

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы»

*На правах рукописи*

**Куликова Алёна Алексеевна**

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
АНТИСЕПТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ПОЛИГЕКСАНИДА В  
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ПАРОДОНТА

3.1.7. Стоматология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Хабадзе Зураб Суликоевич**  
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>11</b>
1.1. Современные представления о классификации заболеваний пародонта .....	11
1.2. Актуальные эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний пародонта .....	12
1.3. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта .....	17
1.4. Основы консервативной терапии начальных форм воспалительных заболеваний пародонта .....	32
1.5. Применение антисептических препаратов на этапах комплексного лечения начальных форм воспалительных заболеваний пародонта.....	33
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>37</b>
2.1. Анализ микробиологического состава содержимого пародонтального кармана в сочетании с определением чувствительности к раствору на основе полигексанида.....	37
2.1.1. Профилирование микрофлоры содержимого пародонтального кармана .....	37
2.1.2. Исследование чувствительности микроорганизмов к раствору на основе полигексанида.....	42
2.2. Анализ изменения структуры поверхности цемента корня зуба под воздействием антисептических растворов .....	43
2.2.1. Исследование структуры цемента после воздействия антисептических растворов с применением сканирующей электронной микроскопии .....	43
2.3. Анализ влияния антисептических растворов на функциональные свойства стромальных клеток слизистой оболочки рта с использованием иммуногистохимических методов.....	48
2.3.1. Исследование влияния антисептических растворов на функциональные свойства мезенхимальных стромальных клеток десны человека.....	49
2.3.2. Сравнительный анализ влияния антисептических ополаскивателей и раствора на основе полигексанида на функциональные свойства стромальных клеток десны человека.....	51
2.4. Оценка влияния антисептических растворов на структурную стабильность коллагена I типа <i>in vitro</i> методом электрофореза .....	52
2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	60
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>63</b>
3.1. Результаты анализа микробиологического состава содержимого пародонтального кармана в сочетании с определением чувствительности к полигексаниду .....	63
3.1.1. Результаты профилирования микрофлоры содержимого пародонтального кармана.....	63
3.1.2. Результаты профилирования микрофлоры содержимого пародонтального кармана.....	69
3.2. Результаты анализа изменения структуры поверхности цемента корня зуба под воздействием антисептических растворов .....	77
3.3. Результаты анализа влияния антисептических растворов на функциональные свойства стромальных клеток слизистой оболочки рта с использованием иммуногистохимических методов.....	83

<i>3.3.1. Результаты исследования влияния антисептических растворов на функциональные свойства мезенхимальных стромальных клеток десны человека .....</i>	83
<i>3.3.2. Результаты сравнительного анализа влияния готовых антисептических ополаскивателей и раствора на основе полигексанида на функциональные свойства стромальных клеток десны человека.....</i>	88
<b>3.4. Результат оценки влияния антисептических растворов на структурную стабильность коллагена I типа <i>in vitro</i> методом электрофореза .....</b>	90
<b>3.5. Результаты клинической оценки использования раствора на основе полигексанида при лечении гингивита и пародонтита лёгкой степени тяжести.....</b>	91
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>103</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>112</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>112</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>113</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>115</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>116</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Заболевания пародонта воспалительной этиологии занимают ведущие позиции среди стоматологических патологий, и представляют собой актуальную медико-социальную проблему, существенно снижая качество жизни пациентов (Журбенко В. А., 2021; Микляев С. В. и др., 2021). Высокая распространённость хронического гингивита и пародонтита обусловлена, прежде всего, неудовлетворительной гигиеной полости рта, увеличением количества устойчивых к традиционным препаратам микроорганизмов, а также недостаточной эффективностью стандартных протоколов лечения (Manoil D. et al., 2024; Sedghi L. M., 2021).

Одним из фундаментальных компонентов эффективной терапии воспалительных заболеваний структур пародонта является высокоэффективная антисептическая обработка, обеспечивающая целенаправленное устранение патогенных микроорганизмов с минимизацией воздействия на здоровые ткани. Наиболее распространённым препаратом, применяемым в пародонтологии, является хлоргексидин биглюконат, эффективность которого доказана многочисленными исследованиями. (Джалолидинова Ш. Д., 2024; Aliyeva R. et al., 2024). Тем не менее его использование сопряжено с определёнными недостатками, такими как выраженная цитотоксичность, окрашивание твёрдых тканей зубов, неудовлетворительные органолептические характеристики и снижение эффективности при продолжительном применении (Curtis D. A. et al., 2021)

В связи с этим особую актуальность приобретает изучение и внедрение в стоматологическую практику современных антисептических препаратов, обладающих минимальными побочными эффектами на фоне высокой эффективности в отношении пародонтопатогенов. Полигексанид (РНМВ), представляющий собой антисептик нового поколения, демонстрирует выраженную антимикробную активность в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов, имеет низкую токсичность и высокую биосовместимость с тканями человека. (Rippon M. G. et al., 2024; Музыченко А. П. и др., 2024).

Несмотря на перспективность применения полигексанида в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта, на сегодняшний день отсутствует достаточное количество клинико-лабораторных исследований, подтверждающих его эффективность и безопасность в стоматологической практике. Это делает актуальным проведение комплексного изучения его воздействия на ткани пародонта, уточнение оптимальных концентраций, а также оценку отдалённых результатов лечения.

Таким образом, клинико-лабораторное обоснование применения антисептической композиции на основе полигексанида в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта является своевременной и востребованной задачей, решение которой позволит усовершенствовать

существующие подходы к терапии и повысить её эффективность, что определяет актуальность настоящего исследования.

Настоящее диссертационное исследование посвящено лабораторному изучению свойств и оценке клинической эффективности применения композиции на основе полигексанида в рамках лечения воспалительных заболеваний пародонта.

### **Степень разработанности темы исследования**

Научных данных по исследованию применения полигексанида в рамках применения в рамках стоматологической помощи как на территории Российской Федерации, так и за ее пределами, ограничены. Существующие исследования преимущественно касаются применения РНМВ в эндодонтии, где он используется как антисептик для ирригации корневых каналов. Однако данные о применении полигексанида в лечении воспалительных заболеваний пародонта, таких как гингивит и пародонтит, остаются недостаточными и требуют дальнейшего изучения.

Согласно данным источников отечественной и зарубежной литературы вопрос спектра пародонтопатогенов, оказывающих ключевое влияние на развитие пародонтита, остается предметом научных дискуссий (Яшнова Н. Б., 2024; Микляев С. В. и др., 2021; Denefil O. et al., 2023). Чувствительность пародонтопатогенов к полигексаниду изучена плохо. В связи с этим актуальным является уточнение микробиологического профиля содержимого пародонтальных карманов у пациентов с разной степенью поражения структур пародонта и оценка чувствительности к РНМВ.

При проведении пародонтологического лечения важно делать акцент на предотвращении создания неровностей на поверхности твердых тканей зуба во избежание риска рецидива заболевания и развития осложнений (Riaz S. et al., 2022).

Влияние полигексанида на цемент корня зуба в настоящий момент остается неизученным. В связи с этим исследование морфологических изменений на поверхности корня зуба под влиянием антисептиков имеет большое практическое и теоретическое значение.

Биологическая совместимость препарата имеет критически важное значение при лечении воспалительных заболеваний. Цитотоксичность РНМВ изучена слабо, исследования влияния антисептика на ткани десны в научном базах данных не представлены. Учитывая безусловную важность этого параметра при лечении воспалительных явлений в структурах пародонта, его исследование имеет большое значение.

Регенерация поврежденных тканей при лечении патологий пародонта может быть легко нарушена применением препаратов и средств, разрушающих структуру коллагена. Влияние полигексанида на коллаген I типа остается плохо изученным и требует тщательной оценки его воздействия на молекулярную структуру белка.

## **Цель исследования**

Научно-практическое обоснование применения антисептической композиции на основе полигексанида в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта посредством микробиологических, иммуногистохимических, физико-химических и клинических методов исследования для повышения эффективности лечения.

## **Задачи исследования**

1. Провести анализ микробиологического профиля экосистемы пародонтального кармана с определением антибактериальной чувствительности микроорганизмов к антисептической композиции на основе полигексанида.
2. Провести морфологическую оценку изменений поверхности цемента корня зуба после воздействия раствора на основе полигексанида с использованием сканирующей электронной микроскопии.
3. Оценить изменения функционального состояния мезенхимальных клеток десны под влиянием раствора на основе полигексанида с использованием иммуногистохимических методов.
4. Исследовать влияние антисептического раствора на основе полигексанида на структурную стабильность коллагена I типа методом электрофореза *in vitro*.
5. Исследовать клиническую эффективность применения композиции на основе полигексанида в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта.

## **Научная новизна исследования**

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности раствора на основе полигексанида и хлоргексидина биглюконата в отношении широкого спектра микроорганизмов, выделенных из пародонтальных карманов при разной степени тяжести пародонтита, а также установлены критерии выбора антисептика в зависимости от микробного пейзажа.

Впервые установлены количественные закономерности изменения нанорельефа цемента корня зуба при воздействии растворов на основе полигексанида и хлоргексидина биглюконата, а также определены параметры шероховатости ( $R_a 805,8 \pm 223$  нм), обеспечивающие оптимальные условия для репаративных процессов. Выявлена нелинейная зависимость между концентрацией антисептика и степенью повреждения поверхностного слоя цемента корня зуба.

Установлено принципиальное различие в механизмах взаимодействия антисептиков с минеральной матрицей твердых тканей зуба: для хлоргексидина биглюконата 0,05% характерно образование кристаллических депозитов, в то время как композиция на основе полигексанида способствует формированию поверхностного защитного молекулярного слоя.

Впервые проведено сравнение цитотоксичности раствора на основе полигексанида в концентрации 0,1% и 0,2% и растворов хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05% и 0,2%

на стромальных клетках десны. Установлен дозозависимый характер цитотоксических эффектов антисептических растворов (0,05–0,2% хлоргексидина биглюконата и 0,1–0,2% раствор на основе полигексанида) на культуре мезенхимальных стромальных клеток десны человека.

Впервые проведено сравнение цитотоксичности раствора на основе полигексанида в концентрации 0,1% и 0,2% и готовых коммерческих ополаскивателей.

Впервые методом электрофореза в денатурирующих условиях продемонстрирована структурная совместимость 0,05%-го раствора хлоргексидина и 0,2%-го раствора на основе полигексанида с нативным коллагеном I типа при их кратковременном взаимодействии *in vitro*.

Разработан Способ лечения хронического катарального гингивита с применением антисептической композиции RU 2 772 298 C1.

Разработан Способ лечения пародонтита легкой и средней степени тяжести RU 2772296 C1.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведена систематическая оценка влияния полигексанида на структурную стабильность ключевых компонентов пародонта — микробиоценоз, коллаген I типа и поверхность цемента корня зуба — с применением современных микробиологических, иммуногистохимических, СЭМ- и электрофоретических методов.

Выявлены закономерности микробного сдвига при прогрессировании пародонтита и подтверждена высокая биосовместимость полигексанида со стромальными клетками десны, что вносит существенный вклад в развитие теоретических основ медицинской микробиологии, стоматологии и клинической фармакологии.

Практическая значимость заключается в обосновании 0,1%-го полигексанида как оптимального компонента протоколов комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта, способствующего персонализации антимикробной терапии, оптимизации протоколов антисептической обработки тканей пародонта.

Оригинальность диссертационного исследования подтверждена 2 патентами.

Полученные данные позволяют дополнить клинические рекомендации по лечению воспалительных заболеваний пародонта обеспечивая снижение риска ятрогенного повреждения тканей и повышение эффективности и скорости регенеративных процессов.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Результаты диссертационной работы доказаны на комплексном экспериментальном, лабораторном и клиническом исследованиях.

С помощью экспериментальных и лабораторных исследований проведено исследование микробиологического пейзажа пародонтального кармана, установлена сензитивность пародонтопатогенов к полигексаниду; проведена оценка изменений морфологических свойств

цемента зуба под влиянием полигексанида, путем иммуногистохимического анализа оценена цитотоксичность полигексанида в отношении стромальных клеток десны, исследовано влияние антисептических растворов на изменение структуры коллагена.

С помощью клинического исследования определена эффективность применения антисептического раствора на основе полигексанида в практике врача-стоматолога.

Клиническое исследование проведено в стоматологической клинике ООО «Ваш личный доктор», являющейся клинической базой кафедры терапевтической стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы. Было проведено стоматологическое лечение и динамическое наблюдение двух групп пациентов, которым проводилось лечение хронического гингивита и хронического пародонтита с использованием антисептической композиции на основе полигексанида.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие.

В работе использованы современные методы сбора данных и их обработки с применением современных статистических программных средств.

### **Основные научные положения, выносимые на защиту**

1. Разработанный алгоритм терапевтического лечения хронического гингивита и хронического пародонтита лёгкой степени тяжести с применением антисептической композиции на основе полигексанида имеет выраженную антибактериальную эффективность в отношении пародонтопатогенных бактерий.

2. Раствор на основе полигексанида обладает высокой тканевой биосовместимостью, не проявляет коллагенолитические свойства, способствует снижению шероховатости поверхности корня зуба, в совокупности создает оптимальные условия для регенерации структур пародонта.

3. Применение разработанного алгоритма с использованием раствора на основе полигексанида является эффективным перспективным способом оптимизации пародонтологической санации, подтвержденный положительной клинико-рентгенологической динамикой при лечении хронического гингивита и хронического пародонтита.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством экспериментальных и клинических наблюдений с использованием наиболее современных методов исследования. Материалы исследования доложены на конференциях: VIII Международная научно-исследовательская конференция «Научно-технический и социально-экономический потенциал развития общества», 2023 г.; Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Современная концепция стоматологической действительности», 2023 г.; Международная научно-практическая конференция «Наука и

общество: инструменты и решения глобальных проблем современности», 2024 г., SCIENCE4HEALTH 2025 г.

Апробация проведена на межкафедральном заседании кафедр МИ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол № 10 от 30.06.2025).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационной работы внедрены в лекционные материалы, практические и семинарские занятия студентов кафедры терапевтической стоматологии в рамках дисциплин: «Иновационные технологии в стоматологии», «Пародонтология», а также клиническим ординаторам по специальностям «Стоматология терапевтическая», «Стоматология общей практики» и аспирантов по направлению «Стоматология» Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, в лечебную практику клиники ООО «Ваш личный доктор» (№1/12.04.2025), сеть стоматологических клиник «Юнидент».

### **Личный вклад автора в выполнение работы**

Автором самостоятельно был проведен обзор актуальной отечественной и зарубежной литературы, а также выполнен патентный поиск по теме исследования. Совместно с научным руководителем автором был разработан план и алгоритмы проведения всех экспериментальных, лабораторных и клинических исследований. Автор самостоятельно выполнял подготовку образцов для исследования и принимал непосредственное участие в проведении экспериментов.

Автором самостоятельно было проведено лечение 71 пациента с диагнозом гингивит и 67 пациентов с диагнозом хронический пародонтит лёгкой степени тяжести, применяя известный и разработанный алгоритмы лечения. Автор лично выполнил статистическую обработку полученных в ходе исследования данных, произвел оформление и иллюстрирование диссертационной работы.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки), отрасли наук: медицинские науки, а также областям исследования согласно пунктам 2. Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний пародонта; 8. Экспериментальные исследования по изучению этиологии, патогенеза, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний; 9. Разработка и совершенствование стоматологических материалов, инструментов и оборудования.

Соответствие содержания диссертационной работы специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки), по которой она представлена к защите, подтверждается аprobацией работы, ее научной новизной и практической значимостью.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 2 – в журналах Перечня РУДН/ВАК, 4 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных (Scopus, WOS), а также 2 патента РФ, публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 4.

## **Объем и структура работы**

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 140 страницах, содержит 14 таблиц, 64 рисунков. Список литературы включает 277 научных работ, из них 24 отечественных и 253 зарубежных авторов.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные представления о классификации заболеваний пародонта

Понятие «воспалительные заболевания пародонта» включает в себя спектр различных патологических состояний тканей, окружающих зуб, сопровождающихся явлениями иммунного ответа на повреждения различного генеза. Основную часть воспалительных заболеваний пародонта представляют две нозологические единицы – гингивит и пародонтит [14, 226].

Гингивит представляет собой воспаление краевого участка десны, в большинстве случаев индуцированное длительным нахождением на поверхности зуба микробной бляшки [12, 208]. К основным клиническим признакам гингивита относится появление застойной гиперемии в области свободного десневого края и кровоточивости. При развитии гингивита воспаление локализуется исключительно в тканях десны, зубодесневое соединение остается сохранным при любой форме заболевания [55]. Прогрессирование воспалительных явлений в тканях пародонта приводит к переходу гингивита в более тяжелое состояние – пародонтит.

Пародонтит представляет собой хроническое воспаление, затрагивающее все компоненты пародонта и протекающее с разрушением зубодесневого соединения и прогрессирующей деструкцией костной ткани альвеолы. Постепенная утрата костной поддержки зуба приводит в конечном итоге к его выпадению [73]. Основными клиническими проявлениями пародонтита являются: наличие застойной гиперемии в тканях десны, кровоточивость даже при незначительном механическом воздействии, гноетечение, формирование пародонтального кармана, появление галитоза [152].

Классификация заболеваний пародонта, в частности гингивита и пародонтита, постоянно претерпевает изменения в связи с многообразием фенотипических форм и вариаций течения одних и тех же нозологических единиц. С 1999 года применялась международная классификация, в которой выделялось 2 основные формы гингивита: острый и хронический (простой маргинальный, гиперпластический, язвенный и десквамативный). Пародонтиту были присвоены следующие формы: острый, хронический (локализованный и генерализованный), агрессивный (ювенильный) и пародонтит как проявление других системных заболеваний. Многократные попытки пересмотра классификаций не приводили к изменению систематизации заболеваний пародонта. Значительные изменения были внесены в 2017–2018 гг. Была выделена отдельная нозологическая категория «Здоровая десна и здоровый пародонт». Гингивит получил две нозологические единицы: «Гингивит, индуцированный зубным налетом» и «Заболевания десен, не связанные с зубным налетом». Формы агрессивного и хронического пародонтита были объединены в одно понятие «Пародонтит», так как общие признаки течения заболевания и принципы лечения не имели значимых отличий.

Согласно новой классификации, выделяют три нозологические единицы: пародонтит, некротический пародонтит и пародонтит в качестве симптома другого общесоматического заболевания. При этом была внедрена многоступенчатая система стадий и степеней для более подробного описания и индивидуализации каждого отдельно взятого клинического случая. Для выбора степени и стадии учитывается быстрота прогрессирования пародонтита, наличие факторов риска развития заболеваний тканей пародонта, а также риск оказания воздействие на общесоматическое состояние пациента.

Классификацией предусмотрены следующие стадии:

Стадия I. Начальный пародонтит.

Стадия II. Умеренный пародонтит.

Стадия III. Тяжелый пародонтит с частичной потерей зубов.

Стадия IV. Очень тяжелый пародонтит с множественной потерей зубов и прогнозом полной потери зубных рядов.

В отношении степени пародонтита предусмотрены следующие группы:

Степень А. Медленное прогрессирование. Нет потери прикрепления в течение пяти лет.

Степень В. Средняя скорость прогрессирования. Потеря прикрепления составляет менее 2 мм за пять лет.

Степень С. Быстрая скорость прогрессирования. Потеря прикрепления более 2 мм за пять лет [7].

## **1.2. Актуальные эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний пародонта**

В настоящее время эпидемиологические исследования распространенности воспалительных заболеваний пародонта демонстрируют высокие показатели. Данные авторов научных публикаций по всему миру свидетельствуют о росте численности пациентов с заболеваниями пародонта.

По данным исследований начальные проявления воспалительных заболеваний тканей пародонта в виде гингивита наблюдаются у пациентов разных возрастных групп.

Folayan M. O. и соавторы исследовали группу из 839 детей в возрасте от 6 до 11 лет. Результаты исследования показали уровень распространенности гингивита 63,3% [95]. По данным нескольких авторов распространенность гингивита у детей в возрасте от 6 до 12 лет составляет 28,58%, в том числе 701 случай локализованного гингивита (24,3%) и 122 случая генерализованного гингивита (4,2%) [172, 93]. Муртазаев С. провели обследование 60 детей в возрасте от 6 до 16 лет на предмет состояния тканей пародонта. Оценка клинического состояния проводилась с помощью классического пародонтального индекса PMA и индексов гигиены.

После проведения статистического анализа был установлен высокий уровень распространенности гингивита среди школьников, достигавший 68% [13].

Изучением состояния пародонта у подростков занимались Zhang Z. и соавторы. Ими были обследованы 3871 учащихся в возрасте от 12 до 15 лет. Согласно полученным результатам, распространенность гингивита составила 85,6% [44]. Далимовой Ш. было проведено обследование 35 студентов. Усредненный возраст составил 21 год. Всем участникам исследования проводилась оценка уровня гигиены и состояния тканей пародонта. После проведения статистического анализа было установлено, что распространенность гингивита среди студентов достигала показателя 88,89%. У 68,57% обследуемых гингивит был представлен с ярко выраженными клиническими признаками кровоточивости [4]. Основные результаты обследования 408 учащихся 15–19 лет в исследовании ElShanti A. F. N. и соавторов показали, что уровень распространенности гингивита среди старшеклассников составил 97,1% [87].

В клиническом исследовании AL-Bahadli оценка состояния тканей пародонта у 2280 пациентов от 16 до 65 лет выявила наличие гингивита у 63,46% [34].

Согласно данным Lu H. X. распространённость признаков гингивита среди взрослого населения составляет 67,3% [174]. Janakiram C. и соавторы провели масштабный систематический обзор, включивший в общей сложности 92219 взрослых пациентов. Средний показатель распространенности гингивита по результатам анализа составил 46,6% [137].

Согласно результатам, полученным Rajasekar A. и соавторами, клинически здоровые ткани пародонта отмечались только у 37,5% среди пациентов в возрасте 45–54 лет. Распространенность гингивита у пациентов в возрасте 65–74 лет составила 31% [211]. Malaka M. и соавторы провели клиническое обследование 1650 пациентов взрослого возраста и установили, что 50% и 36% участников исследования страдают гингивитом и пародонтитом, соответственно [177].

Ряд исследований был направлен на изучение состояние пародонта у спортсменов. Всего 1240 спортсменов в возрасте 18–39 лет прошли индексную оценку гигиены полости рта и состояния тканей пародонта. Результаты исследований показали высокую распространенность гингивита, составляющую 58–97% [155, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 182].

Особую группу пациентов, имеющих предрасположенность к развитию гингивита, составляют беременные женщины. Исследования распространенности гингивита среди беременных проводятся регулярно для оценки качества оказания консультативной помощи и скрининга. Erchick D. J. и соавторы провели обследование 1452 беременных. Результат исследования показал, что 40% женщин ( $n = 582$ ) имели клинические признаки гингивита [90]. Kaura M. A. и соавторы выявили гингивит у 82,3% беременных женщин [148]. Rezvi F. B. и соавторы сообщают о гингивите у 40,3% беременных, а Tedjosasongko U. и соавторы – у 73% [214, 246]. Авторы пришли к выводу, что гингивит широко распространен среди беременных женщин.

Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне распространенности гингивита среди населения в настоящее время. Также отмечается более высокий уровень распространённости гингивита у детей, подростков и постепенное снижение уровня распространенности гингивита у взрослого пожилого населения, что связано с переходом гингивита в пародонтит при отсутствии лечения.

Исследования, посвященные распространенности пародонтита проводятся по всему миру и также свидетельствуют о высоком уровне распространения заболевания. Так Eke P. I. и соавторы изучали распространенность пародонтита среди взрослого населения в возрасте от 30 до 79 лет. Результаты показали, что пародонтит затрагивает 42,2% населения, при этом 7,8% людей страдают тяжелым пародонтитом [85]. Holde G. E. и соавторы изучали распространенность пародонтита среди пациентов в возрасте от 20 до 79 лет. По результатам исследования 49,5% участников был выявлен пародонтит, а 9,1% – тяжелый пародонтит. Распространенность и тяжесть пародонтита увеличивались с возрастом [127]. Atayeva M. A. и соавторы сообщают, что у 10–15% детей в возрасте от 13 до 16 лет диагностируются генерализованные формы гингивита и пародонтита [46].

Nazir M. A. и соавторы установили, что заболевания пародонта распространены как в развитых, так и в развивающихся странах и затрагивают около 20–50% населения мира [195]. В другом своем исследовании авторы пришли к выводу, что распространение заболеваний пародонта увеличивается с возрастом. Пародонтит наиболее распространен среди пожилых людей и среди населения стран с высоким уровнем дохода [196]. Balaji S. K. и соавторы обследовали 1000 пациентов моложе 18 лет. Распространенность хронического генерализованного пародонтита среди городского населения составила 13% [54]. По данным Germen M. и соавторов пародонтит среди взрослого населения встречается в 61,9% случаев, а тяжелая форма пародонтита – в 16,8% [100]. Helmi M. F. и соавторы провели исследование по выявлению признаков пародонтита среди 1131 пациента. Общая распространенность пародонтита для составила 55,5%. Распространенность пародонтита средней степени тяжести составила 20,7%, в то время как 2,8% всех пациентов имели тяжелый пародонтит [123].

Stodle I. H. и соавторы провели масштабное обследование 7347 пациентов старше 19 лет. Авторы обнаружили клинические признаки, соответствующие пародонтиту, в 72,4%. Выводы исследования свидетельствуют об увеличении процента встречаемости пародонтита у пациентов после 40 лет, при этом тяжелые формы регистрируются в основном после 60 лет [237]. По данным O'Dwyer M. C. и соавторов пародонтит встречается у 65,8% взрослого населения, Andayasarı L. и соавторов – у 74,1%, Евневич К. А. – у 64,5%, Antunes A. и соавторов – у 41,2–69,0% [199, 45, 6, 42]. Результаты ряда исследований показали, что пародонтитом страдает более 50% взрослого населения [166, 149, 67, 241].

Relvas M. и соавторы провели обследование пародонта у 941 пациента. По результатам исследования 457 (48,6%) имели пародонтит, 253 (26,9%) имели гингивит. Частота встречаемости была выше у мужчин и в возрастной группе 61–70 лет [213].

Jiao J. и соавторами были проанализированы данные обследования состояния пародонта у пациентов 3 групп: 4409 пациентов в возрасте от 35 до 44 лет, 4622 пациентов в возрасте от 55 до 64 лет и 4428 пациентов в возрасте от 65 до 74-летней группы. Частота случаев обнаружения пародонтита составила 52,8%, 69,3% и 64,6% в трех возрастных группах, соответственно. Частота пациентов с тяжелым пародонтитом составила 10,6%, 37,3% и 43,5% в трех возрастных группах [139].

Чевычелова О. Н. и соавторы провели обследование 100 пациентов пожилого возраста. Была оценена распространенность заболеваний пародонта среди пожилого населения с учетом возраста, половой принадлежности, географического расположения места проживания и условий жизни. Для оценки состояния пародонта применялись пародонтальные индексы. Общая распространенность заболеваний тканей пародонта составила 81%. Наибольшая распространенность пародонтита тяжелой степени была отмечена у пациентов старше 65 лет. Также авторы отметили более низкий уровень распространённости воспалительных заболеваний пародонта у жителей сельской местности по сравнению с городским населением. При изучении зависимости распространенности среди женского и мужского населения у первых были получены более низкие показатели [22].

Известно, что гингивит и пародонтит могут быть не только самостоятельными заболеваниями, но и являться проявлением различных изменений в общесоматическом статусе пациента.

Angst P. D. M. и другие авторы в своих исследованиях показали, что проявления в полости рта, такие как кровоточивость десен, воспаление или гипертрофия десен, а также пародонтит, могут являться первыми симптомами лейкемии [41, 38].

Многими авторами была отмечена связь воспалительных заболеваний тканей пародонта и различных заболеваний кишечника. Исследование Baima G. и других авторов показало, что распространенность пародонтита и тяжелого пародонтита значительно выше у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по сравнению со здоровыми пациентами того же возраста [52, 122]. Распространенность пародонтита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника была выше по сравнению с контрольной группой (85,6% против 65,6%) [52]. Несколько авторами была отмечена высокая распространенность пародонтита у пациентов с язвительным колитом и болезнью Крона [122, 59, 121].

Shree S. и соавторы сообщают о взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и заболеваний пародонта. У пациентов с заболеванием легких отмечался низкий уровень гигиены полости рта и более высокая распространенность заболевания пародонта. Частота встречаемости

воспаления околозубных тканей была выше в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (50,3%) по сравнению с контрольной группой (41,9%) [229].

Сахарный диабет также относится к заболеваниям, при которых могут наблюдаться изменения в тканях пародонта. Todescan S. M. C. и соавторы обследовали 121 пациента в возрасте 8–17 лет. Согласно полученным результатам, 45,5% имели признаки пародонтита. Авторы сделали вывод, что неконтролируемый HbA1c влияет на распространенность заболеваний пародонта [248]. Pant B. N. и соавторы отметили, что распространенность заболевания пародонта была значительно выше у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе по сравнению с лицами без диабета (88% против 74,4%) [203].

Взаимосвязь заболеваний пародонта и нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы также очевидна. В исследовании Gor I. и соавторов было установлено, что у 172 (95,6%) пациентов с ишемической болезнью сердца отмечались заболевания пародонта с преобладанием генерализованного пародонтита в 84,3% случаев [102]. Другие исследования также демонстрируют высокий уровень распространенности заболеваний пародонта у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов [238, 223].

Groenewegen H. и соавторы в своих исследованиях сообщали, что тяжелый пародонтит был более распространен у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем в контрольной группе (66% против 36%). По данным авторов ВИЧ-инфекция, возраст и мужской пол являются важными факторами риска тяжелого пародонтита. В частности, пожилые мужчины и ВИЧ-инфицированные имеют более высокий риск тяжелого пародонтита [106, 105].

В нескольких исследованиях сообщается о высокой распространённости заболеваний пародонта в группах с лишним весом и увеличение степени тяжести хронического генерализованного пародонтита с увеличением показателя индекса массы тела [16, 202].

Varma S. V. и другие авторы исследовали взаимосвязь стресса и распространенности заболеваний пародонта [256, 274]. В исследовании приняли участие в общей сложности 500 человек. Было установлено, что общая распространенность пародонтита среди всех субъектов составляет 42,4%, а доля пародонтита среди участников, испытывающих стресс, составляет 46,2%, что на 10% выше по сравнению с пациентами, не испытывающими стресс (36,1%).

COVID-19 повлиял на все органы и системы организма, не стали исключением и ткани пародонта. Авторы сообщают о взаимном влиянии воспаления пародонта и коронавирусной инфекции с помощью ряда возможных механизмов, включая местные и системные воспалительные реакции. У пациентов с COVID-19 отмечался повышенный риск развития гингивита и пародонтита. В свою очередь наличие у пациента воспаления в тканях пародонта может отрицательно влиять на прогноз течения коронавирусной инфекции [224, 109, 206].

Высокая распространенность заболеваний пародонта у подростков, взрослых и пожилых людей делает это проблемой общественного здравоохранения. Некоторые факторы риска, такие как курение, плохая гигиена полости рта, диабет, лекарства, возраст, наследственные заболевания и стресс, влияют на развитие и течение заболеваний пародонта. Данные исследований свидетельствуют о связи между пародонтитом и системными заболеваниями. Пародонтальные патогены и последующие иммунно-воспалительные реакции на них независимо связаны с патогенезом нескольких системных заболеваний, таких как сахарный диабет, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, хронические обструктивные заболевания легких, болезнь Альцгеймера, хронические заболевания почек, ревматоидный артрит и некоторые виды рака [50, 126, 65].

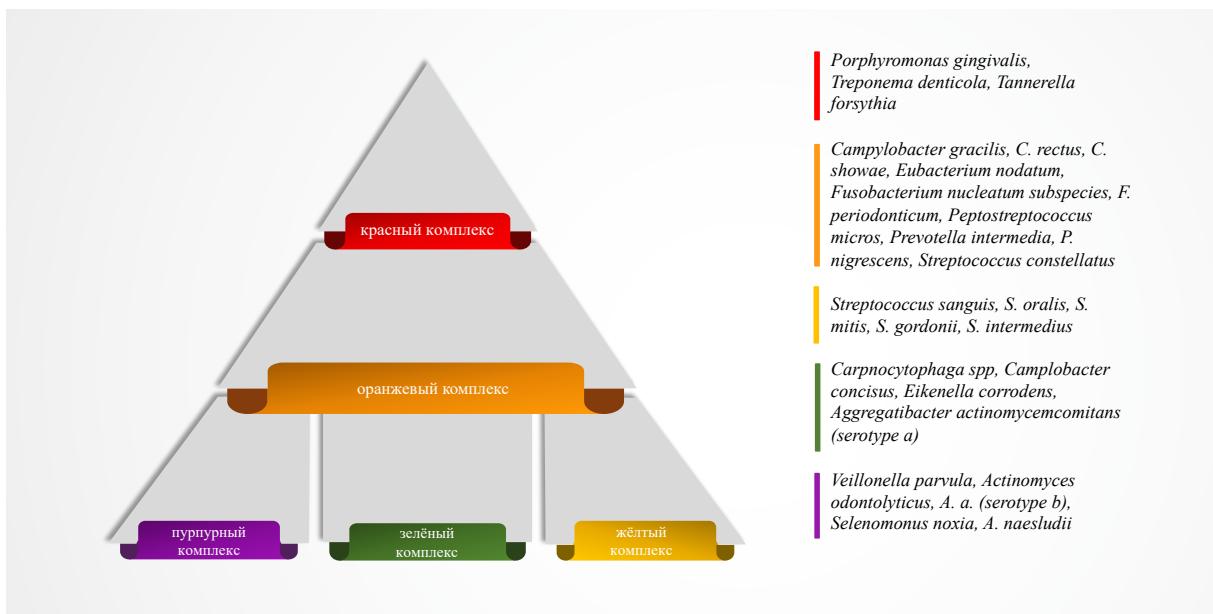
### **1.3. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта**

Термины «пародонтит» и «гингивит» объединяют под собой две группы воспалительных заболеваний с различной этиологией. Микробная биопленка является наиболее распространенным фактором, влекущим за собой развитие местного иммунного ответа тканей, окружающих зуб [159, 31]. Чаще всего инфекционное воспаление в тканях пародонта протекает в хронической форме с постепенным переходом гингивита в пародонтит. Длительное течение пародонтита сопровождается образованием пародонтального кармана – патологического пространства между кортикальной пластинкой альвеолярной кости и корнем зуба [173].

Биопленка представляет собой сложноорганизованную структуру агрегации микроорганизмов, погруженных в межклеточный матрикс. Сформулированное S. S. Socransky и соавторами понятие о бактериальных комплексах позволило достигнуть глубокого понимания биопленочных бактериальных сообществ поддесневой микробиоты [234]. Представители микрофлоры были отнесены к пяти комплексам или кластерам, каждый из которых обозначили определенной цветовой кодировкой (Рисунок 1). Красный комплекс представлен бактериями видов *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*, их обнаружение как правило ассоциировано с пародонтитом. Бактерии этого кластера обладают наиболее выраженной патогенностью и характеризуются крайне агрессивным воздействием на ткани пародонта. При этом клинически отмечается выраженная кровоточивость десны и прогрессирующая деструкция костной ткани с увеличением глубины пародонтального кармана и подвижности зубов.

Представители оранжевого комплекса также являются характерными представителями флоры при пародонтите и тесно связаны с видами красного комплекса. К оранжевому кластеру отнесены виды: *Campylobacter gracilis*, *C. rectus*, *C. showae*, *Eubacterium nodatum*, *Fusobacterium*

*nucleatum* subspecies, *F. periodonticum*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella intermedia*, *P. nigrescens*, *Streptococcus constellatus*.



**Рисунок 1 – Комплексы пародонтопатогенных бактерий, согласно классификации S. S. Socransky и соавторов**

Жёлтый комплекс представлен различными видами стрептококков: *Streptococcus sanguis*, *S. oralis*, *S. mitis*, *S. gordonii*, *S. Intermediu*, которые способны обеспечивать здоровое состояние тканей пародонта за счет антагонистического взаимодействия с другими пародонтопатогенами. Однако роль этого комплекса до конца не изучена.

Зелёный комплекс представлен бактериями видов: *Carpocytphaga spp*, *Camplobacter concisus*, *Eikenella corrodens*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (serotype a), и ассоциируется не только с развитием заболеваний пародонта, но и с другими воспалительными заболеваниями слизистой оболочки полости рта и твердых тканей зуба.

Пурпурный или фиолетовый комплекс включает следующих представителей микрофлоры: *Veillonella parvula*, *Actinomyces odontolyticus*, *A. a.* (serotype b), *Selenomonas noxia*, *A. naesludii*.

Представителей жёлтого, зелёного и пурпурного комплекса принято считать первичными колонизаторами, так как они обладают рецепторным аппаратом, обеспечивающим адгезию к пелликуле на поверхности зуба.

Представители оранжевого и красного комплекса считаются вторичными колонизаторами, так как способны участвовать в образовании бляшки только при наличии в ней первичных колонизаторов.

Отечественными учёными представители пародонтопатогенной микрофлоры были разделены на две группы, в зависимости от степени их вирулентности: пародонтопатогены 1-го

и 2-го порядков. Микроорганизмы, напрямую связанные с прогрессированием воспалительной реакции и деструктивными изменениями в тканях пародонта отнесены к первой группе. Это представители видов *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, способные к внутриклеточной инвазии. Представители второй группы оказывают второстепенное влияние на развитие и прогрессирование воспалительных заболеваний пародонта. К группе отнесены виды *Streptococcus intermedius*, *Actinomyces spp.*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium spp.* и др. [147].

Согласно концепции бактериальных комплексов, наибольший разрушительный вклад в патогенез развития воспалительных заболеваний пародонта вносят представители «красного комплекса»: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*.

*P. gingivalis* является анаэробной грамотрицательной палочковидной бактерией, обладающей уникальной способностью к модуляции иммунной системы человека при взаимодействии. У пациентов с пародонтитом в подавляющем большинстве случаев наблюдается наличие колоний *P. gingivalis* [98, 188, 181]. Исследования свидетельствуют, что даже небольшая бактериальная концентрации *P. gingivalis* способна приводить к прогрессированию воспалительной реакции в области пародонта [201]. Бактерия также обладает широким спектром факторов вирулентности, благодаря которым имеет возможность самостоятельно напрямую разрушать окружающие ткани пародонта, а также действовать опосредованно через медиаторы макроорганизма для активации каскадов воспалительной реакции [117, 193]. Среди факторов вирулентности *P. gingivalis* выделяют один из компонентов клеточной стенки – липополисахарид (LPS), фимбрии или пили, представляющие собой тонкие нитевидные выросты на наружной мембране, а также «трипсиноподобный» фермент из семейства цистеинпротеиназ – гингипаин [212, 175, 36, 63, 251].

*Tannerella forsythia* – грамотрицательная анаэробная палочковидная бактерия. На данный момент является объектом изучения в контексте пародонтологии, ее точная роль и участие в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта до конца не исследованы. Установлено, что вырабатываемые бактерией ферменты (протеолитические и гликолитические) имеют корреляцию с клиническими проявлениями пародонтита. Еще одной особенностью *T. forsythia* является способность индуцировать апоптоз клеток [147, 217, 227, 129].

Грамотрицательные анаэробные спирохеты вида *Treponema denticola* способны к адгезии на фибробластах человека, а также во время созревания биопленки коагрегируется с двумя другими бактериями красного комплекса пародонтопатогенов. Одним из факторов вирулентности является синтез химотрипсинподобной протеиназы d-CTLP – *Treponema denticola*. Также описана способность индуцировать производство цитокинов в организме хозяина за счет пептидогликана и компонентов внешней мембранны [147, 271, 43].

Изучению представителей микроаэрофильной флоры не уделяется внимания в большом объеме, однако, согласно исследованиям, существует связь между ними и воспалительной реакцией в тканях пародонта.

Одним из представителей микроаэрофильных бактерий является *Actinomyces naeslundii*. Эти микроорганизмы представляют собой грамположительные неподвижные неспорообразующие плеоморфные палочки, имеющие гетерогенную морфологию, варьирующуюся от бацилл до коккоидных бактерий. При изучении механизма возникновения воспалительной реакции в тканях пародонта было выяснено, что компоненты клеточной стенки бактерии вызывают ответ иммунной системы в виде воспаления. Это способствует усилению выброса провоспалительных цитокинов и активации все большего количества остеокластов, что приводит к усилению деструкции тканей пародонта [97]. Хотя бактерия не входит в группу основных пародонтопатогенов, было доказано, что она способствует горизонтальной потере костной ткани, сравнимой с деструкцией, вызванной *Porphyromonas gingivalis* [240]. *Actinomyces naeslundii* играет важную роль в патогенезе развития хронического пародонтита и требует более пристального внимания.

По результатам исследований Vielkind P. и соавторов во всех образцах микробиологических посевов, ассоциированных с хроническим пародонтитом, были обнаружены *Actinomyces naeslundii*. Также бактерии этого вида были обнаружены в 80% контрольных образцов. Таким образом, авторы сделали вывод, что *Actinomyces naeslundii* являются важными колонизаторами, участвуют в формировании зубной бляшки и возникновении воспалительного процесса в тканях пародонта с последующей деструкцией костной ткани [259]. В исследовании Liu G. и соавторов был изучен микробиологический состав микробной пленки у 12 пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом. Было обнаружено большое количество *Actinomyces naeslundii* в трех первых слоях налета. Самый глубокий слой являлся наиболее анаэробным и содержал лишь небольшое количество *Actinomyces naeslundii* [171]. Shi M. и соавторы также изучали распространенность актиномицет у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. В 60% образцов отмечалось наличие бактерий рода *Actinomyces* [228].

Еще одним представителем микроаэрофилов считаются бактерии рода *Capnocytophaga*. Эти микроорганизмы являются факультативными анаэробными грамотрицательными бациллами. Idate U. и соавторы провели исследование распространенности бактерий *Capnocytophaga* у пациентов со здоровым пародонтом, страдающих гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом. Частота встречаемости видов *Capnocytophaga* при хроническом пародонтите составила 73%, что свидетельствует об их участии в развитии и течении воспалительного процесса в тканях пародонта [131, 132].

В 2021 году, проведя исследование, Zhang Y. и соавторы представили новый вид бактерии рода *Capnocytophaga* у пациента с тяжелым течением хронического генерализованного пародонтита. Новому виду было присвоено имя *Capnocytophaga periodontitidis*. Процент встречаемости бактерий рода *Capnocytophaga* при пародонтите достигал 79% [273].

Одним из ключевых пародонтопатогенов, в особенности при агрессивном течении пародонтита, является *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Этот представитель микрофлоры относится к индигентным микроорганизмам полости рта [125]. Основным фактором вирулентности *A. actinomycetemcomitans* является лейкотоксин, связывающийся с моноцитами, нейтрофилами и лимфоцитами, что приводит к образованию пор в их мембране, осмотической нестабильности и гибели клеток [144]. Лейкотоксин также ингибирует хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов и снижает выработку ими антибактериальных агентов, таких как перекись водорода [257]. Benachimardi K. K. и соавторы в своем исследовании относят *A. actinomycetemcomitans* к микроаэрофильным микроорганизмам. Авторами было проведено исследование у 60 пациентов, страдающих хроническим пародонтитом. Материал был собран из поддесневых карманов с помощью бумажных штифтов. Единственной микроаэрофильной бактерией, которую выделили в исследовании, была *A. actinomycetemcomitans*, на долю которой приходится 0,83% от общего количества бактериальных изолятов [57].

В исследовании Ihara H. и соавторов проводили исследование способа выявления микроаэрофильной бактерии *Campylobacter rectus* с помощью моноклональных антител. Эти бактерии представляют собой грамотрицательные изогнутые или s-образные подвижные микроорганизмы. Клиническая часть исследования подтвердила наличие бактерии у всех 24 исследуемых пациентов с пародонтитом. При этом отмечается, что у пациентов с небольшой глубиной пародонтальных карманов процент обнаружения бактерии составлял 27,8%, со средней глубиной – 59,3%, с глубокими пародонтальными карманами – 96,5%. На основании полученных данных был сделан вывод, что бактерия *Campylobacter rectus* способствует прогрессированию хронического пародонтита [133].

Еще одним микроаэрофильным организмом является спиралевидная грамотрицательная бактерия *Helicobacter Pylori*. Ранее считалось, что полость рта является транзитной средой для этих бактерий, так как в полости рта нет возможности существования микроаэрофильных условий. Однако было доказано, что в пародонтальных карманах создаются микроаэрофильные условия. Чобанов Р. Э. и соавторы исследовали взаимосвязь наличия острого и хронического пародонтита и *Helicobacter Pylori*. В исследовании принимали участие 38 пациентов с острым пародонтитом и 87 пациентов с хроническим пародонтитом. Всем пациентам была проведена проба на наличие *H. Pylori* в пародонтальных карманах. Всего была взята 161 проба биоматериала. Также была взята контрольная проба у 36 лиц со здоровым пародонтом. В 63%

проб была положительной. При этом авторы отметили, что у пациентов процент положительной пробы был схож с контрольной группой и составлял 33%. У пациентов, страдающих хроническим пародонтитом, процент положительных проб был гораздо выше и составлял в среднем 82%. При этом отмечалась закономерность повышения процента положительных проб с возрастанием глубины пародонтального кармана. Так, у пациентов с глубиной кармана 6 мм и более отмечалось наличие *H. Pylogi* в 100% случаев. Согласно полученным результатам, авторы пришли к выводу, что *H. Pylogi* является не только транзитным микроорганизмом в полости рта, но и играет роль в течение воспалительных заболеваний пародонта, в частности пародонтита [23]. Salehi M. R. и Azzi L. с соавторами проводили похожие исследования, однако не было выявлено роли *H. Pylogi* в развитии и течении пародонтита [220, 48].

Moon J. H. и соавторы провели комплексное изучение микроаэрофилов поддесневого налета. Согласно результатам проведенного исследования у 94,5% образцов в перечне преобладающих микроорганизмов были выделены микроаэрофильные бактерии. Среди них *Carnosutophaga* составляла 7,8% от всей поддесневой микрофлоры, *Campylobacter* – 2,7%, *Corynebacterium* – 1,8%, *Actinomyces* – 0,9%. Также было отмечено, что в образцах от курящих пациентов частота встречаемости бактерий рода *Corynebacterium* была в 1,5 раза выше [185]. Микроорганизмы рода *Corynebacterium* ранее также связывали с образованием минерализованных поддесневых отложений [250].

