

Пародонтопатогены: новый взгляд. Систематический обзор. Часть 2*

Слажнева Е.С., Тихомирова Е.А., Атрушкевич В.Г.
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Современный взгляд на пародонтит как на дисбиотическое заболевание, возникающее в результате изменения микробного состава поддесневой области, рассмотрен в систематическом обзоре.

Цель. Изучить новую парадигму развития генерализованного пародонтита.

Материалы и методы. Для изучения отбирались рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в том числе кластерные РКИ, контролируемые (нерандомизированные) микробиологические и клинические исследования микробиома полости рта у взрослых пациентов с генерализованным пародонтитом за последние 10 лет.

Результаты. Переход от симбиотической микрофлоры к дисбиотическому патогенному сообществу запускает воспалительную реакцию хозяина, которая способствует развитию заболеваний пародонта. Современные представления о пародонтопатогенных бактериях диктуют новые требования к лечению заболеваний пародонта. Во второй части обзора рассмотрены микробные профили пародонта при различных нозологических формах заболевания, механизмы иммунного ответа и подходы к лечению заболевания пародонта с позиции биопленочной инфекции.

Выводы. Как следует из современной литературы, пародонтит в определенной степени вызван переходом от гармоничного симбиотического бактериального сообщества к дисбиотическому. Последние научные исследования показали, что один микроорганизм не способен вызывать заболевание, что к развитию патологии приводит деятельность микробного сообщества в целом.

Ключевые слова: дисбиоз, полимикробная синергия, микробная биопленка, пародонтит.

Для цитирования: Слажнева Е. С., Тихомирова Е. А., Атрушкевич В. Г. Пародонтопатогены: новый взгляд. Систематический обзор. Часть 2. Стоматология детского возраста и профилактика. 2020;20(2):160-167. DOI: 10.33925/1683-3031-2020-20-2-160-167.

160

Periodontopathogens: a new view. Systematic review. Part 2

E.S. Slazhneva, E.A. Tikhomirova, V.G. Atrushkevich
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov
Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The modern view of periodontitis as a dysbiotic disease that occurs as a result of changes in the microbial composition of the subgingival region is considered in a systematic review.

Purpose. To study a new paradigm of development of generalized periodontitis.

Materials and methods. Randomized controlled trials (RCTs) were selected for the study, including cluster RCTs, controlled (non-randomized) microbiological and clinical studies of the oral microbiome in adult patients with generalized periodontitis over the past 10 years.

Results. The transition from a symbiotic microflora to a dysbiotic pathogenic community triggers the host's inflammatory response, which contributes to the development of periodontal diseases. Modern ideas about periodontal pathogenic bacteria dictate new requirements for the treatment of periodontal diseases. The second part of the review examines the microbial profiles of periodontal disease in various nosological forms, the mechanisms of the immune response and approaches to the treatment of periodontal disease from the perspective of biofilm infection.

Conclusions. As follows from modern literature periodontitis is to a certain extent caused by the transition from a harmonious symbiotic bacterial community to a dysbiotic one. Recent scientific studies have shown that not single microorganism is not able to cause disease but the microbial community as a whole leads to the development of pathology.

Key words: dysbiosis, polymicrobial synergy, microbial biofilm, periodontitis.

For citation: E. S. Slazhneva, E. A. Tikhomirova, V. G. Atrushkevich. Periodontal Pathogens: a new view. Systematic review. Part 2. Pediatric dentistry and dental prophylaxis. 2020;20(2):160-167. DOI: 10.33925/1683-3031-2020-20-2-160-167.

*Часть 1 см. «Стоматология детского возраста и профилактика», №1/2020.

Пародонтопатогенные бактерии, ассоциированные с клинически здоровым пародонтом

С наибольшей частотой у пациентов с клинически здоровым пародонтом в полости рта встречаются *Streptococcus*, *Leptotrichia*, *Eikenella*, *Granulicatella*, *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Corynebacterium*, *Rothia*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Treponema*, *Neisseria*, *Capnocytophaga*, *Lactobacterium*, *Veillonella*, *Peptostreptococcus*, *Gamella*, *Staphylococcus*, *Eubacteria* и *Propionibacterium* [1-3]. В здоровом пародонте наиболее часто обнаруживались бактерии *Veillonella*, *Neisseria*, *Rothia*, *Corynebacterium* и *Actinomyces* и другие бактерии из пурпурного, желтого, зеленого комплексов, например *Actinomyces* spp., *C. sputigena*, *C. hominis*, *H. parainfluenzae*, *L. mirabilis*, *P. propionicum*, *R. dentocariosa/mucilagenosa* и *S. Sanguinis* [4, 5]. В тайской популяции в группе здоровых людей наблюдались шесть следующих видов микроорганизмов: *Paludibacter*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Haemophilus*, *Parvimonas* и *Lautropiadwere* [6].

По данным Chi-Ying Tsai с соавт., в образцах налета, взятых у клинически здоровых людей без заболеваний пародонта и у больных с пародонтитом, оказалось 13 общих родов бактерий из 23 исследованных. Различия были только в их количественном содержании. Самыми распространенными видами в здоровых образцах были *Firmicutes* (48,6%), *Bacteroides* (43,3%) и *Fusobacteria* (28,6%) [6]. Примечательно, что в группе клинически здоровых пациентов также распространены такие агрессивные патогены, как *T. denticola* и *F. nucleatum*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis* [7, 8]. Сообщается, что виды или роды, которые доминируют в ассоциированных с болезнями полимикробных сообществах, в здоровом состоянии встречаются в заметно сниженном количестве, но согласно гипотезе экологической бляшки, изменения в условиях окружающей среды могут способствовать росту патобионтов за пороговые значения, что может спровоцировать пародонтит [9]. Данные разных исследователей подтверждают широкую распространенность *P. gingivalis* (до 65,6%) среди пациентов со здоровым пародонтом [5, 6, 10]. Сообщается о значительных колебаниях встречаемости *A. actinomycetem-*

comitans среди населения: от 10% до 80%. Различия в распространенности микроорганизмов может быть обусловлены различиями в этнической принадлежности населения, географическими особенностями популяций [11].

