

На правах рукописи

ЛЕОНТЬЕВА Аурелия Валерьевна

**ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА РТА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ**

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Оренбург — 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России).

Научный руководитель:

Червинец Юлия Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор (03.02.03 – Микробиология), заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Митрохин Сергей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор (03.02.03 – Микробиология), ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий отделом клинической фармакологии с центром клинических исследований.

Лямин Артем Викторович, доктор медицинских наук (03.02.03 – Микробиология), доцент, профессор кафедры медицинской микробиологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Киров

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании совета по защите диссертаций 24.1.445.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Оренбургского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук по адресу: 460000, г. Оренбург, ул. Пионерская, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИКВС УрО РАН – обособленном структурном подразделении ОФИЦ УрО РАН (г. Оренбург, ул. Пионерская, д. 11, каб. 311) и на сайте ОФИЦ УрО РАН <https://orennc.ru/> (в разделе «Диссовет»).

Автореферат разослан: «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Перунова Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Здоровье зубов, десен и полости рта является ключевым фактором общего благополучия человека, что подчеркивают Всемирная Федерация стоматологии (FDI) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [«Global goals for oral health», 2020; W. Ye, Y. Zhang, M. He et al., 2019]. По данным ВОЗ, более 3,5 миллиардов людей во всем мире (около 45 % населения Земли) страдают от заболеваний полости рта и в глобальном докладе ВОЗ в 2021 году отмечалось, что заболевания пародонта затронули более 796 миллионов человек [https://www.who.int/ru, 2023]. По последним данным на территории Российской Федерации к 35 годам клинически здоровые ткани пародонта сохраняются у 4–5 % взрослого населения [Кузьмина Э.М. и др., 2019].

Микробиота полости рта по S. Sohransky представлена микроорганизмами «красного/оранжевого комплекса» или, по отечественной классификации, пародонтопатогенами 1-2 порядков, которые считаются ведущими факторами развития пародонтита [Барер Г.М., Царев В.Н. и др., 2004, 2006; Николаева Е.Н. и др., 2011; Янушевич О.О. и др., 2019; Червинец В.М. и др., 2021; Sohransky S.S. et al., 1998]. Пародонтопатогенные микроорганизмы внутри биопленок способны воздействовать как местно, так и системно [Ипполитов Е.В. и др., 2016, 2017; Орехова Л.Ю. и др., 2017; Chipashvili O. et al., 2021]. Однако, на данный момент изучение пародонтопатогенной микробиоты в аспекте диагностики и дальнейшего выбора лечебной тактики, не дали положительной динамики уменьшения развития и распространенности заболеваний пародонта среди населения.

Учеными были предприняты попытки изучения этиологически значимых представителей полости рта у пациентов с пародонтитом, среди которых были выделены рода *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и другие микроорганизмы с набором факторов патогенности [Червинец В.М. и др., 2021; Gerasimova L.P. et al., 2017]. По данным литературы имеется достаточно много исследования, посвященных изучению антибиотикорезистентности пародонтопатогенных микроорганизмов [Чепуркова О.А. и др., 2007; Ипполитов Е.В., 2009; Gerasimova L.P. et al., 2017]. В последнее время растет интерес к изучению микробиоценоза биотопа ротовой полости с позиции определения микробных газотрансмиттеров. В настоящее время оценка газовых сигнальных молекул оксида азота, сероводорода, оксида углерода основана на определении уровня содержания их в крови. Последние исследования газотрансмиттеров, продуцируемых и поглощаемых микроорганизмами, говорят о связи между количеством этих газов и развитием патологий [Gusakova S.V. et al., 2017].

Таким образом, изучение микробиоценоза ротовой микробиоты больных пародонтитом актуально, востребовано, и может стать новым витком исследований данной патологии. Учитывая социальную значимость заболеваний пародонта и отсутствие исследований в области газовой метаболической активности микробиоценоза ротовой условно-патогенной микробиоты при хроническом генерализованном пародонтите, мы провели данное диссертационное исследование.

Степень разработанности темы исследований. Многочисленные исследования в области изучения хронического пародонтита посвящены характеристике ротового микробиоценоза, в частности особенностям пародонтопатогенной микробиоты. В настоящее время пародонтит характеризуется как мультифакторное заболевание полости рта, при котором вирулентные микроорганизмы, находясь в биопленках, приводят к дисбиотическим изменениям в различных биотопах полости рта и дальнейшим деструктивным процессам в тканях пародонта [Царев В.Н. и др., 2017]. При этом особенности представителей ротовой условно-патогенной микробиоты при пародонтите

комплексно не изучены. Биопленкообразующую и адгезивную активность микробиоты при пародонтите авторы научных исследований описывают для микроорганизмов 1–2 порядка, таких как *P. intermedia*, *T. denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia* и *P. gingivalis*. Способность адгезироваться и образовывать биопленки тесно связывают с антибиотикорезистентностью микробиоты при воспалительных заболеваниях пародонта [Ипполитов Е.В., 2016]. Новые подходы к изучению патогенетической роли газовых сигнальных молекул, выделяемых стафилококками и стрептококками [Червинец Ю.В. и др., 2022; Rafter J. et al., 2007] при развитии сердечно-сосудистых заболеваний, позволили нам предположить, что они играют аналогичную роль в развитии хронического пародонтита. Все вышеописанные направления определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования. Определить особенности микробиоценоза рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и разработать новый способ диагностики степени его выраженности.

Задачи исследования

1. Выделить и идентифицировать микробиоту полости рта, а также сравнить спектр, частоту встречаемости и количество микробиоты зубного налета, налета со слизистой оболочки спинки языка, пародонтального кармана/ десневого желобка и ротовой жидкости.
2. Провести сравнительную оценку биологических свойств ротовой микробиоты у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и лиц, не страдающих хроническим генерализованным пародонтитом.
3. Определить и сравнить спектр и концентрацию газовых сигнальных молекул, выделяемых и поглощаемых ротовой микробиотой.
4. Разработать метод экспресс-диагностики степени выраженности пародонтита на основе протеолитической активности ротовой жидкости.

Научная новизна. Впервые установлено, что *Streptococcus agalactiae* статистически значимо чаще выделялся из биотопов ротовой полости больных хроническим генерализованным пародонтитом, чем у пациентов группы сравнения.

Впервые определено, что микробиота пациентов, не страдающих хроническим генерализованным пародонтитом, имела различия в продукции факторов патогенности: представители рода *Staphylococcus* имели все изучаемые в ходе исследования факторы агрессии, а *Streptococcus* spp. проявляли только гемолитическую активность.

Впервые установлено, что *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. больных хроническим генерализованным пародонтитом активно поглощали оксид азота и выделяли оксид углерода.

Впервые разработан новый метод экспресс-диагностики оценки степени выраженности пародонтита по определению протеолитической активности ротовой жидкости (Патент № 2768493 РФ).

Теоретическая и практическая значимость работы. Актуализированы и систематизированы данные о спектре и частоте встречаемости ротовой микробиоты и антибиотикочувствительности *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. больных хроническим генерализованным пародонтитом. Охарактеризованы спектр и концентрация газовых сигнальных молекул, выделяемых и поглощаемых стафилококками и стрептококками от пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом – создана база данных (№ 2021620850 РФ). Разработаны способ определения адгезии микроорганизмов на эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта и

клеточной линии НЕр 2 (Патент № 2630060 РФ) и способ диагностики степени пародонтита по определению протеолитической активности ротовой жидкости (Патент № 2768493 РФ), пригодных для использования в практическом здравоохранении.

