

DOI: 10.37988/1811-153X_2023_1_98

[Д.Т. Цинеккер](#)¹,ассистент, аспирант кафедры стоматологии
детского возраста[Т.Н. Модина](#)²,д.м.н., профессор кафедры челюстно-
лицевой хирургии и стоматологии[И.Х. Хусаинов](#)¹,аспирант кафедры биохимии
и клинической лабораторной диагностики[Д.А. Цинеккер](#)¹,к.м.н., доцент кафедры стоматологии
детского возраста[А.А. Гаффарова](#)¹,

студентка V курса

[А.И. Шайдуллин](#)¹,

студент V курса

[Е.В. Мамаева](#)¹,д.м.н., профессор кафедры стоматологии
детского возраста¹ Казанский ГМУ, 420012, Казань, Россия² НМХЦ им. Н.И. Пирогова,
105203, Москва, Россия

Коморбидность пародонтита и герпеса в постковидном периоде

Реферат. Совершенствование диагностики и оказания стоматологической помощи пациентам с хроническим пародонтитом в сочетании с герпетическими заболеваниями — актуальная цель многих исследований. При этом пандемия COVID-19, в том числе течение постковидного периода, несколько изменила взгляд специалистов на диагностику и лечение указанных коморбидных заболеваний. **Цель исследования** — метагеномный анализ микробиоты пациентов с пародонтитом в сочетании с герпетическими поражениями в постковидном периоде. **Материалы и методы.** Обследовано 28 человек в возрасте 18—19 лет: 8 пациентов с хроническим пародонтитом и герпесом губ в постковидном периоде (I группа), 9 пациентов с хроническим пародонтитом и герпетиформным стоматитом в постковидном периоде (II группа), 11 условно здоровых молодых людей (III группа, сравнения). Отбор биоматериала произведен после профессиональной гигиены рта из пародонтальных пространств; метагеномный анализ проведен с использованием спектрофотометра Nanodrop ND-2000, наборов для анализа «Quant-iT dsDNA HS» и секвенатора MiSeq (Illumina). **Результаты.** Проанализированы структуры микробных сообществ 28 образцов микробиома пародонтальных пространств, средняя длина результирующих последовательностей составила 460 пар оснований, в среднем на выборку приходилось 13 974 последовательностей, выявлено 183 филотипа, относящихся к 17 типам, из них выделено 46 наиболее многочисленных филотипов. Относительно группы сравнения в экспериментальных группах определена тенденция к снижению нормальной микробиоты (*Streptococcus*, *Rothia*), увеличению биоразнообразия Шеннона и отдельных представителей условно-патогенного спектра (I группа — *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Haemophilus*, *Selenomonas*, *Treponema*, *Tannerella* и *Filifactor*; II группа — unclassified *TM7-3*, *Actinomyces*, *Veillonella*, unclassified *Gemellaceae*, *Porphyromonas*). **Заключение.** Выявлены особенности микробиома пародонтального кармана у коморбидных пациентов с пародонтитом и герпесом в постковидный период, идентифицированы отдельные представители микробиома, описаны их особенности, что дает основания к применению различных методов лечения, в том числе с использованием малоинвазивной терапии на фоне противовирусных средств.

Ключевые слова: COVID-19, пародонтит, герпес губ, герпетиформный стоматит, метагеномный анализ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Цинеккер Д.Т., Модина Т.Н., Хусаинов И.Х., Цинеккер Д.А., Гаффарова А.А., Шайдуллин А.И., Мамаева Е.В. Коморбидность пародонтита и герпеса в постковидном периоде. — *Клиническая стоматология*. — 2023; 26 (1): 98—104. DOI: 10.37988/1811-153X_2023_1_98

[D.T. Tsinekker](#)¹,assistant, postgraduate at the Pediatric
dentistry Department[T.N. Modina](#)²,PhD in Medical Sciences, full professor
of the Maxillofacial dentistry Department[I.H. Khusainov](#)¹,postgraduate at the Biochemistry and clinical
laboratory diagnostics Department[D.A. Tsinekker](#)¹,PhD in Medical Sciences, associate professor
of the Pediatric dentistry Department[A.A. Gaffarova](#)¹,5th year student

