

Сравнительная оценка изменения микробиома пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом после проведения Вектор-терапии

Слажнева Е.С.¹, Атрушкевич В.Г.¹, Орехова Л.Ю.², Румянцев К.А.³, Лобода Е.С.², Зайцева О.С.⁴

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

³Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова, Москва

⁴Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва
Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Разработка и внедрение в широкую клиническую практику эффективных методов удаления поддесневой биопленки, позволяющих качественно удалить пародонтопатогены и сохранить структуру поверхности корня для последующего восстановления опорно-удерживающего аппарата зуба, является актуальным аспектом в лечении хронического генерализованного пародонтита.

Цель. Оценка эффективности удаления микробной биопленки у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при использовании Вектор-терапии в сравнении с ручными инструментами.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 119 пациентов (68 женщин и 51 мужчина) в возрасте 26-70 лет (средний возраст $47,0 \pm 12,5$ лет) с хроническим генерализованным пародонтитом средней и тяжелой степени. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от способа обработки поверхности корня (кюреты, аппарат Vector Paro, комбинированная обработка кюреты + Vector Paro). Пациентам всех групп проводили оценку клинических (PI, BOP, PD/ГПК, CAL/ППП) и рентгенологических параметров. Для микробиологического исследования использовали Real-time PCR с забором содержимого пародонтального кармана до обработки, через 10 дней и шесть недель. Оценивали динамику клинических показателей, частоту встречаемости, абсолютное количество, а также долю ключевых пародонтопатогенов микроорганизмов (*A. actinomycetemcomitans*, *P. Gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*) и *Candida albicans* от общей бактериальной массы содержимого пародонтального кармана. Результаты обработали статистически с использованием программы Statistica.

Результаты. При сравнении групп между собой была обнаружена статистически значимая связь в снижении BOP в группе 2 (Vector) и группе 3 (кюреты + Vector Paro) по сравнению с группой 1 (кюреты), обратная корреляционная зависимость между уровнем кровоточивости (BOP) на сроке наблюдения 10 дней ($r_s -0,463$, $p < 0,001$) и шесть недель ($r_s -0,342$, $p = 0,025$) и методом удаления поддесневых зубных отложений. Обнаружены статистически значимые различия в изменении частоты встречаемости, количества и доли пародонтопатогенных микроорганизмов в группах в динамике наблюдения, свидетельствующие об изменениях в структуре поддесневого микробиома.

Заключение. Включение Вектор-терапии в консервативный этап лечения значительно ускоряет сроки снятия воспаления в тканях пародонта и приводит к некоторым значительным сдвигам в структуре поддесневого микробиома.

Ключевые слова: пародонтит, пародонтопатогены, микробиом, Вектор-терапия, Real-time PCR.

Для цитирования: Слажнева Е. С., Атрушкевич В. Г., Орехова Л. Ю., Румянцев К. А., Лобода Е. С., Зайцева О. С. Сравнительная оценка изменения микробиома пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом после проведения Вектор-терапии. Пародонтология.2020;25(3):000-000. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-000-000>.

Comparative evaluation of changes in the periodontal microbiome in patients with chronic generalized periodontitis after Vector-therapy

E.S. Slazhneva¹, V.G. Atrushkevich¹, L.Yu. Orekhova², K.A. Rumyantsev³, Loboda E.S.², O.S. Zajceva⁴

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

³Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department, Moscow

⁴National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N. N. Priorov, Moscow
Russian Federation

Abstract

Relevance. The development and implementation into wide clinical practice an effective methods for removing subgingival biofilms, which allow qualitatively removing periodontopathogens and preserving the structure of the root surface for the subsequent restoration of the supporting-retaining apparatus of the tooth, is an important aspect in the treatment of chronic generalized periodontitis.

Purpose. To evaluate the effectiveness of removing microbial biofilm in patients with chronic generalized periodontitis using Vector-therapy in comparison with hand-held instruments.

Materials and methods. The study involved 119 patients (68 women and 51 men) in the age of 26-70 years (mean age 47.0 ± 12.5 years) with chronic generalized periodontitis of moderate and severe degree. The patients were divided into 3 groups depending on the method of root surface treatment (Curettes, Vector Paro, combined Curette Vector Paro treatment). Patients of all groups was evaluated such parameters, as BOP, PD / HPA, CAL / RFP and radiological parameters. For microbiological examination, real-time PCR was used with the sampling of the contents of the periodontal pocket before treatment for 10 days and 6 weeks. The dynamics of clinical indicators, frequency of occurrence, absolute, and the participation of key periodontal pathogenic microorganisms (*A. actinomycetemcomitans*, *P. Gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*) and *Candida albicans* from the total bacterial mass of the contents of the periodontal pocket were assessed. The results were processed statistically using the Statistica software.

Results. When comparing the groups with each other, a statistically significant relationship was found for a decrease in PB in group 2 (Vector) and group 3 (Curettes Vector Paro) in group 1 (Curettes), an inverse correlation between the level of bleeding (BOR) at a follow-up of 10 days ($rs -0.463$, $p < 0.001$) and 6 weeks ($rs -0.342$, p -value 0.025) and by the method of removing subgingival dental plaque. Statistically significant changes in the frequency of occurrence, number and proportion of periodontal pathogenic microorganisms in the groups were found in the dynamics of observation, indicating changes in the structure of the subgingival microbiome.

Conclusion. The inclusion of Vector therapy in conservative treatment significantly accelerates the timing of inflammation in the periodontal tissues and leads to some significant shifts in the structure of the subgingival microbiome.

Key words: periodontitis, periodontopathogens, microbiome, Vector therapy, real-time PCR.

