

Носова М.А.¹, Латиф И.И.², Краева Л.А.^{2,3}, Хамдулаева Г.Н.³, Шаров А.Н.⁴

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ, АНТИАДГЕЗИВНОЙ И АНТИБИОПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ В ОТНОШЕНИИ ПАРОДОНТОПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ IN VITRO

¹ФГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет, 443099, Самара, Россия

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», 194044, Санкт-Петербург, Россия.

³ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», 197101, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ООО «Стоматологический магазин «РОМАШКА», 191040, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для корреспонденции: Шаров Алексей Николаевич, Генеральный директор Общества с ограниченной ответственностью «Стоматологический магазин «РОМАШКА», +7(964) 342 16 12, me@sharovalex.ru

Авторы: Носова, Латиф, Краева, Хамдулаева, Шаров

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – Краева, Хамдулаева, Носова

Сбор и обработка материала – Латиф, Шаров

Статистическая обработка – Краева

Написание текста – Краева, Шаров, Латиф

Редактирование – Носова, Латиф, Краева, Шаров

Nosova M. A.¹, Latif I.I.², Kraeva L.A.^{2,3}, Hamdulaeva G.N.³, Sharov A.N.⁴

EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL, ANTIADHESIVE AND ANTI-BIOFILM-FORMING ACTIVITY OF PLANT COMPLEXES AGAINST PERIODONTAL PATHOGENIC BACTERIA IN VITRO

¹Samara State Medical University, 443099, Samara, Russia

²Military and Medical Academy named after S.M. Kirov, 194044, St. Petersburg, Russia

³St. Petersburg Pasteur Institute, 197101, Saint-Petersburg, Russia

⁴Limited Liability Company «Dental Shop HAMOMILLA», 191040, Saint-Petersburg, Russian Federation

For correspondence: Alexey Sharov, E-mail: me@sharovalex.ru

Contribution:

Research concept and design – Kraeva, Hamdulaeva, Nosova

Collection and processing of material - Latif, Sharov

Statistical processing – Kraeva

Writing a text - Kraeva, Sharov, Latif

Editing - Nosova, Latif, Kraeva, Sharov

Information about authors:

Kraeva L. A. <https://orcid.org/0000-0002-9115-3250>

Sharov A.N. <https://orcid.org/0000-0001-6426-3035>

Nosova M.A. <https://orcid.org/0000-0002-8667-7850>

Latif I.I. <https://orcid.org/0000-0002-3224-1365>

Hamdulaeva G.N.

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Аннотация

Пародонтит челюстей - крайне актуальная стоматологическая проблема в России и в мире, требующая регулярной адаптации схем стабилизации процесса, лечения и реабилитации в связи с динамично меняющейся пародонтопатогенной флорой полости рта. Классическая стандартная терапия купирования агрессивного пародонтитного течения включает в качестве основы химические антисептические средства, в первую очередь хлоргексидин в дозировках 0,2% и 0,12%, эффективные в первые две-три недели применения, но бесполезные в дальнейшем ввиду адаптации патогенной флоры и развития микотических агентов. Растительные комплексы, обладающие антисептическим действием, сопоставимые по спектру действия и эффективности в последние годы зарекомендовали себя как способные заместить классическую «стандартную» антисептическую терапию. Очевидно, что разные формы выпуска имеют разную эффективность за счет различия эффективной экспозиции по времени на тканях пародонта; что определяет время компенсированной стабильной ремиссии пациента. Присутствие *Staphylococcus aureus*, и его метаболитов в полости рта может служить маркером определенной стадии пародонтита. Наличие *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* обладающих маркерами вирулентности в качестве ко-патогенов при пародонтите вызывает к ним особое внимание. Исследование посвящено поиску препаратов из растительных компонентов или полученных синтетическим путем из веществ природного происхождения для борьбы с вышеперечисленными микробами, а также с кариесогенными и пародонтогенными бактериями *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus salivarius*,

Enterococcus faecalis. Проведена сравнительная оценка антибактериальной, антиадгезивной и антибиопленкообразующей активности отечественных комбинированных средств «Фитодент» из растительного сырья и химических компонентов различных форм выпуска: водных, водно-спиртовых и масляных растворов; гелевых форм в отделе новых технологий ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Показана высокая эффективность гелей как с антисептиком, так и без него за счет длительной экспозиции на слизистой и замедленного высвобождения активных компонентов различной направленности действия: элиминирующей токсины и биологический мусор, способствующей метаболизму в тканях пародонта; с неспецифической иммуномодулирующей активностью; нормализующей процессы дыхания и трофики пародонта, - и как результат: индуцирующей ауторегенерацию тканей полости рта при пародонтите разной формы, стадии и степени проявления. Полученные результаты подтверждают клинические наблюдения средств «Фитодент» в качестве ухода за полостью рта при комплексном лечении и профилактике пародонтита. Рекомендованы дальнейшие сравнительные исследования близких по составу и форме выпуска композиций, а также перекрестные и сравнительные исследования в зависимости от частоты применения и времени воздействия, и с титрованием концентраций активных компонентов.

Ключевые слова: пародонтит, медные производные хлорофилла, гель с корой осины и дигидрокверцетином, антибиопленкообразующее действие, антимикробное действие, антиадгезивное действие, Фитодент.

Abstract

Periodontitis of the jaws is an extremely urgent dental problem in Russia and also in the world, requiring regular adaptation of process stabilization schemes, treatment and rehabilitation due to the dynamically changing periodontopathogenic flora of the oral cavity. The classical standard therapy for the relief of aggressive periodontitis includes as a basis chemical antiseptics, primarily chlorhexidine in dosages of 0.2% and 0.12%, effective in the first two to three weeks of use, but useless in the future due to the adaptation of pathogenic flora and contributing to the development of mycotic agents. Herbal complexes with antiseptic action, comparable in spectrum of action and effectiveness in recent years have proven themselves to be able to replace the classic "standard" antiseptic therapy. It is obvious that different forms of release have different effectiveness due to the difference in effective exposure time on periodontal tissues; which determines the time of compensated stability.

The presence of *Staphylococcus aureus* and its metabolites in the oral cavity can serve as a marker of a certain stage of periodontitis. The presence of *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* with virulence markers as co-pathogens in periodontitis causes special attention to them. The study is devoted to the search for preparations from plant components or synthetically obtained

from substances of natural origin to combat the above-mentioned microbes, as well as cariesogenic and periodontal bacteria *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus salivarius*, *Enterococcus faecalis*. A comparative assessment of the antibacterial, anti-adhesive and anti-film-forming activity of domestic combined products from plant raw materials and chemical components of various forms of release: aqueous, water-alcohol and oil solutions was carried out; gel forms of Phytodent Periogel in the Department of New Technologies of the Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. The high effectiveness of gels both with and without antiseptic is shown due to prolonged exposure to the mucosa and delayed release of active components of various directions of action: eliminating toxins and biological debris, promoting metabolism in periodontal tissues; with nonspecific immunomodulatory activity; normalizing the processes of respiration and trophic periodontal, - and as a result: inducing autoregeneration of the tissues of the cavity mouth with periodontitis of different forms, stages and degrees of manifestation. The results obtained confirm clinical observations of Phytodent products as oral care in the complex treatment and prevention of periodontitis. Further comparative studies of compositions similar in composition and form of release, as well as cross-studies depending on the concentration of active components are recommended and effectivenesses of time exposition.

Key words: periodontitis, copper derivatives of chlorophyll, gel with aspen bark and Dihydroquercetinum, anti-biofilm-forming effect, antimicrobial effect, anti-adhesive effect, Fitodent.

Введение. Пародонтит (П.) - крайне актуальная стоматологическая проблема в России и в мире [1-4]. Доказавшие свою эффективность средства для купирования острого пародонтита (или обострения хронического П.) содержат химический антисептик (чаще всего хлоргексидин в концентрации 0,12-0,2%) практически в 100% форм выпуска [5-8]. Однако химические антисептические средства имеют ограниченный эффективный срок применения ввиду развития резистентности бактериальной флоры. Растительные комплексы, обладающие антисептическим действием, сопоставимые по спектру действия и эффективности, в последние годы зарекомендовали себя как способные заместить классическую «стандартную» антисептическую терапию [9-12]. Очевидно, что разные формы выпуска: водные растворы, водно-спиртовые растворы, масляные растворы, гелевые формы, - имеют разную эффективность за счет различия эффективной экспозиции по времени на тканях пародонта; что определяет частоту применения средства, длительность купирования острого периода и как следствие: время компенсированной стабильной ремиссии пациента [13-14]. Доказано антибактериальное действие фитонцидов хвойных растений, экстрактов коры осины, вытяжек из ламинарии японской и сахаристой. Результат применения известен давно, а различные комбинированные формы имеют космополитный характер применения в стоматологии. При этом доказательная научная база фрагментарна и имеет больше клиническое подтверждение, а

не фундаментальное [15-18]. Применение гелевых форм при лечении пародонтита предпочтительно за счет длительной экспозиции активных компонентов на тканях пародонта. Имеющиеся в настоящее время в практике стоматолога-пародонтолога гели содержат либо антисептик, либо субстраты для репарации тканей. Нет геля с мультинаправленным действием: элиминирующим токсины и биологический мусор, способствующим метаболизму в тканях пародонта; с неспецифическим иммуномодулирующим действием; нормализующим процессы дыхания и трофики пародонта, - и как результат: комбинированной индукцией ауторегенерации [19].

Как известно, полость рта отличается большим видовым разнообразием микроорганизмов. Основная часть из них являются комменсалами. Однако выявлен ряд бактериальных видов, которые непосредственно или опосредованно связаны с развитием П. и других воспалительных процессов. Так, *Streptococcus sanguinis* способствует образованию биопленки на поверхности зубов с включением в ее состав *Fusobacterium nucleatum*, участвующего в развитии П. [20], а также вероятностью развития в дальнейшем эндокардита [21]. Большое количество исследователей заняты поиском препаратов из растительных компонентов или полученных синтетическим путем из веществ природного происхождения для борьбы с кариесогенными и пародонтогенными бактериями *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus salivarius*, *Enterococcus faecalis* [22-25]. Присутствие таких бактерий, как *Staphylococcus aureus*, и его метаболитов в полости рта может служить маркером определенной стадии П. [26]. А наличие патогенетической оси «полость рта – кишечник» помогает рассматривать ряд бактерий, особенно обладающих маркерами вирулентности, в качестве ко-патогенов при пародонтите: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* [27-29]. Поэтому мы решили сконцентрировать наши усилия на исследовании именно этих патогенов.

Имеется уже патентованный состав геля с медными производными хлорофилла, корой осины, альгинатом натрия и дигидрокверцетином (ДКВ), обладающий необходимым спектром антибактериального действия и отвечающий требованиям к препарату для комплексной терапии П. [30].

Есть опыт применения геля с медными производными хлорофилла, корой осины, альгинатом натрия и ДКВ при П., продемонстрирован положительный клинический результат [31].

Есть опыт применения геля с медными производными хлорофилла, корой осины, альгинатом натрия и ДКВ при гингивите и П., показан положительный клинический результат [32].

Цель исследования: оценить антибактериальную, антиадгезивную и антибиопленкообразующую активность различных форм выпуска комбинированных средств с

растительными и синтетическими компонентами различных направлений активности на пародонтопатогенную флору.

Материалы и методы

Исследование проведено в отделе новых технологий ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в период октябрь 2021 года - апрель 2022 года.

Композиции активных компонентов:

Эликсир представляет собой водно-спиртовой концентрат активных компонентов: вода, спирт этиловый 20%, натрий медь хлорофиллин, экстракт осиновой коры, экстракт ламинарии, кокамидопропилбетаин, ароматизатор пищевой «Мятный» натуральный, поливинилпирролидон.

Полоскание представляет собой водный раствор активных компонентов: вода, натрий медь хлорофиллин, экстракт осиновой коры, экстракт ламинарии, кокамидопропилбетаин, ароматизатор пищевой «Мятный» натуральный, поливинилпирролидон, натрия бензоат.

Масло «Фитолон» представляет собой масляный раствор активных компонентов: масло рафинированное косточки персика или оливы, натрий медь хлорофиллин.

Масло «Провитам» представляет собой масляный раствор активных компонентов: масло рафинированное косточки персика или оливы, концентрат провитаминный хвойный.

Гель 1 с хлоргексидином представляет собой гелевую композицию активных компонентов: сорбитол, вода, гидрогенизированное касторовое масло, гидроксиэтилцеллюлоза, альгинат натрия, хлоргексидина гидрохлорид, д-пантенол, аллантоин, метилпарабен, метил салицилат, ароматизатор «Пектраль», ментол, экстракт пихты, натрий медь хлорофиллин, эвгенол, пектин.

