

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.314.17-008.1-002-008.87-071:325(4)

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-4-433-444>

Поступила в редакцию 11.03.2021

Received 11.03.2021

**Е. А. Тихомирова¹, И. В. Зудина², Е. С. Слажнева¹, Л. Ю. Орехова³, Ю. Л. Денисова⁴,
С. П. Рубникович⁴, Е. С. Лобода³, В. Г. Атрушкевич¹**

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова,
Москва, Российская Федерация

²Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени
Н. Г. Чернышевского, Саратов, Российская Федерация

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ИЗУЧЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА И МИКРОБИОМОМ ПАРОДОНТОПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ У МОЛОДЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СМЕШАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИОНА

Аннотация. За последние десятилетия прослеживается тенденция к снижению возраста манифестации воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП). Цель работы – изучение корреляции между составом пародонтопатогенов в содержимом зубодесневой борозды/пародонтального кармана (ЗДБ/ПК) и клиническими проявлениями ВЗП у лиц молодого возраста.

Обследовано 28 человек с катаральным гингивитом (КГ), 24 человека с агрессивным пародонтитом (АП) и 87 человек без клинических признаков ВЗП (Контроль). У всех пациентов определяли индекс гигиены и пародонтологический статус. В содержимом ЗДБ/ПК методом ПЦР идентифицировали ДНК пяти пародонтопатогенов. Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 13.3. Критический уровень значимости – $p \leq 0,05$.

Не содержали ДНК пародонтопатогенов 60,9 % образцов контрольной группы и 7,1 % образцов группы пациентов с КГ, в остальных случаях бактерии обнаруживались как в одиночном состоянии, так и в составе комплексов. Наиболее часто в трех группах выявлялись *P. gingivalis* (P.g.) и *T. forsythia* (T.f.). В группе Контроль значимый вклад в формирование зубного налета вносили P.g. ($U = 474, p < 0,01$) и *A. actinomycetemcomitans* (A.a.) ($U = 209, p < 0,05$), у пациентов с КГ и АП – *T. denticola* (T.d.) ($U = 37,5, p < 0,05$ и $U = 34, p < 0,05$ соответственно). В группе пациентов с АП чаще регистрировались гноетечение и наличие в содержимом пародонтального кармана T.d. ($\chi^2 = 5,53, p < 0,05; V = 0,48$). Исключительно с ВЗП были ассоциированы T.f. + *P. intermedia* (P.i.) и P.g. + T.f. + P.i. Комплексы из четырех бактерий встречались только при АП.

Выявлена ассоциация пародонтопатогенов и их комплексов с различными формами ВЗП.

Ключевые слова: пародонтопатогены, комплексы пародонтопатогенов, воспалительные заболевания пародонта, катаральный гингивит, агрессивный пародонтит

Для цитирования: Изучение корреляционной связи между клиническими проявлениями воспалительных заболеваний пародонта и микробиомом пародонтопатогенной микрофлоры у молодых представителей смешанной популяции Европейского региона / Е. А. Тихомирова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. наук. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 433–444. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-4-433-444>

**Ekaterina A. Tikhomirova¹, Irina V. Zudina², Ekaterina S. Slazhneva¹, Liudmila Yu. Orekhova³, Yuliya L. Denisova⁴,
Sergey P. Rubnikovich⁴, Ekaterina S. Loboda³, Victoria G. Atrushkevich¹**

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Yevdokimov, Moscow, Russian Federation

²Saratov National Research State University named after N. G. Chernyshevsky, Saratov, Russian Federation

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

STUDY OF THE CORRELATION BETWEEN THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES AND THE MICROBIOME OF PERIODONTAL PATHOGENIC MICROFLORA IN YOUNG REPRESENTATIVES OF A MIXED POPULATION OF THE EUROPEAN REGION

Abstract. The age of inflammatory periodontal disease (PD) manifestations has tended to decrease over the past decades. The study of the range of periodontal pathogens in young people and their influence on the PD manifestation contributes to the predictor identification for the early prevention of this pathology.

The aim was to study the correlation between the range of periodontal pathogens in the dentoalveolar sulcus/periodontal pocket (DS/PC) contents and the clinical PD manifestations in young people.

We examined 28 patients (23.1 ± 0.93 years) with dental biofilm-induced gingivitis (BG), 24 patients (30.7 ± 0.6 years) with aggressive periodontitis (AgP), and 87 clinically periodontally healthy patients (21.1 ± 0.49 years) (Control). The hygiene index and the periodontal status were determined in all patients. DNA of five periodontal pathogens was identified by PCR in the DS/PC contents. The statistical analysis was performed in Statistica 13.3. The critical significance level was $p \leq 0.05$.

DNA was not observed in 60.9 % of the control group samples and 7.1 % of the BG group samples. In other cases, the bacteria were found separately and as part of bacterial complexes. P.g. and T.f. were most often detected in all groups. P.g. ($U = 474, p < 0.01$) and A.a. ($U = 209, p < 0.05$) significantly contributed to the plaque formation in the control group, T.d. – in BG and AgP groups ($U = 37.5, p < 0.05$ and $U = 34, p < 0.05$, respectively). In the AgP group, purulent discharge was more often recorded if T.d. was detected in the PC contents ($\chi^2 = 5.53, p < 0.05$). T.f. + P.i. and P.g. + T.f. + P.i. complexes were exclusively associated with PD. Complexes of four bacteria were found only in the AgP group.

The association of periodontal pathogens and their complexes with different PD forms was revealed.

Keywords: periodontal pathogens, polybacterial pathogenic consortium, inflammatory periodontal diseases, dental biofilm-induced gingivitis, aggressive periodontitis

For citation: Tikhomirova E. A., Zudina I. V., Slazhneva E. S., Orekhova L. Yu., Denisova Yu. L., Rubnikovich S. P., Loboda E. S., Atrushkevich V. G. Study of the correlation between the clinical manifestations of the inflammatory periodontal diseases and the microbiome of periodontal pathogenic microflora in young representatives of a mixed population of the European region. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 433–444 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-4-433-444>

Введение. Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) по-прежнему остаются одной из самых важных проблем общественного здравоохранения в Европейском регионе ВОЗ. Так, по разным оценкам, тяжелые формы пародонтита выявляются у 5–20 % взрослых людей среднего возраста (35–44 года) и примерно у 40 % людей пожилого возраста (65–74 года) [1]. Однако за последние десятилетия все более отчетливо прослеживается тенденция к снижению возраста пациентов с ВЗП. Проведенные на территории Российской Федерации эпидемиологические исследования показали, что к 35 годам клинически здоровый пародонт сохраняется лишь у 4–5 % молодых людей, а первые признаки воспаления мягких тканей пародонта (гингивит) диагностируются в раннем возрасте (15 лет) у 45 % обследованных [2]. Тяжелая форма агрессивного пародонтита (АП), развивающаяся, как правило, у молодых людей, сопровождается быстрым разрушением круговой связки зуба, резорбцией костной ткани челюстей и потерей интактных зубов, что влечет за собой нарушение процесса жевания, ухудшение речи, психологический дискомфорт для пациента и необходимость сложного, длительного пародонтологического лечения и протезирования [3]. В связи с этим ВЗП представляют собой тяжелое бремя с серьезными социальными и экономическими последствиями как для индивидуума, так и для всего общества.