For citation: E. S. Slazhneva, V. G. Atrushkevich, L. Yu. Orekhova, K. A. Rumyantsev, E. S. Loboda, O. S. Zajceva. Comparative evaluation of changes in the periodontal microbiome in patients with chronic generalized periodontitis after Vector-therapy. *Parodontologiya*.2020;25(3):000-000. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-3-000-000>.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания пародонта широко распространены во всем мире, особенно легкой и средней степени, частота встречаемости которых составляет около 50% [1]. В последние годы отмечается глобальный рост генерализованного пародонтита тяжелой степени, особенно среди пациентов в возрасте 30-40 лет, распространенность которого сегодня составляет около 10% [2]. Воспаление и разрушение тканей, связанное с заболеваниями пародонта, возникает в ответ на возмущенный (дисбиотический) субгингивальный микробиом. Микробное сообщество – очень сложно устроенная система, динамично меняющаяся и подстраивающаяся к предлагаемым обстоятельствам. Недавний метаанализ данных Human Microbiome Project (HMP) показал, что над- и поддесневые зубные отложения представлены 13 родами микроорганизмов, которые являются самыми многочисленными и имеют высокую распространенность: *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Carnoytophaga*, *Haemophilus* / *Aggregatibacter*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Leptotellia*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Lautropia* и *Porphyromonas* [3].

Вместе с бактериями грибковая флора также составляет здоровый микробиом ротовой полости человека. Хотя грибковая нагрузка у здоровых людей оценивается на несколько порядков ниже, чем бактериальная, размер и морфология грибковых клеток и их синергетические взаимодействия с бактериями предполагают важную роль этих организмов в формировании зубного налета [4]. Несмотря на сложности культивирования и отсутствие стандартного лабораторного протокола для извлечения ДНК грибов, недавние исследования с использованием секвенирования выявили многочисленные роды с высокой численностью и распространенностью в слюне, включая *Candida*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, *Aspergillus* / *Emericella* / *Eurotium* и другие [5].

Как показали современные микробиологические исследования, ни один микроорганизм не участвует в пе-

реходе от здоровья к заболеванию тканей пародонта. Развитие болезни связывают с переходом сообщества субгингивальных микроорганизмов, которые присутствуют в здоровом пародонте, в состоянии дисбиоза, при котором изменяется структура сообщества, видовой состав и численность в сторону патогенного состояния.

Недавнее клиническое долговременное исследование, изучавшее состав микрофлоры в активных участках пародонта по сравнению со стабильными, показало различия в составе и функциональной активности поддесневого микробиома. Пародонтальные карманы, которые продолжали развиваться, были обогащены грамотрицательными анаэробными и протеолитическими видами из родов *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Tannerella* и *Treponema*, в то время как стабильные участки имели более высокие доли аэробных и факультативных видов из родов *Neisseria* и *Streptococcus*. При этом важно отметить, что прогрессирование заболевания пародонта не связано исключительно с присутствием одного микробного вида, важную роль играет все поддесневое сообщество в целом [6]. Тем не менее, некоторые микроорганизмы, например *P. gingivalis*, могут выступать в качестве ключевых патогенов, изменяя симбиотическую микробиоту на дисбиотическую путем модификации реакции хозяина [7].

Нехирургическое лечение пародонтита фокусируется на удалении бактериальной биопленки с поверхности корня зуба и на подготовке поверхности корня к прикреплению соединительнотканых волокон. Для этой цели традиционно используются ручные инструменты (зоноспецифические кюреты), ультразвуковые и магнитоотриксционные инструменты. Scaling and root planning известен как традиционная пародонтальная терапия и считается золотым стандартом для консервативного этапа лечения заболеваний пародонта. Основываясь на этом, многочисленные исследования показывают улучшение как клинических, так и микробиологических параметров после проведения

этих процедур. Несмотря на успешные клинические результаты, ручное удаление микробной биопленки и обработка поверхности корня имеет ряд недостатков, в том числе считается трудоемким и утомительным как для пациентов, так и для врачей. Кроме того, агрессивный стиль в работе ручными инструментами после нескольких процедур оставляет заметные дефекты на поверхности корня зуба, что значительно снижает вероятность регенерации периодонта [8]. В связи с этим особенно актуальной является разработка и внедрение в широкую клиническую практику эффективных методов удаления поддесневой биопленки, позволяющих качественно удалить пародонтопатогены и сохранить структуру поверхности корня для последующего восстановления опорно-удерживающего аппарата зуба.

Ультразвуковая система Vector Paro (Dürr Dental, Германия) используется для процедуры нехирургической поддесневой обработки. Наконечник Vector Paro генерирует колебания с частотой 25 кГц и имеет металлические и изготовленные из углеродистого волокна насадки, которые используются для обработки всех поверхностей корня, а также в области фуркации. Этот прибор содержит кольцеобразное резонансное тело, вибрирующее от ультразвукового привода. Энергия вертикальной вибрации, преобразованная резонирующим кольцом устройства, передается от рабочего наконечника к поверхности корня и тканям пародонта с помощью содержащей гидроксипатит суспензии и воды. Таким образом, поверхности корней зубов гидродинамически очищаются, не вступая в непосредственный контакт с рабочим инструментом. Исследования показывают, что эффекты устройства Vector Paro заключаются в уменьшении инфицирования и значительном ускорении процесса заживления тканей [9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность удаления микробной биопленки у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при использовании Вектор-терапии в сравнении с ручными инструментами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 119 пациентов (68 женщин и 51 мужчина) в возрасте 26-70 лет (средний возраст $47,0 \pm 12,5$ лет) с установленным диагнозом «хронический генерализованный пародонтит» (K05.3 по МКБ-10). Исследование проводилось на клинической базе кафедры пародонтологии МГМСУ им А.И. Евдокимова. Все участники подписали форму информированного согласия перед началом исследования. Критериями включения пациентов в исследование являлись: наличие хронического генерализованного пародонтита средней и тяжелой степени; отсутствие пародонтологического лечения в течение шести месяцев до начала лечения; отсутствие применения анти-

бактериальных препаратов в течение шести месяцев до начала лечения; отсутствие системных заболеваний в декомпенсированной стадии; отсутствие беременности и лактации у женщин. В исследование были включены пациенты, у которых было не менее 14 зубов и не менее двух зубов с глубиной зондирования ≥ 4 мм в каждом квадранте. Критерием невключения явилось наличие у пациента диагноза «гингивит и хронический генерализованный пародонтит легкой степени».

