

20. Harris, R.J. The connective tissue partial thickness double pedicle graft: The results of 100 consecutively treated defects / R.J. Harris // J. Periodontol. – 1994. – Vol. 65. – P. 448-451.
21. Miller, P.D. Jr. A classification of marginal tissue recession / P.D. Miller Jr. // Int J Periodont Rest Dent. – 1985. – Vol. 5. – P. 9-11.
22. Otto Zuhr, Marc Hurzeler Plastic-Esthetic Periodontal and Implant Surgery M.: Азбука, 2014. – 7-519 с.
23. Sato N. Пародонтальная хирургия: клинический атлас. Quintessence, 2000.
24. Trombelli, L. Subpedicle connective tissue grafts versus guided tissue regeneration with bioabsorbable membranes in treatments of human gingival recession defects / L. Trombelli, A. Scabbia, D.N. Tatakis, G. Calura // J. Periodontol. – 1998. – Vol. 69. – P. 138-145.
25. Zuchelli, G. Integrated connective tissue in bioabsorbable barrier material and periodontal regeneration / G. Zuchelli, M. De Sanctis, C. Giauser // J. Periodontol. – 1997. – Vol. 68. – P. 996-1004.
26. Zucchelli, Giovanni. Mucogingival esthetic surgery – Milan: Quintessenza Edizioni, cop. 2013. P. 257 – 610.

Сведения об авторах

Солдатов Вениамин Сергеевич, врач-стоматолог стоматологического центра «Альфа-Дент», г. Санкт-Петербург; тел: 8(921)380-56-55
solves5@yandex.ru

УДК 61.616

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КАРИЕСА

Жаворонкова М.Д.¹, Ермолаева Л.А.¹, Суборова Т.Н.², Платонова А.Г.³

¹СПб Государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург,
Российская Федерация

³ООО «Медбазис», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация. Оценка роли бактерий как этиологического и патогенетического фактора в развитии и деструктивных заболеваний твердых тканей зубов представляет значительные трудности, поэтому совершенствование методов выявления и идентификации возбудителей стоматологических заболеваний является актуальным. Изучены возможности применения в стоматологии современных методов исследования микробных сообществ. Проведен анализ литературы по вопросам этиологии возбудителей кариеса и применению современных методов исследования микробных сообществ. Наиболее распространенные заболевания полости рта, вероятнее всего, вызваны многовидовыми сообществами, а не отдельными изолированными патогенами. Применение современных технологий для идентификации возбудителей кариеса позволит в будущем прояснить этиологию и патогенез заболеваний, определить круг возбудителей, будет способствовать повышению эффективности лечения и улучшать качество жизни пациентов.

Ключевые слова: кариес зубов, микробиота кариозной полости, микробные маркеры, метод газовой хромато-масс-спектрометрии, метагеномное секвенирование.

MODERN POSSIBILITIES OF IDENTIFICATION OF CARIES PATHOGENS

Zhavoronkova M.D.¹, Ermolaeva L.A.¹, Suborova T.N.², Platonova A.G.³

¹ Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russian Federation

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ ООО "Medbasis", Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. Evaluation of the role of bacteria as an etiological and pathogenetic factor in the development and destructive diseases of the hard tissues of teeth presents significant difficulties therefore, improving methods for identifying and identifying pathogens of dental diseases is relevant. The possibilities of using modern methods of studying microbial communities in dentistry have been studied. The analysis of the literature on the etiology of caries pathogens and the use of modern methods for the study of microbial communities is carried out. The most common oral diseases are most likely caused by multi-species communities, rather than individual isolated pathogens. The use of modern technologies to identify the causative agents of caries will in the future clarify the etiology and pathogenesis of diseases, determine the range of pathogens, will contribute to improving the effectiveness of treatment and improve the quality of life of patients.

Keywords: dental caries, microbiota of the carious cavity, microbial markers, gas chromatography-mass spectrometry method, metagenomic sequencing.