В группу микроаэрофильных бактерий также входят стрептококки, в особенности *Streptococcus Mutans*. Бактерии представляют альфа-гемолитический вид стрептококка, являются грамположительными, имеют сферическую форму. Dani S. и соавторы проводили сравнение содержания *S. Mutans* у пациентов со здоровым пародонтом, гингивитом и пародонтитом. Согласно полученным результатам, самое большое количество колоний *S. Mutans* отмечалось у пациентов с пародонтитом [74]. Preza D. и соавторы отмечали, что количество выделенных *S. Mutans* имеет прямую зависимость с увеличением тяжести пародонтита, особенно у людей пожилого возраста [207].

De Soete M. и соавторы выдвинули предположение, что при тяжёлой степени течения хронического генерализованного пародонтита в глубоких пародонтальных карманах снижается напряжение кислорода и создаются микроаэрофильные условия, способствующие росту микроорганизмов таких как *S. Mutans* [77]. Также Van der Reijden W. A. установили, что *S. Mutans*, находясь в пародонтальном кармане, способны вызывать развитие кариеса корня [254].

Изучение микроаэрофильных микроорганизмов в контексте участия в развитии воспаления в тканях пародонта остается малоизученной. Учитывая их активное размножение и обнаружение в содержимом пародонтального кармана, есть потребность в более глубоком изучении их влияния.

Модель бактериальных комплексов заложила основу концепции мульти микробной этиологии развития воспалительных заболеваний пародонта и способствовала развитию новых моделей этиопатогенеза гингивита и пародонтита, таких как «Гипотеза экологической катастрофы», теория «Нарушения гомеостаза тканей пародонта», концепция «патогена Keystone». В настоящее время наиболее активно обсуждается современная теория полимикробной синергии и дисбиоза – PSD-модель (Polymicrobial synergy and dysbiosis), которая предполагает, что происходит инициирование воспаления синергетическим полимикробным сообществом, в котором различные члены или комбинации их генов выполняют различные роли, которые приводят к комбинированному воздействию и развитию микробного дисбиоза полости рта и нарушению иммунитета хозяина. Дисбиоз или дисбаланс в экосистеме микроорганизмов еще больше приводит к изменениям перекрестных патологических воздействий макро-микроорганизм, которые вызывают развитие деструктивных воспалительных реакций [113, 266, 94].

Образование микробной бляшки долгое время считалось основополагающим этиологическим фактором развития воспалительных заболеваний пародонта. Однако в последнее время, благодаря развитию методов исследования и модернизации оборудования, было установлено, что иммунный ответ организма человека приводит к значительному разрушению собственных тканей. Способность бактерий с помощью различных биологически активных веществ и антигенных компонентов модулировать иммунные реакции макроорганизма ведет к опосредованной активации деструктивных процессов и поддержанию воспалительной реакции на протяжении длительного периода времени [25].

Образование микробной бляшки происходит постепенно в несколько этапов. Первичной бактериальной колонизации предшествует образование на поверхности зуба приобретенной пленки из конденсированных слоев макромолекул гликопротеидов [25, 163]. Современные исследования установили, что в образовании пелликулы участвуют не только гликопротеины слюны, но и белковые молекулы, поступающие из десневой жидкости [200]. Богатые пролином белки и  $\alpha$ -амилаза пелликулы служат местами связывания на матрице пелликулы для бактерий – первичных колонизаторов. Образование связей основано на кислотно-щелочных взаимодействиях и электростатических силах [209, 130]. Сила связи между бактериями и пелликулой увеличивается с образованием межклеточного матрикса [184, 225]. Дополнительным фактором адгезии служат специализированные нитевидные белковые молекулы на внешней мемbrane бактерии – фимбрии или пили, состоящие из нескольких типов спирально уложенных молекул – фимбрин и имеющих на конце специальные отростки – адгезины. Наличие фимбрий помогает ранним колонизаторам избирательно прикрепляться к

пелликуле или другим бактериям. Фимбрии распространены среди многих видов бактерий, включая *Streptococci*, *Actinomycetes* и *P. gingivalis* [96, 269, 175].

Дальнейшее созревание биопленки обусловлено присоединением поздних колонизаторов к поверхности полисахаридов или участков белков на клеточных стенках ранних колонизаторов. К вторичным или поздним колонизаторам бляшки относятся *F. nucleatum*, *Treponema denticola*, *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* и *A. actinomycetemcomitans*. При этом была установлена закономерность коагрегации бактерий зубной биопленки. Так, *F. nucleatum* способна к прикреплению на поверхности *S. mutans* и неспособна к коагрегации с *P. gingivalis*. Таким образом коагрегация не является случайным процессом, а представляет собой сложное специфически детерминированное взаимодействие различных видов бактерий между собой [64, 71].

Зрелая биопленка содержит сложную межклеточную матрицу на основе органических компонентов (полисахариды, белки, липиды, нуклеиновые кислоты и другие макромолекулы) и неорганических компонентов (ионы Na, Ca, K, F, фосфатов и др.) [33]. Матрица обеспечивает адгезию микроорганизмов на поверхности зуба, поддерживает постоянство биофильма, участвует в формировании защиты от воздействия компонентов иммунной системы человека, является источником питательных веществ для микроорганизмов биопленки, облегчает горизонтальный перенос генов и кворумное зондирование. Минеральные компоненты участвуют в минерализации над- и поддесневых отложений. Микробное сообщество, помещенное в матрикс функционирует как отдельный микромир с большим количеством путей сообщения и разделением функциональных обязанностей [135, 275]. Кроме того, в биопленке прослеживается химический градиент. Так в более поверхностных слоях больший процент отводится питательным веществам и кислороду, а более глубокие слои содержат высокую концентрацию продуктов метаболизма [253, 61, 219].

Взаимодействие зрелой биопленки и макроорганизма обеспечивается в большей мере за счет наличия факторов вирулентности пародонтопатогенов. Факторы бактериальной вирулентности, приводящие к изменению метаболизма тканей пародонта, рассматриваются как три основные функции: факторы, обеспечивающие колонизацию клеток и тканей организма-хозяина, факторы, необходимые для уклонения от механизмов защиты макроорганизма и факторы-токсины [83].

К факторам микробной колонизации относятся: факторы адгезии, небактериальные факторы биопленки, механизмы получения железа, подвижность, метаболическая активность и рост микроорганизмов. Факторы адгезии представлены фимбриями, наличие которых необходимо для колонизации, организации и построения биопленки. Наибольшее значение в развитии пародонтита отводят фимбриям *P. gingivalis* [88, 265]. Бактерия экспрессирует две формы фимбрий: длинные или основные фимбрини, состоящие из субъединиц FimA, и короткие или малые фимбрини с белками субъединиц Mfa1. И FimA, и Mfa1 имеют решающее значение для иммунных реакций хозяина и

патогенеза пародонтита, хотя их аминокислотный состав и антигенные свойства различны. *P. gingivalis fimbriae* необходимы для связи с тканями и клетками хозяина через широкий спектр молекул хозяина и пероральных субстратов, которые включают богатые пролином белки и гликопротеины, статерины, фибриноген, фибронектин и лактоферрин. Еще одной функцией фимбрий является опосредование коагрегации с другими бактериями, такими как *Actinomyces viscosus*, *T. denticola*, *S. gordonii* и *Streptococcus oralis*. Длинные фимбрии имеют сродство к глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназе (GAPDH) человека, что обеспечивает способность *P. gingivalis* к внутриклеточной инвазии [176]. Фимбрии распознаются рецепторами эпителиальных, эндотелиальных и иммунных клеток, что способствует активации клеток и запуску синтеза цитокинов и молекул адгезии [190, 89].

Длинные фимбрии *P. gingivalis* распознаются толл-подобными рецепторами 2 типа (TLR2) иммунных клеток, что приводит к активации транскрипционного фактора NF-кВ и запускает выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-8 и IL-6 [116, 91, 92]. Также длинные фимбрии участвуют в активации системы комплемента для собственной защиты от иммунной системы. Взаимодействие фимбрий с рецепторами системы комплемента 3-го типа (CR3) в моноцитах и макрофагах приводит к фосфорилированию киназы 1/2, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK1/2) и ингибированию производства IL-12, индуцированного липополисахаридами клеточной стенки. Активация сигнала CR3 является перекрестной к путям активации *P. gingivalis* толл-подобных рецепторов (TLR), происходит ингибирование выработки IL-12 и снижение перорального клиренса патогенов, содействуя выживанию *P. gingivalis*. Изучение роли коротких фимбрий продолжается, однако доказано, что они участвуют в схожих реакциях. Исследования влияния фимбрий на макроорганизм демонстрируют взаимосвязь с потерей альвеолярной кости [115].

Небактериальные компоненты биопленки представлены в основном макромолекулами межклеточной матрицы и обеспечивают защиту бактерий, обеспечивают устойчивое взаимодействие макроорганизма и бактериальных клеток. Матричные молекулы клезины и внеклеточная ДНК, участвуют в первоначальном прикреплении к слюнной пелликуле и в коагрегации бактерий в биопленке [136, 75, 197].

Для поддержания жизнедеятельности и роста пародонтопатогенов требуется свободное ионное железо, в организме человека большая часть железа находится в виде внутриклеточных комплексов [84, 264]. В связи с недостатком свободного ионного железа бактерии используют механизмы его сбора. К таким путям получения гема относятся гемаглютинины, гемолизины, гингипаины, различные наружные мембранные рецепторы (HmuR, IhtA и HusB), сидерофоры/гемофорные белки (HmuY и HusA) и внутриклеточный транспорт, хранение и обработка гема, например, PgDps [232]. Обеспечение достаточного уровня железа поддерживает

рост пародонтопатогенных бактерий, что способствует изменениям в микробной экологии и приводит к возникновению дисбиоза биопленки [81].

Гингипаины помимо участия в получении *P. gingivalis* железа способствует усилению взаимодействия бактерии с другими пародонтопатогенами: *T. forsythia*, *T. denticola* и *A. actinomycetemcomitans*. Таким образом обеспечивается выживание бактерий и облегчается образование биопленки [56]. Гингипаины напрямую участвуют в конгрегации пародонтопатогенов между собой, опосредованно участвуют в агрегации бактерий с помощью фимбрий так как участвуют в модификации и созревании профимбрилина в фимбрии, участвуют в адгезии *P. gingivalis* к клеткам пародонта, таким как эпителиальные клетки десен и фибробласты десен. Кроме того, гингипаины обеспечивают бактерий питательными веществами путем разложения фибриногена и фибрина, что способствует ингибированию свертывающих систем и увеличению кровотечения. Отдельные виды гингипаинов, например, Kgp способны расщеплять гемоглобин, гентаглобин, гемопексин, обеспечивая непрерывные поставки гема для *P. gingivalis* [134, 156].

Еще одной функцией гингипаинов является разрушение молекул сцепления между клетками эпителия, что способствует более глубокому проникновению антигенов и разрушению эпителиального барьера [245]. Уклонение от иммунной системы осуществляется несколькими механизмами с участием гингипаинов. Происходит разрушение антимикробных пептидов человека, таких как  $\alpha$ -депенсины (нейтрофильные пептиды человека) и  $\beta$ -депенсины (hBD) [80]. Гингипаины влияют на экспрессию врожденных рецепторов CD14 на поверхности макрофагов, что ведет к снижению реакции на бактериальную инвазию [262]. Разрушение компонентов комплемента третьего, четвертого и пятого типа (C3, C4, C5) и их фрагментов ведет к нарушению каскада реакций образования мембранных атакующих комплексов (MAC), снижению бактериальной опсонизации и бактериального клиренса. При этом одновременно с подавлением иммунной реакции в отношении бактерий происходит усиление воспаления в тканях за счет высвобождение фрагментов компонентов комплемента, являющихся анафилотоксинами (C3a, C4a, C5a). При этом происходит расщепление рецептора C5a (C5aR) на нейтрофилах, что также способствует снижению иммунной реакции [262, 110, 169, 111].

Подвижность бактерий обеспечивается за счет механического перемещения благодаря жгутикам и за счет хемотаксиса. Подобные механизмы позволяют бактериям находить питательные вещества и искать наиболее благоприятные ниши для колонизации [142].

Активный рост и повышение метаболической активности пародонтопатогенов позволяют им избегать полного элиминирования из организма человека, а также поддерживать свою жизнеспособность [162]. Ключевыми переменными, которые обеспечивают одновременное развитие и увеличение воспалительной реакции, являются повышенный рост поддесневых бактерий и изменение микроэкологии, развивается дисбиоз. Метаболиты, образующиеся в

процессе жизнедеятельности бактерий, такие как короткоцепочечные карбоновые кислоты (бутириновая кислота, пропионовая кислота, валериновая кислота, капроновая кислота и фениловая уксусная кислота), аммиак и сероводород провоцируют альтерацию тканей пародонта, тем самым поддерживая воспалительную реакцию [163].

Пародонтальный карман является комфортной средой обитания для пародонтопатогенов, в частности для анаэробов. Бескислородные условия в глубине кармана, защита тканями десны от внешних механических и химических воздействий, наличие питательных веществ являются идеальными условиями существования. Для длительного существования в подходящих условиях в процессе эволюции среди пародонтопатогенов выработались механизмы уклонения от воздействия иммунной системы [243].

Протеазы, в частности, гингипаины *P. gingivalis* способствуют нарушению хемотаксиса нейтрофилов, работы системы комплемента [78]. Везикулы наружной мембранны, высвобождаемые *P. gingivalis* в микросреду, также способны разрушать IL-8, обеспечивая заметную защиту от защиты хозяина [150].

Образование капсулы также является механизмом защиты пародонтопатогенов. Капсула представляет собой внешнюю оболочку из полисахаридов и увеличивает устойчивость бактерий к неблагоприятным воздействиям. Капсула *P. intermedia* и *P. gingivalis* препятствует фагоцитозу нейтрофилами и макрофагами. Построение капсулы повышает потенциал вирулентности бактерий, модулируя иммунную систему и поддерживая выживание бактерий в клетках [72, 230]. Капсула *P. gingivalis* носит название К-антител [62]. Роль капсулы в развитии и протекании пародонтита до конца не изучена. Известно, что некоторые варианты строения капсулы *P. gingivalis* позволяют осуществлять коадгезию с *F. nucleatum* [216]. Различные капсулевые серотипы *P. gingivalis* индуцируют дифференциальную экспрессию цитокинов в дендритных клетках и производство хемокина в макрофагах [258]. В настоящее время ведутся исследования для изучения взаимосвязи *P. gingivalis* и развития болезни Альцгеймера. При этом отмечается, что инкапсулированные штаммы оказывают более выраженные метаболические последствия для периферической нервной системы и мозга человека [146, 51, 140].

Внутриклеточная инвазия рассматривается как еще один механизм уклонения от иммунной системы человека. Пародонтопатогены, в частности, *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. intermedia* и *T. denticola* продемонстрировали способность не только к внутриклеточной инвазии, но и к взаимному внутриклеточному существованию [164, 180].

Бактериальные токсины – являются классическими факторами вирулентности. Они способны модулировать реакции иммунной системы в интересах бактериальной клетки. Токсины подразделяются на два типа: эндотоксины и экзотоксины [124]. В отношении пародонтопатогенов

часто рассматривается лейкотоксин, отнесенный к группе экзотоксинов. Этот высокоспецифический белок предназначен для повреждения лейкоцитов и обнаруживается у нескольких патогенных бактерий, таких как *A. actinomycetemcomitans*, *S. aureus* и *F. necrophorum* [103, 141, 242].

Основным представителем группы эндотоксинов среди пародонтопатогенной флоры является липополисахарид (LPS). Он представляет собой часть клеточной стенки бактерии и имеет токсичную липидную часть (липид А), ответственную за высвобождение цитокинов и активацию каскадов комплемента и коагуляции [167]. Липополисахарид клеточной стенки *P. gingivalis* носит также название патоген ассоциированного молекулярного паттерна или микроб-ассоциированного молекулярного паттерна. Липополисахариды участвуют в модуляции работы иммунной системы человека. LPS индуцируют толл-подобные рецепторы TLR. Активация TLR2 коррелирует с потерей альвеолярной кости, производством *P. gingivalis* LPS-активированного оксида азота, TNF- $\alpha$  и IL-6 макрофагами [205, 128]. Также LPS активирует воспалительную каспазу-11, которая вызывает активацию пироптоза – программированной некротической гибели клеток [272].

Влияние бактерий и их патогенных факторов способствует изменению течения воспаления и выраженности иммунного ответа. Отмечается, что *P. gingivalis* способны вносить изменения в нормальное функционирование клеточного иммунитета через подавление активации Т-клеток. При этом отмечается, что основными клетками иммунной системы, играющими роль в течении пародонтита, являются CD4+ Т-клетки. Снижение активации и пролиферации Т-клеток ведет к снижению клиренса пародонтопатогена. С другой стороны, интересен тот факт, что при низкой активности CD4+ Т-клеток наблюдается менее выраженная потеря костной ткани [53, 168]. Такие результаты свидетельствуют о том, что CD4+ Т-клетки являются основными Т-клетками, способствующими разрушению костей при пародонтите [32].

Долгое время считалось, что в развитии пародонтита участвуют две линии Т-клеток – Th1 и Th2. Клетки Th1 экспрессируют факторы транскрипции T-bet и STAT-4. Они предпочтительно производили цитокины IL-12 и IFN- $\gamma$ , и их дифференциация обусловлена IL-12. С другой стороны, клетки Th2 экспрессируют сигнальные молекул GATA3 и STAT6 и производят цитокины IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13 [138]. При этом тестирование профилей цитокинов Т-клеток показало, что клетки Th1 связаны со стабильными поражениями, в то время, как клетки Th2 – с прогрессирующими поражениями [244, 249, 252].

Современные исследования выявили еще несколько подмножеств Th-клеток. Среди них клетки Th17, которые экспрессируют факторы транскрипции ROR $\gamma$ t и производят цитокины IL-17 и IL-21. В тканях десны и десневой жидкости у пациентов с пародонтитом были обнаружены специфические цитокины Th17 IL-17 и другие связанные с ним цитокины. У

пациентов с воспалительными заболеваниями тканей пародонта отмечалась активная пролиферация Th17. Также результаты исследований свидетельствуют о том, что *P. gingivalis* регулирует развитие и функционирование Th17 [231, 82, 192, 263, 186]. Помимо производства провоспалительного цитокина IL-17, лимфоциты Th17 также способствуют потере костной ткани, вызывая экспрессию RANKL, которая активирует остеокласты для лизиса костной ткани [27, 235, 267].

Активация процессов, ведущих к пародонтиту, основана на влиянии пародонтопатогенов на ткани макроорганизма, иммунном ответе, индивидуальной восприимчивости и наличию различных факторов риска, таких как курение. Совокупность взаимодействия факторов приводит к нарушению гомеостаза и развитию состояния дисбиоза. Наличие биопленки, содержащей пародонтопатогенные штаммы, безусловно является пусковым механизмом для начала развития воспалительных реакций в тканях десны. Последние исследования демонстрируют взаимосвязь пародонтита не только с бактериями, типичными для заболевания, но и штаммами из других ниш, таких как спинка языка [236]. Язык может выступать в качестве резервуара для поддесневых пародонтальных патогенов, например, *Gemella morbillorum*, *T. denticola* и *Peptostreptococcus stomatis*, которые способствуют увеличению показателей кровоточивости и процента глубоких пародонтальных карманов [101]. Также было замечено, что пациенты с острым тонзиллитом продемонстрировали высокое содержание *Prevotella* и *Fusobacterium* [268].

Первопричиной запуска иммунного ответа является накопление микробного налета на поверхности зуба в непосредственной близости к десневому краю. Для обеспечения усиленной защиты происходит активация повышенной выработки десневой жидкости [276, 233, 69]. Таким образом осуществляется доставка нейтрофилов, компонентов комплемента, цитокинов и других молекул в место скопления патогенов. Однако не все виды пародонтопатогенов уничтожаются силами врожденного иммунитета. Благодаря способности к подрыву функций нейтрофилов, деградации компонентов комплемента, ингибиции фагоцитоза пародонтопатогены продолжают свое существование. За счет активного поступления гемогобина и изменения pH создаются благоприятные условия для активного размножения определенных пародонтопатогенов [179]. Виды, восприимчивые к действию систем врожденного иммунитета прибегают к перекрестной защите, и, находясь в комплексе биопленки, также выживают. Внутри биофильма также наблюдается развитие полимикробного синергизма на уровне питания, обмен межмикробными метаболическими продуктами и экспрессия генов, что необходимо для достаточного увеличения вирулентности биомассы и развития заболевания, которое не может быть вызвано исключительно слабо вирулентными отдельными видами. Так рост *T. denticola* стимулируется изобутириновой кислотой, вырабатываемой *P. gingivalis*, в то время как *T. denticola* производит янтарную кислоту, которая поддерживает рост *P. gingivalis* [68, 104]. При

оценке микробного состава ранних стадий гингивита было отмечено, что превалирующими видами были ранние колонизаторы, такие как актиномицеты, ротии и стрептококк. По мере прогрессирования гингивита изменяются условия местной окружающей среды, что сопровождается увеличением количества анаэробных микроорганизмов, таких как *Campylobacter*, *Fusobacterium*, *Lautropia*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, *Selenomonas* и *Tannerella*. Многие исследователи рассматривают гингивит как стабильное гомеостатическое состояние с воспалительными изменениями и роль в дальнейшем изменении сценария развития заболевания отводится реакции организма хозяина [35, 143, 112].

При развитии пародонтита количество поддесневой микробиоты значительно увеличивается. Создание анаэробных условий, обогащенных провоспалительными веществами, белками плазмы и различными питательными компонентами, такими как гемоглобин и аминокислоты, сопровождается доминированием грамотрицательных анаэробов [211].

Еще одним важным аспектом является генетическая предрасположенность пациентов к пародонтиту. Например, у пациентов с дефицитом адгезии лейкоцитов (LAD)-1 развивается тяжелый генерализованный пародонтит, аналогичный агрессивному пародонтиту [118]. Однако микробный состав у пациентов с LAD-1 отличается от традиционно характерного для хронических или агрессивных формам пародонтита. Микробные виды, такие как *A. actinomycetemcomitans*, которые преобладают у пациентов с агрессивным пародонтитом, не обнаруживаются или обнаруживаются в очень низкой концентрации у пациентов с LAD-1. И наоборот, такие виды, как *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Leptotrichia*, которые не характерны ни для хронического, ни для агрессивного пародонтита, были выявлены у пациентов с LAD-1 [30, 187].

Современные исследования свидетельствуют о необходимости обращать особое внимание на ответ организма хозяина в процессе развития воспалительных заболеваний пародонта. Многие авторы пришли к выводу, что процесс течения заболевания представляет собой сложное взаимодействие, когда местное изменение окружающей среды вызывает модификацию микробного состава биопленки значительно увеличивая дисбиоз и усиливает иммунный ответ [194, 37, 161, 270]. Такое взаимное усиление патогенетических механизмов способствует прогрессированию заболевания. Такая новая гипотеза была названа моделью «Воспаление-опосредованного полимикробного воздействия и обострения заболеваний» (IMPEDE) [255]. Предложенная модель описывает клинические проявления стадий течения заболеваний пародонта. Здоровое состояние тканей пародонта принимается за стадию 0 – отсутствие клинических признаков воспаления. Стадия 1 – это гингивит, вызванный неспецифическим накоплением налета с увеличением массива комменсальных бактерий, которое может вызвать отек десен и раннее образование кармана у восприимчивых людей. Стадия 2 – это начальный пародонтит, при котором полимикробное разнообразие увеличивается с увеличением воспаления

и начинается дисбиоз. Стадия 3 – это обострение дисбиоза, вызванное воспалением, через самодостаточную петлю кормления, разнообразие увеличивается, при этом больше патобионтов и симбионтов, как правило, способствуют появлению грамотрицательных видов. 4-я стадия – это поздний пародонтит, который у восприимчивых людей характеризуется появлением полимикробной инфекции с уменьшением полимикробного разнообразия; в соответствующей среде преобладают анаэробные микробные виды, а также неконтролируемое воспаление приводит к прогрессирующему разрушению тканей.

Иммунный ответ организма хозяина представлен несколькими видами защиты. Линия обороны включает в себя слизистые барьеры, механизмы защиты слюны, лейкоциты, в частности полиморфноядерные нейтрофилы, десневая жидкость и антимикробные пептиды [183]. Кроме того, биоактивные липиды, включая ресольвины, муцины слюны и агглютинины, IgA, IgG. Целостность эпителиального прикрепления представляет собой физический барьер. Toll-подобные рецепторы на эпителии десен взаимодействуют с лигандами на поверхности бактерий и запускают каскад высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8 и IL-1 $\alpha$ , которые стимулируют эпителиальные клетки экспрессировать противомикробные пептиды, такие как  $\beta$ -депенсины человека, кальпротерин и кателицидин [222, 120].

Ведущую роль в иммунном ответе тканей пародонта отводят нейтрофилам. Они оказывают защиту против вторжения бактерий через их антимикробные медиаторы, фагоцитоз, деградативные ферменты, такие как матричные металлопротеиназы (ММР), или цитотоксические вещества, например, реактивные виды кислорода [198, 60].

Чрезмерная активация нейтрофилов и модулирующее бактериальное вмешательство приводит к постепенному преобладанию деструктивных функций над защитными. Такое состояние может привести к эпителиальной деформации, которая обеспечит точку входа для микробной инвазии в базовые соединительные ткани, что впоследствии провоцирует разрушение костной ткани. Нейтрофилы также могут индуцировать экспрессию рецепторного активатора лиганда ядерного фактора каппа-В (RANKL) на мембране остеокласта, тем самым провоцируя деструкцию костной ткани [114, 170].

Еще одной системой иммунной защиты является система компонентов комплемента. Однако способность *P. gingivalis* к модуляции процесса работы компонентов комплемента и деградации субъединиц также приводит к активации разрушения окружающих тканей [162, 26].

Таким образом, бактериальное сообщество обеспечивает непрерывную поставку питательных веществ за счет регуляции воспалительного ответа. При этом, несмотря на активную работу иммунной системы, происходит дальнейшее увеличение массива биопленки и вовлечение все больших участков здоровых тканей в воспалительный процесс.

Все вышеизложенное дает понять, что лечение воспалительных заболеваний пародонта не должно сводиться только лишь к терапии, направленной на уничтожение бактериального агента. Необходимо также обеспечивать снижение местной воспалительной реакции для уменьшения количества питательных веществ биоплёнки. Современное представление терапии воспалительных заболеваний пародонта предполагает использование полученных знаний о взаимном влиянии бактериальной биопленки и организма хозяина, а также о межбактериальных взаимодействиях при составлении стратегий и протоколов лечения воспалительных заболеваний пародонта.

#### **1.4. Основы консервативной терапии начальных форм воспалительных заболеваний пародонта**

Лечение воспалительных заболеваний пародонта имеет перед собой цель достижения полного выздоровления при гингивите и стойкой ремиссии при пародонтите путем проведения комплексной терапии. Терапия тяжелых стадий пародонтита в подавляющем большинстве случаев не обходится без хирургического вмешательства. Однако гингивит и начальные стадии пародонтита успешно поддаются консервативной терапии без инвазивного вмешательства [2, 8, 210].

Начальные этапы терапии гингивита и пародонтита направлены на максимальное снижение бактериальной нагрузки в области тканей десны путем проведения профессиональной гигиены полости рта механическими методами [189, 3]. Удаление мягких назубных отложений производится с применением паст и щеточек при особо тщательном контроле межзубных промежутков и пришеечной области зубов. Удаление минерализованных назубных отложений производится с применением ультразвуковых наконечников и специализированных насадок. Альтернативным методом является удаление минерализованного налета с помощью специфических ручных инструментов. Удаление пигментированного налета может также производиться путем применения пескоструйных аппаратов по типу Air-flow с особой осторожностью у пациентов, страдающих пародонтитом.

При лечении пародонтита необходимо проводить сглаживание поверхности корня при помощи аппаратных методов, таких как «Vector» либо при помощи зоноспецифических кюрет [10]. Долгое время золотым стандартом при работе с поверхностью корня зуба считалась методика «Scaling and Root Planing» (SRP), направленная на удаление не только микробной бляшки, но и инфицированного цемента для достижения гладкой, чистой поверхности корня [160]. Однако со временем исследования подтвердили чрезмерную и необоснованную высокую травматичность методики. Также было установлено, что при развитии пародонтита не происходит пропитывание цемента бактериальными эндотоксинами, что исключает необходимость его удаления [239, 247]. Изменение взглядов на этиопатогенетические аспекты пародонтита способствовало изменению подходов к лечению заболевания. Таким образом, с

учетом новых принципов была разработана методика санации пародонтального кармана – «root surface debridement» (RSD) [47, 39]. Лечение проводится с применением ультразвуковых и ручных инструментов с легким давлением и перекрывающей техникой. Цель механической обработки при таком лечении – разрушить биопленку и снизить бактериальную нагрузку путем воздействия антисептических препаратов, сгладить поверхность корня.

Таким образом, помимо механического удаления этиологического фактора, необходимо проводить лечение, направленное на устранение патофизиологических последствий. Противовоспалительная вспомогательная терапия включает применение средств и препаратов, обладающих противомикробными свойствами и способностью влиять на синтез и работу биологически активных веществ, рецепторов и других компонентов в очаге воспаления.

При лечении гингивита арсенал средств, как правило, включает различные антисептические композиции для домашнего применения в виде ополаскивателей полости рта, либо растворов для ротовых ванночек на ограниченный период времени [9]. При лечении начальных форм пародонтита производится ирригация пародонтальных карманов растворами антисептиков, а также применение специализированных форм в виде пленок, чипов, нитей, гелей [17]. Домашняя поддерживающая терапия также включает применение антисептических препаратов и противовоспалительных препаратов топического воздействия. Применение системных антибактериальных препаратов на этапах лечения начальных форм заболеваний тканей пародонта, как правило, не требуется.

Среди вспомогательных методов лечения начальных форм воспалительных заболеваний тканей пародонта также можно выделить фотодинамическую терапию, лазеротерапию и озонотерапию. Фотодинамическая терапия основана на использовании фотохимической реакции для достижения образования свободных радикалов, способствующих гибели пародонтопатогенов [5]. Принцип лазеротерапии основан на бактерицидном воздействии в отношении микроорганизмов пародонтального кармана и коагуляции грануляционной ткани. Противомикробный эффект озонотерапии обусловлен сильным антисептическим свойством трехатомной молекулы кислорода [20]. Согласно исследованиям, эти методы можно эффективно применять в качестве вспомогательных на этапах лечения пародонтита [1, 15]. Однако стоит учитывать, что они имеют ряд существенных недостатков, таких как приобретение дорогостоящего оборудования, невысокая точность контроля при работе с мягкими тканями пародонтального кармана и риск травмирования тканей пародонта при некорректном выборе дозировки или режимов работы аппаратов.

## **1.5. Применение антисептических препаратов на этапах комплексного лечения начальных форм воспалительных заболеваний пародонта**

Базовая терапия начальных форм воспалительных заболеваний пародонта сопровождается применением антисептических композиций для увеличения эффективности лечения в комбинации с механическими методами удаления биопленки с поверхности зубов. Возникающая глобальная проблема общественного здравоохранения, вызванная резистентностью бактерий, увеличила количество предупреждений против неограниченного использования антибиотиков для лечения заболеваний пародонта [86]. Поэтому системные антибиотики при пародонтите должны быть ограничены определенными пациентами в определенных состояниях пародонта (стадии III-IV, класс C, «активные» формы, «рефрактерные» и «рецидивирующие» формы заболевания), и они должны использоваться рационально при соблюдении оптимальных протоколов [58]. Местные антибиотики имеют несколько значительных минусов, включая недостаточный спектр антимикробной активности, риски образования устойчивой к антибиотикам микробиоты [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Антисептики представляют собой химические агенты, которые могут разрушать микроорганизмы в условиях живых тканей. Антисептические растворы имеют более обширный спектр активности и несколько мишней действия.

На протяжении десятилетий «золотым стандартом» среди антисептиков, применяемых в пародонтологии, являлся раствор хлоргексидина (ХГ) [158, 108]. Хлоргексидина биглюконат представляет собой вещество 1,1'-гексаметилен би [5-(р-хлорфенил) бигуанид] ди-D-глюконат) (CHX) – это соль глюконата *бигуанидное* соединение, которое существует с 1950-х годов для применения в клинических протоколах лечения. Хлоргексидин обладает спектром действия, включающим Грам-положительные и Грам-отрицательные бактерии и грибы. По химической структуре хлоргексидин представляет собой катионную молекулу, способную связываться с отрицательно заряженными сайтами на поверхности клеточной стенки бактерий и вызывать дестабилизацию внутриклеточного баланса. Нарушение целостности внутренней цитоплазматической мембрany приводит к утечке компонентов клетки и ее гибели.

Для применения в качестве антисептического раствора на этапах лечения воспалительных заболеваний пародонта применяются различные концентрации хлоргексидина от 0,05% до 0,25%. Лекарственные формы также могут быть различными. Для клинического применения в качестве ирриганта пародонтальных карманов может быть использован 0,05%-й раствор хлоргексидина. Для домашнего применения чаще всего используются ополаскиватели полости рта, содержащие 0,2% хлоргексидина (Corsodyl, Асепта Active), 0,12% хлоргексидина (Curasept ADS 212) и гелевые препараты на основе 0,2%-го хлоргексидина (Perio Kin), 0,25%-го хлоргексидина (Curasept ADS 350). Кроме того, существуют специализированные формы

доставки антисептиков в виде пленок (Диплен-Дента X) и биоразлагаемых чипов для помещения в пародонтальный карман (PerioChip).

С патогенетической зрения хлоргексидин оказывает выраженное действие против пародонтопатогенов и демонстрирует хорошие результаты в клинической практике, однако одновременно с этим имеет множество различных побочных эффектов. Среди наиболее распространенных негативных последствий применения хлоргексидина выделяют: развитие ксеростомии (сухости во рту), изменение вкусовых ощущений, обесцвечивание или покрывание налетом языка, развитие глоссадинии (ощущение жжения в языке), десквамация слизистой оболочки полости рта, отек околоушной железы, парестезия в полости рта. Многие пациенты отмечают неприятный горький вкус при использовании раствора хлоргексидина [29, 24, 18]. Еще одним неприятным побочным эффектом является окрашивание зубов в результате реакции Майярда и образования пигментированных сульфидов металлов в пелликуле.

Потенциально более серьезной проблемой при использовании ХГ, являются возможные реакции гиперчувствительности типа IV и типа I, сопровождающиеся тяжелой анафилаксией [66].

Основной проблемой современной пародонтологии в отношении хлоргексидина является все большее количество исследований, подтверждающих факт формирования резистентности к хлоргексидину среди бактерий. Благодаря различным механизмам, таким как мутации или добавление генетического материала, происходят изменения в структуре клеточной мембраны (увеличение экспрессии эфлюксных насосов) и развивается перекрестная устойчивость к другим антибактериальным препаратам [19].

Также данные различных научных исследований свидетельствуют о цитотоксичности хлоргексидина в отношении фибробластов десны [79].

Все вышеописанные аспекты свидетельствуют о наличии проблемы поиска новых антисептических композиций, способных эффективно воздействовать на очаг воспаления в тканях пародонта и не оказывать пагубного воздействия на организм человека.

Среди врачей и ученых идет активная научная работа по изучению антисептических композиций, способных заменить хлоргексидин в терапевтических протоколах лечения воспалительных заболеваний пародонта.

#### *Антисептические свойства раствора полигексанида*

Одним из современных антисептических растворов, активно изучаемых в рамках медицины, является раствор полигексанида. Полигексанид (полигексаметиленбигуанид гидрохлорид, PHMB) обычно синтезируется в виде гидрохлоридной соли путем поликонденсации 1,6-гексанметилендиамина и дицианамида натрия, но также может быть синтезирована другими путями [107]. Полигексанид зарекомендовал себя в рамках общей хирургии как антисептик, высокоэффективный в отношении широкого спектра бактерий, клеток

грибов, простейших, а также некоторых вирусов. Действие РНМВ основано на комбинации физико-химических механизмов. Основой работы раствора полигексанида является его электростатические свойства. Полигексанид является катионным полимером и способен связываться с отрицательно заряженными компонентами бактериальных мембран (липополисахариды грамотрицательных бактерий и тетраэфовые кислоты грамположительных), что приводит к дестабилизации мембран [218, 76]. Помимо этого, РНМВ индуцирует формирование трансмембранных пор, что вызывает утечку ионов ( $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ) и макромолекул (АТФ, белки), приводя к лизису клетки [165].

Помимо высокой эффективности в отношении патогенных клеток, важной особенностью полигексанида является его способность влиять на биопленки. Выделяют два механизма воздействия РНМВ на биопленки: 1) ингибирование адгезии путем блокирования адгезивных белков бактерий (например, фимбрии *P. aeruginosa*) и препятствия прикреплению к поверхностям, 2) разрушение матрикса путем связывания с внеклеточными полимерными веществами биопленок, вызывая нарушение их структурной целостности [40].

При воздействии на клетки грибов РНМВ нарушает их мембранные, богатые эргостеролом (аналогично действию полиеновых антибиотиков), что делает его эффективным в отношении *Candida albicans* и *Aspergillus spp* [151]. Механизм действия в отношении вирусов основан на денатурации их липидной оболочки (HSV-1, SARS-CoV-2) и последующей их инактивации [145]. Учитывая, что основной мишенью для полигексанида выступают физические неспецифические структуры клеток (мембранные), а не специфические молекулы, риск развития резистентности расценивается как достаточно низкий [260].

Для клинического применения растворов полигексанида выпускается в виде различных форм: раствор «Пронтосан», содержащий 0,1%-й полигексанид, раствор-концентрат 20% «Лавасент» для разведения в концентрации 0,1% и 0,2%, гель для ран стерильный «Пронтосан».

Исследования безопасности применения препаратов на основе полигексанида показали его высокий уровень биосовместимости с клетками макроорганизма, что положительно сказывается на сроках и качестве заживления раневых поверхностей. РНМВ представляет собой высокоэффективный антисептик с уникальным профилем безопасности, что делает его ключевым агентом в профилактике инфекций и лечении хронических ран [49, 215, 204].

При анализе имеющихся литературных данных, освещающих применение растворов полигексанида в стоматологии, за последние годы были найдены только несколько исследований о влиянии полигексанида на микрофлору кариозного очага, микрофлору полости рта и применение полигексанида в качестве ополаскивателя полости рта [151, 221, 70]. В исследованиях подтверждалась эффективность применения полигексанида, таким образом изучение раствора в рамках применения в стоматологии является актуальным направлением.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **2.1. Анализ микробиологического состава содержимого пародонтального кармана в сочетании с определением чувствительности к раствору на основе полигексанида**

Одним из ключевых аспектов лечения воспалительных заболеваний пародонта является применение антисептических растворов для обеспечения снижения бактериальной нагрузки в очаге воспаления. Для успешного проведения этиотропного лечения пародонтита и гингивита необходимо применение растворов, имеющих высокую эффективность в отношении пародонтопатогенов. Современные исследования фиксируют развитие устойчивости микроорганизмов к воздействию хлоргексидина биглюконата, что свидетельствует об актуальности исследования свойств других антисептических растворов.

Данное исследование направлено на изучение микробиологического состава содержимого пародонтальных карманов и определение чувствительности патогенных бактерий к раствору на основе полигексанида.

#### ***2.1.1. Профилирование микрофлоры содержимого пародонтального кармана***

Одним из основных этиологических факторов развития воспалительных заболеваний пародонта является воздействие патогенных микроорганизмов. Для определения векторов успешного лечения воспаления тканей пародонта необходимо понимание микробного состава очага воспалительной реакции. Анализ микробного профиля необходим для дальнейшего изучения эффективного воздействия на бактерии с целью разработки методов лечения.

Данное исследование посвящено изучению микробиологического состава содержимого пародонтальных карманов у пациентов с пародонтитом и включало два этапа. На первом этапе было проведено изучение микробного состава содержимого пародонтального кармана. Второй этап включал исследование чувствительности микроорганизмов к раствору полигексанида.

#### *Забор образцов.*

Микробиологический состав содержимого пародонтальных карманов был изучен у 74 пациентов, которым был установлен диагноз K05.31 Хронический пародонтит, генерализованный.

Оценку состояния тканей пародонта проводили с применение клинических, инструментальных и рентгенологических методов обследования. Проводили оценку визуальных параметров тканей пародонта путем оценки изменений цвета десны (наличие гиперемии, цианоза), пальпацию десны, наличие патологических элементов (язв, эрозий, некротических изменений и т. д.). Проводилось зондирование десневой борозды с помощью градуированного

пародонтального зонда для определения уровня прикрепленного эпителия, наличия кровоточивости, наличия и глубины пародонтальных карманов в 6 точках.

На ортопантомограмме проводили изучение состояния замыкательной пластиинки межзубных перегородок, наличия явлений атрофии, резорбции, остеопороза костной ткани, состояния фуркационных областей, наличия костных карманов.

Возраст включенных в исследование пациентов варьировал в пределах от 36 до 65 лет. Диагностированная степень пародонтита была различной: 26% имели лёгкую степень тяжести пародонтита, 39% имели среднюю степень тяжести пародонтита, 35% пациентов имели тяжелую степень пародонтита.

Для включения и исключения были использованы критерии, указанные в Таблице 1.

**Таблица 1 – Критерии включения, невключение и исключения**

	КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ	КРИТЕРИИ НЕВКЛЮЧЕНИЯ	КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ
1	Возраст от 35 до 65 лет	Возраст меньше 35 и больше 65 лет	Добровольный отказ от участия в исследовании на любом этапе
2	Установленный диагноз пародонтит, подтвержденный клинически и рентгенологически	Наличие инфекционных заболеваний (кроме пародонтита)	Несоблюдение пациентом регламента исследования
3	Информированное согласие на участие в исследовании (протокол локального этического комитета Медицинского института РУДН № 13 от 15 декабря 2022 года.	Наличие беременности на момент исследования	Установление факта беременности
4		Наличие острых общесоматических заболеваний	
5		Прием антибактериальных препаратов в анамнезе в период 6 месяцев до начала исследования	
6		Посещение врача-стоматолога по поводу лечения пародонтита за последний год до начала исследования	
7		Отсутствие подписанного добровольного информированного письменного согласия пациента на включение в исследование и обработку полученных персональных данных	

Все пациенты были разделены на 3 группы:

- 1) группа 1: пациенты с легкой степенью хронического генерализованного пародонтита (n = 9);
- 2) группа 2: пациенты со средней степенью хронического генерализованного пародонтита (n = 13);
- 3) группа 3: пациенты с тяжелой степенью хронического генерализованного пародонтита (n = 12).

Материалом для исследования служило содержимое пародонтального кармана. Биологический материал получали в условиях стоматологической клиники «ООО Ваш личный доктор». Забор образцов для микробиологического исследования производился непосредственно из пародонтального кармана в условиях изоляции от слюны ватными валиками. Для забора материала были использованы стерильные бумажные штифты (абсорбера) размера № 30, которые помещались на всю глубину пародонтального кармана в количестве 3 штук на 10 секунд. Готовые образцы асептически помещали в стерильные пробирки с тиогликолевой средой.

Микробиологический этап исследования проводился с соблюдением действующих международных стандартов лабораторных анализов биоматериала, в том числе рекомендаций по межлабораторным сравнениям (ISO/IEC 17025). Идентификация аэробной и анаэробной микрофлоры пародонтальных карманов выполнялась на базах трех лабораторий: кафедра микробиологии им. В. С. Киктенко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра микробиологии и вирусологии ИПМ РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

На начальном этапе проведения исследования в одной из лабораторий имели место временные перебои в поставке отдельных компонентов питательных сред. С целью минимизации влияния возможных искажений данных было принято решение о дублировании всех образцов в двух дополнительных независимых микробиологических лабораториях, оснащённых аналогичным оборудованием, использующих аналогичные методические протоколы, но независимые партии реагентов. Каждая лаборатория использовала независимые партии питательных сред, расходных материалов и реагентов. Благодаря этому стало возможным проведение межлабораторного контроля качества и снижение вероятности систематических ошибок, связанных с вариациями в составе сред, оборудовании или квалификации персонала.

Важным этапом методологического контроля было обеспечение однородности условий культивирования. Все три лаборатории применяли идентичные системы анаэробной инкубации, что включало использование стандартных газовых смесей, катализаторов и герметичных камер, что позволило исключить возможность случайного или артефактного выделения анаэробных микроорганизмов. Повторяемость результатов между лабораториями позволила удостовериться в надежности методики и воспроизводимости полученных данных.

Сравнительный анализ результатов, полученных в трёх независимых лабораториях, позволил подтвердить согласованность и валидность данных. Таким образом, методическая стратегия, основанная на межлабораторной верификации, обеспечила высокий уровень

достоверности микробиологических результатов, исключая влияние локальных факторов (состав сред, условия культивирования, операторские особенности) на итоговые показатели.

#### *Выделение чистых культур*

Выделение анаэробных микроорганизмов было проведено путем инокуляции на анаэробном агаре Шедлера (Oxoid, Basingstoke; Великобритания) с 5%-й (v/v) дефибринированной овечьей кровью, анаэробном базальном агаре (Oxoid, Basingstoke; Великобритания) с дефибринированной овечьей кровью, Lactobacillus MRS Agar (Himedia Labs. Inc, Индия) с дефибринированной овечьей кровью. С целью выделения аэробных микроорганизмов применялись следующие среды: Endo Agar (Becton Dickinson and Company, США), желатин-маннитоловый солевой агар (Staphylococcus Agar # 110, Himedia Labs Inc., Индия), m-Enterococcus Agar (Difco Laboratories, Franklin Lakes, США). Для инокуляции среды были приготовлены серийные разведения содержимого пародонтального кармана в жидкой среде Columbia Broth (Himedia Labs Inc., Мумбаи, Индия). Инокуляцию проводили в 102, 103, 105 и 107 разведениях.