Критериями исключения явилось отсутствие явки пациентов в определенные сроки для контроля проведенного лечения и несоблюдения пациентами рекомендаций, в том числе по домашней гигиене полости рта. В ходе исследования 12 человек выбыли из исследования в связи с тем, что они не явились в контрольные сроки для осмотра или не соблюдали рекомендации в ходе лечения. Итоговые группы были случайным образом сформированы следующим образом: группа 1 (кюреты) – 38 человек (21 женщина и 17 мужчин, средний возраст $46,1 \pm 12,4$ лет). В этой группе удаление поддесневых зубных отложений проводили с помощью зоноспецифических кюрет Грейси. Группа 2 (Vector Paro) – 36 человек (24 женщины и 12 мужчин, средний возраст $48,0 \pm 12,0$ лет). В этой группе удаление поддесневых зубных отложений проводили с помощью аппарата Vector Paro (Dürr Dental, Германия). Группа 3 (кюреты + Vector Paro) – 33 человека (20 женщин и 13 мужчин, средний возраст $48,1 \pm 12,0$ лет). В данной группе удаление поддесневых зубных отложений проводилось комбинированной методикой с применением вначале зоноспецифических кюрет Грейси, а затем аппарата Vector Paro (Dürr Dental, Германия). Удаление поддесневых зубных отложений проводилось до ощущения гладкой поверхности корня во всех трех группах (табл. 1).

Перед началом лечения всем пациентам было проведено стоматологическое обследование с определением клинических показателей состояния тканей пародонта (индекс зубного налета (PI Loe, Silness, 1967), индекс кровоточивости при зондировании (bleeding on probing BOP), глубина зондирования пародонтального кармана (PD/ГПК), из которого проводился забор содержимого для микробиологического исследования, средняя величина глубины зондирования пародонтальных карманов (срГПК) величина потери пародонтального прикрепления (CAL/ППП), подвижность зубов по Fleszar. Для характеристики состояния альвеолярной кости использовались ортопантограммы (ОПТГ) и конусно-лучевые компьютерные томограммы (КЛКТ).

Всем пациентам проводился комплекс профессиональных гигиенических мероприятий, включающий в себя удаление наддесневых зубных отложений с помощью ультразвукового скейлера, воздушно-абразивную обработку, полирование поверхностей зубов с помощью щеточки и пасты.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от тяжести пародонтита в исследуемых группах
Table 1. Distribution of patients depending on the severity of periodontitis in the study groups

	Группа 1 (Кюреты) (n) Group 1 (Curettes) (n)	Группа 2 (Vector Paro) (n) Group 2 (Vector Paro) (n)	Группа 3 (Кюреты + Vector Paro) (n) Group 3 (Curettes + Vector Paro) (n)	Всего Total
ХГП средней степени CGP of medium degree	11	10	5	26
ХГП тяжелой степени CGP of severe degree	27	26	28	81
Всего / Total	38	36	33	107

Для проведения микробиологического исследования забор содержимого пародонтального кармана производили с помощью стерильных бумажных эндодонтических штифтов (размер 25 по ISO) в области самого глубокого пародонтального кармана, подлежащего обработке. Перед забором участки изолировали ватными валиками и осторожно высушивали с помощью воздуха. Бумажные штифты помещали в пародонтальный карман на 20 секунд. Затем бумажные штифты помещали в стерильные пробирки типа Эппендорф объемом 1,5 мл. Образцы замораживали при температуре минус 20°C и в таком виде в течение семи дней доставляли в лабораторию фундаментальных исследований Московского клинического научно-практического центра имени А.С. Логинова ДЗМ для выделения ДНК из биологического материала. Пробы хранились в лаборатории при температуре минус 80°C не более четырех недель.

Экстракция ДНК из биологического материала проводилась с помощью комплектов для выделения ДНК «ПРОБА-НК-ПЛЮС» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Выделение осуществлялось из суспензии материала в физиологическом растворе объемом 100 мкл согласно методике, рекомендованной производителем. Полученный препарат нуклеиновых кислот растворяли в объеме 50 мкл. 5 мкл полученного таким образом препарата ДНК вносили в реакционную смесь для ПЦР-амплификации.

Для качественного и количественного определения пародонтопатогенных бактерий *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola* и *Candida albicans* использовали метод мультиплексной ПЦР в реальном времени с использованием набора реагентов «Пародонтоскрин» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Были использованы ранее разработанные наборы реагентов, состоящие из специфичных праймеров и специфичного к последовательности продукта флуоресцентно меченого зонда типа TaqMan (активируется ДНК-полимеразой в присутствии матричной цепи), к пяти пародонтопатогенным агентам и грибам рода *Candida*. ПЦР проводили с помощью детектирующего амплификатора «ДТ-Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Учет результатов реакции проводили с помощью программного обеспечения, детектирующего амплификатора «ДТ-Лайт». Количество выделенных микроорганизмов, также общая бактериальная масса измерялись в Лг ГЭ/мл.

Первый забор для микробиологического исследования проводился до начала всех лечебных манипуляций, в том числе и до профессиональной гигиены полости рта. Измерение клинических параметров и заборы десневой жидкости повторяли через 10 дней и через шесть недель после проведения удаления поддесневых зубных отложений.

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы Statistica 10. Анализ распределения рассматриваемых количественных данных оценивали критерием Шапиро – Уилка. Для сравнения одновременно трех групп использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями (критерий Краскела – Уоллиса, критерий Фридмана). Для межгруппового анализа номинальных переменных вычисляли коэффициент взаимной сопряженности χ^2 Пирсона. Для определения взаимосвязи между исследуемыми показателями использовали коэффициент Пирсона или Спирмена. В качестве критического уровня значимости при проверке статистических гипотез был установлен $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении клинических и рентгенологических показателей во всех группах до начала лечения не было выявлено статистически значимых различий между группами. Индексная оценка состояния пародонта, которая включала в себя такие показатели как PI, BOP, ГПК, срГПК, ППП, после удаления поддесневых зубных отложений во всех трех группах показала статистически значимое улучшение во всех группах исследования на сроках 10 дней и шесть недель по сравнению с исходным уровнем. При сравнении групп между собой была обнаружена статистически значимая связь в снижении уровня кровоточивости (по индексу BOP) в группе 2 (Vector) и группе 3 (кюреты + Vector Paro) сравнению с группой 1 (кюреты). По остальным параметрам статистически значимой разницы между группами не обнаружено.