Гель 2 с корой осины и ДКВ представляет собой гелевую композицию активных компонентов: сорбитол, вода, гидрогенизированное касторовое масло, гидроксиэтилцеллюлоза, альгинат натрия, дигидрокверцетин, д-пантенол, аллантоин, экстракт коры осины, метилпарабен, метил салицилат, хвойный комплекс, ментол, ароматизатор «Пектраль», лимонная кислота, натрий медь хлорофиллин, эвгенол.

Гель 3 с хлоргексидином представляет собой гелевую композицию активных компонентов: сорбитол, вода, гидрогенизированное касторовое масло, гидроксиэтилцеллюлоза, альгинат натрия, д-пантенол, хлоргексидина гидрохлорид, аллантоин, метилпарабен, метил салицилат, ароматизатор «Пектраль», ментол, экстракт пихты, натрий медь хлорофиллин, эвгенол, пектин, - выдержанную до истечения срока годности 2 года.

Штаммы бактерий

Референтные штаммы бактерий:

1. Staphylococcus aureus ATCC № 25923,
2. Enterococcus faecalis ATCC № 29212,
3. Klebsiella pneumoniae ATCC № 13883,
4. Pseudomonas aeruginosa ATCC № 27853,
5. Acinetobacter baumannii ATCC № 19606.

Штаммы бактерий из коллекции микроорганизмов лаборатории:

1. Streptococcus sanguinis № 2111,
2. Streptococcus mitis № 2118,
3. Streptococcus oralis № 2114,
4. Streptococcus salivarius № 2107.

Методы исследования

Основной метод исследования – бактериологический. При этом было изучено влияние растительных комплексов на биологические свойства бактерий: выживаемость, адгезивные и антибиопленкообразующие свойства.

Исследование антибактериальных свойств растительных комплексов проводили следующим образом: готовили микробные взвеси 24-часовых культур бактерий в физиологическом растворе, содержащем $1 \cdot 10^8$ КОЕ/мл. Далее путем десятикратных разведений доводили количество бактерий до $1 \cdot 10^5$ КОЕ/мл. При последнем разведении использовали мясопептонный бульон. Далее микробные взвеси переносили в 24 пробирки по 1 мл. В 3 пробирки, содержащие по 1 мл микробной взвеси конечной концентрации, вносили по 1 мл каждого растительного комплекса, в оставшиеся 3 пробирки вносили по 1 мл физиологического раствора. Все пробирки оставляли в термостате при температуре $+37^\circ\text{C}$ на 30 минут. Далее из каждой пробирки производили высеv по 10 мкл на чашки Петри с питательным агаром: для стрептококков – «кроvяной» агар, для остальных видов бактерий – мясопептонный агар. Посев осуществляли по методу «газона». Чашки Петри инкубировали в термостате 24 часа при температуре $+37^\circ\text{C}$. Далее производили подсчет колоний на каждой чашке, для каждого образца растительного компонента рассчитывали среднее арифметическое. Результаты вносили в Таблицу 1. Для наглядности оценки результата все результаты группировали по цвету и распределили в порядке убывания эффективности в Таблице 2.

Исследование антиадгезивных свойств растительных комплексов изучали по методике А.С.Благонравовой [Благонравова А.С., Афонин А.Н., Воробьева О.Н., Широкова И.Ю. Сравнительный анализ адгезивности микроорганизмов, выделенных от больных и с объектов

внешней среды лечебно-профилактических учреждений. Медицинский альманах. – 2011. № 5(18). С. 215-218] на клетках буккального эпителия. Для этого клетки трижды отмывали от индигенной микрофлоры в забуференном физиологическом растворе при pH 7,2–7,4 при скорости 35 г в течение 10 минут. Затем клетки разделяли по 0,5 мл в пробирки. В каждую пробирку добавляли по 0,5 мл бактериальной суспензии, содержащей $3 \cdot 10^8$ КОЕ/мл *S.sanguinis* и по 0,5 мл каждого растительного комплекса. Одна пробирка содержала только буккальный эпителий – контроль (естественная колонизация). Опыты и контроли производили в трех циклах повторений. Далее пробирки со всеми компонентами интенсивно встряхивали и помещали в термостат при температуре +37°C на 30 мин. После этого проводили отмывание от не прикрепившихся микроорганизмов, готовили мазки на предметных стеклах, фиксировали и окрашивали по Граму. Индекс адгезии рассчитывали по формуле:

$$ИА = АКБ50 / 50Э \quad (1),$$

где:

- ИА – индекс адгезии,
- АКБ50 – количество клеток бактерий, прикрепившихся к 50 эпителиоцитам,
- 50Э – 50 изученных эпителиоцитов.

Результаты вносили в таблицу 3.

Исследование антибиопленочных свойств растительных комплексов осуществляли с помощью регистрации формирующихся микроколоний бактерий на плотной питательной среде. Для этого суточную бактериальную культуру исследуемых штаммов стандартизировали измерением мутности 0,5 по Мак Фарланду. Методом серийных разведений концентрацию клеток доводили до $1 \cdot 10^6$ КОЕ/мл, смешивали с каждым растительным комплексом в соотношении 1:10 и по-отдельности каждую распределяли по стерильному предметному стеклу. В качестве контроля использовали инокулюм бактерий в питательном бульоне без добавления препарата. Далее образцы помещали в термостат при температуре +37°C на 3 часа. После этого все стекла просматривали под микроскопом Axio Scope A1 (производства «Zeiss») при увеличении в 400 раз. Снимки выполняли с использованием профессиональной стационарной цифровой фотокамеры AxioCam HRc Rev3. Отмечали количество выросших бактериальных микроколоний в контрольных и экспериментальных пробах, просматривая несколько полей зрения. Снижение в экспериментальных образцах количества микроколоний более, чем в два раза по сравнению с контролем, говорит о хорошем антибиопленочном свойстве растительной композиции в различных формах.

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета MS Excel 2010. Обработка полученных результатов производилась по методу Стьюдента. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исследование антибактериальной активности

Результаты антибактериальной активности представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Исследование антибактериальных свойств растительных комплексов.

Объект исследования (микроорганизм)	Количество выросших колоний в присутствии растительных комплексов (КОЕ/мл), (M±m)							Количество выросших колоний в контроле (КОЕ/мл)
	1	2	3	4	5	6	7	
S.sanguinis	35±5	130±13	120±11	135±15	125±14	33±5	0±1	350±28
S.mitis	7±2	70±6	120±14	125±11	120±9	5±2	0±1	330±31
S.oralis	130±13	125±11	33±5	70±6	65±6	4±1	0±1	340±24
S.salivarius	140±8	55±5	4±2	30±4	25±3	3±1	0±1	280±18
S.aureus	200±18	190±15	0±1	200±17	205±20	0±1	3±1	210±15
E.faecalis	25±4	130±15	90±8	55±6	60±5	30±3	0±1	260±25
K.pneumoniae	20±3	90±6	85±7	5±2	2±1	2±1	0±1	180±15
P.aeruginosa	10±2	4±2	5±2	5±1	6±2	3±1	5±2	160±14
A.baumannii	3±1	15±2	18±3	4±1	5±2	3±1	0±1	150±17

1 – Ополаскиватель для полости рта (Полоскание),

2 – Гель с хлорофиллом, корой осины и ДКВ для полости рта (Гель 2),

3 – Гель с хлорофиллом и хлоргексидином для полости рта (Гель 1),

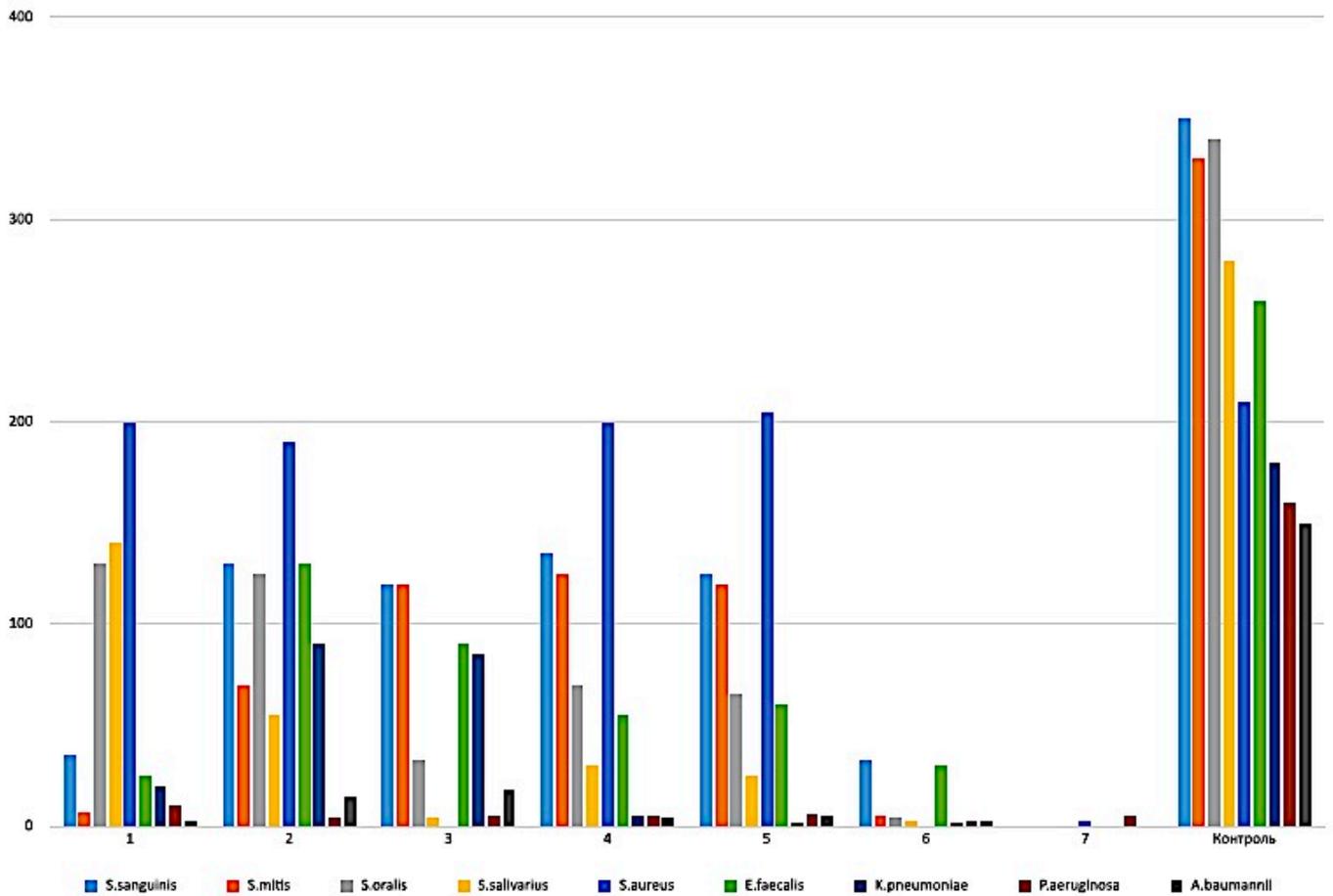
4 – Масло с хлорофиллом (Масло Фитолон),

5 – Масло с каротиноидами из хвои (Масло Провитам),

6 – Гель с хлорофиллом и хлоргексидином для полости рта (Гель 3),

7 – Зубной эликсир с экстрактом осинового коры и хлорофиллом (Эликсир).

Рисунок 1. Исследование антибактериальных свойств растительных комплексов.



1 – Ополаскиватель для полости рта (Полоскание),

2 – Гель с хлорофиллом, корой осины и ДКВ для полости рта (Гель 2),

3 – Гель с хлорофиллом и хлоргексидином для полости рта (Гель 1),

4 – Масло с хлорофиллом (Масло Фитолон),

5 – Масло с каротиноидами из хвои (Масло Провитам),

6 – Гель с хлорофиллом и хлоргексидином для полости рта (Гель 3),

7 – Зубной эликсир с экстрактом осиновой коры и хлорофиллом (Эликсир).

Таблица 2. Исследование антибактериальных свойств растительных комплексов.

Позиция эффективности	1	2	3	4	5	6	7
S.sanguinis	Эликсир	Гель 1	Полоскание	Гель 3	Масло Провитам	Гель 2	Масло Фитолон
S.mitis	Эликсир	Гель 1	Полоскание	Гель 2	Масло Провитам	Гель 3	Масло Фитолон
S.oralis	Эликсир	Гель 1	Гель 3	Масло Провитам	Масло Фитолон	Гель 2	Полоскание
S.salivarius	Эликсир	Гель 1	Гель 3	Масло Провитам	Масло Фитолон	Гель 2	Полоскание
S.aureus	Гель 1	Гель 3	Эликсир	Гель 2	Масло Фитолон	Полоскание	Масло Провитам
E.faecalis	Эликсир	Полоскание	Гель 1	Масло Фитолон	Масло Провитам	Гель 3	Гель 2
K.pneumoniae	Эликсир	Гель 1	Масло Провитам	Масло Фитолон	Полоскание	Гель 3	Гель 2
P.aeruginosa	Гель 1	Гель 2	Масло Фитолон	Эликсир	Гель 3	Масло Провитам	Полоскание
A.baumannii	Эликсир	Гель 1	Полоскание	Масло Фитолон	Масло Провитам	Гель 2	Гель 3

1-7 - места конкретной формы выпуска в порядке убывания эффективности против указанного в подлежащем таблицы микроорганизма.