После инокулирования анаэробными бактериями было проведено инкубирование чашек Петри в анаэробных банках (Schutt Labortechnik GmbH, Goettingen, Германия), заполненных газовой смесью (85% N<sub>2</sub>, 10% H<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>) в присутствии платиновых катализаторов при 37°C в течение 72 часов.

После окончания времени инкубации инокулированная посуда была исследована на предмет роста колоний макроскопически с определением морфологических типов и подсчетом каждого из них. Следующим этапом было проведено микроскопическое исследование колоний, с предварительным окрашиванием по Граму.

Выявленные колонии были разделены и перенесены на отдельные чашки Петри с той же средой, после чего инкубировали их в анаэробных или аэробных условиях для получения бактериальной биомассы с целью дальнейшей идентификации и сохранения. Некоторые штаммы выявленных микроорганизмов были обработаны методом сублимационной сушки микробной суспензии после замораживания в растворе криопротектора (10% сахарозы / 1% желатина [w/v]) в сублимационной сушилке SB1 (Chemlab, Великобритания) для дальнейшего сохранения. Хранение пробирок с высушеными штаммами микроорганизмов проводилось при температуре минус 80°C.

#### *Количественное определение бактериальной нагрузки с помощью анализа на колониеобразующие единицы (КОЕ)*

Транспортировка забранных образцов исследуемого материала в лабораторию производилась путем помещения бумажных штифтов в пробирку с 5 мл транспортной тиогликоловой среды. В лаборатории пробирка была взвешена, после чего был проведен расчет

массы образца следующим образом:  $M_{\text{sample}} = M_{\text{пробирка + среда + образец}} - M_{\text{пробирка + среда}}$ . Все образцы были культивированы в течение 2 ч после сбора. После гомогенизации были сделаны 10-кратные разведения 102–107 в жидкой среде Columbia Broth (Himedia Labs Inc., Мумбаи, Индия). Из соответствующих разведений 0,1 мл образцов были высеваны на селективные и неселективные среды. Количество бактерий выражалось в  $\log_{10}$  колониеобразующих единиц на 1 г исследуемого образца ( $\log_{10}$  КОЕ/г).

#### *MALDI-TOF MS и секвенирование 16S рРНК*

Первичная идентификацию микроорганизмов проводилась методом MALDI TOF MS на приборе Vitek MS Plus в соответствии с рекомендациями производителя оборудования (Рисунок 2).



**Рисунок 2 – Vitek MS Plus**

Штаммы бактерий, виды которых не удалось определить с помощью масс-спектрометрии, идентифицировались с помощью секвенирования фрагмента гена 16S рРНК. Для этого была использована полимеразная цепная реакция (ПЦР) для амплификации участка гена 16S рРНК с использованием универсальных бактериальных праймеров 27F (5'-AGAGTTGATCCTGGCTCAG-3') и 1492R (5'-ACGGYTACCTTGTTACGACTT-3') в течение 35 циклов по следующей программе: денатурация при 94°C, 20 с; отжиг праймеров при 58°C, 20 с; элонгация при 72°C, 90 с. Полученный продукт ПЦР был очищен с помощью набора Cleanup Standard (Evrogen, Москва, Российская Федерация). Секвенирование амплифицированного фрагмента ДНК методом Сэнгера с праймером UF1 было проведено в компании Evrogen (Москва, Российская Федерация). Границы отсечения последовательностей были определены на основании качества электрофорограмм визуально с помощью программы Chromas Lite, версия 2.6.6 (Technelysium Pty. Ltd., Австралия). Виды бактерий были характеризованы путем поиска полученных нуклеотидных последовательностей в базе данных GenBank с использованием

алгоритма Megablast. Результат сравнения считался соответствующим видовому уровню, если его частично секвенированная последовательность гена 16S рРНК имела  $\geq 98,7\%$  сходства с последовательностью ближайшего известного бактериального вида в базе данных GenBank.

### ***2.1.2. Исследование чувствительности микроорганизмов к раствору на основе полигексанида***

Для изучения чувствительности микроорганизмов к раствору на основе полигексанида использовали раствор на основе полигексанида («Лавасепт» 20%-й концентрат) в разведениях 0,1% и 0,2%. Для проведения сравнительного анализа были использованы растворы хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,2%, 0,05%, 0,1%, 0,12%.

Для изучения чувствительности были отобраны штаммы микроорганизмов, которые являлись наиболее характерными представителями флоры пародонтального кармана. Были использованы типовые штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231, полученные из Американской коллекции типовых культур (ATCC, США) и штаммы микроорганизмов *Streptococcus sanguinis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces israelii*, *Fusobacterium nucleatum*. Также для проверки на чувствительность были отобраны штаммы, обнаруженные в содержимом пародонтальных карманов, но не являющиеся типичными представителями флоры полости рта: штаммы *Escherichia coli* ATCC 2582, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloace*. Также была исследована чувствительность к антисептикам у *Candida albicans*.

#### *Культивирование микроорганизмов*

Бульонную культуру тестируемых штаммов получали при культивировании 100 мкл криообразцов бактерий в 10 мл среды: сердечномозговой бульон (HiMedia M210, Индия) для аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов или анаэробный бульон (Oxoid CM0957B, США) для облигатных анаэробных микроорганизмов; при соблюдении следующих условий: в течение 24 часов и более, температура – 37°C (Incubator Being, КНР); для облигатных анаэробных микроорганизмов создавали анаэробные условия методом физического замещения среды в анаэростате, путем трех кратной откачки воздушной среды (до минус 0,5 атм) и последующей закачкой газовой анаэробной смеси ( $H_2$  – 2%,  $CO_2$  – 5%,  $N_2$  – 93%) в присутствии платиновых катализаторов (активация при 180°C, в течении 1 часа). После культивирования бульонную культуру с целью осаждения центрифугировали в течение 10 минут при скорости вращения ротора 2400 грм (центрифуга ELMI SkyLine CM-6M, Латвия).

#### *Определение подавления роста микроорганизмов антисептическими растворами*

Бактериальную суспензию для посева готовили из микробного осадка по стандарту мутности 0,5 по McFarland (HiMedia, Индия), в физиологическом растворе (0,9% NaCl, Helicon, Россия).

Вносили в соответствующую среду культивирования. В среду с микроорганизмами вносили исследуемый антисептический раствор, доводя конечную концентрацию действующего вещества в миллилитре до ранее обозначенной. Инкубация проводилась при 37°C в аэробных или анаэробных условиях, соответствующих требованиям культивирования исследуемого микроорганизма, и составляла один час. После инкубации проводили трехкратную отмывку микроорганизмов физиологическим раствором с последующим посевом культуры в объеме 100 мкл на плотную питательную среду методом «газона» с последующей инкубацией в термостате. После культивирования проводили визуальный подсчет колоний.

## **2.2. Анализ изменения структуры поверхности цемента корня зуба под воздействием антисептических растворов**

Антисептические растворы являются неотъемлемой частью лечения воспалительных заболеваний пародонта. При лечении гингивита, сочетанного с рецессиями десны, и лечении пародонтита растворы напрямую контактируют с поверхностью корня зуба. После удаления назубных отложений ручными или ультразвуковыми инструментами поверхность корня зуба остается шероховатой, что способствует повторной усиленной адгезии новых микроорганизмов и быстрому образованию новой биопленки. В связи с этим, необходимо уделять большое внимание структуре поверхности корня после проведенного лечения.

Данное исследование направлено на изучение влияния антисептических препаратов на изменения структуры поверхности корня зуба.

### ***2.2.1. Исследование структуры поверхности цемента после воздействия антисептических растворов с применением сканирующей электронной микроскопии***

Поверхность корня зуба после проведенного лечения с применением антисептических растворов должна быть гладкой. С учетом необходимости применения антисептических растворов на этапах лечения гингивита и пародонтита необходимо учитывать влияние препаратов на ткани зуба.

Данное исследование посвящено изучению морфологических изменений структуры поверхности цемента корня зуба после воздействия на нее антисептических препаратов.

Исследование было проведено в 2 этапа. Первый этап заключался в проведении сканирующей электронной микроскопии образцов и визуальной оценке поверхности корня зуба. Второй этап исследования включал аппаратное измерение шероховатости поверхности корня зуба.

Для проведения данного исследования *in vitro* были изготовлены образцы корней зубов ( $n = 48$ ). Для получения образцов были использованы корни зубов, удаленных по ортодонтическим показаниям. Корни зубов были сепарированы от коронковой части с помощью алмазного бора с сохранением области шейки зуба. (Рисунок 3) Половина случайно отобранных образцов ( $n = 24$ ) была обработана с помощью кюреты Грейси 211-212XSI — «Gracey 11/12» (LM – Instruments, Финляндия) (Рисунок 4).



**Рисунок 3 – Схема изготовления образцов корней зубов**



**Рисунок 4 – Обработка образца корня зуба пародонтологической кюретой Грейси 211-212XSI — «Gracey 11/12» (LM – Instruments, Финляндия)**

Для изучения воздействия на цемент корня зуба были отобраны следующие растворы:

- А – 0,9%-й раствор натрия хлорида (физиологический раствор) (BIEFFE MEDITAL, S.A., Испания);
- Б – 0,05%-й водный раствор хлоргексидина биглюконата (РосБио, Россия);
- В – 0,2%-й раствор на основе полигексанида (путем разбавления 20%-го концентрата Лавасепт, B.Braun Melsungen AG, Германия);

Г – 0,1%-й раствор на основе полигексанида (путем разбавления 20%-го концентрата Лавасепт, B.Braun Melsungen AG, Германия);

Все образцы были разделены на группы согласно применяемым растворам (Таблица 2).

**Таблица 2 – Распределение исследуемых образцов на группы**

Группа		Раствор	Число образцов, п	Предварительная обработка
<b>Группа I</b>	<b>A</b>	0,9 % раствор натрия хлорида	6	без обработки
	<b>B</b>	0,05% раствор хлоргексидина биглюконата	6	без обработки
	<b>C</b>	0,2 % раствор на основе полигексанида	6	без обработки
	<b>D</b>	0,1 % раствор на основе полигексанида	6	без обработки
<b>Группа II</b>	<b>A1</b>	0,9 % раствор натрия хлорида	6	с обработкой кюретой
	<b>B1</b>	0,05% раствор хлоргексидина биглюконата	6	с обработкой кюретой
	<b>C1</b>	0,2 % раствор на основе полигексанида	6	с обработкой кюретой
	<b>D1</b>	0,1 % раствор на основе полигексанида	6	с обработкой кюретой

Все подготовленные образцы помещались в соответствующий раствор с временем экспозиции 10 минут (Рисунок 5).



**Рисунок 5 –Образцы корней зубов в 0,1%-м растворе «Лавасепт»**

После окончания времени экспозиции образцы были извлечены, помещены в физиологический раствор и промаркованы для транспортировки в лабораторию и предупреждения пересыхания поверхности цемента.

*Исследование структуры поверхности цемента после воздействия антисептических растворов с применением сканирующей электронной микроскопии*

С целью получения качественного СЭМ изображения, на поверхность образцов методом магнетронного осаждения была нанесена пленка платины толщиной ~30 нм. Этот этап позволил избежать накопления электрического заряда в приповерхностном слое образца и связанных с ним искажений картинки.

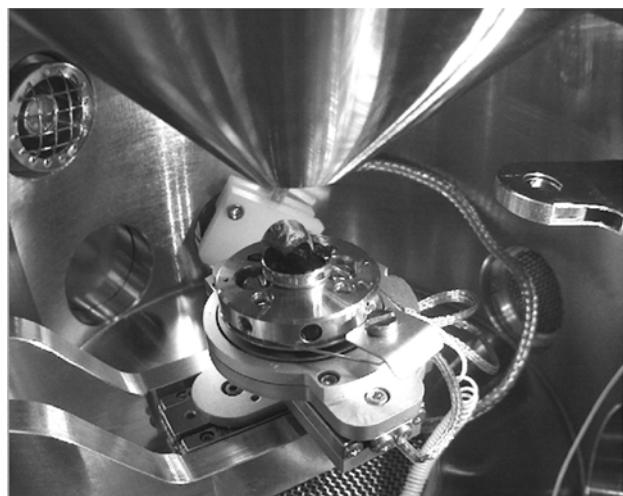
Снимки производились на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) Vega3 TESCAN (TESCAN, Чехия) с внутрикамерным детектором вторичных электронов Эверхарта – Торнли SE, позволяющим получать изображения с высоким топографическим контрастом (Рисунок 6). Выполнение снимков производилось с энергией электронов 30 кэВ.

Оценка степени шероховатости проводилась визуально без указания медикаментозной предыстории образцов (вслепую) с использованием известных критериев:

- 1 балл = “Smooth” (гладкая поверхность);
- 2 балла = “Slight” (незначительные неровности);
- 3 балла = “Moderate” (умеренные неровности);
- 4 балла = “Rough” (шероховатая, с наличием ямок, канавок, зазубрин).



**Рисунок 6 –** Сканирующий электронный микроскоп Vega3 TESCAN (Чехия)



**Рисунок 7–** Образец, зафиксированный в сканирующий электронный микроскоп Vega3 TESCAN (TESCAN, Чехия)

*Исследование изменения шероховатости поверхности цемента корня зуба под влиянием антисептических растворов*

Трехмерные сканы поверхности образцов снимались при помощи сканирующего профилометра Sensofar S Neox (Рисунок 8). В работе для каждого образца выбирался трехмерный скан с наименьшим количеством инструментальных искажений.

Для обработки и анализа сканов использовалась программа Gwyddion, которая позволяет обрабатывать и анализировать результаты любой сканирующей зондовой микроскопии в любой заданной точке.



**Рисунок 8 –** Профилометр Sensofar S Neox

Производилось определение двухмерной среднеквадратичной шероховатости по классическому методу (ISO 4287/1), который состоит в вычислении двухмерных функций средней арифметической  $S_a$  и среднеквадратичной  $S_q$  шероховатостей из профиля для сканов по формулам:

$$\mu = \frac{1}{N_x \cdot N_y} \sum_{i=1}^{N_x} \sum_{j=1}^{N_y} Z_{ij}; \quad (1)$$

$$S_q = \sqrt{\frac{1}{N_x \cdot N_y} \sum_{i=1}^{N_x} \sum_{j=1}^{N_y} (Z_{ij} - \mu)^2}, \quad (2)$$

где  $N_x, N_y$  – число точек скана по осям  $x, y$ ;

$L_x, L_y$  – размеры скана;

$Z_{ij}$  – высота профиля АСМ-скана в точке с координатами

$$(X_i, Y_j) = \left( \frac{i \cdot L_x}{N_x}, \frac{j \cdot L_y}{N_y} \right);$$

$\mu$  – средняя высота профиля.

#### *Выбор масштаба и области изучения:*

При съемке поверхности зуба на электронном микроскопе выполнялся обзорный кадр, затем интересующая область приближалась путем постепенного увеличения  $\times 50, \times 100, \times 200, \times 500, \times 1000$ . Для увеличения  $\times 100$  область съемки составляла  $2 \times 2$  мм, для увеличения  $\times 200$  область съемки составляла  $1 \times 1$  мм.

При съемке на оптическом профилометре получали трехмерный скан поверхности зуба размером  $1,7 \times 1,4$  мм, то есть исходный скан соответствовал области, снятой на увеличениях  $\times 100$  и  $\times 200$ .

Чтобы исключить искажения и артефакты, из большого скана выбирались области размером  $207 \times 207$  мкм. Область размером  $207 \times 207$  мкм использовалась для измерения шероховатость поверхности. Инструментальная погрешность измерений шероховатости составила 100 нм.

### **2.3. Анализ влияния антисептических растворов на функциональные свойства стромальных клеток слизистой оболочки рта с использованием иммуногистохимических методов**

Антисептические композиции широко используются при лечении воспалительных заболеваний пародонта для уменьшения бактериальной нагрузки в зоне воспаления, что способствует повышению эффективности терапии. Несомненно, при выборе антисептических растворов следует обращать внимание на их влияние по отношению к собственным клеткам

организма и учитывать безопасность компонентов. Биосовместимость препаратов является одним из важнейших критериев при проведении любой терапии, в особенности при работе в очаге воспаления и прогнозируемой регенерации тканей. Таким образом, целью исследования была сравнительная характеристика влияния антисептических растворов на функциональные свойства линии мезенхимальных стromальных клеток десны человека с использованием иммунохимических методов.

### ***2.3.1. Исследование влияния антисептических растворов на функциональные свойства мезенхимальных стромальных клеток десны человека***

Мезенхимальные стромальные клетки десны человека из банка клеток лаборатории культивировали с применением среды ДМЕМ 10% (Gibco, США) с добавлением 10%-й фетальной телячьей сыворотки (ФТС, Hyclone, США) в стандартных условиях при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub>, до 3-го пассажа, с заменой среды каждые 3 суток.

Для подсчета и оценки жизнеспособности клеток использовали автоматический счетчик клеток Countess II (Invitrogen, США) (Рисунок 9).



**Рисунок 9 – Автоматический счетчик клеток Countess II**

Для определения жизнеспособности клетки снимали с культуральных флаконов: промывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ, Панэко, Россия), затем добавляли 0,05%-й раствор трипсина, через 1 минуту открепляли от пластика, трипсин инактивировали небольшим количеством ФТС, после чего переносили в пробирки и центрифугировали при 300g в течение 5 минут, деканттировали супернатант, после чего полученный осадок разводили в 5 мл среды роста.

Подсчет клеток и определение жизнеспособности осуществлялся автоматически с применением счетчика клеток Countess II, в одноразовых слайдах. Жизнеспособность культуры составляла 95±2% живых клеток.

Для изучения действия различных концентраций раствора на основе полигексанида (0,1%, 0,2%) и хлоргексидина биглюконата (0,05%, 0,2%) на стромальные клетки десны человека использовали клетки 3-го пассажа. Для этого их снимали с культуральных матрасов, определяли число и жизнеспособность на клеточном счетчике до воздействия (контрольные значения), а в последствии через 10 и 30 минут после воздействия исследуемыми веществами.

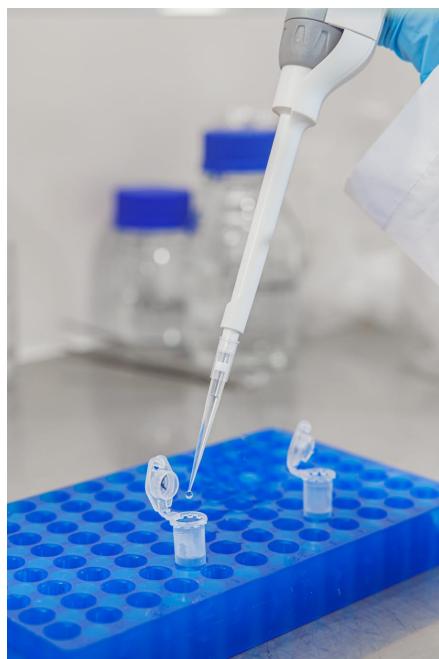
Анализ жизнеспособности проводился при помощи метода проточной цитофлуориметрии с помощью проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (BECTON DICKINSON, США) (Рисунок 10).



**Рисунок 10 – Цитофлуориметр BD FACSCanto II**

Для исследования применялось окрашивание флуоресцентными красителями Annexin / Propidium Iodide (аннексин / йодид пропидия) (СайСтоЛаб, РФ) (Рисунок 11) с последующим анализом жизнеспособности клеток десны на ранних пассажах. Annexin V (зеленое окрашивание) связывается с фосфатидилсерином, переносимым на наружную сторону мембранны клеток, находящихся на ранних стадиях апоптоза. Это позволяет идентифицировать клетки, находящиеся на начальных этапах апоптоза, ещё до нарушения целостности мембранны.

Propidium Iodide (PI) (красное окрашивание) проникает только в клетки с поврежденной мембраной, т.е. в клетки, находящиеся в процессе некроза, связываясь с ДНК и позволяя оценить объем клеточного некроза.



**Рисунок 11 – Окрашивание образца клеток флуоресцентными красителями**

Анализ каждого образца включал не менее 1000 клеток с пятикратным повторением эксперимента.

### *2.3.2. Сравнительный анализ влияния антисептических ополаскивателей и раствора на основе полигексанида на функциональные свойства стromальных клеток десны человека*

Лечение воспалительных заболеваний тканей пародонта предполагает включение антисептических растворов в протокол домашней гигиены полости рта для повышения эффективности борьбы с пародонтопатогенной микрофлорой. На стоматологическом рынке представлено большое количество различных растворов с содержанием антисептических компонентов. Однако для способствования регенерации тканей пародонта необходимо также учитывать влияние антисептического препарата на клетки тканей пародонта.

С целью изучения влияния антисептического раствора для домашнего использования был проведен сравнительный анализ цитотоксических свойств известных готовых антисептических композиций для ополаскивания полости рта и раствора на основе полигексанида на линиях стромальных клеток десны человека.

Подготовка культуры стромальных клеток десны человека производилась аналогичным образом. Воздействие на культуры клеток 3-го пассажа производилось следующими растворами:

- 1) 0,1%-й раствор на основе полигексанида (путем разбавления 20%-го концентрата Лавасент, B.Braun Melsungen AG, Германия);
- 2) 0,2%-й раствор на основе полигексанида (путем разбавления 20%-го концентрата Лавасент, B.Braun Melsungen AG, Германия);

3) готовый раствор для ополаскивания полости рта на основе 0,12%-го хлоргексидина биглюконата «PRESIDENT Professional»;

4) готовый раствор для ополаскивания полости рта на основе 0,25%-го хлоргексидина биглюконата «АСЕПТА АКТИВ».

Время экспозиции антисептических растворов составило 10 минут. Анализ жизнеспособности проводился при помощи метода проточной цитофлуориметрии с помощью проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (VECTON DICKINSON, США) после окрашивания клеток красителями флуоресцентного ряда Annixin/Propidium Iodide (аннексин/йодид пропидия) (СайСторЛаб, РФ).

Анализ каждого образца включал не менее 1000 клеток с количеством повторов каждого эксперимента кратное 5.

## **2.4. Оценка влияния антисептических растворов на структурную стабильность коллагена I типа *in vitro* методом электрофореза**

Изучение влияния антисептических растворов на структуру коллагена является важным аспектом регенеративной медицины, обусловленным фундаментальной ролью коллагена в качестве структурного белка внеклеточного матрикса, обеспечивающего механическую стабильность и клеточную миграцию в раневом ложе.

Деструктивное воздействие в отношении коллагена способно нарушить ключевые этапы регенерации тканей. Это создает риски замедленной эпителизации и хронизации раневого процесса, что диктует необходимость детального изучения молекулярных взаимодействий антисептических растворов с коллагеновыми структурами для повышения эффективности терапевтического лечения.

Оптимизация выбора антисептиков на основе их коллаген-совместимости имеет прямое значение для клинических протоколов. Сравнительный анализ позволяет разработать критерии безопасного применения антисептических растворов с более прогнозируемым результатом терапевтического лечения и снизить частоту осложнений, так как сохранение регенеративного потенциала тканей определяет успешность репарации (Kramer et al., 2017).

Для проведения исследования был использован готовый стерильный коллаген I типа в форме лиофилизата (код И С11-С, серия 250421) соответствующий требованиям ГФХII, ОФС 42-0066-07. Коллаген был растворен до концентрации 1 мг/мл в 10 мМ HCl при перемешивании при 37 °C в течение часа. Затем коллаген был разбавлен до концентрации 0,2 мг/мл в 0,1 М Tris-HCl буфере pH 7,5 с добавлением 0,9% NaCl.

Для анализа влияния антисептиков раствор белка смешивали с 0,05%-м раствором хлоргексидина или 0,2%-м раствором «Лавасент» в соотношении 1:1. После чего инкубировали

в течение 2 часов при 37 °C при перемешивании. В качестве контроля растворы белка смешивали с физраствором (0,9%-й раствор NaCl).

Для удаления антисептика и предотвращения его возможного влияния на результат электрофореза на этапе подготовки после инкубации проводили осаждение коллагена с использованием модифицированной методики с трихлоруксусной кислотой. Для этого к образцам белка после инкубации добавляли трихлоруксусную кислоту до концентрации 20%. После инкубировали во льду 5 минут и центрифугировали в течение 5 минут при 4 °C и 10000 об/мин. Супернатант удаляли и осадок промывали охлажденным ацетоном. Осадок подсушивали и перед проведением электрофореза повторно растворяли в воде.

Электрофорез в денатурирующих и восстанавливающих условиях проводили по методике, описанной в работе Koshkina M. K. и соавторов. Был использован метод электрофореза в полиакриламидном геле с добавлением SDS (SDS-PAGE), который позволяет эффективно разделять белки по их молекулярной массе. Для разделения коллагена использовался 8%-й полиакриламидный гель, который обеспечивает хорошее разрешение для белков с молекулярной массой в диапазоне от 100 до 200 кДа. Электрофорез проводился при постоянном напряжении, соответствующем оптимальным условиям для разделения коллагена. Использование SDS обеспечивало денатурацию белков и их линейное разделение по молекулярной массе, что позволило точно оценить молекулярную массу коллагеновых молекул.

## **2.5. Клиническая оценка использования раствора на основе полигексанида при лечении гингивита и пародонтита легкой степени тяжести**

Настоящее исследование было выполнено на базе кафедры терапевтической стоматологии МИ РУДН имени Патриса Лумумбы – в стоматологической клинике «ООО Ваш личный доктор».

Для проведения исследования было выполнено обследование и лечение 138 пациентов с диагнозами К 05.10 Хронический гингивит, простой маргинальный и К05.31 Хронический пародонтит, генерализованный (лёгкая степень тяжести) в возрасте от 18 до 65 лет.

Формирование клинических групп исследования проводилось согласно выбранным критериям включения и невключения, указанным в Таблице 3.

Пациенты, подходящие под критерии включения в исследование, были информированы о целях, методах и ходе проведения процедуры. Были подписаны информированные добровольные согласия и информационные листки в соответствии с утвержденным протоколом локального этического комитета Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» № 13 от 15 декабря 2022 года.

После проведения стоматологического осмотра и установления диагноза по профилю воспалительных заболеваний тканей пародонта все пациенты распределялись на 2 группы: группа сравнения (I) и основная группа (II).

Внутри каждой группы проводилось распределение пациентов на две равные подгруппы в зависимости от поставленного диагноза: подгруппу с диагнозом K05.10 (A) и подгруппу с диагнозом K05.31 (лёгкая степень) (B), Таблица 4.

Распределение пациентов проводилось на равные группы. Таким образом число пациентов в каждой группе составило: I (A) n = 36 (17 мужчин, 19 женщин), I (B) n = 34 (15 мужчин, 19 женщин), II (A) n = 35 (14 мужчин, 21 женщин), II (B) n = 33 (16 мужчин, 17 женщин).

Диагноз устанавливали на основании данных основных и дополнительных методов обследования. Перечень основных методов включал: жалобы, сбор анамнеза жизни и заболевания на основании данных анкетирования и интервьюированного опроса, внешний осмотр и осмотр рта.

**Таблица 3 – Критерии включения, невключение и исключения для формирования групп исследования**

	КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ	КРИТЕРИИ НЕВКЛЮЧЕНИЯ	КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ
1	Подписанное добровольное информированное согласие пациента на включение в группу исследования в письменном виде и согласия на обработку персональных данных	Осутствие подписанного добровольного информированного согласия пациента на включение в группу исследования в письменном виде и согласия на обработку персональных данных	Добровольный отказ от участия в исследовании на любом этапе
2	Пол: мужской и женский	Наличие сопутствующих соматических заболеваний в форме декомпенсации или обострения и онкологических патологий	Несоблюдение пациентом регламента исследования
3	Возраст от 18 до 65 лет	Возраст моложе 18 лет и старше 65 лет	Установление факта беременности
4	Установленный диагноз K05.10 – Хронический гингивит, простой маргинальный / K05.31 Хронический пародонтит, генерализованный (лёгкая степень тяжести)	Установленный диагноз K05.3 Хронический пародонтит (средняя степень тяжести и тяжёлая степень)	
5		Наличие психических заболеваний в анамнезе	
6		Женщины в период беременности и грудного вскармливания	
7		Острые респираторные или вирусные заболевания	
		Аллергическая реакция на компоненты антисептических растворов	

**Таблица 4 – Дизайн распределения пациентов на группы исследования**

Группа		n	Пол, м/ж	Возраст, лет	Диагноз	Применение антисептического препарата
I	A	36	47% (17) / 53% (19)	19 - 26	K05.10	хлоргексидин
	B	34	44% (15) / 56% (19)	32 - 41	K05.31 (лёгкая степень)	
II	A	35	40% (14) / 60% (21)	18 - 25	K05.10	полигексанид
	B	33	48% (16) / 52% (17)	33 - 43	K05.31 (лёгкая степень)	

Полученные результаты вносили в типовую амбулаторную карту стоматологического больного (форма № 043/у). Дополнительные методы лечения включали проведение рентгенологического обследования в объёме ортопантомограммы (ОПТГ) либо конусно-лучевой компьютерной томограммы (КЛКТ).

После проведения последовательного и качественного внешнего и объективного осмотра полости рта проводили обследование тканей пародонта.

#### *Обследование тканей пародонта*

Оценку состояния тканей пародонта проводили с применением клинических, инструментальных и рентгенологических методов обследования. Проводили оценку визуальных параметров тканей пародонта путем оценки изменений цвета десны (наличие гиперемии, цианоза), пальпацию десны, наличие патологических элементов (язв, эрозий, некротических изменений и т. д.). Проводилось зондирование десневой борозды с помощью градуированного пародонтального зонда LM North Carolina Probe 54B ES (LM, Финляндия) для определения уровня прикрепленного эпителия, наличия кровоточивости, наличия и глубины пародонтальных карманов в 6 точках, наличия или отсутствия рецессий и подвижности зубов.

#### *Индексная оценка*

Для оценки уровня гигиенического статуса пациента проводили определение индекса гигиены PI (Plaque Index) разработанный (Silness & Loe) в модификации для всех зубов (1964г), позволяющий сделать акцент на объёме налёта в пришеечной области. Окрашивание налета производилось путем нанесения красителя (Miradent Mira-2-Ton®, Германия) на все поверхности зубов ватным тампоном с последующим смыванием излишков водой (Рисунок 12).



**Рисунок 12 –** Окрашивание налета на поверхности зубов для индексной оценки уровня гигиены

Производилась оценка вестибулярной и небной/язычной поверхности с использованием соответствующей интерпретации результатов индексной оценки:

- 0 баллов – отсутствие налета (оптимально);
- 1 балл – тонкая пленка налета (клинически приемлемо);
- 2 балла – умеренное скопление налета (неприемлемый уровень);
- 3 балла – обилие мягкого налета, толстый слой в пришеечной области (плохой уровень).

Для оценки патологических изменений в тканях пародонта применялись индекс ВОР и оценка параметра глубины зондирования PPD (Pocket Probing Depth).

Степень распространенности и интенсивности воспалительной реакции в тканях пародонта проводили с помощью индекса ВОР (Bleeding on Probing) (Ainamo, Bay, 1975). Зондирование глубины десневой борозды/ пародонтального кармана проводилось с использованием градуированного пародонтального зонда (LM North Carolina Probe 54B ES (LM, Финляндия) в 6 точках (дистально-щечная, серединно-щечная, мезиально-щечная, дистально-язычная/нёбная, серединно-язычная/нёбная, мезиально-язычная/нёбная). Для подсчета индекса определяли наличие (1 балл) либо отсутствие (0 баллов) кровоточивости. На Рисунке 13 представлен пример определения индекса ВОР. Расчет индекса производился по формуле:

$$\text{ВОР} = \frac{\text{количество точек с кровоточивостью}}{\text{общее количество зондируемых поверхностей}} \times 100\%.$$

Значения индекса ВОР, не превышающие 20%, рассматривались в качестве показателя нормы. При проведении зондирования глубины десневой борозды/ пародонтального кармана использовался градуированный пародонтальный зонд (LM North Carolina Probe 54B ES (LM, Финляндия). Глубина зондирования, равная 1–2 мм, принималась за вариант физиологической

нормы. Глубина зондирования пародонтального кармана (PPD) до 4 мм считалась соответствием лёгкой степени тяжести хронического пародонтита.



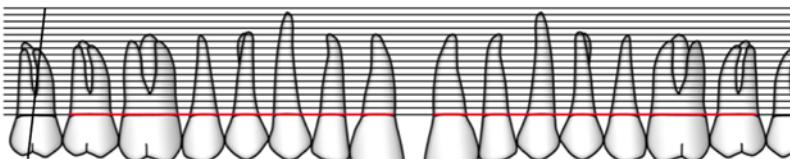
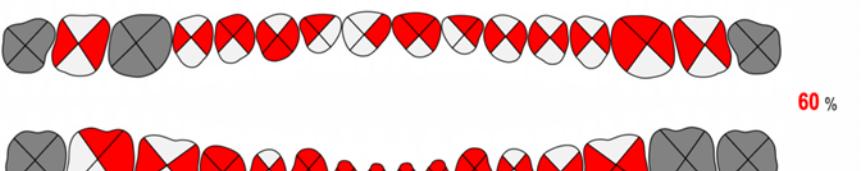
**Рисунок 13 – Определения индекса ВОР**

Параметры состояния тканей пародонта, полученные при обследовании, фиксировались с использованием цифровых технологий в пародонтологической карте онлайн формата (Рисунок 14). В карту вносили данные по следующим параметрам: глубина зондирования, назубные отложения, подвижность, кровоточивость, состояние области фуркации, величина рецессии. Параметры оценивались на обеих челюстях с вестибулярной и нёбной/язычной поверхности.

#### *Рентгенологическая оценка состояния тканей пародонта*

Для определения состояния костной ткани и степени выраженности заболевания пародонта пациентам проводилось рентгенологическое исследование в виде ортопантомограммы (ОПТГ) на рентгеновском панорамном аппарате ORTHOPHOS XG (SIRONA Dental Systems GmbH, Германия). Проводили изучение состояния замыкательной пластиинки межзубных перегородок, наличия явлений атрофии, резорбции, остеопороза костной ткани, состояния фуркационных областей, наличия костных карманов.

## **PERIODONTAL CHART**

Patient Last Name ***	First Name ***	Date Of Birth ***																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<input checked="" type="checkbox"/> Initial Exam	<input type="checkbox"/> Reevaluation	Clinician ***																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>18</th> <th>17</th> <th>16</th> <th>15</th> <th>14</th> <th>13</th> <th>12</th> <th>11</th> <th></th> <th>21</th> <th>22</th> <th>23</th> <th>24</th> <th>25</th> <th>26</th> <th>27</th> <th>28</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mobility</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Implant</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Furcation</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bleeding on Probing</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td></td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> </tr> <tr> <td>Plaque</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td></td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> </tr> <tr> <td>Gingival Margin</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Probing Depth</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>18</th> <th>17</th> <th>16</th> <th>15</th> <th>14</th> <th>13</th> <th>12</th> <th>11</th> <th></th> <th>21</th> <th>22</th> <th>23</th> <th>24</th> <th>25</th> <th>26</th> <th>27</th> <th>28</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Buccal</td> <td colspan="9"></td> <td colspan="9"></td> </tr> <tr> <td>Palatal</td> <td colspan="9"></td> <td colspan="9"></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gingival Margin</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Probing Depth</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Plaque</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td></td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> </tr> <tr> <td>Bleeding on Probing</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td></td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> <td>■■■</td> </tr> <tr> <td>Furcation</td> <td>  </td> <td></td> <td>  </td> </tr> <tr> <td>Note</td> <td colspan="9"></td> <td colspan="9"></td> </tr> </tbody> </table> <p>Mean Probing Depth = 0 mm      Mean Attachment Level = 0 mm      48 % Plaque      47 % Bleeding on Probing</p> <p>Periodontal Probing Depths (PPD) and Bleeding on Probing (BOP)      Date:</p>  <p>60 %</p>				18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28	Mobility	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	Implant																		Furcation																		Bleeding on Probing	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■		■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	Plaque	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■		■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	Gingival Margin	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	Probing Depth	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0		18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28	Buccal																			Palatal																				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Gingival Margin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Probing Depth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Plaque	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■		■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	Bleeding on Probing	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■		■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	Furcation																		Note																		
	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Mobility	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Implant																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Furcation																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Bleeding on Probing	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■		■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Plaque	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■		■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Gingival Margin	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Probing Depth	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Buccal																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Palatal																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Gingival Margin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Probing Depth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Plaque	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■		■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Bleeding on Probing	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■		■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Furcation																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
Note																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									

## **Рисунок 14 – Исследование пародонтологического статуса с применением онлайн-технологий**

В рамках комплексного обследования учитывали наличие поражений твёрдых тканей зубов, состояние тканей периодонта и верхнечелюстных пазух.

Данные, полученные при изучении ОПТГ, описывались и вносились в амбулаторную карту пациента.

После оценки стоматологического статуса составлялся план комплексного лечения с последующей презентацией пациенту и утверждением.

## *Алгоритм комплексного лечения*

Оказание стоматологической помощи во всех исследуемых группах пациентов проводилось комплексно, индивидуализировано и в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Пациенты группы сравнения (I) получали лечение в соответствии со стандартным протоколом лечения, пациенты основной группы (II) проходили

лечение в соответствии с разработанным алгоритмом оказания помощи пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта с применением раствора на основе полигексанида.

Эффективность проведенного терапевтического лечения оценивали путем сравнения состояния тканей пародонта до и после выполнения комплексного лечения. Оценка рентгенологического статуса у пациентов с диагнозом K05.31 Хронический пародонтит, генерализованный (лёгкая степень) проводилась через 6 и 12 месяцев после проведенного лечения.

Начальные этапы пародонтологического лечения в группе сравнения (I) и в основной группе (II) были идентичными и включали в себя: оценку стоматологического статуса пациентов посредством проведения индексной оценки, проведение обучения по средствам и методам индивидуальной гигиены полости рта. Дальнейшие этапы предусматривали санацию полости рта и устранение негативных факторов, возникших вследствие врачебного вмешательства: лечение кариозных поражений, коррекция некачественных реставраций, избирательное пришлифование с восстановлением правильного окклюзионного контакта, удаление мягких и минерализованных назубных отложений ручными и аппаратными методами (ультразвуковой скейлер (NSK Nakanishi Varios 970 LUX, Япония), зоноспецифические кюреты Грейси (Gracey), LM-Instruments, Финляндия), ультрадисперсное (порошково-струйное) воздействие (AIR FLOW), полирование поверхности зубов щеточкой и резиновыми чашечками с пастой. При проведении клинического этапа лечения у пациентов с диагнозом K05.31 Хронический пародонтит, генерализованный (лёгкая степень) группы сравнения (I) для антисептической обработки пародонтальных карманов применяли 0,05%-й раствор хлоргексидина биглюконата, у пациентов основной группы (II) в качестве антисептического раствора применяли 0,1%-й раствор на основе полигексанида.

Методика применения раствора на основе полигексанида в стоматологической клинике: концентрированный 20%-й раствор полигексанида гидрохlorида («Лавасепт», B.Braun Melsungen AG, Германия) разбавляли 0,9%-м раствором натрия хлорида (ООО Гротекс, Россия) до концентрации 0,1%. Антисептическую обработку каждого пародонтального кармана проводили в процессе удаления назубных отложений путем подачи раствора из колбы через ультразвуковую насадку, а также путем ирригации шприцом с пластиковой канюлей.

Для применения в домашних условиях пациентам группы сравнения (I) назначали ротовые ванночки с 0,05%-м раствором хлоргексидина биглюконата по 2–3 минуты после каждого приема пищи и чистки зубов в течение 14 дней.

В основной группе (II) для домашнего применения назначали 0,1%-й раствор полигексанида в виде ротовых ванночек по 2–3 минуты после каждого приема пищи и чистки зубов в течение 14 дней.

Методика приготовления раствора для домашнего использования: концентрированный 20%-й раствор полигексанида гидрохлорида (Лавасепт, B.Braun Melsungen AG, Германия) разбавляли 0,9%-м раствором натрия хлорида (ООО Гротекс, Россия) до концентрации 0,1% и помещали в пластиковый флакон объёмом 250 мл.

Алгоритм лечения отражен в Рисунках 15, 16.

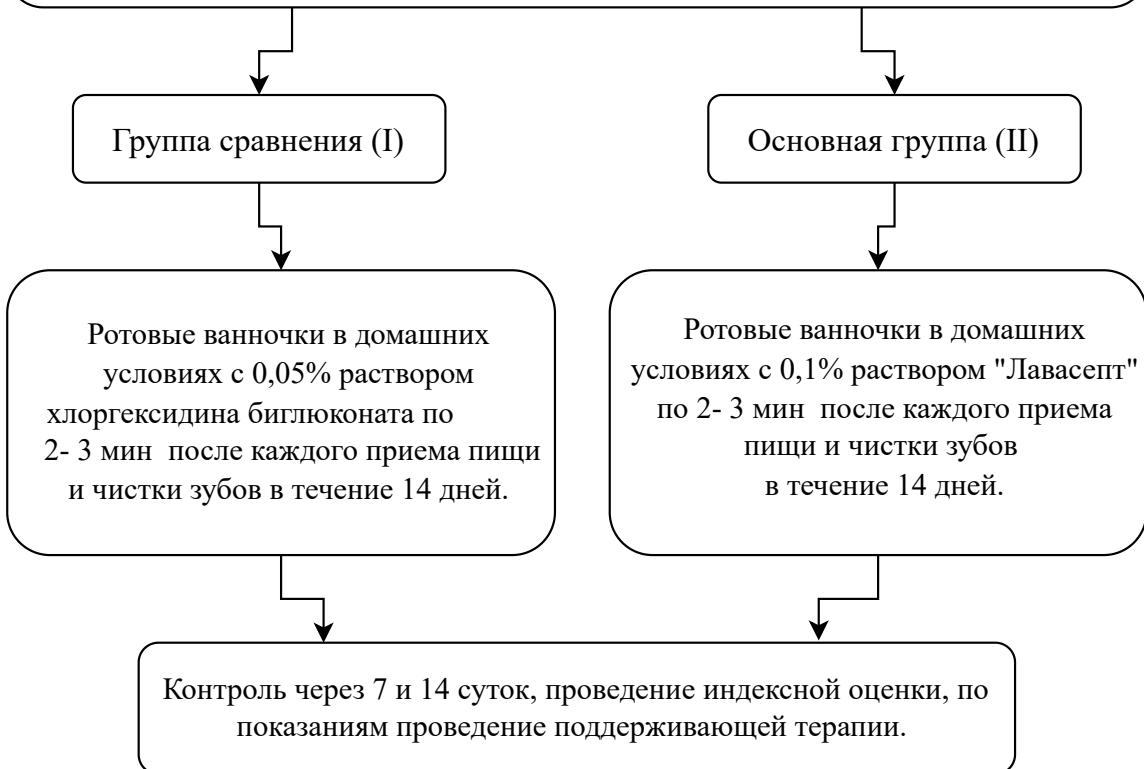
*Алгоритм оказания стоматологической помощи при гингивите*

Для оценки клинической эффективности применения раствора на основе полигексанида и хлоргексидина биглюконата в обеих группах было проведено мониторирование уровня гигиены и состояния тканей пародонта до и после лечения. В рамках исследования проводилась регистрация изменений клинических показателей проводилась с применением таких как индексы кровоточивости при зондировании (BOP), индексы зубного налета (PI) по окончании курса лечения у пациентов с диагнозом K05.10 Хронический гингивит, простой маргинальный и через 30 дней у пациентов с диагнозом K05.31 Хронический пародонтит, генерализованный (лёгкая степень), рентгенологический контроль через 6 месяцев, что позволило оценить динамику изменения воспалительных явлений в структурах пародонта и гигиенического состояния полости рта.

## **2.5. Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ Excel, XLSTAT (Addinsoft Inc., Нью-Йорк, США). Для проведения анализа данных был использован язык статистического программирования R. Иллюстрации были построены с помощью пакета "ggplot2". Описательная статистика включала количество объектов, среднее значение и стандартное отклонение ( $m \pm SD$ ), 95%-й доверительный интервал (95%-й ДИ), медиану, нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили, минимальное и максимальное значения. Статистические сравнения групп проведены с помощью теста Стьюдента для количественных данных. В качестве критерия статистической значимости использовалось значение  $p < 0,05$ .

Индексная оценка, обучение основам индивидуальной гигиены полости рта и подбор средств для домашней гигиены. Комплексная профессиональная гигиена полости рта: ручное и аппаратное удаление наддесневых назубных отложений (УЗ скейлер, AIR FLOW), полирование. При наличии показаний: коррекция реставраций, санация полости рта, реминерализующая терапия.