Оценку изменения глубины зондирования определяли с помощью показателей PD и CAL для полного рта и участков отбора проб, в течение шести месяцев наблюдались значительные различия по сравнению с исходными измерениями для всех групп. При сравнении групп между собой эти параметры не имели статистически значимых различий (табл. 2).

При проведении регрессионного анализа полученных данных была обнаружена обратная корреляционная статистически значимая зависимость между уровнем кровоточивости (BOP) на сроке наблюдения 10 дней ($r_s -0,463$, $p < 0,001$) и шесть недель ($r_s -0,342$, $p = 0,025$), и методом удаления поддесневых зубных отложений, которая показала, что включение Вектор-терапии в консервативный этап лечения значительно ускоряет сроки снятия воспаления в тканях пародонта.

Результаты сравнения частоты встречаемости микроорганизмов до лечения и на сроках 10 дней и шесть недель после удаления поддесневых зубных отложений представлены в таблице 3. Согласно полученным данным, частота обнаружения микроорганизмов до лечения была одинаковой во всех трех группах и статистически не отличалась. Это свидетельствует о том, что изначально группы были сопоставимы между собой по частоте выявления каждого исследуемого микроорганизма. На 10-й день исследования не было обнаружено статистически значимой разницы в частоте обнаружения всех микроорганизмов между группами в зависимости от метода удаления поддесневых зубных отложений. Однако во всех группах отмечалась тенденция к снижению частоты встречаемости микроорганизмов по сравнению с исходными показателями. Частота встречаемости *P. gingivalis* снизилась на 10,1% ($\chi^2 5,907$, $p = 0,053$), *P. intermedia* на 9,7% ($\chi^2 9,52$, $p = 0,009$), *T. denticola* на 17,1% ($\chi^2 7,41$, $p = 0,025$) в группе 1 (кюреты). Снижение частоты обнаружения *T. denticola* также наблюдалось в группе 2 (Vector Paro) на 10,5% ($\chi^2 8,64$, $p = 0,014$).

Частота встречаемости микроорганизмов на сроке исследования шесть недель между группами также статистически значимо не различалась, кроме *Candida albicans*. Частота встречаемости гриба рода *Candida* наблюдалась в 4,25 раз больше в группе 2 (Vector), чем в группе 3 (кюреты + Vector Paro), а в группе 1 (кюреты) не обнаруживалась вообще. Наблюдалась тенденция к увеличению частоты встречаемости микроорганизмов по сравнению со сроком 10 дней в группе 1 (кюреты), в которой увеличилась частота встречаемости *P.gingivalis* с 71% до 84%, и достигла своего начального уровня частоты обнаружения ($\chi^2 5,907$, $p = 0,053$), у

Таблица 2. Сравнение клинических показателей состояния пародонта в группах исследования в зависимости от сроков наблюдения после проведения удаления поддесневых зубных отложений
 Table 2. Comparison of clinical indicators of periodontal condition in the study groups, depending on the time of observation after the removal of subgingival dental deposits

Сроки наблюдения Observation time	Группа 1 (Кюреты) Group 1 (Curettes) M ± SEM	Группа 2 (Vector Paro) Group 2 (VectorParo) M ± SEM	Группа 3 (Кюреты + Vector Paro) Group 3 (Curettes + Vector Paro) M ± SEM	H	p-value
PI					
До лечения Before treatment	1,51 ± 0,15	1,34 ± 0,0,12	1,35 ± 0,17	0,47	0,628
Через 10 дней In 10 days	0,70 ± 0,06	0,62 ± 0,06	0,64 ± 0,09	0,42	0,658
Через 6 недель After 6 weeks	0,64 ± 0,07	0,64 ± 0,07	0,69 ± 0,09	0,10	0,906
χ^2	29,0	24,1	18,2		
p-value	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*		
ВОР					
До лечения Before treatment	0,77 ± 0,05	0,64 ± 0,05	0,63 ± 0,07	1,81	0,177
Через 10 дней In 10 days	0,42 ± 0,04	0,32 ± 0,03	0,24 ± 0,03	7,35	0,002*
Через 6 недель After 6 weeks	0,31 ± 0,04	0,23 ± 0,03	0,19 ± 0,04	2,31	0,121
χ^2	30,50	28,7	19,5		
p-value	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*		
ГПК / PD					
До лечения Before treatment	6,41 ± 0,45	5,71 ± 0,38	6,31 ± 0,23	0,84	0,437
Через 10 дней In 10 days	5,64 ± 0,33	4,84 ± 0,32	5,37 ± 0,08	1,52	0,233
Через 6 недель After 6 weeks	5,26 ± 0,37	4,39 ± 0,36	4,73 ± 0,74	1,37	0,272
χ^2	28,4	24,8	20,8		
p-value	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*		
срГПК / avPD					
До лечения Before treatment	4,93 ± 0,22	5,06 ± 0,27	5,14 ± 0,34	0,15	0,858
Через 10 дней In 10 days	4,37 ± 0,19	4,48 ± 0,25	4,44 ± 0,30	0,07	0,937
Через 6 недель After 6 weeks	4,05 ± 0,20	4,28 ± 0,29	4,50 ± 0,28	0,87	0,434
χ^2	27,4	18	19,5		
p-value	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*		
ППП / CAL					
До лечения Before treatment	6,02 ± 0,34	5,63 ± 0,36	5,78 ± 0,7	0,32	0,732
Через 10 дней In 10 days	5,84 ± 0,34	5,09 ± 0,37	5,20 ± 0,44	1,22	0,308
Через 6 недель After 6 weeks	5,48 ± 0,41	5,05 ± 0,54	5,51 ± 0,54	0,25	0,785
χ^2	7,61	26,8	11,7		
p-value	0,022*	< 0.001*	0,003*		

* – обнаружены статистически значимые различия, H – критерий Краскела – Уоллиса χ^2 – критерий χ^2 Фридмана, PI – индекс гигиены, ВОР-индекс кровоточивости при зондировании, ГПК – глубина зондирования пародонтального кармана, из которого проводился забор содержимого для микробиологического исследования, срГПК – средняя глубина зондирования пародонтальных карманов, ППП – величина потери пародонтального прикрепления.

