DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-1-30-34 УДК 616.98.314.17-002-07:616.316-008.87-078

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОТЫ ПАРОДОНТАЛЬНЫХ КАРМАНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Гилева О. С.¹, Акмалова Г. М.², Мирсаева Ф. З.², Гимранова И. А.², Азнагулов А. А.³, Газизуллина Г. Р.², Чернышева Н. Д.⁴, Еремеева П. Э.², Хабибуллина К. Р.²

- Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия
- Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия
- Стоматологическая поликлиника № 2, г. Уфа, Россия
- Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Аннотация

Цель исследования — изучить частоту встречаемости пародонтопатогенов у пациентов с хроническими формами пародонтита, перенесших COVID-19.

Материал и методы исследования. Клинико-лабораторные исследования проведены в сравнительном аспекте, в зависимости от наличия/отсутствия в анамнезе перенесенной новой коронавирусной инфекции. Все пациенты, обратившиеся за стоматологической помощью по поводу обострения хронического генерализованного пародонтита (ХГП) легкой и средней степеней тяжести, были разделены на 2 группы: 1, основная группа — 30 пациентов с ХГП после перенесенной новой коронавирусной инфекции (через 4 месяца). 2, группа сравнения — 30 пациентов с ХГП, не имеющих в анамнезе COVID-19, Пациентам сравниваемых групп наблюдения (60 человек) было проведено ПЦР-исследование содержимого пародонтальных карманов в режиме реального времени.

Результаты исследования. Согласно результатам молекулярно-генетического скрининга, в содержимом пародонтальных карманов обследуемых пациентов были обнаружены ДНК шести пародонтопатогенных бактерий. Детекция бактерий, ассоциируемых с пародонтитом (Porphyromonas endodontalis, Porphyromonas gingivalis, Aggregati bacter actinomycetem comitans, Treponema denticola, Fusobacteri umnucleatum, Tannerella forsythia) показала отсутствие статистически значимых различий в распространенности исследованных бактерий у пациентов первой и второй групп. При этом обнаруженное сообщество микроорганизмов Porphyromonas gingivalis и Porphyromonas endodontalis, характерное для наиболее тяжелых проявлений пародонтита, на 17% чаще встречалось среди обследуемых пациентов, перенесших COVID-19, чем у пациентов без COVID-19.

Таким образом, в результате исследований показано наличие взаимосвязи между видовым составом микробиоты пародонтальных карманов и наличием в анамнезе COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, пародонтит, пародонтопатогены, хронические формы пародонтита, постковидный синдром

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Ольга Сергеевна ГИЛЕВА ORCID 0000-0002-4289-6285

д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

o.s.gileva@vandex.ru

Гюзель Маратовна АКМАЛОВА ORCID 0000-0001-7745-0489

д.м.н., доцент, профессор кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО,

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

akmalova-ekb@yandex.ru

Фания Зартдиновна МИРСАЕВА ORCID 0000-0002-8956-0690

д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия faniya-mirsaeya@mail.ru

Ирина Анатольевна ГИМРАНОВА ORCID 0000-0003-3330-9437

к.м.н, доцент, и.о. зав. кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии, Башкирский

государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия mia8408@mail.ru Альфред Айсович АЗНАГУЛОВ ORCID 0000-0001-9891-2398

главный врач, Стоматологическая поликлиника № 2, г. Уфа, Россия alfred.aisovich@mail.ru

Гульнара Раилевна ГАЗИЗУЛЛИНА ORCID 0009-0005-2508-7901

зав. лабораторией микробиома человека, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия akhmetova.29@bk.ru

Нина Дмитриевна ЧЕРНЫШЕВА ORCID 0000-0001-7351-4502

к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний,

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

ugma-zub@yandex.ru

Полина Эдуардовна ЕРЕМЕЕВА ORCID 0009-0000-1980-8024

студентка 4 курса стоматологического факультета, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия aanipol@mail.ru

Камила Рустемовна ХАБИБУЛЛИНА ORCID 0009-0005-4696-4192

студентка 5 курса стоматологического факультета, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия xabibullina00@list.ru

Адрес для переписки: Гюзель Маратовна АКМАЛОВА

450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3 +7 (917) 4442087

akmalova-ekb@yandex.ru

Образец цитирования:

Гилева О. С., Акмалова Г. М., Мирсаева Ф. З., Гимранова И. А., Азнагулов А. А., Газизуллина Г. Р., Чернышева Н. Д., Еремеева П. Э., Хабибуллина К. Р. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОТЫ ПАРОДОНТАЛЬНЫХ КАРМАНОВ У ПАЦИЕНТОВ С XPOHИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19. Проблемы стоматологии. 2023; 1: 30-34. © Гилева О. С. и др., 2023 DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-1-30-34

Поступила 06.04.2023. Принята к печати 01.05.2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-1-30-34

MOLECULAR AND GENETIC CHARACTERISTICS OF THE MICROBIOTA OF PERIODONTAL POCKETS IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS WHO UNDERWENT COVID-19

Gileva O.S.¹, Akmalova G.M.², Mirsaeva F.Z.², Gimranova I.A.², Aznagulov A.A.³, Gazizullina G.R.², Chernysheva N.D. ⁴, Eremeeva P.E.², Khabibullina K.R.²

- Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia
- Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
- Dental Polyclinic No. 2, Ufa, Russia
- Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Annotation

The aim of the study was to study the frequency of periodontal pathogens in patients with chronic forms of periodontitis who underwent COVID-19.