По мнению большинства зарубежных и отечественных исследователей, отправной точкой развития ВЗП – гингивита и пародонтита – является воспалительная реакция, возникающая в десне вследствие дисбаланса между сапрофитной и патогенной микрофлорой. Среди ключевых микробных индукторов воспалительной реакции называют такие пародонтопатогенные виды, как *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Prevotella intermedia* (P.i.), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.) и *Treponema denticola* T.d.) [4–6].

В процессе эволюции у пародонтопатогенов развился целый ряд свойств, которые позволяют им успешно выживать в полости рта в условиях жесточайшей конкурентной борьбы. Прежде всего это способность конкурировать с аэробной сахаролитической нормофлорой полости рта и постепенно вытеснять ее за пределы микробного сообщества, формировать биопленки, устойчивые к воздействию бактериоцинов и антибиотиков, уклоняться разными способами от защитных систем макроорганизма [7, 8]. Существование микроорганизмов в виде биопленки существенно меняет их свойства, повышая степень вирулентности и резистентности, облегчая обмен генетической информацией между бактериями [8]. Интересно, что пародонтопатогены и их комплексы обнаруживаются также и у пациентов без клинических проявлений ВЗП. Вероятно, это связано с тем, что на начальных этапах паразитирование пародонтопатогенных бактерий протекает бессимптомно [9, 10]. Однако без должного гигиенического ухода за полостью рта в мягких тканях пародонта постепенно развивается воспалительная реакция, которая может быстро переходить

в более тяжелую форму с такими клиническими симптомами, как кровоточивость, разрушение круговой связки зуба, формирование пародонтального кармана, гноетечение, резорбция костной ткани, подвижность и выпадение зуба. В настоящее время уделяется большое внимание изучению комплексов пародонтопатогенов для того, чтобы понять, в какой момент состояние здоровья переходит в состояние болезни и какие сочетания бактерий являются предикторами ВЗП.

Цель данной работы – изучение корреляционной связи между составом пародонтопатогенной микрофлоры в содержимом зубодесневой борозды/пародонтального кармана (ЗДБ/ПК) и клиническими проявлениями воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста из Европейского региона.

Задачи: составить репрезентативную выборку молодых людей в возрасте от 18 до 35 лет с ВЗП и без клинических признаков ВЗП; определить представленность комплексов ключевых пародонтопатогенов в содержимом ЗДБ/ПК; установить с помощью статистических методов наличие связи клинических проявлений разных форм ВЗП с микробным спектром.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняло участие 139 молодых людей смешанной популяции Европейского региона в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст – $22,79 \pm 0,46$ года), среди которых было 50 мужчин и 89 женщин. Возраст обследованных лиц для участия в исследовании был обусловлен периодом манифестации АП.

На основании клинических данных, в соответствии с критериями включения, невключения и исключения все пациенты были разделены на две группы: 52 человека вошли в группу пациентов с ВЗП, а 87 человек (возраст $21,1 \pm 0,49$ года) – в группу пациентов без клинических признаков ВЗП (Контроль). В группе ВЗП было выявлено 28 человек (возраст $23,1 \pm 0,93$ года) с признаками катарального гингивита (КГ) и 24 человека (возраст $30,7 \pm 0,6$ года) с проявлениями АП.

Критерии включения пациентов в группу КГ:

наличие воспаления в десне с сохранением целостности зубодесневого прикрепления;

отсутствие пародонтальных карманов;

отсутствие резорбции костной ткани (костный индекс (КИ) = 1).

Критерии включения пациентов в группу АП:

потеря пародонтального прикрепления (САЛ) более 4 мм;

неравномерная резорбция костной ткани, как правило, вертикальная и блюдцеобразная, преимущественно у резцов и первых моляров;

быстрое прогрессирование заболевания;

отсутствие самопроизвольной ремиссии;

возраст манифестации заболевания – до 35 лет.

Критерии включения пациентов в контрольную группу:

отсутствие воспалительных изменений в десне;

отсутствие кровоточивости десен либо не более 10 % кровоточащих при зондировании пародонтальным зондом участков (по индексу ВОР);

глубина зондирования в области зубодесневой борозды ≤ 3 мм;

отсутствие патологической подвижности зубов;

отсутствие резорбции костной ткани (КИ = 1);

отсутствие в анамнезе воспалительных заболеваний пародонта.

Критерии невключения пациентов в исследование:

наличие беременности и период лактации;

пациенты с сопутствующей общесоматической патологией в стадии декомпенсации;

прием антибактериальных препаратов в последние 3 мес.

Критерии исключения пациентов: отказ пациента от участия в клиническом исследовании.

Все пациенты прошли пародонтологическое обследование, которое включало: определение индекса гигиены (ИГ) (Silness, Loe, 1967); индекса кровоточивости десневых сосочков (РВІ) (Muhlemann, 1975); потери прикрепления зубодесневого соединения (САЛ), мм; подвижности зубов по шкале Миллера (ПЗ) (S. C. Miller, 1938) в модификации Флезара (Fleazar et al., 1980). Состояние костной ткани челюстей оценивали по ортопантограмме, рассчитывая при этом КИ Фукса (Fuchs M., 1946). Третьи моляры при расчете не учитывали.

В процессе пародонтологического обследования у пациентов собирали содержимое зубодесневой борозды и пародонтального кармана в области 8 зубов разных групп верхней и нижней челюстей, используя стерильные кюреты Грейси и бумажные штифты. Собранный материал помещали в маркированные пластиковые пробирки (Eppendorf, Германия) и хранили при температуре $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ без размораживания.