* – statistically significant differences were found, H – Kruskal – Wallis' criterion χ^2 – Friedman's Criterion, PI – hygiene index, BOP – bleeding on probing, PD – depth of probing of the periodontal pocket from which the contents were taken for microbiological research, avPD – average pocket depth, CAL – Clinical attachment loss.

Таблица 3. Частота обнаружения микроорганизмов в пародонтальных карманах (%)
Table 3. Frequency of detection of microorganisms in periodontal pockets (%)

Сроки наблюдения Observation time	Группа 1 (Кюреты) Group 1 (Curettes)	Группа 2 (Vector Paro) Group 2 (VectorParo)	Группа 3 (Кюреты + Vector Paro) Group 3 (Curettes + Vector Paro)	χ^2	p-value
A. actinomycetemcomitans					
До лечения Before treatment	39,5	30,6	39,3	0,79	0,675
Через 10 дней In 10 days	29,0	32,3	39,1	0,62	0,734
Через 6 недель After 6 weeks	32,0	20,0	41,2	1,98	0,373
χ^2	2,90	4,43	0,11		
p-value	0,236	0,110	0,946		
P. gingivalis					
До лечения Before treatment	81,6	94,4	92,9	3,71	0,156
Через 10 дней In 10 days	71,0	80,7	82,6	1,28	0,526
Через 6 недель After 6 weeks	84,0	85,0	76,5	0,55	0,761
χ^2	5,907	4,45	4,825		
p-value	0,053*	0,109	0,90		
P. intermedia					
До лечения Before treatment	84,2	69,4	67,9	3,02	0,221
Через 10 дней In 10 days	64,5	71,0	65,2	0,43	0,807
Через 6 недель After 6 weeks	72,0	65,0	70,6	0,27	0,872
χ^2	9,52	0,86	0,827		
p-value	0,009*	0,650	0,662		
T. forsythia					
До лечения Before treatment	97,4	97,2	100	0,774	0,679
Через 10 дней In 10 days	90,3	93,6	100	2,26	0,323
Через 6 недель After 6 weeks	92,0	90,0	88,2	0,168	0,920
χ^2	4,00	4,16	25,00		
p-value	0,136	0,126	< 0,001*		
T. denticola					
До лечения Before treatment	81,6	94,4	85,7	2,83	0,242
Через 10 дней In 10 days	64,5	83,9	87,0	4,92	0,085
Через 6 недель After 6 weeks	72,0	80,0	76,5	0,393	0,821
χ^2	7,41	8,64	4,37		
p-value	0,025*	0,014*	0,113		
Candida albicans					
До лечения Before treatment	7,9	8,3	10,7	0,137	0,934
Через 10 дней In 10 days	9,7	6,5	8,7	0,222	0,895
Через 6 недель After 6 weeks	0	25,0	5,9	8,33	0,016*
χ^2	9,93	17,71	1,60		
p-value	0,007*	< 0,001*	0,450		

* – обнаружены статистически значимые различия, χ^2 – критерий χ^2 Пирсона.

* – statistically significant differences were found, χ^2 – Pearson's Criterion χ^2 .

Таблица 4. Показатель общей бактериальной массы (ОБМ) (Lg ГЭ/мл) в группах в зависимости от сроков наблюдения
Table 4. Total bacterial mass (TBM) (Lg GE/ml) in groups depending on the time of observation

Сроки наблюдения Observation time	Группа 1 (Кюреты) Group 1 (Curettes) M ± SEM	Группа 2 (Vector Paro) Group 2 (VectorParo) M ± SEM	Группа 3 (Кюреты + Vector Paro) Group 3 (Curettes + Vector Paro) M ± SEM	H	p-value
Исходный уровень Baseline	7,4700 ± 0,0929	7,350 ± 0,128	7,500 ± 0,123	0,37	0,830
Через 10 дней In 10 days	6,960 ± 0,196	6,920 ± 0,121	7,220 ± 0,157	3,52	0,172
Через 6 недель After 6 weeks	7,170 ± 0,169	7,240 ± 0,154	7,110 ± 0,250	0,02	0,909
χ^2	2,25	3,59	0,39		
p-value	0,325	0,166	0,821		
p-value	0,007*	< 0,001*	0,450		

H – критерий Краскела – Уоллиса, χ^2 – Критерий χ^2 Фридмана.
H – Kruskal – Wallis' criterion, χ^2 – Friedman's χ^2 criterion.

P.intermedia и *T.denticola* отмечалось увеличение частоты обнаружения на 7,5% по сравнению со сроком 10 дней, но частота обнаружения продолжала оставаться статистически значимо меньше исходной частоты обнаружения (χ^2 9,52, p = 0.009 для *P.intermedia*, χ^2 7,41, p = 0.025 для *T.denticola*).

При определении взаимосвязи встречаемости микроорганизмов от метода удаления поддесневых зубных отложений была обнаружена слабая положительная статистически значимая корреляционная связь частоты встречаемости *T.denticola* на сроке наблюдения 10 дней (rs 0.225, p = 0,038). Частота обнаружения *T.denticola* на сроке 10 дней в группе 1 (кюреты) составляла 64,5%, в группе 2 (Vector Paro) 83,9%, в группе 3 (кюреты + Vector Paro) 87%.

Данные изменения показателя общей бактериальной массы (ОБМ) между группами и в динамике после удаления поддесневых зубных отложения различными методами представлены в таблице 4. При сравнении показателей общей бактериальной массы (ОБМ) на исходном уровне не было выявлено статистически значимых различий между группами. Также статистически значимые различия не были обнаружены при сравнении общей бактериальной массы между группами после проведения удаления поддесневых зубных отложений на сроках 10 дней и шесть недель.