Методология и методы исследования. В работе были использованы микробиологические и статистические методы исследования. Объектом диссертационной работы были пациенты с установленным диагнозом – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести и пациенты, не страдающие данным заболеванием. Материалом для исследования было содержимое зубного налета, налета со слизистой оболочки спинки языка, пародонтального кармана/десневого желобка и ротовой жидкости. Микробиологический мониторинг ротовой микробиоты проводили бактериологическим методом с использованием биохимической идентификации чистой культуры микроорганизмов. Изучение комплекса биологических свойств включало в себя определение адгезивной и биопленкообразующей способности микробиоты, наличия факторов патогенности (лецитиназной, гемолитической, ДНК-азной и плазмокоагулазной активности), антибиотикочувствительности и газовой метаболической активности.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Основными представителями условно-патогенной ротовой микробиоты при хроническом генерализованном пародонтите являются *Streptococcus agalactiae*, *Stomatococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., способные поддерживать хронический воспалительный процесс в пародонте.
2. Комплекс биологических свойств (адгезивная и биопленкообразующая способности, антибиотикочувствительность, наличие факторов патогенности (лецитиназная, гемолитическая, ДНК-азная и плазмокоагулазная активности), газовая метаболическая активность) имеет более высокую встречаемость и выраженность у микробиоты, выделенной от пациентов с ХГП по сравнению с микробиотой условно здоровых лиц (не имеющими ХГП).
3. Тест определения протеолитической активности ротовой жидкости, включающий выявление казеинолитической активности бактерий, может быть использован в качестве диагностического критерия определения степени выраженности пародонтита.

Степень достоверности и апробация результатов. Использование современных методик микробиологического исследования, значительный объем полученных данных и их статистическая обработка с помощью современного программного обеспечения позволили получить достоверные результаты исследования. Основные результаты исследования доложены на 11 научно-практических мероприятиях регионального, всероссийского и международного уровнях: XI Региональная специализированная выставка «Молодой изобретатель-рационализатор 2020» 10-11 декабря 2020 г. Тверь; XIX Специализированная выставка «Изобретатель-рационализатор 2022» 19-20 октября 2022 г., г. Тверь; X Российская научная конференция с международным участием, посвященная 300-летию Российской академии наук, Десятилетию науки и технологий «Персистенция и симбиоз микроорганизмов» 20-22.09.2023, г. Оренбург; III Всероссийский пародонтологический Конвент с международным участием, посвященный 15-летию юбилею кафедры пародонтологии. Научно-образовательная сессия «Современная пародонтология: от традиций к инновациям», 09-10.11.2023, г. Тверь, (устный доклад); Всероссийская научно-практическая конференция, приуроченная к 70-летию кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии и 75-летию профессора В.М.

Червинца, 06.03.2024, г. Тверь, (устный доклад); XXVII Московский международный Салон изобретений и инновационных технологий «Архимед 2024», 19-21.03.2024, г. Москва, (золотая медаль).

Диссертационная работа апробирована на совместном расширенном заседании кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России с представителями кафедры пародонтологии, кафедры терапевтической стоматологии, кафедры биологии, кафедры детской стоматологии и ортодонтии, кафедры внутренних болезней, кафедры гигиены и экологии, кафедры химии (Протокол №8 от 18.04.2025 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки) – метаболизм и ферменты микроорганизмов, продукция биологически активных веществ микроорганизмами, симбиотические микробные сообщества, микробиота человека, структурированные сообщества микроорганизмов, в том числе биопленки, межмикробные взаимодействия согласно пунктам 5, 6, 7, 13, 15, 16.

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертации используются в учебном процессе ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (акт внедрения от 31.08.2024 г.) и в научно-исследовательской деятельности ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (акт внедрения от 16.02.2023 г.) и Тверского государственного технического университета (акт внедрения от 02.04.2025).

Личный вклад автора в исследование. Автор участвовала в разработке дизайна диссертационного исследования, его планировании, определении цели и задач исследования. Автором самостоятельно проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Для реализации практической части исследования освоены методики взятия микробиологического материала от пациентов в различных биотопах полости рта. Автором лично проведен посев исследуемого материала на питательные среды, выделение чистой культуры, идентификация и определение биологических свойств микроорганизмов. Статистическая обработка результатов исследования проведена при участии канд. мед. наук, доцента А.А. Родионова, лаборатория доказательной медицины и биостатистики ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Автором подготовлены публикации в научные журналы по результатам исследования.

Публикации. Основные положения диссертации отражены в 6 печатных работах, изданных в рецензируемых научных изданиях и приравненных к ним: 1 статья, входящая в перечень ВАК по специальности 1.5.11. Микробиология (медицинские науки), 1 статья – RSCI, 1 статья – входящая в базу данных Scopus, а также 1 статья, входящая в перечень ВАК по специальности 1.5.11. Микробиология (биологические науки) и 2 статьи РИНЦ. Получено 2 патента на изобретение и 3 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

Связь темы диссертации с планом научных исследований. Диссертационное исследование входит в план научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и выполнено в рамках НИР (научная площадка) «Характеристика микробиоты человека и выделяемых метаболитов (простых газовых сигнальных молекул, короткоцепочечных жирных кислот) для анализа регуляции внутри и межклеточной коммуникации» АААА-А19-119062790056-8 от 16.05.2019.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 131 страницах. Состоит из 6 глав, включая введение, обзор литературы, глава материалы и методы, глава результаты собственных исследований, глава обсуждения результатов с заключением, выводы, список сокращений и список литературы, содержащий 157 источников, из них – 78 отечественных и 79 зарубежных авторов. В работе имеются 10 таблиц и 20 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена в дизайне одномоментного сравнительного открытого исследования с использованием микробиологических и статистических методов (Рисунок 1). Сбор клинического материала для исследования проводился в ГБУЗ «Максатихинская ЦРБ» Тверской области и в Стоматологической поликлинике ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Микробиологический этап исследования проводили на базе учебно-научной бактериологической лаборатории кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Все исследования были одобрены Этическим Комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (Протокол № 5 от 19.06.24).



Рисунок 1 — Блок-схема дизайна исследований

В результате микробиологического мониторинга было выделено 1145 штаммов микроорганизмов от 69 пациентов, которые составляли 2 группы: основную и группу сравнения (Таблица 1).

Основную группу составили 36 пациентов (выделили 632 штаммов микроорганизмов) – 20 мужчин и 16 женщин с установленным диагнозом хронический генерализованный пародон-

тит средней степени тяжести в возрасте от 35 до 67 лет (средний возраст $52,1 \pm 11,22$). В группу сравнения вошли 33 пациента (выделили 513 штаммов микроорганизмов) – 17 мужчин и 16 женщин в возрасте от 27 до 55 лет (средний возраст $42,3 \pm 10,73$), не имеющих хронического генерализованного пародонтита. У всех пациентов изучали условно-патогенную ротовую микрофлору, выделенную из биотопов полости рта.

Таблица 1 — Группы обследования и критерии включения

Группа	Контингент	Критерии включения	Критерии невключения
Основная	Пациенты с подтвержденным диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести	Подтвержденный диагноз хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести в стадии ремиссии; отсутствие зубочелюстно-лицевых аномалий; отсутствие тяжелой хронической общесоматической патологии, перечисленной в критериях невключения; подписанное информированное согласие.	Наличие в анамнезе генетически обусловленных системных заболеваний, острых и хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации; прохождение курсов лучевой и химиотерапии менее чем за 5 лет до включения в исследование по данным анамнеза и медицинской документации; наличие ВИЧ-инфекция, гепатитов В или С по данным анамнеза и медицинской документации; предшествующий прием антибактериальных и нестероидных противовоспалительных, гормональных препаратов (менее 6 месяцев до обследования); наличие беременности и периода лактации.
Сравнения	Пациенты, не имеющих хронического генерализованного пародонтита	Отсутствие установленного диагноза хронический генерализованный пародонтит, критерий индекса РМА не более 60 %; отсутствие зубочелюстно-лицевых аномалий; отсутствие тяжелой хронической общесоматической патологии; подписанное информированное согласие.	