Введение

Проблема профилактики и лечения стоматологических заболеваний занимает одно из ведущих мест в связи широким и распространением, сложностью диагностики и негативным влиянием на здоровье человека [1,2]. Полость рта представляет собой своеобразную экологическую систему, связанную с внутренней средой организма и внешним окружением, важнейшей особенностью которой является присутствие в ней более 600 видов микроорганизмов [3]. Высокая частота ее поражения в значительной степени обусловлена особенностями строения и функции, постоянным контактом с внешней средой, разнообразной нагрузкой [4]. Оценка роли бактерий как этиологического и патогенетического фактора в развитии и прогрессировании заболеваний твердых тканей зубов представляет значительные трудности [5]. Вероятнее всего, заболевания твердых тканей зубов вызваны многовидовыми сообществами микроорганизмов [6], поэтому совершенствование методов выявления и идентификации возбудителей стоматологических заболеваний, в том числе глубокого кариеса, является актуальным [2, 4, 7, 8].

Материалы и методы. Проведен анализ литературы по вопросам этиологии возбудителей кариеса и применению современных методов исследования микробных сообществ. Представлены результаты апробации метода газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХМС) микробных маркеров для характеристики микробиоты кариозной полости. Метод ГХМС позволяет качественно и количественно выявить в исследуемом образце содержание микробных маркеров более чем 50 видов и родов бактерий, микромицетов и вирусов, а результаты измерения концентрации

микробных маркеров с последующей реконструкцией микробного сообщества позволяют определить микроэкологический статус, а также состав микст-инфекции в очаге поражения. В соответствии с представленным в литературе выработанным статистическим критерием подсчета результатов метода ГХМС считали, что отклонение от нормы приобретает клиническую значимость в том случае, когда численность микроорганизмов изменяется вдвое [9, 10, 11].

Результаты. Типичными представителями резидентной микрофлоры полости рта являются стрептококки (*S. mutans*, *S. sanguis*, *S. milleri*, *S. mitis*), различные микрококки, стафилококки, гемофильные палочки, нейссерии, коринебактерии, условно патогенные энтеробактерии, а также бактерии родов *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, реже встречаются *Selenomonas*, *Wollinella*, *Simonsiella*, *Treponema*, *Capnocytophaga* [12]. В развитии стоматологических заболеваний могут участвовать как специфические возбудители, так и сообщества микроорганизмов. Так, в настоящее время установлена ведущая роль *S. mutans* в этиопатогенезе кариеса, а по данным Малахова А. В. (2008), в развитии кариеса принимают участие аэробно-анаэробные ассоциации бактерий [13]. Микробные ассоциации могут присутствовать в кариозной полости, дентинных трубочках, пульпе и способствовать развитию морфологических изменений в ткани пульпы зуба [14, 15, 16, 17]. Открытые дентинные каналцы служат теми путями, по которым легко проникают микроорганизмы. Известно, что не все микроорганизмы подвижны, но они могут продвигаться по дентинным каналцам путем повторных клеточных делений и при давлении во время приема пищи или в процессе препарирования кариозной полости [18, 19]. Несмотря на применение современных методик и материалов при лечении кариеса, после препарирования кариозной полости твердые ткани зуба могут остаться инфицированными [20, 21, 22]. Традиционным способом выявления этиологически значимых бактерий является бактериологическая диагностика, включающая микроскопию, а также выделение чистых культур возбудителей и определение их чувствительности к антибиотикам. При этом удается выявить представителей аэробной и анаэробной микрофлоры, но невозможно учесть роль некультивируемых бактерий, а также выявить количественные соотношения в микробиоценозе при стоматологических заболеваниях. Техническая сложность выявления возбудителей диктует необходимость поиска альтернативных приемов диагностики [23].

Метод масс-спектрометрии был изобретен в начале XX века, с начала 1980-х годов масс-спектрометрия применяется для анализа ДНК. Это стало возможным в результате развития фундаментальных исследований в области молекулярной генетики бактерий, грибов, простейших и вирусов в конце XX века, когда был расшифрован геном, его организация и первичный нуклеотидный состав большинства микроорганизмов, а также их филогенетическое родство на молекулярно-генетическом уровне. Применение метода матричной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) в микробиологии позволило сократить время идентификации бактерий по их белковому спектру до нескольких минут, но требуется предварительное выделение чистых культур [24, 25].