Тот факт, что пародонтопатогены могут быть обнаружены даже у здоровых людей, может свидетельствовать о том, что их присутствие не обязательно приводит к развитию заболевания [12]. Здоровье полости рта зависит от сохранности постоянства микробных популяций, а когда нарушается равновесие и патогенные виды доминируют над комменсалами, то возникает заболевание. Здоровье и заболевание полости рта – это активные процессы, которые определяются сообществом микроорганизмов, а не одним микроорганизмом [13, 14].

Пародонтопатогенные бактерии, ассоциированные с хроническим генерализованным пародонтитом

При переходе от состояния здоровья пародонта к болезни происходит изменение микробного состава. В образцах содержимого пародонтальных карманов при пародонтите наблюдается большее разнообразие микроорганизмов, чем у клинически здоровых пациентов, уменьшается доля видов актиномицетов, возрастает встречаемость пародонтопатогенов красного комплекса [6-8, 10, 15, 16]. С этиологией ХГП ассоциируются такие агрессивные пародонтопатогены, как *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *P. intermedia* и *A. actinomycetemcomitans* [17, 18]. Однако частота встречаемости и сочетания этих пародонтопатогенов сильно варьируются среди пациентов с ХГП. При анализе данных исследований становится очевидно, что широко распространена и имеет важное значение *P. gingivalis* (частота встречаемости при ХГП выше 40-50%) [18-22].

A. actinomycetemcomitans был обнаружен у 12-16% пациентов с ХГП [7, 16], есть данные и про его распространенность – 48% [23]. Было показано, что уровни *T. denticola* и *P. intermedia* сильно коррелировали с пародонтитом тяжелой степени, повышая вероятность возникновения болезни в 14,8 раз при совместном присутствии и в 2,5 раза при отдельном [11]. *T. forsythia* тесно связана с другими членами

красного комплекса, *P. gingivalis* и *T. denticola*, с точки зрения как бактериальной распространенности, так и количества [24, 25]. По одним данным, в бактериальном налете превалирует *T. forsythia* [16], по другим – *P. gingivalis* [19, 21], по третьим – *T. denticola* [5, 8, 26]. Еще одно интересное наблюдение заключается в том, что у 16% исследуемых пациентов развился тяжелый пародонтит при отсутствии *P. gingivalis*. Из них 35% пациентов имели низкое количество *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* или *P. intermedia*, или их комбинации [11, 25]. Поэтому было высказано предположение, что количество патогенных бактерий должно превышать критический порог, прежде чем они смогут вызывать заболевание. Исследование показало, что люди с уровнями *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* или *P. intermedia* ниже пороговых значений чаще не имели тяжелые пародонтиты [11, 25]. Тогда как для *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* и *P. intermedia* наблюдается пороговый эффект, то присутствие *P. gingivalis* даже в малом количестве уже сильно увеличивает шансы появления пародонтита [9, 27, 28]. Для повышения шансов до аналогичного уровня количество *A. actinomycetemcomitans* должно было быть больше на 66%, в сравнении с *P. gingivalis*, а количество *T. denticola* и *P. intermedia* должно быть больше на 60% и 40% соответственно [11].

С помощью многофакторного регрессионного анализа было показано, что консорциум, состоящий из *P. gingivalis* и высокой колонизации *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* и *P. intermedia*, был связан с тяжелым пародонтитом у населения с вероятностью 97% [11].

Также в пародонтальных карманах обнаруживаются *F. nucleatum*, *Porphyromonas endodontalis*, *A. Naeslundii*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella* spp., *C. gingivalis*, *Treponema lecithinolyticum*, представители таких бактериальных видов, как *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *Synergistetes*, *Candidatus Saccharibacteria* и множество других видов, которые постоянно выявляются и изучаются [5, 32, 46]. На сегодняшний день список пародонтопатогенов расширен более чем на 150 видов [9, 29]. Этот, по-видимому, бесконечно растущий список микроорганизмов, связанных с пародон-

донтитом, объединен с появлением более чувствительных методов детекции, а также косвенно подтверждает идею о постоянно меняющейся динамической системе биопленки [27].

Стоит отметить, что здоровые участки у пациентов с пародонти- том даже в отсутствии воспаления часто имеют микробиом, подоб- ный пораженным участкам, хотя и в меньшем количестве (до 105 раз). Может потребоваться время, чтобы биопленки зубов достаточно изменились, чтобы вызвать значи- тельный воспалительный ответ хо- зяина [29-31].

Пародонтопатогенные бактерии, ассоциированные с локализованным агрессивным пародонтитом

В группе с локализованным агрессивным пародонтитом (ЛАП) наиболее часто встречались *T. forsythia*, *P. gingivalis*, а также *C. gracilis*, *E. nodatum* и *P. intermedia* по сравнению с молодыми людьми со здоровым пародонтом. С увеличением глубины пародонтальных карманов растет доля патогенных бактерий из красного комплекса и уменьшается количество бактерий из пурпурного (*V. parvula*, *A. odontolyticus*), желтого (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. Gordini*, *S. intermedius*) и зеленого (*E. corrodens*, *C. gingivalis*, *C. ochracea*, *C. sputigena*, *A. actinomycetemcomitans*) комплексов и виды Актиномицетов. Многие исследования подчеркивают роль *A. actinomycetemcomitans* в этиологии локализованного агрессивного периодонтита, так как его частота встречаемости при ЛАП достигает 63% [4, 8, 21]. Более поздние исследования показали, что *A. actinomycetemcomitans* может быть необходим, но сам по себе недостаточен для того, чтобы вызвать заболевание у людей. Скорее консорциум этой бактерии со *Streptococcus parasanguinis* и *Filifactor alocis* может быть более ассоциирован с заболеванием [8, 32].