Материалом для исследования послужило содержимое 4 биотопов полости рта: ротовая жидкость, зубной налет, налет со слизистой спинки языка, содержимое десневого желобка или пародонтального кармана. Забор материала проводили утром до использования зубной щетки и других средств гигиены рта натошак и помещали в жидкую транспортную среду Эймса (Amies) без угля (5 мл). Микробиологический мониторинг ротовой микрофлоры проводили бактериологическим методом с использованием простых и сложных (специальных) питательных сред российского (г. Оболенск, г. Москва) и импортного производства (HiMedia, Индия): Маннит-солевой агар (M118, HiMedia, Индия), МРС-лакто агар (HiMedia, Индия), Сабура декстрозный агар (HiMedia, Индия), М 304-стрептококковый агар (HiMedia, Индия) и Колумбия кровяной агар (HiMedia, Индия), среды Бифидо агар (HiMedia, Индия) и кровяной Шедлера агар (HiMedia, Индия). Количество микроорганизмов определяли путем подсчета колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл исследуемого материала ($\lg$ КОЕ/мл). Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с помощью тест-систем API® (bio Mérieux, Франция) и программного обеспечения API® WEB для ПК. Были изучены факторы патогенности микроорганизмов (лецити-

назная, дезоксирибонуклеазная, плазмокоагулазная, протеолитическая, гемолитическая активности). Степень адгезии микроорганизмов определяли, используя средний показатель адгезии (СПА) на клетках слизистой оболочки рта (Патент № 2630060 Российская Федерация). Биопленкообразующую способность микробиоты определяли *in vitro* в стерильных пластиковых (полистероловых) чашках Петри диаметром 90 мм с покровными стеклами 4 см² [Романова Ю.М. и др., 2005].

Исследование чувствительности микробиоты к антибиотикам проводили согласно критериям EUCAST (http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/), клиническим рекомендациям Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» версия 2021-01.

Для определения концентрации газовых сигнальных молекул (H₂, O₂, N₂, CO, CH₄, CO₂, NO, H₂S) использовали газовую хроматографию на приборе «Хроматэк-кристалл 5000.2». Концентрацию газов измеряли в % (для O₂, N₂) и в ppm (0,001 мкг/мл) для остальных газовых молекул (CO₂, CH₄, NO, CO, H₂S) (Патент № 2683949 Российская Федерация). Положительные значения интерпретировались как продукция газовых молекул микробиотой, отрицательные значения — как поглощение.

Создание базы данных и обработка полученного материала проводились с использованием пакетов программ Microsoft® Office® 2010. В качестве пограничного уровня статистической значимости применялся односторонний или двусторонний критерий $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Микробиота зубного налета

В ходе бактериологического исследования условно-патогенной микробиоты содержимого зубного налета было выделено 164 штаммов микроорганизмов от больных хроническим пародонтитом и 104 штаммов от пациентов группы сравнения, относящихся к 13 родам.

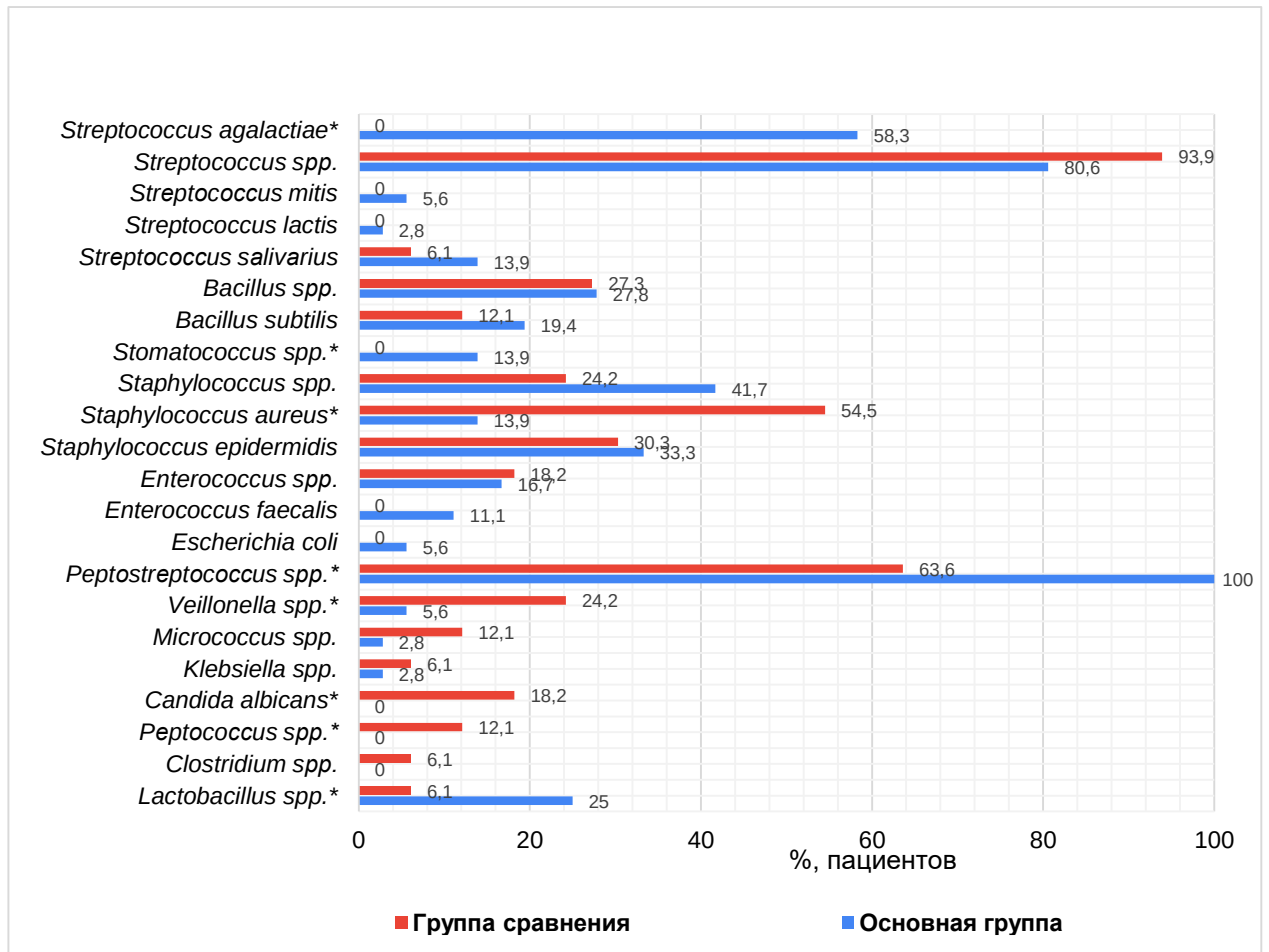
В зубном налете только у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом выявлены *Streptococcus agalactiae* ($p < 0,001$), *Stomatococcus* spp. ($p = 0,034$), *Lactobacillus* spp. ($p = 0,068$) и *Streptococcus mitis* ($p = 0,068$). В тоже время *Peptococcus* spp. в 2,5 раза чаще встречались у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, чем в группе сравнения. Количество выделенных микроорганизмов *Staphylococcus* spp. ($p = 0,088$) и *Peptococcus* spp. ($p = 0,083$) было в 2 раза больше у пациентов с пародонтитом, чем у пациентов без ХГП.

Микробиота слизистой оболочки спинки языка

В ходе бактериологического исследования условно-патогенной микробиоты налета со слизистой оболочки спинки языка у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом было выделено 173 штамма микроорганизмов и пациентов группы сравнения — 138 штаммов микроорганизмов, которые относились к 14 родам.

В содержимом налета поверхности со слизистой оболочки спинки языка только у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом выявлены *Streptococcus agalactiae* ($p < 0,001$), *Stomatococcus* spp. ($p = 0,027$) и *Enterococcus faecalis* ($p = 0,050$), а *Peptostreptococcus* spp. ($p < 0,001$) — в 1,7 раз чаще в основной группе по сравнению с выделенной микробиотой налета слизистой оболочки спинки языка группы сравнения. Противоположные данные наблюда-

лись у пациентов группы сравнения: частота встречаемости была для *Staphylococcus aureus* ($p = 0,001$) в 3,5 раза больше, для *Veillonella* spp. ($p = 0,023$) в 4,8 раз больше по сравнению с больными ХГП. Штаммы *Candida albicans* ($p = 0,009$) и *Peptococcus* spp. ($p = 0,033$) были выявлены только в группе сравнения (рисунок 2).