Одной из биологических особенностей микрофлоры, необходимой для саморегуляции ее роста и жизнедеятельности, является образование короткоцепочечных жирных кислот. Известно, что клетки высших организмов синтезируют только прямоцепочечные, четные, насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты с числом атомов от 14 до 24, в то время как нечетные, разветвленные и циклопропановые жирные кислоты и жирные альдегиды встречаются лишь у бактерий, высшие жирные бета-оксикислоты присущи только грамотрицательным микроорганизмам. К настоящему времени состав жирных кислот большинства микроорганизмов изучен, доказана их родо- и видоспецифичность [26]. У бактерий выделяют более 250 жирных кислот и жирных альдегидов, тогда как в организме человека их всего около 25. Это определяет возможность родового или видового анализа инфекций и дисбиозов непосредственно в клиническом материале. Метод определения микроорганизмов по микробным маркерам с помощью газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХМС), разработанный группой авторов под руководством Осипова Г. А. [9, 10], сходен с генетическим анализом (полимеразная цепная реакция, определение последовательности нуклеотидов 16sРНК и пр.), поскольку состав жирных кислот детерминирован в ДНК. В то же время следует учитывать, что наличие микробного маркера может не означать, что в очаге поражения присутствуют живые бактерии.

По полученным нами данным, в результате исследования микробных маркеров методом ГХМС и реконструкции микробного сообщества в изученных образцах кариозной полости в наиболее высокой концентрации выявлялись типичные возбудители кариеса – бактерии рода *Streptococcus*. В 4–6 раз выше нормы была также концентрация бактерий родов *Staphylococcus*, *Nocardia*, *Alcaligenes* и вирусов Эпштейна-Барр и *Herpes simplex*. Выявлялись маркеры анаэробных микроорганизмов – бактерий рода *Clostridium*, которые входят в состав нормальной кишечной микрофлоры организма человека. Ведущим представителем этого рода была *C. perfringens*, способная образовывать более десяти разнообразных токсинов [27]. При проведении исследования не удалось выявить различий в частоте выявления основных возбудителей кариеса на разных уровнях препарирования кариозной полости. Так, *S. mutans* и в целом представители рода *Streptococcus* были выявлены во всех исследуемых образцах. Частота выделения микробных маркеров грибов, *S. epidermidis*, *C. perfringens*, *Ruminococcus spp.* и других микроорганизмов сокращалась несущественно или колебалась в разных пределах, что не позволило выявить значимых различий, за исключением *Alcaligenes spp.*, *Clostridium coccoides* и *Propionibacterium freudenreichii*, не относящихся к клинически значимым в стоматологии (табл. 1).

Выраженное сокращение количественных показателей было обнаружено только для отдельных микроорганизмов, роль которых в развитии кариеса не установлена. Так, комплекс микробных маркеров, характерных для представителей родов *Nocardia*, *Prevotella* и *Propionibacterium*, были выявлены только в пробах, полученных после раскрытия кариозной полости. Отмечалось сокращение содержания *Propionibacterium freudenreichii* с $(3214 \pm 3232) \cdot 10^5$ кл/г биоматериала после раскрытия кариозной полости до $(591 \pm 1011) \cdot 10^5$ кл/г биоматериала после некротомии и до $(308 \pm 816) \cdot 10^5$ кл/г биоматериала – после формирования стенок

Таблица 1 – Частота выявления микробных маркеров в образцах смывов с поверхности дентина полости кариозного зуба на разных этапах обработки [цит. по 27]