Описание результатов:

1. Эликсир является наиболее эффективным средством против бактериальной флоры за счет наличия в составе спирта (20% по массе) и максимальной концентрации активных компонентов (экстракт коры осины, альгинат натрия и медные производные хлорофилла).

2. Гель с хлорофиллом и хлоргексидином (Гель 1) за счет наличия прямого антибактериального агента, хлоргексидина, в эффективной бактерицидной концентрации 0,12% и длительной равномерной экспозиции других активных компонентов, действующих мультинаправленно: альгинат натрия, Д-пантенол, аллантоин, метил салицилат, ментол, экстракт пихты, медные производные хлорофилла, эвгенол; высвобождающихся замедленно за счет уникальной биоадгезивной плёнообразующей основы геля.

3. Гель с хлорофиллом и хлоргексидином (Гель 3) после истечения срока годности 2 года показал среднюю антибактериальную активность за счет старения компонентов основы и ее быстрой деградации, снижения активности сложных растительных комплексов, при сохранении активности химического антисептика хлоргексидина, что подтверждает комплексное мультинаправленное комбинированное действие композиции.

4. Полоскание и гель с корой осины и ДКВ (Гель 2) не показали высокой бактерицидной активности против пародонтопатогенной флоры из-за низкой концентрации прямых антибактериальных агентов (экстракта коры осины в первую очередь).

5. Масляные растворы показали низкую цидную активность против пародонтопатогенной флоры.

Исследование антиадгезивной активности

Результаты антиадгезивной активности представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Исследование антиадгезивных свойств растительных комплексов

Исследуемая композиция	Индекс адгезии, (M+m)	
	Контроль	<i>S.sanguinis</i>
1 – Ополаскиватель для полости рта (Полоскание)	75±6	33±5
2 – Гель с хлорофиллом, корой осины и ДКВ для полости рта (Гель 2)		24±4
3 – Гель с хлорофиллом и хлоргексидином для полости рта (Гель 1)		30±5
4 – Масло с хлорофиллом (Масло Фитолон)		42±6
5 – Масло с каротиноидами из хвои (Масло Провитам)		37±4
6 – Гель с хлорофиллом и хлоргексидином для полости рта (Гель 3)		48±5
7 – Зубной эликсир с экстрактом осиновой коры и хлорофиллом (Эликсир)		21±4

- 1 – Ополаскиватель для полости рта (Полоскание),
- 2 – Гель с хлорофиллом, корой осины и ДКВ для полости рта (Гель 2),
- 3 – Гель с хлорофиллом и хлоргексидином для полости рта (Гель 1),
- 4 – Масло с хлорофиллом (Масло Фитолон),
- 5 – Масло с каротиноидами из хвои (Масло Провитам),
- 6 – Гель с хлорофиллом и хлоргексидином для полости рта (Гель 3),
- 7 – Зубной эликсир с экстрактом осиновой коры и хлорофиллом (Эликсир).

Описание результатов:

1. Эликсир и гель с ДКВ (Гель 2) показали сопоставимую максимальную антиадгезивную эффективность за счет альгината натрия, экстракта коры осины и содержания спирта в случае эликсира, за счет альгината натрия, дигидрохверцетина и экстракта коры осины в случае гелевой формы.

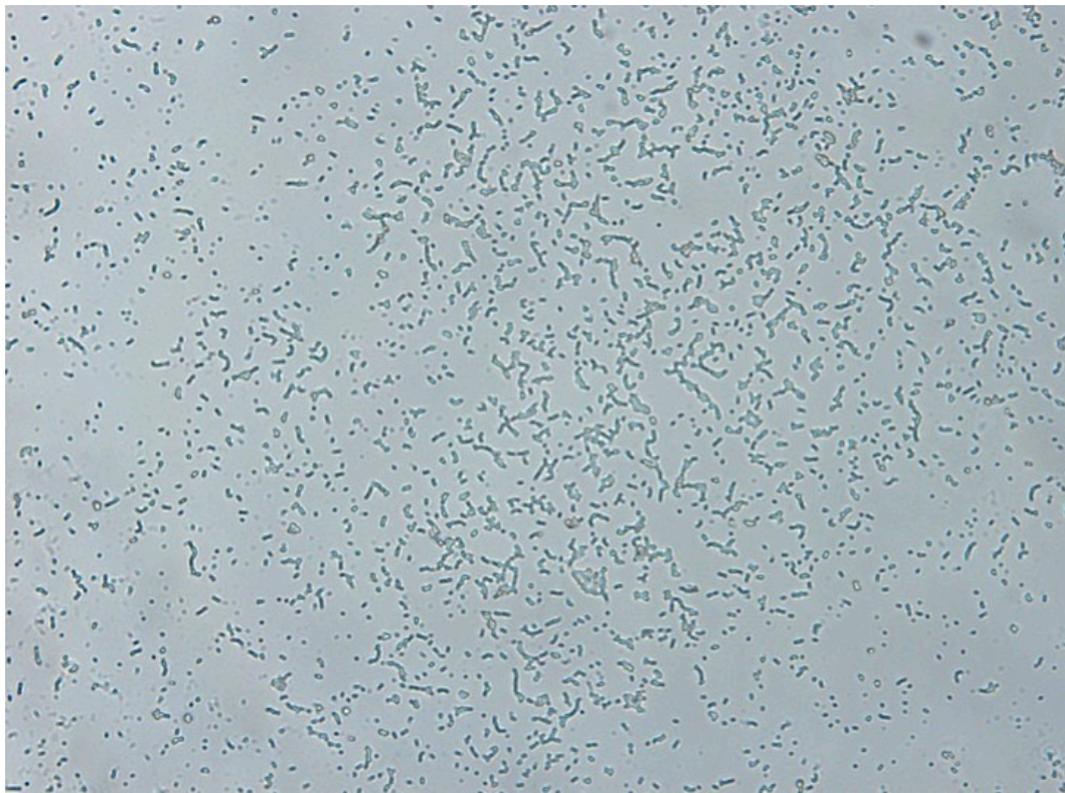
2. Гель с хг и ополаскиватель показали средний эффект.

3. Масляные растворы показали низкую антиадгезивную активность.

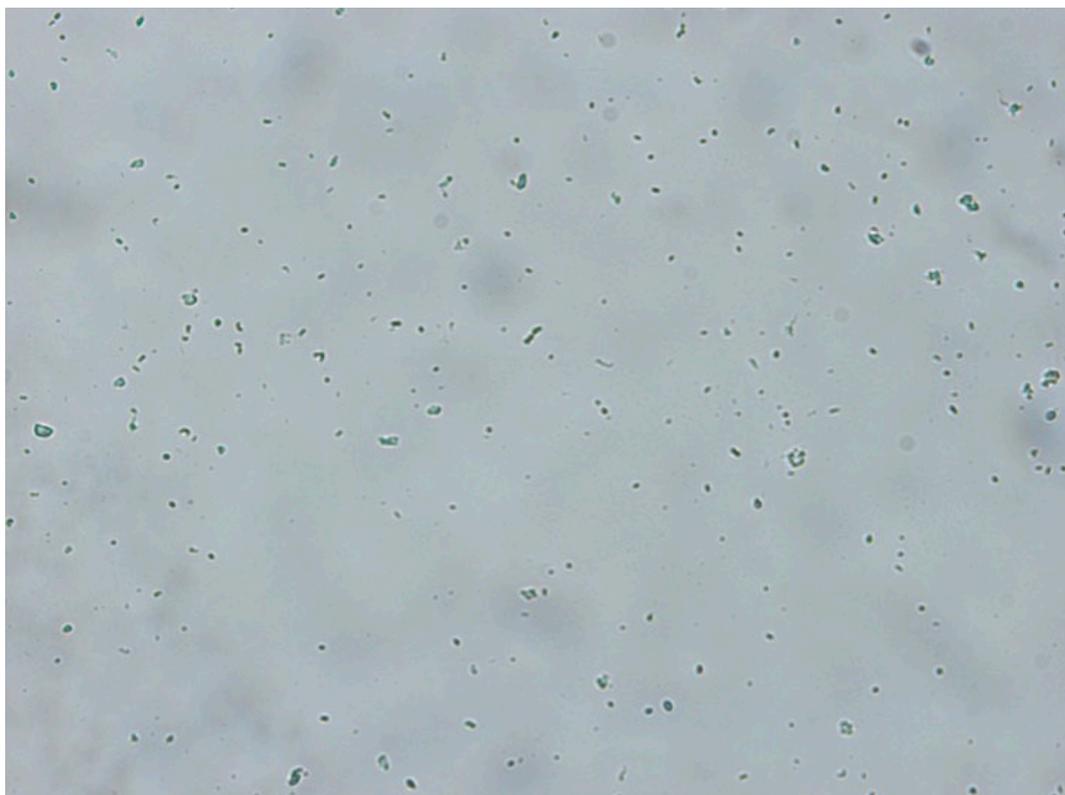
Исследование антибиопленочных свойств растительных комплексов (увеличение X400)

Результаты антибиопленкообразующего действия различных форм выпуска представлены на Рисунках 2-10.

Рисунок 2. Антибиопленочные свойства формы Гель 1 против *S.Sanguinis*.

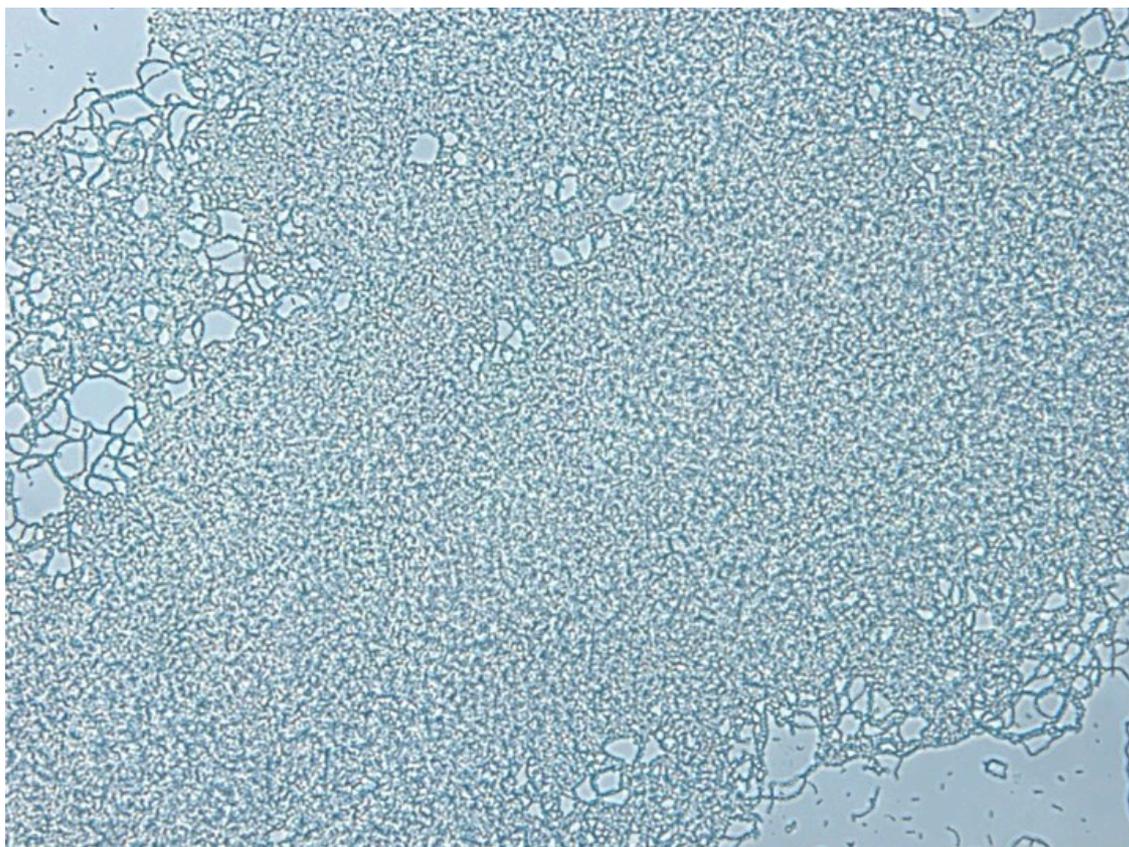


2а. Колонии *S.Sanguinis* до нанесения геля с хлорофиллом и хлоргексидином.