Примечание: * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Рисунок 2 — Спектр и частота встречаемости микроорганизмов налета со слизистой оболочки спинки языка пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и пациентов группы сравнения

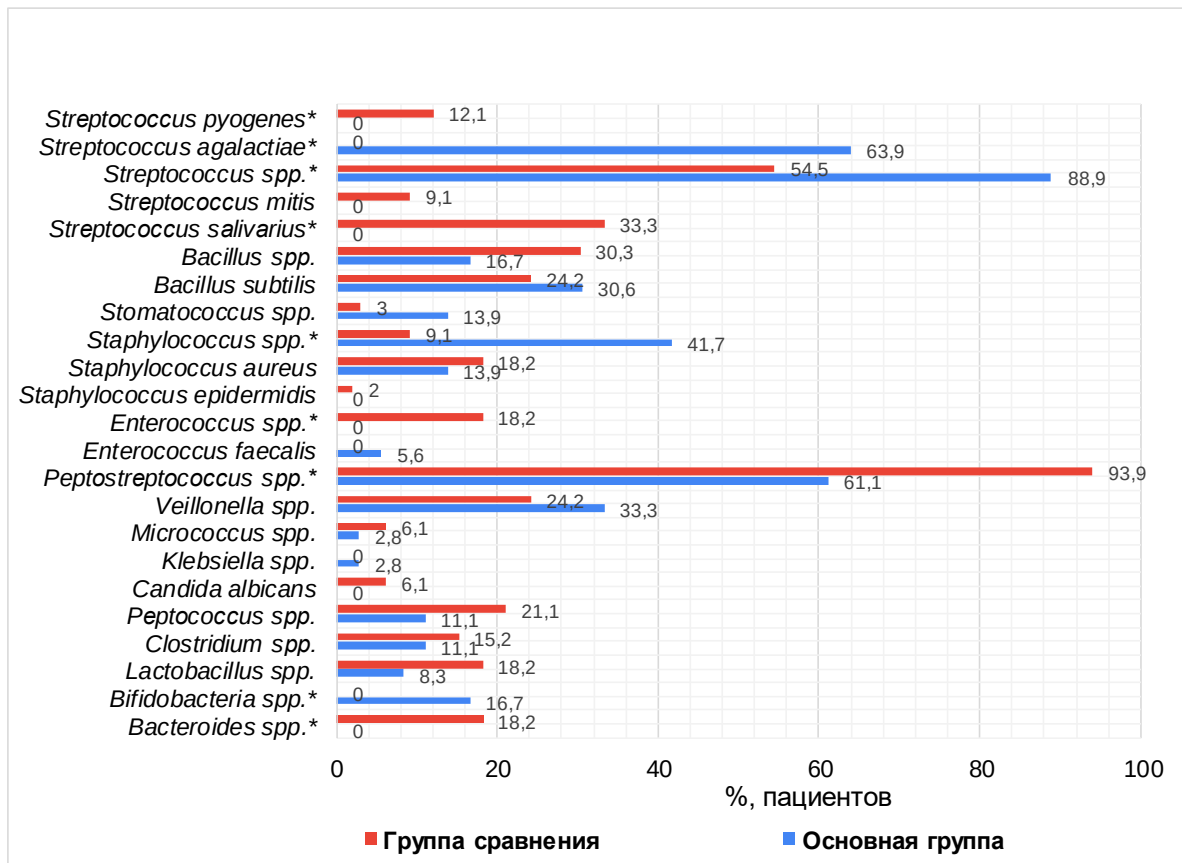
Микробиота содержимого пародонтального кармана и десневой борозды

В ходе бактериологического исследования условно-патогенной микробиоты содержимого пародонтального кармана пациентов основной группы было выделено 152 штамма микроорганизмов и 123 штамма от пациентов группы сравнения из десневой борозды, относящихся к 13 родам. В пародонтальном кармане только у пациентов основной группы встречались *Streptococcus agalactiae* ($p < 0,001$), *Stomatococcus* spp. ($p = 0,002$) и *Bacillus subtilis* ($p = 0,008$). *Streptococcus* spp. ($p = 0,037$) в 1,2 раза чаще и *Bacillus* spp. ($p = 0,011$) в 2,3 раза чаще выделялись у пациентов группы сравнения в области десневой борозды, по сравнению с содержимым пародонтального кармана пациентов с ХГП. Среднее количество *Peptostreptococcus* spp. ($p = 0,023$) — в 1,3 раза и *Staphylococcus* spp. ($p = 0,063$) — в 3,2 раза было больше в пародонтальном кармане пациентов основной группы, чем в группе сравнения.

Микробиота ротовой жидкости

При бактериологическом исследовании условно-патогенной микробиоты ротовой жидкости пациентов основной группы было выделено 143 штамма микроорганизмов и от пациентов группы сравнения 131 штамм микроорганизмов, относящихся к 15 родам.

В ротовой жидкости только у пациентов основной группы встречались *Streptococcus agalactiae* ($p < 0,001$) и *Bifidobacteria* spp. ($p = 0,016$). В свою очередь *Streptococcus* spp. ($p = 0,002$) в 1,6 раза и *Staphylococcus* spp. ($p = 0,002$) в 4,5 раз чаще встречались у пациентов с ХГП по сравнению с содержимым ротовой жидкости пациентов группы сравнения. Среднее количество *Streptococcus* spp. ($p = 0,003$) было в 1,6 раз больше и *Staphylococcus* spp. ($p = 0,006$) в 3,7 раз больше в ротовой жидкости пациентов основной группы, чем в группе сравнения. Противоположные результаты наблюдались для *Peptostreptococcus* spp. ($p = 0,024$) — количество микроорганизмов было выделено в 1,4 раза больше в группе сравнения, чем в ротовой жидкости у пациентов с ХГП (рисунок 3).



Примечание: * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Рисунок 3 — Спектр и частота встречаемости микроорганизмов ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и пациентов группы сравнения

Факторы патогенности условно-патогенной ротовой микробиоты

У *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp., выделенных от пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и от пациентов группы сравнения, изучали наличие факторов вирулентности: лецитиназной, гемолитической, ДНК-азной и плазмокоагулазной активности. Изучали 24 штамма стрептококков и 16 штаммов стафилококков основной группы исследова-

ния (пациенты с ХГП) и 19 штаммов стрептококков и 16 штаммов стафилококков группы сравнения.

У *Streptococcus* spp., выделенных от пациентов группы сравнения, ДНК-ная, лецитиназная и плазмокоагулазная активности не обнаруживались. От пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом **гемолитическая активность** *Streptococcus* spp. встречалась у 14 штаммов (58,3 %) микроорганизмов, и у 18 штаммов (94,7 %), изолированных от пациентов группы сравнения ($p = 0,007$). **Плазмокоагулазная активность** была выявлена у 6 представителей (31,6 %) рода *Streptococcus* пациентов с ХГП ($p = 0,003$). **ДНК-азной активностью** обладали 3 штамма (15,8 %) *Streptococcus* spp. ($p = 0,044$), а лецитиназной — 13 штаммов (68,4 %) *Streptococcus* spp. в группе пациентов с пародонтитом ($p < 0,001$).

Гемолитическая активность *Staphylococcus* spp. выделенных от пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, выявлена у 16 исследуемых культур (100 %), а выделенных от пациентов группы сравнения у 13 штаммов (81,3 %) ($p > 0,05$). **Плазмокоагулазная активность** встречалась у *Staphylococcus* spp. у 6 штаммов основной группы исследования (37,5 %) и у 7 штаммов (43,8 %) ($p > 0,05$) в группе сравнения. **ДНК-азная активность** была выявлена у стафилококков, выделенных от пациентов группы сравнения — у 5 штаммов (31,3 %), а также в основной группе исследования она встречалась у 2 выделенных микроорганизмов (12,5 %) ($p > 0,05$). **Лецитиназная активность** была выявлена у 13 (81,3 %) *Staphylococcus* spp. основной группы и у 11 (68,8 %) группы сравнения ($p > 0,05$).

Таким образом, *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом активно продуцировали все исследуемые факторы патогенности.

