

С.А. Абдурахманова<sup>1</sup>,  
аспирант кафедры пародонтологии

Г.С. Рунова<sup>1</sup>,  
к.м.н., доцент кафедры пародонтологии

Е.В. Ипполитов<sup>1</sup>,  
д.м.н., профессор кафедры микробиологии,  
вирусологии, иммунологии

М.С. Подпорин<sup>1</sup>,  
м.н.с. лаборатории медико-роботических  
цифровых технологий НИМСИ

Б.М. Мануйлов<sup>2</sup>,  
д.б.н., профессор

В.Н. Царев<sup>1</sup>,  
д.м.н., профессор, директор НИМСИ, зав.  
кафедрой микробиологии, вирусологии,  
иммунологии

<sup>1</sup> МГМСУ им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского

## Комбинированное применение фитопрепаратов у пациентов с хроническим пародонтитом: экспериментальные и прикладные аспекты

S.A. Abdurakhmanova, G.S. Runova, E.V. Ippolitov, M.S. Podporin, B.M. Manuylov, V.N. Tsarev

### The combined use of herbal remedies in patients with chronic periodontitis: experimental and applied aspects

**Реферат.** Воспалительно-деструктивные заболевания пародонта являются одной из наиболее сложных и распространенных форм патологии и основной причиной потери зубов среди взрослого населения, поэтому разработка и внедрение новых лекарственных форм для лечения воспалительных заболеваний пародонта является актуальной задачей. Применяемые лекарственные средства растительного происхождения обладают разнообразными фармакологическими свойствами, которые могут быть полезными как антимикробные воздействия на биопленку или как иммуностимулирующие препараты. Целью работы стало обоснование эффективности растительных препаратов Тонзилал и фитопластин ЦМ-1 по результатам клинико-лабораторных исследований в биореакторе *in vitro* и при местном лечении пародонтита. Полученные результаты способствовали подтверждению эффективности комплексного применения препаратов растительного происхождения с целью пролонгации ремиссии заболевания, а также повышения качества оказываемой пародонтологической помощи.

**Ключевые слова:** пародонтит, фитотерапия, биореактор, биопленка, пародонтопатогенная микрофлора

**Abstract.** Inflammatory and destructive periodontal diseases are one of the most complex and common forms of pathology and the main cause of tooth loss among the adult population, therefore, the development and implementation of new dosage forms for the treatment of inflammatory periodontal diseases is an urgent task. The herbal medicines used have a variety of pharmacological properties that can be useful as antimicrobial effects on biofilms or as immunostimulating drugs. The aim of the work was to substantiate the effectiveness of the herbal preparations Tonsinal and phytoplastin TsM-1 according to the results of clinical and laboratory studies in the *in vitro* bioreactor and in the local treatment of periodontitis. The obtained results contributed to confirming the effectiveness of the integrated use of herbal preparations with the aim of prolonging the remission of the disease, as well as improving the quality of periodontal care.

**Key words:** periodontitis, herbal medicine, bioreactor, biofilm, periodontopathogenic microflora

Пародонтит — это воспалительное заболевание тканей пародонта, имеющее полифакторный инфекционный характер, при котором видовой состав микробных биопленок играет определяющую роль в запуске процессов воспаления и иммунопатогенеза. Накопление зубного налета краевой десны (поддесневая биопленка) вызывает воспалительный ответ, который в свою очередь вызывает сдвиги в микробиоме биотопа, что может привести к серьезным изменениям местного мукозального иммунитета, цитокинового профиля и деструктивным процессам в тканях всего пародонтального комплекса [1].

Микрофлора полости рта является сложной и многокомпонентной системой, которая постоянно находится в сложных метаболических и биохимических отношениях между собой и макроорганизмом. Основанные на явлениях микробного синергизма и антагонизма ассоциации многочисленных видов бактерий, грибов и других представителей микромира находятся в постоянных многогранных отношениях взаиморегуляции [2].

Формирование мультивидовой биопленки происходит посредством взаимодействий, при которых процессы коагрегации осуществляются между различными

бактериальными таксонами, образуя разнообразные мультитиповые сообщества в над- и поддесневых зонах. Заболевание тканей пародонта — это не просто присутствие одного или нескольких пародонтопатогенов, а сложные взаимодействия между составом микробной биопленки и реакцией макроорганизма, где факторы последнего и специфичность биотопа играют важную роль.