**Рисунок 15 – Схема:** Известный и Разработанный алгоритмы комплексного лечения гингивита



**Рисунок 16 – Схема: Известный и Разработанный алгоритмы комплексного лечения пародонита лёгкой степени тяжести**

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Результаты анализа микробиологического состава содержимого пародонтального кармана в сочетании с определением чувствительности к полигексаниду

#### *3.1.1. Результаты профилирования микрофлоры содержимого пародонтального кармана*

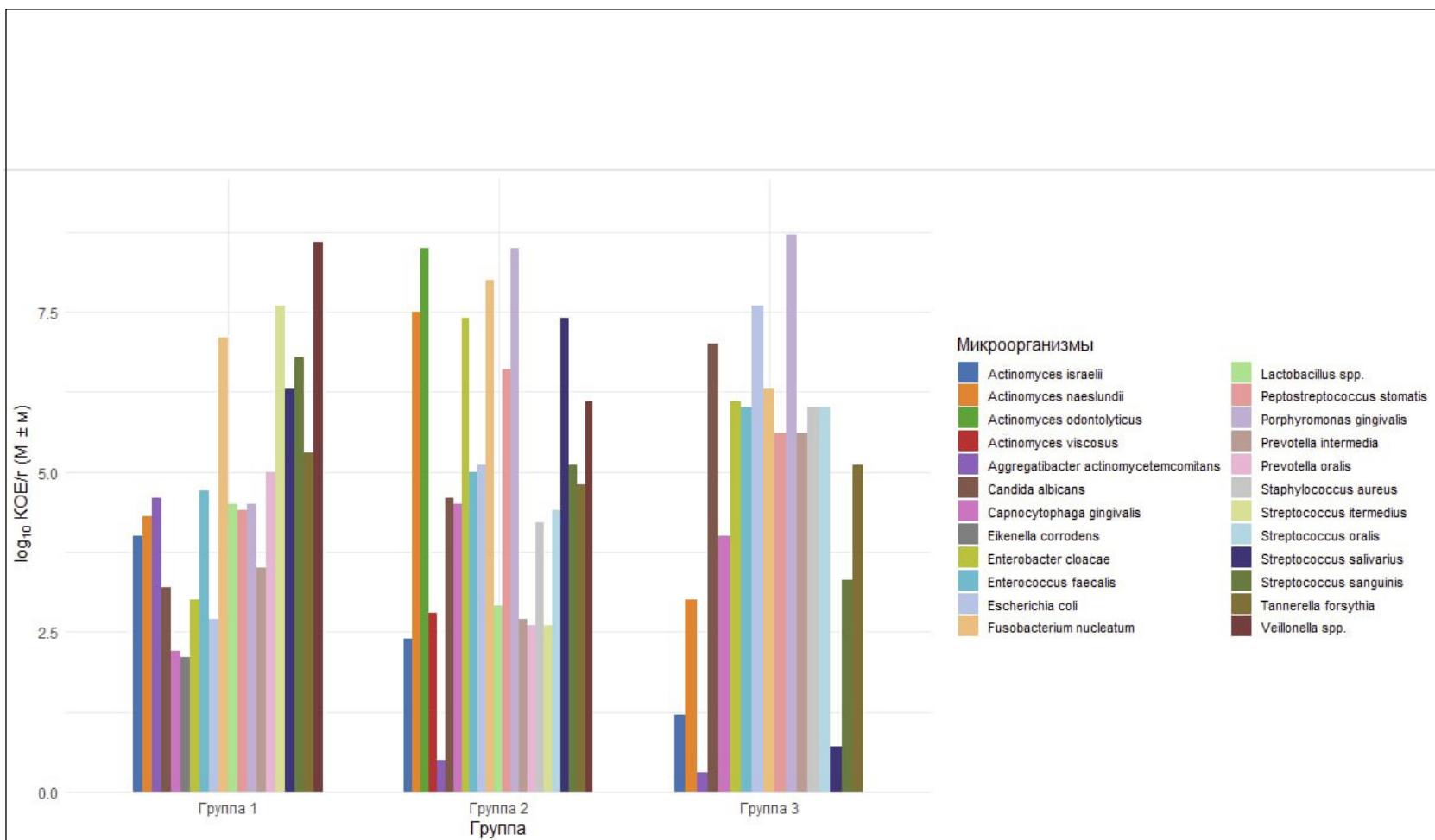
Результаты проведенного исследования показали наличие различных показателей микробного состава у пациентов с разной степенью поражения тканей пародонта. В составе содержимого пародонтального кармана были обнаружены как аэробные, так и анаэробные представители бактериальной флоры. Представители пародонтопатогенного спектра микроорганизмов также были обнаружены.

В Таблице 5 представлены агрегированные данные идентифицированных бактерий с указанием их филотипа, семейства и вида. В этом исследовании среднее значение выборки обозначается как М, а стандартная ошибка как т. Всего было высевено 24 вида бактерий, из которых 12 были Грам-положительными и 12 Грам-отрицательными. Наблюдалось разнообразие бактерий по типу дыхания, были выделены факультативные и облигатные анаэробы. По морфологическому признаку были обнаружены преимущественно палочки, но также были выделены кокки. Помимо этого, была обнаружена грибковая флора. Средняя степень обсемененности у пациентов с легкой степенью поражения тканей пародонта составила  $4,7 \pm 0,15$  log<sub>10</sub> КОЕ/г в диапазоне от  $2,1 \pm 0,08$  log<sub>10</sub> КОЕ/г (*Eikenella corrodens*) до  $8,6 \pm 0,12$  log<sub>10</sub> КОЕ/г (*Veillonella spp.*). Средняя степень обсемененности у пациентов со средней степенью поражения тканей пародонта составила  $4,9 \pm 0,15$  log<sub>10</sub> КОЕ/г в диапазоне от  $0,5 \pm 0,12$  log<sub>10</sub> КОЕ/г (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) до  $8,5 \pm 0,18$  log<sub>10</sub> КОЕ/г (*Actinomyces odontolyticus*). Средняя степень обсемененности у пациентов с тяжелой степенью поражения тканей пародонта составила  $4,8 \pm 0,16$  log<sub>10</sub> КОЕ/г в диапазоне от  $0,3 \pm 0,2$  log<sub>10</sub> КОЕ/г (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) до  $8,7 \pm 0,11$  log<sub>10</sub> КОЕ/г

Результаты исследования показали, что у пациентов Группы 1 с легкой степенью тяжести поражения тканей пародонта высевались преимущественно палочковидные бактерии анаэробного и аэробного типа. Среди грамположительных бактерий анаэробного и факультативно анаэробного типа в основном превалировала кокковая флора, представленная стрептококками. *Porphyromonas gingivalis*) (Рисунок 17).

**Таблица 5 – Микробиом пародонтальных карманов у пациентов с различной степенью поражения тканей пародонта**

<b>Phylotype</b>	<b>Species</b>	<b>Group 1</b>		<b>Group 2</b>		<b>Group 3</b>	
		<b>%</b>	<b><math>\log_{10} CFU/g</math> (M ± m)</b>	<b>%</b>	<b><math>\log_{10} CFU/g</math> (M ± m)</b>	<b>%</b>	<b><math>\log_{10} CFU/g</math> (M ± m)</b>
<b>Bacillota</b>	Lactobacillus spp.	76 %	4,5± 0,18	58 %	2,9± 0,10	-	-
	Streptococcus salivarius	83 %	6,3± 0,11	67 %	7,4± 0,16	10 %	0,7± 0,08
	Streptococcus oralis	-	-	12 %	4,4± 0,11	40 %	6,0± 0,21
	Streptococcus sanguinis	93 %	6,8± 0,19	77 %	5,1± 0,18	35 %	3,3± 0,10
	Streptococcus intermedius	88 %	7,6± 0,20	52 %	2,6± 0,11	-	-
	Staphylococcus aureus	-	-	21 %	4,2± 0,18	48 %	6,0± 0,16
	Veillonella spp.	72 %	8,6± 0,12	58,3 %	6,1± 0,20	10,2 %	-
	Enterococcus faecalis	44 %	4,7± 0,18	57 %	5,0± 0,14	67 %	6,0± 0,11
	Peptostreptococcus stomatis	15 %	4,4± 0,19	41 %	6,6± 0,20	55 %	5,6± 0,10
<b>Actinomycetota</b>	Actinomyces odontolyticus	-	-	49 %	8,5± 0,18	-	-
	Actinomyces naeslundii	30 %	4,3± 0,12	66 %	7,5± 0,20	27 %	3,0± 0,17
	Actinomyces viscosus	-	-	33 %	2,8± 0,21	-	-
	Actinomyces israelii	43 %	4,0± 0,16	39 %	2,4± 0,19	16 %	1,2± 0,30
<b>Bacteroidota</b>	Capnocytophaga gingivalis	23 %	2,2± 0,21	41 %	4,5± 0,17	42 %	4,0± 0,18
	Porphyromonas gingivalis	67 %	4,5± 0,14	78 %	8,5± 0,16	93 %	8,7± 0,11
	Tannerella forsythia	53 %	5,3± 0,16	70 %	4,8± 0,12	77 %	5,1± 0,12
	Prevotella intermedia	48 %	3,5± 0,17	59 %	2,7± 0,09	73 %	5,6± 0,16
	Prevotella oralis	30 %	5,0± 0,11	26 %	2,6± 0,09	-	-
<b>Fusobacteriota</b>	Fusobacterium nucleatum	100 %	7,1± 0,10	100 %	8,0± 0,11	98,3 %	6,3± 0,21
<b>Pseudomonadota</b>	Eikenella corrodens	40 %	2,1± 0,08	-	-	-	-
	Aggregatibacter actinomycetemcomitans	5 %	4,6± 0,12	2 %	0,5± 0,12	3 %	0,3± 0,20
	Enterobacter cloacae	4 %	3,0± 0,21	15 %	7,4± 0,16	18 %	6,1± 0,21
	Escherichia coli	28 %	2,7± 0,11	34 %	5,1± 0,19	38 %	7,6± 0,19
<b>Ascomycota</b>	Candida albicans	44 %	3,2± 0,14	41 %	4,6± 0,18	75 %	7,0± 0,10



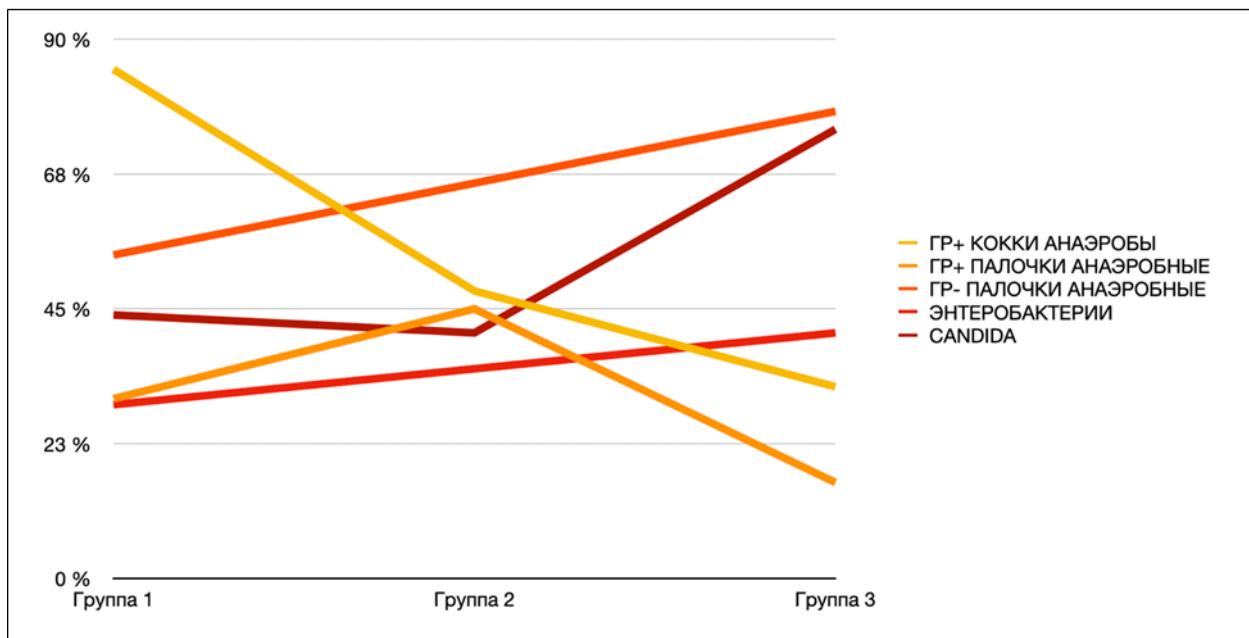
**Рисунок 17** – Состав микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов с различной степенью поражения тканей пародонта

Грам-отрицательная анаэробная флора представлена в большей степени вейлонеллами, фузобактериями и бактероидами, входящими в перечень основных пародонтопатогенов (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*). Также были обнаружены бактерии представители Грам-положительной анаэробной флоры, большей частью представленные актиномицетами. Также были обнаружены бактерии, которые не являются распространенными представителями резидентной флоры полости рта (*Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*), что свидетельствует о развитии дисбиоза. Также были обнаружены грибы рода *Candida*.

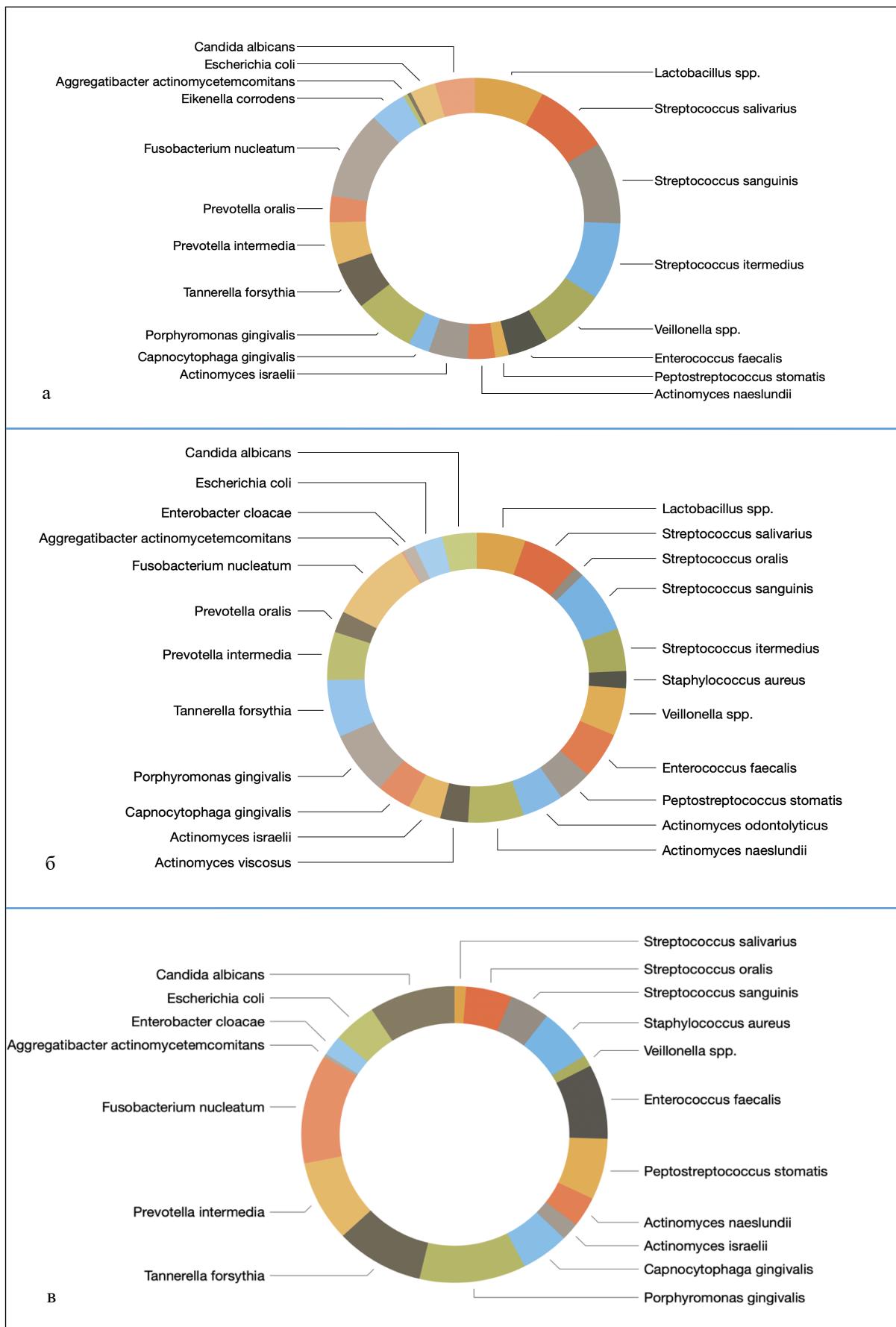
Микробный состав содержимого пародонтального кармана у пациентов Группы 2 со средней степенью поражения структур пародонта имел отличия. Наблюдалась тенденция снижения количества Грам-положительных кокков и лактобактерий. Количество грамм-отрицательной палочковидной флоры значительно увеличилось по сравнению с группой пациентов с легкой степенью тяжести заболевания. Процент обнаружения Грам – отрицательной анаэробной флоры был значительно увеличен. Также наблюдалось значительное увеличение количества *Actinomyces naeslundii*  $7,5 \pm 0,2$  log<sub>10</sub> КОЕ/г и разнообразия актиномицетов. Количество энтеробактерий и грибов было увеличено по сравнению с легкой степенью тяжести, что свидетельствует об усугублении дисбиоза и вытеснении резидентной флоры.

У пациентов Группы 3 с тяжелой степенью пародонтита наблюдалось уменьшение видового разнообразия флоры. Количество стрептококков было значительно снижено, лактобактерии не были обнаружены, однако наблюдался высокий процент высеивания *Staphylococcus aureus*  $6,00 \pm 0,16$  log<sub>10</sub> КОЕ/г. Среди Грам-отрицательной анаэробной флоры превалировала *Porphyromonas gingivalis* (93% образцов), а количество вейлонелл значительно снизилось (10% образцов). Количество фузобактерий сохранялось на высоком уровне. Количество представителей Грам – положительной анаэробной флоры резко уменьшилось по сравнению с образцами 2 группы. Количество энтеробактерий и грибов рода *Candida* увеличилось, что свидетельствует о резком вытеснении резидентной флоры и формировании анаэробной биопленки.

При сравнении изменений состава бактериального содержимого пародонтального кармана наблюдалась тенденция к уменьшению количества резидентной кокковой флоры и лактобактерий и постепенное увеличение анаэробной палочковидной флоры (Рисунки 18, 19). Наибольшее содержание актиномицет наблюдалось у пациентов со средней степенью тяжести поражения тканей пародонта. Процентное содержание высеваемых грибов рода *Candida* увеличивалось с увеличением тяжести поражения структур пародонта. Также с усугублением дисбиоза наблюдалось увеличение частоты обнаружения нетипичных энтеробактерий.



**Рисунок 18 – Состав микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов с различной степенью поражения тканей пародонта**

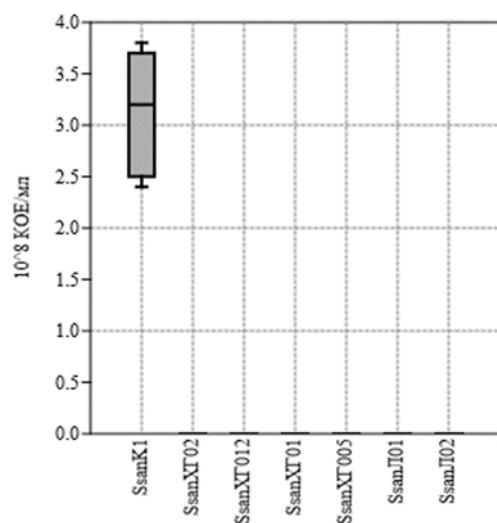


**Рисунок 19 – Качественный состав микробиома у пациентов с различной степенью поражения тканей пародонта. а – лёгкая степень тяжести, б – средняя степень тяжести, в – тяжёлая степень**

### 3.1.2. Результаты профилирования микрофлоры содержимого пародонтального кармана

Данные исследования чувствительности представителей флоры пародонтальных карманов к растворам антисептиков продемонстрировали различные результаты.

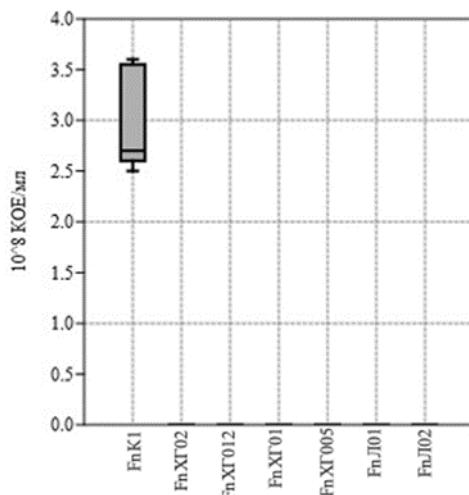
Как видно из Рисунка 20, растворы хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,2%, 0,05%, 0,1%, 0,12%, растворы «Лавасент» в концентрациях 0,1% и 0,2%, оказывают бактерицидное действие в отношении *Streptococcus sanguinis* в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.



*Примечание – SsanK1 – контроль роста *Streptococcus sanguinis* на среде культивирования без внесения антисептического раствора, после 1 часа инкубации, SsanХГ02 – рост *Streptococcus sanguinis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,2%, SsanХГ012 – рост *Streptococcus sanguinis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,12%, SsanХГ01 – рост *Streptococcus sanguinis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,1%, SsanХГ005 – рост *Streptococcus sanguinis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,05%, SsanЛ01 – рост *Streptococcus sanguinis* на среде культивирования с внесением Лавасента 0,1%, SsanЛ02 – рост *Streptococcus sanguinis* на среде культивирования с внесением Лавасента 0,2%*

**Рисунок 20 – *Streptococcus sanguinis***

Рисунок 21 демонстрирует, что растворы хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,2%, 0,05%, 0,1%, 0,12%, растворы «Лавасент» в концентрациях 0,1% и 0,2% оказывают бактерицидное действие в отношении *Fusobacterium nucleatum* в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.

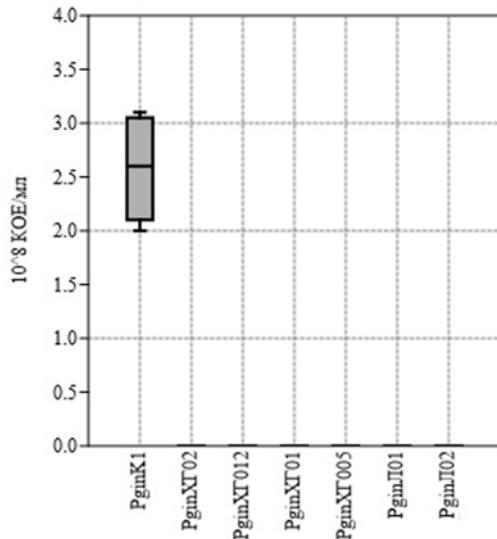


*Примечание* – FnucK1 – контроль роста *Fusobacterium nucleatum* на среде культивирования без внесения антисептического раствора, после 1 часа инкубации, FnucXT02 – рост *Fusobacterium nucleatum* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,2%, FnucXT012 – рост *Fusobacterium nucleatum* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,12%, FnucXT01 – рост *Fusobacterium nucleatum* на среде культивирования с внесение хлоргексидина биглюконата 0,1%, FnucXT005 – рост *Fusobacterium nucleatum* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,05%, FnucL01 – рост *Fusobacterium nucleatum* на среде культивирования с внесением Лавасента 0,1%, FnucL02 – рост *Fusobacterium nucleatum* на среде культивирования с внесением Лавасента 0,2%

**Рисунок 21 – *Fusobacterium nucleatum***

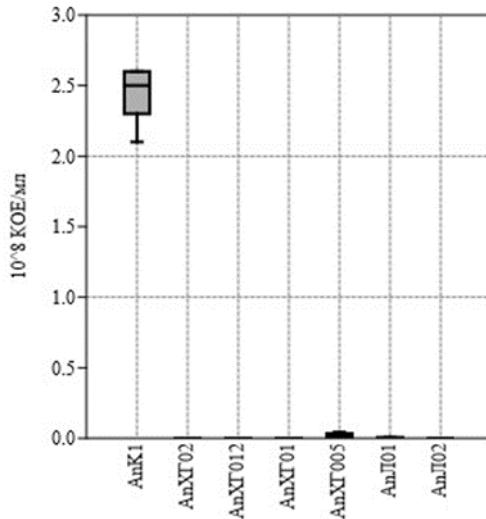
Рисунок 22 демонстрирует, что растворы хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,2%, 0,05%, 0,1%, 0,12%, растворы «Лавасент» в концентрациях 0,1% и 0,2% оказывают бактерицидное действие в отношении *Porphyromonas gingivalis* в равной степени выраженности, о чем свидетельствует отсутствие роста спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.

Рисунок 23 демонстрирует, что хлоргексидин биглюконат в концентрации 0,2%, 0,1%, 0,12%, растворы «Лавасент» в концентрации 0,2%, полностью подавляли рост *Actinomyces naeslundii* спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами. Растворы хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05% и Лавасента в концентрации 0,1% также обладают значимо выраженным бактерицидным действием, однако был выявлен рост единичных колоний спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с растворами данных концентраций.



*Примечание* – PginK1 – контроль роста *Porphyromonas gingivalis* на среде культивирования без внесения антисептического раствора, после 1 часа инкубации, PginХГ02 – рост *Porphyromonas gingivalis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,2%, PginХГ012 – рост *Porphyromonas gingivalis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,12%, PginХГ01 – рост *Porphyromonas gingivalis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,1%, PginХГ005 – рост *Porphyromonas gingivalis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,05%, PginЛ01 – рост *Porphyromonas gingivalis* на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,1%, PginЛ02 – рост *Porphyromonas gingivalis* на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,2%

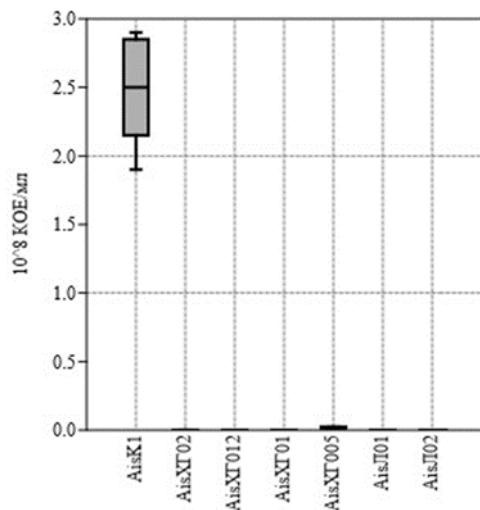
**Рисунок 22 – *Porphyromonas gingivalis***



*Примечание* – AnK1 – контроль роста *Actinomyces naeslundii* на среде культивирования без внесения антисептического раствора, после 1 часа инкубации, AnХГ02 – рост *Actinomyces naeslundii* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,2%, AnХГ012 – рост *Actinomyces naeslundii* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,12%, AnХГ01 – рост *Actinomyces naeslundii* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,1%, AnХГ005 – рост *Actinomyces naeslundii* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,05%, АсоЛ01 – рост *Actinomyces naeslundii* на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,1%, AnЛ02 – рост *Actinomyces naeslundii* на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,2%

**Рисунок 23 – *Actinomyces naeslundii***

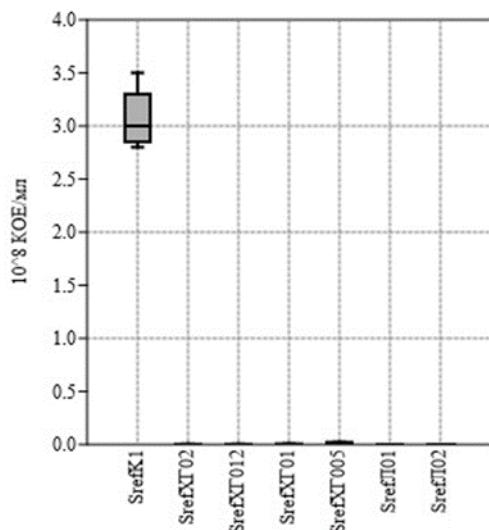
Рисунок 24 демонстрирует, что хлоргексидина биглюконат в концентрации 0,2%, 0,1%, 0,12%, растворы «Лавасепт» в концентрации 0,1%, 0,2% полностью подавляли рост *Actinomyces israelii* спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами. Раствор хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05% также обладает значимо выраженным бактерицидным действием, однако был выявлен рост единичных колоний спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с раствором данной концентрации.



*Примечание – AisK1 – контроль роста *Actinomyces israelii* на среде культивирования без внесения антисептического раствора, после 1 часа инкубации, AisXT02 – рост *Actinomyces israelii* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,2%, AisXT012 – рост *Actinomyces israelii* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,12%, AisXT01 – рост *Actinomyces israelii* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,1%, AisXT005 – рост *Actinomyces israelii* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,05%, AisJ01 – рост *Actinomyces israelii* на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,1%, AisJ02 – рост *Actinomyces israelii* на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,2%*

**Рисунок 24 – *Actinomyces israelii***

Рисунок 25 демонстрирует, что растворы «Лавасепт» в концентрации 0,1%, 0,2% полностью подавляли рост *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами. Растворы хлоргексидина биглюконата в концентрациях 0,2%, 0,12%, 0,1%, 0,05% также обладают значимо выраженным бактерицидным действием, однако был выявлен рост единичных колоний спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с растворами данных концентраций. Худший результат продемонстрировал раствор хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05%.

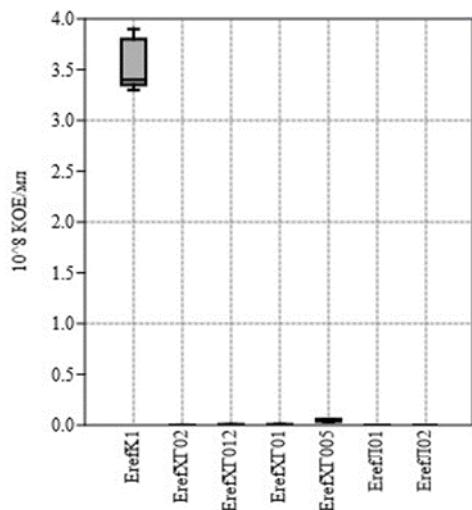


*Примечание* – SrefK1 – контроль роста *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 на среде культивирования без внесения антисептического раствора, после 1 часа инкубации, SrefXГ02 – рост *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,2%, SrefXГ012 – рост *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,12%, SrefXГ01 – рост *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,1%, SrefXГ005 – рост *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,05%, SrefL01 – рост *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,1%, SrefL02 – рост *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,2%

**Рисунок 25 – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538**

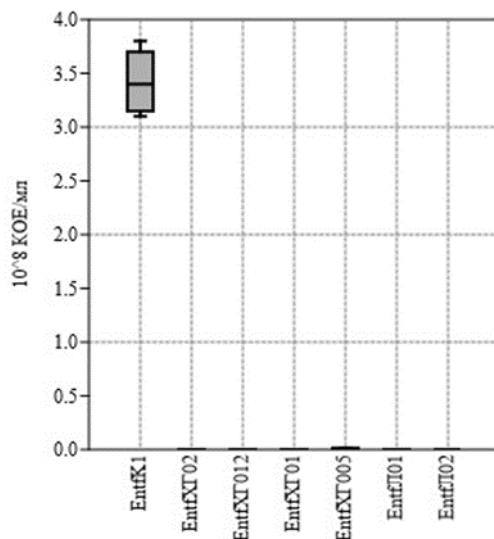
Рисунок 26 демонстрирует, что растворы «Лавасепт» в концентрации 0,1%, 0,2% полностью подавляли рост *Escherichia coli* ATCC 2582 спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами. Растворы хлоргексидина биглюконата в концентрациях 0,2%, 0,12%, 0,1%, 0,05% также обладают значимо выраженным бактерицидным действием, однако был выявлен рост единичных колоний спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с растворами данных концентраций. Худший результат продемонстрировал раствор хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05%.

Рисунок 27 демонстрирует, что хлоргексидин биглюконат в концентрации 0,2%, 0,1%, 0,12%, растворы «Лавасепт» в концентрации 0,1%, 0,2% полностью подавляли рост *Enterococcus faecalis* спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами.



*Примечание* – ErefK1 – контроль роста *Escherichia coli* ATCC 2582 на среде культивирования без внесения антисептического раствора, после 1 часа инкубации, ErefХГ02 – рост *Escherichia coli* ATCC 2582 на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,2%, ErefХГ012 – рост *Escherichia coli* ATCC 2582 на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,12%, ErefХГ01 – рост *Escherichia coli* ATCC 2582 на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,1%, ErefХГ005 – рост *Escherichia coli* ATCC 2582 на среде культивирования с внесением Хлоргексидина биглюконата 0,05%, ErefЛ01 – рост *Escherichia coli* ATCC 2582 на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,1%, ErefЛ02 – рост *Escherichia coli* ATCC 2582 на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,2%

**Рисунок 26 – *Escherichia coli* ATCC 2582**

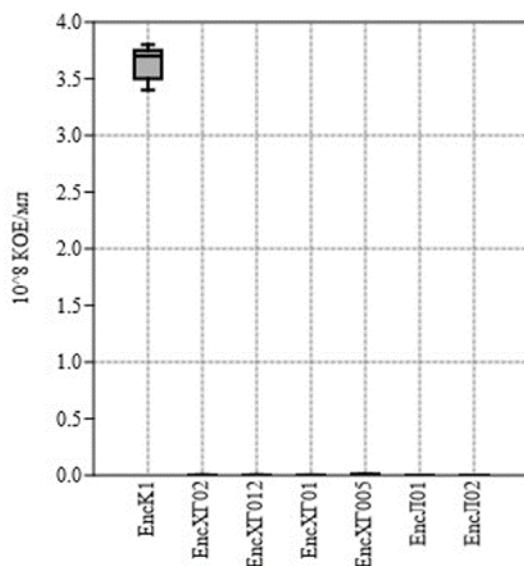


*Примечание* – EntK1 – контроль роста *Enterococcus faecalis* на среде культивирования без внесения антисептического раствора, после 1 часа инкубации, EntХГ02 – рост *Enterococcus faecalis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,2%, EntХГ012 – рост *Enterococcus faecalis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,12%, EntХГ01 – рост *Enterococcus faecalis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,1%, EntХГ005 – рост *Enterococcus faecalis* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,05%, EntЛ01 – рост *Enterococcus faecalis* на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,1%, EntЛ02 – рост *Enterococcus faecalis* на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,2%

**Рисунок 27 – *Enterococcus faecalis***

Раствор хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05% также обладает значимо выраженным бактерицидным действием, однако был выявлен рост единичных колоний спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с раствором данной концентрации.

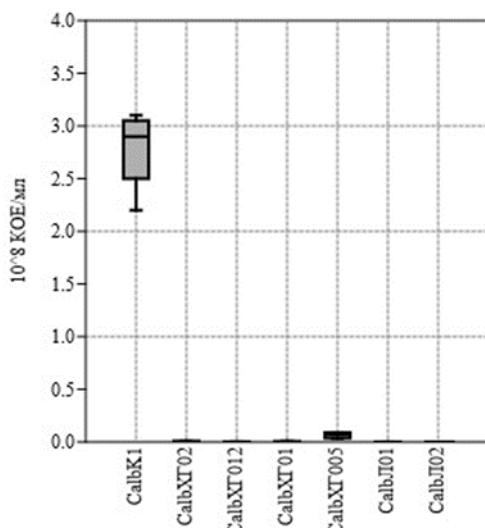
Рисунок 28 демонстрирует, что хлоргексидина биглюконат в концентрации 0,2%, 0,1%, 0,12%, растворы «Лавасепт» в концентрации 0,1%, 0,2% полностью подавляли рост *Enterobacter cloace* спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами. Раствор хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05% также обладает значимо выраженным бактерицидным действием, однако был выявлен рост единичных колоний спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с раствором данной концентрации.



*Примечание* – EncK1 – контроль роста *Enterobacter cloace* на среде культивирования без внесения антисептического раствора, после 1 часа инкубации, EncXT02 – рост *Enterobacter cloace* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,2%, EncXT012 – рост *Enterobacter cloace* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,12%, EncXT01 – рост *Enterobacter cloace* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,1%, EncXT005 – рост *Enterobacter cloace* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,05%, EncL01 – рост *Enterobacter cloace* на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,1%, EncL02 – рост *Enterobacter cloace* на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,2%

**Рисунок 28 – *Enterobacter cloace***

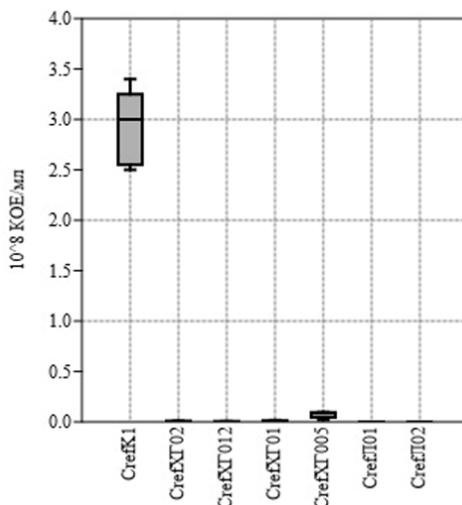
Рисунок 29 демонстрирует, что растворы «Лавасепт» в концентрации 0,1%, 0,2% полностью подавляли рост *Candida albicans* спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами. Растворы хлоргексидина биглюконата в концентрациях 0,2%, 0,12%, 0,1%, 0,05% также обладают значимо выраженным фунгицидным действием, однако был выявлен рост единичных колоний спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с растворами данных концентраций. Худший результат был продемонстрирован раствором хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05%.



*Примечание* – CalbK1 – контроль роста *Candida albicans* на среде культивирования без внесения антисептического раствора, после 1 часа инкубации, CalbXG02 – рост *Candida albicans* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,2%, CalbXG012 – рост *Candida albicans* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,12%, CalbXG01 – рост *Candida albicans* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,1%, CalbXG005 – рост *Candida albicans* на среде культивирования с внесением хлоргексидина биглюконата 0,05%, CalbL01 – рост *Candida albicans* на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,1%, CalbL02 – рост *Candida albicans* на среде культивирования с внесением Лавасепта 0,2%

**Рисунок 29 – *Candida albicans***

Рисунок 30 демонстрирует, что растворы «Лавасепт» в концентрации 0,1%, 0,2% полностью подавляли рост *Candida albicans* ATCC 10231 спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с антисептическими растворами. Растворы хлоргексидина биглюконата в концентрациях 0,2%, 0,12%, 0,1%, 0,05% также обладают значимо выраженным фунгицидным действием, однако был выявлен рост единичных колоний спустя один час инкубации культуры микроорганизма вместе с растворами данных концентраций. Худший результат был продемонстрирован раствором хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05%.



*Примечание – CrefK1 – контроль роста *Candida albicans* ATCC 10231 на среде культивирования без внесения антисептического раствора, после 1 часа инкубации, CrefХГ02 – рост *Candida albicans* ATCC 10231 на среде культивирования с внесением Хлоргексидина биглюконата 0,2%, CrefХГ012 – рост *Candida albicans* ATCC 10231 на среде культивирования с внесением Хлоргексидина биглюконата 0,12%, CrefХГ01 – рост *Candida albicans* ATCC 10231 на среде культивирования с внесением Хлоргексидина биглюконата 0,1%, CrefХГ005 – рост *Candida albicans* ATCC 10231 на среде культивирования с внесением Хлоргексидина биглюконата 0,05%, CrefЛ01 – рост *Candida albicans* ATCC 10231 на среде культивирования с внесением Лавасента 0,1%, CrefЛ02 – рост *Candida albicans* ATCC 10231 на среде культивирования с внесением Лавасента 0,2%*

**Рисунок 30 – *Candida albicans* ATCC 10231**

### **3.2. Результаты анализа изменения структуры поверхности цемента корня зуба под воздействием антисептических растворов**

При визуальном анализе результатов СЭМ были получены значения, описывающие степень шероховатости поверхности корня зуба после воздействия различными антисептическими растворами: хлоргексидин биглюконат в концентрациях 0,2%, 0,12%, 0,1%, 0,05% и «Лавасент» в концентрации 0,1%, 0,2%. В Таблице 6 отражены показатели, полученные при визуальной оценке поверхности корня зуба на микрофотографиях.

Наибольшую шероховатость имели образцы, которые были помещены в раствор хлорида натрия без предварительного кюретажа (среднее  $\pm$  SD = 4,0±0 нм) и после кюретажа (среднее  $\pm$  SD = 3,7±0,2 нм), а также образцы с экспозицией в 0,05% растворе хлоргексидина биглюконата с предварительным кюретажем (среднее  $\pm$  SD = 4,0±0 нм) ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 6** – Межгрупповое визуальное сравнение степени шероховатости поверхности по результатам СЭМ-анализа

Группа	Подгруппа	n	Среднее ± SD	Ме	Q1	Q3	Min	Max	Ди 95%	p value
Группа I	A	6	4,0 ±0	4,0 ± 0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0 - 4,0	< 0,001*
	B	6	4,0 ±0	4,0 ± 0	4,0	4,0	3,0	4,0	4,0 - 4,0	
	C	6	3,33 ± 0,44	3 ± 0,33	3,0	4,0	3,0	4,0	2,98-3,68	
	D	6	2,5±0,5	2,5 ± 0,5	2,0	3,0	2,0	3,0	2,31-2,69	
Группа II	A1	6	3,17 ± 0,28	3 ± 0,17	3,0	3,0	3,0	4,0	3,03-3,31	< 0,001*
	B1	6	4,0 ±0	4,0 ± 0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0 - 4,0	
	C1	6	2,83 ± 0,28	3 ± 0,17	3,0	3,0	2,0	3,0	2,61-3,05	
	D1	6	2,17± 0,4	2 ± 1,7	2,0	2,0	2,0	3,0	1,85 - 2,49	

*Примечание* – Все значения указаны в нм; \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При сравнении показателей, полученных в разных группах между собой (Таблица 7), были выявлены статистически значимые различия между образцами. Образцы, обработанные раствором на основе полигексанида, имели более гладкую поверхность по сравнению с образцами без антисептической предыстории и обработанными раствором хлоргексидина биглюконата.

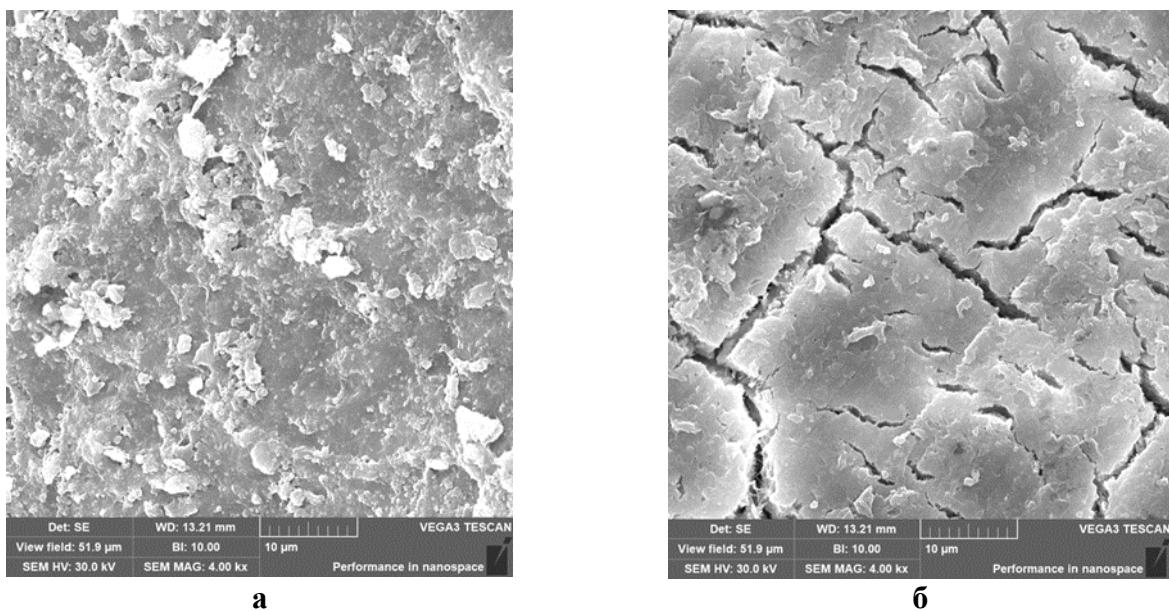
**Таблица 7** – Межгрупповое визуальное сравнение степени шероховатости поверхности по результатам СЭМ-анализа

	B	C	D	A1	B1	C1	D1
A	0,058	0,034*	0,023*	0,038*	0,019*	0,014*	0,014*
B		0,231	0,024*	0,253	0,006*	0,0005*	0,0012*
C			0,568	0,703	0,354	0,12	0,12
D				0,2	0,6	0,11	0,13
A1					0,07	0,008*	0,013*
B1						0,2	0,23
C1							0,83

*Примечание* – Все значения указаны в нм; \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

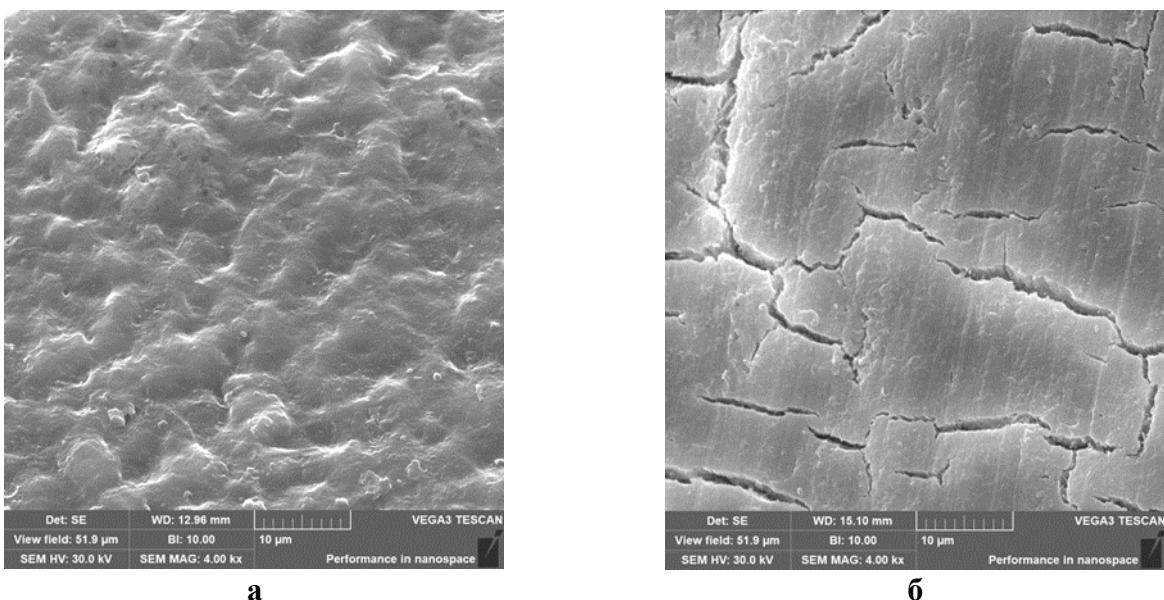
Степень визуальной шероховатости образцов, предварительно помещенных в раствор на основе полигексанида была значительно ниже как среди образцов группы без предварительного кюретажа, так и в группе после кюретажа. При сравнении результатов образцов, контактировавших с раствором хлоргексидина биглюконата и раствором на основе полигексанида, были отмечены отличия. На образцах, подгруппы В, контактировавших с раствором хлоргексидина биглюконата и не обработанных кюретой, были отмечены многочисленные мелкие и средние фрагменты аморфной и пластинчатой и гранулярной формы в виде кристаллических структур (Рисунок 31а). Поверхность имела волнистую структуру, многочисленные углубления и возвышения. На поверхности образцов полгруппы В1 после кюретажа отмечались продольные борозды, а также трещины различного размера. (Рисунок 31б).