Адгезивная активность условно-патогенной ротовой микробиоты

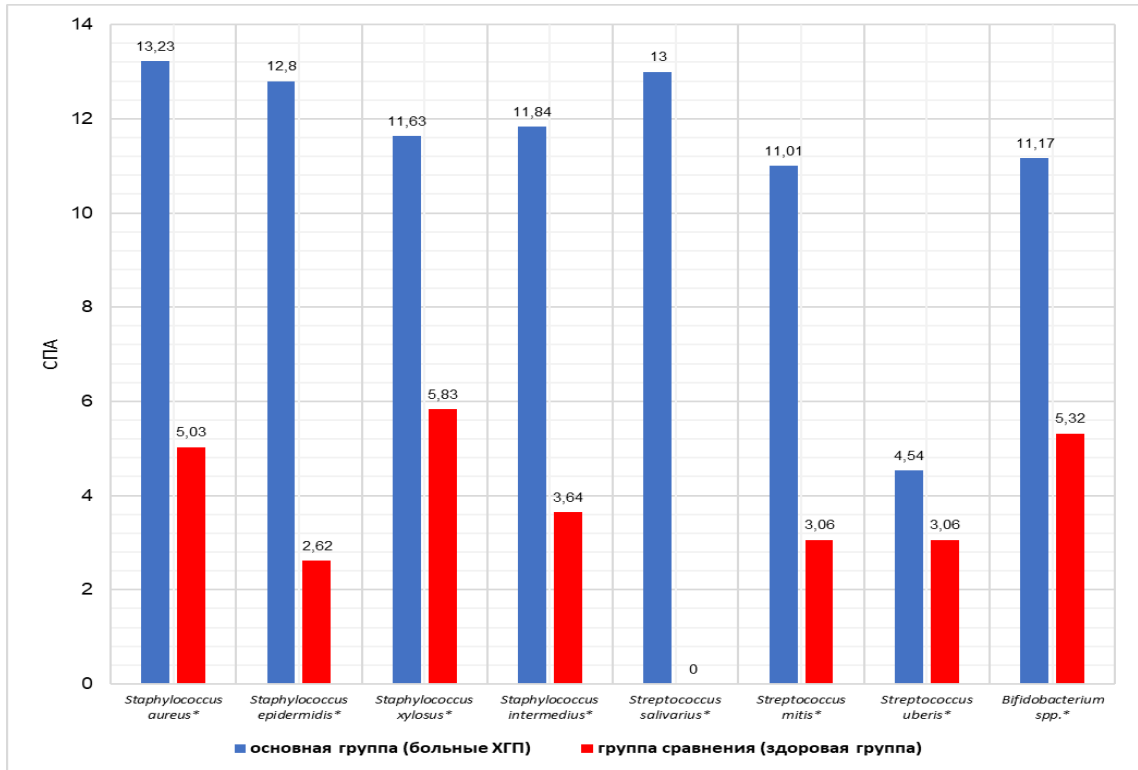
Для анализа адгезивной активности условно-патогенных микроорганизмов использовали следующие виды, выделенные от основной группы и группы сравнения: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus xylosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus uberis*, *Bifidobacterium* spp..

Степень адгезии микроорганизмов определяли, используя средний показатель адгезии (СПА) на клетках слизистой оболочки рта. Степень адгезии от 0 до 1,9 считали, как низкую, от 2 до 4,9 — как среднюю, свыше 5 — как высокую. В результате были получены следующие данные по адгезивной способности микроорганизмов (рисунок 4).

Средний показатель адгезии стафилококков и стрептококков пациентов основной группы превышал в 2 и более раз СПА аналогичных микроорганизмов, выделенных от пациентов группы сравнения ($p < 0,01$). Средний показатель адгезии *Staphylococcus aureus* в основной группе исследования составил $13,23 \pm 0,59$, аналогичный показатель в группе сравнения был в 2,5 раза меньше ($5,03 \pm 0,41$). СПА *Staphylococcus epidermidis* в основной группе был в 4,9 раз больше ($12,8 \pm 0,43$) по сравнению с группой сравнения ($2,62 \pm 0,27$). В группе сравнения адгезивная активность *Staphylococcus epidermidis* также была в 1,9 раза меньше ($2,62 \pm 0,27$), чем у *Staphylococcus aureus* у пациентов группы сравнения ($5,03 \pm 0,41$). Средний показатель адгезии *Staphylococcus xylosus* в основной группе составил $11,63 \pm 0,66$, а в группе сравнения — в 2 раза меньше — $5,83 \pm 0,97$.

СПА *Streptococcus intermedius* в основной группе составил $11,84 \pm 0,71$ (высокая адгезия), а в группе сравнения был в 3 раза меньше и был равен $3,64 \pm 0,75$ (средняя адгезия). Средний показатель адгезии к эпителиальным клеткам *Streptococcus mitis* в основной группе исследования был

$11,01 \pm 0,57$ (высокая адгезия), а в группе сравнения в 3,5 раза меньше – $3,06 \pm 0,52$ (средняя адгезия). Только у пациентов с ХГП *Streptococcus salivarius* показал высокую способность адгезироваться на эпителиальных клетках – $13,0 \pm 0,67$. *Streptococcus uberis*, выделенный от пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, показал среднюю адгезивную активность $4,54 \pm 0,76$, превышающую в 1,5 раза СПА, чем в группе сравнения – $3,06 \pm 0,43$ – средняя адгезия.



Примечание: * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Рисунок 4 — Средний показатель адгезии аэробной и анаэробной микробиоты

Таким образом, все условно-патогенные микроорганизмы, выделенные от пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, обладали высокой способностью адгезироваться на поверхности эпителиальных клеток, за исключением *Streptococcus uberis*, имеющего среднюю способность к адгезии. *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus xylosum*, выделенные от пациентов группы сравнения имели высокую адгезивную активность, в то время как остальные микроорганизмы — среднюю.

Биопленкообразующая способность условно-патогенной ротовой микробиоты

Для анализа биопленкообразующей способности условно-патогенной ротовой микробиоты использовали следующие виды, выделенные от основной группы и группы сравнения: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacillus spp.* в количестве 49 штаммов.

Оптическая плотность биопленки ротовой микробиоты и пациентов основной группы, и пациентов группы сравнения на пластмассовой (полистероловой) чашке Петри более чем в 10 раз превышала оптическую плотность этих же биопленок, образованных микроорганизмами, на покровном стекле. На пластиковой поверхности, выделенные от пациентов группы сравнения *Staphylococcus epidermidis* в 1,1 раза больше, *Staphylococcus aureus* в 1,8 раза больше и *Peptostreptococcus spp.* в 2,9 раза больше образовывали биопленки, чем аналогичные микроор-

ганизмы, выделенные от пациентов основной группы. Микроорганизмы, выделенные от пациентов основной группы на полистероловой поверхности, образовывали биопленку в 1,3 раза больше (*Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*), в 1,4 раза больше (*Bacillus subtilis*) и в 1,8 раз больше (*Clostridium* spp.), чем аналогичные штаммы, выделенные в группе сравнения (рисунки 5, 6). *Staphylococcus aureus* пациентов основной группы статистически значимо ($p = 0,030$) образовывал биопленки на стекле в 1,5 раза больше по сравнению с тем же показателем у пациентов группы сравнения. *Peptostreptococcus* spp. пациентов основной группы образовывали биопленки на стекле в 2,5 раза активнее, по сравнению с теми же показателя на стекле в группе сравнения.