Соединительный эпителий образует уникальное уплотнение между поверхностью корня зуба и десной, и его основной функцией является защита нижележащих тканей от постоянного воздействия микробов полости рта и их побочных продуктов [3]. Различные молекулярные факторы, участвующие в адгезии, межклеточных взаимодействиях, хемотаксисе, провоспалительных цитокинах, росте эпителия и выработке антимикробных пептидов, вносят вклад в функцию эпителиального соединения. Следует отметить, что хотя воспаление десен является предшественником пародонтита и клинически значимым фактором риска прогрессирования заболевания, однако гингивит далеко не всегда приводит к пародонтиту [4]. Во время формирования пародонтального кармана образование новых тканей клетками макроорганизма (кератиноцитами, фибробластами, остеобластами) подавляется, а деградация тканей стимулируется нейтрофилами, макрофагами и остеокластами, таким образом, баланс между удалением ткани и регенерацией нарушается.

Основная цель пародонтальной терапии — уменьшить инфекционные и воспалительные процессы, а также остановить прогрессирующее разрушение тканей [5]. Удаление патогенных биопленок и подавление воспаления могут остановить деградацию тканей пародонта, однако происходит лишь ограниченное восстановление утраченных тканей в зависимости от формы дефектов ткани, общего состояния здоровья и возраста. В запущенных случаях активная антиинфекционная фаза лечения часто сочетается с хирургическим вмешательством для устранения остаточных карманов.

Комплексная терапия должна быть направлена на причину, патогенез заболевания и на ликвидацию его отдельных проявлений, что подразумевает применение разных средств, их комбинации и способов для достижения целей лечения, то есть быть многоступенчатой. Следует также учитывать, что большинство из существующих препаратов наряду с положительными клиническими эффектами обладают и отрицательными свойствами [6].

На фармацевтическом рынке представлен широкий ассортимент препаратов, применяемых при местном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Однако комбинированных препаратов очень мало, кроме того, наличие побочных эффектов, аллергических реакций и явление устойчивости микрофлоры пародонтальных карманов к антибактериальным средствам обуславливают важность поиска новых средств лечения [7].

Многообещающим направлением на сегодняшний день является использование препаратов

из растительного сырья. Они обладают выраженным противовоспалительным и антимикробным действием, однако, целесообразность использования данных препаратов должна основываться на научных исследованиях и быть соответствующе документирована. Следовательно, больше доказательств относящихся к использованию растительных препаратов должно быть получено с большим количеством клинических рандомизированных и контролируемых исследований в больших масштабах с целью продолжения их развития и использования.

Цель исследования: обосновать возможность комбинированного применения растительных препаратов Тонзиал и фитопластин ЦМ-1 на основании данных экспериментальной и клинико-лабораторной оценки эффективности применяемого алгоритма при лечении пациентов с хроническим пародонтитом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 143 пациента, обратившихся на кафедру пародонтологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Обследование пациентов с заболеваниями пародонта включало: определение нозологической формы, степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая), характера течения заболевания (обострение, ремиссия); выявление возможных факторов (общих и местных), которые могли способствовать развитию воспалительного процесса в пародонте. Определялись показатели пародонтологических индексов: Muhllemann — Cowell, Silness — Loe, ГПК. Все показатели регистрировались в пародонтограмме. Из дополнительных методов применяли внутриротовую рентгенограмму вприкус и ортопантомограмму (по показаниям).

Всем пациентам был поставлен диагноз «Хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести».

На основании критериев включения, не включения и исключения были сформированы три группы пациентов в возрасте 25–70 лет, по 40 человек в каждой группе.

В I группе проводилась базовая консервативная терапия, включавшая проведение скейлинга-рутинга зоноспецифическими кюретами, антисептическая ирригация пародонтальных карманов с применением средства гигиены полости рта — раствора Тонзиал (ООО «ФНПП Салута-М», г. Истра) в концентрации



Рис. 1. Фитопрепараты Тонзиал и пластины десневые ЦМ-1

0,125 мг/мл, введение в пародонтальные карманы высасывающихся лечебно-профилактических пластинок ЦМ-1 размером 5×5 мм на основе желатина, настоев трав с витамином С (ООО «ФНПП Салута-М»; рис. 1).