Пародонтопатогенные бактерии, ассоциированные с генерализованным агрессивным пародонтитом

При агрессивном пародонтите (АП) также снижается доля акти- номицетов, наблюдается присут- ствие пародонтопатогенов в раз- ных сочетаниях и пропорциях [33]. В группе больных с АП наблюда-

лись высокие уровни *Fusobacte- rium nucleatum*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. Denticola*, *T.forsythia* и *P. intermedia* [34-37]. *P. gingivalis* обнаруживается при- мерно в 52% случаев [22]. *A. actino- mycetemcomitans* выявляется, по разным данным, в 38%, 50%, 54% случаев [11, 21, 22]. В китайской популяции с ГАП тесно были ассо- циированы *F. alocis*, *Desulfobulbus sp.*, *Fretibacterium sp.*, *P. gingivalis* и *T. forsythia* [36].

В целом ни один из бактериаль- ных видов специфически не диффе- ренцирует поддесневой микробный профиль у пациентов с АП по срав- нению с ХГП [22, 34]. И даже в 2017 году исключили из классификации нозологию «Агрессивный пародон- тит», объединив ее с хроническими пародонтитами, за неимением чет- ких, объективных научных и кли- нических критериев дифференци- альной диагностики хронического и агрессивного пародонтита [38, 39]. Таким образом, при пародон- титах всех видов наблюдается уве- личение доли красного комплекса бактерий и уменьшение числа ак- тиномицетов по сравнению со здо- ровыми группами.

Микробный состав после лечения и в состоянии ремиссии

Исследования подтвердили, что количество поддесневых бактерий после лечения пародонтита умень- шается и остается на низком уров- не в среднем в течение трех-шести месяцев [10, 17, 37]. Предполагает- ся, что через шесть месяцев пародонтопатогены вновь реколонизи- руют поверхности корней зубов и пародонтальные карманы, остава- ясь после лечения в эпителиаль- ных клетках слизистой оболочки полости рта. Стоит также отметить, что в исследованиях *T. denticola* и *T. forsythia* были идентифицирова- ны на всех стадиях нехирургиче- ского лечения, и хотя они были об- наружены в меньшем количестве пародонтальных карманов, связь между *T. denticola* и *T. forsythia* ока- залась устойчивой [17]. Уровень *P. gingivalis* остается достаточно высоким после лечения заболева- ний пародонта [10]. Установлено, что снижение уровня *P. gingivalis* связано с ремиссией заболева- ния. Количество этого пародонто- патогена в образцах поддесневой бляшки может быть использовано для прогнозирования прогресси- рования заболеваний пародонта [33].

Ассоциация бактерий с клиническими параметрами заболевания

Многочисленные исследования показали, что качественный и коли- чественный состав пародонтопато- генов или их комбинации связаны с параметрами заболевания, в том числе с глубиной зондирования, кровотечением при зондировании, потерей пародонтального прикре- пления и потерей костной массы [5]. Так, например, *Porphyromonas gingi- valis*, *Treponema denticola* и *Tanner- ella forsythia* реже обнаруживались в неглубоких карманах (до 4 мм), а чаще и в большом количестве в па- родонтальных карманах глубиной более 4 мм [4, 8, 15, 40]. И таким об- разом была выявлена корреляция между *T. denticola*, *P. gingivalis*, *F. nu- cleatum* и *T. Forsythia*, а также их со- вместным сосуществованием и глу- биной пародонтального кармана [7, 10, 36, 41, 42]. Считается, что присут- ствие *P. gingivalis* свидетельствует о прогрессировании пародонтита и потери костной ткани [43]. Более высокий уровень *A. actinomycetem- comitans* наблюдался в небольших (менее 3 мм) и средних карманах у больных с ЛАП по сравнению с ГАП и ХГП [32]. При этом бактериальная флора глубоких карманов (более 7 мм) не различается в группах па- циентов с разными видами пародон- титов, в них виды сосущество- вали в больших количествах и в большем разнообразии [15, 40, 44]. Интересно, что значительное увели- чение потери пародонтального при- крепления (в 5,3 раза) происходит в присутствии *T. forsythia* [8, 35, 45].

Также было установлено, что *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, а также *Prevotella intermedia* были положительно связаны не только с потерей пародонтального прикре- пления, но и с индексом кровоточи- вости [7, 10, 35, 46]. Патологическая подвижность зубов была связана с гиперколонизацией *P. intermedia* и *Tannerella forsythensis* [46].

Существуют также исследова- ния, в которых ни одно из измене- ний клинических характеристик не было связано с изменениями в со- ставе изучаемых пародонтальных патогенов. Так, в работе Asad M. с соавт. не было обнаружено никакой связи между клиническими показа- телями и *A. actinomycetemcomitans* и *P. intermedia* [47].

Таким образом, как видно, со- став микробных консорциумов в состоянии здоровья и при заболе-

вании значительно различается между людьми и между участками у одного пациента. Даже при заборе материала на микробиологическое исследование у одного и того же человека сложно получить одинаковые профили бактерий [27].

Иммунологические аспекты

Дисбиотические сообщества нуждаются в воспалении для приобретения питательных веществ, но также они должны снижать иммунный ответ хозяина для собственной защиты [29]. Воспаление увеличивает просвет между клетками в эпителии десны, при этом увеличивается экссудация десневой жидкости [9]. Десневая жидкость содержит факторы гуморальной защиты (антитела, комплемент, антимикробные пептиды), а также воспалительные клетки, такие как нейтрофилы и моноциты [48]. Также вместе с десневой жидкостью увеличивается приток питательных веществ для бактерий. Некоторые патогены способны постоянно поддерживать эти воспалительные реакции для того, чтобы гарантировать непрерывное снабжение питательными веществами [49].