Comorbidity of periodontitis and herpes in the postcovid period

Abstract. Improving the diagnosis and provision of dental care for patients with chronic periodontitis in combination with herpetic diseases is an urgent goal of many studies. At the same time, the COVID-19 pandemic, including the course of its post-covid period, has somewhat changed the view of specialists on the diagnosis and treatment of these comorbid diseases. **The aim** of the study was a metagenomic analysis of the microbiota of patients with periodontitis in combination with herpetic lesions in the postcovid period. **Materials and methods.** 28 people aged 18—19 years were examined: 8 patients with chronic periodontitis and herpes of the lips in the postcovid period (group I), 9 patients with chronic periodontitis and herpetiform stomatitis in the postcovid period (group II), 11 conditionally healthy young people (group III, comparisons). The biomaterial was selected after professional oral hygiene from periodontal spaces; metagenomic analysis was carried out using a Nanodrop ND-2000 spectrophotometer, “Quant-iT dsDNA HS” analysis kits and “MiSeq” sequencer (Illumina). **Results.** The structures of microbial communities of 28 samples of the microbiome of periodontal spaces were analyzed, the average length of the resulting sequences was 460 base pairs, an average of 13 974 sequences accounted for

[A.I. Shaidullin](#)¹,

5th year student

[E.V. Mamaeva](#)¹,

PhD in Medical Sciences, full professor
of the Pediatric dentistry Department

¹ Kazan State Medical University,
420012, Kazan, Russia

² Pirogov National Medical & Surgical
Center, 105203, Moscow, Russia

the sample, 183 phylotypes belonging to 17 types were identified, of which 46 of the most numerous phylotypes were identified. Relative to the comparison group, the experimental groups showed a tendency to decrease the normal microbiota (*Streptococcus*, *Rothia*), an increase in the biodiversity of Shannon and individual representatives of the conditionally pathogenic spectrum (group I — *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*, *Haemophilus*, *Selenomonas*, *Treponema*, *Tannerella* and *Filifactor*; group II — unclassified *TM7-3*, *Actinomyces*, *Veillonella*, unclassified *Gemellaceae*, *Porphyromonas*). **Conclusion.** The features of the microbiome of the periodontal pocket in comorbid patients with periodontitis and herpes in the postcovid period were revealed, individual representatives of the microbiome were identified, their features were described, which gives grounds for the use of various treatment methods, including using minimally invasive therapy against the background of antiviral agents.

Key words: COVID-19, periodontitis, lip herpes, herpetic stomatitis, metagenomic analysis

FOR CITATION:

Tsinekker D.T., Modina T.N., Khusainov I.H., Tsinekker D.A., Gaffarova A.A., Shaidullin A.I., Mamaeva E.V. Comorbidity of periodontitis and herpes in the postcovid period. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2023; 26 (1): 98—104 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X_2023_1_98

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование диагностики и оказания стоматологической помощи пациентам с хроническим пародонтитом в сочетании с герпетическими заболеваниями — актуальная цель многих исследований. При этом пандемия COVID-19, в том числе течение постковидного периода, несколько изменила взгляд специалистов на диагностику и лечение указанных коморбидных заболеваний. При COVID-19 нейродегенеративные реакции изменяют локальный иммунитет и микробиом в сторону увеличения количества условно-патогенной микробиоты на фоне «цитокинового шторма» [1, 2], а постковидный период стимулирует прогрессирование патологических процессов у коморбидных пациентов с пародонтитом и герпетическими поражениями [3].

Развитие пародонтита связано с активным потенциалом пародонтопатогенных бактерий [4], зависимым как от факторов вирулентности бактерий, так и от взаимодействия различных видов микроорганизмов, способных ускорять или замедлять прогрессирование местного неспецифического и специфического иммунитета. Этиопатогенную роль в развитии пародонтита отводят в том числе вирусной инфекции (простой герпес, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барр), которая способствует прогрессированию патологического процесса с прямо пропорциональным увеличением глубины пародонтальных карманов. В сочетании с анаэробной микробиотой вирусами активно поражаются пародонтальные клетки защиты: моноциты/макрофаги Т- и В-лимфоциты, — которые продуцируют провоспалительные цитокины, снижающие хемотаксис [4—6].

По данным литературы и наших собственных наблюдений, на фоне пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 было зарегистрировано значительное количество случаев герпетических поражений у стоматологических пациентов. Как в виде проявлений простого герпеса (*Herpes simplex*) и опоясывающего герпеса (*Herpes zoster*) самостоятельно, так и у коморбидных

пациентов с пародонтитом и герпетическими поражениями. При этом у пациентов, обратившихся за стоматологической помощью, отмечались массивные герпетические высыпания кожи (спина, живот, ноги, руки, ягодицы, промежность); герпес губ и герпетический стоматит [7—9].

Нейротропные коронавирусы идентифицируются на глиальных клетках и нейронах, что делает их потенциальной мишенью для цитотоксических механизмов иммунной реакции и последующих деструктивных процессов [10]. Так, тип глиальных клеток (астроциты) играет решающую роль в реализации репликационного цикла SARS-CoV-2 в нервной системе, а разные штаммы SARS-CoV-2 могут вызывать и различные неврологические симптомы [11] — в общем статусе отмечены депрессия, ипохондрия, страхи и панические атаки (тревожные состояния).