Второй группе пациентов была проведена консервативная терапия, включавшая проведение скейлинга-рутинирования зоноспецифическими кюретами, применение раствора хлоргексидина биглюконата 0,05% для антисептической обработки пародонтальных карманов, введение в пародонтальные карманы пластинок ЦМ-1 размером 5×5 мм (ООО «ФНПП Салута-М», г. Истра).

В III группе пациентов проводилась консервативная терапия, включавшая проведение скейлинга-рутинирования зоноспецифическими кюретами, применение раствора хлоргексидина биглюконата 0,05% для антисептической обработки пародонтальных карманов.

Всем пациентам с воспалительными заболеваниями пародонта проводили обследование с учетом требований МКБ-10, государственного стандарта и методических рекомендаций по обследованию стоматологических пациентов с заболеваниями пародонта, основанных на выявлении состояния гигиены полости рта, выраженности воспалительной реакции, рецессии десны, деструкции пародонта и резорбции кости зубных альвеол. Всем пациентам был проведен забор содержимого пародонтальных карманов для бактериологического и молекулярно-биологического исследования.

Лабораторную и экспериментальную части исследования проводили в лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ и на базе кафедры

микробиологии, вирусологии, иммунологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Для молекулярно-биологического метода исследования использовали набор реагентов МультиДент-5 (НПО Генлаб, Россия; рис. 2). Использование данного набора предполагает выявление 5 основных видов пародонтопатогенных бактерий.

Бактериологический метод исследования заключался в выделении чистой культуры возбудителей, с последующим использованием системы программируемого культивирования «RTS-1» (Biosan, Латвия; рис. 3). Данная методика позволяет оценивать развитие бактериальных популяций в режиме реального времени и на основании показателей оптической плотности формировать кривую развития клеток.

Статистический анализ данных проводили, учитывая незначительный размер выборки. Для определения достоверных различий между группами использовали критерий Вилкоксона в диапазоне  $p=0,00-0,05$ , а для средних величин — Манна — Уитни. За достоверную разницу принимали значения  $P_{M-U} < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для подтверждения инфекционной природы воспалительного процесса в пародонте всем пациентам выполняли молекулярно-биологическое исследование для выявления пародонтопатогенных видов I (*T. forsythia*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*) и II порядка (*P. intermedia*, *T. denticola*), которое дополнялось бактериологическим исследованием с использованием техники анаэробного культивирования, что позволяло выявить дополнительно некоторые виды II порядка, которые достаточно хорошо идентифицируются при использовании анаэробной техники (*P. micra*, *F. nucleatum*).

В таблице представлены суммарные результаты выделения представителей пародонтопатогенных видов. По каждой группе сравнения выделено число пациентов, у которых не выделено маркерной ДНК пародонтопатогенных видов и не получен посев представителей данной группы инфекционных агентов. Как видно из таблицы, это были единичные случаи, частота которых составляла от 5,3 до 10,0%. Таким образом, в 90–94,7% случаев инфекционная природа пародонтита была подтверждена.

Пародонтопатогенные виды I порядка выявляли с достаточно высокой частотой: более чем у 80% пациентов. Наибольшая частота была характерна для *T. forsythia* и *P. gingivalis* — 63,6–68,8 и 57,6–60,0% соответственно. В 2 раза реже выделяли ДНК *A. actinomycetemcomitans* — 30–36,8%. Статистически достоверных различий по группам сравнения не выявлено.

Что касается представителей пародонтопатогенных видов II порядка, то частота их обнаружения существенно варьировала от 20 до 60%. Однако ни в одном случае также не было достоверных различий частоты выделения по группам сравнения, что подтверждает их однородность. Наиболее часто выявляли *P. intermedia* (ПЦР-диагностика + бактериологический метод)



Рис. 2. Набор реагентов для проведения ПЦР-диагностики «МультиДент-5» (НПФ Генлаб, Россия)



Рис. 3. Система программируемого культивирования «RTS-1» (Biosan, Латвия)

и *F. nucleatum* (бактериологический метод) в пределах 45–51,5 и 52,6–59,4% соответственно. Реже других пародонтопатогенных видов II порядка выявляли *P. micra* (бактериологический метод) — 21,8–30,3%.