ДНК пяти основных пародонтопатогенов (P.g., T.f., P.i., A.a и T.d.) выявляли в два этапа. Сначала из собранного клинического материала выделяли тотальную ДНК с помощью набора реагентов DiatomTM DNA Prep100 (ООО «Лаборатория Изоген», г. Москва). Затем проводили одноступенчатую мультиплексную ПЦР с использованием набора «Мультиидент-5» (ООО «НПФ Генлаб», г. Москва). Аналитическая чувствительность данного набора составляет не менее 10^4 копий каждого возбудителя в 1 мл пробы.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами непараметрического анализа с использованием программ Statistica 13.3 и Microsoft Office Excel 2016. Количественные показатели представлены в виде $M \pm m$, где M – среднееарифметическое значение, m – стандартная ошибка средней. Значимость различий между независимыми выборками устанавливали с помощью критерия χ^2 Пирсона, U -критерия Манна–Уитни, H -критерия Краскела–Уоллиса апостериорным критерием Данна. Для выявления связи между количественными показателями и оценки ее тесноты использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Силу связи между категориальными признаками оценивали с помощью V -критерия Крамера. Критическим считали уровень значимости при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Данные клинического осмотра. При пародонтологическом обследовании было выявлено, что гигиена полости рта у пациентов с ВЗП ($ИГ_{КГ} = 1,11 \pm 0,07$; $ИГ_{АП} = 1,67 \pm 0,18$) была значительно хуже, чем у пациентов без клинических проявлений ВЗП ($0,35 \pm 0,04$) ($H = 69,6$, $p < 0,01$), а также у пациентов с КГ ($0,85 \pm 0,09$) и АП ($1,23 \pm 0,14$). Наблюдалась выраженная кровоточивость десны (рис. 1), однако уровень гигиены и кровоточивость в группах КГ и АП статистически значимо не различались ($H_{ИГ} = -3,15$, $p > 0,05$; $H_{РВИ} = -2,64$, $p > 0,05$). В группе АП отмечались высокие показатели потери клинического прикрепления десны ($6,2 \pm 0,35$) и патологической подвижности зубов ($1,32 \pm 0,1$), а также выраженная резорбция костной ткани ($0,63 \pm 0,03$).

Как видно из рис. 2, у лиц без клинических признаков ВЗП большая часть образцов (60,9 %) не содержала ДНК пародонтопатогенных бактерий, тогда как у пациентов с ВЗП доля таких проб была существенно ниже ($\chi^2 = 27,98$, $p < 0,01$). Так, в группе КГ патогены не были обнаружены у 7,1 % пациентов, а в группе АП все образцы содержали ДНК пародонтопатогенов.

Бактерии в исследуемом материале обнаруживались как в одиночном состоянии, так и в составе комплексов. Случаи выявления в образцах только одного из пяти пародонтопатогенов распределились следующим образом: в контрольной группе – 19,6 %, в группе КГ – 32,2, в группе АП – 8,3 %. Интересно, что каких-либо существенных различий по этому показателю между контрольной группой и пациентами с ВЗП не установлено ($\chi^2 = 1,9$, $p > 0,05$), тогда как группы КГ и АП различались между собой статистически значимо ($\chi^2 = 4,39$, $p < 0,05$). В целом у пациентов групп КГ и Контроль больше трех пародонтопатогенов в комплексе не встречалось. Следует отметить, что чем тяжелее проявления ВЗП, тем большее число исследуемых пародонтопатогенов определялось в биологическом материале. Так, четыре пародонтопатогена встречались только у пациентов с АП, пять пародонтопатогенов не обнаружено ни в одном случае, даже у пациентов с АП.

Более глубокий анализ видового состава выявленной пародонтопатогенной микрофлоры показал, что в образцах, собранных у представителей трех исследуемых групп, наиболее часто обнаруживались пародонтопатогенные виды P.g. и T.f. (рис. 3).

Среди всех пародонтопатогенов вид P.g. лидирует по частоте встречаемости у пациентов с КГ и без клинических проявлений ВЗП и широко распространен у пациентов с АП. Статистически значимые различия в частоте встречаемости P.g. были выявлены между контрольной группой и пациентами с ВЗП ($\chi^2 = 32,4$, $p < 0,01$), но не между группами КГ и АП ($\chi^2 = 2,8$, $p > 0,05$), что еще раз подтверждает статус этой грамотрицательной, асахаролитической, анаэробной коккобациллы как важного члена пародонтопатогенной микробиоты, участвующей в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта.

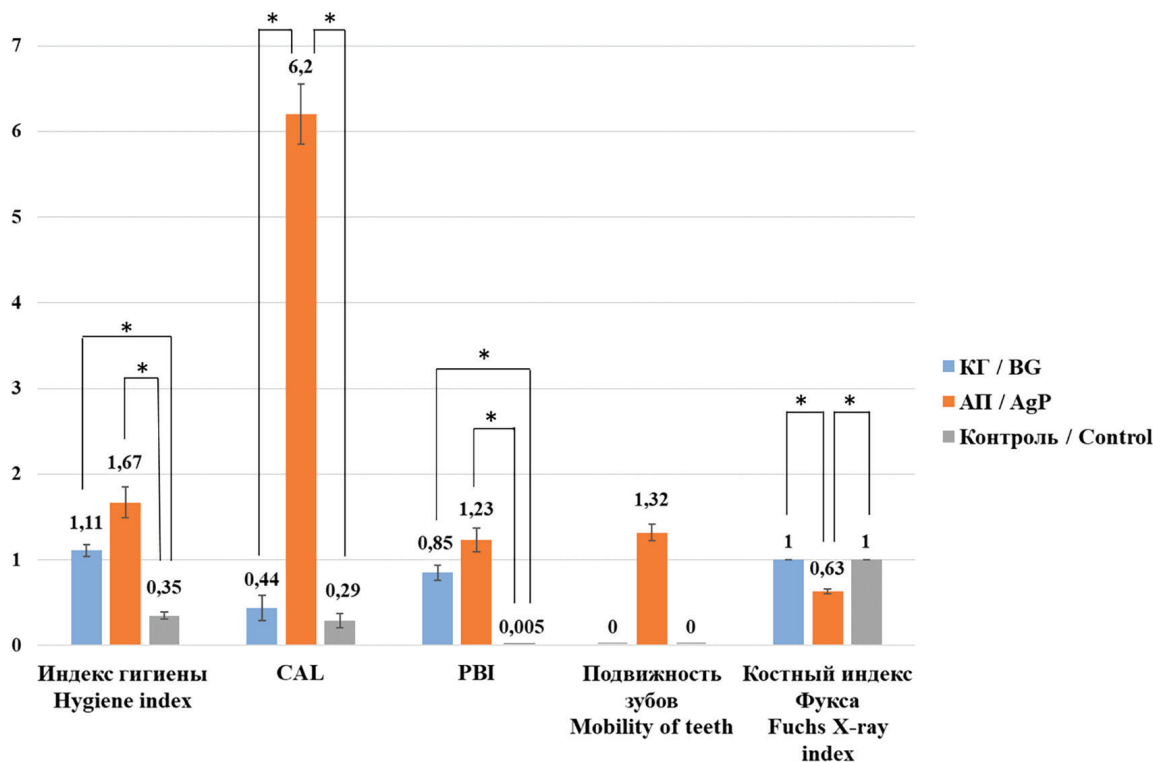


Рис. 1. Сравнительная оценка состояния тканей пародонта у пациентов, страдающих катаральным гингивитом (КГ), агрессивным пародонтитом (АП), и у лиц без клинических проявлений ВЗП (Контроль).
Здесь и на рис. 3, 4: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами

Fig. 1. Comparative assessment of the periodontal tissue conditions in patients with dental biofilm-induced gingivitis (BG), aggressive periodontitis (AgP), and in periodontally healthy subjects (Control). Here and in Fig. 3, 4: * – statistically significant differences ($p < 0.05$) between the groups

Данные лабораторного исследования. На рис. 2 представлены результаты молекулярно-биологического анализа содержимого десневой борозды и пародонтальных карманов у пациентов с КГ, АП и у лиц контрольной группы.