Есть данные, что микробиота может активно подавлять иммунную активацию. Это может быть механизм, позволяющий микробам уклоняться от иммунной системы и накапливаться до уровня, который позволит вызвать заболевания пародонта. Примером может служить *P. gingivalis*, который экспрессирует липополисахарид (LPS), который уменьшает ответ Toll-подобного рецептора 4 [1]. Хотя иммуносупрессия является распространенной стратегией уклонения для большинства микробов, однако для бактерий, нуждающихся в воспалительной реакции в окружающих тканях, эта тактика не будет жизнеспособным вариантом, поскольку она создаст невоспалительную среду, которая лишит бактерии необходимых питательных веществ [32]. Бактерии, ассоциированные с пародонтитом, решили этот вопрос, манипулируя реакцией хозяина таким образом, чтобы отделить воспаление от бактерицидной активности, примером чего является действие ключевого патогена *P. gingivalis* [9]. В этом контексте *P. gingivalis* может принести пользу всему микробному сообществу, снижая бактерицидную актив-

ность лейкоцитов и одновременно стимулируя их воспалительные реакции [32]. Это двойное подрывное действие нарушает гомеостаз микроорганизмов-хозяев и способствует возникновению дисбиотической микробиоты и развитию пародонтита [9]. Причем непосредственно сам иммунный ответ хозяина играет значительную роль в повреждении тканей пародонта.

P. gingivalis экспрессирует молекулы клеточной адгезии, которые активируют Toll-подобный рецептор 2 (TLR2)/TLR1 комплекс, и секретирует ферменты (HRgpA и RgpB gingipains), которые действуют на компонент комплемента C5, что приводит к продукции высоких локальных концентраций C5A, лиганда рецептора 1 компонента комплемента 5a (C5aR1). Таким образом, бактерия может совместно активировать C5aR1 и TLR2 в фагоцитарных клетках, таких как нейтрофилы и макрофаги. В обоих случаях *P. gingivalis* может обойти MyD88 и таким образом предотвратить бактерицидную активность против *P. gingivalis*, которая в нейтрофилах, возможно, опосредована последующей активацией IRAK4-зависимых гранул экзоцитоза. В нейтрофилах инактивация MyD88 включает его убиквитинирование через E3 убиквитин лигазу SMURF1 и последующую протеасомную деградацию [9, 50]. Хотя MyD88-зависимое воспаление блокируется *P. gingivalis*, этот микроорганизм еще индуцирует продукцию PI3K-зависимых воспалительных цитокинов в нейтрофилах и в макрофагах. В обоих типах клеток индуцированная *P. gingivalis* активация PI3K приводит к ингибированию фагоцитоза. Интересно, что даже в тех макрофагах, которым удается захватить *P. gingivalis*, передача сигналов PI3K подавляет созревание фаголизосом, предотвращая тем самым разрушение патогенов. Такая тактика компрометирует врожденный иммунитет и способствует воспалению, что приводит к селективной экспансии патобионтов. И наоборот, ингибирование C5aR1, TLR2 или PI3K обращает дисбиотическое воспаление в тканях пародонта в эксперименте на мышах [9].

Способность *P. gingivalis* подавлять реакцию хозяина также поддерживается концепцией локализованного хемокинового паралича. Экспрессия IL-8 (также известного

как CXCL8) соединительным эпителием десны, прилегающим к зубной биопленке, является гомеостатической особенностью здорового пародонта, поскольку он генерирует хемотаксический градиент для продвижения нейтрофилов в десневую щель. *P. gingivalis* избирательно подавляет экспрессию хемокинов (CXCL9, CXCL10 и CXCL11), привлекающих IL-8 и Т-хелперов 1 (TH1), даже в присутствии других стимулирующих патобионтов, таких как *Fusobacterium nucleatum* [4, 9]. Внутри эпителиальных клеток *P. gingivalis* секретирует серинфосфатазу (SerB), которая дефосфорилирует субъединицу p65 транскрипционного фактора NF-κB. Следовательно, транслокация гомодимеров NF-κB-p65 в ядро уменьшается, и транскрипция IL8 уменьшается. Подавление экспрессии TH1-ассоциированного хемокина *P. gingivalis* опосредуется ингибированием пути STAT1-IRF1 в эпителиальных клетках, нейтрофилах и моноцитах. В совокупности эти хемокинпарализующие действия оказывают ослабляющее воздействие на иммунную систему во время развития дисбиотической биопленки. Неполноценный приток нейтрофилов в десневую щель может привести к избыточному росту патобионтов, тогда как нарушение TH1-привлекающих хемокинов может нарушить иммунную защиту в пародонте [9].

Исследования предполагают, что *P. gingivalis* может дополнительно модифицировать адаптивный иммунный ответ. В частности, взаимодействие *P. gingivalis* с дендритными клетками индуцирует продукцию цитокинов, благоприятствующую поляризацию Th17 за счет линии Th1. Кроме того, *P. gingivalis* ингибирует производство Т-клетками интерферона гамма. В этой связи можно предположить, что основные влияния *P. gingivalis* включают в себя манипулирование развитием Т-клеток способами, которые способствуют развитию Th17-опосредованному воспалению в отсутствие эффективного Th1-зависимого клеточного опосредованного иммунитета, который обеспечивает иммунную защиту от *P. gingivalis* [51].

Функции микро- и макрофагов также могут быть изменены микроорганизмами налета, такими как *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *Capnocytophaga* sp.

Исследования показали, что эпителиальные клетки пародонтального кармана, взятые у лиц с локализованным агрессивным пародонтитом, не производят большее количество IL-8 или β -дефензинов, в отличие от здоровых эпителиальных клеток. Доказано также, что JP2 клон *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* может повысить активность 15 из 84 генов, регулирующих иммунный ответ эпителиальных клеток спустя 24 часа после заражения. Эффектом этого явления является увеличение производства гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (CSF2/ГМ-КСФ) и фактора некроза опухоли (ФНО- α), а также повышение концентрации молекул адгезии ICAM-1 [4].