Микроорганизмы	Частота выявления микробных маркеров				
	после раскрытия кариозной полости (n=7)	после некро- томии (n=7)	после формиро- вания стенок и дна полости (n=7)	Значение критерия χ^2	Уровень значимости различий
<i>Streptococcus mutans</i>	7	7	7	0,000	$p > 0,05$
<i>Micromycetes spp.</i>	7	7	7	0,000	$p > 0,05$
<i>Streptococcus spp.</i>	6	7	7	0,053	$p > 0,05$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	5	5	0,248	$p > 0,05$
<i>Clostridium perfringens</i>	7	4	5	0,485	$p > 0,05$
<i>Ruminococcus spp.</i>	5	4	5	0,088	$p > 0,05$
<i>Lactobacillus spp.</i>	3	6	4	0,649	$p > 0,05$
<i>Herpes simplex</i>	4	6	3	0,649	$p > 0,05$
<i>Staphylococcus spp.</i>	5	4	3	0,321	$p > 0,05$
<i>Alcaligenes spp.</i>	5	4	2	0,891	$p < 0,05^*$
<i>Clostridium difficile</i>	4	4	2	0,585	$p > 0,05$
<i>Nocardia asteroides</i>	2	4	4	0,585	$p > 0,05$
<i>Clostridium coccoides</i>	4	2	2	0,684	$p < 0,05^*$
<i>Eubacterium spp.</i>	3	2	3	0,188	$p > 0,05$
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	5	2	1	2,232	$p < 0,05^*$
<i>Streptomyces spp.</i>	2	3	3	0,188	$p > 0,05$
<i>Bifidobacterium spp.</i>	3	2	2	0,207	$p > 0,05$
<i>Corineform CDC-group XX</i>	3	2	2	0,207	$p > 0,05$
<i>Candida spp.</i>	3	2	2	0,207	$p > 0,05$

* $p < 0,05$

и дна полости. Таким образом, по данным ГХМС – исследования можно было предположить, что спектр возможных возбудителей кариеса в исследованных нами образцах включал как хорошо изученных возбудителей, так и анаэробные бактерии, вирусы и грибы. Были выявлены как типичные возбудители инфекционно-воспалительного процесса зуба, так и дополнительные микроорганизмы, роль которых в развитии заболевания не установлена. Вместе с тем, нельзя исключить, что липидные компоненты – микробные маркеры, обнаруженные в исследованных образцах, могли принадлежать погибшим микроорганизмам кишечной и кожной микрофлоры, включая вирусы и микромицеты, а в очаг поражения проникали лишь

специфические маркеры, концентрация которых пропорциональна содержанию микроба в организме человека [28].

Обсуждение. В последнее время благодаря достижениям микробиологии и генетики взгляды на роль микроорганизмов изменились: существование человека без них так же невозможно, как без воздуха, кислорода, пищи, воды, гравитации [29,30]. Совокупный вес всех микробов составляет от 3 до 5% от общего веса человека, больше чем мозг или сердце, а полость рта представляет собой один из пяти наиболее заселенных микроорганизмами биотопов. Наиболее распространенные заболевания полости рта в целом, и кариес в частности, вероятнее всего, вызваны многовидовыми сообществами, а не отдельными изолированными патогенами [31]. В совокупности роль патогенных видов и функции специфических генов при кариесе могут позволить изучить метагеномные исследования микроорганизмов. За последние полтора десятилетия были разработаны и продолжают успешно развиваться совершенно новые технологии определения последовательности нуклеиновых кислот, в основе которых лежит стремление к миниатюризации, автоматизации, увеличению объема получаемых данных, а также удешевлению процесса. Наиболее многообещающим методом анализа присутствия прокариотических и эукариотических микроорганизмов, в том числе патогенных, является высокопроизводительное секвенирование. Данное направление на стыке дисциплин является одним из наиболее перспективных методов изучения фундаментальных основ патогенеза, поскольку методы секвенирования последнего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) позволили в десятки и сотни раз ускорить процесс определения нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК микробиоты патологического очага. Метод NGS обеспечивает представление о составе микробных популяций. В настоящее время для обнаружения и идентификации микроорганизмов разработан ряд технологий, позволяющих выявлять нуклеиновые кислоты, входящие в состав микроорганизмов. Метагеномика (также известная как «микробная экологическая геномика») создает метагеномную «библиотеку» путем прямого извлечения ДНК или РНК всех микроорганизмов из образцов окружающей среды и их изучения с помощью стратегий геномных исследований. Метагеномный анализ на основе NGS стал центром клинических исследований после развития технологии секвенирования генов.