В группе 1 (кюреты) и группе 2 (Vector Paro) отмечалось снижение ОБМ через 10 дней после удаления поддесневых зубных отложений по сравнению с исходным показателем и повышение ОБМ в промежутке 10 дней – шесть недель, но с сохранением уровня ОБМ через шесть недель ниже исходного значения. В группе (кюреты + Vector Paro) наблюдалась стойкая тенденция к снижению ОБМ. Но полученные результаты не обнаружили статистически значимых изменений. При сравнении количества Lg ГЭ/мл каждого микроорганизма между группами в зависимости от метода удаления поддесневых зубных отложений и сроков наблюдения были получены следующие результаты, которые представлены в таблице 5.

A. actinomycetemcomitans

Не обнаружено статистически значимых различий в количестве *A. actinomycetemcomitans* в группах зависимости от метода ни на исходном уровне, ни сроках 10 дней и шесть недель. При оценке динамики изменения количества *A. actinomycetemcomitans* во всех группах не отмечалось изменений, уровень *A. actino-*

mycetemcomitans был сопоставим с исходным. Однако при проведении апостериорных сравнений в группе 3 (кюреты + Vector Paro) было обнаружено статистически значимое увеличение количества *A. actinomycetemcomitans* в 100,37 раз в промежутке наблюдения 10 дней – шесть недель (χ^2 5,64, p = 0,025).

P. gingivalis

Не обнаружено статистически значимых различий в количестве *P. gingivalis* в группах зависимости от метода ни на исходном уровне, ни сроках 10 дней и шесть недель. В группе 1 (кюреты) количество *P. gingivalis* через 10 дней уменьшается в 101,76 раз относительно исходного уровня и через шесть недель уровень *P. gingivalis* остается в 101.52 меньше исходного. Данные изменения имеют статистическую значимость (χ^2 8.57, p = 0,014). В группе 2 (Vector Paro) количество *P. gingivalis* в целом статистически значимо не изменяется, но отмечается снижение количества через 10 дней в 102,7 раз (χ^2 4,76, p = 0,03). В группе 3 (кюреты + Vector Paro) после удаления поддесневых зубных отложений уровень *P. gingivalis* остается сопоставимым с исходным уровнем.

P. intermedia

Было обнаружено более низкое содержание *P. gingivalis* группе 2 (Vector Paro) по сравнению с группой 1 (кюреты) (H 7,76, p = 0,016) на исходном уровне. Далее статистически значимых изменений в уровне *P. intermedia* не отмечалось как при межгрупповых, так и при внутригрупповых сравнениях.

T. forsythia

Не обнаружено статистически значимых различий в количестве *T. forsythia* в группах зависимости от метода ни на исходном уровне, ни на сроках 10 дней и шесть недель. В группе 1 (кюреты) количество *T. forsythia* снижается в 102,4 от исходного уровня раз через 10 дней, а через шесть недель это снижение составляет 101,8 раз (χ^2 12,1, p = 0,002). Отмечается тенденция к незначительному повышению уровня содержания *T. forsythia* от срока 10 дней к шести неделям. В группе 2 (Vector Paro) количество *T. forsythia* в целом статистически значимо не изменяется, но отмечается снижение количества через 10 дней в 101,92 раз (χ^2 4.55, p = 0,044). В группе 3 (кюреты + Vector Paro) количество *T. forsythia* наблюдается стойкое снижение количества через 10 дней в 101,4 раза и через шесть недель в 102,13 раза (χ^2 0.327, p = 0,003).

Таблица 5. Сравнение количества микроорганизмов пародонтального кармана в группах в зависимости от метода удаления поддесневых зубных отложений и сроков наблюдения (Lg ГЭ/мл)
 Table 5. Comparison of the number of periodontal pocket microorganisms in groups depending on the method of removal of subgingival dental deposits and the time of observation (Lg GE / ml)

Сроки наблюдения Observation time	Группа 1 (Кюреты) Group 1 (Curettes) M ± SEM	Группа 2 (Vector Paro) Group 2 (VectorParo) M ± SEM	Группа 3 (Кюреты + Vector Paro) Group 3 (Curettes + Vector Paro) M ± SEM	H	p-value
A. actinomycetemcomitans					
До лечения Before treatment	1,390 ± 0,344	0,878 ± 0,289	1,180 ± 0,350	1,12	0,570
Через 10 дней In 10 days	1,050 ± 0,355	0,829 ± 0,320	1,100 ± 0,399	0,53	0,769
Через 6 недель After 6 weeks	1,120 ± 0,415	0,765 ± 0,403	1,550 ± 0,544	1,93	0,381
χ^2	1,06	1,74	5,64		
p-value	0,587	0,419	0,06 P 10 дней – 6 недель 0,025		
P. gingivalis					
До лечения Before treatment	4,810 ± 0,470	4,460 ± 0,442	4,670 ± 0,524	0,26	0,880
Через 10 дней In 10 days	3,05 ± 0,460	3,190 ± 0,423*	3,740 ± 0,591	0,95	0,621
Через 6 недель After 6 weeks	3,160 ± 0,463	3,750 ± 0,611	3,180 ± 0,551	0,41	0,814
χ^2	8,57	4,76	2,84		
p-value	0,014*	0,093 P до лечения – 10 дней 0,003*	0,241		
P. intermedia					
До лечения Before treatment	3,360 ± 0,368	1,890 ± 0,337	2,330 ± 0,438	7,76	0,021
Через 10 дней In 10 days	2,210 ± 0,396*	1,680 ± 0,356	1,610 ± 0,413	0,63	0,728
Через 6 недель After 6 weeks	2,240 ± 0,490	2,230 ± 0,512	2,320 ± 0,529	0,03	0,986
χ^2	2,92	0,66	0,33		Кюреты – Vector
p-value	0,233	0,721	0,849		
T. forsythia					
До лечения Before treatment	5,890 ± 0,295	5,210 ± 0,328	6,140 ± 0,308	3,83	0,147
Через 10 дней In 10 days	3,85 ± 0,405	3,920 ± 0,383	4,720 ± 0,396	2,33	0,312
Через 6 недель After 6 weeks	4,08 ± 0,455	4,180 ± 0,548	4,010 ± 0,610	0,12	0,941
χ^2	12,1	4,55	11,3		
p-value	0,002*	0,103 P до лечения – 10 дней 0,044*	0,003*		
T. denticola					
До лечения Before treatment	4,070 ± 0,374	3,900 ± 0,331	4,280 ± 0,417	0,75	0,688
Через 10 дней In 10 days	2,480 ± 0,395*	2,610 ± 0,345	3,070 ± 0,458	2,33	0,510
Через 6 недель After 6 weeks	2,560 ± 0,451**	2,900 ± 0,486	2,720 ± 0,493	0,12	0,874
χ^2	7,22	5,53	2,63		
p-value	0,036*	0,063 P до лечения – 10 дней 0,019*	0,268		
Candida albicans					
До лечения Before treatment	0,261 ± 0,149	0,183 ± 0,113	0,196 ± 0,119	0,12	0,943
Через 10 дней In 10 days	0,345 ± 0,212	0,148 ± 0,133	0,309 ± 0,252	0,27	0,872
Через 6 недель After 6 weeks	0,0000 ± 0,0471	0,510 ± 0,242	0,0471 ± 0,0471	8,23	0,016*
χ^2	2,60	5,70	0,40		
p-value	0,273	0,058 P 10 дней – 6 недель 0,017*	0,819		