Известно, что такие пародонтопатогены, как *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *F. nucleatum* индуцируют продуцирование, высвобождение и активацию MMP-8 в нейтрофилах человека. Что касается *P. intermedia*, то она индуцирует экспрессию MMP-1, MMP-8, MMP-9, MMP-15 в клетках пародонтальной связки человека hPDL. Показано, что патологически повышенная MMP-8 эффективно расщепляет не только различные формы коллагена, но также широкий спектр нековалентных субстратов, таких как ламинин, фибриноген, фибронектин и протеогликаны. Скорее всего, *P. intermedia* усиливает экспрессию mPHK и белковую секрецию MMP-1 и MMP-8 через сигнальные пути MAPK и через синтез PGE2 в клетках hPDL [51].

F. nucleatum и его экстракты клеточной стенки индуцируют экспрессию β -defensin-2 (hBD2) человека, а также повышают экспрессию множества ингибиторов протеазы, подавляют функцию NF- κ B и систему убиквитин-протеасомы [50]. Было замечено, что *F. nucleatum* и *P. intermedia* индуцировали профиль ответов макрофагов, что обеспечивает развитие локального воспаления [23]. Результаты исследований показывают, что уровни сывороточного IgG в присутствии *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *P. intermedia* были выше у пациентов с пародонтитом по сравнению со здоровыми пациентами. *T. forsythia*, *T. denticola* и *F. nucleatum* оказали слабо иммуногенными. Уровни IgG-антител к *F. nucleatum* увеличивались по мере усиления тяжести заболевания пародонта, хотя общее количество IgG

было не таким высоким, как в случае с *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *P. intermedia* [15].

Резорбция альвеолярной кости, обусловленная пародонтопатогенами

Адаптивный иммунитет играет большую роль в деструкции костной ткани при пародонтите. Как известно, метаболизм альвеолярной костной ткани основывается на равновесии между образованием и резорбцией. Этот баланс жестко контролируется эндокринной системой, также на него влияет остеоиммунологическая регуляция, зависящая от цитокинов, экспрессируемых лимфоцитами и макрофагами. От этого зависит, будет играть главную роль остеобластическая или остеокластическая активность. Дисбаланс в пользу костнорезорбирующих остеокластов приводит к патологической резорбции кости, что наблюдается при ревматоидном артрите, остеопорозе, болезни Педжета, опухолях костей и пародонтитах. Точкой запуска образования и активации остеокластов является рецептор-активатор ядерного фактора- κ B (NF- κ B), называемый RANK, находящийся на клетках-предшественниках остеокластов. RANK активируется лигандом RANK (RANKL), который в состоянии заболевания может быть синтезирован Th1, Th17 или В-клетками. В результате иницируется дифференцировка клеток-предшественников в остеокласты, которые затем резорбируют кость. RANK находится на высоком уровне во время состояния здоровья и на низком уровне при пародонтите, а RANKL имеет низкий уровень во время здоровья и высокий при пародонтите [52, 53].

Имеются убедительные доказательства того, что клетки Т-хелпера 17 индуцируют остеокластогенез путем продуцирования интерлейкина-17, который усиливает экспрессию RANK в клетках-предшественниках остеокластов и RANKL на мезенхимальных и остеобластических клетках, тогда как Т-хелпер 1 и Т-хелпер, по-видимому, экспрессируют более низкие уровни RANKL и обладают антиостеокластогенными эффектами. Кроме того, клетки Т-хелпера 1 и В-клетки обладают способностью увеличивать экспрессию RANKL в ответ на пародонтопатогенные бактерии. Некоторые цитокины Т-helper 17 могут играть двойную роль в каче-

стве защитных или разрушающих молекул, в зависимости от среды окружающих тканей [23].

Было установлено, что при активных пародонтальных поражениях RANKL был значительно более экспрессирован (в 3,4 раза) по сравнению с неактивными пародонтальными поражениями. Таким образом, этот прорезорбтивный фактор можно было бы рассматривать как маркер активной резорбции альвеолярной кости, связанной с пародонтальной инфекцией. Регуляторные Т-клетки, по-видимому, играют регулируемую роль в снижении экспрессии RANKL [23].

Предположительно нейтрофилы также могут индуцировать резорбцию костной ткани через экспрессию RANKL. Однако поскольку нейтрофилы не выделяют растворимого RANKL, они могут опосредовать резорбцию кости только в том случае, если находятся в непосредственной близости от нее [51]. Было показано, что ткани десны и десневая жидкость пациентов с хроническим пародонтитом содержат большие количества провоспалительных факторов – RANKL, провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1 и 6 (IL-1 и IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF-альфа), хемокины, такие как интерлейкин-8 (IL-8) и других медиаторов воспаления по сравнению со здоровыми людьми. Повышенные уровни экспрессии этих продуктов в тканях в ответ на патогенные бактерии из поддесневого пространства считается ключевым фактором в альвеолярной резорбции костной ткани и потере прикрепления соединительной ткани при хроническом пародонтите [8].

Остеопротегерин, экспрессируемый мезенхимальными стволовыми клетками, является ингибитором рецептора RANK. Связывание RANK и RANKL предотвращается, если RANKL связывается с остеопротегерином. Этот механизм, по-видимому, играет важную роль в клинической дифференциации агрессивных и хронических форм пародонтальной болезни, а также между обратимыми (гингивитом) и необратимыми (пародонтитом) воспалительными процессами [52]. Отношение RANKL/остеопротегерин в десневой жидкости имеет постоянную тенденцию к увеличению от состояния здоровья до пародонтита и тенденцию к уменьшению после его лечения.

Роль антимикробной терапии в лечении заболеваний пародонта

Современные представления о пародонтопатогенных бактериях диктуют новые требования к лечению заболеваний пародонта. Лечение хронического пародонтита направлено на предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания, минимизацию симптомов, возможно, восстановление утраченных тканей и поддержку здорового пародонта. Лечение пародонтита использует множество лечебных стратегий для достижения этих целей, включая методы изменения поведения, такие как: индивидуально подобранные инструкции по гигиене полости рта, отказ от курения, изменение диеты; удаление поддесневых зубных отложений; местная и системная фармакотерапия и различные виды хирургических вмешательств. Лечение хронических заболеваний пародонта требует сочетания терапевтических методов и пожизненной приверженности пациентов к хорошему уровню самостоятельной гигиены полости рта.