Все три группы пациентов статистически значимо различались между собой по представленности T.f. ($\chi^2 = 53,4, p < 0,01$). Этот вид лидировал по частоте встречаемости среди всех пародонтопатогенов у пациентов с АП (рис. 3). По сравнению с P.g. вид T.f. выявлялся почти в 2 раза реже у пациентов с КГ и без клинических признаков ВЗП. Ряд зарубежных исследователей также обнаружили, что в поддесневой бляшке у лиц, страдающих пародонтитом, более распространен вид T.f., чем P.g. [11, 12].

Патогенная спирохета T.d. гораздо чаще выявлялась у пациентов с ВЗП, тогда как у лиц без клинических признаков ВЗП этот пародонтопатоген присутствовал в содержимом десневой борозды только в 3,4 % случаев, причем разница в частоте встречаемости в группах Контроль и ВЗП была статистически значимой ($\chi^2 = 23,4, p < 0,01$). При этом не было статистически значимых различий по частоте обнаружения T.d. между группами КГ и АП ($\chi^2 = 0,5, p > 0,05$). Эти результаты вполне согласуются с сообщением E. Chan с соавт. (2000) о том, что спирохеты составляют до 50 % полимикробной популяции поддесневых бляшек при пародонтите и менее 1 % у людей с клинически здоровым пародонтом [13].

Частота встречаемости вида P.i. в группах Контроль и АП существенно различалась ($\chi^2 = 8,9, p < 0,01$). Однако, несмотря на то что ДНК бактерии P.i. выявлялась в содержимом пародонтальных карманов у лиц, страдающих АП, в 2 раза чаще, чем в содержимом десневой борозды у пациентов с КГ, эта разница оказалась статистически не значимой ($\chi^2 = 1,65, p > 0,05$). Как видно из рис. 3, патоген A.a. детектировался реже остальных пародонтопатогенов, причем с частотой, близкой к таковой у пациентов с ВЗП и группы Контроль ($\chi^2 = 3,45, p > 0,05$).

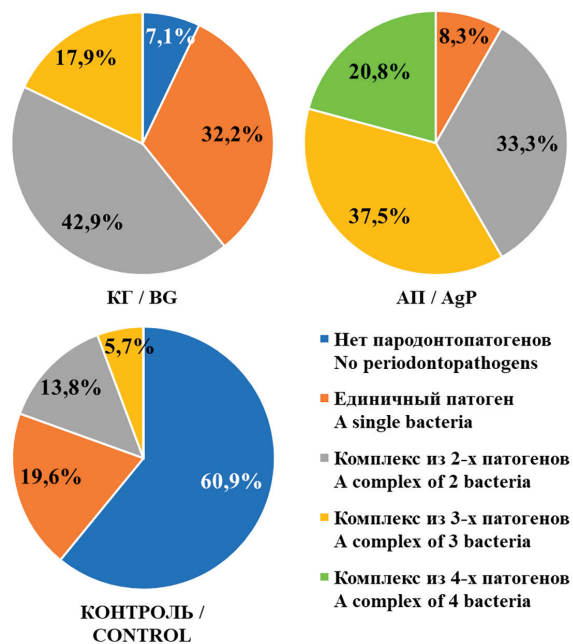


Рис. 2. Частота встречаемости единичных пародонтопатогенов и бактериальных комплексов в биологическом материале, собранном у пациентов с катаральным гингивитом (КГ), агрессивным пародонтитом (АП) и у лиц без клинических проявлений ВЗП (Контроль)

Fig. 2. Occurrence rate of single periodontal pathogens and bacterial complexes in the biological material collected in patients with dental biofilm-induced gingivitis (BG), aggressive periodontitis (AgP), and in patients with clinically healthy periodontium (Control)

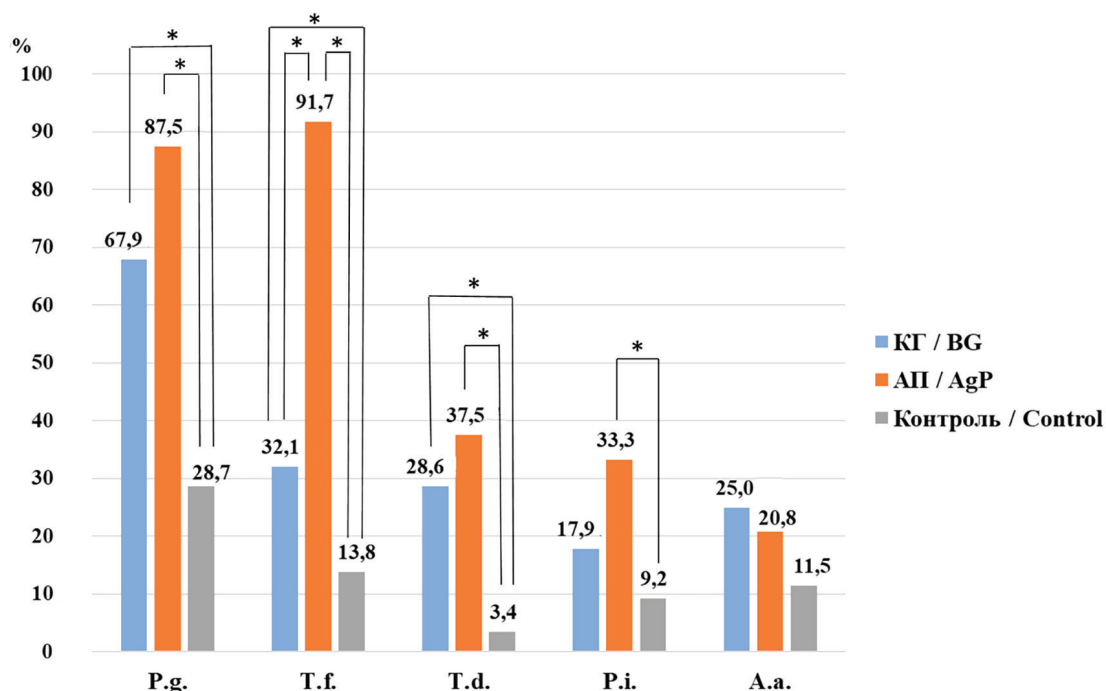


Рис. 3. Встречаемость пародонтогенов *P. gingivalis* (P.g.), *T. forsythia* (T.f.), *P. intermedia* (P.i.), *A. actinomycetemcomitans* (A.a.) и *T. denticola* (T.d.) в содержимом десневой борозды/пародонтальных карманов у пациентов с катаральным гингивитом (КГ), агрессивным пародонтитом (АП) и у лиц без клинических проявлений ВЗП (Контроль)