Ухудшение локального стоматологического статуса отмечается у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Наиболее вероятно, что обострение хронического генерализованного пародонтита у пациентов с COVID-19 не связано с репродукцией SARS-CoV-2 в полости рта и скорее всего является следствием гиперактивации иммунных и воспалительных защитных механизмов [12].

Анализ доступных литературных источников выявил, что пародонтит и герпес — заболевания, сопутствующие новой коронавирусной инфекции COVID-19, которые инициируются, обостряются или выходят из состояния ремиссии как за счет «цитокинового шторма», так и за счет снижения иммунного статуса, а их коморбидность представляет определенный научный и клинический интерес. Результаты недавних исследований подтверждают мнение о том, что герпесвирусы играют значительно большую роль в этиопатогенезе воспалительных заболеваний полости рта, включая гингивит и хронический пародонтит, чем это считалось ранее. При этом исследователи отмечают выраженные статистически достоверные связи, характеризующие

взаимодействие герпесвирусов и ведущих представителей анаэробной пародонтопатогенной микробиоты. На этом основании при оценке прогноза заболеваний пародонта рекомендуется использовать широкий спектр методов молекулярно-генетической и микробиологической диагностики. Это позволит дифференцировать типы вирусов и форму герпесвирусной инфекции [13].

С другой стороны, ряд исследователей указывает на возможную сопряженность коронавирусной инфекции с вирусами герпеса в аспекте коинфицирования на фоне иммунокомпрометированного состояния пациентов с COVID-19 [8, 9, 12].

Среди рекомендуемых современных диагностических методов следует назвать полимеразную цепную реакцию с количественным учетом, обратную гибридизацию ДНК–ДНК, метагеномное секвенирование с последующим биоинформационным анализом состава орального микробиома [13–15].

Кроме того, хочется отметить, что патогенез COVID-19 интересен и уникален, а данных об изменении спектра пародонтопатогенной и нормальной микробиоты при рассматриваемой патологии практически нет, поэтому применение метагеномного анализа орального микробиома на фоне перенесенной коронавирусной инфекции расширит представления о течении указанных коморбидных заболеваний. Лечебные мероприятия с целью снижения вирусной нагрузки в тканях пародонта могут способствовать улучшению состояния при воспалительных заболеваниях полости рта.

Цель исследования — метагеномный анализ микробиоты пациентов с пародонтитом в сочетании с герпетическими поражениями в постковидном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обследование вошли 28 человек в возрасте 18–19 лет, не вакцинированные, без вредных привычек. Женщины (16 чел.) не были беременны и не использовали методы гормональной контрацепции. Все участники не принимали антибиотики и не использовали антисептики в течение последних 3 месяцев.

Всех исследуемых разделили на 3 группы:

- I — 8 человек с пародонтитом средней степени тяжести и герпетическим везикулярным дерматитом губ в постковидном периоде;**
- II — 9 человек с пародонтитом средней степени тяжести и герпетическим стоматитом в постковидном периоде;**
- III — 11 условно здоровых человек с интактным пародонтом, не инфицированных SARS-CoV-2 (группа сравнения).**

Все участники прошли комплексное стоматологическое обследование, имели полные зубные ряды, были без мукогингивальной и ортодонтической патологии, не использовали ортопедические и ортодонтические конструкции.

Пациенты экспериментальных I и II группы за 6–8 недель до обследования перенесли новую

коронавирусную инфекцию среднетяжелой степени тяжести (U07.1). Согласно временным методическим рекомендациям (версия 15 от 22.02.22), они получали симптоматическое лечение:

- купирование лихорадки (жаропонижающие препараты — парацетамол или ибупрофен);
- комплексная терапия ринита и/или ринофарингита (увлажняющие/элиминационные препараты, назальные деконгестанты);
- комплексная терапия бронхита (мукоактивные, бронхолитические средства).

Пациенты в период болезни не принимали антибиотики и гормональные препараты.

У всех участников исследования после профессиональной гигиены рта отбирали образцы биоматериала из пародонтальных пространств: в I и во II группе — из пародонтального кармана, в группе сравнения — из зубодесневой борозды пяти случайно выбранных зубов. Пробы помещали в микроцентрифужные пробирки объемом 2 мл и замораживали при -20°C .

С применением набора для широкого спектра биологических образцов (QIAamp DNA Mini Kit Qiagen, Германия) выделяли и очищали суммарную ДНК. Общее количество ДНК измеряли спектрофотометром Nanodrop ND-2000 (Wilmington, США); хранили в морозильной камере при -20°C .