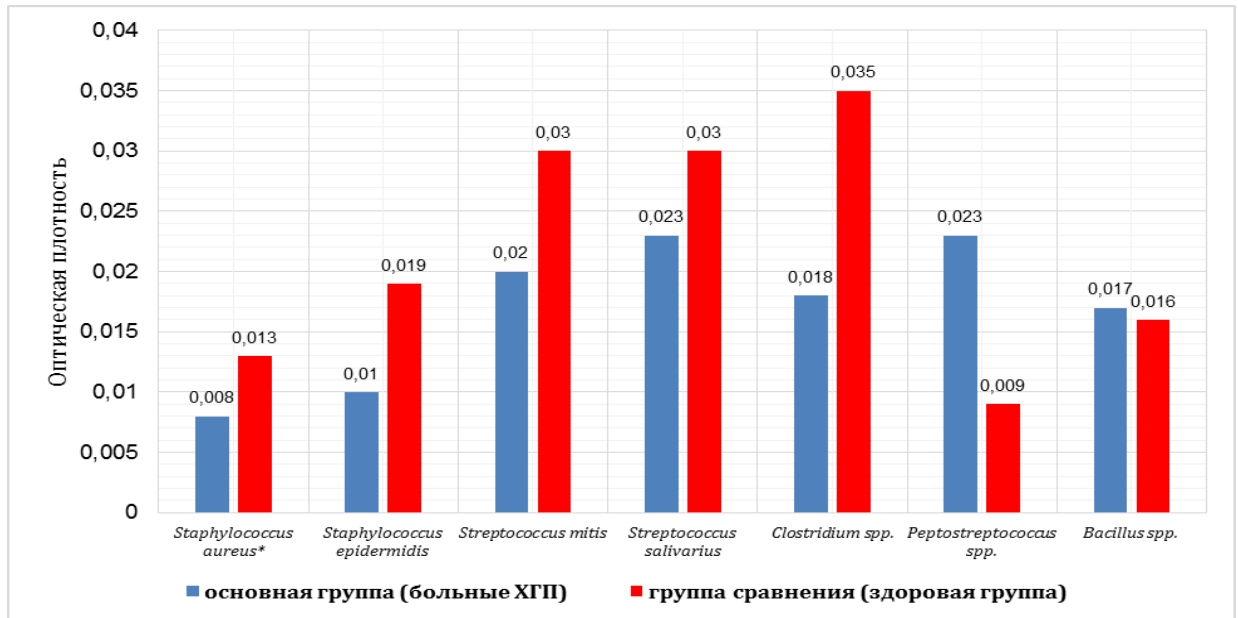


Рисунок 5 — Средние значения оптической плотности микроорганизмов на стекле

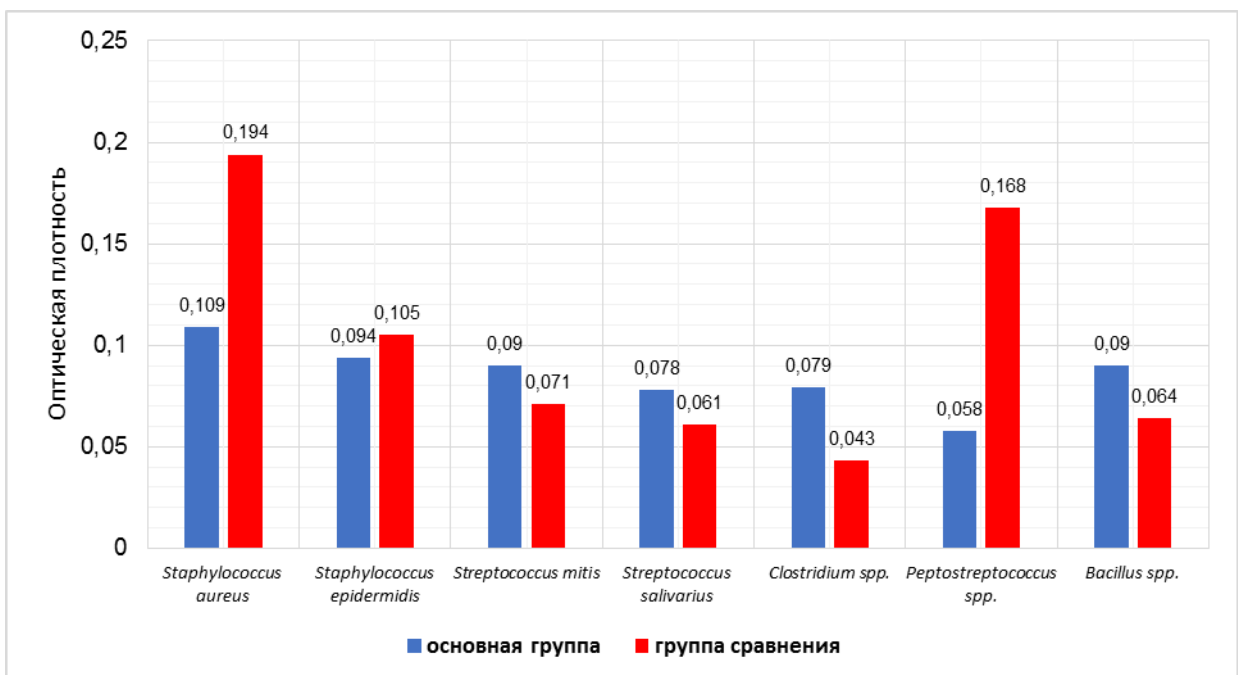


Рисунок 6 — Средние значения оптической плотности микроорганизмов на пластмассе (полистероловых)

Чувствительность условно-патогенной ротовой микробиоты, выделенной от лиц с хроническим пародонтитом к антибактериальным препаратам

Определение чувствительности микробиоты к антибактериальным препаратам определяли у 23 штаммов *Streptococcus* spp. и 10 штаммов *Staphylococcus* spp. пациентов основной группы исследования.

По результатам определения чувствительности *Streptococcus* spp. к антибактериальным препаратам у 13 % микроорганизмов определялась чувствительность к оксациллину и эритромицину, у 8,7 % — к клиндамицину. У 30,4 % *Streptococcus* spp. основной группы выявлена чувствительность к ципрофлоксацину. 100 % исследуемых штаммов, выделенных от пациентов основной группы, были резистентными к ванкомицину и тетрациклину.

По результатам определения чувствительности *Staphylococcus* spp. к антибактериальным препаратам у 20 % микроорганизмов была выявлена чувствительность к хлорамфениколу, у 30 % штаммов — к эритромицину, клиндамицину и ванкомицину, 60 % штаммов — к мупирацину, фузидиевой кислоте и оксациллину, 90 % штаммов — к ципрофлоксацину и тетрациклину, а к гентамицину у 100 % штаммов наблюдалась чувствительность.

Таким образом, чувствительность условно-патогенных штаммов *Streptococcus* spp., выделенных от пациентов основной группы, к эритромицину, ципрофлоксацину и клиндамицину была значительно ниже, чем у *Staphylococcus* spp. (в 3 раза меньше, чем у чувствительных штаммов). Количество чувствительных *Streptococcus* spp. к оксациллину было более чем в 5 раз меньше, чем количество чувствительных к этому же препарату *Staphylococcus* spp. Выявлена 100 % резистентность всех штаммов *Streptococcus* spp. к ванкомицину и тетрациклину, в то время как *Staphylococcus* spp. не имели аналогичных показателей.

Анализ газовой метаболической активности стрептококков

Определение спектра и количества газотрансмиттеров проводили у 39 *Streptococcus* spp.. В биологическом материале пациентов основной группы, *Streptococcus* spp. поглощали - $3,87 \pm 0,550$ (-5,02; -2,73) ppm O₂; $-2,24 \pm 0,651$ (-3,59; -0,87) ppm N₂; $-0,20 \pm 1,201$ (-2,73; 2,33) ppm NO и продуцировали $1,26 \pm 0,512$ (0,2; 2,33) ppm CH₄; $17675,51 \pm 3992,464$ ppm CO₂, $192,13 \pm 24,155$ (141,55; 242,69) ppm CO и $11,94 \pm 4,011$ (3,55; 20,32) ppm H₂S (рисунок 7).

Среди пациентов, включенных в группу сравнения, газовый состав продуктов метаболизма *Streptococcus* spp. был следующим. Отмечено поглощение газотрансмиттеров: O₂ $-2,64 \pm 0,562$ (-3,83; -1,46) ppm, N₂ $-5,11 \pm 1,181$ (-7,59; -2,63) ppm; NO $-6,94 \pm 1,150$ (-9,35; -4,54) ppm и продукция CH₄ $0,48 \pm 0,077$ (0,33; 0,63) ppm; CO $111,39 \pm 15,862$ (78,18; 144,60) ppm; CO₂ $14875,41 \pm 2389,781$ (9873,53; 19877,29) ppm; H₂S $0,08 \pm 0,044$ (0,01; 0,17) ppm.