Как краткосрочная, так и долгосрочная успешность пародонтальной терапии зависит от механического разрушения поддесневой биопленки. Удаление или нарушение структуры наддесневой и поддесневой зубной биопленки считаются золотым стандартом пародонтальной терапии. Клиническая эффективность различных механических средств и методов управления и контроля над поддесневой биопленкой, заключающаяся в улучшении таких показателей, как кровоточивость при зондировании, глубина пародонтального кармана, уровень пародонтального прикрепления, хорошо документирована в систематических обзорах [54].

В прошлом стоматологи использовали различные ручные инструменты для удаления над- и поддесневых зубных отложений и микробной биопленки. Позже было установлено, что вибрация ультразвуковых наконечников, а также кавитационный эффект и микропоток охлаждающей воды могут эффективно удалять зубной налет и зубной камень, что сделало ультразвуковые инструменты широко используемыми в нехирургическом лечении пародонтита. Все виды исследований, выполненных в различных моделях и при различных

условиях, показали, что ни ручные, ни механические инструменты не превосходят друг друга в удалении поддесневых зубных отложений [55, 56]. В то же время в исследованиях имеются данные о том, что при использовании ручных инструментов для обработки поверхности корня зуба отмечается более гладкая поверхность, в то время как механические инструменты, например ультразвуковой скейлер, имеют тенденцию к созданию шероховатости на поверхности корня. В настоящее время ручные инструменты рекомендуются для сглаживания поверхности корней после ультразвуковой обработки в качестве окончательной финишной процедуры [57]. Концепция удаления инфицированного цемента с целью обеспечения биосовместимости поверхности корня для заживления мягких тканей была поставлена под сомнение различными исследованиями, так как имеются доказательства того, что эндотоксин лишь слабо прикрепляется к поверхности цемента, а большая часть эндотоксина связана с бактериальной биопленкой [58]. В настоящее время используются методы удаления бактериальной биопленки, наиболее щадящие по отношению к цементу корня. Лазер, фотодинамическая терапия и воздушная полировка могут применяться во время поддерживающей терапии заболеваний пародонта в качестве инструментов для удаления биопленки менее агрессивным способом [59-61].

Удаление микробной биопленки с помощью различных инструментов само по себе может привести к долгосрочному успеху для большинства пациентов, однако некоторая доля пациентов или пораженных пародонтитом участков полости рта может не реагировать адекватно. Отчасти это может быть результатом ограничений механической обработки, включая трудности доступа к глубоким и узким карманам, бороздам и вертикальным дефектам. Кроме того, скейлинг может оказывать ограниченное воздействие на некоторые ключевые патогены и не устранять патогены пародонта в недентальных биопленках (например, язык, слизистая оболочка полости рта).

Вспомогательный эффект системных антимикробных препаратов при лечении пародонтита был проанализирован в ряде система-

тических обзоров. Можно было бы задаться вопросом, являются ли системные антибиотики, учитывая инфекционную природу пародонтита, единственным возможным методом лечения пародонтита. По-видимому, это не так, поскольку организованная биопленка обладает высокой устойчивостью к противомикробным препаратам, а метаанализ противомикробных препаратов, используемых в качестве монотерапии, не показывает существенных улучшений. Системные антимикробные препараты следует применять в дополнение к механической обработке, предпочтительно в составе нехирургической пародонтальной терапии. Препараты, более широко исследованные для системного применения, включают амоксициллин (с клавулановой кислотой или без нее), азитромицин, клиндамицин, доксициклин, метронидазол, спирамицин, тетрациклин и некоторые их комбинации [54]. Клиническая эффективность антимикробных препаратов, особенно комбинированного применения амоксициллина и метронидазола, хорошо документирована. Доказана его способность в этой комбинации подавлять *A. actinomycetemcomitans*, в связи с чем она была рекомендована специально для лечения быстро прогрессирующего/агрессивного пародонтита, ассоциированного с *A. actinomycetemcomitans* [62].

Антибиотикотерапия в настоящее время является наиболее важной и эффективной мерой для борьбы с микробными инфекциями в полости рта, однако с помощью антибиотиков практически невозможно искоренить биопленочную инфекцию. Производство экзополисахаридной матрицы, или гликокаликса, является одной из отличительных характеристик биопленок. Эта матрица, помимо других функций, препятствует доступу антибиотиков к бактериальным клеткам, встроенным в сообщество. Физическая подвижность антибиотиков в биопленке не гарантирует, что антибиотик проникнет в биопленку. Доставка антибиотиков в глубины биопленки может быть глубоко замедлена, если антибиотик инкапсулирован реакцией или секвестрирован связыванием, когда он диффундирует в биопленку. Важной целью в лечении пародонтита является открытие активных форм анти-

бактериальных препаратов против микроорганизмов, внедренных в биопленки с повышенной устойчивостью к антибиотикам и традиционному лечению. Разработка новых терапевтических подходов в борьбе с микробной биопленкой является сложной задачей, так как местно введенные антибактериальные агенты не сохраняются в адекватных концентрациях в течение длительного периода времени из-за быстрого клиренса слюной. Существует необходимость повышения биодоступности и удержания антибактериальных агентов на поверхности зубов и внутри биопленки. С улучшением базового понимания сборки матрицы биопленки и изменений в микроокружении биопленки могут быть предложены многочисленные новые подходы. Было разработано несколько стратегий, в том числе: использование pH-чувствительных многофункциональных наночастиц, способных к одновременной деградации ЭПС для облегчения поступления препарата в клетку, использование липосом со способностью инкапсулировать гидрофильные лекарственные вещества внутри ядра и/или захватывать липофильные соединения в липидной мембране, использование микрочастиц с контролируемым высвобождением лекарственного препарата, использование противомикробных систем доставки на основе биодеградируемых полиэфиров, являющихся эффективными лекарственными носителями, включающими нано- или микрочастицы, гидрогели, мицеллы и волокнистые каркасы [63].