Fig. 3. Occurrence of the periodontal pathogens *P. gingivalis* (P.g.), *T. forsythia* (T.f.), *P. intermedia* (P.i.), *A. actinomycetemcomitans* (A.a.), and *T. denticola* (T.d.) in the contents of the gingival sulcus/periodontal pockets in patients with dental biofilm-induced gingivitis (BG), aggressive periodontitis (AgP), and in patients with clinically healthy periodontium (Control)

Результаты изучения частоты случаев вегетирования каждого из пяти пародонтопатогенных видов вне комплекса с другими патогенами представлены в таблице.

Частота вегетирования одиночных пародонтопатогенов в содержимом зубодесневой борозды/ пародонтального кармана у лиц из трех обследуемых групп

Detection rate of single periodontal pathogens in the content of the dentoalveolar sulcus/periodontal pocket in the individuals of three examined groups

Вид пародонтопатогена	Частота встречаемости в группе					
	КГ (n = 28)		АП (n = 24)		Контроль (n = 87)	
	абс. знач.	%	абс. знач.	%	абс. знач.	%
<i>P. gingivalis</i>	7	25	1	4,2	10	11,5
<i>T. forsythia</i>	0	0	1	4,2	2	2,3
<i>T. denticola</i>	0	0	0	0	1	1,1
<i>P. intermedia</i>	1	3,6	0	0	2	2,3
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	1	3,6	0	0	2	2,3

В одиночном состоянии только вид *P.g.* с невысокой частотой обнаруживался в собранном биологическом материале как у лиц контрольной группы, так и у страдающих КГ и АП ($\chi^2 = 5,4$, $p > 0,05$). Все остальные виды пародонтопатогенов крайне редко выявлялись вне консорциума с другими патогенами. Эти данные демонстрируют важность полимикробной инфекции для инициации и прогрессирования ВЗП.

В процессе исследования удалось выявить 16 различных комплексов пародонтопатогенов, из которых 7 были образованы двумя видами бактерий, 6 – тремя и 3 – четырьмя видами (рис. 4).

У молодых людей из группы Контроль наиболее часто выявлялись двухкомпонентные комплексы, содержащие вид *P.g.*: в 4,6 % случаях обнаруживался комплекс *P.g.* + *P.i.*, в 3,4 % случаях – комплексы *P.g.* + *T.f.* и *P.g.* + *A.a.* Только в контрольной группе и с крайне низкой частотой персистировали комплексы, содержащие вид *A.a.*: *T.f.* + *A.a.* (1,1 %) и *P.g.* + *A.a.* + *P.i.* (2,3 %).

Комплекс *P.g.* + *P.i.* в целом был одинаково распространен во всех трех группах пациентов. Комплексы *T.f.* + *P.i.* и *P.g.* + *T.f.* + *P.i.* были ассоциированы исключительно с ВЗП.

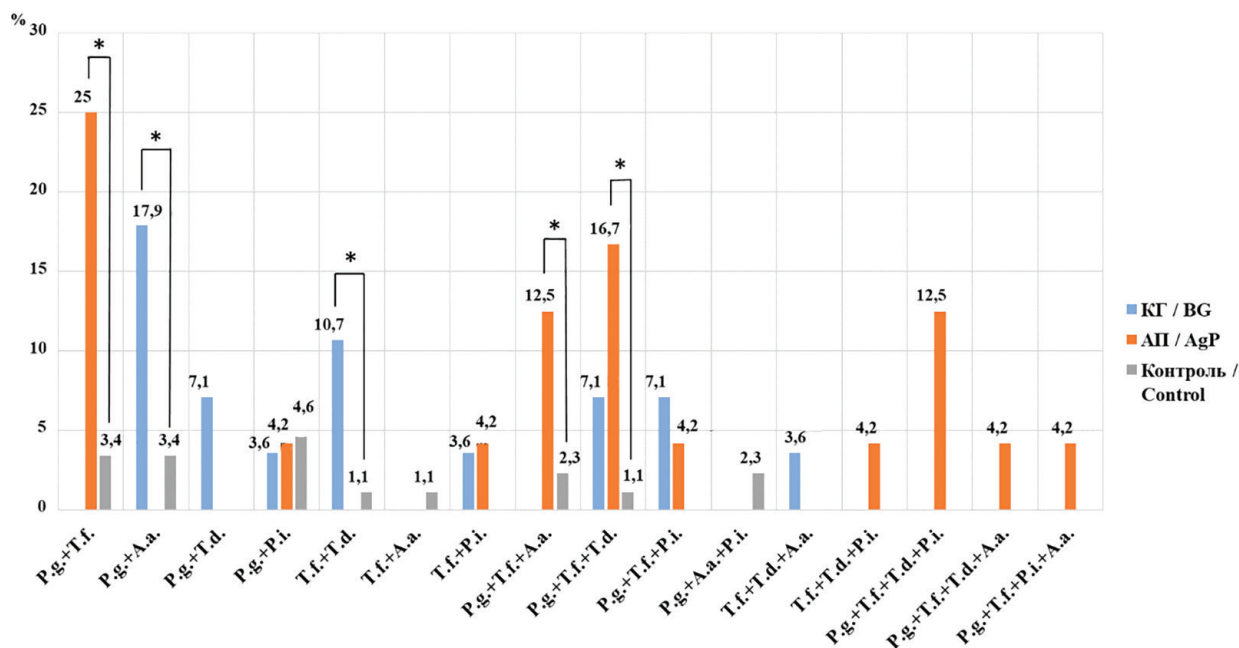


Рис. 4. Распределение выявленных комплексов пародонтогенов в группах пациентов катаральным гингивитом (КГ), агрессивным пародонтитом (АП) и у лиц без клинических проявлений ВЗП (Контроль)

Fig. 4. Distribution of the detected periodontal complexes in the groups of the patients with dental biofilm-induced gingivitis (BG), aggressive periodontitis (AgP), and in patients with clinically healthy periodontium (Control)

У пациентов с КГ также преобладали двухкомпонентные комплексы, среди которых чаще других выявлялись P.g. + A.a. (17,9 %) и T.f. + T.d. (10,7 %). Интересно, что оба эти комплекса обнаружены также у лиц со здоровым пародонтом (3,4 и 1,1 % соответственно), но не встречались у представителей группы АП. Только у пациентов с КГ были выявлены комплексы P.g. + T.d. (7,1 %) и T.f. + T.d. + A.a. (3,6 %).