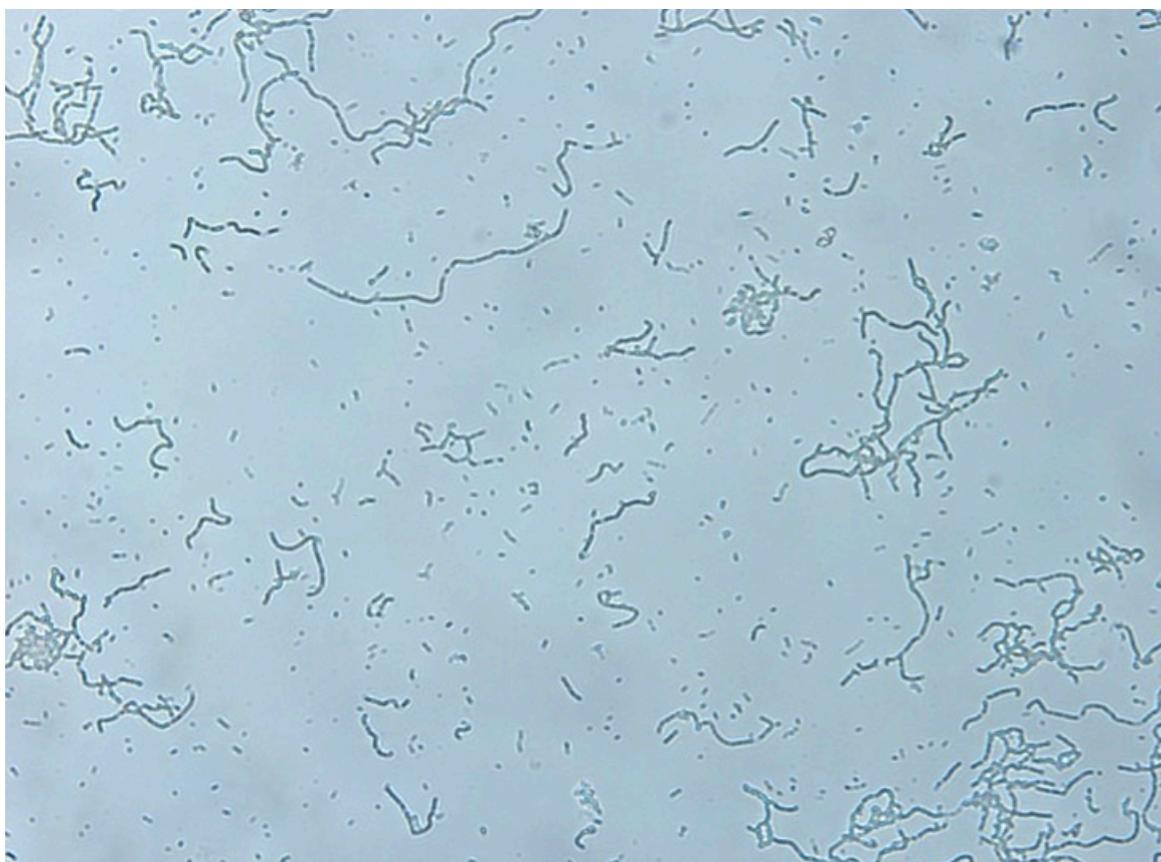


2б. Колонии *S.Sanguinis* после нанесения геля с хлорофиллом и хлоргексидином.

Рисунок 3. Антибиопленочные свойства формы Полоскание против *S.mitis*.

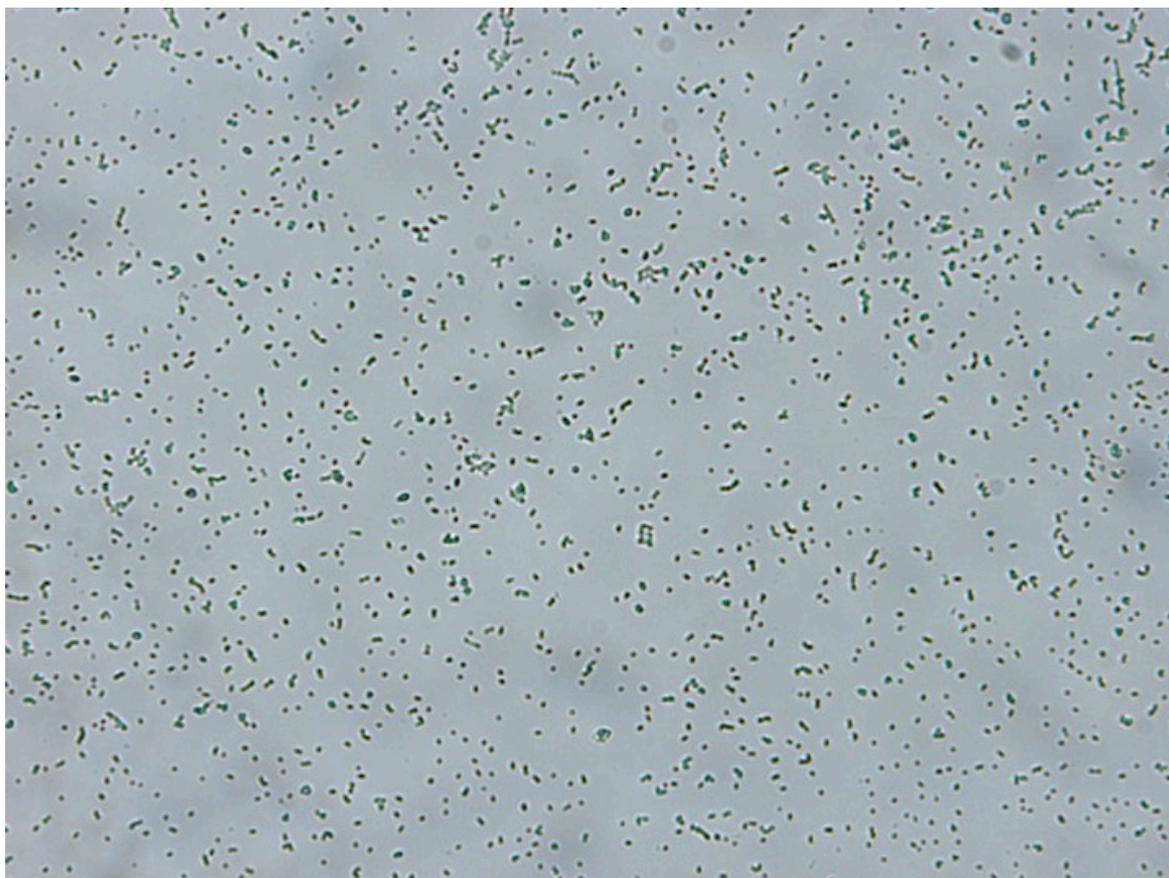


3а. Колонии *S.mitis* до нанесения полоскания.

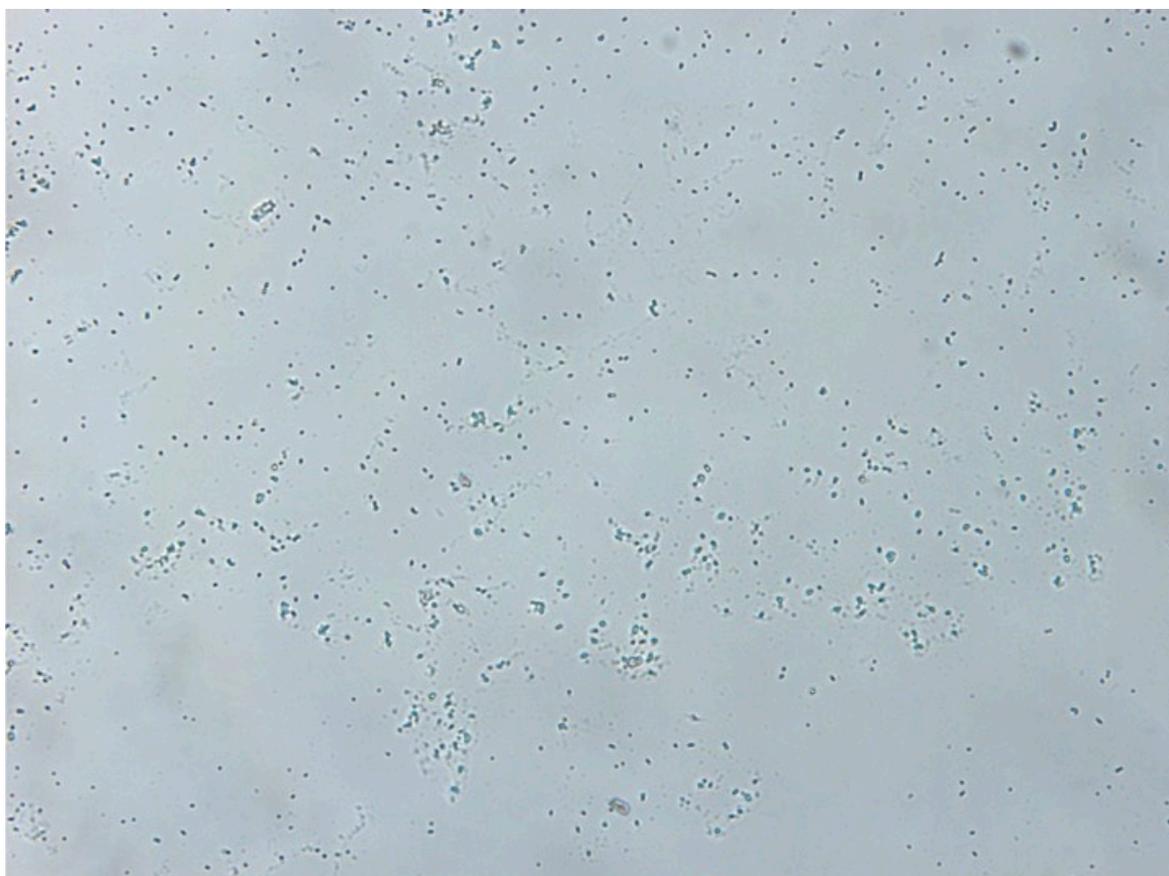


3б. Колонии *S.mitis* после нанесения полоскания.

Рисунок 4. Антибиопленочные свойства формы Масло Провитам против *S.oralis*.

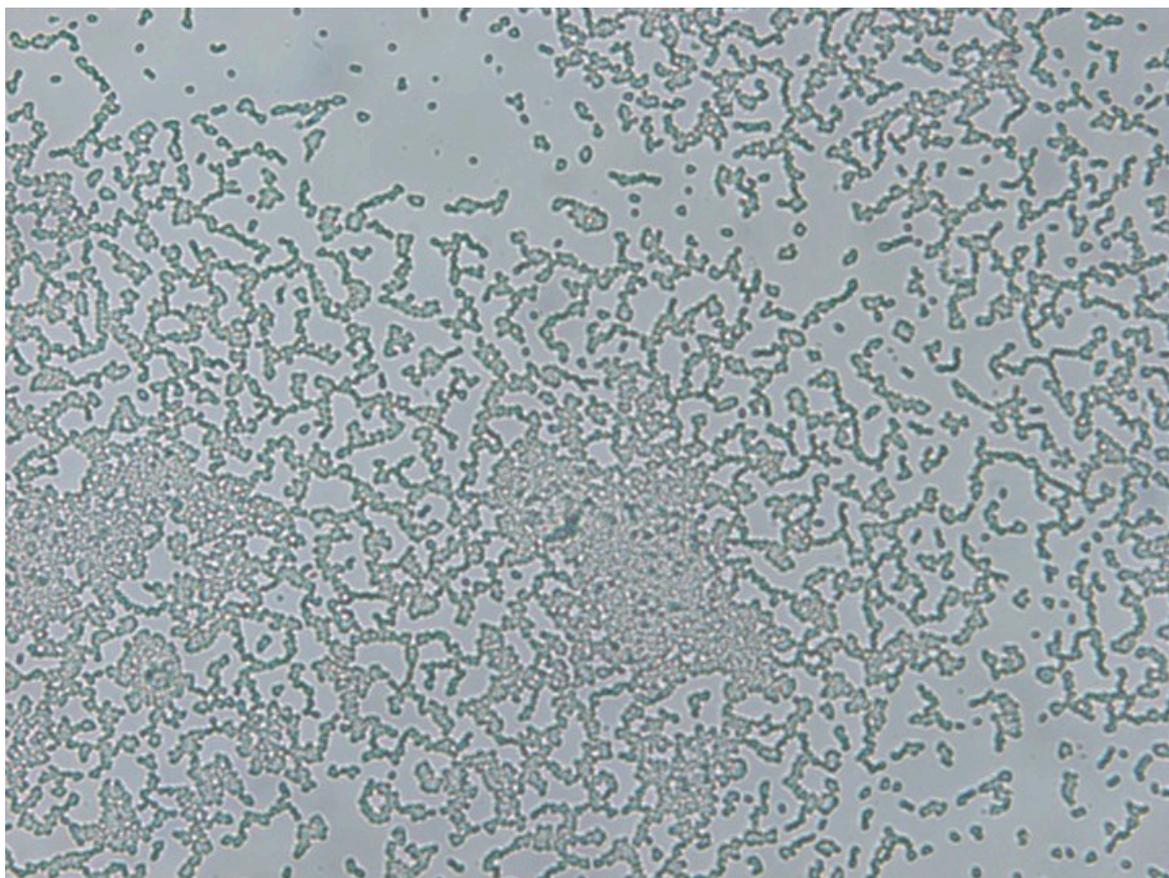


4а. Колонии *S.oralis* до нанесения масла с каротиноидами хвои.