Пробиотические подходы, которые увеличивают долю полезных бактерий за счет патогенов, могут быть еще одной жизнеспособной стратегией модуляции патогенного потенциала дентальных биопленок [64].

Хотя антимикробные препараты способствуют лечению заболеваний пародонта, но тот факт, что необратимый ущерб тканям

пародонта в конечном итоге причинен ответом хозяина, побудил многих исследователей сосредоточиться на стратегиях, нацеленных на пути передачи сигналов хозяев [65]. Модуляция иммунного ответа хозяина – целенаправленное перенаправление воспалительных реакций хозяина. Хотя точные механизмы, инициирующие и поддерживающие пародонтит, еще не полностью поняты, для разумного терапевтического вмешательства на экспериментальном уровне имеются достаточные знания. Успешные вмешательства, которые ингибируют пародонтит в доклинических моделях на животных, нацелены на различные, но взаимосвязанные воспалительные пути, возникающие в результате восходящих событий (например, рекрутинг воспалительных клеток), также нацелены на промежуточные сигнальные пути, которые усиливают и распространяют воспаление (например, провоспалительные цитокины) и нисходящие события (например, RANKL-зависимый остеокластогенез) [51].

Терапевтические методы должны быть направлены не только на то, чтобы остановить и предотвратить прогрессирование разрушения тканей пародонта, но также должны быть ориентированы на восстановление и регенерацию тканей пародонта, утраченных в ходе болезни. Агенты, которые модулируют реакцию хозяина при восстановлении и регенерации пародонта, включают факторы экзогенного роста и дифференцировки, факторы прикрепления, которые усиливают эффект заживления ран, который может быть недостаточным для полной регенерации всех структур пародонтального комплекса [13].

Также были предложены системные нестероидные противовоспалительные препараты, которые также важны, ведь пародонтальная флора зависима от воспали-

тельной среды. Другие успешные подходы нацелены на разрешение воспаления пародонта с помощью специфических антагонистов прорецептора, таких как липоксины с малыми липидами и резольвины (эндогенные или экзогенные липидные воспалительные супрессоры). Многочисленные исследования показывают эффективность лечения, направленного на подавление нейтрофилов при фильтрации, удаление апоптотических нейтрофилов из места воспаления без выделения провоспалительных цитокинов и усиление процессов регенерации пародонта [66].

В западных странах популярной дополнительной терапией является использование субантимикробной дозы доксициклина (SDD). Клинические исследования показывают, что лечение низкодозовым доксициклином более эффективно улучшает состояние пародонта по сравнению с классической терапией [67]. Доксициклин-гиклат в дозе 20 мг два раза в день (стандартная бактериостатическая доза 100 мг) эффективен для уменьшения глубины пародонтального кармана: было показано, что он способен уменьшить его глубину до 79%, в зависимости от глубины предварительной обработки карманов. Также доксициклин ингибирует ферментацию коллагеназы, помогая предотвратить распад коллагена и влияя на уровни медиаторов воспаления. Было обнаружено, что комбинация низкодозовых доксициклина и НПВС подавляет активность MMP больше, чем только доксициклин в низкой дозе.

Таким образом, стратегия ориентации на патобионтные микробные сообщества посредством модуляции иммунитета хозяина, вероятно, будет более эффективной стратегией для лечения полимикробных воспалительных заболеваний, чем традиционные прямые антимикробные подходы [52].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. B. T. Rosier, P. D. Marsh, A. Mira. Resilience of the Oral Microbiota in Health: Mechanisms That Prevent Dysbiosis. *J Dent Res.* 2018;Apr;97(4):371-380. <https://doi.org/10.1177/0022034517742139>.
2. M. Zarco, T. Vess, G. Ginsburg. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral Dis*;2012;18(2):109-120. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01851.x>.
3. C. D. Long, G. C. Armitage. Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals. *ISME J.* 2010;4(8):962/ <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.30>.
4. M. Wiernicka-Menkiszak, E. Dembowska. Localized Aggressive Periodontitis – Diagnostics, Epidemiology, Etiopathogenesis. *Dent Med Probl.* 2012;49(4):567-575. <https://journals.indexcopernicus.com/search/article?articleId=542288>.
5. V. Meuric, S. Le Gall-David. Signature of Microbial Dysbiosis in Periodontitis. *Appl Environ Microbiol.* 2017;30;83(14). <https://doi.org/10.1128/AEM.00462-17>.
6. C. Y. Tang, T. Tan, K. Chen. et al. Subgingival microbiota in individuals with severe chronic periodontitis. *Journal of microbiology, immunology, and infection.* 2018;Apr;51(2):226-234. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.04.007>.
7. P. Wang, D. Duan, X. Zhou et al. Relationship between expression of human gingival beta-defensins and levels of periodontopathogens in subgingival plaque. *J Periodont Res.* 2015;50:113-122. <https://doi.org/10.1111/jre.12187>.
8. V. T. Dosseva-Panova, C. L. Popova, V. E. Panov. Subgingival microbial profile and pro-

duction of proinflammatory cytokines in chronic periodontitis. *Folia medica*. 2014;56(3):152-160. <https://doi.org/10.2478/folmed-2014-0022>.

9. R. J. Lamont, H. Koo, G. Hajishengalis. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;Dec;16(12):745-759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>.

10. X. Yong, Y. Chen, R. Tao et al. Periodontopathogens and human b-defensin-2 expression in gingival crevicular fluid from patients with periodontal disease in Guangxi, China. *J Periodont Res*. 2015;Jun;50(3):403-410. <https://doi.org/10.1111/jre.12220>.

11. M. Asad, A. W. Abdul Aziz, R. P. Raman et al. Comparison of nonsurgical periodontal therapy with oral hygiene instruction population alone for chronic periodontitis. *J Oral Sci*. 2017;59(1):111-120. <https://doi.org/10.2334/josnusd.16-0298>.

12. K. Torrungruang, S. Jitpakdeeboon, O. Charatkulangkun et al. Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, and Treponema denticola/Prevotella intermedia co-infection are associated with severe periodontitis in a Thai. *PLoS One*. 2015;Aug;27;10(8):e0136646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136646>.