Наличие трещин обусловлено пересыханием образцов в процессе подготовки к СЭМ. Поверхность демонстрировала наличие пластинчатых структур различного размера. Основной рельеф поверхности преимущественно плоский без выраженных бугров и ямок.



**Рисунок 31** – Микрофотографии образцов: (а) сканирующая электронная микрофотография (SEM) поверхности корня зуба с увеличением 4000 $\times$  (SEM MAG: 4 kx), обработанного раствором хлоргексидина биглюконата без кюретажа; (б) сканирующая электронная микрофотография (SEM) поверхности корня зуба с увеличением 4000 $\times$  (SEM MAG: 4 kx), обработанного раствором хлоргексидина биглюконата после кюретажа

При оценке образцов подгрупп С и D, контактировавших с раствором на основе полигексанида без предварительного кюретажа, было отмечено незначительное количество неровностей (Рисунок 32а). Общий фон поверхности содержал множество мелких бугорков и углублений. Микрорельеф – аморфный с отсутствием четкой структурной организации. На поверхности были выявлены немногочисленные структуры пластинчатой и гранулярной формы небольшого размера. Поверхность образцов подгрупп C1 и D1, контактировавших с раствором на основе полигексанида с предварительно произведенным кюретажем, демонстрировала характерные морфологические изменения, в виде продольных бороздок (Рисунок 32б). Наблюдали также наличие трещин различного размера, появление которых обусловлено пересыханием образцов. На поверхности присутствовало незначительное количество мелких гранулярных структур.



**Рисунок 32 –** Микрофотографии образцов: **(а)** сканирующая электронная микрофотография (SEM) поверхности корня зуба с увеличением 4000× (SEM MAG: 4 kx), обработанного раствором на основе полигексанида 0,1% без кюретажа; **(б)** сканирующая электронная микрофотография (SEM) поверхности корня зуба с увеличением 4000× (SEM MAG: 4 kx), обработанного раствором на основе полигексанида 0,1% после кюретажа

Результаты, полученные при проведении профилометрии, отражены в Таблицах 8 и 9. Согласно полученным данным, образцы, контактировавшие с раствором на основе полигексанида, имели менее шероховатую поверхность как в Группе I так и в Группе II. Наибольшую шероховатость поверхности имели образцы без кюретажа и воздействия антисептических растворов (среднее  $\pm$  SD = 2872,0 $\pm$ 1915 нм, ДИ 95% 1339,68–4404,32, минимальный показатель 1209,0 нм, максимальный – 7233,0 нм, медиана 2132,0 нм, верхний и нижний квартили 1584,5 и 3817,0 нм соответственно) (Рисунок 33). Наименьшую шероховатость поверхности отмечали у образцов с обработкой раствором на основе полигексанида в концентрации 0,1% после предварительного кюретажа (среднее  $\pm$  SD = 805,8 $\pm$ 223 нм, 95%-й ДИ 627,36–984,24 нм, минимальный показатель 517,0 нм, максимальный – 1209,0 нм, медиана 763,0 нм, верхний и нижний квартили 635,0 и 970,0 нм соответственно) (Рисунок 34).

**Таблица 8** – Межгрупповое визуальное сравнение степени шероховатости поверхности по результатам профилометрии

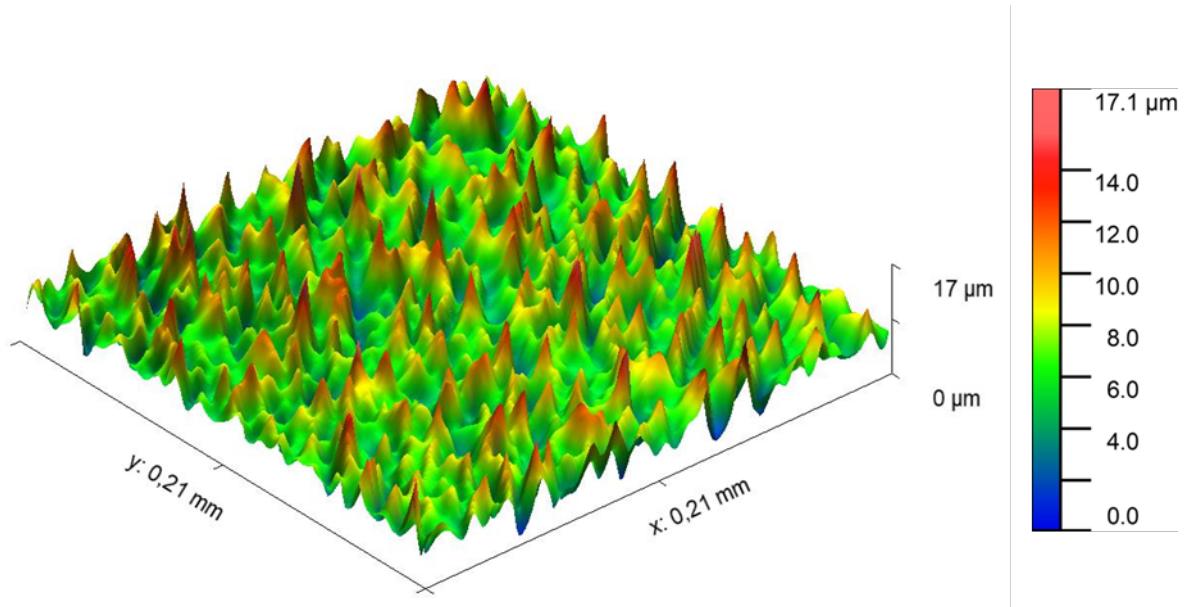
Группа	Подгруппа	n	Среднее ± SD	Ме	Q1	Q3	Min	Max	ДИ 95%	p value
<b>Группа I</b>	A	6	2872,0 ± 1915	2132,0	1584,5	3817,0	1209,0	7233,0	1339,68 - 4404,32	< 0,001*
	B	6	1391,9 ± 279	1449,0	1094,5	1651,5	1018,0	1688,0	1168,65 - 1615,15	
	C	6	1134,4 ± 493	866,0	742,5	1734	677,0	1868,0	739,92 - 1528,88	
	D	6	1015,7 ± 278	1018,0	791,0	1201,5	625,0	1573,0	793,25 - 1238,15	
<b>Группа II</b>	A1	6	1214,7 ± 301	1138,0	936,0	1541,0	863,0	1651,0	973,85 - 1455,55	< 0,001*
	B1	6	948,1 ± 218	954,0	730,0	1177,0	673,0	1248,0	773,66 - 1122,54	
	C1	6	825,2 ± 125	815,0	699,0	946,0	657,0	992,0	725,18 - 925,22	
	D1	6	805,8 ± 223	763,0	635,0	970,0	517,0	1209,0	627,36 - 984,24	

*Примечание* – Все значения указаны в нм; \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

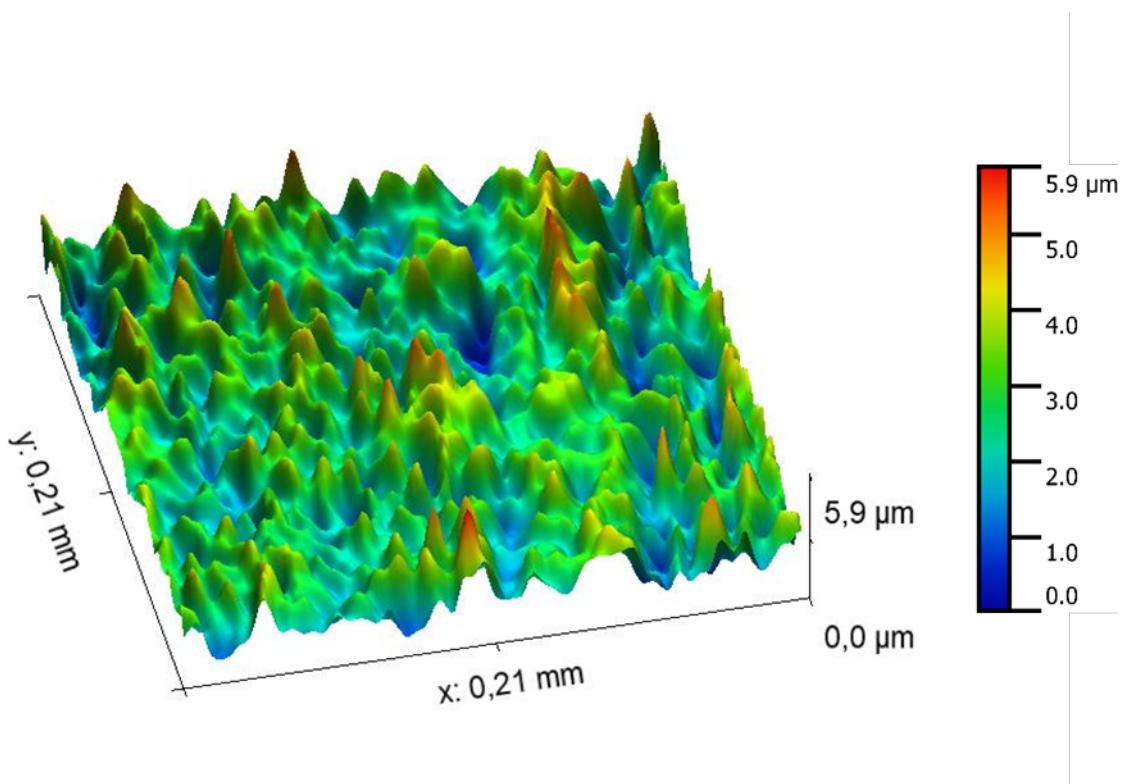
**Таблица 9** – Межгрупповое визуальное сравнение степени шероховатости поверхности по результатам профилометрии

	B	C	D	A1	B1	C1	D1
<b>A</b>	1	0,017*	0,0002*	0,001*	1	0,0001*	0,000003*
<b>B</b>		0,017*	0,0002*	0,001*	1	0,000003*	0,034*
<b>C</b>			0,6	0,703	0,017*	0,121	0,003*
<b>D</b>				0,052	0,0001*	0,3	0,3
<b>A1</b>					0,001*	0,3	0,3
<b>B1</b>						0,001*	0,21
<b>C1</b>							0,003*

*Примечание* – Все значения указаны в нм; \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

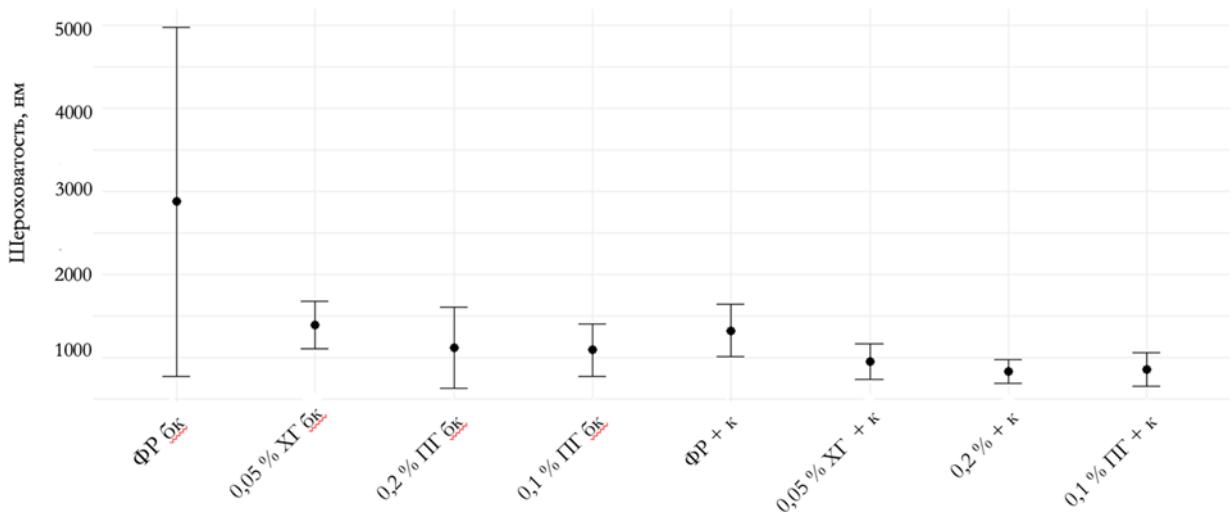


**Рисунок 33** – Профилограмма образца без обработки антисептическими растворами и без кюретажа



**Рисунок 34 – Профилограмма образца, обработанного раствором на основе полигексамида 0,1% с предварительным проведением кюретажа**

Образцы, обработанные раствором хлоргексидина биглюконата, как в Группе I так и в Группе II имели показатели шероховатости поверхности ниже, чем у образцов без антисептической обработки. По сравнению с образцами, обработанными раствором на основе полигексамида, образцы подгрупп В и В1 имели более шероховатую структуру (Рисунок 35). Между собой образцы, обработанные раствором на основе полигексамида 0,1% и 0,2%, демонстрировали схожие результаты ( $p > 0,05$ ). Поверхность корня в Группе II во всех подгруппах была значительно менее шероховатая, чем у образцов всех подгрупп Группы I.



*Примечание – ФР бк – образцы, обработанные физиологическим раствором без кюретажа, 0,05% ХГ бк – образцы, обработанные раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% без кюретажа,*

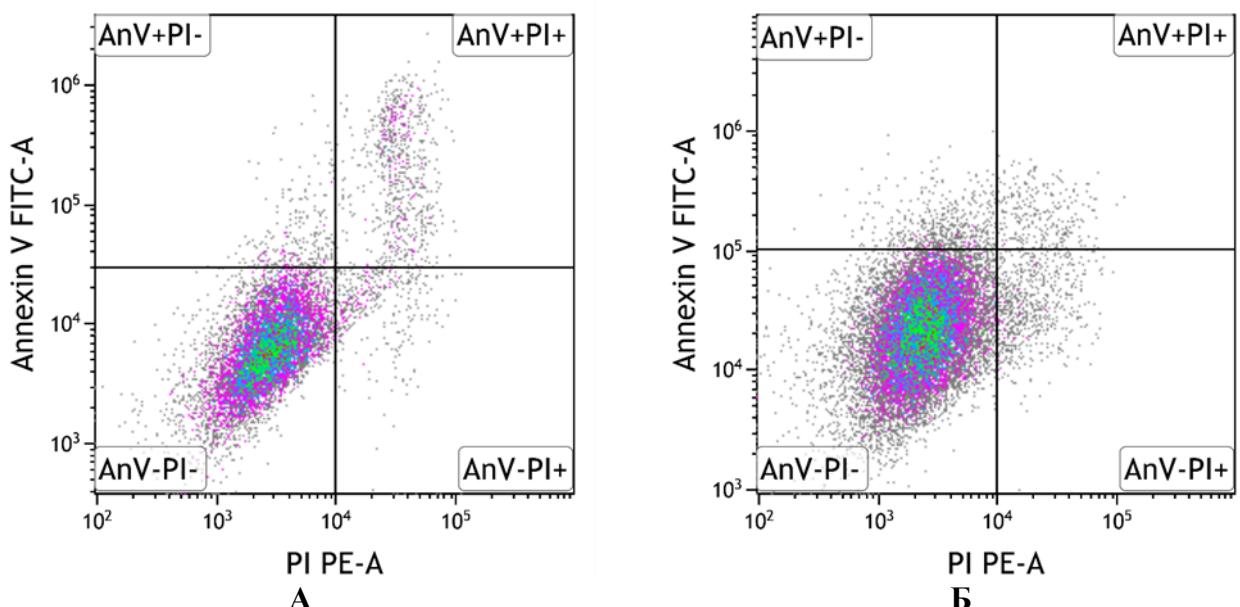
0,2% ПГ бк – образцы, обработанные раствором на основе полигексанида 0,2% без кюретажа, 0,1% ПГ бк – образцы, обработанные раствором на основе полигексанида 0,1% без кюретажа, ФР + к – образцы, обработанные физиологическим раствором с предварительным кюретажем, 0,05% ХГ+ бк – образцы, обработанные раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% с предварительным кюретажем, 0,2% ПГ+ бк – образцы, обработанные раствором на основе полигексанида 0,2% с предварительным кюретажем, 0,1% ПГ + бк – образцы, обработанные раствором на основе полигексанида 0,1% с предварительным кюретажем

**Рисунок 35** – Сравнение шероховатости поверхности на основе профилометрии

### 3.3. Результаты анализа влияния антисептических растворов на функциональные свойства стромальных клеток слизистой оболочки рта с использованием иммуногистохимических методов

#### 3.3.1. Результаты исследования влияния антисептических растворов на функциональные свойства мезенхимальных стromальных клеток десны человека

В результате проведенного исследования были получены данные о влиянии различных концентраций антисептических растворов на мезенхимальные клетки десны человека при экспозиции 10 и 30 минут. Нами представлены репрезентативные данные с проточного цитометра о влиянии 0,05%-го раствора хлоргексидина биглюконата и 0,1%-го раствора «Лавасепт» на жизнеспособность клеток (Рисунок 36). Остальные данные представлены в виде таблиц (Таблицы 10, 11).



**Рисунок 36 – А – 0,05%-й раствор хлоргексидина биглюконата, Б – 0,1%-й раствор «Лавасепт»**

**Таблица 10** – Влияние концентраций препарата «Лавасепт» и хлоргексидина биглюконата на супензию ММСК человека после 10 минутной экспозиции

	контроль	0,1% лавасепт	0,2% лавасепт	0,05% Хлоргексидин	0,2% Хлоргексидин
<b>Живые ММСК, %</b>	92±4,2	88±3,2	86±3,1	86±5,9	75±3,5
<b>Апоптотические, %</b>	4±0,8	4±0,6	3±0,6	7±2,1	19±2,3
<b>Некроз, %</b>	4±1,2	8±1,1	11±2,7	7±1,9	8±1,4

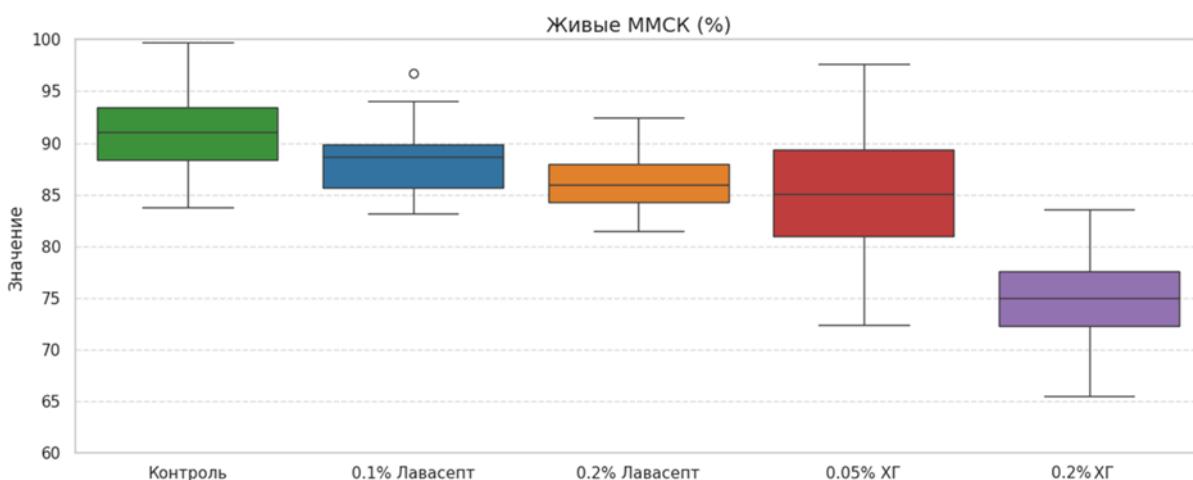
**Таблица 11** – Влияние концентраций препарата «Лавасепт» и хлоргексидина биглюконата на супензию ММСК человека после 30 минутной экспозиции

	контроль	0,1% лавасепт	0,2% лавасепт	0,05% Хлоргексидин	0,2% Хлоргексидин
<b>Живые ММСК, %</b>	90±4,2	76±5,2	74±3,1	72±6,1	53±6,5
<b>Апоптотические, %</b>	6±0,6	8±1,6	12±1,2	12±1,7	29±5,3
<b>Некроз, %</b>	4±1,1	16±2,1	14±2,7	16±1,9	18±2,4

*Примечание* – Формат представленных данных –  $M \pm SD$  (среднее ± стандартное отклонение)

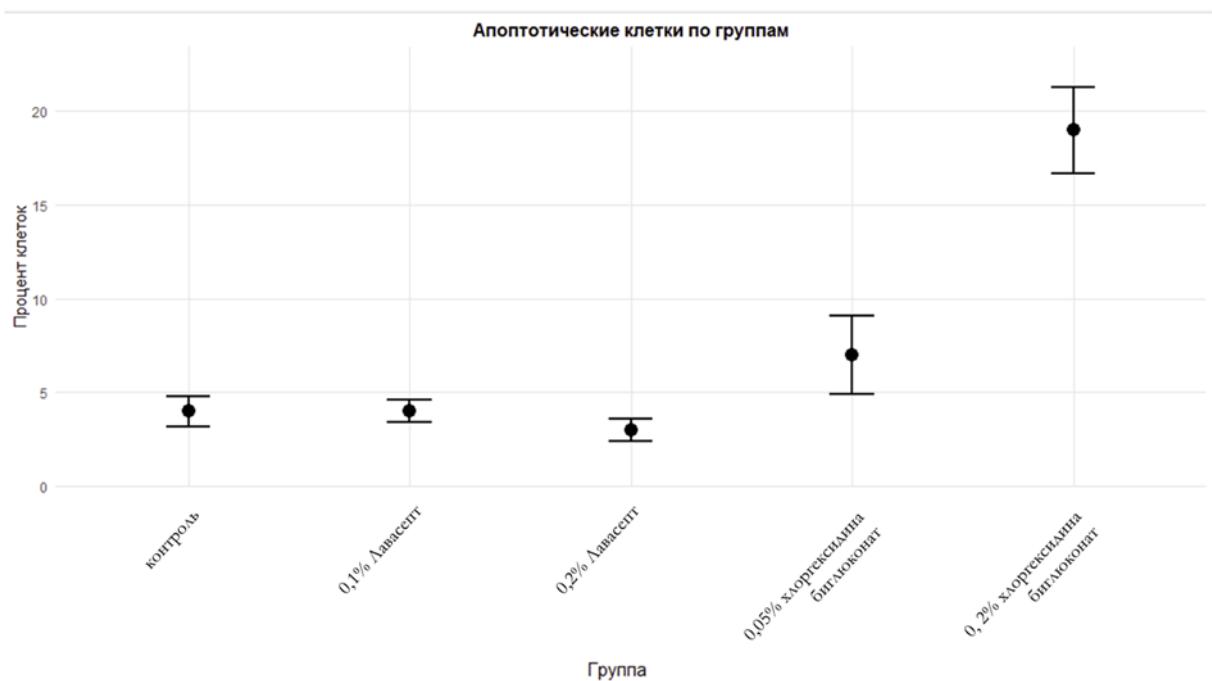
Статистический анализ полученных данных с применением  $t$ -критерия Стьюдента позволил оценить влияние антисептических растворов в различных концентрациях на жизнеспособность стромальных мезенхимальных клеток, а также уровень апоптоза и некроза.

При оценке уровня живых ММСК было отмечено статистически значимое различие между группами ( $p < 0,001$ ). Наибольшая разница с группой контроля была зафиксирована у раствора хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,2% ( $p < 0,01$ ). Растворы на основе полигексанида в концентрации 0,1% и 0,2%, раствор хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05% незначительно снижали показатель жизнеспособности клеток по сравнению с группой контроля ( $p > 0,05$ ), при этом раствор Лавасепта 0,1% показал лучший результат (Рисунок 37).



**Рисунок 37** – Моделирование данных по соотношению живых клеток ММСК на основе средних значений и стандартных отклонений ( $M \pm SD$ )

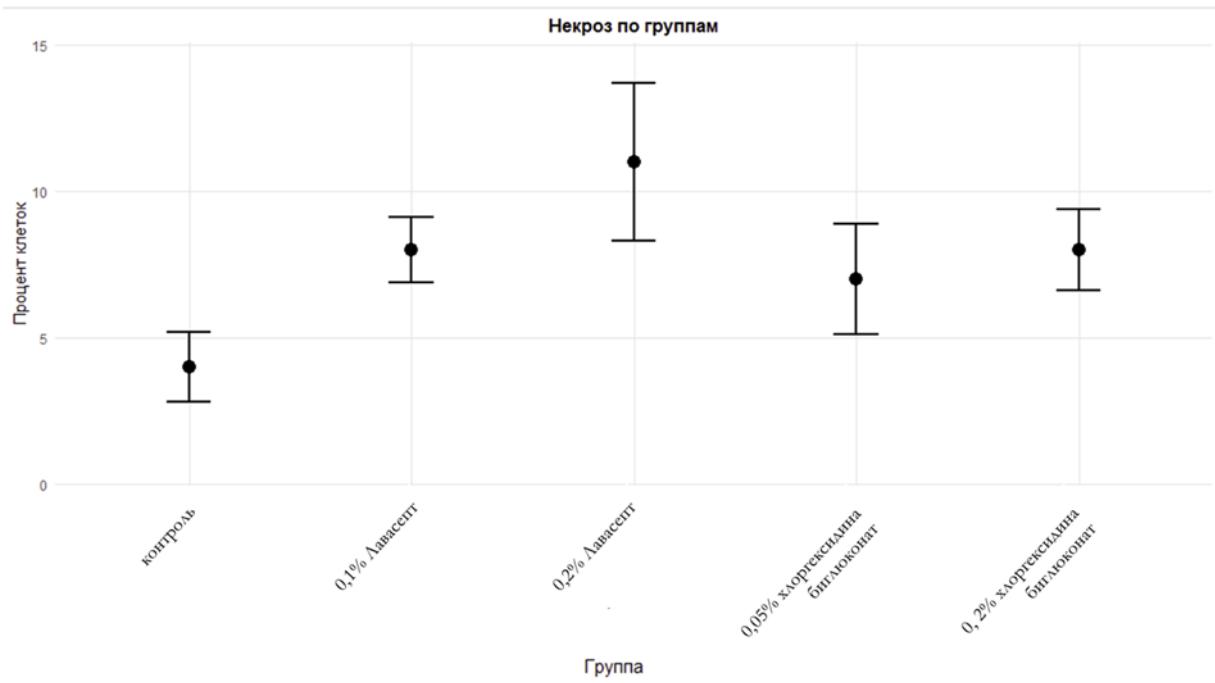
При сравнении показателей апоптоза клеток растворы на основе полигексанида в концентрации 0,1% и 0,2% не вызывали статистически значимого уровня апоптоза ( $p = 0,75$  и  $p = 0,20$  соответственно). Раствор хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05% вызывал статистически значимое увеличение апоптоза ( $p = 0,04$ ). Раствор хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,2% вызывал выраженное увеличение количества клеток с запрограммированной гибелью ( $p < 0,001$ ), Рисунок 38.



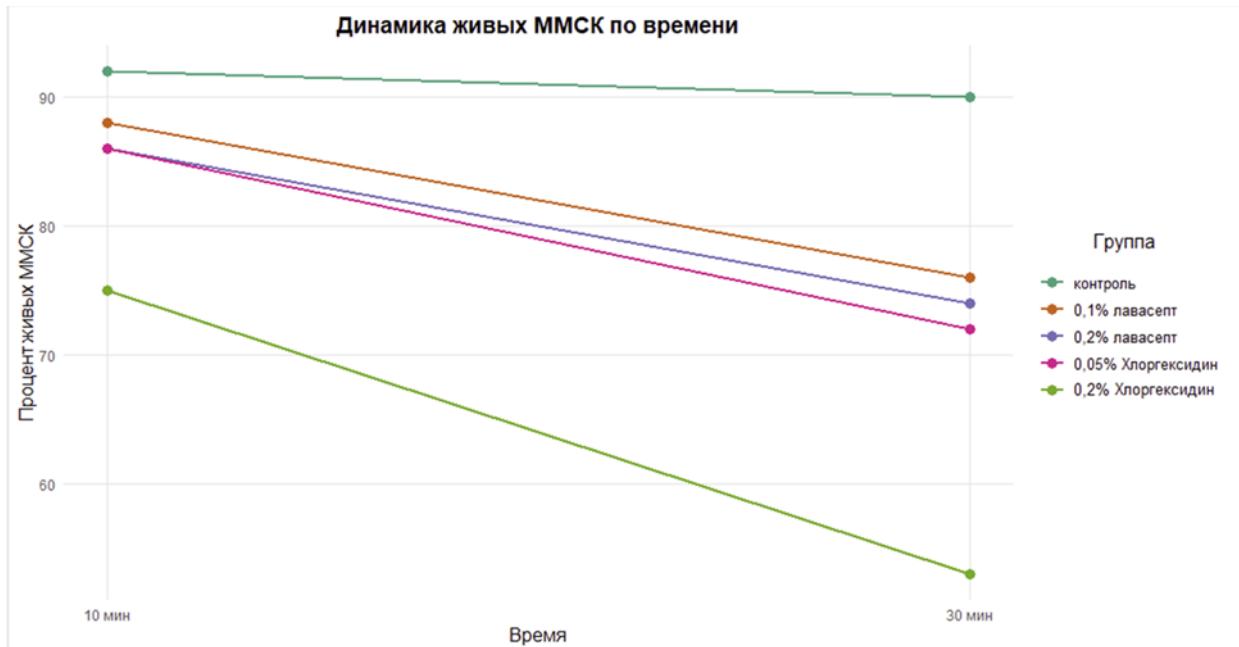
**Рисунок 38** – Межгрупповое сравнения процента апоптоза клеток

Анализ данных по изменению уровня клеток, подвергшихся некротическим изменениям, показал менее выраженные различия между группами ( $p = 0,04$ ). Наибольшие отклонения от группы контроля были отмечены у раствора на основе хлоргексидина в концентрации 0,2%. Раствор на основе полигексанида в концентрации 0,1%, растворы хлоргексидина биглюконата в концентрациях 0,05% и 0,2% демонстрировали схожие результаты, незначительно отклоняющиеся от показателей группы контроля ( $p = 0,10$ ), Рисунок 39.

Сравнительный анализ данных влияния 10-минутной и 30-минутной экспозиции антисептических растворов на клетки ММСК выявил усиление цитотоксических свойств во всех группах исследования ( $p < 0,001$ ). Наибольшее снижение количества жизнеспособных клеток отмечалось для раствора хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,2% ( $p < 0,001$ ). Растворы на основе полигексанида в концентрациях 0,1% и 0,2%, раствор хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05% показали равнозначное менее выраженное снижение количества жизнеспособных клеток ( $p < 0,01$ ), Рисунок 40.

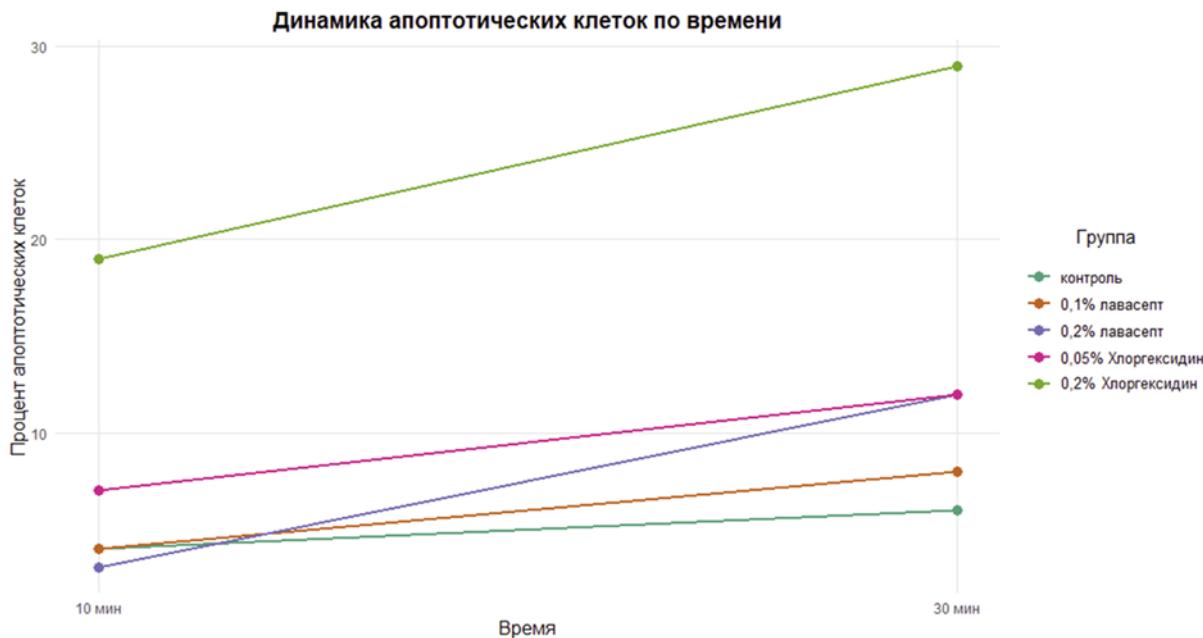


**Рисунок 39 – Межгрупповое сравнения процента некроза клеток**



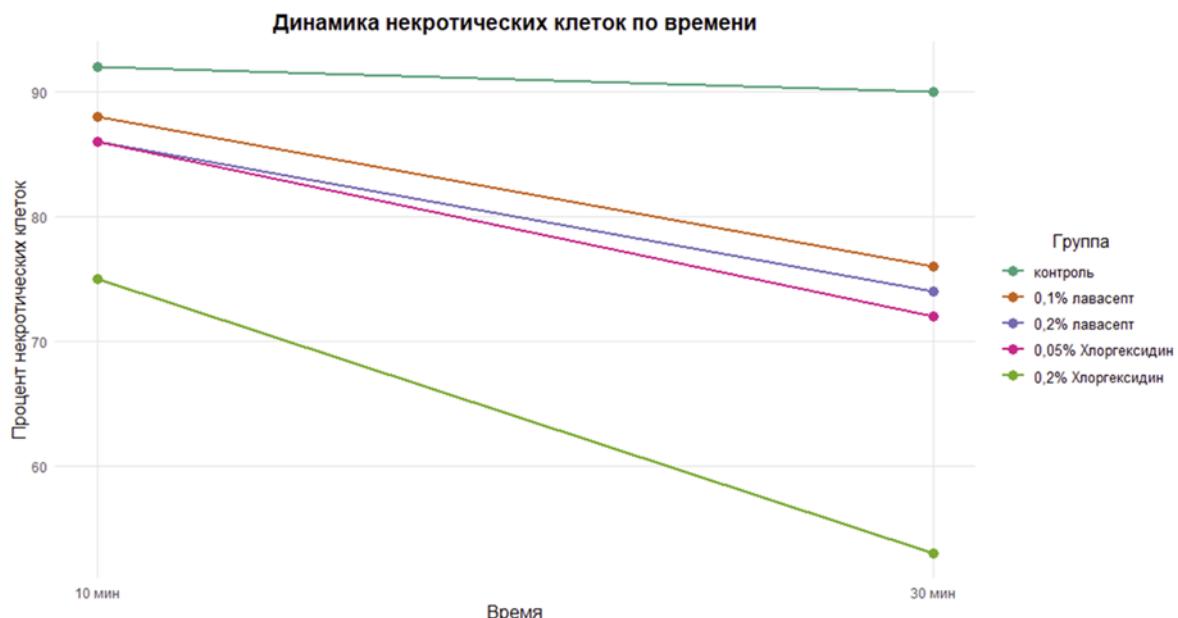
**Рисунок 40 – Межгрупповое сравнение доли живых клеток с экспозицией 10 минут и 30 минут**

При анализе динамики изменения апоптотических клеток выраженный рост показателей был отмечен для раствора 0,2%-го хлоргексидина биглюконата и 0,2%-го раствора Лавасепта ( $p < 0,001$ ), Рисунок 41.



**Рисунок 41 – Межгрупповое сравнение динамики апоптоза при экспозиции антисептического раствора 10 минут и 30 минут**

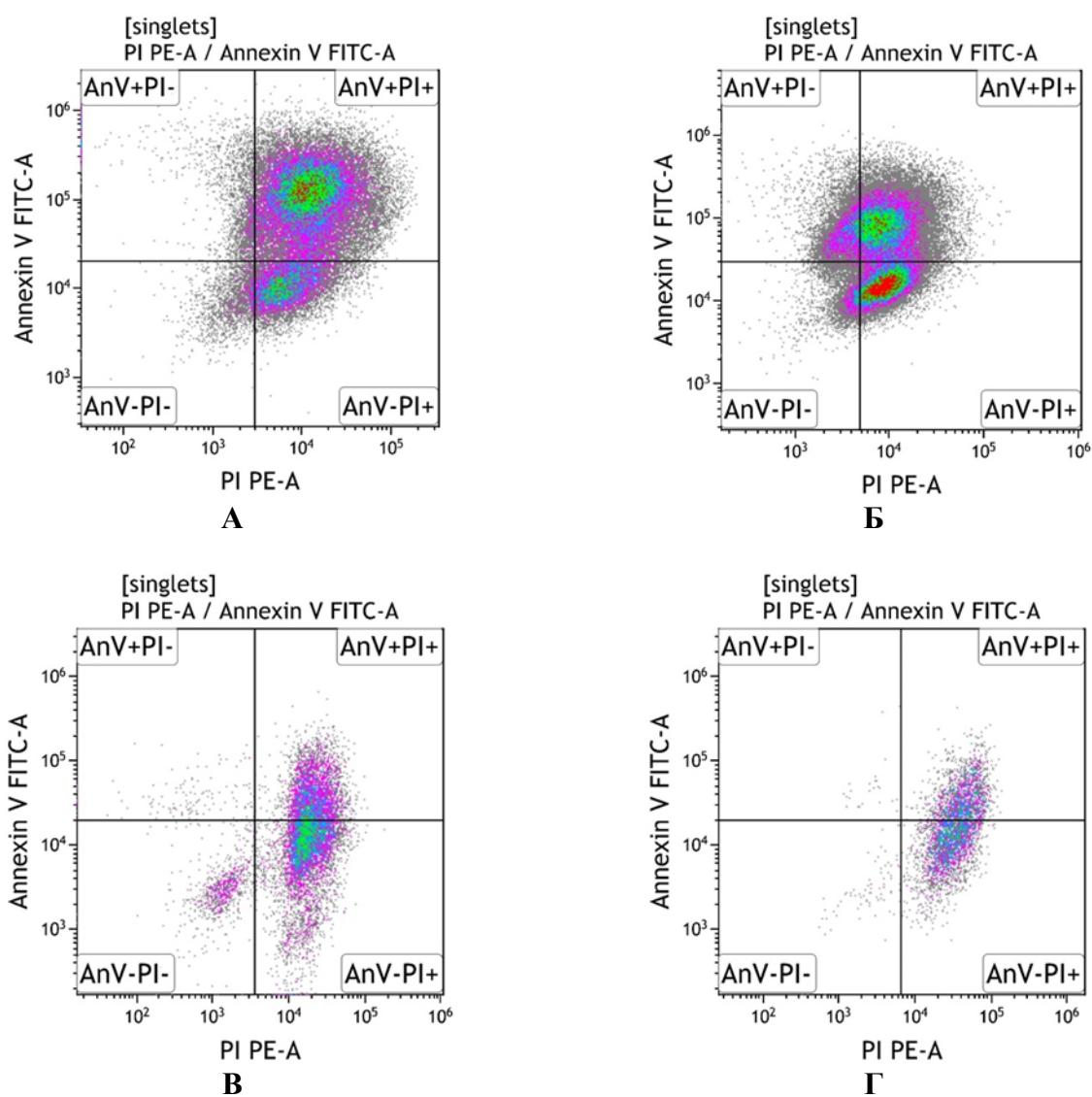
При анализе динамики изменения активности некроза клеток выраженный рост показателей был отмечен для растворов хлоргексидина биглюконата в концентрациях 0,05% и 0,2% ( $p < 0,001$ ), Рисунок 42.



**Рисунок 42 – Межгрупповое сравнение динамики некроза при экспозиции антисептического раствора 10 минут и 30 минут**

**3.3.2. Результаты сравнительного анализа влияния готовых антисептических ополаскивателей и раствора на основе полигексанида на функциональные свойства стромальных клеток десны человека**

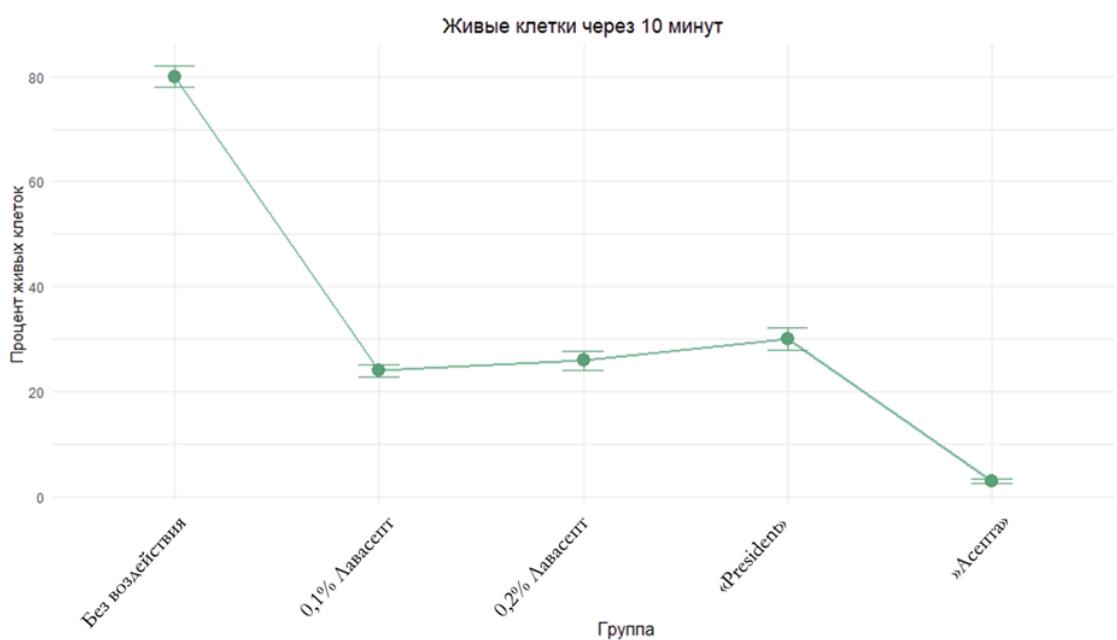
Результаты проведенного исследования продемонстрировали влияние антисептических растворов на мезенхимальные стромальные клетки десны человека после 10-минутного контакта. При проведении сравнительного анализа с применением теста Краскела – Уоллиса были выявлены статистически значимые различия между группами по уровню живых клеток ( $H = 15,82$ ,  $p < 0,001$ ), апоптоза ( $H = 10,45$ ,  $p = 0,003$ ) и некроза ( $H = 16,30$ ,  $p < 0,001$ ).



**Рисунок 43 – А – 0,1%-й раствор Лавасепт, Б – 0,2%-й раствор Лавасепт,  
В – раствор «Президент», Г – раствор «Асепта»**

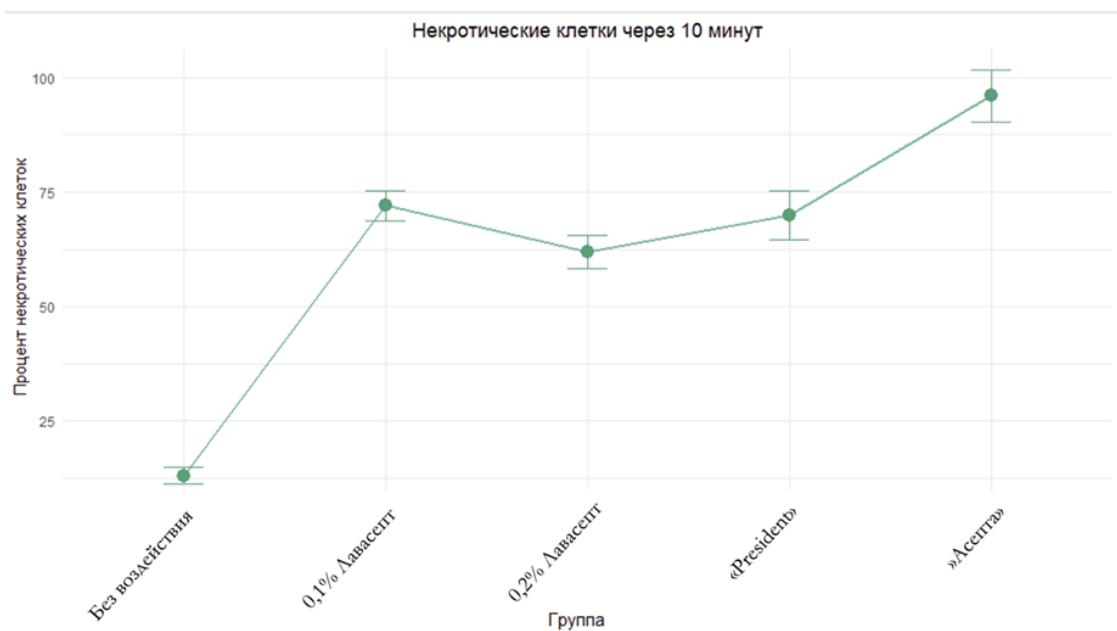
По данным проведенного эксперимента все антисептические растворы вызывали снижение жизнеспособности клеток. Наибольшее снижение доли живых клеток было зарегистрировано для

раствора «Асепта» (живые клетки: 2,99%,  $p < 0,001$ ). Остальные растворы также вызывали уменьшение жизнеспособности клеток ( $p < 0,05$ ), Рисунок 44.