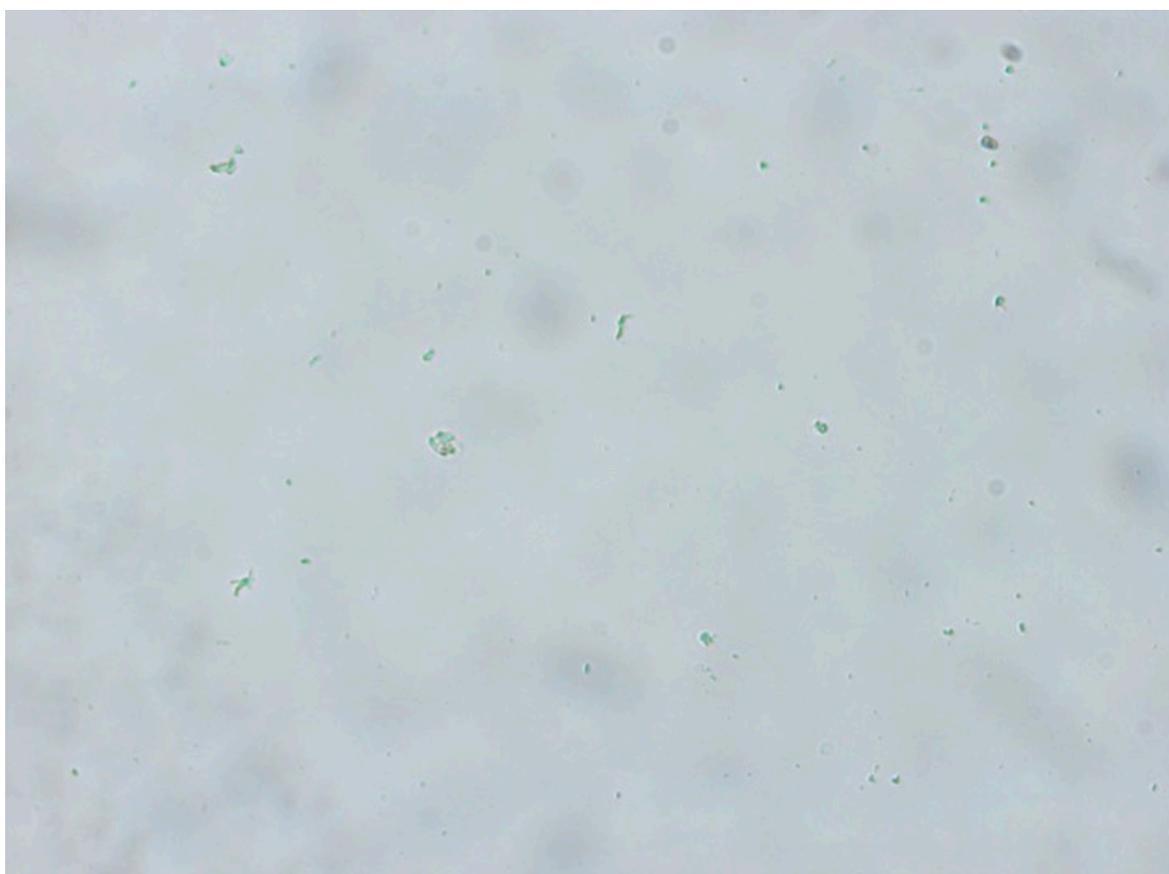


4б. Колонии *S.oralis* после нанесения масла с каротиноидами хвои.

Рисунок 5. Антибиопленочные свойства формы Гель 2 против *S.salivarius*.

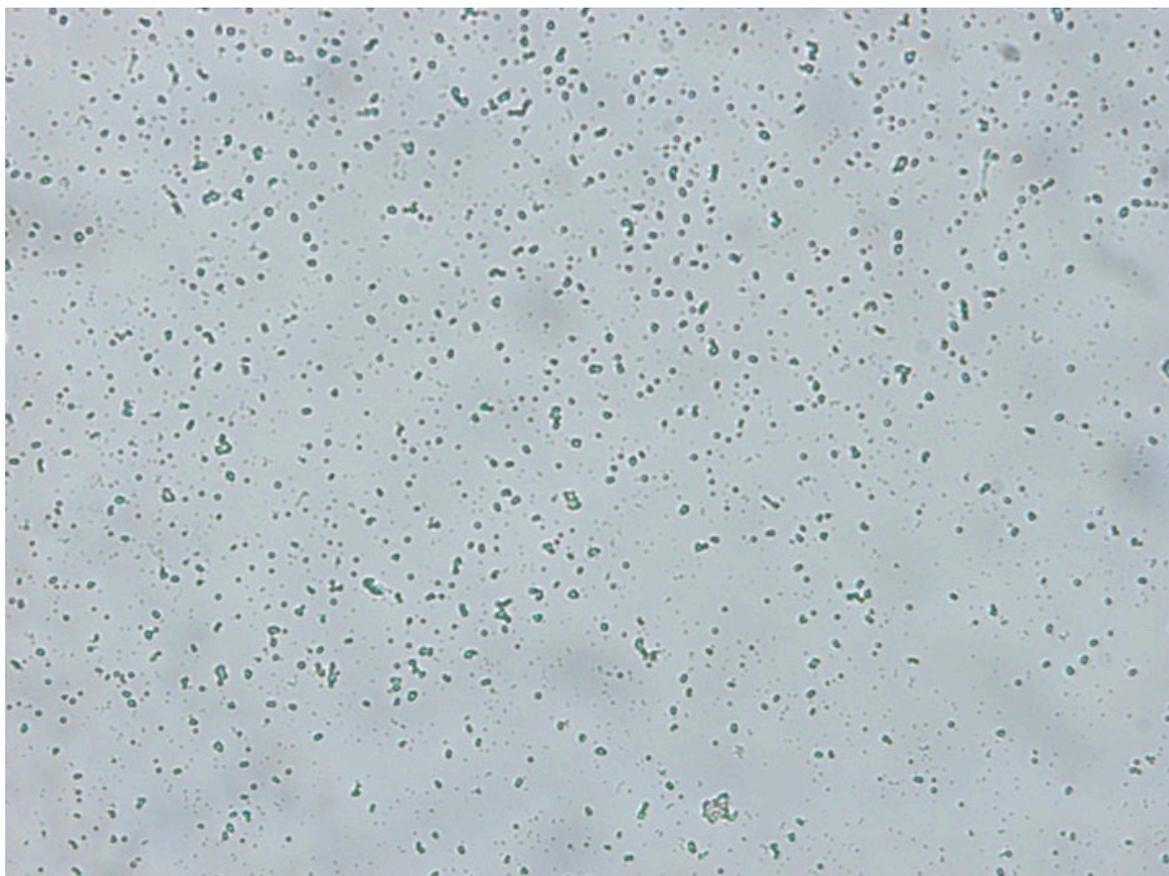


5а. Колонии *S.salivarius* до нанесения геля с хлорофиллом, корой осины и ДКВ.



5б. Колонии *S.oralis* после нанесения геля с хлорофиллом, корой осины и ДКВ.

Рисунок 6. Антибиопленочные свойства формы Эликсир против *S.aureus*.

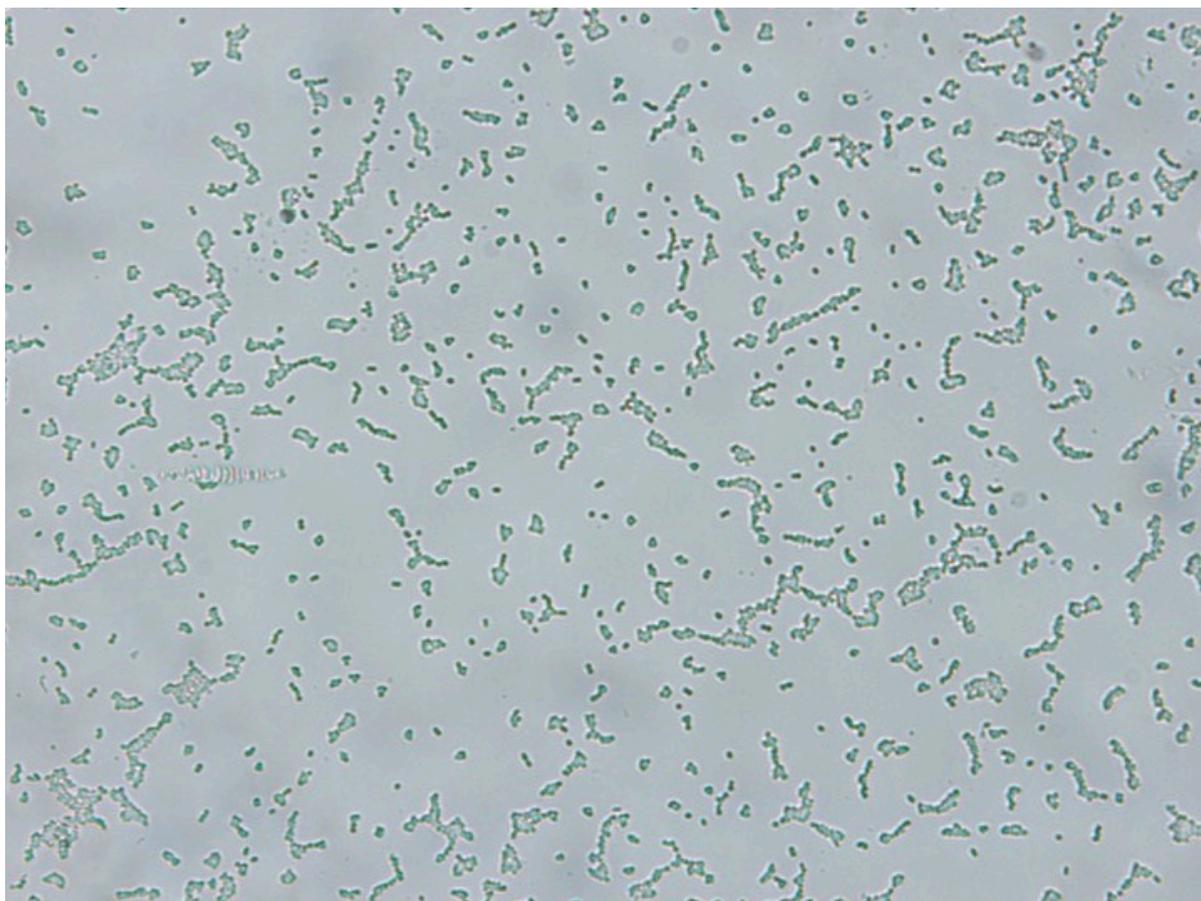


6а. Колонии *S.aureus* до нанесения эликсира с хлорофиллом и корой осины.



6б. Колонии *S.aureus* после нанесения эликсира с хлорофиллом и корой осины.

Рисунок 7. Антибиопленочные свойства формы Масла Провитам против *E. faecalis*.