Затем фрагменты полученных бактериальных генов 16S рРНК амплифицировали со штрихкодированными праймерами Bakt_341F (5'-CCT ACG GGN GGC WGC AG-3') и Bakt_805R (5'-GAC TAC HVG GGT ATC TAA TCC-3') с использованием Phusion High-Fidelity ДНК-полимеразы (Thermo Fisher Scientific, США) в трех повторениях для каждого образца. Полученный ампликон для каждого образца объединяли и очищали с использованием гранул Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter, США). Количество ДНК определяли с использованием набора для анализа Quant-iT dsDNA HS. Секвенирование проводили на секвенаторе MiSeq (Illumina, США).

На первом этапе была проведена подготовка библиотеки и генерация кластеров. Выделенные ампликоны случайным образом фрагментировали с помощью фермента транспозазы и получали короткие цепочки ДНК (200–600 пар оснований). К фрагментам лигировали специальные адаптеры. Полученные фрагменты амплифицировали с помощью ПЦР, далее очищали.

Секвенирование было вторым этапом: после клональной амплификации обратную ssDNA отщепляли и вымывали, оставляя только прямую ssDNA. Для дальнейшей детекции присоединяли меченые флуорохромы (ddNTP). Повторение цикла идет до получения полного, последовательного секвенирования.

На третьем этапе проводили автоматизированный анализ данных с использованием классификатора RPD.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сборе анамнеза определено стабильное общее самочувствие пациентов, но с отличительной слабостью,

мышечными и суставными болями по вечерам; подчелюстные лимфатические узлы были увеличены, при пальпации умеренно болезненны; температура в промежутке 36,8–37,2°C. Саливация усилена; слюна вязкая, тягучая.

Пациенты I группы жаловались на образования на губе, болезненность губ и, как следствие, затруднения в артикуляции и приеме пищи. Объективно: губы гиперемированы, с выраженным отеком; на границе с красной каймой губ и кожи вокруг губ определяются одиночные и сгруппированные множественные мелкие пузырьки размером 1–2 мм с прозрачным содержимым; кожа вокруг губ покрыта корочкой эрозии. Высыпания в разной стадии формирования в количестве 4–6. Пальпация резко болезненна. ПЦР на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (*Herpes simplex virus* – HSV-1, 2) положительная. Диагноз – герпетический везикулярный дерматит губ (B00.1; рис. 1).

Пациенты II группы предъявляли жалобы на наличие язв во рту; боль, усиливающуюся во время еды и при разговоре. Объективно: на поверхности преддверия рта или слизистой щеки определяются афты округлой или овальной формы диаметром 1,2–6 мм на инфильтрированном и гиперемированном основании. У двух пациентов из группы афты были покрыты фибриновым налетом, у одного – некротическим налетом и напоминали вид кратера. Пальпация резко болезненна, афты мягкие с инфильтратом в основании. Фибриновый налет удалялся с обнажением кровоточащей поверхности. ПЦР на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа (*Herpes simplex virus* – HSV-1, 2) положительная. Диагноз – герпетиформный стоматит (K12.02; рис. 2).

не превышала 2,5 мм, отсутствовали над- и поддесневой камень и кровоточивость десен; маргинальная часть десны была остроконечной формы; на ортопантограмме деструкции костной ткани не наблюдалось [14].

В ходе исследования были проанализированы структуры микробных сообществ 28 образцов микробиома пародонтальных пространств* (пародонтального кармана и зубодесневой борозды) с использованием секвенирования фрагментов генов рРНК бактерий 16S (области V3 и V4).

После объединения парных чтений средняя длина результирующих последовательностей составила 460 пар оснований. В среднем на выборку приходилось 13 974 последовательностей. Затем они были таксономически классифицированы на основе сходства с известными последовательностями.

Методом секвенирования было выявлено 183 фило-типа, относящихся к 17 типам. Из них выделено 46 наиболее многочисленных фило-типов и проведено сравнение их данных между двумя экспериментальными группами и группой сравнения (см. таблицу). Анализ результатов исследования показал факт доминирования различных микроорганизмов в I и во II группах.

Разнообразие микробиома пародонтальных пространств (пародонтального кармана и зубодесневой борозды) в нашем исследовании определялось индексом биоразнообразия Шеннона. В результате определено, что в экспериментальных группах биоразнообразие Шеннона было выше, чем в группе сравнения. Подобное увеличение биоразнообразия может свидетельствовать о его влиянии на снижение иммунной защиты хозяина (рис. 4).