Статистически значимая разница в метаболической активности *Streptococcus* spp. была отмечена только для NO ($p = 0,002$) — стрептококки пациентов группы сравнения поглощали данный газотрансмиттер в 34 раза больше, чем стрептококки пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, и CO ($p = 0,008$), который выделялся *Streptococcus* spp. от пациентов основной группы исследования в 1,7 раз больше, чем у пациентов группы сравнения. Разница между количеством других сигнальных газовых молекул в исследуемых группах не была статистически значима ($p > 0,05$).

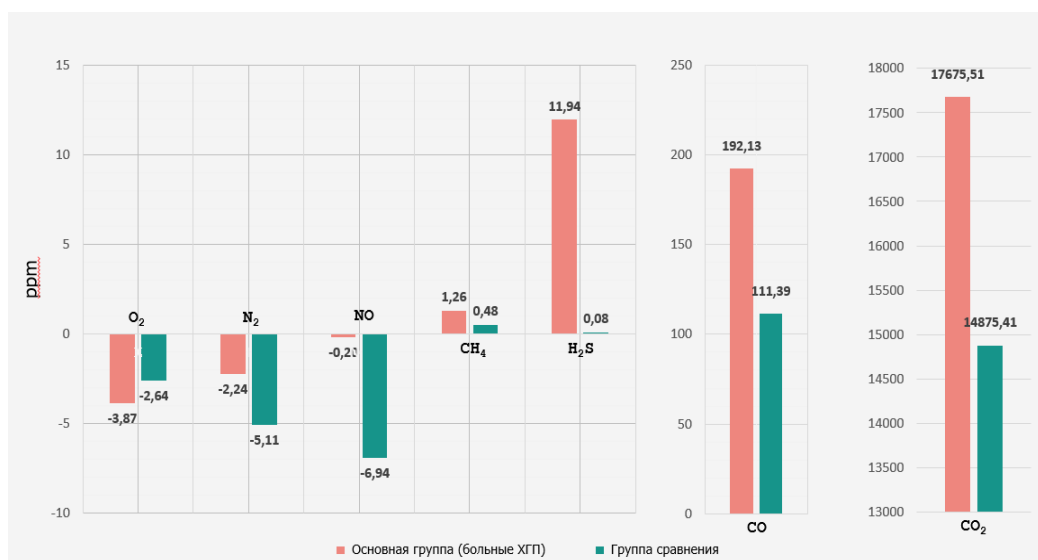


Рисунок 7 — Концентрация газовых сигнальных молекул, продуцируемых и поглощаемых *Streptococcus* spp.

Анализ газовой метаболической активности стафилококков

Спектр и количество газотрасмиттеров определяли у 38 штаммов *Staphylococcus* spp..

Staphylococcus spp. пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом поглощали в среднем: $-6,41 \pm 0,534$ (-7,53; -5,30) ppm O₂ и $-9,25 \pm 1,532$ (-12,45; -6,05) ppm NO, а также выделяли $0,99 \pm 0,731$ (-0,53; 2,52) ppm N₂; $0,94 \pm 0,222$ (0,48; 1,40) ppm CH₄; $9,49 \pm 2,051$ (5,20; 13,78) ppm CO; $11863,45 \pm 615,420$ (10575,36; 13151,53) ppm CO₂; $26,96 \pm 13,894$ (-2,11; 56,03) ppm H₂S (рисунок 8).

В группе сравнения средние концентрации газов составили: $-4,67 \pm 0,567$ (-5,85; -3,49) ppm O₂; $4,19 \pm 0,862$ (2,40; 5,98) ppm N₂; $-5,51 \pm 0,722$ (-7,0289; -3,9911) ppm NO; $0,95 \pm 0,091$ (0,75; 1,16) ppm CH₄; $5,35 \pm 0,381$ (4,55; 6,16) ppm CO; $13866,33 \pm 1282,275$ (11182,49; 16550,16) ppm CO₂; $9,29 \pm 3,446$ (2,07; 16,51) ppm с H₂S.

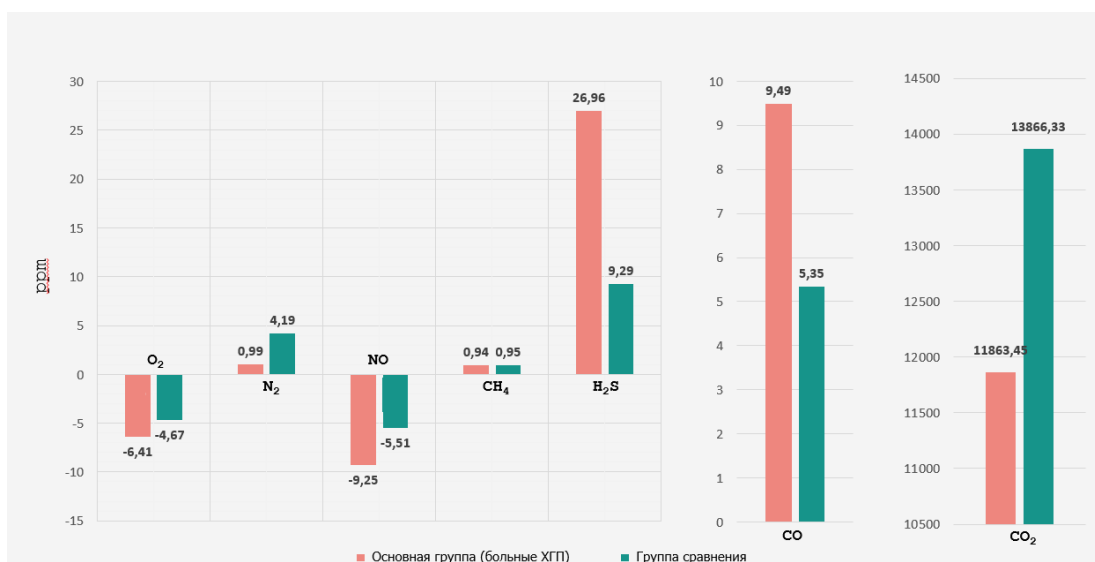


Рисунок 8 — Концентрация газовых сигнальных молекул, продуцируемых и поглощаемых *Staphylococcus* spp.

Статистически значимую разницу наблюдали по трем газовым сигнальным молекулам: O_2 ($p = 0,024$); N_2 ($p = 0,007$) и CO ($p = 0,035$). Количество оксида углерода при хроническом воспалительном процессе возрастало в 1,7 раз. Стафилококки при хроническом генерализованном пародонтите поглощали в 1,6 раз большее количество оксида азота ($p = 0,102$).

Метод диагностики степени выраженности пародонтита на основе протеолитической активности ротовой жидкости

Для определения особенностей микробиоценоза ротовой микробиоты используют бактериологический метод диагностики с дальнейшей оценкой биохимических факторов вирулентности. Современная диагностика микробиоты и стоматологического статуса предполагает наличие быстрых недорогих скрининговых исследований. В 2011 году Лебедевым Д.В. с соавторами на кафедре микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Тверской ГМА был разработан метод определения степени дисбактериоза полости рта на основе протеолитической активности ротовой жидкости. Авторы доказали, что активной протеолитической активностью обладали условно-патогенные микроорганизмы (стафилококки, стрептококки). Нами был использован методологический ключ данной работы и разработан биохимический метод экспресс-диагностики степени выраженности пародонтита, основанный на определении протеолитической активности ротовой жидкости, а именно разрушать казеин *in vitro* (Патент № 2768493 Российская Федерация).

Для проведения биохимического скрининга собирали ротовую жидкость и вносили в лунки с питательной средой, содержащей казеин. В одну из лунок для контроля вносили казеинолитически активную пробу с известной степенью протеолиза.