**Рисунок 44 – Межгрупповое сравнение доли живых клеток при экспозиции антисептического раствора 10 минут**

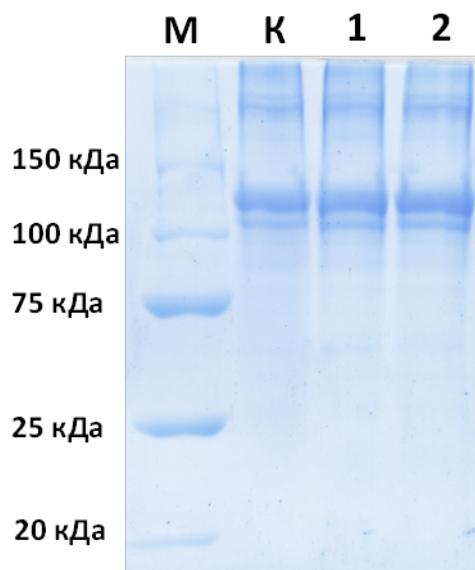
Среди погибших клеток доминирующим механизмом был некроз. Максимальная доза некроза среди клеток наблюдалась в образцах с раствором «Асепта» и достигало 96+5,7% ( $p < 0,001$ ). Растворы на основе полигексанида в концентрации 0,1% и 0,2%, раствор «Президент» показали равнозначные значения в отношении доли погибших клеток ( $p < 0,05$ ), Рисунок 45.



**Рисунок 45 – Межгрупповое сравнение динамики некроза при экспозиции антисептического раствора 10 минут**

### 3.4. Результат оценки влияния антисептических растворов на стабильность коллагена I типа *in vitro* методом электрофореза

Результаты электрофореза представлены на Рисунке 46.



*Примечание* – М – маркер молекулярной массы, К – коллаген, проинкубированный 1:1 с физраствором (0,9%-й раствор NaCl), 1 коллаген, проинкубированный 1:1 с 0,05%-м раствором хлоргексидина, 2 – коллаген, проинкубированный 1:1 с 0,2%-м раствором «Лавасепт»

**Рисунок 46** – Белковый электрофорез в 8%-м полиакриламидном геле в денатурирующих и восстановливающих условиях препаратов коллагена

Согласно полученным данным, был сделан вывод, что инкубация с 0,05%-м раствором хлоргексидина и 0,2%-м раствором «Лавасепт» не приводит к существенному изменению первичной структуры коллагена I типа и показывают одинаковые результаты между собой и при сравнении с контролем.

Электрофоретическая картина идентична во всех группах:

- 1) контроль (коллаген, инкубированный с физраствором 0,9% NaCl);
- 2) коллаген + 0,05%-й хлоргексидина биглюконат;
- 3) коллаген + 0,2%-й «Лавасепт».

Результаты демонстрируют отсутствие значимых различий:

- 1) нет появления новых полос, что свидетельствует об отсутствии фрагментации коллагена;
- 2) нет исчезновения полос, что говорит о том, что деградация белка не происходит в результате воздействия антисептиков;
- 3) нет смещения полос, что подтверждает отсутствие денатурации или агрегации белков;
- 4) нет изменения интенсивности, что подтверждает отсутствие потери белка.

Полученные данные подтверждают, что антисептические растворы, такие как хлоргексидина биглюконат и раствор на основе полигексанида «Лавасепт», не вызывают

протеолитического расщепления (нет новых фрагментов), не приводят к ковалентным модификациям, таким как образование сшивок или окисление. Результаты статистического анализа показали, что различия между образцами, обработанными антисептиками и контролем, не являются статистически значимыми ( $p > 0,05$ ), что подтверждает сохранение первичной структуры коллагена. Важно отметить, что первичная структура коллагена (последовательность аминокислот) критична для его функций.

Антисептические растворы также не нарушали вторичную и третичную структуру белка, так как не наблюдались изменения структуры коллагена, таких как агрегация молекул (что могло бы проявиться в застrevании белка в стартовом геле) или изменение подвижности белка (из-за его разворачивания). Эти факты подтверждают, что антисептики не оказывают разрушительного воздействия на коллаген, сохраняя его структурную и функциональную целостность.

### **3.5. Результаты клинической оценки использования раствора на основе полигексанида при лечении гингивита и пародонтита лёгкой степени тяжести**

Клиническое исследование эффективности применения раствора на основе полигексанида при проведении лечения хронического гингивита и хронического пародонтита лёгкой степени тяжести и было проведено у 138 пациентов (71 пациент с диагнозом K05.10 Хронический гингивит, простой маргинальный, 67 пациентов с диагнозом K05.31 Хронический пародонтит, генерализованный (лёгкая степень). Пациенты с каждым из диагнозов были случайным образом распределены в две группы: группу сравнения (70 человек) и основную группу (68 человек).

Основными критериями эффективности служили динамика индекса зубного налёта (PI) и индекса кровоточивости при зондировании (BOP), измеренные на исходном уровне, через 7 и 14 дней терапии. Статистический анализ выполнен с применением t-критерий Стьюдента ( $\alpha = 0,05$ ) с поправкой Уэлча для независимых выборок. Для оценки эффективности разработанного алгоритма лечения также проводилась контрольная рентгенограмма через 6 месяцев. Признаками положительной динамики считалось повышение плотности кортикальной пластиинки межзубных перегородок и отсутствие прогрессирования резорбции.

Агрегированные данные индексной оценки состояния уровня гигиены и тканей пародонта до начала лечения приведены в Таблице 12.

Анализ полученных результатов продемонстрировал высокий уровень индекса налета на поверхности зубов и кровоточивости при зондировании во всех группах исследования для обоих диагнозов. Не было выявлено статистически значимых различий между группой сравнения и основной группой ( $p > 0,05$  во всех случаях). Данные свидетельствуют об одинаковой

выраженности параметров пародонтального статуса в сравниваемых группах. Клинически различия были минимальны (разница средних значений  $< 5\%$  для ВОР и  $< 0,1$  балла для РІ).

**Таблица 12 – Результаты обследования до проведения лечения**

Диагноз МКБ - 10	Группы исследования	Глубина зондирования PPD (мм)	РІ баллы	ВОР (%)
<b>K 05.1</b>	Группа сравнения (n = 36)	0,5 - 1,4	1,69 ± 0,72	67,2 ± 7,31
	Основная группа (n = 35)	0,5 - 1,6	1,71 ± 0,63	70,1 ± 6,52
	P-уровень различий #	p = 0.188	p = 0.901	p = 0.314
<b>K 05.3</b>	Группа сравнения (n = 34)	2,5 - 3,8	2,05 ± 0,43	85,4 ± 7,51
	Основная группа (n = 33)	2,7 - 3,6	2,13 ± 0,51	86,5 ± 7,8
	P-уровень различий #	p = 0.211	p = 0.491	p = 0.714

*Примечание* – Данные для значений индекса РІ и ВОР представлены в формате M ± SD; # – различия определялись с применением t-критерий Стьюдента ( $\alpha = 0,05$ ) с поправкой Уэлча

Агрегированные данные оценки изменений показаний обследования тканей пародонта после проведенного лечения для диагноза K05.10 Хронический гингивит, простой маргинальный представлены в Таблице 13.

Полученные данные продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий между группами по индексу РІ. Обе группы демонстрировали схожую динамику снижения количества зубного налёта.

Сравнение результатов по индексу ВОР выявило статистически значимое преимущество основной группы ( $p < 0,001$ ). Клинически важная разница составила 11,5% (40,7% против 29,2%). При осмотре через 14 дней различия показателей нивелировались и не имели статистически значимого различия ( $p = 0,223$ ). Обе группы достигли целевых клинических показателей степени кровоточивости десны ( $< 20\%$ ). На Рисунке 47 представлено графическое отображение агрегированных данных.

Применение раствора на основе полигексанида обеспечивало статистически значимое ускоренное снижение кровоточивости (ВОР) уже к 7-му дню лечения при сохранении аналогичной эффективности в контроле зубного налёта (РІ) по сравнению с хлоргексидином биглюконатом.

**Таблица 13 – Сравнительная оценка изменения показателей индексов для диагноза К 05.10**

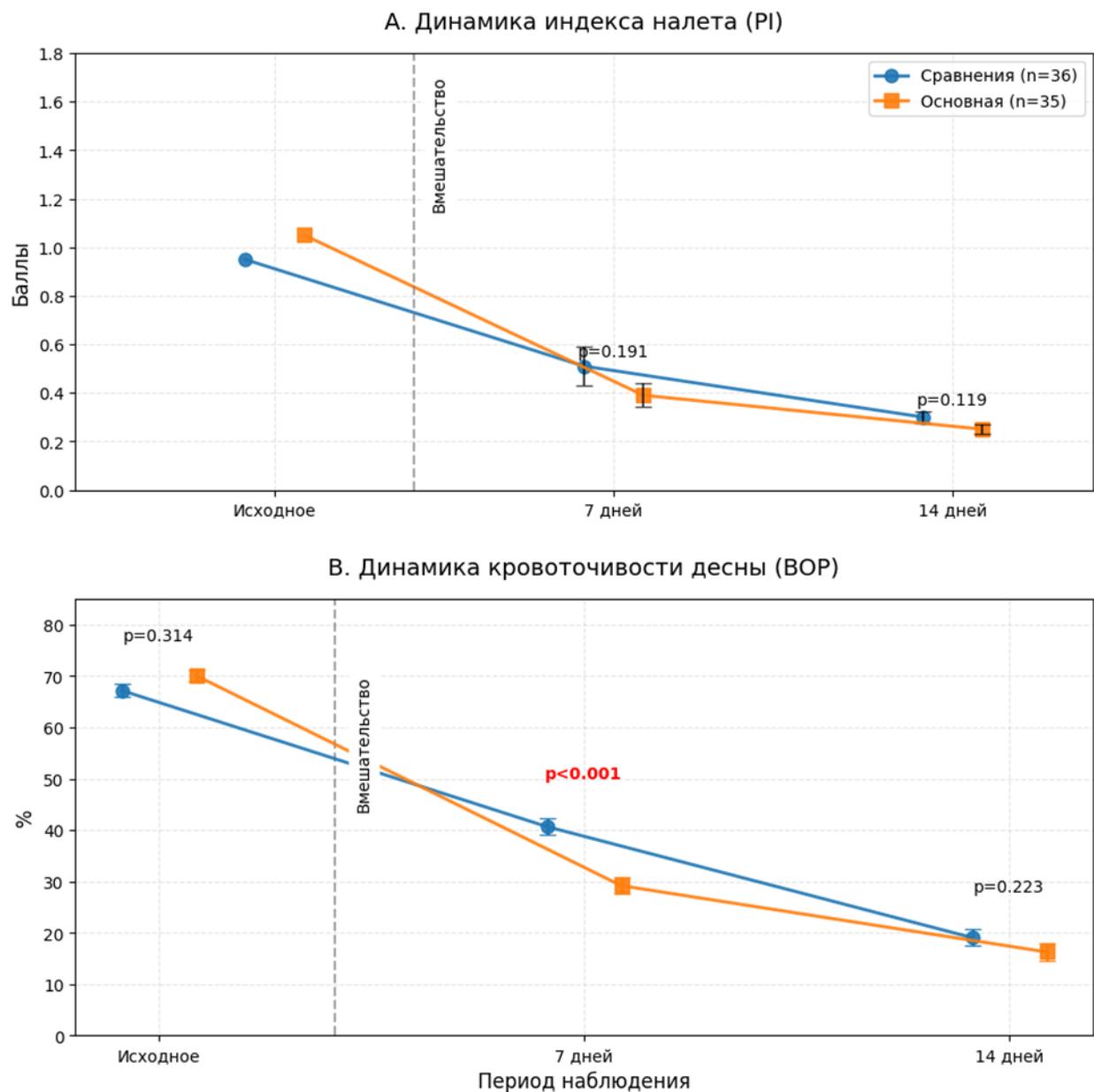
Диагноз МКБ - 10	Группы исследования	PI баллы			ВОР (%)		
		Исходное	7 дней	14 дней	Исходное	7 дней	14 дней
K 05.1	Группа сравнения (n = 36)	0,5 - 1,4	0,51 ± 0,47	0,30 ± 0,15	67,2 ± 7,31	40,7 ± 10,1	19,1 ± 9,4
	Основная группа (n = 35)	0,5 - 1,6	0,39 ± 0,29	0,25 ± 0,12	70,1 ± 6,52	29,2 ± 9,6	16,3 ± 10,2
	P-уровень различий #	p = 0.188	p = 0.191	p = 0.119	p = 0.314	p <0.001*	p = 0.223

*Примечание* – Данные для значений индекса PI и ВОР представлены в формате M ± SD; # – различия определялись с применением t-критерий Стьюдента ( $\alpha = 0,05$ ) с поправкой Уэлча; \* – p < 0,05 – статистически значимые отличия

**Таблица 14 – Сравнительная оценка изменения показателей индексов для диагноза К 05.31**

Диагноз МКБ - 10	Группы исследования	Глубина зондирования PPD (мм)	PI баллы				ВОР (%)				
			Исходное	1 месяц	Исходное	7 дней	14 дней	1 месяц	Исходное	7 дней	14 дней
K 05.3	Группа сравнения (n = 34)	2,5 - 3,8	2,1 - 3,4	2,05 ± 0,43	0,61 ± 0,32	0,36 ± 0,12	0,40 ± 0,22	85,4 ± 7,51	44,1 ± 8,7	19,7 ± 7,7	15,1 ± 6,8
	Основная группа (n = 33)	2,7 - 3,6	2,2 - 3,3	2,13 ± 0,51	0,49 ± 0,27	0,31 ± 0,15	0,34 ± 0,17	86,5 ± 7,8	28,9 ± 10,1	13,3 ± 5,1	16,2 ± 3,5
	P-уровень различий #	p > 0.05	p > 0.05	p = 0,46	p = 0,07	p = 0,09	p = 0,18	p = 0,55	p <0.001*	p <0.001*	p = 0,39

*Примечание* – Данные для значений индекса PI и ВОР представлены в формате M ± SD; # – различия определялись с применением t-критерий Стьюдента ( $\alpha = 0,05$ ) с поправкой Уэлча; \* – p < 0,05 – статистически значимые отличия



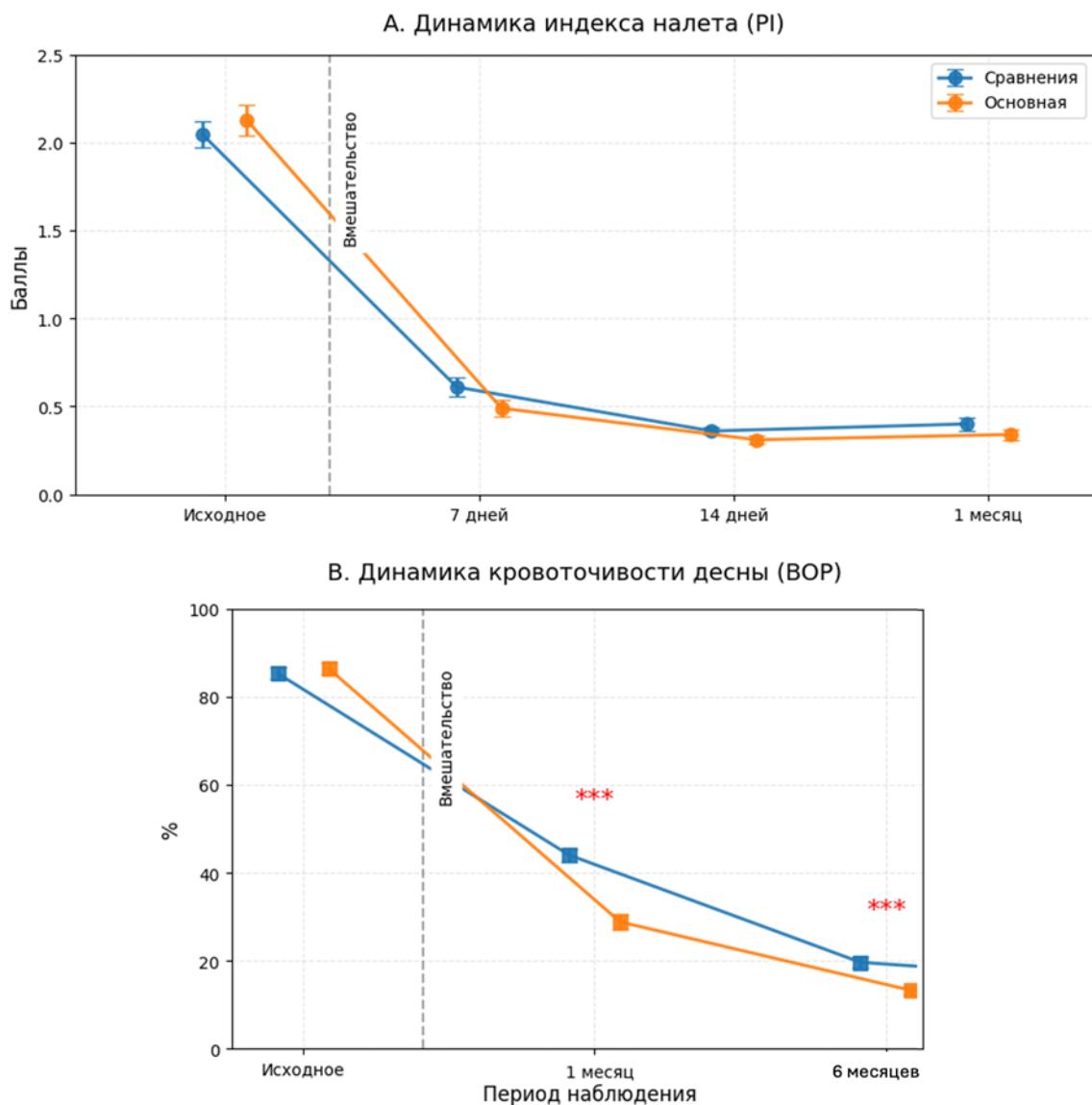
**Рисунок 47 – Агрегированные данные по клинической эффективности для диагноза К 05.10**

Обобщенные данные оценки результатов обследования тканей пародонта на различных временных отрезках для диагноза К 05.31 представлены в Таблице 14.

Статистический анализ выявил дифференцированное воздействие терапевтического лечения на изучаемые параметры. Статистически значимых межгрупповых различий не было выявлено ни в одной временной точке ( $p > 0,05$ ). Обе группы показали схожую положительную динамику снижения налета. На 7-й день наблюдалась тенденция к снижению PI в основной группе ( $d = 0,41$ ), не достигшая статистической значимости. Максимальное снижение индекса оценки налета наблюдалось к 14-му дню (на 82–85% от исходного).

На 30-й день зафиксировано значительное снижение BOP в основной группе ( $\Delta = 15,2\%$ , 95%-й ДИ: 10,8–19,6%,  $d = 1,67$ ). Через 6 месяцев различия сохранялись ( $\Delta = 6,4\%$ , 95%-й ДИ:

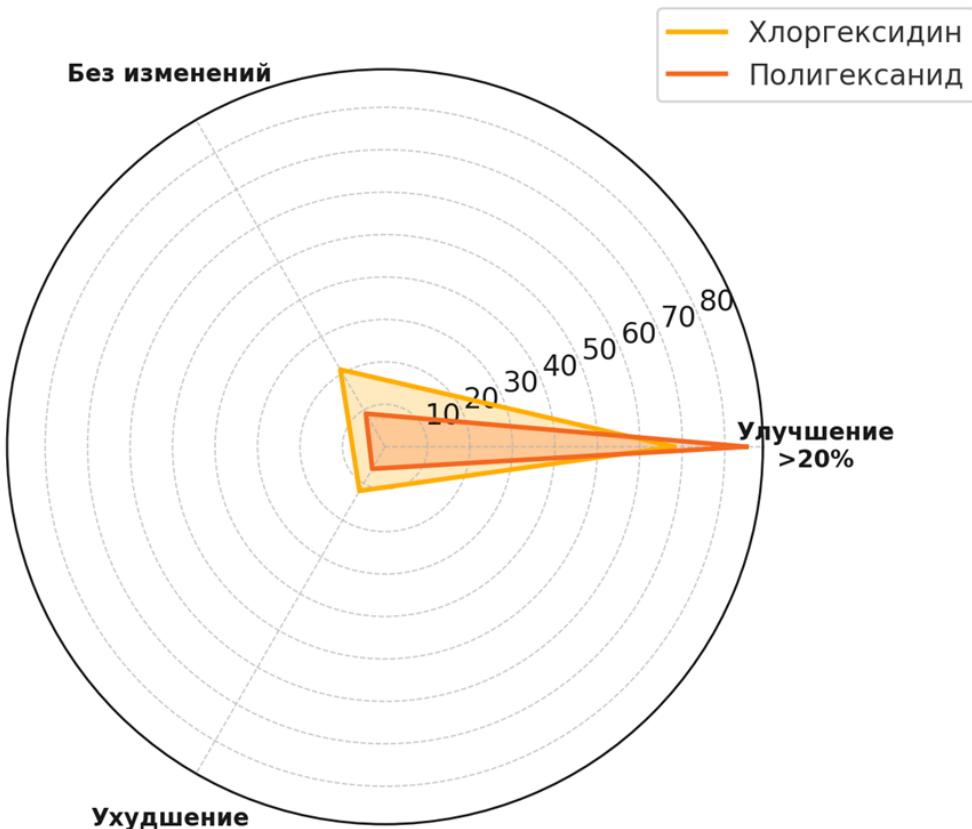
3,3–9,5%,  $d = 0,99$ ). Динамика основной группы демонстрировала незначительный рост показателей ВОР с 30-го дня (13,3%) до 6 месяцев (16,2%). Графическое изображение данных представлено на Рисунке 48.



**Рисунок 48 – Агрегированные данные по клинической эффективности для диагноза К 05.31**

Наиболее выраженное и статистически значимое преимущество нового алгоритма комплексного лечения наблюдалось в показателе кровоточивости при зондировании (ВОР) на ранних сроках наблюдения (7 и 14 дней). Таким образом применение раствора на основе полигексанида приводило к значительно более быстрому купированию воспаления десны в первые две недели после лечения по сравнению с хлоргексидином биглюконатом.

Для пациентов с диагнозом К 05.31 Хронический пародонтит, генерализованный (лёгкая степень тяжести) оценивалось рентгенологическое восстановление плотности кортикальной пластиинки. Распределение изменения кортикальной пластиинки отображено на Рисунке 49.



**Рисунок 49** – Распределение исходов реминерализации кортикальной пластиинки в группах исследования

В Группе I 23 из 34 пациентов (68%) продемонстрировали клинически значимое восстановление кортикальной пластиинки ( $> 20\%$  относительного приращения), тогда как в Группе II таких пациентов оказалось 28 из 33 (85%). Различие между группами осталось статистически значимым ( $p = 0,012$ ), что подтверждает более высокую частоту выраженной реминерализации при использовании раствора на основе РНМВ.

Отсутствие достоверных изменений восстановления кортикальной пластиинки (приращение в пределах  $\pm 10\%$ ) наблюдалось у 7 из 34 пациентов в Группе I (21%) и у 3 из 33 пациентов Группе II (9%). При сравнении этих долей применялся точный критерий Фишера; статистическая значимость не была достигнута ( $p = 0,289$ ), что говорит о сходной частоте стабилизации состояния в обеих группах.

Клиническое ухудшение (снижение плотности кортикальной пластиинки) зафиксировано у 4 из 34 пациентов (12%) в Группе II и у 2 из 33 (6%) в Группе II. Различие между группами по этому показателю оказалось незначимым (точный критерий Фишера,  $p = 0,142$ ), хотя тенденция к меньшей частоте ухудшения при применении РНМВ дополнительно подчёркивает его более щадящее воздействие на костную ткань пародонта.

### Клинический случай № 1

Пациент Д., 25 лет, обратился в клинику с жалобами на часто возникающую кровоточивость десен при чистке зубов и приеме пищи. При объективном осмотре было отмечено наличие отека и застойной гиперемии свободной десны. При проведении зондирования была отмечена кровоточивость (ВОР = 63%), зубодесневое соединение не нарушено. Индексная оценка уровня гигиены показала низкий уровень (PI = 2,3 б. – плохой уровень гигиены). Рентгенологическое исследование (ОПТГ) не выявило изменений в объеме и плотности кортикальной пластиинки межзубных перегородок. Подвижность зубов и рецессии десны не были выявлены. Был поставлен диагноз: К05.1 Хронический гингивит. Лечение было проведено с применением разработанного алгоритма комплексного лечения. Раствор на основе полигексанида (0,1%-й «Лавасепт») применялся в качестве ротовых ванночек.



**Рисунок 50** – Исходная ситуация, отмечаются отек и застойная гиперемия  
маргинальной десны



**Рисунок 51** – Исходная ситуация, выраженная кровоточивость десны  
после зондирования



**Рисунок 52 – Улучшение уровня гигиены при индексной оценке через 7 дней**



**Рисунок 53 – Клиническая картина на контрольном осмотре через 14 дней после лечения: нет признаков гиперемии и отека десны, отсутствие кровоточивости при зондировании**

### **Клинический случай № 2**

Пациент Т. 28 лет, обратился с жалобами на кровоточивость десен при чистке зубов. Объективно: отек и застойная гиперемия маргинальной десны. При зондировании – кровоточивость (BOP = 75%), целостность зубодесневого прикрепления сохранена. Гигиена полости рта неудовлетворительная (PI = 2,7 б.). На ОПТГ костная ткань межзубных перегородок без видимых изменений. Подвижность зубов и рецессии отсутствуют. Диагноз: K05.1 Хронический гингивит. Проведено комплексное лечение по разработанному алгоритму, включавшее ротовые ванночки 0.1% раствором на основе полигексанида («Лавасепт»).



**Рисунок 54 – Исходный уровень гигиены полости рта до лечения**



**Рисунок 55** – Результат зондирования десневой борозды при первичном осмотре



**Рисунок 56** – Контрольный осмотр на 7-е сутки: заметное улучшение уровня гигиены



**Рисунок 57** – Состояние пародонта на 14-е сутки после лечения гингивита:  
признаки положительной динамики: отсутствие гиперемии и отека

### Клинический случай № 3

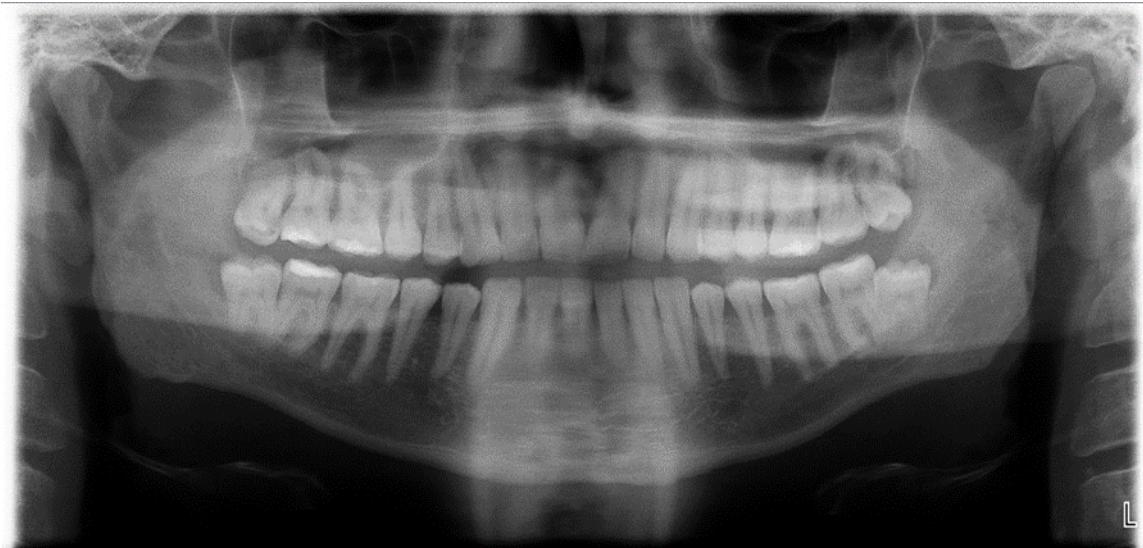
Пациент С. 36 лет, обратился с жалобами на кровоточивость десен при чистке зубов и неприятный запах изо рта. Объективно: отек и застойная гиперемия десневого края. При зондировании – кровоточивость (BOP = 81%), целостность зубодесневого прикрепления нарушена, отмечаются пародонтальные карманы (максимальная глубина 4 мм). Гигиена полости рта неудовлетворительная (PI = 2,6 б.). На ОПТГ определяется горизонтальная резорбция костной ткани вершин альвеолярных перегородок (до 1/3 длины корней) с размытостью кортикальных пластинок и незначительным снижением плотности губчатой кости. Подвижность зубов и рецессии не диагностированы. Установлен диагноз K05.3 Хронический пародонтит (лёгкая степень тяжести). Проведено комплексное лечение по разработанному алгоритму, включавшее антисептическую обработку пародонтальных карманов и ротовые ванночки с применением 0,1%-го раствора на основе полигексанида («Лавасепт»).



**Рисунок 58** – Исходное состояние тканей пародонта



**Рисунок 59** – Состояние пародонта на 14-е сутки после лечения:  
признаки положительной динамики: отсутствие гиперемии и отека



**Рисунок 60** – ОПТГ исходной ситуации с рентгенологическими признаками резорбции вершин альвеолярных перегородок, снижена плотность кортикальной пластиинки



**Рисунок 61** – Контрольная ОПТГ исходной ситуации с рентгенологическими признаками стабилизации плотности костной ткани, признаки уплотнения кортикальной пластиинки

#### Клинический случай № 4

Пациент Е. (26 лет) обратился в клинику с жалобами на постоянную кровоточивость дёсен, возникающую при чистке зубов и во время еды и неприятный запах изо рта. При клиническом осмотре диагностированы отёк и выраженная гиперемия маргинальной десны. Зондирование выявило обильную кровоточивость (ВОР = 88%), наличие пародонтальных карманов (максимальная глубина 4 мм) и нарушение целостности зубодесневого соединения. Уровень гигиены полости рта оценен как плохой (PI = 2,6 б.). На ортопантомограмме (ОПТГ) определены начальные признаки резорбции костной ткани: убыль высоты межзубных перегородок до 1/3 длины корней с размытостью кортикальных пластинок. Патологической подвижности зубов и рецессий десны не выявлено. На основании клинической и рентгенологической картины был установлен диагноз: К05.3 Хронический пародонтит (лёгкая степень тяжести). Лечение проводилось по разработанному комплексному алгоритму, включавшему применение 0,1%-го раствора на основе полигексанида («Лавасепт») в качестве раствора для антисептической обработки пародонтальных карманов и курса ротовых ванночек.

Согласно представленным данным, применение 0,1%-го раствора на основе полигексанида в качестве антисептического агента при лечении воспалительных заболеваний пародонта оказывает положительное влияние на исход терапии. При лечении гингивита и пародонтита лёгкой степени тяжести способствует устраниению кровоточивости, улучшению регенерации тканей пародонта, снижению степени воспаления и деструкции костной ткани. Восстановление пародонтальных тканей после лечения способствует повышению функциональной стабильности зубов, что, в свою очередь, положительно сказывается на уровне качества жизни пациентов.



**Рисунок 62 – ОПТГ при обращении в клинику с явлениями воспалительной резорбции вершин межзубных перегородок**



**Рисунок 63 – Рентгенологический контроль через 6 мес.: стабилизация костной ткани с восстановлением кортикального контура межзубных перегородок**

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Воспалительные заболевания пародонта являются одной из наиболее частных причин обращения пациентов к врачу-стоматологу. Высокая распространенность заболеваний пародонта поддерживает актуальность изучения заболевания, причин его развития и методов лечения (Слажнева Е. С. и др., 2022; Denefil O. et al., 2023). Основной этиологической проблемой развития заболеваний пародонта является пародонтопатогенная микрофлора. Воспалительные явления в тканях десны при постепенном развитии приводят к значительному разрушению тканей, окружающих зуб и к потере зубов. Это значительно снижает качество жизни пациентов.

Длительное хроническое воспаление структур пародонта может влиять на системное состояние организма и способствовать активации патологических процессов в других системах и органах, а также усугублению уже имеющихся общесоматических патологий. Причиной активации патогенного потенциала микрофлоры полости рта является накопление зубного налета и формирование устойчивой бляшки в непосредственной близости от тканей пародонта. У всех пациентов с диагностированным заболеванием пародонта наблюдается качественное и количественное изменение микробного состава.

Микрофлора пародонтальных карманов изменяется в зависимости от глубины разрушения костной ткани, что обусловлено изменением концентрации кислорода в сторону ее уменьшения при прогрессировании деструкции костной ткани и углублении пародонтальных карманов. При этом происходит сдвиг в сторону увеличения популяции анаэробных микроорганизмов (Shulyatnikova O. A. et al., 2024; Sulijaya B., 2020). Согласно агрегированным данным, полученным в нашем исследовании с увеличением тяжести пародонтита, происходило снижение количества грамположительных кокков, и грамположительных палочек, наблюдался рост количества и частоты обнаружения грамотрицательных палочек, энтеробактерий и грибов. Таким образом наблюдается вытеснение резидентной флоры и преобладание условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

У всех пациентов были обнаружены представители пародонтопатогенных бактерий (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*), что подтверждает их непосредственное участие в развитии воспалительных заболеваний пародонта, что соотносится с уже имеющимися литературными данными (Teughels W. et al., 2024; Nannan M. et al., 2022). *Porphyromonas gingivalis* была обнаружена в среднем в 79% образцов, *Tannerella forsythia* – 67% образцов, *Prevotella intermedia* в 69% образцов, что свидетельствует о взаимосвязи этих видов с заболеваниями пародонта.

Из анаэробных микроорганизмов немаловажную роль в развитии пародонтита отводят также *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Kelk P. et al., 2022). При этом наличие этого вида бактерий связывают с усилением агрессивности течения пародонтита и его прогрессированием (Dukka H. et

al., 2021). В нашем исследовании микроорганизм был идентифицирован во всех трех группах в 5%, 2%, 3% образцов соответственно. Не было обнаружено статистически значимой корреляции между содержанием *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и тяжестью пародонтита.

Текущие исследования считают также одним из основных пародонтопатогенов *Fusobacterium nucleatum*. Уникальные свойства бактерии заключаются в двустороннем проявлении взаимодействия бактерии с макроорганизмом. Существует двойственная природа взаимодействия *F. nucleatum* с организмом хозяина: в условиях здорового микробиома этот вид способен формировать симбиотические отношения (Stokowa-Sołtys K. et al., 2021), однако при определенных обстоятельствах он проявляет себя как патогенный агент, нарушающий микробиологический баланс и провоцирующий развитие серьезных заболеваний полости рта через взаимодействие с другими патогенными микроорганизмами (Slazhneva E. et al., 2022). Практически во всех образцах проведенного нами исследования была обнаружена *F. nucleatum*. Также не отмечалось статистически значимого снижения концентрации и частоты высеивания *F. nucleatum* среди всех трех групп, что позволяет сделать вывод о ее непосредственном участии в развитии и поддержании воспаления в тканях пародонта.

По результатам исследования была выявлена закономерность снижения представителей нормофлоры, таких как стрептококки и лактобактери на фоне повышения частоты обнаружения инвазивных видов (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*) свидетельствует о развитии дисбактериоза и соотносится с данными (Denefil O. et al., 2022). С учетом имеющихся данных о возможности конкурирования бактерий *Lactobacillus* и подавлении роста пародонтопатогенной флоры, можно судить о наличии взаимосвязи вытеснения лактобактерий из микробиома пародонтального кармана коррелирует с прогрессированием заболевания (Monasterio G. et al., 2020). Также наблюдается значительное преобладание анаэробной флоры, для которой характерно агрессивное влияние на ткани пародонта за счет выделения различных эндотоксинов.

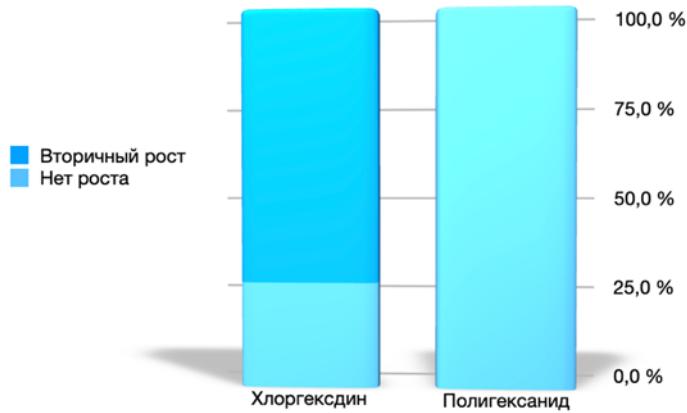
Исследования, оценивающие роль грибов рода *Candida* в развитии заболеваний пародонта, демонстрируют проявления комменсальных или патогенных свойств в зависимости от локализации и видового состава микробных сообществ (Suresh Unniachan A. et al., 2020). Сообщается также о синергическом взаимодействии *Candida*, *F. nucleatum* и *Porphyromonas gingivalis* и необходимости дальнейшего изучения этого аспекта (Музыченко А. П. и др., 2024). Проведенное нами исследование демонстрирует высокий процент обнаружения указанных трех представителей микрофлоры во всех трех группах исследования, что подтверждает имеющиеся литературные данные.

Наблюдалась четкая динамика от кокковой флоры к анаэробным грамотрицательным палочкам по мере прогрессирования пародонтита, что согласуется с литературными данными о роли *P. gingivalis* и *T. forsythia* в хроническом воспалении (Socransky et al., 1998).

Лечение заболеваний пародонта на сегодняшний день является актуальным вопросом для медицины. Одним из основных этапов проведения терапии при пародонтите является применение антисептических растворов. Долгое время основным раствором в практике врачей пародонтологов оставался раствор хлоргексидина биглюконата. Однако современные научные исследования свидетельствуют о наличии неблагоприятных свойств хлоргексидина биглюконата, таких как изменение вкусовой чувствительности, неприятный вкус, изменения цвета зубов. Немаловажными являются сообщения о наличии цитотоксичности хлоргексидина биглюконата и формировании резистентности к раствору у микрофлоры.

Раствор на основе полиаминопропил бигуанида (полигексанида) успешно используется в медицине для воздействия на микробные биопленки и лечения воспалительных явлений в тканях. Биологическая совместимость, отсутствие выраженной цитотоксичности и способность разрушать микробные биопленки делает раствор на основе полигексанида перспективным в отношении лечения воспалительных тканей пародонта.

Агрегированные результаты исследования продемонстрировали различие в степени подавления роста микроорганизмов, присутствующих в биопленке пародонтальных карманов. В 72,2% случаев наблюдался вторичный рост микроорганизмов (*Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces israelii*, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 2582, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloace*, *Candida albicans*, *Candida albicans* ATCC 10231) в присутствии раствора хлоргексидина биглюконата (Рисунок 64).



*Примечание – Указано действующее вещество антисептического раствора*

**Рисунок 64 –** Наличие вторичного роста бактериальных клеток в присутствии растворов антибиотиков

Результаты исследования чувствительности микроорганизмов к растворам антисептиков свидетельствуют о том, что в отношении *Streptococcus sanguinis*, *Porphyromonas gingivalis*, растворы хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,2%, 0,05%, 0,1%, 0,12%, Лавасепта в концентрациях 0,1% и 0,2%, обладают эквивалентным бактерицидным действием и способны

полностью подавлять рост и размножение микроорганизмов. Высокая чувствительность данных микроорганизмов даже к относительно низким концентрациям антисептических растворов вероятно обусловлена их высокой чувствительностью к активным формам кислорода в связи с отсутствием у них каталаз и супероксиддисмутазы.

Все представители дрожжевых грибов (*Candida albicans*, *Candida albicans* ATCC 1023) показали более высокую резистентность к растворам хлоргексидина биглюконата, чем остальные исследуемые микроорганизмы. Возможно, это связано с особенностями строения клеточных стенок у данных микроорганизмов, а именно наличие большого количества хитина в составе. При этом наблюдалась выраженная чувствительность к растворам на основе полигексанида во всех исследуемых концентрациях.

*Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces israelii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloace*, *Candida albicans*, а также типовых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538; *Escherichia coli* ATCC 2582, *Candida albicans* ATCC 10231 продемонстрировали более выраженную резистентность к раствору хлоргексидина биглюконата с концентрацией 0,05%, вероятно связанную с низкой концентрацией активного вещества. Раствор на основе полигексанида обладает хорошими бактерицидными свойствами в отношении указанных штаммов, что подтверждает его эффективность.

Шероховатость поверхности представляет собой количественную характеристику её гладкости. Чем меньше шероховатость, тем более гладкой является поверхность. При лечении воспалительных заболеваний пародонта формирование гладкой поверхности твердых тканей зуба, в особенности корня является одной из важных задач. Шероховатая поверхность способствует более быстрой адгезии микробного налета и формированию новой биопленки. Это приводит к сохранению и поддержанию и прогрессированию воспалительной реакции в структурах пародонта. Таким образом при проведении комплексной терапии при лечении гингивита и пародонтита необходимо формировать гладкую поверхность корня.

Антисептическая обработка в процессе проведения пародонтологического лечения может способствовать появлению шероховатости на поверхности корня зуба в результате химического взаимодействия раствора и твердых тканей. Известны данные о взаимодействии хлоргексидина биглюконата и твердых тканей зуба с формированием кристаллических агрегатов на поверхности за счет связывания катионного антисептика и отрицательно заряженных групп гидроксиапатита. Результаты проведенного исследования показали, что на поверхности цемента корня зуба, обработанного раствором 0,05%-го хлоргексидина биглюконата отмечается образование значительного количества пластиночных агрегатов. Исследование степени шероховатости поверхности цемента корня зуба путем профилометрии также зафиксировало наличие

выраженной шероховатости поверхности, что подтверждает связывание хлоргексидина биглюконата и гидроксиапатита корня зуба.

По имеющимся литературным данным длительное присутствие раствора хлоргексидина биглюконата в связанном состоянии на поверхности цемента корня зуба приводит к выраженному цитотоксическому влиянию как в отношении фибробластов периодонта, так и в отношении остеобластов альвеолярной кости, что может ухудшать регенерацию тканей пародонта (Babgi W. et al., 2021; Soriano-Souza C. A. et al., 2015; Chang Y. C. et al., 2001).

Результаты проведенного исследования продемонстрировали формирование более гладкой поверхности цемента корня зуба при применении раствора на основе полигексанида как в образцах без кюретажа, так и после предварительной обработки кюретой при визуальной оценке микрофотографий и проведении профилометрии. Не было замечено образования каких-либо новых структур на поверхности корня при использовании растворов на основе полигексанида. Таким образом раствор на основе полигексанида создает более благоприятные условия для регенерации тканей пародонта после проведенного лечения.

Наибольшая шероховатость была зафиксирована в контрольной группе без кюретажа и антисептической обработки —  $2872 \pm 1915$  нм (диапазон значений от 1209 до 7233 нм). После обработки 0,05%-м хлоргексидином без кюретажа она составила  $4,0 \pm 0$  баллов по визуальной шкале ( $p < 0,05$ ).

Наименьший показатель шероховатости был зафиксирован при комбинации кюретажа и обработки 0,1%-м раствором на основе полигексанида —  $805,8 \pm 223$  нм, (диапазон значений от 627,36 до 984,24), что коррелировало со значениями визуальной оценки  $2,17 \pm 0,4$  балла по визуальной шкале ( $p < 0,05$ ).

Полигексанид (0,1–0,2%) обеспечивал на 30–40% более гладкую поверхность, чем хлоргексидин ( $p < 0,05$ ). Хлоргексидин 0,05% вызывал образование кристаллических структур и трещин, что коррелирует с повышенной шероховатостью. Различия в изменении поверхности корня зуба, вероятно обусловлены различиями в химическом взаимодействии антисептических растворов с твердыми тканями зуба. Известно, что за счет своей катионной природы молекулы хлоргексидина биглюконата способны вступать в реакцию с ионами ( $\text{Ca}^{2+}$ ), фосфата ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) и другими ионами, входящими в состав дентина и цемента с образованием кристаллических структур или аморфных отложений на их поверхности. Хемосорбция катионов хлоргексидина на гидроксиапатите и коллагене создаёт тонкий слой полимеризованных бигуанидных молекул. Осаждение комплексных солей ( $\text{CHX-Ca/CHX-PO}_4$ ) формирует кристаллические либо аморфные частицы, визуализируемые на SEM-снимках как «flakes/deposits». Это повышает выраженность микрорельефа (Lapinska B. et al., 2018; Öztekin F., Adigüzel Ö., 2019).

В свою очередь химическое взаимодействие полигексанида с твёрдыми тканями зуба практически не изучено. Благодаря своей линейной структуре и полимерным свойствам полигексанид образует молекулярный слой, устойчиво адсорбирующиеся на различных материалах (металл, стекло, пластик) (De Paula, G.F. et al., 2011). Аналогичный механизм адсорбции распространяется и на биологические поверхности, включая твердые ткани зуба.

Клеточная гибель является одним из важных процессов, который следует учитывать при внедрении клинических протоколов. Параметр тканевой биосовместимости необходимо контролировать для снижения рисков ятогенного повреждения тканей и нарушения процессов регенерации после проведенного лечения. Без оценки цитотоксичности по стандартам ISO 10993–5 возможны осложнения — от атрофии слизистой до длительно персистирующей воспалительной реакции, тогда как биосовместимые средства обеспечивают эффективность без выраженного угнетения клеточных функций, что формирует основу для безопасных клинических протоколов.

Результаты проведенного исследования показали, что различные концентрации раствора на основе полигексанида не имеют выраженного цитотоксического эффекта на клетки десны. Это может свидетельствовать о равноценном безопасном применении раствора на основе полигексанида вместо хлоргексидина биглюконата.

Сравнительный анализ цитотоксичности растворов показал, что суммарное количество клеток погибших путем апоптоза и некроза было выше при воздействии раствором хлоргексидина биглюконата. Раствор хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,2% вызвал наибольшее снижение жизнеспособности клеток ( $p < 0,001$ ), тогда как Лавасент 0,1% продемонстрировал наименьшую цитотоксичность ( $p < 0,001$ ). Это свидетельствует о преимуществе раствора «Лавасент» по параметрам тканевой биосовместимости. Полученные нами данные согласуются с исследованиями (A. Kramer и др., 2018; Жаворонок И. П. и др., 2024), где указано на более низкую цитотоксичность полигексанида в сравнении с хлоргексидином. Растворы полигексанида (0,1% и 0,2%) и 0,05%-й хлоргексидин оказали менее выраженное влияние на жизнеспособность клеток ( $p > 0,05$ ).