Рис. 1. Пациент В., 18 лет, I группа, герпетический везикулярный дерматит губ (B00.1)

Fig. 1. Patient V, 18 years old, I group, herpetic vesicular dermatitis of the lips (B00.1)



Рис. 2. Пациент К., 19 лет, II группа, герпетиформный стоматит (K12.02)

Fig. 2. Patient K., 19 years old, II group, chronic recurrent aphthous stomatitis (K12.0)



Рис. 3. Пациент К., 19 лет, II группа, хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести (K05.3)

Fig. 3. Patient K., 19 years old, II group, chronic generalized periodontitis of moderate severity (K05.3)

Пародонтологический статус участников I и II группы соответствовал диагнозу «хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести» (K05.3; рис. 3).

Пародонтологический статус группы сравнения соответствовал диагнозу «интактный пародонт», при котором глубина зондирования зубодесневой борозды

* Термин «пародонтальные пространства» зарегистрирован в реестре Банка интеллектуальной собственности информационных ресурсов ИжГМА № 10.22 от 21.12.2022. Авторы Цинеккер Д.Т., Шумский А.В., Модина Т.Н., Цинеккер Д.А., Громова С.Н., Кайсина Т.Н., Шакирова Р.Р., Мосеева М.В., Мамаева Е.В.

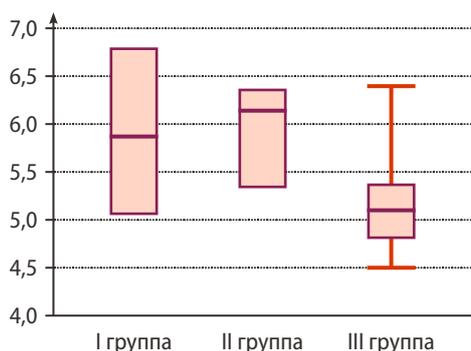


Рис. 4. Сравнение биоразнообразия исследуемых групп
Fig. 4. Comparison of the biodiversity of the studied groups

Было показано, что в обеих экспериментальных группах имелась тенденция к снижению представителей таксономической группы *Streptococcus* относительно группы сравнения на 4 единицы *Rothia*, в 6 раз. Также в I группе было снижено количество представителей *Neisseria* в 3,7 раза. Указанные микроорганизмы обычно рассматриваются как маркеры нормобиоты пародонта, а их количественное уменьшение позволяет судить

о развитии дисбиоза на фоне снижения местного или общего иммунитета.

В группе сравнения были увеличены *Escherichia*, *Comamonas*, *Aggregatibacter*, *Eikenella*, *Actinobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Halomonas*. Интересен факт снижения количества *Neisseria* только в одной экспериментальной группе (на 4 единицы), также проявили себя *Leptotrichia*, unclassified *Lachnospiraceae*, *Abiotrophia*, *Eikenella*, *Oribacterium*.

В I группе с хроническим пародонтитом и герпетическим везикулярным дерматитом губ в постковидном периоде имело место явное увеличение следующих представителей: *Prevotella* (10,2%; ее уровень был максимален и увеличен в 2–2,5 раза относительно двух других групп); *Fusobacterium* (8,10%); *Campylobacter* (7,03%); *Haemophilus* (5,78%); *Selenomonas* (2,82%). Определено превышение уровня в несколько раз *Treponema*, *Tannerella* и *Filifactor*, *Corynebacterium*, unclassified *Bacteroidales*, *Schwartzia*, *Atopobium*, unclassified *Mogibacteriaceae*, *Paludibacter*, *Dialister*, *Megasphaera*.

Prevotella — пародонтопатогенная бактерия, относящаяся к пародонтопатогенным видам II порядка (консорциум «оранжевого комплекса» биопленки по старой

Относительное обилие видов/филотипов, распределенных между образцами и пересчитанных в процентное соотношение по метагеномным данным (медианное значение в %)

Relative abundance of species/phylotypes distributed between samples and converted to a percentage based on metagenomic data (median value in percent)