Material and methods of research. Clinical and laboratory studies were conducted in a comparative aspect, depending on the presence/absence of a history of a new coronavirus infection. All patients who sought dental care for exacerbation of chronic generalized periodontitis (CGP) of mild and moderate severity were divided into 2 groups: 1 main group - 30 patients with CGP after a new coronavirus infection (after 4 months).

Comparison group 2 – 30 patients with CGP who do not have a history of COVID-19, Patients of the compared observation groups (60 people) underwent a real-time PCR study of the contents of periodontal pockets.

The results of the study. According to the results of molecular genetic screening, the DNA of six periodontal pathogenic bacteria was found in the contents of the periodontal pockets of the examined patients. Detection of bacteria associated with periodontitis (Porphyromonas endodontalis, Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Treponema denticola, Fusobacterium nucleatum, Tannerella forsythia) showed no statistically significant differences in the prevalence of the studied bacteria in patients of the first and second groups. At the same time, the detected community of microorganisms Porphyromonas gingivalis and Porphyromonas endodontalis, characteristic of the most severe manifestations of periodontitis, was 17% more common among the examined patients who underwent COVID-19 than in patients without COVID-19.

Thus, as a result of research, the presence of a relationship between the species composition of the microbiota of periodontal pockets and the presence of COVID-19 in the anamnesis has been shown.

Keywords: COVID-19, periodontitis, periodontopathogens, chronic forms of periodontitis, postcovid syndrome

The authors declare no conflict of interest.

Olga S. GILEVA ORCID 0000-0002-4289-6285

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia o.s.gileva@yandex.ru

Gyuzel M. AKMALOVA ORCID 0000-0001-7745-0489

Grand PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pediatric Dentistry and

Orthodontics with a course of IAPE, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

akmalova-ekb@yandex.ru

Fania Z. MIRSAYEVA ORCID 0000-0002-8956-0690

Grand PhD in Medical Sciences, Professor of the Department of Surgical Dentistry, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia faniya-mirsaeva@mail.ru

Irina A. GIMRANOVA ORCID 0000-0003-3330-9437

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Fundamental and Applied Microbiology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia mia8408@mail.ru

Alfred A. AZNAGULOV ORCID 0000-0001-9891-2398

Chief Physician, Dental Polyclinic No. 2, Ufa, Russia

alfred.aisovich@mail.ru

Gulnara R. GAZIZULLINA ORCID 0009-0005-2508-7901

Head of the Human Microbiome Laboratory, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia akhmetova.29@bk.ru

Nina D. CHERNYSHEVA, ORCHID 0000-0001-7351-4502

PhD in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics

of Dental Diseases, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ugma-zub@yandex.ru Polina E. EREMEEVA ORCHID 0009-0000-1980-8024

4th year student of the Faculty of Dentistry, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

aanipol@mail.ru

Kamilla R. KHABIBULLINA ORCHID 0009-0005-4696-4192

5th year student of the Faculty of Dentistry, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia xabibullina00@list.ru

Address for correspondence: Guzel M. AKMALOVA

450000, Ufa, Lenin str., 3 +7 (917) 4442087

akmalova-ekb@yandex.ru

For citation:

Gileva O.S., Akmalova G.M., Mirsaeva F.Z., Gimranova I.A., Aznagulov A.A., Gazizullina G.R., Chernysheva N.D., Eremeeva P.E., Khabibullina K.R. MOLECULAR AND GENETIC CHARACTERISTICS OF THE MICROBIOTA OF PERIODONTAL POCKETS IN PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS WHO UNDERWENT COVID-19. Actual problems in dentistry. 2023; 1: 30-34. (In Russ.)

© Gileva O.S. et al., 2023 DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-1-30-34

Received 06.04.2023. Accepted 01.05.2023

Введение

Заболевания пародонта, инициируемые образованием сложной микробной биопленки, занимают одно из первых мест по частоте и распространенности среди стоматологических заболеваний [1].

Многочисленные исследования свидетельствуют о взаимосвязи патологии пародонта с системными поражениями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа (СД2), ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, инфекции дыхательных путей, болезнь Альцгеймера, неблагоприятные исходы беременности и др. [2–6].

Данную взаимосвязь можно объяснить тем, что пародонтопатогены, колонизирующие содержимое десневой борозды или пародонтального кармана, а также продукты их метаболизма попадают в кровоток; в результате реакции хозяина возникает ауто-иммунное повреждение и развивается системное воспаление. Учитывая влияние микробной биопленки на системные заболевания, возможно, существует связь между биопленкой и COVID-19.