В эксперименте *in vitro* для оценки воздействия исследуемых образцов на микробную популяцию были выбраны штаммы представителей пародонтопатогенов I порядка: *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, а также грибов *C. albicans*.

По результатам культивирования клинического изолята *P. gingivalis* с добавлением исследуемого образца Тонзинал отмечалась пролонгация адаптивной фазы до 18-го часа по сравнению с контрольным образцом (рис. 4). Скорость генерации клеток в данном периоде была также ниже, чем в контрольном образце, а максимальный показатель оптической плотности (показатель  $\beta$ ) —  $4,07 \pm 0,3$  mcf (48 часов), что было на 16% ниже относительного образца сравнения.

При культивировании бактериальных клеток с добавлением разного количества препарата ЦМ-1 размером  $1 \text{ см}^2$  (по числу пластин от 2 до 7) отмечались следующие особенности: только при добавлении 7 пластин ЦМ-1 размером  $1 \text{ см}^2$  задержка адаптивной фазы наблюдалась до 21 часа эксперимента. На промежутке 21–27 часов явно прослеживаются периоды первоначального роста и развития бактериальных клеток. Логарифмическая фаза была одинаковой тенденции по скорости генерации клеток, однако меньшей продолжительностью относительно предыдущих образцов. Пиковый показатель оптической плотности в окончании истинного логарифмического роста (показатель  $\alpha$ ) —  $3,54 \pm 0,3$  mcf (36 часов). Средний показатель оптической плотности в стационарной фазе —  $4,38 \pm 0,3$  mcf, что сопоставимо с образцом Тонзинал, и достоверно ниже, чем показатель в контрольном образце.

По результатам культивирования клинического изолята *A. actinomycetemcomitans* получены аналогичные результаты (рис. 5). В исследуемом образце с добавлением водорастворимого экстракта лекарственных растений Тонзинал

#### Частота выявления пародонтопатогенных видов бактерий I и II порядков

Вид бактерий (порядок)	Количество пациентов							
	20		19		33		32	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Tannerella forsythia</i> (I)	14	68,0	14	70,4	23	64,6	24	66,8
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (I)	13	63,0	12	58,9	20	59,6	20	54,4
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (I)	7	36,0	8	37,9	13	39,4	12	31,4
<i>Treponema denticola</i> (II)	9	42,0	9	40,1	16	42,5	16	45,9
<i>Prevotella intermedia</i> (II)	10	42,0	10	45,4	18	49,5	17	52,1
<i>Parvimonas micra</i> (II)	7	30,0	6	28,3	11	29,3	8	21,7
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (II)	12	55,5	11	52,3	20	55,6	20	56,4
<b>Суммарная частота выделения</b>	<b>19</b>	<b>90,0</b>	<b>19</b>	<b>94,7</b>	<b>31</b>	<b>97,9</b>	<b>31</b>	<b>93,7</b>
Нет микробов	3	10,0	2	4,3	4	9,0	3	6,1

отмечался незначительный рост бактериальной культуры. Пролонгации фазы адаптации в сравнении с контрольным образцом не отмечалось. Экспоненциальная фаза не имела классического подъема роста и продолжалась около 4 часов, тем самым показатели оптической плотности были существенно ниже, чем в предыдущем образце. Максимальный подъем кривой роста был отмечен на 52-й час ( $0,37 \pm 0,3$  mcf). Средний показатель