В результате были получены следующие данные: у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом зона протеолиза в среднем была от $13,3 \pm 0,42$ мм до $16,57 \pm 0,2$ мм. В группе сравнения средний диаметр зоны протеолиза составлял от $5,3 \pm 0,21$ мм до $8,36 \pm 0,3$ мм и расценивался как естественный фон условно-патогенной микробиоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате изучения особенностей микробиоценоза рта у пациентов хроническим генерализованным пародонтитом выявлено, что во всех изученных биотопах рта (зубном налете, налете языка, пародонтальном кармане, десневом желобке и ротовой жидкости) доминировали с высокой частотой встречаемости статистически значимые *Streptococcus agalactiae* ($p < 0,001$), а также *Peptostreptococcus* spp., которые выделялись в большом количестве во всех биотопах, кроме ротовой жидкости. Нами было установлено, что показатели адгезии, биопленкообразования, факторов патогенности и антибиотикорезистентности наиболее часто встречающихся условно-патогенных микроорганизмов рта (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.), выделенных от лиц с хроническим генерализованным пародонтитом, были более высокими по сравнению показателями в группе сравнения. Нами было впервые показано, что представители условно-патогенной микробиоты больных пародонтитом (*Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp.) продуцируют в больших количествах оксид углерода (CO) и активно поглощают оксид азота (NO). Наши результаты позволили разработать экспресс-метод диагностики степени выраженности пародонтита на основе протеолитической активности ротовой жидкости.

ВЫВОДЫ

1. Определена частота встречаемости микробиоты у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. В содержимом **зубного налета** *Streptococcus agalactiae* ($p < 0,001$) и *Stomatococcus* spp. ($p = 0,034$) выделялись только у пациентов основной группы, *Peptococcus* spp. ($p = 0,031$) выделялись в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. В содержимом **налета слизистой оболочки спинки языка** *Streptococcus agalactiae* ($p < 0,001$) и *Stomatococcus* spp. ($p = 0,034$) выделялись только в основной группе, *Peptostreptococcus* spp. ($p < 0,001$) выделялись в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. В **пародонтальном кармане** только в основной группе выделялись *Streptococcus agalactiae* ($p < 0,001$), *Stomatococcus* spp. ($p = 0,002$). В **ротовой жидкости** *Streptococcus agalactiae* ($p < 0,001$) выделялись только у пациентов основной группы, а *Streptococcus* spp. ($p = 0,002$) и *Staphylococcus* spp. ($p = 0,002$) от 2 до 4 раз больше в основной группе, чем в группе сравнения.
2. Проведена сравнительная оценка комплекса биологических свойств условно-патогенной микробиоты, выделенной от пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Показатели адгезивной активности микробиоты больных хроническим генерализованным пародонтитом у *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. были высокие, реже средние, и более чем в 2 раза превышали показатели группы сравнения ($p < 0,01$). Выявлена высокая способность (более чем в 10 раз) *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. образовывать биопленки на пластиковой поверхности, чем на стекле. У *Streptococcus* spp. пациентов основной группы выявлена плазмокоагулязная ($p = 0,003$), ДНК-ая ($p = 0,044$) и лецитиназная активности ($p < 0,001$) больше, чем в группе сравнения; определена резистентность к ванкомицину и тетрациклину.
3. Определен спектр и концентрация газовых сигнальных молекул. *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp., выделенные от пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом продуцировали СО в 1,7 раз больше, чем микроорганизмы группы сравнения. *Streptococcus* spp., выделенные от пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом **поглощали NO** в 34 раза **меньше** ($p < 0,05$), а *Staphylococcus* spp. в 1,7 раз **больше** ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.
4. Разработан новый экспресс-метод определения степени выраженности пародонтита, заключающийся в определении протеолитической активности ротовой жидкости пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В ПРАКТИКЕ

1. Для повышения эффективности диагностики хронического генерализованного пародонтита и разработки оптимального плана лечения необходимо проводить бактериологический мониторинг содержимого ротовой микробиоты с определением *Streptococcus agalactiae*, *Stomatococcus* spp., *Peptococcus* spp. *Peptostreptococcus* spp. и их биологических свойств.
2. Для повышения эффективности определения степени выраженности пародонтита в качестве экспресс-метода диагностики необходимо оценивать протеолитическую активность микроорганизмов.

3. При назначении антибиотикотерапии в лечении хронического генерализованного пародонтита необходимо учитывать высокую резистентность условно-патогенной микробиоты к ванкомицину и тетрациклину.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в ходе исследования результаты позволят в дальнейшем обосновать и развить концепцию связи особенностей микробиоценоза рта, а именно метаболическую активность условно-патогенной микробиоты, с этиологией и патогенезом хронического генерализованного пародонтита. Настоящее исследование открывает перспективы для разработки новых методов диагностики хронического генерализованного пародонтита и его лечения на основе персонафицированного микробиологического комплексного подхода.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Микробиом полости рта у больных пародонтитом, адгезивные и биоплёнкообразующие свойства / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, А. В. Леонтьева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66, № 1. – С. 45-51. – <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2021-66-1-45-51>. (BAK K1, Scopus Q3, RSCI)
2. Особенности микробиоты полости рта больных с хроническим генерализованным пародонтитом у жителей Тверского региона / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, А. В. Леонтьева [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 8. – С. 16-23. – <http://dx.doi.org/10.37882/2223-2966.2021.08.37>. (BAK K3)
3. Леонтьева, А. В. Механизмы образования микробных биопленок в полости рта у здоровых людей и больных хроническим генерализованным пародонтитом / А. В. Леонтьева, Л. А. Потоцкая, Ю. В. Червинец // Пародонтология – 2023. – Т. 28, № 3. – С. 208-217. – <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-794>. (BAK K1, RSCI)
4. Новый подход к пониманию роли газотрансмиттеров в развитии хронического генерализованного пародонтита / А. В. Леонтьева, А. В. Блинова, Ю. В. Червинец [и др.] // Пародонтология – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 4-12. – <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-810>. (BAK K1, RSCI)
5. Леонтьева, А. В. Анализ антибиотикорезистентности стафилококков полости рта, кишечника и влагалища / А. В. Леонтьева, Л. А. Потоцкая, Ю. В. Червинец // Тверской медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 196-199. (BAK K1, RSCI)
6. Леонтьева, А. В. Сравнительная характеристика газотрансмиттеров стрептококков и стафилококков здоровых людей и больных хроническим генерализованным пародонтитом / А. В. Леонтьева, Л. А. Потоцкая // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12, № 1. – С. 92-93. (РИНЦ)

ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ

7. Патент № 2768493 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/487, C12Q 1/37. Способ диагностики степени пародонтита по определению протеолитической активности микроорганизмов ротовой жидкости: № 2020143100: заявл. 25.12.2020: опубл.

24.03.2022 / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, А. В. Леонтьева [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

8. Патент № 2630060 С Российская Федерация, МПК G01N 33/48, G01N 1/30. Способ определения адгезии микроорганизмов на эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта и клеточной линии НЕР 2: № 2016111680: заявл. 29.03.2016: опубл. 05.09.2017 / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, А. В. Леонтьева [и др.]; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России).

СВИДЕТЕЛЬСТВА О РЕГИСТРАЦИИ

9. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620881 Российская Федерация. Характеристика микробиоты полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом и лиц, не имеющих заболеваний пародонта: № 2023620544: заявл. 03.03.2023: опубл. 14.03.2023 / А. В. Леонтьева, Ю. В. Червинец, В. М. Червинец, В. С. Беляев; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
10. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620850 Российская Федерация. Газовые сигнальные молекулы, выделенные стафилококками и стрептококками от людей здоровых и больных хроническим генерализованным пародонтитом: № 2021620716: заявл. 15.04.2021: опубл. 26.04.2021 / В. М. Червинец, Ю. В. Червинец, Леонтьева А. В. [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
11. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620658 Российская Федерация. Чувствительность к антибиотикам стрептококков, выделенных из полости рта людей с хроническим генерализованным пародонтитом: № 2020620488: заявл. 24.03.2020: опубл. 09.04.2020 / Э. О. Григорьянц, В. М. Червинец, А. В. Леонтьева [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КОЕ — колониеобразующие единицы
МИК — минимальная ингибирующая концентрация
ОП — оптическая плотность
СПА — средний показатель адгезии
ХГП — хронический генерализованный пародонтит
Ppm — parts per million