Раствор хлоргексидина биглюконата в концентрации 0,05% вызвал статистически значимое увеличение апоптоза ( $p = 0,04$ ), 0,2%-й хлоргексидин биглюконат привел к выраженному росту апоптотических клеток ( $p < 0,001$ ), тогда как растворы на основе полигексанида (0,1% и 0,2%) не показали значимого увеличения апоптоза ( $p = 0,75$  и  $p = 0,20$  соответственно). При этом наибольший уровень некроза наблюдался при использовании 2%-го полигексанида ( $p = 0,04$ ), 0,1%-й полигексанид, 0,05%-й и 0,2%-й хлоргексидин показали схожие с контролем результаты ( $p = 0,10$ ).

В литературе практически не встречаются данные о цитотоксическом воздействия хлоргексидина и полигексанида на культуры клеток, в отличие от антимикробного действия. Из

полученных нами данных, можно предположить, что чем длительнее контакт изучаемых антисептиков с клетками, тем более выраженный цитотоксический эффект можно наблюдать.

Увеличение времени экспозиции с 10 до 30 минут усиливало цитотоксичность всех растворов ( $p < 0,001$ ), 0,2%-й хлоргексидин биглюконат вызвал наибольшее снижение жизнеспособности клеток. 0,1%-й и 0,2%-й «Лавасепт», 0,05%-й хлоргексидин показали менее выраженное, но значимое снижение ( $p < 0,01$ ). Также 0,2%-й хлоргексидин биглюконат и 0,2%-й «Лавасепт» привели к значительному росту апоптоза ( $p < 0,001$ ), при этом 0,05%-й и 0,2%-й хлоргексидин вызвали выраженное увеличение некроза ( $p < 0,001$ ).

Все тестируемые растворы, которые находятся в открытом доступе для пациентов («Лавасепт», «Президент», «Асепта»), снижали жизнеспособность клеток. Раствор «Асепта» оказался наиболее цитотоксичным: жизнеспособность клеток снизилась до 2,99% ( $p < 0,001$ ), а уровень клеточного некроза достиг  $96 \pm 5,7\%$  ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о массированной гибели клеток, которая вероятно связана с наличием в составе детергентов, вызывающих лизис клеток. При этом Лавасепт (0,1% и 0,2%) и «Президент» показали схожие, но менее выраженные эффекты ( $p < 0,05$ ). Таким образом становится крайне важна необходимость контроля время экспозиции антисептических растворов на поверхности тканей пародонта.

Согласно полученным данным, мы сформулировали ключевые преимущества растворов на основе полигексанида «Лавасепт»: минимальное снижение жизнеспособности клеток – 0,1%-й «Лавасепт» показал наименьшую цитотоксичность среди всех исследуемых растворов, что подтверждается статистически значимыми различиями ( $p < 0,05$ ) по сравнению с хлоргексидина биглюконатом и другими антисептиками. Даже при увеличении концентрации до 0,2%-го «Лавасепт» сохранял относительно высокую биосовместимость, в отличие от 0,2%-го хлоргексидина биглюконата, который вызывал резкое снижение жизнеспособности клеток ( $p < 0,001$ ). Низкий уровень индукции апоптоза: в отличие от хлоргексидина биглюконата, который в концентрации 0,05% и 0,2% значимо увеличивал долю апоптотических клеток ( $p = 0,04$  и  $p < 0,001$  соответственно), 0,1%-й и 0,2%-й «Лавасепт» не вызывал статистически значимого роста апоптоза ( $p > 0,05$ ). Умеренное влияние на некроз: растворы «Лавасепт» не приводили к выраженному некротическому эффекту, в отличие от 0,2%-го хлоргексидина, который вызывал значительное увеличение некроза ( $p < 0,001$ ). Стабильность при увеличении времени экспозиции: даже при 30-минутной экспозиции 0,1%-й «Лавасепт» сохранял более благоприятный профиль цитотоксичности по сравнению с хлоргексидином биглюконатом, что делает его предпочтительным для клинического применения, особенно в длительных процедурах. Преимущество перед коммерческими ополаскивателями: в отличие от таких средств, как «Асепта», вызывающих до 96% некроза клеток, «Лавасепт» в концентрациях 0,1–

0,2% обеспечивал значительно более мягкое воздействие, что подтверждает его высокий терапевтический индекс.

Коллаген I типа участвует в заживлении ран, являясь естественным субстратом для клеток. Большее число волокон в тканях десны составляет коллаген, который способен формировать различные высокоорганизованные агрегаты с характерной супраструктурой для организации матрикса соединительной ткани.

При проведении лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта важно учитывать влияние препаратов и средств на структуру коллагеновых волокон для исключения ятрогенных причин нарушения репарации.

Проведенное исследование показало отсутствие негативного влияния 0,2% раствора «Лавасент» на коллаген I типа, что подтверждает безопасность его использования при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

При сравнении степени влияния 0,2%-го раствора «Лавасент» и 0,05%-го раствора хлоргексидина биглюконата не было обнаружено значимых различий, что подтверждает их сопоставимую биосовместимость в отношении ключевых компонентов регенерации тканей. Данные о безопасности 0,05%-го раствора хлоргексидина биглюконата в отношении коллагена I типа совпадают с данными, представленными Alomar A. Z. и соавторами. При этом важно отметить, что авторы указывают на дозозависимый эффект в отношении растворения коллагеновых фибрилл, так 4%-й раствор хлоргексидина биглюконата разрушал структуру коллагеновых волокон.

Результаты проведенного исследования позволили получить важные научные и клинические данные о применении 0,1%-го раствора на основе полигексанида для лечения хронического гингивита и пародонтита легкой степени тяжести. Основными критериями эффективности служили динамика индекса зубного налета (PI) и кровоточивости при зондировании (BOP), которые демонстрируют уровень гигиены полости рта и выраженность воспаления в тканях пародонта.

Основная группа показала более быстрое купирование воспаления: уже к 7-му дню BOP снизился на 15,2% ( $\Delta = 15,2\%$ , 95%-й ДИ 10,8–19,6,  $d = 1,67$ ,  $p < 0,001$ ), тогда как в контрольной группе снижение составило 11,5% (40,7% против 29,2%). К 14-му дню разница нивелировалась ( $p = 0,223$ ), обе группы достигли ожидаемого клинического порога  $BOP < 20\%$ . Это подтверждает, что полигексанид имеет более выраженный противовоспалительный эффект в краткосрочной перспективе, что может существенно повлиять на общий прогноз лечения, предотвращая развитие более серьезных осложнений.

Снижение индекса PI в обеих группах было сопоставимым, что указывает на эффективный контроль над зубным налетом в обоих случаях. Однако, в группе с применением полигексанида

улучшение показателей было более выраженным уже на 7-й день, что подчеркивает его эффективность на более ранних этапах лечения ( $p < 0,001$ ). На 14-й день различия между группами уменьшались, что свидетельствует о схожей долговременной эффективности обоих препаратов. Результаты контрольных рентгеновских исследований через 6 месяцев для пациентов с пародонтитом показали отсутствие прогрессирования резорбции костной ткани и восстановление кортикальной замыкательной пластиинки межзубных перегородок, что подтверждает благоприятный исход проведенного терапевтического лечения.

Таким образом, результаты данного исследования подтверждают, что раствор на основе полигексанида является эффективным и безопасным средством для лечения хронического гингивита и хронического пародонтита легкой степени тяжести. Он обеспечивает более быстрое и выраженное уменьшение воспаления десен, что может существенно улучшить качество жизни пациентов, страдающих от этих заболеваний. Применение данного средства на ранних этапах терапии позволяет не только эффективно контролировать воспаление, но и предотвратить дальнейшие осложнения, такие как прогрессирование резорбции костной ткани.

Оценка частоты восстановления кортикальной пластиинки после проведенного лечения демонстрировала статистически значимые различия между группами ( $p = 0,012$ ) в пользу полигексанида, что подтверждает более высокую частоту выраженной реминерализации при использовании раствора на основе РНМВ. Клинические признаки прогрессирования заболевания встречались в небольшом проценте случаев ( $p = 0,142$ ) и вероятно были обусловлены нарушениями в соблюдении рекомендаций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ВЫВОДЫ

1. Установлена четкая зависимость состава микрофлоры от степени тяжести пародонтита: при прогрессировании заболевания наблюдается снижение доли резидентных Грам-положительных кокков (*Streptococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*) и увеличение численности Грам-отрицательных анаэробных патогенов (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*) при этом тяжелая степень пародонтита характеризуется доминированием *P. gingivalis* (93% образцов) и сопутствующим ростом условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Candida albicans*), что свидетельствует о выраженному дисбиозе и формировании агрессивной биопленки.

2. Антисептическая композиция на основе полигексанида в концентрации 0,1% и 0,2% и 2%-го хлоргексидина биглюконата продемонстрировали высокую бактерицидную и фуницидную активность *in vitro*: оба антисептика полностью подавляли рост ключевых пародонтопатогенов (*F. nucleatum*, *P. gingivalis*) в течение 1 часа. Антисептическая композиция на основе полигексанида показала преимущество в отношении *Actinomyces spp.*, *S. aureus* и *C. albicans*, обеспечивая 100%-е подавление даже при концентрации 0,1%, тогда как хлоргексидина биглюконат в низких концентрациях (0,05%) допускал рост единичных колоний.

3. Морфометрический анализ выявил статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в параметрах шероховатости поверхности: минимальные показатели шероховатости ( $805,8 \pm 223$  нм) отмечены после комбинированного воздействия кюретажа и 0,1% раствора антисептической композиции на основе полигексанида по сравнению с максимальными значениями Ra ( $2872 \pm 1915$  нм), зарегистрированными в контрольной группе без антисептической обработки.

4. Данные сканирующей электронной микроскопии продемонстрировали принципиальные различия в ультраструктурной организации поверхности: 0,05% раствор хлоргексидина биглюконата индуцировал формирование многочисленных кристаллических депозитов в отличие от антисептической композиции на основе полигексанида, сохранившего наноструктурную целостность поверхности (средний размер неровностей  $< 100$  нм), что подтверждено данными профилометрического анализа – достоверное снижение (на  $62,3 \pm 5,8\%$ ) параметра Ra при использовании антисептической композиции на основе полигексанида в концентрации 0,1% и 0,2%.

5. Антисептическая композиция на основе полигексанида в концентрации 0,1% и 0,2% продемонстрировали минимальную цитотоксичность ( $p > 0,05$  в сравнении с контролем) и низкий уровень апоптоза ( $p = 0,75$ ), в отличие от 0,2%-го раствора хлоргексидина, вызывавшего значительное снижение жизнеспособности клеток ( $p < 0,001$ ) и повышение апоптоза до  $p < 0,01$ .

При этом коммерческий антисептик на основе 0,25% раствора хлоргексидина биглюконата показал максимальную цитотоксичность с  $96\pm5,7\%$  некроза клеток ( $p < 0,001$ ). Важно отметить, что даже при 30-минутной экспозиции 0,1%-й раствор антисептической композиции основе полигексанида вызывал достоверно меньшее снижение жизнеспособности клеток (на  $15\pm3,2\%$ ,  $p < 0,01$ ) по сравнению с хлоргексидина биглюконатом в той же концентрации ( $32\pm4,1\%$ ,  $p < 0,001$ ), что подтверждает его существенные преимущества в клиническом применении.

6. Электрофоретический анализ в денатурирующих условиях продемонстрировал, что исследуемые антисептические растворы (0,05%-й хлоргексидин и 0,2%-й раствор антисептической композиции на основе полигексанида) не вызывают значимых изменений в первичной структуре коллагена I типа, что подтверждается идентичным характером электрофоретических профилей экспериментальных образцов и контроля.

7. Применение 0,1%-го раствора антисептической композиции на основе полигексанида продемонстрировало высокую клиническую эффективность в терапии заболеваний пародонта: у пациентов с простым маргинальным гингивитом отмечено двукратное ускорение купирования воспаления по сравнению с контролем ( $\Delta\text{BOP} = 11,5\%$ ) и в фазе динамического наблюдения достигла 92% эффективности, у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом лёгкой степени тяжести подтверждена устойчивость клинического результата, с сохранением 88% эффективности в отдалённом периоде через 6 месяцев.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление *P. gingivalis* и *C. albicans* в высоких титрах служит маркером тяжелого течения пародонтита и требует включения в терапию антисептиков с расширенным спектром действия.

2. При тяжелых формах пародонтита, ассоциированных с агрессивной биопленкой предпочтительнее применение антисептической композиции на основе полигексанида в концентрации 0,2% с временем экспозиции не более 10 минут.

3. При необходимости усиления антисептической обработки в связи с присоединением грибковой флоры применять 0,2%-й раствор антисептической композиции на основе полигексанида с ограничением времени экспозиции до 10 минут.

4. Использование 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата в пародонтологической терапии лимитировано его побочным эффектом в виде образования кристаллического осадка на поверхности корня, что создает условия для реколонизации микрофлоры.

5. Раствор антисептической композиции на основе полигексанида в концентрации 0,1% целесообразно применять для повседневной клинической практики как основной антисептик для обработки пародонтальных карманов.

6. Продолжительность одномоментной экспозиции 0,2%-го хлоргексидина биглюконата и коммерческих ополаскивателей на основе 0,25% раствора хлоргексидина при лечении воспалительных заболеваний пародонта не должна превышать 10 минут.

7. При лечении воспалительных заболеваний пародонта рекомендуем применять домашний курс в виде ротовых ванночек с применением 0,1%- раствора антисептической композиции на основе полигексанида по 2-3 минуты после каждого приема пищи и чистки зубов продолжительностью 14 дней.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

КОЕ – колониеобразующая единица

ОПТГ – ортопантомограмма

СЭМ – сканирующая электронная микроскопия

BOP – Bleeding on Probing

PHMB – polyhexamethylene biguanide

PI – Plaque Index

PPD – Pocket Probing Depth

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова, И. С. Применение вакуум-лазерной терапии в комплексном лечении хронического гингивита / И. С. Агафонова // Russian Journal of Dentistry. – 2024. – Т. 28. – С. 1.
2. Баксриддинович, Т. А. Сравнение эффективности консервативного и хирургического лечения генерализованного периодонтита / Т. А. Баксриддинович // Европейский международный журнал междисциплинарных исследований и управленческих исследований. – 2024. – Т. 4, № 11. – С. 33–38.
3. Давтян, О. К. Влияние профессиональной гигиены полости рта на состояние слизистой оболочки рта / О. К. Давтян // Universum: медицина и фармакология. – 2024. – № 6 (111). – С. 20–28.
4. Далимова, Ш. Распространенность заболеваний пародонта у студентов-стоматологов 1-2 курсов / Ш. Далимова // Профилактическая медицина и здоровье. – 2022. – Т. 1, № 1. – С. 113–115.
5. Долгалев, А. А. Фотодинамическая терапия при лечении заболеваний пародонта. Обзор литературы / А. А. Долгалев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – № 18. – С. 115–120.
6. Евневич, К. А. Структурный анализ зубочелюстных деформаций и нуждаемость в комплексном лечении пациентов с заболеваниями пародонта (ретроспективный анализ) / К. А. Евневич // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. – 2022. – № 9. – С. 186–188.
7. Елизова, Л. А. Новая классификация заболеваний пародонта. Пародонтит / Л. А. Елизова, В. Г. Атрушкевич, Л. Ю. Орехова // Пародонтология. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 80–82.
8. Зырянова, А. И. Осведомленность врачей-стоматологов г. Барнаула о консервативных методах лечения заболеваний пародонта / А. И. Зырянова, Е. А. Кириенкова // Scientist. – 2025. – Т. 3, № 31. – С. 120–123.
9. Ишин, К. Н. Профилактика и лечение стоматологических заболеваний у пациентов с диабетом / К. Н. Ишин, Е. В. Невзорова // Вестник науки. – 2024. – Т. 2, № 10 (79). – С. 769–775.
10. Киреев, В. В. Применение ультразвукового аппарата в пародонтологической практике у лиц пожилого и старческого возраста / В. В. Киреев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – № 30. – С. 80–82.
11. Куликова, А. А. Применение антисептической композиции на основе полиаминонпропил бигуанида в лечении хронического катарального гингивита / А. А. Куликова, З. С. Хабадзе, Ю. А. Бакаев [и др.] // Эндодонтия Today. – 2022. – № 2 (20). – С. 197–200.
12. Маматсолиева, Д. З. Гингивит У Детей И Подростков / Д. З. Маматсолиева, Ш. А. Маматкулов, К. Р. Мазифарова // Research Journal of Trauma and Disability Studies. – 2023. – Т. 2, № 2. – С. 60–64.
13. Муртазаев, С. Распространенность заболеваний пародонта у детей в пубертатный период / С. Муртазаев [и др.] // Stomatologiya. – 2019. – Т. 1, № 4 (77). – С. 43–44.

14. Наврузова, У. О. К. Современные аспекты этиопатогенеза генерализованного пародонтита (обзор литературы) / У. О. К. Наврузова // Биология и интегративная медицина. – 2019. – № 2 (30). – С. 62–89.
15. Романенко, И. Г. Эффективность фотодинамической терапии в лечении красного плоского лишая на стоматологическом приеме / И. Г. Романенко [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2024. – Т. 30, № 1. – С. 13–19.
16. Слажнева, Е. С. Распространенность заболеваний пародонта у пациентов с различным индексом массы тела / Е. С. Слажнева, В. Г. Атрушкевич, Л. Ю. Орехова, Е. С. Лобода // Пародонтология. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 202–208.
17. Соколович, Н. А. Применение антибактериальных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Н. А. Соколович, А. А. Саунина, С. Араби // Медицинский Альянс. – 2024. – Т. 12, № 3.
18. Соколович, Н. А. Применение антибактериальных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Н. А. Соколович, А. А. Саунина, С. Араби // Медицинский Альянс. – 2024. – Т. 12, № 3.
19. Соколович, Н. А. Применение антибактериальных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта (обзор литературы) / Н. А. Соколович, А. А. Саунина, С. Араби // Медицинский Альянс. – 2024. – Т. 12, № 3.
20. Старикова, И. В. Современный взгляд на применение озона в терапевтической стоматологии / И. В. Старикова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2024. – № 4. – С. 3–8.
21. Хабадзе, З. С. Полигексанид как новая антисептическая композиция для врача-стоматолога / З. С. Хабадзе, Д. С. Назарова, А. А. Куликова [и др.] // Эндодонтия Today. – 2021. – № 4 (19). – Р. 306–309.
22. Чевычелова, О. Н. Распространённость заболеваний пародонта у лиц пожилого возраста / О. Н. Чевычелова, Д. С. Тишков, О. Л. Пихур // Университетская наука: взгляд в будущее. – 2022. – С. 517–519.
23. Чобанов, Р. Э. Парадонтальные карманы как биотопы накопления и жизнедеятельности *Helicobacter pylori* / Р. Э. Чобанов, Р. М. Мамедов // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2008. – № 7.
24. Шамурадов, Т. Ф. Использование Хлоргексина Биглюконата в стоматологии / Т. Ф. Шамурадов // International Congress on Biological, Physical And Chemical Studies (ITALY). – 2024. – С. 15–18.
25. Abdulkareem, A. A. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis / A. A. Abdulkareem, F. B. Al-Taweel, A. J. B. Al-Sharqi [et al.]. – DOI

10.1080/20002297.2023.2197779. – PMID: 37025387. – PMCID: PMC10071981 // J. Oral. Microbiol. – 2023 Apr 2. – № 1 (15). – P. 2197779.

26. Abdulkareem, A. A. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis / A. A. Abdulkareem, F. B. Al-Taweel, A. J. B. Al-Sharqi [et al.]. – DOI 10.1080/20002297.2023.2197779. – PMID: 37025387. – PMCID: PMC10071981 // J. Oral. Microbiol. – 2023 Apr 2. – № 1 (15). – P. 2197779.

27. Abdullameer, M. A. Diagnostic potential of salivary interleukin-17, RANKL, and OPG to differentiate between periodontal health and disease and discriminate stable and unstable periodontitis: A case-control study / M. A. Abdullameer, A. A. Abdulkareem. – DOI 10.1002/hsr2.1103. – PMID: 36778772. – PMCID: PMC9900720 // Health Sci. Rep. – 2023 Feb 6. – № 2 (6). – P. e1103.

28. Abe, T. Local complement-targeted intervention in periodontitis: proof-of-concept using a C5a receptor (CD88) antagonist / T. Abe, K. B. Hosur, E. Hajishengallis [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1202339 // J. Immunol. – 2012. – № 11 (189). – P. 5442–5448.

29. Abid, M. Comparison of the Side Effects of Chlorhexidine and Honey Mouthwash among Dental Patients: A Randomized Controlled Trial: Side Effects of Chlorhexidine and Honey / M. Abid [et al.] // Pakistan Journal of Health Sciences. – 2025. – P. 75–79.

30. Abusleme, L. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation / L. Abusleme, A. K. Dupuy, N. Dutzan [et al.] // Isme J. – 2013. – № 5 (7). – P. 1016–1025.

31. Abusleme, L. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis / L. Abusleme, A. Hoare, B. Y. Hong, P. I. Diaz. – DOI 10.1111/prd.12362. – PMID: 33690899 // Periodontol. – 2000. – 2021 Jun. – № 1 (86). – P. 57–78.

32. Ahlers, J. D. Molecular pathways regulating CD4(+) T cell differentiation, anergy and memory with implications for vaccines / J. D. Ahlers, I. M. Belyakov. – DOI 10.1016/j.molmed.2010.07.007 // Trends Mol. Med. – 2010. – № 10 (16). – P. 478–491.

33. Akcalı, A. Dental calculus: the calcified biofilm and its role in disease development / A. Akcalı, N. P. Lang. – DOI 10.1111/prd.12151. – PMID: 29194797 // Periodontol 2000. – 2018 Feb. – № 1 (76). – P. 109–115.

34. AL-Bahadli, M. A. Epidemiological survey of periodontal diseases amongst patients attending the periodontics clinics at the college of dentistry, Albayan university, west of baghdad, IRAQ / M. A. AL-Bahadli, S. B. Hayder, J. M. Hamsa, T. A. Zainab // Al-Bayan Journal for Medical and Health Sciences. – 2022. – Vol. 1, № 2. – P. 83–88.

35. Al-Kamel, A. Subgingival microbiome of experimental gingivitis: shifts associated with the use of chlorhexidine and N-acetyl cysteine mouthwashes / A. Al-Kamel, D. Baraniya, W. A. Al-Hajj [et al.] // J. Oral. Microbiol. – 2019. – № 1 (11). – P. 1608141.

36. Aleksijević, L. H. Porphyromonas gingivalis Virulence Factors and Clinical Significance in Periodontal Disease and Coronary Artery Diseases / L. H. Aleksijević, M. Aleksijević, I. Škrlec [et al.]. – DOI 10.3390/pathogens11101173. – PMID: 36297228. – PMCID: PMC9609396 // Pathogens. – 2022 Oct 11. – № 10 (11). – P. 1173.
37. Aleti, G. Identification of the Bacterial Biosynthetic Gene Clusters of the Oral Microbiome Illuminates the Unexplored Social Language of Bacteria during Health and Disease / G. Aleti, J. L. Baker, X. Tang [et al.]. – DOI 10.1128/mBio.00321-19. – PMID: 30992349. – PMCID: PMC6469967 // mBio. – 2019 Apr 16. – № 2 (10). – P. e00321–e00319.
38. Ali, M. H. M. Oral health status and its determinants in children with leukaemia at the Radiation and Isotope Center Khartoum, Khartoum State, Sudan / M. H. M. Ali, N. M. Nurelhuda. – DOI 10.24911/SJP.106-1568288518. – PMID: 31969737. – PMCID: PMC6962270 // Sudan J. Paediatr. – 2019. – № 2 (19). – P. 93–100.
39. Altalhi, A. M. Laser Therapy Versus Traditional Scaling and Root Planing: A Comparative Review / A. M. Altalhi [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 6.
40. Alves, P. J. Update on the role of antiseptics in the management of chronic wounds with critical colonisation and/or biofilm / P. J. Alves, R. T. Barreto, B. M. Barrois [et al.]. – DOI 10.1111/iwj.13537. – PMID: 33314723. – PMCID: PMC8244012 // Int. Wound J. – 2021 Jun. – № 3 (18). – P. 342–358.
41. Angst, P. D. M. Oral health status of patients with leukemia: a systematic review with meta-analysis / P. D. M. Angst, J. Maier, R. Dos Santos Nogueira [et al.]. – DOI 10.1016/j.archoralbio.2020.104948. – PMID: 33130400 // Arch. Oral. Biol. – 2020 Dec. – № 120. – P. 104948.
42. Antunes, A. Geographical Distribution of Periodontitis Risk and Prevalence in Portugal Using Multivariable Data Mining and Modeling / A. Antunes, J. Botelho, J. J. Mendes [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – Vol. 19, № 20. – P. 13634.
43. Arai, Y. Investigation of the potential regulator proteins associated with the expression of major surface protein and dentilisin in *Treponema denticola* / Y. Arai, Y. Kikuchi, K. Okamoto-Shibayama [et al.]. – DOI 10.1080/20002297.2020.1829404 // J. Oral. Microbiol. – 2020 Oct 11. – № 1 (12). – P. 1829404. [Erratum in: J. Oral. Microbiol. – 2021 Mar 18. – № 1 (13). – P. 1892419].
44. Assessment of oral health status and related factors in adolescents aged 12–15 years in the Gansu Province of China: a cross-sectional survey // BMC Oral. Health. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 42.
45. Association Between Tobacco Smoking and Gum Bleeding in Indonesian Population: Results of a National Study in 2018 // 1<sup>st</sup> International Conference for Health Research–BRIN (ICHR 2022). – Atlantis Press, 2023. – P. 671–682.

46. Atayeva, M. A. Prevalence, intensity and features of the clinical course of periodontal diseases in young age / M. A. Atayeva, S. M. Masharipov // World Bulletin of Public Health. – 2022. – Vol. 15. – P. 182–184.
47. Azeez, H. W. The Effect of Propolis Irrigation as an Adjunctive to Scaling and Root Surface Debridement on Periodontal Health Status, Glycemic Control and Biochemical Markers in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical / H. W. Azeez // Erbil Dental Journal (EDJ). – 2024. – Vol. 7, № 1. – P. 21–31.
48. Azzi, L. Helicobacter pylori in periodontal pockets and saliva: a possible role in gastric infection relapses / L. Azzi, F. Carinci, S. Gabaglio [et al.]. – PMID: 28337902 // J. Biol. Regul. Homeost Agents. – 2017 Jan-Mar. – № 1 (31). – P. 257–262.
49. Babalska, Z. Ł. Wound Antiseptics and European Guidelines for Antiseptic Application in Wound Treatment / Z. Ł. Babalska, M. Korbecka-Paczkowska, T. M. Karpiński. – DOI 10.3390/ph14121253. – PMID: 34959654. – PMCID: PMC8708894 // Pharmaceuticals (Basel). – 2021 Dec 2. – № 12 (14). – P. 1253.
50. Baeza, M. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis / M. Baeza, A. Morales, C. Cisterna [et al.] // J. Appl. Oral. Sci. – 2020. – № 28. – P. e20190248.
51. Bahar, B. Porphyromonas gingivalis (W83) Infection Induces Alzheimer's Disease-Like Pathophysiology in Obese and Diabetic Mice / B. Bahar, S. Kanagasingam, M. M. Tambuwala [et al.]. – DOI 10.3233/JAD-210465. – PMID: 34151813 // J. Alzheimers Dis. – 2021. – № 3 (82). – P. 1259–1275.
52. Baima, G. Periodontitis prevalence and severity in inflammatory bowel disease: A case-control study / G. Baima, M. Muwalla, G. Testa [et al.] // Journal of Periodontology. – 2022.
53. Baker, P. J. CD4+ T Cells and the Proinflammatory Cytokines Gamma Interferon and Interleukin-6 Contribute to Alveolar Bone Loss in Mice / P. J. Baker, M. Dixon, R. T. Evans [et al.] // Infect. Immun. – 1999. – № 6 (67). – P. 2804–2809.
54. Balaji, S. K. Chronic periodontitis prevalence and the inflammatory burden in a sample population from South India / S. K. Balaji, V. Lavu, S. Rao // Indian Journal of Dental Research. – 2018. – Vol. 29, № 2. – P. 254.
55. Bamashmous, S. Human variation in gingival inflammation / S. Bamashmous, G. A. Kotsakis, K. A. Kerns [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.2012578118. – PMID: 34193520. – PMCID: PMC8271746 // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2021 Jul 6. – № 27 (118). – P. e2012578118.
56. Bao, K. Role of Porphyromonas gingivalis gingipains in multi-species biofilm formation / K. Bao, G. N. Belibasakis, T. Thurnheer [et al.]. – DOI 10.1186/s12866-014-0258-7 // BMC Microbiol. – 2014. – № 14. – P. 258.

57. Benachinnardi, K. K. Microbial flora in chronic periodontitis: study at a tertiary health care center from north Karnataka / K. K. Benachinnardi, J. Nagamoti, S. Kothiwale, S. C. Metgud. – DOI 10.4103/0974-2727.154798. – PMID: 25949060. – PMCID: PMC4411811 // J. Lab. Physicians. – 2015 Jan-Jun. – № 1 (7). – P. 49–54.
58. Benahmed, A. G. Periodontitis Continuum: Antecedents, Triggers, Mediators, and Treatment Strategies / A. G. Benahmed, T. Tippairote, A. Gasmi [et al.]. – DOI 10.2174/0109298673265862231020051338. – PMID: 39428847 // Curr. Med. Chem. – 2024. – № 31 (41). – P. 6775–6800.
59. Bertl, K. Periodontitis prevalence in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease-PPCC: A case-control study / K. Bertl, J. Burisch, N. Pandis [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2022. – Vol. 49, № 12. – P. 1262–1274.
60. Blancas-Luciano, B. E. Macrophages immunomodulation induced by Porphyromonas gingivalis and oral antimicrobial peptides / B. E. Blancas-Luciano, J. Zamora-Chimal, P. G. da Silva-de Rosenzweig [et al.]. – DOI 10.1007/s10266-023-00798-w. – PMID: 36897441 // Odontology. – 2023 Mar 10.
61. Borisy, G. G. Spatial scale in analysis of the dental plaque microbiome / G. G. Borisy, A. M. Valm // Periodontol 2000. – 2021. – № 1 (86). – P. 97–112.
62. Bostancı, N. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen / N. Bostancı, G. N. Belibasakis. – DOI 10.1111/j.1574-6968.2012.02579.x // FEMS Microbiol. Lett. – 2012. – № 1 (333). – P. 1–9.
63. Bostancı, N. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen / N. Bostancı, G. N. Belibasakis. – DOI 10.1111/j.1574-6968.2012.02579.x. – PMID: 22530835 // FEMS Microbiol Lett. – 2012 Aug. – № 1 (333). – P. 1–9.
64. Brennan, C. A. Fusobacterium nucleatum - symbiont, opportunist and oncobacterium / C. A. Brennan, W. S. Garrett. – DOI 10.1038/s41579-018-0129-6. – PMID: 30546113. – PMCID: PMC6589823 // Nat. Rev. Microbiol. – 2019 Mar. – № 3 (17). – P. 156–166.
65. Bui, F. Q. Association between periodontal pathogens and systemic disease / F. Q. Bui, C. L. C. Almeida-da-Silva, B. Huynh [et al.]. – DOI 10.1016/j.bj.2018.12.001 // Biomed. J. – 2019. – № 1 (42). – P. 27–35.
66. Buonomo, A. Perioperative anaphylaxis to chlorhexidine: Crucial role of in-vitro testing / A. Buonomo [et al.] // Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. – 2024. – Vol. 42, № 1. – P. 74–76.
67. Catunda, R. Q. Prevalence of Periodontitis in Young Populations: A Systematic Review / R. Q. Catunda, L. Levin, I. Kornerup, M. P. Gibson. – DOI 10.3290/j.ohpd.a42662. – PMID: 31209441 // Oral. Health Prev. Dent. – 2019. – № 3 (17). – P. 195–202.

68. Chakravarthi, S. T. An Association of Pathogens and Biofilms with Alzheimer's Disease / S. T. Chakravarthi, S. G. Joshi. – DOI 10.3390/microorganisms10010056. – PMID: 35056505. – PMCID: PMC8778325 // Microorganisms. – 2021 Dec 28. – № 1 (10). – P. 56.
69. Chen, W. A. Local and Systemic Effects of Porphyromonas gingivalis Infection / W. A. Chen, Y. Dou, H. M. Fletcher, D. S. Boskovic. – DOI 10.3390/microorganisms11020470. – PMID: 36838435. – PMCID: PMC9963840 // Microorganisms. – 2023 Feb 13. – № 2 (11). – P. 470.
70. Chen, Y. D. Synthesis and characterization of an anti-caries and remineralizing fluorine-containing cationic polymer PHMB-F / Y. D. Chen, C. Shu, Z. H. Duan [et al.]. – DOI 10.1039/d0bm01627f. – PMID: 33349819 // Biomater. Sci. – 2021 Mar 21. – № 6 (9). – P. 2009–2019.
71. Crivello, G. In Vitro Models of Bacterial Biofilms: Innovative Tools to Improve Understanding and Treatment of Infections / G. Crivello, L. Fracchia, G. Ciardelli [et al.]. – DOI 10.3390/nano13050904. – PMID: 36903781. – PMCID: PMC10004855 // Nanomaterials (Basel). – 2023 Feb 27. – № 5 (13). – P. 904.
72. Dahlen, G. Importance of virulence factors for the persistence of oral bacteria in the inflamed gingival crevice and in the pathogenesis of periodontal disease / G. Dahlen, A. Basic, J. Bylund // J. Clin. Med. – 2019. – № 8 (9). – P. 1339.
73. Dahlen, G. Current concepts and an alternative perspective on periodontal disease / G. Dahlen, O. Fejerskov, F. Manji. – DOI 10.1186/s12903-020-01221-4 // BMC Oral. Health. – 2020. – № 1 (20). – P. 235.
74. Dani, S. Assessment of Streptococcus mutans in healthy versus gingivitis and chronic periodontitis: A clinico-microbiological study / S. Dani [et al.] // Contemporary clinical dentistry. – 2016. – Vol. 7, № 4. – P. 529.
75. Das, T. Role of eDNA on the adhesion forces between Streptococcus mutans and substratum surfaces: influence of Ionic strength and substratum hydrophobicity / T. Das, P. K. Sharma, B. P. Krom [et al.] // Langmuir. – 2011. – № 16 (27). – P. 10113–10118.
76. Davis, S. C. Effectiveness of a polyhexanide irrigation solution on methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilms in a porcine wound model / S. C. Davis, A. Harding, J. Gil [et al.]. – DOI 10.1111/iwj.12734. – PMID: 28266133. – PMCID: PMC7950165 // Int. Wound J. – 2017 Dec. – № 6 (14). – P. 937–944.
77. De Soete, M. Increase in cariogenic bacteria after initial periodontal therapy / M. De Soete, C. Dekeyser, M. Pauwels [et al.]. – DOI 10.1177/154405910508400108. – PMID: 15615875 // J. Dent. Res. – 2005 Jan. – № 1 (84). – P. 48–53.
78. Dias, I. H. Gingipains from Porphyromonas gingivalis increase the chemotactic and respiratory burst-priming properties of the 77-amino-acid interleukin-8 variant / I. H. Dias, L. Marshall, P. A. Lambert [et al.] // Infect. Immun. – 2008. – № 1 (76). – P. 317–323.

79. Dinu, S. Insights into the cytotoxicity and irritant potential of chlorhexidine digluconate: an in vitro and in ovo safety screening / S. Dinu [et al.] // Dentistry Journal. – 2024. – Vol. 12, № 7. – P. 221.
80. Dommisch, H. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues / H. Dommisch, S. Jepsen. – DOI 10.1111/prd.12093 // Periodontol 2000. – 2015. – № 1 (69). – P. 96–110.
81. Duran-Pinedo, A. E. Beyond microbial community composition: functional activities of the oral microbiome in health and disease / A. E. Duran-Pinedo, J. Frias-Lopez // Microbes. Infect. – 2015. – № 7 (17). – P. 505–516.
82. Dutzan, N. Interleukin-21 expression and its association with proinflammatory cytokines in untreated chronic periodontitis patients / N. Dutzan, R. Vernal, J. P. Vaque [et al.]. – DOI 10.1902/jop.2011.110482. – PMID: 22181687 // J. Periodontol. – 2012 Jul. – № 7 (83). – P. 948–954.
83. Ebersole, J. L. The periodontal war: microbes and immunity / J. L. Ebersole, D. Dawson 3rd, P. Emecen-Huja [et al.]. – DOI 10.1111/prd.12222. – PMID: 28758303 // Periodontol 2000. – 2017 Oct. – № 1 (75). – P. 52–115.
84. Ebersole, J. L. The periodontal war: microbes and immunity / J. L. Ebersole, I. D. Dawson, P. Emecen-huja [et al.]. – DOI 10.1111/prd.12222 // Periodontol 2000. – 2017. – № 1 (75). – P. 52–115.
85. Eke, P. I. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA / P. I. Eke, W. S. Borgnakke, R. J. Genco // Periodontol 2000. – 2020. – Vol. 82, № 1. – P. 257–267.
86. Elashiry, M. Selective Antimicrobial Therapies for Periodontitis: Win the "Battle and the War" / M. Elashiry, A. C. Morandini, C. J. Cornelius Timothius [et al.]. – DOI 10.3390/ijms22126459. – PMID: 34208697. – PMCID: PMC8235535 // Int. J. Mol. Sci. – 2021 Jun 16. – № 12 (22). – P. 6459.
87. ElShanti, A. F. H. The Prevalence and Severity of Gingivitis in High School Students in Gaza Strip-Palestine: Cross-sectional Study / A. F. H. ElShanti, A. Aldirawi, A. Mehjez [et al.] // Journal of Medical Research and Health Sciences. – 2020. – Vol. 3, № 9. – P. 1098–1105.
88. Enersen, M. Porphyromonas gingivalis fimbriae / M. Enersen, K. Nakano, A. Amano. – DOI 10.3402/jom.v5i0.20265. – PMID: 23667717. – PMCID: PMC3647041 // J. Oral. Microbiol. – 2013 May 6. – № 5.
89. Enersen, M. fimA genotypes and multilocus sequence types of *Porphyromonas gingivalis* from patients with periodontitis / M. Enersen, I. Olsen, O. Kvalheim, D. A. Caugant. – DOI 10.1128/JCM.00986-07 // J. Clin. Microbiol. – 2008. – № 1 (46). – P. 31–42.
90. Erchick, D. J. Oral hygiene, prevalence of gingivitis, and associated risk factors among pregnant women in Sarlahi District, Nepal / D. J. Erchick, B. Rai, N. K. Agrawal [et al.]. – DOI 10.1186/s12903-018-0681-5. – PMID: 30611255. – PMCID: PMC6321675 // BMC Oral. Health. – 2019 Jan 5. – № 1 (19). – P. 2.

91. Eskan, M. A. Differential activation of human gingival epithelial cells and monocytes by *Porphyromonas gingivalis* fimbriae / M. A. Eskan, G. Hajishengallis, D. F. Kinane // Infect. Immun. – 2007. – № 75. – P. 892–898.
92. Eskan, M. A. Differential activation of human gingival epithelial cells and monocytes by *Porphyromonas gingivalis* fimbriae / M. A. Eskan, G. Hajishengallis, D. F. Kinane // Infect. Immun. – 2007. – № 75. – P. 892–898.
93. Fan, W. Epidemiology and associated factors of gingivitis in adolescents in Guangdong Province, Southern China: a cross-sectional study / W. Fan, C. Liu, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1186/s12903-021-01666-1. – PMID: 34134691. – PMCID: PMC8207589 // BMC Oral Health. – 2021 Jun 16. – № 1 (21). – P. 311.
94. Fiorillo, L. *Porphyromonas gingivalis*, Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review / L. Fiorillo, G. Cervino, L. Laino [et al.]. – DOI 10.3390/dj7040114. – PMID: 31835888. – PMCID: PMC6960968 // Dent J. (Basel). – 2019 Dec 11. – № 4 (7). – P. 114.
95. Folayan, M. O. (Risk indicators for dental caries, and gingivitis among 6–11-year-old children in Nigeria: a household-based survey / M. O. Folayan, A. A. Adeniyi, O. Arowolo [et al.] // BMC Oral Health. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 1–10.
96. Fujimoto, M. Structural and antigenic characterization of a novel genotype of Mfa1 fimbriae in *Porphyromonas gingivalis* / M. Fujimoto, Y. Naiki, K. Sakae [et al.]. – DOI 10.1080/20002297.2023.2215551. – PMID: 37223052. – PMCID: PMC10201998 // J. Oral. Microbiol. – 2023 May 21. – № 1 (15). – P. 2215551.
97. Gazhva S., Ibragimova Yu., Ryabova V., et al. A combination treatment for chronic periodontitis associated with dysbiosis of oral microbiota // Archiv EuroMedica. — 2022. — Vol. 12, No. 1. — pp. 77–83.
98. Gazhva S., Kalinkin K., Ibragimova Yu., et al. Minimally invasive optical and cytological technologies in the diagnostic algorithm for pathological processes of the oral mucosa // Archiv EuroMedica. — 2023. — Vol. 13, No. 2. — pp. 1–12.
99. Gasmi Benahmed, A. *Porphyromonas Gingivalis* in the Development of Periodontitis: Impact on Dysbiosis and Inflammation / A. Gasmi Benahmed. – DOI 10.22092/ARI.2021.356596.1875. – PMID: 37123122. – PMCID: PMC10133641 // Arch. Razi. Inst. – 2022 Oct 31. – № 5 (77). – P. 1539–1551.
100. Germen, M. Periodontitis prevalence, severity, and risk factors: a comparison of the AAP/CDC case definition and the EFP/AAP classification / U. M. Germen, C. C. Baser Lacin [et al.] // International journal of environmental research and public health. – 2021. – Vol. 18, № 7. – P. 3459.
101. Göhler, A. Comparison of oral microbe quantities from tongue samples and subgingival pockets / A. Göhler, S. Samietz, C. O. Schmidt [et al.] // Int. J. Dent. – 2018. – № 2018. – P. 2048390.

102. Gor, I. Prevalence and Structure of Periodontal Disease and Oral Cavity Condition in Patients with Coronary Heart Disease (Prospective Cohort Study) / I. Gor, G. Nadeem, H. Bataev, A. Dorofeev. – DOI 10.2147/IJGM.S330724. – PMID: 34849002. – PMCID: PMC8627261 // Int. J. Gen. Med. – 2021 Nov 23. – № 14. – P. 8573–8581.
103. Granato, P. A. The microbiota of humans and microbial virulence factors / P. A. Granato // Biol. Saf. Princ. Pract. – 2017. – № 1–17.
104. Grenier, D. Nutritional interactions between two suspected periodontopathogens, *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* / D. Grenier // Infect Immun. – 1992. – № 12 (60). – P. 5298–5301.
105. Groenewegen, H. Association of periodontitis with markers of immunologic and haemostatic state in people living with HIV / H. Groenewegen, J. F. Borjas-Howard, K. Delli [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2020.12.011. – PMID: 33347945 // J. Infect. – 2021 Mar. – № 3 (82). – P. e17–e19.
106. Groenewegen, H. Severe periodontitis is more common in HIV-infected patients / H. Groenewegen, W. F. Bierman, K. Delli [et al.] // Journal of Infection. – 2019. – Vol. 78, № 3. – P. 171–177.
107. Guiomar, A. J. Polyhexanide-Releasing Membranes for Antimicrobial Wound Dressings: A Critical Review / A. J. Guiomar, A. M. Urbano. – DOI 10.3390/membranes12121281. – PMID: 36557188. – PMCID: PMC9781366 // Membranes (Basel). – 2022 Dec 18. – № 12 (12). – P. 1281.
108. Gunjal, S. Comparative effectiveness of Propolis with chlorhexidine mouthwash on gingivitis—a randomized controlled clinical study / S. Gunjal, D. G. S. Pateel // BMC Complementary Medicine and Therapies. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 154.
109. Gupta, S. The clinical association between Periodontitis and COVID-19 / S. Gupta, R. Mohindra, M. Singla [et al.]. – DOI 10.1007/s00784-021-04111-3. – PMID: 34448073. – PMCID: PMC8390180 // Clin. Oral. Investig. – 2022 Feb. – № 2 (26). – P. 1361–1374.
110. Hajishengallis, G. Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity / G. Hajishengallis, J. D. Lambris. – DOI 10.1038/nri2918 // Nat. Rev. Immunol. – 2011. – № 3 (11). – P. 187–200.
111. Hajishengallis, G. Role of complement in host-microbe homeostasis of the periodontium / G. Hajishengallis, T. Abe, T. Maekawa [et al.]. – DOI 10.1016/j.smim.2013.04.004 // Semin Immunol. – 2013. – № 1 (25). – P. 65–72.
112. Hajishengallis, G. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy / G. Hajishengallis, T. Chavakis, J. D. Lambris // Periodontol 2000. – 2020. – № 1 (84). – P. 14–34.
113. Hajishengallis, G. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology / G. Hajishengallis, R. J. Lamont. –

DOI 10.1111/j.2041-1014.2012.00663.x. – PMID: 23134607. – PMCID: PMC3653317 // Mol. Oral. Microbiol. – 2012 Dec. – № 6 (27). – P. 409–419.

114. Hajishengallis, G. Immune and regulatory functions of neutrophils in inflammatory bone loss / G. Hajishengallis, N. M. Moutsopoulos, E. Hajishengallis, T. Chavakis. – DOI 10.1016/j.smim.2016.02.002. – PMID: 26936034. – PMCID: PMC4867283 // Semin. Immunol. – 2016 Apr. – № 2 (28). – P. 146–158.

115. Hajishengallis, G. Complement receptor 3 blockade Promotes IL-12-mediated clearance of Porphyromonas gingivalis and negates its virulence in vivo / G. Hajishengallis, M.-A. K. Shakhatreh, M. Wang, S. Liang // J. Immunol. – 2007. – № 4 (179). – P. 2359–2367.

116. Hajishengallis, G. Differential interactions of fimbriae and lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis with the Toll-like receptor 2-centred pattern recognition apparatus / G. Hajishengallis, R. I. Tapping, E. Harokopakis [et al.]. – DOI 10.1111/j.1462-5822.2006.00730.x. – PMID: 16984411 // Cell. Microbiol. – 2006 Oct. – № 8 (10). – P. 1557–1570.