Филотип	I группа	II группа	III группа	Филотип	I группа	II группа	III группа
<i>Streptococcus</i>	24,767	26,333	31,041	<i>Aggregatibacter</i>	0,157	0,022	0,623
<i>Neisseria</i>	2,000	7,763	7,460	<i>Eikenella</i>	—	—	0,114
<i>Rothia</i>	1,500	1,303	6,131	<i>Atopobium</i>	0,560	0,361	0,362
<i>Fusobacterium</i>	8,100	3,073	6,604	<i>Tannerella</i>	0,624	0,076	0,207
<i>Veillonella</i>	4,900	7,943	3,798	<i>Bulleidia</i>	0,136	—	0,151
<i>Granulicatella</i>	1,500	1,927	2,853	unclassified <i>Lachnospiraceae</i>	—	—	1,264
<i>Prevotella</i>	10,200	5,350	3,962	unclassified <i>Mogibacteriaceae</i>	0,884	0,101	0,224
<i>Actinomyces</i>	3,384	8,89	4,916	<i>Paludibacter</i>	0,428	0,101	0,121
<i>Leptotrichia</i>	1,280	4,239	4,828	<i>Abiotrophia</i>	—	—	0,082
<i>Haemophilus</i>	5,781	2,900	2,801	<i>Actinobacillus</i>	—	—	0,178
unclassified <i>Gemellaceae</i>	0,872	3,686	2,202	<i>Treponema</i>	1,993	0,067	0,172
<i>Capnocytophaga</i>	2,200	2,929	1,113	<i>Dialister</i>	1,400	0,084	0,142
<i>Porphyromonas</i>	1,849	3,403	1,903	<i>Megasphaera</i>	0,239	0,025	0,104
<i>Escherichia</i>	—	—	3,847	<i>Peptostreptococcus</i>	0,026	0,008	0,155
unclassified <i>TM7-3</i>	5,563	9,460	2,691	unclassified <i>Dethiosulfovibrionaceae</i>	—	—	0,077
unclassified <i>Lachnospiraceae</i>	0,245	0,420	0,385	unclassified <i>Bacteroidales</i>	1,045	—	0,015
<i>Oribacterium</i>	0,152	0,025	0,556	<i>Halomonas</i>	—	—	0,492
<i>Corynebacterium</i>	1,039	0,975	0,319	unclassified <i>Tissierellaceae</i>	0,077	—	0,039
unclassified <i>Weeksellaceae</i>	0,244	0,463	0,256	<i>Filifactor</i>	0,445	—	0,047
<i>Campylobacter</i>	7,033	0,471	0,787	<i>Schwartzia</i>	0,658	0,008	0,023
<i>Lautropia</i>	0,379	0,782	0,362	unclassified <i>Leptotrichiaceae</i>	—	—	0,013
<i>Parvimonas</i>	1,587	0,217	0,164	unclassified <i>Rs-045</i>	—	—	0,003
<i>Comamonas</i>	—	—	0,635				
<i>Selenomonas</i>	2,816	0,973	0,475				

Примечание. Зеленым выделено максимальное относительное обилие вида/фила между образцами, пересчитанное в процентное соотношение по метагеномным данным.

классификации) [15–17]. *Fusobacterium* — анаэробная грамотрицательная бактерия, влияющая на симбиоз ранних и поздних колонизационных бактерий в зубном налете, провоцируя пероральные и экстраоральные инфекции [18]. *Campylobacter* — грамотрицательная бактерия, высокий уровень которой способствует образованию пародонтальных карманов [19]. *Selenomonas* — анаэробная грамотрицательная бактерия, которая в основном выделяется у пациентов с генерализованным агрессивным пародонтитом [20]. Принадлежность *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* и *Filifactor alocis* в настоящее время многими исследователями рассматривается как доказательство их отношения к пародонтопатогенам I порядка [21, 22].

Во II группе с хроническим пародонтитом и герпетическим стоматитом в постковидном периоде имело место значительно увеличение следующих представителей: unclassified TM7-3 (9,46%) (ее уровень был максимален и увеличен в 2–3,5 раза относительно двух других групп); *Actinomyces* (8,83%); *Veillonella* (7,94%); unclassified Gemellaceae (3,68%), *Porphyromonas* (3,40%). Подобным образом повели себя unclassified Weeksellaeae, unclassified Lachnospiraceae.

Известно о способности unclassified TM7-3 (9,46%) поддерживать не только свой рост [23, 24], но и отрицательно влиять на течение пародонтита. *Porphyromonas* — пародонтопатогенная бактерия I порядка — консорциум «красного комплекса», образует поддесневую биопленку, вызывая воспаление и деструкцию [15, 22]. При этом значительная доля приходилась на представителей нормобиоты, которые отдельными авторами рассматриваются как возможные участники воспалительного процесса: *Actinomyces* — грамположительная бактерия, увеличение представительства которой в пародонтальных карманах сопровождается афтозом, гнойничковыми абсцессами [25]. *Veillonella* — облигатная анаэробная грамотрицательная бактерия, которая избирательно накапливается на поверхностях зубов (фиссура, контактная поверхность), образуя зубные бляшки и играя основную роль в антагонизме с кариесогенными стрептококками *S. mutans*, *S. sobrinus*. Однако возможная роль данной таксономической группы в развитии пародонтита остается открытой [22].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Riad A., Kassem I., Stanek J., Badrah M., Klugarova J., Klugar M. Aphthous stomatitis in COVID-19 patients: Case-series and literature review. — *Dermatol Ther.* — 2021; 34 (1): e14735. PMID: 33389769
- Сукманська Г.Д., Крижановська А.В. Особливості перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту після перенесеної COVID-19. — *Вісник проблем біології і медицини.* — 2022 (163): 208—213. [Sukmanska G.D., Kryzhanovskaya A.V. Features of chronic recurrent aphthosis stomatitis after COVID-19. — *Bulletin of problems*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метагеномный анализ позволил нам выявить особенности микробиома пародонтальных пространств (пародонтального кармана и зубодесневой борозды) у коморбидных пациентов в постковидный период. Метагеномный анализ был использован для получения возможности для расширенного таксономического анализа на основе секвенирования генома ДНК гена 16S рРНК, а в дальнейшей перспективе дополнения его данными ПЦР с видоспецифическими олигонуклеотидными праймерами.