В группе АП самыми распространенными были комплексы P.g. + T.f. (25,0 %), P.g. + T.f. + T.d. (16,7 %) и P.g. + T.f. + A.a. (12,5 %), которые достаточно редко встречались у пациентов без клинических проявлений ВЗП. Четыре комплекса – T.f. + T.d. + P.i. (4,2 %), P.g. + T.f. + T.d. + P.i. (12,5 %), P.g. + T.f. + T.d. + A.a. (4,2 %) и P.g. + T.f. + P.i. + A.a. (4,2 %) – обнаружены только у пациентов с АП.

Итак, из 14 бактериальных комплексов, выявленных у пациентов с ВЗП, 11 комплексов имели в своем составе вид T.f., 10 – вид P.g., 7 – вид T.d., 6 – вид P.i. и 5 – вид A.a. Эти результаты согласуются с предположением, высказанным V. Zijngе с соавт. (2010), что T.f. может быть видом-предшественником, необходимым для колонизации биопленки такими видами, как T.d. и P.g. [14]. Данной группе исследователей удалось установить, что колонии T.f., как правило, находятся в среднем слое поддесневого налета, тогда как микроколонии P.g. расположены в верхнем слое, а спирохеты T.d. – в верхнем слое биопленки, контактируя с десневым эпителием. Более того, оказалось, что виды P.g. и T.d. редко обнаруживаются без T.f. и образуют так называемый «красный комплекс», что обусловлено сильной метаболической взаимозависимостью между этими тремя пародонтопатогенами [15]. С меньшей частотой выявлялись два других вида, которые чаще ассоциированы с «зеленым» (A.a.) и «оранжевым» (P.i.) комплексами [16]. Два этих патогена являются более ранними колонизаторами поверхности зуба, рост которых обычно предшествует размножению грамтрицательных бактерий красного комплекса.

Для выявления и оценки тесноты связи между степенью колонизации пародонта патогенной микрофлорой и стоматологическими показателями в трех обследованных группах вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Анализ показал существование средней прямой корреляции между числом пародонтопатогенов в исследуемом материале и возрастом обследуемых ($r_s = 0,54$, $p < 0,05$), при этом не обнаружено значимых различий в распространенности отдельных пародонтопатогенов между мужчинами и женщинами ($\chi^2_{P.g.} = 1,64$, $p > 0,05$; $\chi^2_{T.f.} = 3,0$, $p > 0,05$; $\chi^2_{T.d.} = 1,99$, $p > 0,05$; $\chi^2_{P.i.} = 0,07$, $p > 0,05$; $\chi^2_{A.a.} = 0,28$, $p > 0,05$). Это означает, что у молодых людей вне зависимости от их гендерной принадлежности случаи манифестации АП появляются преимущественно на фоне формирования и созревания бактериальных сообществ, образованных несколькими пародонтопатогенами.

О влиянии каждого из пяти пародонтопатогенов на развитие патологических изменений в тканях пародонта судили по наличию статистически значимых различий между группой Контроль и группами пациентов с ВЗП в зависимости от представленности каждого из этих видов бактерий в собранном материале (U -критерий Манна–Уитни). Установлено, что в группе Контроль значимый вклад в формирование наддесневого зубного налета вносили виды P.g. ($U = 474$, $p < 0,01$) и A.a. ($U = 209$, $p < 0,05$), тогда как у пациентов с КГ и АП значение ИГ зависело от присутствия патогенной спирохеты T.d. ($U = 37,5$, $p < 0,05$ и $U = 34$, $p < 0,05$ соответственно). В то же время следует отметить, что M. Yamada с соавт. (2005) ранее экспериментально доказали, что P.g. и T.d. при совместном культивировании образуют значительно большее количество биопленок по сравнению с монокультурами и они более плотно прилипают к субстрату, что существенно облегчает процесс бактериальной инвазии и обширного повреждения тканей пародонта [17]. Персистенция T.d. в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с АП усугубляла течение заболевания, что выражалось в существенном повышении значений CAL ($U = 22$, $p < 0,01$) и уменьшении индекса Фукса ($U = 30$, $p < 0,05$).

Также было обнаружено, что при наличии патогена T.d. у пациентов с АП чаще, чем при его отсутствии, регистрировались случаи гноетечения ($\chi^2 = 5,53$, $p < 0,05$), причем расчет критерия Крамера показал, что связь между наличием T.d. и гноетечением была относительно сильной ($V = 0,48$). Использование критерия χ^2 Пирсона позволило выявить прямую зависимость частоты возникновения гноетечения от числа пародонтопатогенов в микробном комплексе ($\chi^2 = 38$,

$p < 0,01$). Статистически значимых различий по частоте встречаемости конкретных комплексов при гноетечении не обнаружено ($\chi^2 = 16,2, p > 0,05$).

Наблюдаемое у пациентов с ВЗП значительное учащение случаев гноетечения может быть обусловлено различными поверхностными компонентами T.d. В частности, белок Msp обладает цитопатической порообразующей активностью в отношении эпителиальных клеток, способен увеличивать адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам и их трансэндотелиальную миграцию с последующим повреждением тканей [18]. Липополисахарид T.d. стимулирует экспрессию матриксной металлопротеиназы, что также может усугублять патологию пародонта [19].

Для всех бактерий «красного» комплекса характерен высокий уровень внеклеточной протеолитической активности, которая опосредуется протеазами, расположенными на поверхности клетки. Химотрипсин-подобная протеаза T.d. – дентилизин (Prtp) – способна разрушать белки межклеточной адгезии клеток хозяина, облегчая тем самым проникновение спиралет в слои эпителиальных клеток [20]. Также было высказано предположение, что T.d. и P.g. синергически гидролизуют фибриноген и тем самым способствуют разрушению сосудов, кровотечению и развитию воспаления, что замедляет восстановление тканей [21].