117. Hajishengallis, G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response / G. Hajishengallis. – DOI 10.1016/j.it.2013.09.001. – PMID: 24269668. – PMCID: PMC3947349 // Trends Immunol. – 2014 Jan. – № 1 (35). – P. 3–11.

118. Hanna, S. Leukocyte adhesion deficiencies / S. Hanna, A. Etzioni // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2012. – № 1250. – P. 50–55.

119. Hasturk, H. Resolvin E1 regulates inflammation at the cellular and tissue level and restores tissue homeostasis in vivo / H. Hasturk, A. Kantarci, E. Goguet-Surmenian [et al.] // J. Immunol. – 2007. – № 10 (179). – P. 7021–7029.

120. Hasturk, H. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact / H. Hasturk, A. Kantarci // Periodontol 2000. – 2015. – №1 (69). – P. 255–273.

121. Haugbo, H. O. Ulcerative Colitis And Periodontitis—A Cross Sectional Study From A Norwegian Cohort Diagnosed With Ulcerative Colitis For More Than 10 Years / H. O. Haugbo, P. Klepp, A. Verket. – 2022.

122. Haznedaroglu, E. Dental Caries, Dental Erosion and Periodontal Disease in Children with Inflammatory Bowel Disease / E. Haznedaroglu, E. Polat. – DOI 10.7150/ijms.83075. – PMID: 37082734. – PMCID: PMC10110475 // Int. J. Med. Sci. – 2023 Apr 9. – № 5 (20). – P. 682–688.

123. Helmi, M. F. Prevalence of periodontitis and alveolar bone loss in a patient population at Harvard School of Dental Medicine / M. F. Helmi, H. Huang, J. M. Goodson [et al.] // BMC Oral. Health. – 2019. – Vol. 19. – P. 1–11.

124. Henderson, B. Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans: a triple A\* periodontopathogen? / B. Henderson, J. M. Ward, D. Ready // Periodontol 2000. – 2010. – № 1 (54). – P. 78–105.

125. Henderson, B. Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans: a triple A\* periodontopathogen? / B. Henderson, J. M. Ward, D. Ready // Periodontol 2000. – 2010. – № 54. – P. 78–105.
126. Hirschfeld, J. Periodontitis and systemic diseases: clinical evidence and biological plausibility / J. Hirschfeld, I. L. Chapple. – Berlin : Quintessenz Verlag, 2021.
127. Holde, G. E. Periodontitis prevalence and severity in adults: a cross-sectional study in Norwegian circumpolar communities / G. E. Holde, N. Oscarson, T. A. Trovik [et al.] // Journal of periodontology. – 2017. – Vol. 88, № 10. – P. 1012–1022.
128. Holden, J. A. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide weakly activates M1 and M2 polarized mouse macrophages but induces inflammatory cytokines / J. A. Holden, T. J. Attard, K. M. Laughton [et al.]. – DOI 10.1128/IAI.02325-14 // Infect. Immun. – 2014. – № 10 (82). – P. 4190–4203.
129. Hottmann, I. Peptidoglycan Salvage Enables the Periodontal Pathogen *Tannerella forsythia* to Survive within the Oral Microbial Community / I. Hottmann, M. Borisova, C. Schäffer, C. Mayer. – DOI 10.1159/000516751. – PMID: 34107471 // Microb. Physiol. – 2021. – № 2 (31). – P. 123–134.
130. Huang, R. Bacterial interactions in dental biofilm / R. Huang, M. Li, R. L. Gregory. – DOI 10.4161/viru.2.5.16140. – PMID: 21778817. – PMCID: PMC3322631 // Virulence. – 2011 Sep-Oct. – № 2 (5). – P. 435–444.
131. Idate, U. Molecular identification of Capnocytophaga species from the oral cavity of patients with chronic periodontitis and healthy individuals / U. Idate, K. Bhat, V. Kotrashetti [et al.]. – DOI 10.4103/jomfp.JOMFP\_33\_20. – PMID: 33456255. – PMCID: PMC7802868 // J. Oral. Maxillofac Pathol. – 2020 May-Aug. – № 2 (24). – P. 397.
132. Idate, U. Comparison of culture and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism for identification of various Capnocytophaga species from subgingival plaque samples of healthy and periodontally diseased individuals / U. Idate, K. Bhat, R. D. Kulkarni [et al.]. – DOI 10.4103/jomfp.jomfp\_172\_21. – PMID: 35968170. – PMCID: PMC9364653 // J. Oral. Maxillofac Pathol. – 2022 Apr-Jun. – № 2 (26). – P. 287.
133. Ihara, H. Detection of *Campylobacter rectus* in periodontitis sites by monoclonal antibodies / H. Ihara, T. Miura, T. Kato [et al.]. – DOI 10.1034/j.1600-0765.2003.01627.x. – PMID: 12558939 // J. Periodontal. Res. – 2003 Feb. – № 1 (38). – P. 64–72.
134. Ito, R. Hemagglutinin/Adhesin domains of *Porphyromonas gingivalis* play key roles in coaggregation with *Treponema denticola* / R. Ito, K. Ishihara, M. Shoji [et al.]. – DOI 10.1111/j.1574-695X.2010.00737.x // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 2010. – № 3 (60). – P. 251–260.
135. Jakubovics, N. S. The dental plaque biofilm matrix / N. S. Jakubovics, S. D. Goodman, L. Mashburn-Warren [et al.]. – DOI 10.1111/prd.12361. – PMID: 33690911. – PMCID: PMC9413593 // Periodontol 2000. – 2021 Jun. – № 1 (86). – P. 32–56.

136. Jakubovics, N. S. The dental plaque biofilm matrix / N. S. Jakubovics, S. D. Goodman, L. Mashburn-warren [et al.] // Periodontol 2000. – 2021. – № 1 (86). – P. 32–56.
137. Janakiram, C. Prevalence of periodontal disease among adults in India: A systematic review and meta-analysis / C. Janakiram, A. Mehta, R. Venkitachalam // Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 800–806.
138. Jankovic, D. CD4(+) T Cell Differentiation in Infection: Amendments to the Th1/Th2 Axiom / D. Jankovic, C. G. Feng. – DOI 10.3389/fimmu.2015.00198 // Front Immunol. – 2015. – № 6. – P. 198.
139. Jiao, J. The prevalence and severity of periodontal disease in Mainland China: Data from the Fourth National Oral Health Survey (2015–2016) / J. Jiao, W. Jing, Y. Si [et al.] // Journal of Clinical Periodontology. – 2021. – Vol. 48, № 2. – P. 168–179.
140. Jin, R. Porphyromonas gingivalis-induced periodontitis could contribute to cognitive impairment in Sprague-Dawley rats via the P38 MAPK signaling pathway / R. Jin, X. Ning, X. Liu [et al.]. – DOI 10.3389/fncel.2023.1141339. – PMID: 37056710. – PMCID: PMC10086325 // Front Cell Neurosci. – 2023 Mar 28. – № 17. – P. 1141339.
141. Johansson, A. Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin: a powerful tool with capacity to cause imbalance in the host inflammatory response / A. Johansson // Toxins (Basel). – 2011. – № 3 (3). – P. 242–259.
142. Josenhans, C. The role of motility as a virulence factor in bacteria / C. Josenhans, S. Suerbaum // Int. J. Med. Microbiol. – 2002. – № 8 (291). – P. 605–614.
143. Joseph, S. Microbial transitions from health to disease / S. Joseph, M. A. Curtis // Periodontol 2000. – 2021. – № 1 (86). – P. 201–209.
144. Kachlany, S. C. Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin: from threat to therapy / S. C. Kachlany // J. Dent. Res. – 2010. – № 89. – P. 561–570.
145. Kampf, G. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents / G. Kampf, D. Todt, S. Pfaender, E. Steinmann. – DOI 10.1016/j.jhin.2020.01.022 // J. Hosp. Infect. – 2020 Mar. – № 3 (104). – P. 246–251. [Erratum in: J. Hosp. Infect. – 2020 Jun 17. – P. S0195-6701(20)30285-1].
146. Kanagasingam, S. Porphyromonas gingivalis is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease / S. Kanagasingam, S. S. Chukkapalli, R. Welbury, S. K. Singhrao. – DOI 10.3233/ADR-200250. – PMID: 33532698. – PMCID: PMC7835991 // J. Alzheimers Dis. Rep. – 2020 Dec 14. – № 1 (4). – P. 501–511.
147. Kasimov, A. E. Periodontal pathogens as a risk factor for oral squamous cell carcinoma / A. E. Kasimov, Z. V. Grigorievskaya, M. A. Kropotov [et al.]. – DOI 10.17650/2222-1468-2021-11-3-83-93 // Opukholi golovy i shei Head and Neck Tumors 2021. – № 3 (11). – P. 83–93.

148. Kaura, M. A. Oral hygiene level and prevalence of gingivitis amongst pregnant women in a Nigerian teaching hospital / M. A. Kaura, H. M. Bawa, E. Ekuase, B. O. Bamgbose // Journal of Dentomaxillofacial Science. – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 10–16.
149. Kiss, J. Prevalence of periodontal disease in young Moroccans: A national survey / J. Kiss, B. El Houari, K. Amine // Journal of Periodontology 2022. – 2022. – Vol. 93, № 12. – P. 1867–1877.
150. Kobayashi-Sakamoto, M. *Porphyromonas gingivalis* modulates the production of interleukin 8 and monocyte chemotactic protein 1 in human vascular endothelial cells / M. Kobayashi-Sakamoto, E. Isogai, K. Hirose // Curr. Microbiol. – 2003. – № 2 (46). – P. 0109–0114.
151. Kollmuss, M. Effect of polyhexanide as antiseptic mouth rinse against oral pathogens in an in vitro biofilm model / M. Kollmuss, K. Tolksdorf, S. N. Wuersching. – DOI 10.1080/00016357.2021.1899280. – PMID: 33721544 // Acta Odontol. Scand. – 2021 Oct. – № 7 (79). – P. 506–513.
152. Könönen, E. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues / E. Könönen, M. Gursoy, U. K. Gursoy. – DOI 10.3390/jcm8081135 // J. Clin. Med. – 2019. – № 8 (8). – P. 1135.
153. Koontz, L. TCA precipitation / L. Koontz. – DOI 10.1016/B978-0-12-420119-4.00001-X // Methods Enzymol. – 2014. – № 541. – P. 3–10.
154. Koshkina, M. K. Speeding up SDS-PAGE: Theory and experiment / M. K. Koshkina, M. D. Shelomov, A. A. Pometun [et al.]. – DOI 10.1002/elps.202300011 // Electrophoresis. – 2023 Aug. – № 44 (15–16). – P. 1155–1164.
155. Kragt, L. Oral health among Dutch elite athletes prior to Rio 2016 / L. Kragt, M. H. Moen, C. R. Van Den Hoogenband, E. B. Wolvius. – DOI 10.1080/00913847.2018.1546105. – PMID: 30408425 // Phys. Sportsmed. – 2019 May. – № 2 (47). – P. 182–188.
156. Kristoffersen, A. K. Association of the *rgpB* gingipain genotype to the major fimbriae (*fimA*) genotype in clinical isolates of the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* / A. K. Kristoffersen, S. J. Solli, T. D. Nguyen, M. Enersen. – DOI 10.3402/jom.v7.29124 // J. Oral. Microbiol. – 2015. – № 7. – P. 29124.
157. Kulikova, A. A. Application of polyhexanide as a new highly effective antiseptic composition / A. A. Kulikova, Z. S. Khabadze, Yu. A. Generalova [et al.] // The New Armenian Medical Journal. – 2022. – Vol. 16, No 1. – P. 58–63.
158. Kumar, M. Evaluation of Blue® m Mouthwash vs. Chlorhexidine Mouthwash in Patients with Gingivitis – A Pilot Study / M. Kumar [et al.] // Applied Sciences. – 2024. – Vol. 14, № 24. – P. 11862.
159. Kumar, S. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis / S. Kumar. – DOI 10.1016/j.cden.2018.08.005. – PMID: 30447793 // Dent. Clin. North Am. – 2019 Jan. – № 1 (63). – P. 69–81.

160. Laky, B. Effect of a multinutrient supplement as an adjunct to nonsurgical treatment of periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial / B. Laky [et al.] // Journal of Periodontology. – 2024. – Vol. 95, № 2. – P. 101–113.
161. Lamont, R. J. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease / R. J. Lamont, G. Hajishengallis. – DOI 10.1016/j.molmed.2014.11.004. – PMID: 25498392. – PMCID: PMC4352384 // Trends Mol. Med. – 2015 Mar. – № 3 (21). – P. 172–183.
162. Lamont, R. J. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions / R. J. Lamont, H. Koo, G. Hajishengallis // Nat. Rev. Microbiol. – 2018. – № 12 (16). – P. 745–759.
163. Larsen, T. Dental biofilm infections – an update / T. Larsen, N. E. Fiehn. – DOI 10.1111/apm.12688. – PMID: 28407420 // APMIS. – 2017 Apr. – № 4 (125). – P. 376–384.
164. Lee, K. Porphyromonas gingivalis traffics into endoplasmic reticulum-rich-autophagosomes for successful survival in human gingival epithelial cells / K. Lee, J. S. Roberts, C. H. Choi [et al.] // Virulence. – 2018. – № 1 (9). – P. 845–859.
165. Leite, R. F. Antimicrobial activity of polyhexamethylene biguanide nanoparticles against mastitis-causing *Staphylococcus aureus* / R. F. Leite, J. L. Gonçalves [et al.]. – DOI 10.3168/jdsc.2021-0114. – PMID: 36338383. – PMCID: PMC9623792 // JDS Commun. – 2021 Jul 1. – № 2 (5). – P. 262–265.
166. Leung, T. J. Prevalence of Periodontal Disease among Patients at the Outpatient Clinic of Internal Medicine in an Academic Hospital in The Netherlands: A Cross-Sectional Pilot Study / T. J. Leung, N. Nijland, V. E. Gerdes, B. G. Loos // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11, № 20. – P. 6018.
167. Li, C. Lipopolysaccharide differentially affects the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells through Toll-like receptor 4 mediated nuclear factor kappaB pathway / C. Li, B. Li, Z. Dong [et al.]. – DOI 10.1186/scrt456 // Stem. Cell. Res. Ther. – 2014. – № 3 (5). – P. 67.
168. Li, C. Association between *Porphyromonas Gingivalis* and systemic diseases: Focus on T cells-mediated adaptive immunity / C. Li, R. Yu, Y. Ding. – DOI 10.3389/fcimb.2022.1026457. – PMID: 36467726. – PMCID: PMC9712990 // Front Cell Infect Microbiol. – 2022 Nov 17. – № 12. – P. 1026457.
169. Liang, S. The C5a receptor impairs IL-12-dependent clearance of *Porphyromonas gingivalis* and is required for induction of periodontal bone loss / S. Liang, J. L. Krauss, H. Domon [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1003252 // J. Immunol. – 2011. – № 2 (186). – P. 869–877.
170. Ling, M. R. Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis / M. R. Ling, I. L. Chapple, J. B. Matthews // Innate Immun. – 2015. – № 7 (21). – P. 714–725.
171. Liu, G. Measuring the subgingival microbiota in periodontitis patients: Comparison of the surface layer and the underlying layers / G. Liu, F. Chen, Y. Cai [et al.]. – DOI 10.1111/1348-0421.12759. – PMID: 31793046 // Microbiol. Immunol. – 2020 Feb. – № 2 (64). – P. 99–112.

172. Liu, X. The prevalence of gingivitis and related risk factors in schoolchildren aged 6–12 years old / X. Liu, J. Xu, S. Li [et al.] // BMC Oral Health. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 1–10.
173. López-Martínez, J. Bacteria associated with periodontal disease are also increased in health / J. López-Martínez, N. Chueca, M. Padial-Molina [et al.]. – DOI 10.4317/medoral.23766. – PMID: 32701927. – PMCID: PMC7648922 // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. – 2020 Nov 1. – № 6 (25). – P. e745–e751.
174. Lu, H. X. The 4<sup>th</sup> National Oral Health Survey in the Mainland of China: Background and Methodology / H. X. Lu, D. Y. Tao, Lo E. C. M. [et al.]. – DOI 10.3290/j.cjdr.a41079. – PMID: 30255167 // Chin. J. Dent. Res. – 2018. – № 3 (21). – P. 161–165
175. m Amano, A. Host-parasite interactions in periodontitis: microbial pathogenicity and innate immunity / A. m Amano. – DOI 10.1111/j.1600-0757.2010.00376.x. – PMID: 20712630 // Periodontol 2000. – 2010 Oct. – № 1 (54). – P. 9–14.
176. Maeda, K. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of *Streptococcus oralis* functions as a coadhesin for *Porphyromonas gingivalis* major fimbriae / K. Maeda, H. Nagata, Y. Yamamoto [et al.] // Infect Immun. – 2004. – № 3 (72). – P. 1341–1348.
177. Malakar, M. Prevalence of periodontal disease and oral hygiene practices in Kancheepuram District population: An epidemiological study / M. Malakar, P. L. Ravishankar, A. V. Saravanan [et al.] // Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. – 2021. – Vol. 13, suppl. 2. – P. S1517.
178. Marsh P. D. How is the development of dental biofilms influenced by the host? / P. D. Marsh, D. A. Devine // J. Clin. Periodontol. – 2011. – № 38. – P. 28–35.
179. Marsh, P. D. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease / P. D. Marsh, E. Zaura // J. Clin. Periodontol. – 2017. – № 44 (suppl. 18). – P. S12–s22.
180. Marttila, E. Intracellular localization of *Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase in chronic periodontitis / E. Marttila, A. Järvensivu, T. Sorsa [et al.]. – DOI 10.3402/jom.v6.24349 // J. Oral. Microbiol. – 2014. – № 1 (6). – P. 6.
181. Mei, F. *Porphyromonas gingivalis* and Its Systemic Impact: Current Status / F. Mei, M. Xie, X. Huang. – DOI 10.3390/pathogens9110944. – PMID: 33202751. – PMCID: PMC7696708 // Pathogens. – 2020 Nov 13. – № 9 (11). – P. 944.
182. Merle, C. L. Orofacial conditions and oral health behavior of young athletes: A comparison of amateur and competitive sports / C. L. Merle, L. Richter, N. Challakh [et al.]. – DOI 10.1111/smms.14143. – PMID: 35174553 // Scand J. Med. Sci. Sports. – 2022 May. – № 5 (32). – P. 903–912.
183. Meyle, J. The innate host response in caries and periodontitis / J. Meyle, H. Dommisch, S. Groeger [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2017. – № 12 (44). – P. 1215–1225.
184. Mieher, J. L. Glucan Binding Protein C of *Streptococcus mutans* Mediates both Sucrose-Independent and Sucrose-Dependent Adherence / J. L. Mieher, M. R. Larson, N. Schormann [et al.]. –

DOI 10.1128/IAI.00146-18. – PMID: 29685986. – PMCID: PMC6013656 // Infect Immun. – 2018 Jun 21. – № 7 (86). – P. e00146–18.

185. Moon, J. H. Subgingival microbiome in smokers and non-smokers in Korean chronic periodontitis patients / J. H. Moon, J. H. Lee, J. Y. Lee. – DOI 10.1111/omi.12086. – PMID: 25283067 // Mol. Oral. Microbiol. – 2015 Jun. – № 3 (30). – P. 227–241.

186. Mootha, A. Comparison of interleukin-21 levels and its correlation with clinical parameters among healthy individuals, chronic periodontitis, and aggressive periodontitis patients / A. Mootha, S. Malaiappan, D. M. J. Milstein [et al.]. – PMID: 34104811. – PMCID: PMC8177018 // J. Clin. Transl. Res. – 2021 Feb 2. – № 1 (7). – P. 84–92.

187. Moutsopoulos, N. M. Subgingival microbial communities in leukocyte adhesion deficiency and their relationship with local immunopathology / N. M. Moutsopoulos, N. I. Chalmers, J. J. Barb [et al.] // PLoS Pathog. – 2015. – № 3 (11). – P. e1004698.

188. Mulhall, H. *Porphyromonas gingivalis*, a Long-Range Pathogen: Systemic Impact and Therapeutic Implications / H. Mulhall, O. Huck, S. Amar. – DOI 10.3390/microorganisms8060869. – PMID: 32526864. – PMCID: PMC7357039 // Microorganisms. – 2020 Jun 9. – № 6 (8). – P. 869.

189. Munisovna, K. D. Treatment of Periodontitis Features, Methods and Stages / K. D. Munisovna // Miasto Przyszłości. – 2024. – Vol. 55. – P. 171–178.

190. Musienko A. I., Nesterova K. I., Gileva O. S., et al. Ways to improve the quality of life in patients with dentia and chronic periodontitis associated with maxillary sinusitis at the stages of dental prosthetics // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. — 2023. — Vol. 29, No. 1. — pp. 12–23.

191. Nagano, K. FimB regulates FimA fimbriation in *Porphyromonas gingivalis* / K. Nagano, Y. Hasegawa, Y. Murakami. – DOI 10.1177/0022034510370089 // J. Dent. Res. – 2010. – № 9 (89). – P. 903–908.

192. Nair, V. Comparative Evaluation of Gingival Crevicular Fluid Interleukin-17, 18 and 21 in Different Stages of Periodontal Health and Disease / V. Nair, V. Grover, S. Arora [et al.]. – DOI 10.3390/medicina58081042. – PMID: 36013509. – PMCID: PMC9415654 // Medicina (Kaunas). – 2022 Aug 3. – № 8 (58). – P. 1042.

193. Nasiri, K. Periodontitis and progression of gastrointestinal cancer: current knowledge and future perspective / K. Nasiri, M. Amiri Moghaddam, E. A. Etajuri [et al.]. – DOI 10.1007/s12094-023-03162-0. – PMID: 37036595 // Clin. Transl. Oncol. – 2023 Apr 10.

194. Nassar, M. GAS6 is a key homeostatic immunological regulator of host-commensal interactions in the oral mucosa / M. Nassar, Y. Tabib, T. Capucha [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2017. – № 3 (114). – P. E337–e346.

195. Nazir, M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention / M. A. Nazir // International journal of health sciences. – 2017. – Vol. 11, № 2. – P. 72.
196. Nazir, M. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance / M. Nazir, A. Al-Ansari, K. Al-Khalifa [et al.] // The Scientific World Journal. – 2020. – Vol. 2020.
197. Nobbs, A. H. Stick to your gums: mechanisms of oral microbial adherence // A. H. Nobbs, H. F. Jenkinson, N. S. Jakubovics // J. Dent. Res. – 2011. – № 11 (90). – P. 1271–1278.
198. Nussbaum, G. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? / G. Nussbaum, L. Shapira. – DOI 10.1111/j.1600-051X.2010.01678.x. – PMID: 21323704 // J. Clin. Periodontol. – 2011 Mar. – № 38, suppl. 11. – P. 49–59.
199. O'Dwyer, M. C. The Prevalence of Periodontitis Among US Adults with Multimorbidity Using NHANES Data 2011–2014 / M. C. O'Dwyer, A. Furgal, W. Furst [et al.] // The Journal of the American Board of Family Medicine. – 2023.
200. Odanaka, H. Comparison of protein profiles of the pellicle, gingival crevicular fluid, and saliva: possible origin of pellicle proteins / H. Odanaka, T. Obama, N. Sawada [et al.]. – DOI 10.1186/s40659-020-0271-2. – PMID: 31941552. – PMCID: PMC6964095 // Biol. Res. – 2020 Jan 15. – № 1 (53). – P. 3.
201. Olsen, I. *Porphyromonas gingivalis* disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function / I. Olsen, J. D. Lambris, G. Hajishengallis. – DOI 10.1080/20002297.2017.1340085. – PMID: 28748042. – PMCID: PMC5508361 // J. Oral. Microbiol. – 2017 Jun 30. – № 1 (9). – P. 1340085.
202. Pamuk, F. Inflammation as a link between periodontal disease and obesity / F. Pamuk, A. Kantarci. – DOI 10.1111/prd.12457. – PMID: 35916870 // Periodontol 2000. – 2022 Oct. – № 1 (90). – P. 186–196.
203. Pant, B. N. Prevalence of periodontitis among the people with diabetes mellitus / B. N. Pant, R. K. Goit, B. Satyal, A. Poudel // Journal of Nepalgunj Medical College. – 2020. – Vol. 18, № 2. – P. 72–74.
204. Papa, V. Safety and tolerability of topical polyhexamethylene biguanide: a randomised clinical trial in healthy adult volunteers / V. Papa, I. van der Meulen, S. Rottey [et al.]. – DOI 10.1136/bjophthalmol-2020-317848. – PMID: 33239413 // Br. J. Ophthalmol. – 2022 Feb. – № 2 (106). – P. 190–196.
205. Papadopoulos, G. Macrophage-specific TLR2 signaling mediates pathogen-induced TNF-dependent inflammatory oral bone loss / G. Papadopoulos, E. O. Weinberg, P. Massari [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1202511 // J. Immunol. – 2013. – № 3 (190). – P. 1148–1157.
206. Pitones-Rubio, V. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? / V. Pitones-Rubio, E. G. Chávez-Cortez, A. Hurtado-Camarena [et al.]. – DOI 10.1016/j.mehy.2020.109969. – PMID: 32592918. – PMCID: PMC7303044 // Med. Hypotheses. – 2020 Nov. – № 144. – P. 109969.

207. Preza, D. Bacterial profiles of root caries in elderly patients / D. Preza, I. Olsen, J. A. Aas [et al.]. – DOI 10.1128/JCM.02411-07. – PMID: 18385433. – PMCID: PMC2446847 // J. Clin. Microbiol. – 2008 Jun. – № 6 (46). – P. 2015–2021.
208. Priyadarsi, U. Prevalence of periodontal diseases in orthodontic patients / U. Priyadarsi, M. S. Alam, A. Hussain [et al.] // International Journal of Preventive and Clinical Dental Research. – 2020. – Vol. 7, № 4. – P. 96.
209. Qu, C. Size-Dependent Bacterial Toxicity of Hematite Particles / C. Qu, S. Qian, L. Chen [et al.]. – DOI 10.1021/acs.est.9b00856. – PMID: 31246014 // Environ Sci. Technol. – 2019 Jul 16. – № 14 (53). – P. 8147–8156.
210. Rabinovich, I. M. Dental gel Cholisal at the stage of conservative treatment of inflammatory periodontal diseases / I. M. Rabinovich [et al.] // Stomatologiiia. – 2024. – Vol. 103, № 2. – P. 24–31.
211. Rajasekar, A. Prevalence of Periodontal Diseases Among Individuals Above 45 Years: A Retrospective Study / A. Rajasekar, M. Chaudary // Journal of Contemporary Issues in Business and Government. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 527–533.
212. Rangarajan, M. Hemin binding by Porphyromonas gingivalis strains is dependent on the presence of A-LPS / M. Rangarajan, J. Aduse-Opoku, N. A. Paramonov. – DOI 10.1111/omi.12178. – PMID: 28107612. – PMCID: PMC5600137 // Mol. Oral. Microbiol. – 2017 Oct. – № 5 (32). – P. 365–374.
213. Relvas, M. Study of prevalence, severity and risk factors of periodontal disease in a Portuguese population / M. Relvas, P. López-Jarana, L. Monteiro [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11, № 13. – P. 3728.
214. Rezvi, F. B. Prevalence of Gingivitis among Pregnant and Non-Pregnant Women / F. B. Rezvi, A. Rajasekar, M. Chaudhary // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – P. 6135–6148.
215. Rippon, M. G. Safety and effectiveness of an antiseptic wound cleansing and irrigation solution containing polyhexamethylene biguanide / M. G. Rippon, K. Daly, A. A. Rogers, S. Westgate. – DOI 10.12968/jowc.2024.33.5.324. – PMID: 38683774 // J. Wound Care. – 2024 May 2. – № 5 (33). – P. 324–334.
216. Rosen, G. Coaggregation of Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum PK 1594 is mediated by capsular polysaccharide and lipopolysaccharide / G. Rosen, M. N. Sela. – DOI 10.1111/j.1574-6968.2006.00131.x // FEMS Microbiol. Lett. – 2006. – № 2 (256). – P. 304–310.
217. Ruscitto, A. Peptidoglycan synthesis in *Tannerella forsythia*: Scavenging is the modus operandi / A. Ruscitto, A. Sharma. – DOI 10.1111/omi.12210. – PMID: 29247483. – PMCID: PMC6167743 // Mol. Oral. Microbiol. – 2018 Apr. – № 2 (33). – P. 125–132.
218. Rzycki, M. A Systematic Approach: Molecular Dynamics Study and Parametrisation of Gemini Type Cationic Surfactants / M. Rzycki, A. Kaczorowska, S. Kraszewski, D. A. Drabik. – DOI

10.3390/ijms222010939. – PMID: 34681599. – PMCID: PMC8536075 // Int. J. Mol. Sci. – 2021 Oct 10. – № 20 (22). – P. 10939.

219. Sakanaka, A. Distinct signatures of dental plaque metabolic byproducts dictated by periodontal inflammatory status / A. Sakanaka, M. Kuboniwa, E. Hashino [et al.] // Sci. Rep. – 2017. – № 1 (7). – P. 42818.

220. Salehi, M. R. Comparison in Prevalence of Helicobacter pylori in the Gingival Crevicular Fluid from Subjects with Periodontitis and Healthy Individuals using Polymerase Chain Reaction / M. R. Salehi, M. Shah Aboei, N. Naghsh [et al.]. – DOI 10.5681/joddd.2013.038. – PMID: 24578823. – PMCID: PMC3935556 // J. Dent. Res Dent Clin. Dent. Prospects. – 2013 Fall. – № 4 (7). – P. 238–243.

221. Santos, D. S. F. Could polyhexanide and chlorine dioxide be used as an alternative to chlorhexidine? A systematic review / D. S. F. Santos, M. Peralta-Mamani, F. S. Brandão [et al.]. – DOI 10.1590/1516-3180.2020.0776.R1.18052021. – PMID: 34932779. – PMCID: PMC9623834 // Sao Paulo Med. J. – 2022 Jan-Feb. – № 1 (140). – P. 42–55.

222. Sanz, M. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease / M. Sanz, D. Beighton, M. A. Curtis [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2017. – № 44 (suppl. 18). – P. S5–s11.

223. Sanz, M. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report / M. Sanz, A. Marco Del Castillo [et al.]. – DOI 10.1111/jcpe.13189. – PMID: 32011025. – PMCID: PMC7027895 // J. Clin. Periodontol. – 2020 Mar. – № 3 (47). – P. 268–288.

224. Sari, A. Association between periodontal diseases and COVID-19 infection: a case-control study with a longitudinal arm / A. Sari, N. K. Dikmen, L. Nibali // Odontology. – 2023. – P. 1–9.

225. Senpuku, H. SMU.940 regulates dextran-dependent aggregation and biofilm formation in *Streptococcus mutans* / H. Senpuku, H. Yonezawa, S. Yoneda [et al.]. – DOI 10.1111/omi.12196. – PMID: 28845576 // Mol. Oral. Microbiol. – 2018 Feb. – № 1 (33). – P. 47–58.

226. Shaddox, L. M. Periodontal health and disease: The contribution of genetics / L. M. Shaddox, L. A. Morford, L. Nibali. – DOI 10.1111/prd.12357 // Periodontol 2000. – 2021. – № 1 (85). – P. 161–181.

227. Sharma, A. Persistence of *Tannerella forsythia* and *Fusobacterium nucleatum* in dental plaque: a strategic alliance / A. Sharma. – DOI 10.1007/s40496-020-00254-6. – PMID: 36779221. – PMCID: PMC9917731 // Curr. Oral. Health Rep. – 2020 Mar. – № 1 (7). – P. 22–28.

228. Shi, M. The Subgingival Microbiome of Periodontal Pockets With Different Probing Depths in Chronic and Aggressive Periodontitis: A Pilot Study / M. Shi, Y. Wei, W. Hu [et al.]. – DOI 10.3389/fcimb.2018.00124. – PMID: 29765908. – PMCID: PMC5938363 // Front Cell Infect Microbiol. – 2018 May 1. – № 8. – P. 124.

229. Shree, S. Assessment of Periodontal Status in the Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / S. Shree, R. Khan, V. Pathak [et al.] // MAMC Journal of Medical Sciences. – 2022. – Vol. 8, № 3. – P. 257.
230. Singh, A. The capsule of *Porphyromonas gingivalis* leads to a reduction in the host inflammatory response, evasion of phagocytosis, and increase in virulence / A. Singh, T. Wyant, C. Anaya-Bergman [et al.]. – DOI 10.1128/IAI.05016-11 // Infect Immun. – 2011. – № 11 (79). – P. 4533–4542.
231. Singh, R. P. Th17 cells in inflammation and autoimmunity / R. P. Singh, S. Hasan, S. Sharma. – DOI 10.1016/j.autrev.2014.08.019 // Autoimmun Rev. 2014. – № 12 (13). – P. 1174–1181.
232. Smalley, J. W. Heme acquisition mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*-strategies used in a polymicrobial community in a heme-limited host environment / J. W. Smalley, T. Olczak // Mol. Oral. Microbiol. – 2017. – № 1 (32). – P. 1–23.
233. Śmiga, M. Glycation of Host Proteins Increases Pathogenic Potential of *Porphyromonas gingivalis* / M. Śmiga, J. W. Smalley, P. Ślęzak [et al.]. – DOI 10.3390/ijms222112084. – PMID: 34769513. – PMCID: PMC8585099 // Int. J. Mol. Sci. – 2021 Nov 8. – № 21 (22). – P. 12084.
234. Socransky, S. S. Микробные комплексы в субдесневой бляске / S. S. Socransky, A. D. Haffajee, M. A. Cugini [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 1998. – № 2 (25). – P. 134–144.
235. Stadhouders, R. A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity / R. Stadhouders, E. Lubberts, R. W. Hendriks. – DOI 10.1016/j.jaut.2017.12.007 // J. Autoimmun. – 2018. – № 87. – P. 1–15.
236. Stephen, A. S. Interdental and subgingival microbiota may affect the tongue microbial ecology and oral malodour in health, gingivitis and periodontitis / A. S. Stephen, N. Dhadwal, V. Nagala [et al.] // J. Periodontal. Res. – 2021. – № 6 (56). – P. 1174–1184.
237. Stodle, I. H. Prevalence of periodontitis based on the 2017 classification in a Norwegian population: The HUNT study / I. H. Stodle, A. Verket., H. Høvik [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2021. – Vol. 48, № 9. – P. 1189–1199.
238. Sumayin Ngamdu, K. Association Between Periodontal Disease and Cardiovascular Disease (from the NHANES) / K. Sumayin Ngamdu, I. Mallawaarachchi, E. A. Dunipace [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2022.05.028. – PMID: 35773046 // Am. J. Cardiol. – 2022 Sep 1. – № 178. – P. 163–168.
239. Suvan, J. Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis. A systematic review / J. Suvan [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2020. – Vol. 47. – P. 155–175.
240. Sato, T. Peptidoglycan of *Actinomyces naeslundii* induces inflammatory cytokine production and stimulates osteoclastogenesis in alveolar bone resorption / T. Sato, K. Watanabe, H. Kumada [et al.] // Arch. Oral. Biol. – 2012. – № 57. – P. 1522–1528.

241. Tabassum, A. Prevalence of periodontitis based on retrospective radiographic evaluation at dental hospital in Eastern Province of Saudi Arabia: A retrospective study / A. Tabassum, M. Madi, A. Alabdulaziz [et al.] // The Saudi Dental Journal. – 2022. – Vol. 34, № 8. – P. 788–794.
242. Tadepalli, S. Human *Fusobacterium necrophorum* strains have a leukotoxin gene and exhibit leukotoxic activity / S. Tadepalli, G. C. Stewart, T. Nagaraja [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2008. – № 2 (57). – P. 225–231.
243. Takahashi, N. Oral microbiome metabolism: from “who are they?” to “what are they doing?” / N. Takahashi // J. Dent. Res. – 2015. – № 12 (94). – P. 1628–1637.
244. Takeichi, O. Cytokine profiles of T-lymphocytes from gingival tissues with pathological pocketing / O. Takeichi, J. Haber, T. Kawai [et al.]. – DOI 10.1177/00220345000790080401 // J. Dent. Res. – 2000. – № 8 (79). – P. 1548–1555.
245. Takeuchi, H. *Porphyromonas gingivalis* induces penetration of lipopolysaccharide and peptidoglycan through the gingival epithelium via degradation of junctional adhesion molecule 1 / H. Takeuchi, N. Sasaki, S. Yamaga [et al.]. – DOI 10.1371/journal.ppat.1008124 // PLoS Pathog. – 2019. – № 11 (15). – P. e1008124.
246. Tedjosasongko, U. Prevalence of caries and periodontal disease among Indonesian pregnant women / U. Tedjosasongko, F. Anggraeni, M. L. Wen [et al.] // Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada. – 2019. – Vol. 19.
247. Teughels, W. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis / W. Teughels [et al.] // Journal of clinical periodontology. – 2020. – Vol. 47. – P. 257–281.
248. Todescan, S. M. C. High prevalence of periodontitis in children and adolescents with type 2 diabetes / S. M. C. Todescan, R. J. Schroth, H. Dean [et al.]. – DOI 10.1002/JPER.21-0226. – PMID: 35933589 // J. Periodontol. – 2023 Feb. – № 2 (94). – P. 174–183.
249. Tokoro, Y. Relevance of local Th2-type cytokine mRNA expression in immunocompetent infiltrates in inflamed gingival tissue to periodontal diseases / Y. Tokoro, Y. Matsuki, T. Yamamoto [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2249.1997.d01-880.x // Clin. Exp. Immunol. – 1997. – № 1 (107). – P. 166–174.
250. Tsuzukibashi, O. A selective medium for the isolation of *Corynebacterium* species in oral cavities / O. Tsuzukibashi, S. Uchibori, N. Shinozaki-Kuwahara [et al.]. – DOI 10.1016/j.mimet.2014.06.005. – PMID: 24971800 // J. Microbiol. Methods. – 2014 Sep. – № 104. – P. 67–71.
251. Uemura, Y. Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Stimulate Gingival Epithelial Cells to Induce Pro-Inflammatory Cytokines via the MAPK and STING Pathways / Y. Uemura, Y. Hiroshima, A. Tada [et al.]. – DOI 10.3390/biomedicines10102643. – PMID: 36289904. – PMCID: PMC9599832 // Biomedicines. – 2022 Oct 20. – № 10 (10). – P. 2643.

252. Ukai, T. Immunohistological study of interferon-gamma- and interleukin-4-bearing cells in human periodontitis gingival / T. Ukai, Y. Mori, M. Onoyama, Y. Hara. – DOI 10.1016/s0003-9969(01)00057-7 // Arch. Oral. Biol. – 2001. – № 10 (46). – P. 901–908.
253. Valm, A. M. The structure of dental plaque microbial communities in the transition from health to dental caries and periodontal disease / A. M. Valm // J. Mol. Biol. – 2019. – № 16 (431). – P. 2957–2969.
254. Van der Reijden, W. A. Mutans streptococci in subgingival plaque of treated and untreated patients with periodontitis / W. A. Van der Reijden, N. Dellemijn-Kippuw, A. M. Stijne-van Nes [et al.]. – DOI 10.1034/j.1600-051x.2001.028007686.x. – PMID: 11422591 // J. Clin. Periodontol. – 2001 Jul. – № 7 (28). – P. 686–691.
255. Van Dyke, T. E. The nexus between Periodontal inflammation and Dysbiosis / T. E. Van Dyke, P. M. Bartold, E. C. Reynolds // Front Immunol. – 2020. – № 11. – P. 11.
256. Varma, S. V. Prevalence of Chronic Periodontitis and Chronic Stress in the South Indian Population / S. V. Varma, S. Varghese, S. V. Nair // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 1.
257. Venketaraman, V. Both leukotoxin and poly-N-acetylglucosamine surface polysaccharide protect Aggregatibacter actinomycetemcomitans cells from macrophage killing / V. Venketaraman, A. K. Lin, A. Le [et al.]. – DOI 10.1016/j.micpath.2008.05.007. – PMID: 18573331. – PMCID: PMC2586082 // Microb. Pathog. – 2008 Sep. – № 3 (45). – P. 173–180.
258. Vernal, R. Differential cytokine expression by human dendritic cells in response to different Porphyromonas gingivalis capsular serotypes / R. Vernal, R. Leon, A. Silva, A. J. van Winkelhoff. – DOI 10.1111/j.1600-051X.2009.01462.x // J. Clin. Periodontol. – 2009. – № 10 (36). – P. 823–829.
259. Vielkind, P. Prevalence of *Actinomyces* spp. in patients with chronic periodontitis / P. Vielkind, H. Jentsch, K. Eschrich. – DOI 10.1016/j.ijmm.2015.08.018. – PMID: 26324012 // Int. J. Med. Microbiol. – 2015 Oct. – № 7 (305). – P. 682–688.
260. Scott, W Champney, Antibiotics targeting bacterial ribosomal subunit biogenesis / W. Scott // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2020 April. – Vol. 75, iss. 4. – P. 787–806,
261. Wasti, J. Root surface changes following manual and ultrasonic instrumentation - a scanning electron microscopic study / J. Wasti, P. L Ravishankar., A. Wasti [et al.]. – DOI 10.26355/eurrev\_202306\_32776. – PMID: 37401276 // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2023 Jun. – № 12 (27). – P. 5415–5420.
262. Wilensky, A. Porphyromonas gingivalis gingipains selectively reduce CD14 expression, leading to macrophage hyporesponsiveness to bacterial infection / A. Wilensky, R. Tzach-Nahman, J. Potempa [et al.]. – DOI 10.1159/000365970 // J. Innate Immun. – 2015. – № 2 (7). – P. 127–135.
263. Wilharm, A., Interleukin-17 is disease promoting in early stages and protective in late stages of experimental periodontitis / A. Wilharm, C. Binz, I. Sandrock [et al.]. – DOI

- 10.1371/journal.pone.0265486. – PMID: 35298525. – PMCID: PMC8929577 // PLoS One. – 2022 Mar 17. – № 3 (17). – P. e0265486.
264. Wollenberg, A. Expression and function of the mannose receptor CD206 on epidermal dendritic cells in inflammatory skin diseases / A. Wollenberg, T. Oppel, E.-M. Schottdorf [et al.] // J. Invest Dermatol. – 2002. – № 2 (118). – P. 327–334.
265. Xu, W. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis / W. Xu, W. Zhou, H. Wang [et al.] // Adv. Protein. Chem. Struct Biol. – 2020. – № 120. – P. 45–84.
266. Xu, W. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis / W. Xu, W. Zhou, H. Wang, S. Liang. – DOI 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001. – PMID: 32085888. – PMCID: PMC8204362 // Adv. Protein. Chem. Struct Biol. – 2020. – № 120. – P. 45–84.
267. Xu, W. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis / W. Xu, W. Zhou, H. Wang, S. Liang. – DOI 10.1016/bs.apcsb.2019.12.001. – PMID: 32085888. – PMCID: PMC8204362 // Adv. Protein Chem. Struct Biol. – 2020. – № 120. – P. 45–84.
268. Yeoh, Y. K. The human oral cavity microbiota composition during acute tonsillitis: a cross-sectional survey / Y. K. Yeoh, M. H. Chan, Z. Chen [et al.] // BMC Oral. Health. – 2019. – № 1 (19). – P. 275.
269. Yoshimura, F. Surface components of *Porphyromonas gingivalis* / F. Yoshimura, Y. Murakami, K. Nishikawa [et al.]. – DOI 10.1111/j.1600-0765.2008.01135.x. – PMID: 18973529 // J. Periodontal. Res. – 2009 Feb. – № 1 (44). – P. 1–12.
270. Yost, S. Functional signatures of oral dysbiosis during periodontitis progression revealed by microbial metatranscriptome analysis / S. Yost, A. E. Duran-Pinedo, R. Teles [et al.] // Genome Med. – 2015. – № 1 (7). – P. 27.
271. Zeng, H. Diversity of *Treponema denticola* and Other Oral Treponeme Lineages in Subjects with Periodontitis and Gingivitis / H. Zeng, Y. Chan, W. Gao [et al.]. – DOI 10.1128/Spectrum.00701-21. – PMID: 34585987. – PMCID: PMC8557910 // Microbiol Spectr. – 2021 Oct 31. – № 2 (9). – P. e0070121.
272. Zenobia, C. *Porphyromonas gingivalis* lipid A phosphatase activity is critical for colonization and increasing the commensal load in the rabbit ligature model / C. Zenobia, H. Hasturk, D. Nguyen [et al.]. – DOI 10.1128/IAI.01136-13 // Infect Immun. – 2014. – № 2 (82). – P. 650–659.
273. Zhang, Y. *Capnocytophaga periodontitis* sp. nov., isolated from subgingival plaque of periodontitis patient / Y. Zhang, D. Qiao, W. Shi [et al.]. – DOI 10.1099/ijsem.0.004979. – PMID: 34431768 // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2021 Aug. – № 8 (71).
274. Zheng, D. X. Periodontal disease and emotional disorders: A meta-analysis / D. X. Zheng, X. N. Kang, Y. X. Wang [et al.]. – DOI 10.1111/jcpe.13395. – PMID: 33103263 // J. Clin. Periodontol. – 2021 Feb. – № 2 (48). – P. 180–204.
275. Zhou, X. Atlas of oral microbiology: From healthy microflora to disease / X. Zhou, Y. Li (ed.). – Springer Nature, 2021.

276. Zou, R. TrkA serves as a virulence modulator in *Porphyromonas gingivalis* by maintaining heme acquisition and pathogenesis / R. Zou, L. Zhao, D. Shen, Y. Wu. – DOI 10.3389/fcimb.2022.1012316. – PMID: 36405968. – PMCID: PMC9666725 // Front Cell Infect Microbiol. – 2022 Nov 2. – № 12. – P. 1012316.

277. Z. Khabadze, The Prevalence of Inflammatory Periodontal Diseases (Gingivitis, Periodontitis) among the Population Journal of International Dental and Medical Researchthis link is disabled / Z. Khabadze, A. Kulikova, Y. Generalova [et al.]. – 2023. – № 4 (16). – P. 1830–1835.