Было выявлено 183 флотипа, относящихся к 17 типам; выделено 46 наиболее многочисленных флотипов. Средняя длина результирующих последовательностей составила 460 пар оснований, в среднем на выборку приходилось 13 974 последовательностей.

Нами идентифицированы отдельные представители микробиома у коморбидных пациентов с хроническим пародонтитом и герпесом в постковидный период, описаны их особенности. Выявлена разница между результатами метагеномного анализа пациентов с везикулярным дерматитом губ и герпетическим стоматитом, что дает основания к применению различных методов лечения у таких пародонтологических пациентов, в том числе с использованием малоинвазивной терапии на фоне противовирусных средств.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выделение ДНК гена 16S рРНК и секвенирование выполнено в Междисциплинарном центре протеомных исследований Казанского (Приволжского) федерального университета.

ACKNOWLEDGEMENTS

DNA isolation of the 16S rRNA gene and sequencing were performed at the Interdisciplinary Center for Proteomic Research of the Kazan Federal University (Kazan, Russia).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 28.10.2022 **Принята в печать:** 13.02.2023

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 28.10.2022 **Accepted:** 13.02.2023

biology and medicine. — 2022 (163): 208—213 (In Ukrainian)].

DOI: 10.29254/2077-4214-2022-1-163-208-213

- Steardo L., Steardo L. Jr, Zorec R., Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. — *Acta Physiol (Oxf).* — 2020; 229 (3): e13473. PMID: 32223077
- Slots J. Herpesviruses, the missing link between gingivitis and periodontitis? — *J Int Acad Periodontol.* — 2004; 6 (4): 113—9. PMID: 15553977
- Das S., Krithiga G.S., Gopalakrishnan S. Detection of human herpes viruses in patients with chronic and aggressive periodontitis