Вывод. Таким образом, проведенное исследование показало, что в изученных образцах, собранных у 139 молодых людей как с ВЗП, так и без клинических проявлений ВЗП, наиболее часто обнаруживались виды P.g. и T.f. Патоген P.g. ранее был признан ключевым индуктором воспалительных процессов в тканях пародонта [7, 22]. Важная роль в развитии пародонтита отводится также T.f. [11, 12]. Эти бактерии встречались в основном в консорциуме с другими пародонтопатогенами, реже – как самостоятельный вид. Причем чем большее число патогенов выявлялось в биологическом материале, тем тяжелее была форма ВЗП. Кроме того, полученные данные подтверждают и тот факт, что пародонтопатогенный вид T.d. устойчиво ассоциируется с деструкцией тканей пародонта и может значительно повышать риск потери зубов [23]. Результаты исследования демонстрируют также важность полимикробной инфекции для инициации и прогрессирования ВЗП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. World Health Organization. Regional office for Europe. Data and statistics [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/oral-health/data-and-statistics>. – Date of access: 03.03.2021.
2. Кузьмина, Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Э. М. Кузьмина, О. О. Янушевич, И. Н. Кузьмина. – М. : Авторский тираж, 2019. – 304 с.
3. Impact of aggressive periodontitis and chronic periodontitis on oral health-related quality of life / A. H. Llanos [et al.] // Braz. Oral. Res. – 2018. – Vol. 32. – P. e006. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0006>
4. Harvey, J. D. Periodontal microbiology / J. D. Harvey // Dent. Clin. North. Am. – 2017. – Vol. 61, N 2. – P. 253–269. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.11.005>
5. The periodontal war: microbes and immunity / J. L. Ebersole [et al.] // Periodontology 2000. – 2017. – Vol. 75, N 1. – P. 52–115. <https://doi.org/10.1111/prd.12222>
6. Oral biofilms: pathogens, matrix and polymicrobial interactions in microenvironments / W. H. Bowen [et al.] // Trends Microbiol. – 2018. – Vol. 26, N 3. – P. 229–242. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.09.008>
7. Holt, S. C. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the “red complex”, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis / S. C. Holt, J. L. Ebersole // Periodontology 2000. – 2005. – Vol. 38, N 1. – P. 72–122. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00113.x>
8. Zhu, W. Surface interactions between two of the main periodontal pathogens: *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* / W. Zhu, S.-W. Lee // J. Periodont. Implant Sci. – 2016. – Vol. 46, N 1. – P. 2–9. <https://doi.org/10.5051/jpis.2016.46.1.2>
9. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Treponema denticola*/*Prevotella intermedia* co-infection are associated with severe periodontitis in a Thai population / K. Torrungruang [et al.] // PloS ONE. – 2015. – Vol. 10, N 8. – P. e0136646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136646>
10. Subgingival microbiota in individuals with severe chronic periodontitis / C.-Y. Tsai [et al.] // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2018. – Vol. 51, N 2. – P. 226–234. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.04.007>
11. Identification of intracellular oral species within human crevicular epithelial cells from subjects with chronic periodontitis by fluorescence in situ hybridization / A. V. Colombo [et al.] // J. Periodontal. Res. – 2007. – Vol. 42, N 3. – P. 236–243. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2006.00938.x>

12. Haffajee, A. D. Association of *Eubacterium nodatum* and *Treponema denticola* with human periodontitis lesions / A. D. Haffajee, R. P. Teles, S. S. Socransky // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2006. – Vol. 21, N 5. – P. 269–282. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2006.00287.x>
13. Chan, E. C. S. Taxonomy and virulence of oral spirochetes / E. C. S. Chan, R. McLaughlin // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2000. – Vol. 15, N 1. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2000.150101.x>
14. Oral biofilm architecture on natural teeth / V. Zijjng [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5, N 2. – P. e9321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009321>
15. Detection of red complex organisms in chronic periodontitis by multiplex polymerase chain reaction / A. Nayak [et al.] // *J. Adv. Clin. Res. Insights.* – 2018. – Vol. 5, N 5. – P. 139–144. <https://doi.org/10.15713/ins.jcri.231>
16. Microbial complexes in subgingival plaque / S. S. Socransky [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 1998. – Vol. 25, N 2. – P. 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>
17. Yamada, M. Synergistic biofilm formation by *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* / M. Yamada, A. Ikegami, H. K. Kuramitsu // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2005. – Vol. 250, N 2. – P. 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.07.019>
18. Fenno, J. C. *Treponema denticola* interactions with host proteins / J. C. Fenno // *J. Oral. Microbiol.* – 2012. – Vol. 4, N 1. – P. 9929. <https://doi.org/10.3402/jom.v4i0.9929>
19. Induction of osteoclastogenesis and matrix metalloproteinase expression by the lipooligosaccharide of *Treponema denticola* / B. K. Choi [et al.] // *Infect. Immun.* – 2003. – Vol. 71, N 1. – P. 226–233. <https://doi.org/10.1128/iai.71.1.226-233.2003>
20. *Treponema denticola* invasion into human gingival epithelial cells / S. Inagaki [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2016. – Vol. 94. – P. 104–125. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.01.010>
21. The chymotrypsin-like protease complex of *Treponema denticola* ATCC 35405 mediates fibrinogen adherence and degradation / C. V. Bamford [et al.] // *Infect. Immun.* – 2007. – Vol. 75, N 9. – P. 4364–4372. <https://doi.org/10.1128/IAI.00258-07>
22. Honda, K. *Porphyromonas gingivalis* sinks teeth into the oral microbiota and periodontal disease / K. Honda // *Cell Host Microbe.* – 2011. – Vol. 10, N 5. – P. 423–425. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.008>
23. Detection of oral bacteria on the tongue dorsum using PCR amplification of 16S ribosomal RNA and its association with systemic diseases in middle-aged and elderly patients / C. Y. Su [et al.] // *Biomed. Rep.* – 2019. – Vol. 10, N 1. – P. 70–76. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1175>