Появление NGS впервые позволило значительно ускорить и удешевить определение полной последовательности миллионов геномов организмов, начиная от бактерий и заканчивая человеком. Более того, появилась реальная возможность одновременно оценивать экспрессию тысяч генов в организмах, тканях и единичных клетках (секвенирование транскриптомов), а также анализировать регуляцию их активности (анализ экспрессии микроРНК и метилирования генома). Эти подходы реализуются на секвенаторах нового поколения производства коммерческих компаний Illumina, Thermo Fisher Scientific, Pacific Biosciences и Oxford Nanopore Technologies [32]. Количественное метагеномное секвенирование следующего поколения (Q-mNGS) является современным методом выявления возбудителей, который можно использовать для диагностики различных инфекционных заболеваний. Например, в начале декабря 2019 года в Ухане, провинция

Хубэй, Китай, возникла тяжелая необъяснимая пневмония. Уже 3 февраля 2020 г. было установлено, что новый коронавирус (SARS-CoV-2) вызывает пневмонию, что было определено с использованием mNGS на основе ПНК. По сравнению со временем, необходимым для идентификации SARS (пять месяцев), mNGS значительно сократила время, необходимое для точной идентификации последовательности гена вируса, до пяти дней [33]. Одним из узких мест, ограничивающих широкое распространение метода в клинической практике, является высокая стоимость [34].

Таким образом, анализ литературы по вопросам этиологии возбудителей кариеса и применению современных методов исследования микробных сообществ позволил установить, что наиболее распространенные заболевания полости рта, вероятнее всего, вызваны многовидовыми сообществами, а не отдельными изолированными патогенами. Исследование с помощью ГХМС-анализа показало, что в состав биоценоза образцов смывов с поверхности дентина кариозной полости входит широкий спектр микроорганизмов, включающий бактерии, вирусы и грибы. Типичные возбудители кариеса *Streptococcus mutans*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis* встречались практически во всех образцах. Кроме того, были широко распространены микромицеты, *Clostridium perfringens*, *Ruminococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* и другие микроорганизмы, не характерные для спектра возбудителей кариеса. Истинную роль обнаруженных особенностей микробиоты кариозной полости, совокупности патогенных видов и функций специфических генов при кариесе смогли бы, вероятно, прояснить исследования с использованием метагеномных технологий. Применение современных технологий для идентификации возбудителей кариеса зубов позволит в будущем прояснить этиологию и патогенез заболевания, определить круг возбудителей, будет способствовать повышению эффективности лечения и улучшит качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Цепов Л. М., Николаев А. И. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта. – Москва: МЕДпресс-информ. – 2008:272. [Серов Л. М., Nikolaev A. I. Diagnosis, treatment and prevention of periodontal diseases. – Moscow: MEDpress-inform. – 2008: 272. (InRuss.)].
2. Соколов Н.А., Климова Е.А., Пономарева К.Г., Полякова Е.А., Бродина Т.В. Исследование микробиологических и биохимических изменений в полости рта после терапии кариеса. – Медицинский Альянс. 2017; 2:74-79. [Sokolovich N.A., Klimova E.A., Ponomareva K.G., Polyakova E.A., Brodina T.V. The study of microbiological and biochemical changes in the oral cavity after caries therapy.- Medical Alliance. – 2017; 2:74-79. (InRuss.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29825893>
3. Микробиология и иммунология для стоматологов: пер. с англ. / под ред. Ламонта Р. Дж., Лантц М. С., Берне Р. А., Лебланка Д. Дж.; пер. с англ. под ред. Леонтьева В. К. Москва: Практическая медицина. 2010:504. [Microbiology and immunology for dentists: Per. from English / ed. Lamont R.J., Lantz M.S., Berne R.A., Leblanca D.J. ; trans. from English under the editorship of Leontyeva V.K. Moscow: Practical Medicine. 2010: 504. (In Russ.)].
4. Климова Е.А., Соколов Н.А., Бродина Т.В. Микробиота полости рта как ключ к пониманию кариозного процесса, состояние вопроса на 2016 год. – Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. 2017; 1(12):54-59. [Klimova E.A.,

Sokolovich N.A., Brodina T.V. The microbiota of the oral cavity as a key to understanding the carious process, the status of the issue for 2016. – Bulletin of St. Petersburg State University. – 2017; 1(12):54-59. (In Russ.].DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.105

5. Хулаев И. В., Сижажева А. М., Малаева М. Б., Тхазаплизева М. Т. Роль микроорганизмов в развитии осложнений кариеса. – Современные проблемы науки и образования. 2015;2:103. [Hulaev I.V., Sihazazheva A. M., Malaeva M. B., Tk hazaplizheva M. T. The role of microorganisms in the development of complications of caries. Modern problems of science and education. 2015; 2: 103. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=24122936>.