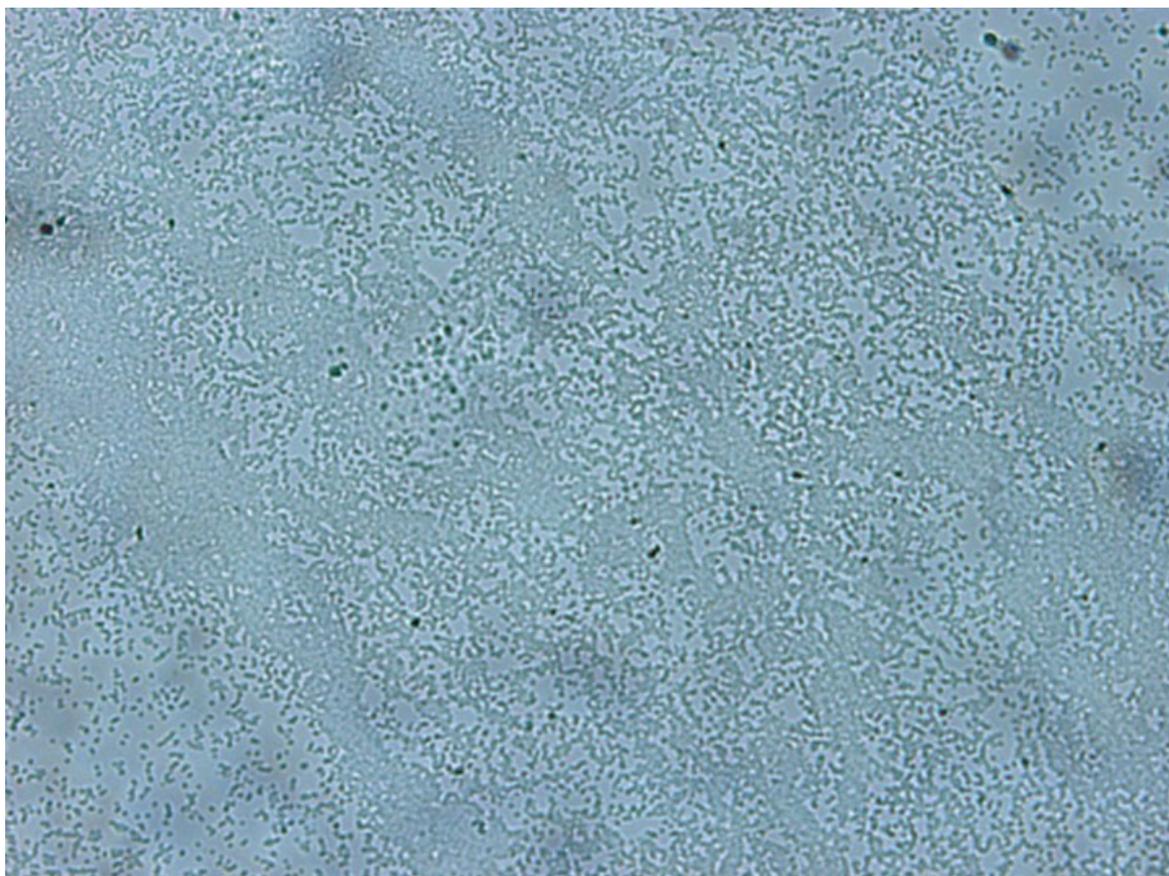


7а. Колонии *E. faecalis* до нанесения масла с каротиноидами хвои.

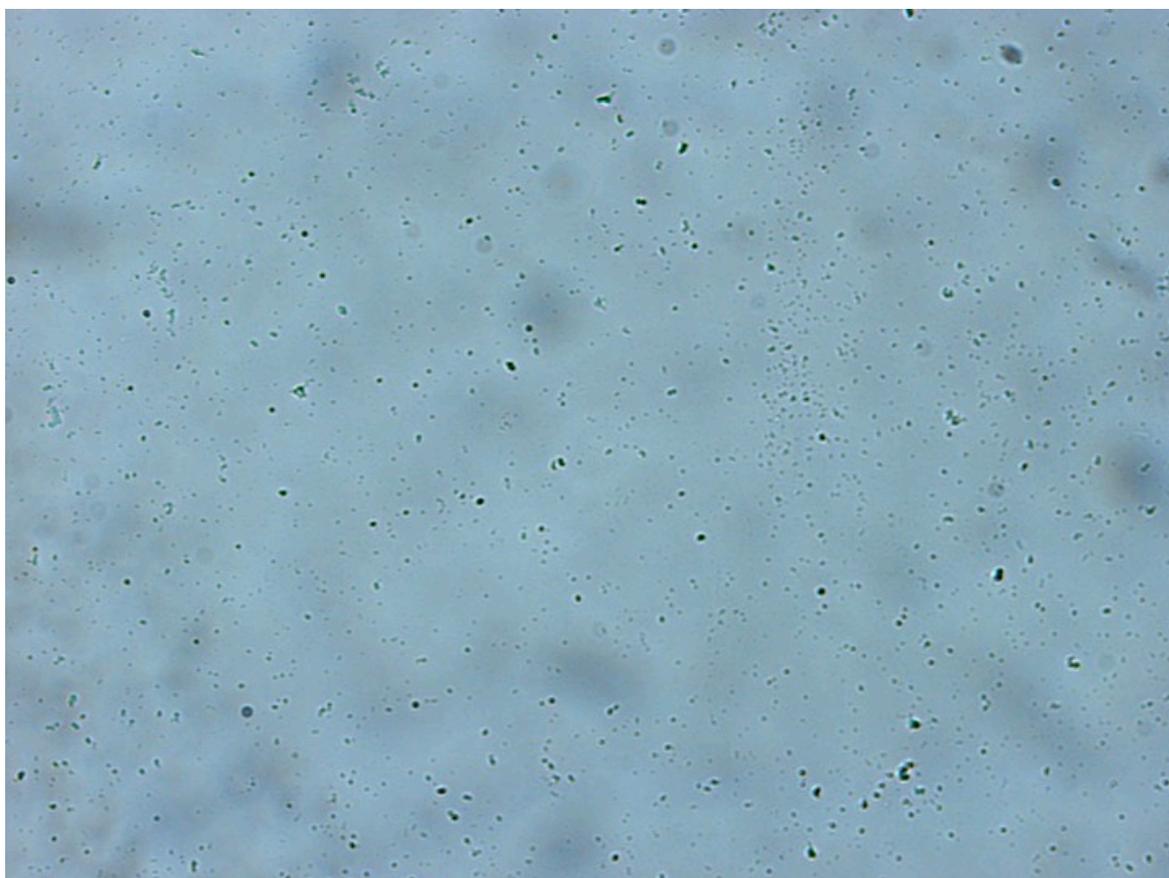


7б. Колонии *E. faecalis* после нанесения масла с каротиноидами хвои.

Рисунок 8. Антибиопленочные свойства формы Гель 1 против *K.pneumoniae*.

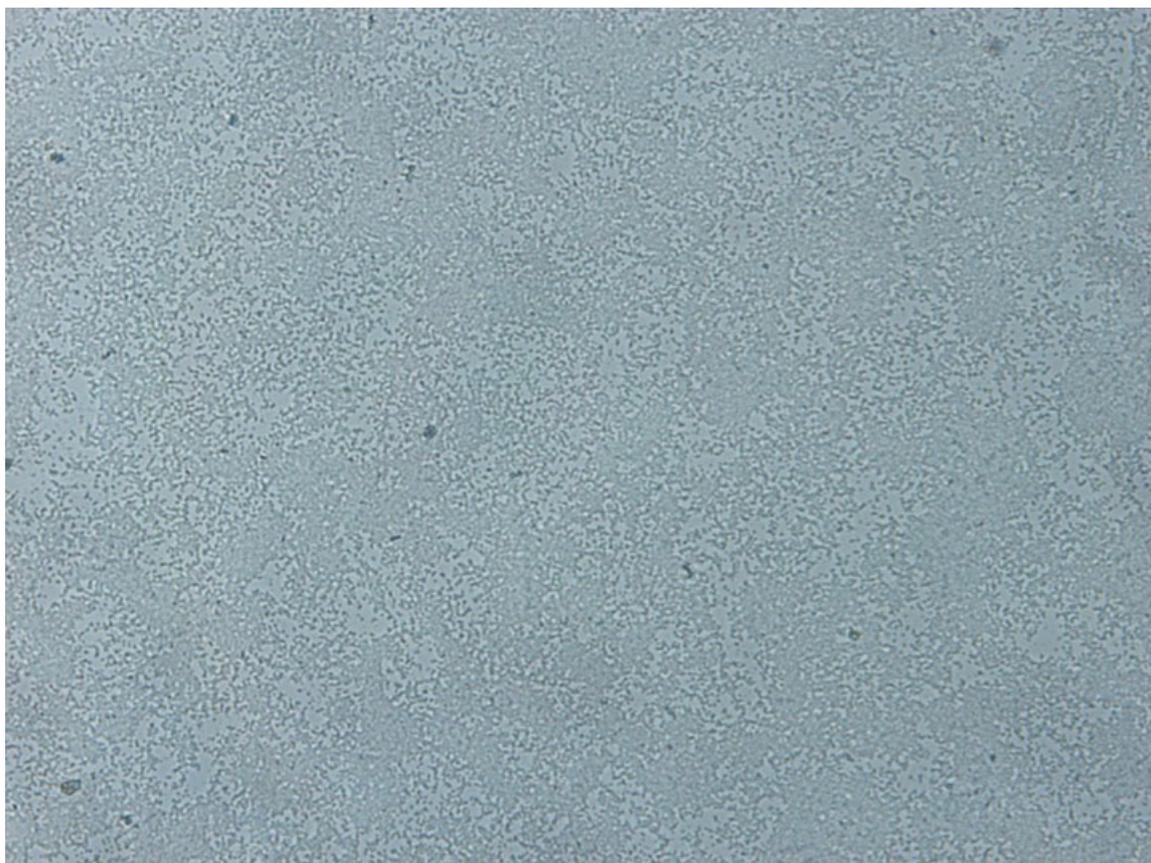


8а. Колонии *K.pneumoniae* до нанесения геля с хлорофиллом и хлоргексидином.



8б. Колонии *K.pneumoniae* после нанесения геля с хлорофиллом и хлоргексидином.

Рисунок 9. Антибиопленочные свойства формы Эликсир против *P.aeruginosa*.

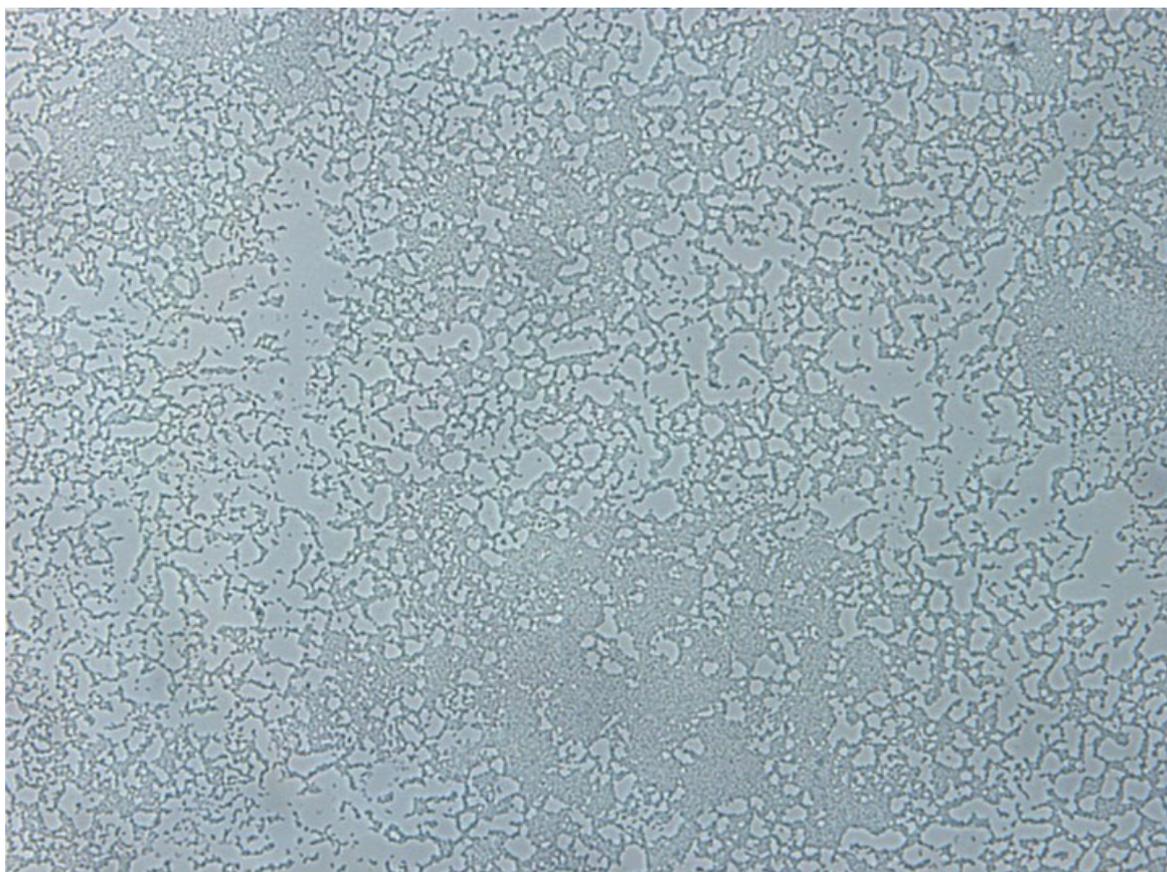


9а. Колонии *P.aeruginosa* до нанесения эликсира с хлорофиллом и корой осины.