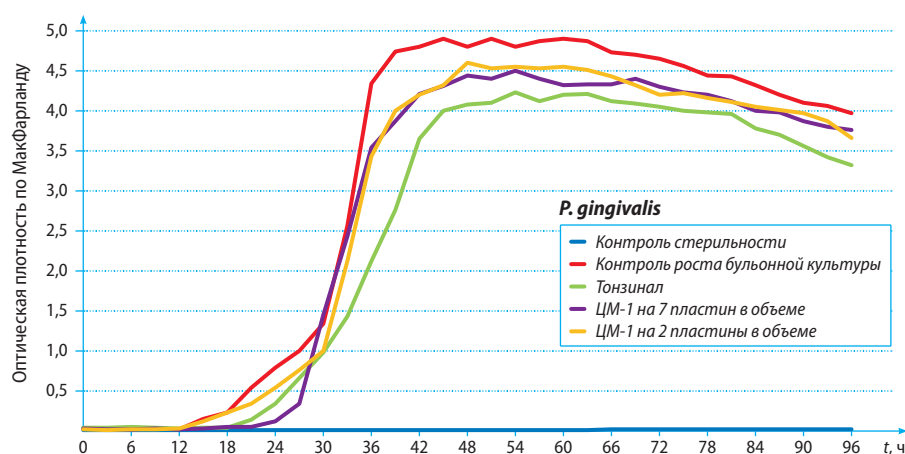


Рис. 4. Кривые роста популяций *P. gingivalis* в присутствии исследуемых фитопрепаратов

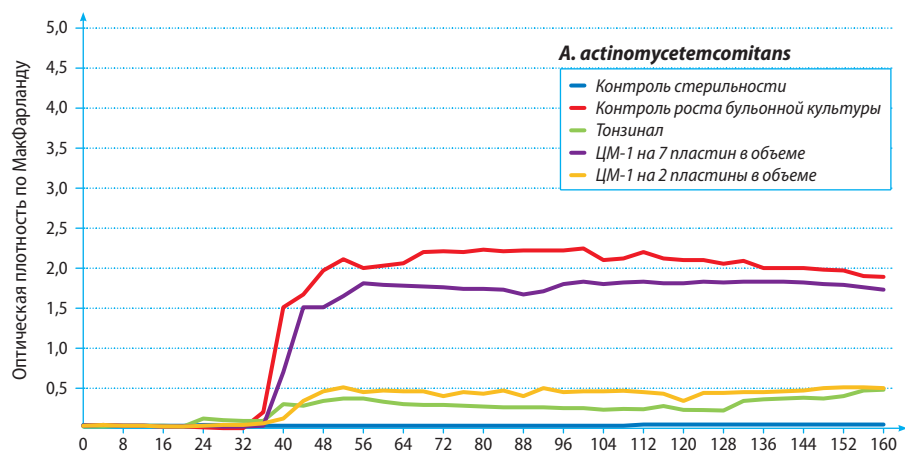


Рис. 5. Кривые роста популяций *A. actinomycetemcomitans* в присутствии исследуемых фитопрепаратов

стационарной фазы составил  $0,37 \pm 0,3$  mcf, что на 83% меньше, чем в контроле.

В образцах с добавлением фитопластин ЦМ-1 получены следующие результаты: с добавлением 7 пластин размером  $1 \text{ см}^2$  кривая роста была схожа с фитопрепаратом Тонзилал. Максимальный показатель оптической плотности составил  $0,51 \pm 0,3$  mcf, что в сравнении с применением фитопрепарата Тонзилал было статистически недостоверным. Средний показатель оптической плотности в стационарной фазе —  $0,45 \pm 0,3$  mcf.

По результатам культивирования дрожжевых грибов *S. albicans* экспоненциальная фаза роста, характеризующая максимальной скоростью деления бактерий в контрольном образце, отмечалась до 18-го часа ( $3,4 \pm 0,3$  mcf). Максимальный показатель оптической плотности составил  $3,6 \pm 0,3$  mcf (рис. 6).

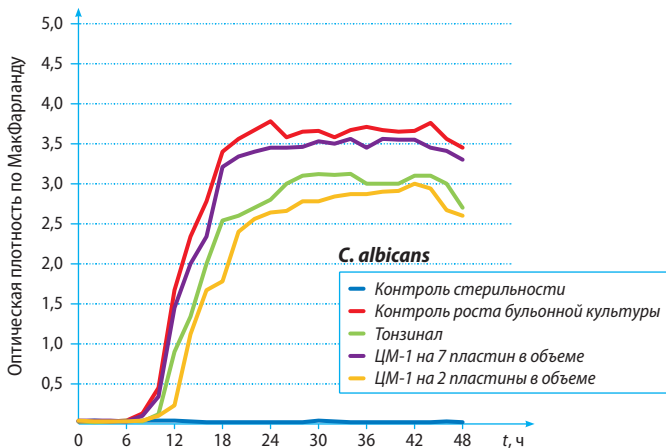


Рис. 6. Кривые роста популяций *C. albicans* в присутствии исследуемых фитопрепаратов

В исследуемом образце с добавлением водорастворимого экстракта лекарственных растений Тонзилал отмечалось увеличение продолжительности адаптивной фазы до 8-го часа культивирования. Максимальный показатель лог-фазы составил  $2,54 \pm 0,3$  mcf (18 часов). Фаза торможения бактериального прироста была аналогична по продолжительности контрольному образцу, однако, явно выраженный период отрицательного ускорения имел более низкую скорость генерации клеточной популяции.