6. Тец Г. В., Смирнова Е. И., Кардава К. М., Карамян Т. А., Михайлова Д. В., Викина Д. С., Израйлов А. М., Вечерковская М. Ф., Норман Л. Л., Перекалина Т. А., Шмидт Е. Н., Артеменко Н. К., Заславская Н. В., Тец В. В. Малоизвестные бактерии, выделенные при заболеваниях человека. – Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2017;24(1):35-39. [Tec G. V., Smirnova E. I., Kardava K. M., Karamyan T. A., Mihajlov aD. V., Vikina D. S., Izrailov A. M., Vecherkovskay aM. F., Norman L. L., Perekalina T. A., SHmidt E. N., Artemenko N. K., Zaslavskaya N. V., Tec V. V. Little-known bacteria is olated from human diseases. – Scientific notes of St. Petersburg State Medical University. I.P. Pavlova. – 2017; 24 (1): 35-39. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29314567>.

7. Владимирова М.Д., Веселков С.А. Влияние метода финишной обработки композитной реставрации на образование зубного налета у пациента. – Студенческий форум, 2019. – С.9-12. [Vladimirova M.D., Veselkov S.A. The influence of the method of finishing processing of composite restoration on the formation of plaque in a patient. – Student forum, 2019. – P.9-12 (In Russ.)].

8. Ulu Güzel K.G., Kirzioğlu Z., Özkorucuklu S. Dentin permeability of carious primary teeth. – Niger. J. Clin. Pract. – 2017; 20(12):1566-1570. DOI: 10.4103/1119-3077.196078

9. Патент 2086642 Российской Федерации, С12N 1/00, 1/20, С12Q 1/4. Способ определения родового (видового) состава ассоциации микроорганизмов / Г. А. Осипов; Приоритет от 24 дек. 1993 г. [Patent 2086642 of the Russian Federation, С12N 1/00, 1/20, С12Q 1/4. The method for determining the generic (species) composition of the association of microorganisms / G. A. Osipov; Priority Dec 24 1993 year (In Russ.)].

10. Осипов Г.А., Федосова Н.Ф., Лядов К.В. Количественный in situ микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии. – Здравоохранение и медицинские технологии. 2007; 5: 20–23. [Osipov G.A., Fedosova N.F., Lyadov K.V. Quantitative in situ microbiological analysis of lipid markers in biological fluids using gas chromatography-mass spectrometry. – Health and medical technology. – 2007; 5: 20–23. (In Russ.)].

11. Попов Д. А., Овсеев С. Т., Осипов Г. А., Вострикова Т. Ю. Ускоренный способ идентификации возбудителей бактериемий с применением метода газовой хромато-масс-спектрометрии. – Клиническая лабораторная диагностика. 2013;5:54-58. [Popov D.A., Ovseyenko S.T., Osipov G.A., Vostrikova T.Yu..The express mode of identification of agents of bacteriemias using the technique of gas chromatography-mass spectrometry.- Clinical laboratory diagnostics. – 2013;5:54-58. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20232813>.

12. Микробиология, вирусология, иммунология / под ред. Царева В. Н. Москва: Изд-во «Практическая медицина», «ГЭОТАР-Медиа». 2010:581. [Microbiology, Virology, Immunology / Ed. Tsareva V.N. Moscow: Publishing House “Practical Medicine”, “GEOTAR-Media”. 2010: 581. (In Russ.)].