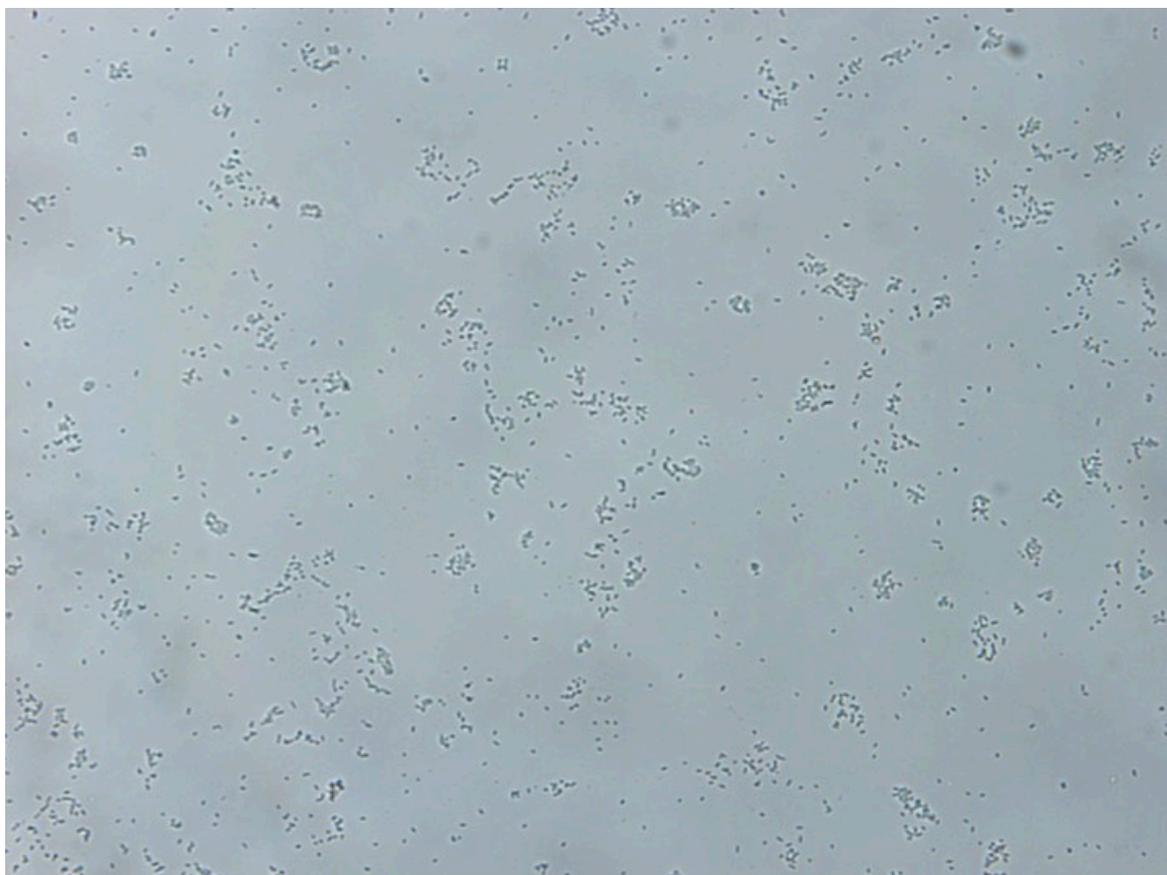


9б. Колонии *P.aeruginosa* после нанесения эликсира с хлорофиллом и корой осины.

Рисунок 10. Антибиопленочные свойства формы Масло Фитолон против *A.baumannii*.



10а. Колонии *A.baumannii* до нанесения масла с хлорофиллом из ламинарии.



10б. Колонии *A.baumannii* после нанесения масла с хлорофиллом из ламинарии.

Описание результатов:

Все средства показали высокую антибиопленкообразующую активность. Максимальный результат получен в случае применения гелевых форм (Гель 1 и Гель 2) за счет основы обеспечивающей длительную экспозицию активных компонентов и стабильности в зоне экспозиции.

Обсуждение

Антибактериальная активность растительных комплексов в отношении пародонтопатогенных бактерий проявляется в виде трех составляющих этого процесса: антиадгезивной активности, собственно антибактериального действия и антибиопленочных свойств. Поскольку любой инфекционный процесс бактериальной этиологии начинается с адгезии и колонизации микроорганизмов в месте внедрения, выявление антиадгезивных свойств у препаратов, используемых в стоматологической практике, позволяет предотвратить на ранних этапах адгезию и колонизацию бактерий. Тем самым ослабляется первая фаза инфекционного процесса и предотвращается образование бактериальной биопленки. У исследуемых растительных комплексов выявлена высокая антибиопленочная активность, что снижает вероятность развития очага хронической инфекции в области пародонта. В свою очередь наличие прямого антибактериального действия у растительных комплексов способствует снижению количества бактерий, при котором инициация инфекционного процесса становится маловероятной.

Таким образом, трехэтапное антибактериальное действие растительных комплексов снижает риск развития пародонтитного процесса, даже в случае присутствия в этой области пародонтопатогенных бактерий. При использовании в острый период в комплексной терапии после проведения кабинетной профессиональной гигиены растительные комплексы, особенно в виде гелевых форм выпуска способствуют быстрому восстановлению структуры и состояния тканей пародонта, нормализации трофики и питания, дыхания и обменных процессов в тканях. А применение после купирования обострения или первичного острого процесса способствует удлинению периода ремиссии и существенно снижает риск обострений, их течение и повторное повреждение тканей инфекционными агентами.

Выводы:

1. Форма выпуска существенно влияет на время экспозиции активных растительных комплексов: гели дают максимальный эффект за счет замедленного равномерного высвобождения действующих веществ, биоадгезии и образования пленки на десне и слизистой в полости рта.

2. Высокая концентрация активных веществ в водно-спиртовых растворах также вызывают стойкий и длительный антибактериальный эффект, но не обеспечивают длительной экспозиции на тканях пародонта.

3. В острый период до 14-21 дня целесообразно применять комбинацию: Эликсир + Гель с хлоргексидином 0,12%, а после купирования обострения: Полоскание и Гель с корой осины и ДКВ.

4. Полоскание и Гель с корой осины и ДКВ могут применяться для профилактики обострений у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом из-за отсутствия химических компонентов, вызывающих резистентность бактерий при сохранении неспецифического антибактериального эффекта за счет изменения проницаемости клеточной стенки бактерий.

5. Гель с истекшим сроком годности теряет активность за счёт старения основы из-за потери влаги. Целесообразно изготавливать гелевые формы небольшими сериями или в отдельных случаях экстенпорально.

6. Имеет смысл дальнейшее исследование активности растительных комплексов в различных формах с титрованием концентраций сравнительно у Эликсира и Полоскания.

7. Имеет смысл дальнейшее исследование частоты нанесения гелевых форм сравнительно между собой и определение срока наступления резистентности в случае Геля с химическим антисептиком.

8. Основа гелей действует особенным образом: адгезируясь к высушенной поверхности слизистой или десны, длительно сохраняясь в локусе экспозиции, замедленно высвобождая активные компоненты, давая при этом возможность снижать дозировки в композиции; что требует дополнительных исследований.

9. Масляные формы выпуска целесообразно использовать в комплексной терапии заболеваний СОПР (слизистой оболочки полости рта); Эликсир и Гель с хлорофиллом и хлоргексидином 0,12% - в комплексной терапии пародонтита, Гель с корой осины и ДКВ и Полоскание - для профилактики пародонтита и других поражений десны и слизистой полости рта.

10. Флора полости рта сильно изменилась за последние 20 лет, а также связана со спецификой региона. При проведении исследований имеет смысл всегда сначала оценивать актуальный состав пародонтопатогенных бактерий в налете и на поверхности корня зуба, а также в пародонтальной жидкости.

11. Флора имеет тенденцию к изменению состава и качеств биоплёнки, поэтому необходимо оценивать физические показатели биоплёнки у конкретного пациента до начала лечения для более точной диагностики участия системных и общесоматических проблем, уровня гигиенической

культуры пациента, персонафицированного подбора плана лечения, учета фенотипических показателей и достижения прогнозируемого положительного клинического результата, стабильного в долгосрочной перспективе при реабилитации пациентов с пародонтитом.

Источники литературы:

1. Бородулина И.И., Васильева Л.В., Румакин В.П., Ковалевский А.М., Фадеев Р.А., Гребнев Г.А. Морфология пародонтального кармана при хроническом генерализованном пародонтите средней степени тяжести. Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – № 14. – С.164–167.
2. Цепов, Л.М., Голева Н.А. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтология. – 2009. – № 1. – С. 7–12.
3. Tonetti, M.S., Van Dyke T.E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFPA. AP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J. Periodontol. – 2013. – Vol. 84, № 4 (Suppl.). – P. 24–29.
4. Карданова, Л.В., Тхазапlicheва М.Т., Балкаров А.О. Некоторые аспекты местного лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта. Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1048–1054.
5. Иорданишвили А.К., Ковалевский А.М. Факультетская стоматология: руководство для врачей-стоматологов. М.: СИМК, 2015. – 504 с.
6. Тхазапlicheва, М.Т., Ф.Р. Батырбекова. Сравнительная оценка эффективности изолированного и сочетанного применения хлоргексидина и низкочастотного ультразвука в комплексном лечении пародонтита средней степени тяжести. Материалы V Всемирного конгресса по иммунологии и аллергии. Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 145.
7. Barnett, M.L. The rationale for the daily use of an antimicrobial mouthrinse J. Am. Dent. Assoc. – 2006. – Vol. 137. – P. 16–21.
8. Teles, R.P., Teles F.R.F. Antimicrobial agents used in the control of periodontal biofilms: effective adjuncts to mechanical plaque control. Braz. Oral Res. 2009. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 39–48.
9. Николаев А.И., Цепов Л.М. Практическая стоматология: учеб. пособие 11-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2018. – 928 с.
10. Киюн, И.Д. Сравнительное исследование отбеливающих зубных паст с умеренной абразивностью. Молодой ученый. – 2015. – № 6. – С. 274–277.
11. Федоров, Ю.А., Дрожжина В.А. Профилактика стоматологических заболеваний. Стоматология: учебник для медицинских вузов и последипломной подготовки специалистов под ред. В.А. Козлова. – СПб.: СпецЛит, 2011. – С. 36–67.
12. Джиева, Р.Ф. Клиническая эффективность фитотерапии при лечении хронического генерализованного пародонтита. Вестник Медицинского стоматологического института. – 2013. – № 4 (27). – С. 27–29.
13. Улитовский, С.Б. Полоскания для рта или жидкие средства гигиены рта. СПб.: Человек, 2017. – 192 с.
14. Улитовский, С.Б. Средства индивидуальной гигиены рта: учебник для последиплом. образования (для непрерывного мед. образования (НМО) врачей-стоматологов). М.: Спец. изд-во мед. кн., 2018. – 200 с.
15. Дрожжина, В.А., Петрищев Н.Н., Федоров Ю.А. Повышение физиологической резистентности тканей пародонта белых крыс при действии биологически активных веществ ламинарии. Физиол. журнал. – 1995. – Т. 81, № 2. – С. 126–133.
16. Блинова К.Ф., Борисова Н.А., Гортинский Г.П. [и др.]. Ботанико-фармакогностический словарь: Справ. пособие.; под ред. К.Ф. Блиновой, Г.П. Яковлева. – М.: Высшая школа, 1990. – 272 с.
17. Дейнеко И.П., Фаустова Н.М. Элементарный и групповой химический состав коры и древесины сосны. Химия растительного сырья. – 2015. – № 1. – С. 51–62.