References

1. World Health Organization. *Regional office for Europe. Data and statistics.* Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/oral-health/data-and-statistics> (accessed 03.03.2021).
2. Kuz'mina E. M., Yanushevich O. O., Kuz'mina I. N. *Dental morbidity of the russian population.* Moscow, Avtorskii tirazh Publ., 2019. 304 p. (in Russian).
3. Llanos A. H., Silva C. G. B., Ichimura K. T., Rebeis E. S., Giudicissi M., Romano M. M., Saraiva L. Impact of aggressive periodontitis and chronic periodontitis on oral health-related quality of life. *Brazilian Oral Research*, 2018, vol. 32, p. e006. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0006>
4. Harvey J. D. Periodontal microbiology. *Dental Clinics of North America*, 2017, vol. 61, no. 2, pp. 253–269. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.11.005>
5. Ebersole J. L., Dawson D. 3rd, Emecen-Huja P., Nagarajan R., Howard K., Grady M. E., Thompson K. [et al.]. The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontology*, 2000, 2017, vol. 75, no. 1, pp. 52–115. <https://doi.org/10.1111/prd.12222>
6. Bowen W. H., Burne R. A., Wu H., Koo H. Oral biofilms: pathogens, matrix and polymicrobial interactions in micro-environments. *Trends in Microbiology*, 2018, vol. 26, no. 3, pp. 229–242. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.09.008>
7. Holt S. C., Ebersole J. L. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the “red complex”, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontology 2000*, 2005, vol. 38, no. 1, pp. 72–122. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00113.x>
8. Zhu W., Lee S.-W. Surface interactions between two of the main periodontal pathogens: *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia*. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 2016, vol. 46, no. 1, pp. 2–9. <https://doi.org/10.5051/jpis.2016.46.1.2>
9. Torrungruang K., Jitpakdeebordin S., Charatkulangkun O., Gleebbua Y. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, and *Treponema denticola/Prevotella intermedia* co-infection are associated with severe periodontitis in a Thai population. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 8, p. e0136646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136646>
10. Tsai C.-Y., Tang C. Y., Tan T.-S., Chen K.-H., Liao K.-H., Liou M.-L. Subgingival microbiota in individuals with severe chronic periodontitis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2018, vol. 51, no. 2, pp. 226–234. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.04.007>
11. Colombo A. V., da Silva C. M., Haffajee A., Colombo A. P. V. Identification of intracellular oral species within human crevicular epithelial cells from subjects with chronic periodontitis by fluorescence in situ hybridization. *Journal of Periodontal Research*, 2007, vol. 42, no. 3, pp. 236–243. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2006.00938.x>
12. Haffajee A. D., Teles R. P., Socransky S. S. Association of *Eubacterium nodatum* and *Treponema denticola* with human periodontitis lesions. *Oral Microbiology and Immunology*, 2006, vol. 21, no. 5, pp. 269–282. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2006.00287.x>

13. Chan E. C. S., McLaughlin R. Taxonomy and virulence of oral spirochetes. *Oral Microbiology and Immunology*, 2000, vol. 15, no. 1, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2000.150101.x>
14. Zijngje V., Leeuwen M. B., Degener J. E., Abbas F., Thurnheer T., Gmür R., Harmsen H. J. M. Oral biofilm architecture on natural teeth. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, no. 2, p. e9321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009321>
15. Nayak A., Bhat K., Shivanaikar S., Pushpa P., Kugaji M., Kumbar V. Detection of red complex organisms in chronic periodontitis by multiplex polymerase chain reaction. *Journal of Advanced Clinical and Research Insights*, 2018, vol. 5, no. 5, pp. 139–144. <https://doi.org/10.15713/ins.jcri.231>
16. Socransky S. S., Haffajee A. D., Cugini M. A., Smith C., Kent R. L. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 1998, vol. 25, no. 2, pp. 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>
17. Yamada M., Ikegami A., Kuramitsu H. K. Synergistic biofilm formation by *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiology Letters*, 2005, vol. 250, no. 2, pp. 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2005.07.019>
18. Fenno J. C. *Treponema denticola* interactions with host proteins. *Journal of Oral Microbiology*, 2012, vol. 4, no. 1, p. 9929. <https://doi.org/10.3402/jom.v4i0.9929>
19. Choi B. K., Lee H. J., Kang J. H., Jeong G. J., Min C. K., Yoo Y. J. Induction of osteoclastogenesis and matrix metalloproteinase expression by the lipooligosaccharide of *Treponema denticola*. *Infection and Immunity*, 2003, vol. 71, no. 1, pp. 226–233. <https://doi.org/10.1128/iai.71.1.226-233.2003>
20. Inagaki S., Kimizuka R., Kokubu E., Saito A., Ishihara K. *Treponema denticola* invasion into human gingival epithelial cells. *Microbial Pathogenesis*, 2016, vol. 94, pp. 104–125. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.01.010>
21. Bamford C. V., Fenno J. C., Jenkinson H. F., Dymock D. The chymotrypsin-like protease complex of *Treponema denticola* ATCC 35405 mediates fibrinogen adherence and degradation. *Infection and Immunity*, 2007, vol. 75, no. 9, pp. 4364–4372. <https://doi.org/10.1128/IAI.00258-07>
22. Honda K. *Porphyromonas gingivalis* sinks teeth into the oral microbiota and periodontal disease. *Cell Host and Microbe*, 2011, vol. 10, no. 5, pp. 423–425. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.008>
23. Su C. Y., Shigashi H., Nishimura R., Ohta K., Suguyama M. Detection of oral bacteria on the tongue dorsum using PCR amplification of 16S ribosomal RNA and its association with systemic diseases in middle-aged and elderly patients. *Bio-medical Reports*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 70–76. <https://doi.org/10.3892/br.2018.1175>

Информация об авторах

Тихомирова Екатерина Александровна – аспирант. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (ул. Делегатская, 20, стр. 1, 127473, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: lukaly1990@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4439-9661>

Зудина Ирина Витальевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского (ул. Астраханская, 83, 410012, г. Саратов, Российская Федерация). E-mail: ivzudina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0137-7761>

Слажнева Екатерина Сергеевна – ассистент. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (ул. Делегатская, 20, стр. 1, 127473, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: katushkor@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4527-7471>

Орехова Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (ул. Льва Толстого, 6-8, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: prof_orekhova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8026-0800>

Денисова Юлия Леонидовна – д-р мед. наук, профессор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-0917-7972>

Рубникович Сергей Петрович – д-р мед. наук, профессор, ректор. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: rubnikovichs@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

Information about the authors

Ekaterina A. Tikhomirova – Postgraduate student. Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Yevdokimov (20, build 1, Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation). E-mail: lukaly1990@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

Irina V. Zudina – Ph. D. (Biol.), Senior Researcher. Saratov National Research State University named after N. G. Chernyshevsky (83, Astrakhanskaya Str., 410012, Saratov, Russian Federation). E-mail: ivzudina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0137-7761>

Ekaterina S. Slazhneva – Assistant. Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Yevdokimov (20, build 1, Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation). E-mail: katushkor@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4527-7471>

Liudmila Yu. Orekhova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, Lev Tolstoy Str., 197022, Saint Petersburg, Russian Federation). E-mail: prof_orekhova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8026-0800>

Yuliya L. Denisova – D. Sc. (Med.), Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-0917-7972>

Sergey P. Rubnikovich – D. Sc. (Med.), Professor, Rector. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rubnikovichs@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

Ekaterina S. Loboda – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8, Lev Tolstoy Str., 197022, Saint Petersburg, Russian Federation). E-mail: ekaterina.loboda@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-1094-7209>

Лобода Екатерина Сергеевна – канд. мед. наук, доцент. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (ул. Льва Толстого, 6-8, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: ekaterina.loboda@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-1094-7209>

Атрушкевич Виктория Геннадьевна – д-р мед. наук, профессор. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова (ул. Делегатская, 20, стр. 1, 127473, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: atrushkevichv@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

Victoria G. Atrushkevich – D. Sc. (Med.), Professor. Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Yevdokimov (20, build 1, Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russian Federation). E-mail: atrushkevichv@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>