* – обнаружены статистически значимые различия, H – критерий Краскела – Уоллиса, χ^2 – Критерий χ^2 Фридмана.
 * – statistically significant differences, H – Kruskal-Wallis' criterion, χ^2 – Friedman's χ^2 criterion.

T. denticola

После удаления поддесневых зубных отложений различными методами не обнаружено статистически значимых различий в количестве *T. denticola* в группах зависимости от метода ни на исходном уровне, ни сроках 10 дней и 6 недель. Количество *T. denticola* в группе 1 (Кюреты) снизилось через 10 дней в 101,6 раз (χ^2 7.22, $p=0,014$) и можно считать, что через 6 недель количество осталось на прежнем сниженном уровне (χ^2 7.22, $p=0,036$). В группе 2 (Vector Paro)

количество *T. denticola* в целом статистически значимо не изменяется, но при проведении апостериорных сравнений отмечается снижение количества через 10 дней в 101,29 раз (χ^2 5.53, $p=0,019$). В группе 3 (Кюреты + Vector Paro) количество *T. denticola* статистически значимо не изменяется.

Candida albicans

При оценке количества *Candida albicans* было обнаружено, что через шесть недель после удаления под-

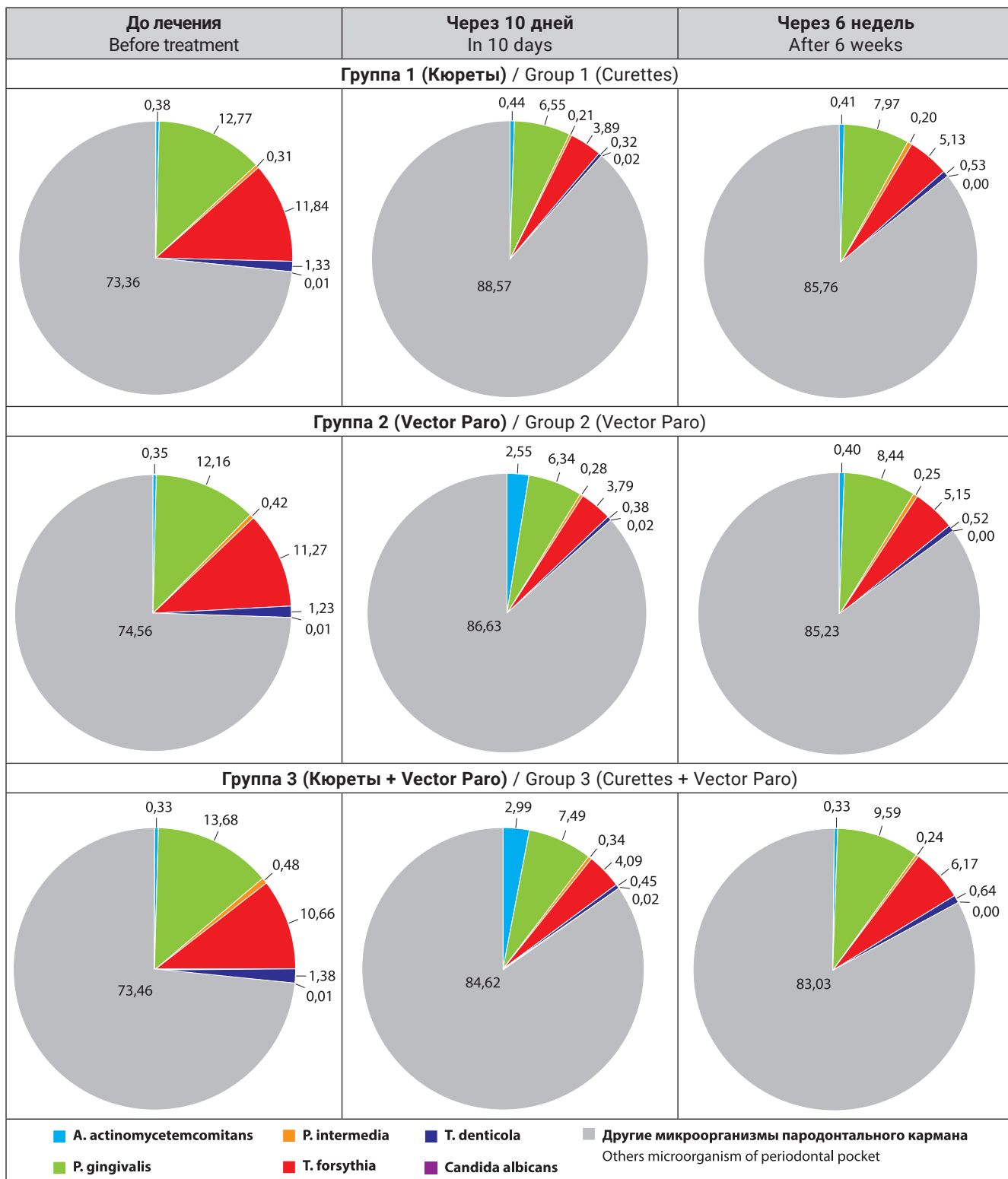


Рис. 1. Доли пародонтопатогенных микроорганизмов от общей бактериальной массы

Fig. 1. The proportion of periodontal pathogenic microorganisms from the total bacterial count