18. Лобанова И.Ю., Турецкова В.Ф., Зверев Я.Ф., Талалаева О.С. Изучение острой токсичности и антиоксидантной активности экстракта листьев осины сухого. *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 9. – С. 308–312.
19. Беляцкая А. В., Кашликова И. М., Елагина А. О., Краснюк (мл.) И. И., Краснюк И. И., Степанова О.И. Нитрофураны для наружного применения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019; 8(2): 38–47.
20. He X, Hu W, Kaplan CW, Guo L, Shi W, Lux R. Adherence to streptococci facilitates *Fusobacterium nucleatum* integration into an oral microbial community. *Microb Ecol*. 2012;63(3):532-542. doi:10.1007/s00248-011-9989-2.
21. Zhu B, Macleod LC, Kitten T, Xu P. *Streptococcus sanguinis* biofilm formation & interaction with oral pathogens. *Future Microbiol*. 2018;13(8):915-932. doi:10.2217/fmb-2018-0043.
22. Kumarasamy B, Manipal S, Duraisamy P, Ahmed A, Mohanaganesh S, Jeevika C. Role of aqueous extract of morinda citrifolia (Indian noni) ripe fruits in inhibiting dental caries-causing streptococcus mutans and streptococcus mitis. *J Dent (Tehran)*. 2014;11(6):703-710.
23. Cabal B, Cafini F, Esteban-Tejeda L, et al. Inhibitory effect on in vitro *Streptococcus oralis* biofilm of a soda-lime glass containing silver nanoparticles coating on titanium alloy. *PLoS One*. 2012;7(8):e42393. doi:10.1371/journal.pone.0042393.
24. Mirpour M, Gholizadeh Siahmazgi Z, Sharifi Kiasaraie M. Antibacterial activity of clove, gall nut methanolic and ethanolic extracts on *Streptococcus mutans* PTCC 1683 and *Streptococcus salivarius* PTCC 1448. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2015;5(1):7-10. doi:10.1016/j.jobcr.2015.02.002.
25. Wu S, Liu Y, Zhang H, Lei L. Nano-graphene oxide with antisense walR RNA inhibits the pathogenicity of *Enterococcus faecalis* in periapical periodontitis. *J Dent Sci*. 2020;15(1):65-74. doi:10.1016/j.jds.2019.09.006.
26. Lee J, Lee JB, Song HY, et al. Diagnostic Models for Screening of Periodontitis with Inflammatory Mediators and Microbial Profiles in Saliva. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):820. Published 2020 Oct 14. doi:10.3390/diagnostics10100820/
27. Cai Z, Zhu T, Liu F, Zhuang Z, Zhao L. Co-pathogens in Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:723719. Published 2021 Sep 20. doi:10.3389/fmed.2021.723719.
28. Li Q, Wang H, Tan L, et al. Oral Pathogen *Fusobacterium nucleatum* Coaggregates With *Pseudomonas aeruginosa* to Modulate the Inflammatory Cytotoxicity of Pulmonary Epithelial Cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:643913. Published 2021 Mar 19. doi:10.3389/fcimb.2021.643913.
29. Richards AM, Abu Kwaik Y, Lamont RJ. Code blue: *Acinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Mol Oral Microbiol*. 2015;30(1):2-15. doi:10.1111/omi.12072.
30. Ковалевский А.М., Латиф И.И., Ковалевский В.А., Шаров А.Н., Носова М.А., Некрасова В.Б. Патент РФ на изобретение № 2733718 от 06.10.2020. Композиция в форме геля для ухода за тканями полости рта.
31. Никитенко В.В., Ковалевский А.М., Латиф И.И. Эффективность применения композиции в форме геля с экстрактом коры осины и хлорофиллом для лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта.
32. Латиф И.И., Ковалевский А.М., Носова М.А., Шаров А.Н., Краева Л.А. Оценка эффективности гелевой композиции для ухода тканями полости рта. *Стоматологическая весна в Белгороде - 2022: сборник трудов Международной научно-практической конференции к 100-летию МГМСУ*. - Белгород: ИД «БелГУ» НИУ «БелГУ», 2022 - 276 с. УДК 616.31(470.325).

References

1. Borodulina I.I., Vasilyeva L.V., Rumakin V.P., Kovalevsky A.M., Fadeev R.A., Grebnev G.A. Morphology of the periodontal pocket in chronic generalized periodontitis of moderate severity. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. - 2019. - No. 14. - P.164–167. (inRussian)
2. Tsepov, L.M., Goleva N.A. The role of microflora in the occurrence of inflammatory periodontal diseases. *Periodontology*. - 2009. - No. 1. - P. 7–12. (inRussian)

3. Tonetti, M.S., Van Dyke T.E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFPA. AP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J. Periodontol.* – 2013. – Vol. 84, № 4 (Suppl.). – P. 24–29. (inRussian)
4. Kardanova, L.V., Tk hazaplizheva M.T., Balkarov A.O. Some aspects of local treatment of chronic inflammatory periodontal diseases. *Modern problems of science and education.* - 2014. - No. 6. - S. 1048–1054. (inRussian)
5. Iordanishvili A.K., Kovalevsky A.M. *Faculty dentistry: a guide for dentists.* M.: SIMK, 2015. - 504 p.
6. Tk hazaplizheva, M.T., F.R. Batyrbekov. Comparative evaluation of the effectiveness of isolated and combined use of chlorhexidine and low-frequency ultrasound in the complex treatment of moderate periodontitis. *Proceedings of the V World Congress on Immunology and Allergy. Allergology and Immunology.* - 2007. - V. 8, No. 1. - P. 145. (inRussian)
7. Barnett, M.L. The rationale for the daily use of an antimicrobial mouthrinse *J. Am. Dent. Assoc.* – 2006. – Vol. 137. – P. 16–21.
8. Teles, R.P., Teles F.R.F. Antimicrobial agents used in the control of periodontal biofilms: effective adjuncts to mechanical plaque control. *Braz. Oral Res.* 2009. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 39–48.
9. Nikolaev A.I., Tsepov L.M. *Practical dentistry: textbook. allowance 11th ed.* – M.: MEDpress-inform, 2018. – 928 p. (inRussian)
10. Kiyun, I.D. Comparative study of whitening toothpastes with moderate abrasiveness. *Young scientist.* - 2015. - No. 6. - P. 274–277. (inRussian)
11. Fedorov, Yu.A., Drozhzhina V.A. *Prevention of dental diseases. Dentistry: a textbook for medical schools and postgraduate training of specialists, ed. V.A. Kozlov.* - St. Petersburg: SpecLit, 2011. - S. 36–67. (inRussian)
12. Dzhioeva, R.F. Clinical efficacy of phytotherapy in the treatment of chronic generalized periodontitis. *Bulletin of the Medical Dental Institute.* - 2013. - No. 4 (27). – P. 27–29. (inRussian)
13. Ulitovsky, S.B. *Mouthwashes or liquid oral hygiene products.* St. Petersburg: Man, 2017. - 192 p. (inRussian)
14. Ulitovsky, S.B. *Means of individual oral hygiene: a textbook for postgraduate. education (for continuing medical education (CME) of dentists).* M.: Spec. medical publishing book, 2018. - 200 p. (inRussian)
15. Drozhzhina, V.A., Petrishchev N.N., Fedorov Yu.A. Increasing the physiological resistance of white rat periodontal tissues under the action of biologically active substances of kelp. *Physiol. magazine.* - 1995. - T. 81, No. 2. - S. 126-133. (inRussian)
16. Blinova K.F., Borisova N.A., Gortinsky G.P. [and etc.]. *Botanical-pharmacognostic dictionary: Ref. benefit.*; ed. Blinova K.F., Yakovlev G.P. - M.: Higher school, 1990. - 272 p. (inRussian)
17. Deineko I.P., Faustova N.M. Elementary and group chemical composition of pine bark and wood. *Chemistry of plant raw materials.* - 2015. - No. 1. - P. 51–62. (inRussian)
18. Lobanova I.Yu., Turetkova V.F., Zverev Ya.F., Talalaeva O.S. Study of acute toxicity and antioxidant activity of dry aspen leaf extract. *Basic research.* - 2012. - No. 9. - P. 308–312. (inRussian)
19. Belyatskaya A. V., Kashlikova I. M., Elagina A. O., Krasnyuk (Jr.) I. I., Krasnyuk I. I., Stepanova O. I. Nitrofurans for external use. *Development and registration of medicines.* 2019; 8(2): 38–47. (inRussian)
20. He X, Hu W, Kaplan CW, Guo L, Shi W, Lux R. Adherence to streptococci facilitates *Fusobacterium nucleatum* integration into an oral microbial community. *Microb Ecol.* 2012;63(3):532-542. doi:10.1007/s00248-011-9989-2.
21. Zhu B, Macleod LC, Kitten T, Xu P. *Streptococcus sanguinis* biofilm formation & interaction with oral pathogens. *Future Microbiol.* 2018;13(8):915-932. doi:10.2217/fmb-2018-0043.
22. Kumarasamy B, Manipal S, Duraisamy P, Ahmed A, Mohanaganesh S, Jeevika C. Role of aqueous extract of *Morinda citrifolia* (Indian noni) ripe fruits in inhibiting dental caries-causing streptococcus mutans and streptococcus mitis. *J Dent (Tehran).* 2014;11(6):703-710.
23. Cabal B, Cafini F, Esteban-Tejeda L, et al. Inhibitory effect on in vitro *Streptococcus oralis* biofilm of a soda-lime glass containing silver nanoparticles coating on titanium alloy. *PLoS One.* 2012;7(8):e42393. doi:10.1371/journal.pone.0042393.

24. Mirpour M, Gholizadeh Siahmazgi Z, Sharifi Kiasaraie M. Antibacterial activity of clove, gall nut methanolic and ethanolic extracts on *Streptococcus mutans* PTCC 1683 and *Streptococcus salivarius* PTCC 1448. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2015;5(1):7-10. doi:10.1016/j.jobcr.2015.02.002.
25. Wu S, Liu Y, Zhang H, Lei L. Nano-graphene oxide with antisense walR RNA inhibits the pathogenicity of *Enterococcus faecalis* in periapical periodontitis. *J Dent Sci.* 2020;15(1):65-74. doi:10.1016/j.jds.2019.09.006.
26. Lee J, Lee JB, Song HY, et al. Diagnostic Models for Screening of Periodontitis with Inflammatory Mediators and Microbial Profiles in Saliva. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(10):820. Published 2020 Oct 14. doi:10.3390/diagnostics10100820/
27. Cai Z, Zhu T, Liu F, Zhuang Z, Zhao L. Co-pathogens in Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:723719. Published 2021 Sep 20. doi:10.3389/fmed.2021.723719.
28. Li Q, Wang H, Tan L, et al. Oral Pathogen *Fusobacterium nucleatum* Coaggregates With *Pseudomonas aeruginosa* to Modulate the Inflammatory Cytotoxicity of Pulmonary Epithelial Cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:643913. Published 2021 Mar 19. doi:10.3389/fcimb.2021.643913.
29. Richards AM, Abu Kwaik Y, Lamont RJ. Code blue: *Acinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Mol Oral Microbiol.* 2015;30(1):2-15. doi:10.1111/omi.12072.
30. Kovalevsky A.M., Latif I.I., Kovalevsky V.A., Sharov A.N., Nosova M.A., Nekrasova V.B. Composition in the form of a gel for the care of oral tissues. Patent RF N 2733718; 2020. (inRussian)
31. Nikitenko V.V., Kovalevsky A.M., Latif I.I. The effectiveness of the composition in the form of a gel with aspen bark extract and chlorophyll for the treatment and prevention of inflammatory periodontal diseases. (inRussian)
32. Latif I.I., Kovalevsky A.M., Nosova M.A., Sharov A.N., Kraeva L.A. Evaluation of the effectiveness of a gel composition for oral tissue care. *Dental Spring in Belgorod - 2022: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference for the 100th Anniversary of MGMSU. - Belgorod: Publishing House "BelGU" NRU "BelGU", 2022 - 276 p. UDC 616.31(470.325).* (inRussian)

Информация для РИНЦ

1. Носова Мария Александровна, врач-стоматолог, хирург, пародонтолог, имплантолог Санкт-Петербургского Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 40 для творческих работников», Клинический консультант общества с ограниченной ответственностью «Стоматологический магазин «РОМАШКА», Клинический консультант по материалам «ЛИОПЛАСТ». Санкт-Петербург, Российская Федерация E-mail: mashanosova2013@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8667-7850>

2. Латиф Ирина Игоревна, Старший преподаватель кафедры общей стоматологии ФГБВОУ ВО «Военно-Медицинская Академия, МО РФ, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: rina.latif@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-1365>

3. Краева Людмила Александровна

Доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией медицинской бактериологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» E-mail: lykraeva@yandex.ru
WOS Research ID: H-1786-2012
Scopus Author ID: 23473821900
ID РИНЦ: 541620
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9115-3250>

4. Хамдулаева Галина Николаевна

М.н.с. лаборатории медицинской бактериологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»
WOS Research ID: H-1980-2012

5. Шаров Алексей Николаевич, провизор, магистр экономики, частный научный исследователь, Генеральный директор общества с ограниченной ответственностью «Стоматологический магазин «РОМАШКА», клинический консультант по материалам «ЛИОПЛАСТ», Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: me@sharovalex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6426-3035>

INFORMATION ABOUT AUTHORS

1. Maria A. Nosova, DDS, Saint-Petersburg state medical Polyclinic No. 40 for creative professionals, Clinical consultant of the Dental Shop HAMOMILLA LLC, Clinical consultant on LYOPLAST materials, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: mashanosova2013@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8667-7850>

2. Irina I. Latif, Senior Lecturer in General Dentistry of MMA named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation
E-mail: rina.latif@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-1365>

3. Lyudmila A. Kraeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Laboratory of Medical Bacteriology FBUN "St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur".
E-mail: lykraeva@yandex.ru WOS Research ID: H-1786-2012 Scopus Author ID: 23473821900 RYNC ID: 541620 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9115-3250>

4. Galina N. Khamdulaeva M.N.S. Laboratory of Medical Bacteriology FBUN "St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur". WOS Research ID: H-1980-2012

5. Alexey N. Sharov, pharmacist, MA in Economics, private researcher, General Director of Dental Shop HAMOMILLA” LLC, consultant on LYOPLAST materials, Saint Petersburg, Russian Federation E-mail: me@sharovalex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6426-3035>