13. Малахов А.В. Клинико-лабораторное обоснование применения стеклоиономерных прокладочных материалов при лечении кариеса дентина зубов. Дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2008:217. [Malakhov A.V. Clinical and laboratory justification for the use of glass-ionomer cushioning materials in the treatment of dental dentin caries. Dis. ... cand. honey. sciences. Moscow. 2008: 217. (In Russ.)].

14. Вавилова Т. П., Островская И. Г. Биохимия и физиология пульпы зуба. Монография. – М.: Изд-во Медиа-Сфера. 2008: 136. [Vavilova T. P., Ostrovskaya I. G. Biochemistry and physiology of tooth pulp. Monograph. – М.: Publishinghouse Media-Sphere. -2008; 136. (InRuss.)].

15. Паразян Л.А. Особенности регенерации и терапии патологии пульпы зуба с частичным или полным сохранением её жизнеспособности» (экспериментальное исследование). дис. ... канд.мед.наук/Вогград.М.2017;180с. [Parazyan L.A. Features of regeneration and treatment of tooth pulppathology with partial or complete preservation of its viability”(experimental study) dissertation abstract. – Vogograd. – М. 2017: 180 p. (InRuss.)].

16. Сирак С.В., Вафиади М.Ю., Неминущая Е.Г., Копылова И.А. Морфологические особенности кровоснабжения и иннервации пульпы зуба при кариесе эмали и дентина. – Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018; 1(1):93-96. [Sirak S.V., Vafiadi M.YU., Neminishchaya E.G., Kopylova I.A. Morphological features of blood supply and innervation of tooth pulp during caries of enamel and dentin. – Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2018; 1(1):93-96. (In Russ.)].

17. Faustova M.O., Ananieva M.M., Basarab Y.O. [et al.] Bacterial factors of cariogenicity (literature review). – Wiad. Lek. 2018;71(2):378-382. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29786589/>.

18. Микробиология : учеб.пособие / В. В. Лысак. – Минск:БГУ. 2007; 000. [Microbiology: textbook. allowance / V.V. Lysak. – Minsk: BSU. 2007; 000 (In Russ.)].

19. Казакова Л.Н., Власова С.П., Лебедева С.Н., Бабаджанян С.Г. Изменение микробиологического состава деминерализованного дентина дна кариозной полости в процессе лечения глубокого кариеса у детей. – Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9(3):412-415. [Kazakova L.N., Vlasova S.P., Lebedeva S.N., Babadzhanyan S.G. Changes in the microbiological composition of demineralized dentin in the bottom of the carious cavity during the treatment of deep caries in children. – Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2013; 9(3):412-415. (InRuss.)].<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21156625>.

20. Мишина Н.С., Борозенцева В.А., Болгов К.С. Клиническая оценка качества пломбирования фиссур при использовании различных методик препарирования. –Клиническая стоматология. 2019;4(92):810. [MishinaN.S.,BorozencevaV.A., Bolgov K.S. Clinical assessment of thequality of fissure fillingusing various methods of preparation. – ClinicalDentistry. – 2019; 4(92):8-10 (InRuss.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41601774>.

21. Боровский Е.В. Терминология и классификация кариеса зубов и его осложнений. – Клиническая стоматология. 2004; 1:6-9. [Borovskij E.V. erminology and classification of dental caries and its complications. – Clinical Dentistry. – 2004; 1:6-9. (In Russ.)].

22. Хрустюк В.С., Князева М.А. Усовершенствование способа дезинфекции глубокой кариозной полости. – Стоматолог (Минск). 2014;3(14):38-41. [Hrustyuk V. S., Knyazeva M. A. Improvement of the deep carious cavity disinfection method. – Dentist (Minsk). – 2014; 3 (14): 38-41. (InRuss.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22554705>.

23. Орехова Л. Ю., Жаворонкова М. Д., Суборова Т. Н. Современные технологии

бактериологического исследования пародонтальных пространств. Пародонтология. 2013;2:9-13. [Orekhova L. Yu., Zhavoronkova M.D., Suborova T.N. Modern technologies of bacteriological research of periodontal spaces. Periodontology. 2013; 2: 9-13. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20678451>.