десневых зубных отложений в группе 2 (Vector Paro) количество *Candida albicans* статистически значимо больше по сравнению с группой 1 (кюреты) и группой 3 (кюреты + Vector Paro) ($H_{8,23}$, $p = 0,016$). Также в группе 2 (Vector Paro) отмечается увеличение количества *Candida albicans* в промежутке 10 дней – шесть недель в 100,36 раз ($\chi^2_{5,70}$, $p = 0,017$).

При анализе структуры бактериальных сообществ в группах до лечения и на этапах лечения вычисляли доли каждого микроорганизма относительно общей бактериальной массы содержимого пародонтального кармана. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по доле пародонтопатогенных бактерий. При оценке динамики изменения структуры микробного сообщества во всех группах отмечается снижение доли пародонтопатогенных бактерий «красного комплекса» (*P.gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*) через 10 дней после удаления поддесневой микробной биопленки и некоторое увеличение их доли через шесть недель, не достигающее исходных значе-

ний. Доля *A. actinomycetemcomitans* увеличивается в структуре бактериального консорциума через 10 дней особенно выражено в группе 2 (Vector Paro) и в группе 3 (кюреты + Vector Paro) и уменьшается через шесть недель. Что касается доли *P. intermedia*, она снижается во всех группах относительно исходных значений после проведения удаления поддесневой микробной биопленки. Доля *Candida albicans* относительно общей бактериальной массы является незначительной и составляет 0,01% во всех исследуемых группах. Можно считать, что на сроке 10 дней ее количество остается на неизменном уровне и отмечается ее исчезновение в структуре микробного сообщества пародонтального кармана через шесть недель. Данные между группами в изменении соотношения пародонтопатогенных микроорганизмов не показали статистически значимых различий.

Конфликт интересов.

Исследование выполнено при поддержке гранта компании Durr.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. E. Könönen, M. Gursoy, U. K. Gursoy. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *J Clin Med*. 2019;8(8):1135. Published 2019 Jul 31. <https://doi.org/10.3390/jcm8081135>.
2. N. J. Kassebaum, E. Bernabé, M. Dahiya, B. Bhandari, C. J. Murray, W. Marcenes. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>.
3. Jessica L. Mark Welch, Blair J. Rossetti, Christopher W. Rieken, Floyd E. Dewhirst, Gary G. Borisy. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;Feb;9;113(6):E791-800. <https://doi.org/10.1073/pnas.1522149113>.
4. H. Koo, D. R. Andes, D. J. Krysan. *Candida-streptococcal* interactions in biofilm-associated oral diseases. *PLoS Pathog*. 14(2018);e1007342. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007342>.
5. M. A. Ghannoum, R. J. Jurevic, P. K. Mukherjee, F. Cui, M. Sikaroodi, A. Naqvi et al., Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals, *PLoS Pathog* 6 (2010) e1000713. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000713>.
6. A. Hoare, P. D. Marsh, P. I. Diaz. Ecological Therapeutic Opportunities for Oral Diseases. *Microbiol Spectr*. 2017;Aug;5(4):10.1128/microbiolspec.BAD-0006-2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0006-2016>.

7. L. Pirracchio, A. Joos, N. Luder, A. Sculean, S. Eick. Activity of taurolidine gels on ex vivo periodontal biofilm. *Clin Oral Invest*. 2018;Jun;22(5):2031-2037. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2297-6>.

8. Sotirios Vastardis, Raymond A. Yukna, David A. Rice, Don Mercante. Root surface removal and resultant surface texture with diamond-coated ultrasonic inserts: an in vitro and SEM study. *J Clin Periodontol*. 2005;May;32(5):467-73. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00705.x>.

9. O. F. Arpağ, A. Dağ, B. S. İzol, G. Cimitay, E. Uysal. Effects of vector ultrasonic system debridement and conventional instrumentation on the levels of TNF- α in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis. *Affiliations expand Adv Clin Exp Med*. 2017;Dec;26(9):1419-1424. <https://doi.org/10.17219/acem/65410>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила/Article received 25.03.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Слазнева Екатерина Сергеевна, очный аспирант кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

katushkor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4527-7471>

Slazhneva Ekaterina S., post-graduate student of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimow Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Атрушкевич Виктория Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Российской пародонтологической ассоциации, Москва, Российская Федерация

atrushkevichv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

Atrushkevich Victoria G., DSc, professor of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimow Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, Vice-President of RPA, Moscow, Russian Federation

Орехова Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой стоматологии терапевтической и пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российской пародонтологической ассоциации, генеральный директор ООО «Городской пародонтологический центр ПАКС», Санкт-Петербург, Российская Федерация

prof_orekhova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8026-0800>

Orehkova Liudmila Yu., DSc, Professor, chief of the department Dental therapeutic and periodontology of the

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, President of RPA, general manager of City Periodontal Center «PAKS» Ltd., Saint Petersburg, Russian Federation

Румянцев Константин Алексеевич, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

k.rumyantsev@mnkc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3184-5439>

Rumyantsev Konstantin A., PhD, senior researcher, Laboratory of fundamental research of Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

Лобода Екатерина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии терапевтической и пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здра-

воохранения Российской Федерации, врач-стоматолог ООО «Городской пародонтологический центр ПАКС», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ekaterina.loboda@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1094-7209>

Loboda Ekaterina S., PhD, Associate Professor, the restorative dentistry and periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

Зайцева Ольга Сергеевна, научный сотрудник лаборатории соединительной ткани, заведующая вивариумом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

???????

???????

Zajceva Olga S., researcher of the connective tissue laboratory, head of the vivarium of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N. N. Priorov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation