for in-patient care medical care. Moscow. Pero; 2018; 156 pp. (In Russ.).

doi: 10.17513/np.318

10. Leonova OV. The use of Esparoxyl in the prevention of complications after surgical interventions in dentistry. *Pharmateca.* 2014;(6-3):32-36. (In Russ.). Available from:

<https://pharmateca.ru/ru/archive/article/13507>

11. Kim AS, Abdelhay N, Levin L, Walters JD, Gibson MP. Antibiotic prophylaxis for implant placement: a systematic review of effects on reduction of implant failure. *Br Dent J.* 2020;228(12):943-951.

doi:10.1038/s41415-020-1649-9

12. Romandini M, De Tullio I, Congedi F, Kalemaj Z, Ambrosio M, Lafori A, et al. Antibiotic prophylaxis at dental implant placement: Which is the best protocol? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46(3):382-395.

doi:10.1111/jcpe.13080

13. Roca-Millan E, Estrugo-Devesa A, Merlos A, Jané-Salas E, Vinuesa T, López-López J. Systemic Antibiotic Prophylaxis to Reduce Early Implant Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics.* 2021; 10(6):698.

doi:10.3390/antibiotics10060698

14. Andrade NK, Ramacciato JC, Carvalho PSP, Gropo FC, Motta RHL. Evaluation of two amoxicillin protocols for antibiotic prophylaxis in implant placement surgeries. *Rev. Gaúch Odontol.* 2017;65:249-253

doi: 10.1590/1981-863720170002000103371

15. Resnik RR, Misch C. Prophylactic antibiotic regimens in oral implantology: rationale and protocol. *Implant Dent.* 2008;17(2):142-50.

doi: 10.1097/ID.0b013e3181752b09. PMID: 18545045.

16. Kapanadze GJ. Using minipigs in biomedical experiments. *Journal Biomed.* 2006;1(2):40-51. (In Russ.). Available from:

<https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/954>

17. Kulakov AA, Ashuev GA, Kapanadze GJ. The use of mini-pigs in dental implantation practice. *Journal Biomed.* 2006;1(4):94-95. (In Russ.). Available from:

<https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/935>

18. Stricker-Krongrad A, Shoemaker CR, Bouchard GF. The Miniature Swine as a Model in Experimental and Translational Medicine. *Toxicol Pathol.* 2016;44(4):612-23.

doi:10.1177/0192623316641784

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Габидуллина Варвара Ренатовна, аспирант кафедры хирургической стоматологии Российского университета медицины, Москва, Российская Федерация

Для переписки: vgab8136@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3308-8582>

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Цициашвили Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии Российского университета медицины, Москва, Российская Федерация

Для переписки: amc777@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-8508>

Волков Алексей Вадимович, доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии Медицинского института Российского университета дружбы народов, старший научный сотрудник Национального медицинского исследовательского

центра травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова, Москва, Российская Федерация

Для переписки: alex.volkoff@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5611-3990>

Станкова Наталия Владимировна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией спортивной биомедицины и экстремальных состояний Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

Для переписки: sinayva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7207-6413>

Заборовский Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии Российского университета медицины, Москва, Российская Федерация

Для переписки: azabor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>

Царев Виктор Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии Российского университета медицины, Москва, Российская Федерация

Для переписки: nikola777@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>

Панин Андрей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии Российского университета медицины, Москва, Российская Федерация

Для переписки: andreypenin@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-1591>

Подпорина Валерия Валерьевна, студентка научно образовательного института фундаментальной медицины имени В. И. Покровского Российского университета медицины, Москва, Российская Федерация

Для переписки: vishlenkova96@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6065-1997>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Varvara R. Gabidullina, DDS, PhD student, Department of the Surgical Dentistry, Russian university of medicine Moscow, Russian Federation

For correspondence: vgab8136@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3308-8582>

Corresponding author:

Alexander M. Tsitsiashvili, DDS, PhD, DSc, Professor Department of the Surgical Dentistry Russian university of medicine Moscow, Russian Federation

For correspondence: amc777@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-8508>

Alexey V. Volkov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Medical Institute, RUDN University of Russia named after Patrice Lumumba; Senior Researcher, National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics Named after N.N. Priorov Moscow, Russian Federation

For correspondence: alex.volkoff@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5611-3990>

Natalia V. Stankova, PhD, Head of the Laboratory of Sports Biomedicine and Extreme Conditions, Scientific Center of Biomedical Technologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

For correspondence: sinayva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7207-6413>

Andrey V. Zaborovsky, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Pharmacology Russian university of medicine Moscow, Russian Federation

For correspondence: azabor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>

Victor N. Tsarev, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology Pharmacology, Russian university of medicine Moscow, Russian Federation

For correspondence: nikola777@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>

Andrey M. Panin, DDS, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry, Russian university of medicine Moscow, Russian Federation

For correspondence: andreypenin@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-1591>

Valeria V. Podporina, student, Scientific Research Institute of Fundamental Medicine named after V. I. Pokrovsky, Russian university of medicine Moscow, Russian Federation

For correspondence: vishlenkova96@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6065-1997>

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие

конфликта интересов / Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 20.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 11.02.2024

Принята к публикации / Accepted 17.03.2024