- and relationship between viruses and clinical parameters. — *J Oral Maxillofac Pathol.* — 2012; 16 (2): 203—9. [PMID: 22923891](#)
6. Kazi M.M.A.G., Bharadwaj R. Role of herpesviruses in chronic periodontitis and their association with clinical parameters and in increasing severity of the disease. — *Eur J Dent.* — 2017; 11 (3): 299—304. [PMID: 28932137](#)
 7. Swain S.K., Debta P., Sahu A., Lenka S. Oral cavity manifestations by COVID-19 infections: a review. — *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery.* — 2021; 7 (8): 1391—1397. [DOI: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20212914](#)
 8. Kämmerer T., Walch J., Flaig M., French L.E. COVID-19-associated herpetic gingivostomatitis. — *Clin Exp Dermatol.* — 2021; 46 (1): 174—176. [PMID: 33405295](#)
 9. Maldonado M.D., Romero-Aibar J., Pérez-San-Gregorio M.A. COVID-19 pandemic as a risk factor for the reactivation of herpes viruses. — *Epidemiol Infect.* — 2021; 149: e145. [PMID: 34130765](#)
 10. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. — *ACS Chem Neurosci.* — 2020; 11 (7): 995—998. [PMID: 32167747](#)
 11. Tavčar P., Potokar M., Kolenc M., Korva M., Avšič-Županc T., Zorec R., Jorgačevski J. Neurotropic viruses, astrocytes, and COVID-19. — *Front Cell Neurosci.* — 2021; 15: 662578. [PMID: 33897376](#)
 12. Модина Т.Н., Цинеккер Д.Т., Харитоновна М.А., Махди М.М.М., Мамаева Е.В., Усманова И.Н. SARS-COV-2 в полости рта и обострение хронической пародонтальной патологии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). — *Проблемы стоматологии.* — 2021; 1: 70—75
[Modina T., Zinecker D., Kharitonova M., Mahdi M., Mamaeva E., Usmanova I. Oral viral load of SARS-COV-2 and exacerbation of chronic periodontal disease in patients with novel coronavirus infection (COVID-19). — *Actual Problems in Dentistry.* — 2021; 1: 70—75 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 45699798](#)
 13. Царев В.Н., Ягодина Е.А., Царева Т.В., Николаева Е.Н. Значение вирусно-бактериального консорциума в возникновении и развитии хронического пародонтита. — *Пародонтология.* — 2020; 2: 84—89.
[Tsarev V.N., Yagodina E.A., Tsareva T.V., Nikolaeva E.N. The impact of the viral-bacterial consortium on occurrence and development of chronic periodontitis. — *Parodontologiya.* — 2020; 2: 84—89 (In Russ.)]. [eLibrary ID: 42820275](#)
 14. Saleev R.A., Modina T.N., Abdrakhmanov A.K., Zinecker D.T., Ilyinskaya Oh.N., Yakovleva G.Yu., Saleeva G.T., Mamaeva E.V. Metagenome of dentogingival sulcus's communities by the young people with intact periodontium. — *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences.* — 2019; 06 (03): 5320—5326. [DOI: 10.5281/zenodo.2593675](#)
 15. Balmasova I.P., Olekhovich E.I., Klimina K.M., Korenkova A.A., Vakhitova M.T., Babaev E.A., Ovchinnikova L.A., Lomakin Y.A., Smirnov I.V., Tsarev V.N., Mkrtyumyan A.M., Belogurov A.A. jr, Gabibov A.G., Ilina E.N., Arutyunov S.D. Drift of the subgingival periodontal microbiome during chronic periodontitis in type 2 diabetes mellitus patients. — *Pathogens.* — 2021; 10 (5): 504. [PMID: 33922308](#)
 16. Ishiguro K., Washio J., Sasaki K., Takahashi N. Real-time monitoring of the metabolic activity of periodontopathic bacteria. — *J Microbiol Methods.* — 2015; 115: 22—6. [PMID: 25986950](#)
 17. García Carretero R., Luna-Heredia E., Olid-Velilla M., Vazquez-Gomez O. Bacteraemia due to *Parvimonas micra*, a commensal pathogen, in a patient with an oesophageal tumour. — *BMJ Case Rep.* — 2016; 2016: bcr2016217740. [PMID: 27864301](#)
 18. Thurnheer T., Karygianni L., Flury M., Belibasakis G.N. Fusobacterium species and subspecies differentially affect the composition and architecture of supra- and subgingival biofilms models. — *Front Microbiol.* — 2019; 10: 1716. [PMID: 31417514](#)
 19. Liu F., Ma R., Wang Y., Zhang L. The clinical importance of *Campylobacter concisus* and other human hosted *Campylobacter* species. — *Front Cell Infect Microbiol.* — 2018; 8: 243. [PMID: 30087857](#)
 20. Gonçalves L.F., Fermiano D., Feres M., Figueiredo L.C., Teles F.R., Mayer M.P., Faveri M. Levels of *Selenomonas* species in generalized aggressive periodontitis. — *J Periodontal Res.* — 2012; 47 (6): 711—8. [PMID: 22612405](#)
 21. Settem R.P., El-Hassan A.T., Honma K., Stafford G.P., Sharma A. *Fusobacterium nucleatum* and *Tannerella forsythia* induce synergistic alveolar bone loss in a mouse periodontitis model. — *Infect Immun.* — 2012; 80 (7): 2436—43. [PMID: 22547549](#)
 22. Балмасова И.П., Царев В.Н., Янушевич О.О., Маев И.В. Микроэкология пародонта. Взаимосвязь локальных и системных эффектов. — М.: Практическая медицина, 2021. — 264 с.
[Balmasova I.P., Tsarev V.N., Yanushevich O.O. Microecology of periodontal disease. The relationship of local and systemic effects. — Moscow: Practical Medicine, 2021. — 264 p. (In Russ.)].
 23. Brinig M.M., Lepp P.W., Ouverney C.C., Armitage G.C., Relman D.A. Prevalence of bacteria of division TM7 in human subgingival plaque and their association with disease. — *Appl Environ Microbiol.* — 2003; 69 (3): 1687—94. [PMID: 12620860](#)
 24. Paster B.J., Boches S.K., Galvin J.L., Ericson R.E., Lau C.N., Levanos V.A., Sahasrabudhe A., Dewhirst F.E. Bacterial diversity in human subgingival plaque. — *J Bacteriol.* — 2001; 183 (12): 3770—83. [PMID: 11371542](#)
 25. Thukral R., Shrivastav K., Mathur V., Barodiya A., Shrivastav S. Actinomyces: a deceptive infection of oral cavity. — *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* — 2017; 43 (4): 282—285. [PMID: 28875145](#)