В образцах с добавлением фитопластин ЦМ-1 наиболее эффективный результат получен при добавлении 7 пластин размером  $1 \text{ см}^2$ . Отмечалось пролонгирование фазы адаптации до 8-го часа и фазы ускоренного роста до 12-го часа культивирования. Максимальный показатель оптической плотности в лог-фазе составил  $2,4 \pm 0,3$  mcf, а средний показатель стационарной фазы —  $2,8 \pm 0,3$  mcf, что на 22% ниже по сравнению с контрольным образцом.

С добавлением 2 пластин размером  $1 \text{ см}^2$  статистически достоверных различий с контрольным образцом не наблюдалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Заболевания пародонта являются многофакторными, и дисбаланс между потерей и увеличением ткани может возникать по разным причинам, включая агрессивную инфекцию, неконтролируемое хроническое воспаление, ослабленное заживление или все вышеперечисленное одновременно [8].

Основой лечения заболеваний пародонта является проведение качественного инструментального удаления минерализованных и не минерализованных зубных отложений с полированием поверхности корней зубов, что способствует более быстрой нормализации микрофлоры полости рта [9]. Минимизация общего воздействия препарата на организм пациента позволяет избежать побочных эффектов со стороны органов и систем, повышая биодоступность препарата без значимого повышения его уровня в системной циркуляции, исчезновению клинических признаков воспаления и увеличению сроков ремиссии. Выбор методов, средств и последовательность видов лечения определяются особенностями клинического течения и тяжестью процесса [10, 11].

Клиницисту необходимо прорабатывать план лечения данной нозологии и стараться решить проблему с помощью подходящих методик. Основной неблагоприятный исход при пародонтите не ограничивается лишь потерей зуба, так как данная патология негативно влияет на общее системное здоровье пациента. Следовательно, важно, чтобы не только врач-стоматолог, но и врачи общей практики были осведомлены о возможных вредных последствиях пародонтита для системного здоровья пациентов. В случаях поражения тканей пародонта есть вероятность поражения пульпы зуба, поэтому для надлежащего ухода также необходимо привлекать специалистов из других областей стоматологии.

Успешное ведение заболевания требует понимания различных элементов болезни на индивидуальном уровне и разработки индивидуальных методов лечения, включая иммунотерапию и модуляторы воспаления [12]. Лечение требует целостного комплексного подхода. Оно обязательно должно включать мотивацию пациента, а также местное вмешательство с использованием нехирургического и хирургического лечения вместе с дополнительной ролью химиотерапевтических агентов. Наиболее важной частью является поддерживающая фаза пародонтального лечения, которая играет решающую роль в предотвращении повторного возникновения заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Фитопрепарат Тонзилал в жидкой форме или в виде пластин ЦМ-1 обладает дозозависимым антибактериальным и противогрибковым действием, подтвержденным результатами автоматизированного культивирования штаммов пародонтопатогенных видов *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans*, а также дрожжевых грибов *S. albicans*.

2. Пародонтологическое лечение, включающее проведение скейлинга-румпленнга зоноспецифическими кюретами и антисептическую ирригацию пародонтальных карманов с применением раствора Тонзилал в концентрации 0,125 мг/мл или введение в пародонтальные

карманы пластин ЦМ-1 размером 5×5 мм, по своей эффективности сопоставимо с аналогичным традиционным пародонтологическим лечением с применением раствора 0,05% хлоргексидина биглюконата для антисептической обработки пародонтальных карманов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Sanz M., Beighton D., Curtis M.A., Cury J.A., Dige I., Dommisch H., Ellwood R., Giacaman R.A., Herrera D., Herzberg M.C., Könönen E., Marsh P.D., Meyle J., Mira A., Molina A., Mombelli A., Quirynen M., Reynolds E.C., Shapira L., Zaura E. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. — *J Clin Periodontol.* — 2017; 44 (suppl. 18): S5—S11.