13. S. A. Mosaddad, E. Tahmasebi. Oral microbial biofilms: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;Nov;38(11):2005-2019. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03641-9>.

14. X. Xu, Z. Wang, X. Zhang. The human microbiota associated with overall health. *Crit Rev Biotechnol*. 2015;Mar;35(1):129-140. <https://doi.org/10.3109/07388551.2013.819485>.

15. U. Shet, H. K. Oh, H. J. Chung et al. Humoral immune responses to periodontal pathogens in the elderly. *J Periodontal Implant Sci*. 2015;Oct;45(5):178-183. <https://doi.org/10.5051/jpis.2015.45.5.178>.

16. Пашкова Г. С., Галиева Д. Т., Исаджаниян К. Е., Никитин В. В., Попова В. М., Жилеников Е. Л. Особенности микрофлоры полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Лечение и профилактика. 2013;4:71-76. [G. S. Pashkova, D. T. Galieva, K. E. Isadzhanian, V. V. Nikitin, V. M. Popova,

E. L. Zhilenkov. Osobennosti mikroflory polosti rta u pacientov s vospalitel'nymi zabollevaniyami parodonta. Lechenie i profilaktika. 2013;4:71-76. (In Russ.).] <https://apluspha.nethouse.ru/static/doc/0000/0000/0272/272025.krdm28ie4w.pdf>.

17. M. M. Usin, S. M. Tabares, J. Menso et al. Generalized aggressive periodontitis: microbiological composition and clinical parameters in non-surgical therapy. *Acta Odontol. Latinoam*. 2016;Dec;29(3):255-226. <http://www.scielo.org.ar/pdf/aol/v29n3/v29n3a09.pdf>.

18. J. R. Collins, S. Chinea, R. J. Cuello et al. Subgingival microbiological profile of periodontitis patients in Dominican Republic. *Acta Odontol Latinoam*. 2019;Apr;1;32(1):36-43. <http://www.scielo.org.ar/pdf/aol/v32n1/v32n1a06.pdf>.

19. K. Y. How, K. P. Song. Porphyromonas gingivalis: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. *Front Microbiol*. 2016;Feb;7:53. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00053>.

20. M. H. Salari, Z. Kadkhoda. Rate of cultivable subgingival periodontopathogenic bacteria in chronic periodontitis. *J Oral Sci*. 2004;Sep;46(3):157-161. <https://doi.org/10.2334/josnusd.46.157>.

21. M. Golińska, I. Polkowska, M. Bartoszczy-Tomaszewska et al. Molecular-level evaluation of selected periodontal pathogens from subgingival regions in canines and humans with periodontal disease. *J Vet Sci*. 2017;Mar;18(1):51-58. <https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.1.51>.

22. L. Nibali, F. D'Aiuto, D. Ready et al. No association between A.actinomycetemcomitans or P.gingivalis and chronic or aggressive periodontitis diagnosis. *Quintessence Int*. 2012;43(3):247-254. <https://qi.quintessenz.de/index.php?doc=abstract&abstractID=22763>.

23. J. L. Ebersole, D. 3rd Dawson. The periodontal war: microbes and immunity. *Periodontology* 2000. 2017;75:52-115. <https://doi.org/10.1111/prd.12222>.

24. S. C. Holt, J. L. Ebersole. Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia: the "red complex", a prototype polymicrobial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontology* 2000. 2005;38:72-122. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2005.00113.x>.

25. H. M. Ng, L. X. Kin. Bacterial interactions in pathogenic subgingival plaque. *Microbial Pathogenesis*. 2016;May;94:60-69. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.10.022>.

26. L. Scapoli, A. Girardi, A. Palmieri et al. Quantitative analysis of periodontal pathogens in periodontitis and gingivitis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;Jul-Sep;29(3 Suppl1):101-110. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511188>.

27. A. Mira, A. Simon-Soro, M. A. Curtis. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *J Clin Periodontol*. 2017;Mar;44;18:S23-S38. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12671>.

28. A. M. Frey, M. J. Satur. Characterization of Porphyromonas gingivalis sialidase and disruption of its role in host-pathogen interactions. *Microbiology*. 2019;Nov;165(11):1181-1197. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000851>.

29. A. P. V. Colombo, A. C. R. Tanner. The Role of Bacterial Biofilms in Dental Caries and Periodontal and Peri-implant Diseases: A Historical Perspective. *J Dent Res*. 2019;Apr;98(4):373-385. <https://doi.org/10.1177/0022034519830686>.

30. B. Retamal-Valdes, M. C. Formiga. Does subgingival bacterial colonization differ between implants and teeth? A systematic review. *Braz Oral Res*. 2019;30;33(1):e064. <https://doi.org/10.1590/1807-3107/bor-2019.vol33.0064>.

31. S. U. Gorr. Antimicrobial peptides in periodontal innate defense. *Front Oral Biol*. 2012;15:84-98. <https://doi.org/10.1159/000329673>.

32. F. A. Roberts, R. P. Darveau. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol* 2000. 2015;Oct;69(1):18-27. <https://doi.org/10.1111/prd.12087>.

33. M. Feres. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontology* 2000. 2015;67(1):131-186. <https://doi.org/10.1111/prd.12075>.

Полный список литературы находится в редакции

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила/Article received 27.02.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Слажнева Екатерина Сергеевна, очный аспирант кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

katushkor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4527-7471>

Slazhneva Ekaterina S., MD, post-graduate student of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Тихомирова Екатерина Александровна, очный аспирант кафедры Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

lukaly1990@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-9661>

Tikhomirova Ekaterina A., MD, post-graduate student of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Атрушкевич Виктория Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Российской пародонтологической ассоциации, Москва, Российская Федерация

atrushkevichv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

Atrushkevich Victoria G., DSc, Professor of the Department of Periodontology Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Federation, Vice-President of RPA, Moscow, Russian Federation