24. Жуховицкий В.Г. MALDI-TOF MS: качественный прорыв в микробиологической диагностике /Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ: тез. докл. V научно-практ. конф. – М., 2012. – С. 17-19. [Zhuchovizkii V. G. MALDI-TOF MS:kashestvennyi proryv v microbiologishescoj diagnostike /Sovremennye tehnologii i metody diagnostiki razlichnykh grupp zabolevanii, laboratornyi analiz: tez/ dokl. V naushno-prakt. konf. – М.,2012. – С. 17-19.]

25. V. Schmidt, A. Jarosch, P. März, C. Sander, V. Vacata, W. Kalka-Moll. Rapid identification of bacteria in positive blood culture by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. – Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2012;31(3):311-7. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1312-0>.

26. N. V. Beloborodova, G. A. Osipov. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship. – Microbial ecology in Health and Disease. 2000;12(1):12-21. <https://doi.org/10.1080/089106000435545>.

27. Жаворонкова М.Д., Суборова Т.Н., Орехова Л.Ю., Платонова А.Г., Оксас Н.С.. Микробиота кариозного дентина при обработке зубов борами различной зернистости. –Клиническая стоматология. – 2020. – № 4(96). – С. 6-13. [Zhavoronkova M.D., Suborova T.N., Orekhova L.Yu., Kuchumova E.D., Platonova A.G. Microbiota of carious dentin in the treatment of teeth with borons of various granularity.-Clinical dentistry.-2020;4(96):6-13(In Russ.)].

28. Жаворонкова М.Д., Суборова Т.Н., Орехова Л.Ю., Кучумова Е.Д., Платонова А.Г. Перспектива использования метода хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров в стоматологии. Обзор литературы. – Стоматология детского возраста и профилактика. 2019;19(4):64-71. [Zhavoronkova M.D., Suborova T.N., Orekhova L.Yu., Kuchumova E.D., Platonova A.G. Feasibility of microbial markers detection by chromatomass-spectrometry in dentistry. Literature review. – Pediatric dentistry and dental profilaxis. 2019;19(4):64-71(In Russ.)]. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2019-19-4-64-71>.

29. Dietert R. (Дитерт Р.) Человеческий суперорганизм. М.: КоЛибри, Азбука-Аттикус, 2016: 416 с.

30. Marchesi J. R., Adams D. H., Fava F., Hermes G. D, Hirschfield G. M., Hold G. et al. The gut microbiota at host health: a new clinical frontier. – Gut. 2016; 65(2): 330–339. doi: 10.1136/gutjnl-2015–309990.

31. N. S. Jakubovics, S. A. Yassin, A. H. Rickard. Community Interactions of Oral Streptococci. – Advances in Applied Microbiology. 2014;87:47-49. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800261-2.00002-5>.

32. Деревщикова М.И., Сыромятников М.Ю., Попов В.Н.. Использование молекулярно-генетических методов для микробиологического контроля пищевой продукции // Техника и технология пищевых производств. – 2018. – Т. 48, № 4. – С. 87–113. [Derevshchikova M.I., Syromyatnikov M.Yu., Popov V.N. The use of molecular genetic methods for microbiological control of food products // Technique and technology of food production. 2018; 48(4):87-113.] DOI: <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2018-4-87-113>.

33. N.a. Zhu, D. Zhang, W. Wang, X. Li, B.o. Yang, J. Song, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. – N Engl J Med 2020; 382:727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

Yuxin Dong, Yulei Gao, Yanfen Chai, Songtao Shou. Use of Quantitative Metagenomics Next-Generation Sequencing to Confirm Fever of Unknown Origin and Infectious Disease // <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.931058/full>.

Сведения об авторах

Жаворонкова Марина Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета. Санкт-Петербург, Российская Федерация; mdzhdoc@gmail.com , телефон 89219405140

Ермолаева Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета. Санкт-Петербург, Российская Федерация; e9573821@yandex.ru

Суборова Татьяна Николаевна, д.б.н., доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Санкт-Петербург, Российская Федерация; microbiologma@list.ru

Платонова Анна Геннадьевна, ведущий специалист ООО «Медбазис», Санкт-Петербург, Российская Федерация; platonova@medbazis.com