2. Царев В.Н. Микробиология, вирусология, иммунология. — 2-е издание. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019: 129—140 [Tsarev V.N. Microbiology, virology, immunology. 2nd edition. — Moscow: GEOTAR-Media, 2019: 129—140 (In Russ.).]

DOI: 10.33029/9704-5055-0-M VI -2019-I-720

3. Bosshardt D.D., Lang N.P. The junctional epithelium: from health to disease. — *J Dent Res.* — 2005; 84 (1): 9—20.

DOI: 10.1177/154405910508400102

4. Lang N.P., Schätzle M.A., Löe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. — *J Clin Periodontol.* — 2009; 36 (suppl. 10): 3—8.

5. Reynolds M.A., Kao R.T., Camargo P.M., Caton J.G., Clem D.S., Fiorellini J.P., Geisinger M.L., Mills M.P., Nares S., Nevins M.L. Periodontal regeneration — intrabony defects: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. — *J Periodontol.* — 2015; 86 (2 Suppl): S105—7.

6. Орехова Л.Ю., Атрушкевич В.Г., Михальченко Д.В., Горбачева И.А., Лапина Н.В. Стоматологическое здоровье и полиморбидность: анализ современных подходов к лечению стоматологических заболеваний. — *Пародонтология.* — 2017; 3 (84): 15—7

[Orekhova L.Yu., Atrushkevich V.G., Mikhailchenko D.V., Gorbacheva I.A., Lapina N.V. Dental health and polymorbidity: analysis of modern approaches to the treatment of dental diseases. — *Periodontology.* — 2017; 3 (84): 15—7 (In Russ.).]

7. Чергештов Ю.И., Мануйлов Б.М., Ромащенко В.В., Лузина В.В., Афанасьева Е.А., Дробышев А.Ю. Комплексный метод хирургического лечения с применением

инновационных фитопрепаратов у пациентов с хроническими одонтогенными верхнечелюстными синуситами, вызванными ошибками в эндодонтическом лечении. — *Эндодонтия Today.* — 2015; 3: 7—12 [Chergeshtov Yu.I., Manuylov B.M., Romashchenko V.V., Luzina V.V., Afanas'eva E.A., Drobyshev A.Yu. A complex method of surgical treatment using innovative herbal remedies in patients with chronic odontogenic maxillary sinusitis caused by errors in endodontic treatment. — *Endodontology Today.* — 2015; 3: 7—12 (In Russ.).]

8. Kassebaum N.J., Bernabé E., Dahiya M., Bhandari B., Murray C.J., Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990—2010: a systematic review and meta-regression. — *J Dent Res.* — 2014; 93 (11): 1045—53.

9. Morand D.N., Davideau J.L., Clauss F., Jessel N., Tenenbaum H., Huck O. Cytokines during periodontal wound healing: potential application for new therapeutic approach. — *Oral Dis.* — 2017; 23 (3): 300—11.

10. Haffajee A.D., Teles R.P., Socransky S.S. The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota. — *Periodontol 2000.* — 2006; 42: 219—58.

11. Царев В.Н., Лабазанов А.А., Ипполитов Е.В., Шулаков В.В., Пашков Е.П. Проблема устойчивости возбудителей одонтогенной инфекции к антибиотикам и разработка экспресс-метода выявления резистентных штаммов. — *Клиническая стоматология.* — 2016; 3 (79): 26—31 [Tsarev V.N., Labazanov A.A., Ippolitov E.V., Shulakov V.V., Pashkov E.P. The problem of resistance of causative agents of odontogenic infection to antibiotics and the development of an express method for identifying resistant strains. — *Clinical Dentistry.* — 2016; 3 (79): 26—31 (In Russ.).]

12. Янушевич О.О., Ахмедов Г.Д., Панин А.М., Арутюнов С.Д., Царев В.Н. Микроэкология полости рта и инфекционно-воспалительные осложнения в хирургической стоматологии. — М.: Практическая медицина, 2019: 125—136 [Yanushevich O.O., Akhmedov G.D., Panin A.M., Arutyunov S.D., Tsarev V.N. Microecology of the oral cavity and infectious and inflammatory complications in surgical dentistry. — Moscow: Practical medicine, 2019: 125—136 (In Russ.).]