По данным литературы, у пациентов с заболеваниями пародонта наблюдается повышенный риск осложнений при развитии инфекции SARS-CoV-2 [7, 8].

Так, по данным зарубежных ученых, при обследовании больных с COVID-19 выявлено, что наличие у пациентов пародонтита в 3,5 раза увеличивает риск госпитализации в отделение интенсивной терапии, в 4,5 раза увеличивает риск искусственной вентиляции легких и в 8,8 раза увеличивает риск смерти пациентов с COVID-19, независимо от других факторов риска [8].

Кроме того, в эпителиальных клетках слизистой оболочки рта, а также в фибробластах периодонтальной связки наблюдается высокий уровень экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), эти рецепторы являются основной точкой входа вируса в клетки-хозяев.

Бадран и соавт. (2020) предположили, что пародонтальные карманы могут играть роль резервуара SARS-CoV-2 и увеличивать вирусную нагрузку у инфицированного человека [9].

Трехлетний опыт наблюдения за болеющими COVID-19, а также за переболевшими, независимо от клинического течения заболевания (скрытое, легкой, средней, тяжелой степени тяжести), показал, что заболевание опасно не только высокой летальностью, но и отдаленными последствиями [10–12]. Поэтому появление в Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) Кода И 09.9 — «состояние после COVID-19», неслучайно.

В настоящее время «постковидный синдром» является признанным термином в научной литературе. Клиника постковидного синдрома недостаточно изучена, но его проявление отмечается в разных органах и системах, в том числе в зубочелюстной системе [13].

Вероятно, снижение противоинфекционной защиты организма при COVID-19 способствует изменению видового, а также количественного состава микробиоты пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. В связи с вышеизложенным, цель исследования — изучить частоту встречаемости пародонтопатогенов у пациентов с хроническими формами пародонтита, перенесших COVID-19.

Материал и методы исследования

Исследования проведены в период с января 2021 года по октябрь 2022 года на базах 2-й стоматологической поликлиники, стоматологической клиники «Примадент», г. Уфы.

От всех людей, ставших объектами исследований, получено информированное согласие.

Клинико-лабораторные исследования проведены в сравнительном аспекте, в зависимости от наличия/ отсутствия в анамнезе перенесенной новой коронавирусной инфекции. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета. Все пациенты, обратившиеся за стоматологической помощью по поводу обострения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степеней тяжести, были разделены на 2 группы: 1 — основная группа — 30 пациентов с ХГП после перенесенной новой коронавирусной инфекции (через 4 месяца после положительного теста на COVID-19 (в качестве лабораторного подтверждения диагноза): 12 мужчин (40%) и 18 женщин (60%), средний возраст $47,25 \pm 5,4$ года. 1 группа, в свою очередь, была разделена на подгруппы 1А — 10 человек с легкой степенью пародонтита и 1Б — 20 человек со средней степенью тяжести пародонтита.

У 3 пациентов ХГП возник впервые после COVID-19. 2-я, группа сравнения — 30 пациентов с ХГП, не имеющих в анамнезе COVID-19: 9 мужчин (30%) и 21 женщина (70%), средний возраст $49,42 \pm 5,4$ года, которые также были разделены на подгруппы: 2A - 8 пациентов с легкой степенью пародонтита и 2B - 22 человека со средней степенью тяжести пародонтита.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Таблица 1
Распределение обследованных пациентов (абс. число, %)
Table. 1. Distribution of examined patients (abs. number, %)

ХГП	Пациенты, перенесшие COV- ID-19 (n = 30)	Пациенты, не болевшие COVID-19 (n = 30)
легкая степень тяжести	10 (33%)	8 (27%)
средняя степень тяжести	20 (67%)	22 (73%)

- 2. Возраст 45-60 лет.
- 3. Пол: женский и мужской.
- 4. Наличие легкой и средней степеней тяжести хронического генерализованного пародонтита в стадии обострения.
- 5. Перенесенная новая коронавирусная инфекция (легкая и средняя степень тяжести) не менее 4 месяцев тому назад.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- 1. Отказ от участия в исследовании.
- 2. Прием за 1 месяц до исследования антибиотиков, гормональных препаратов, цитостатиков.
 - 3. Наличие сахарного диабета.
 - 4. Беременность, кормление грудью.

Пациенты с ХГП до пандемии находились на диспансерном учете у врача-пародонтолога, длительность заболеваний пародонта варьировала от 0,5 до 5 лет.

Пациентам сравниваемых групп наблюдения (60 человек) было проведено ПЦР-исследование в режиме реального времени (РТ-ПЦР) содержимого пародонтальных карманов.

Для этого в день взятия биологического материала обследуемым было рекомендовано воздержаться от полоскания полости рта лекарственными средствами и чистки зубов. Забор клинического материала пародонтальных карманов обследуемых осуществляли стерильными бумажными конусными эндодонтическими абсорбентами Absorbent Paper Points фирмы МЕТАВІОМЕD (размер № 25 по ISO), вводимыми стерильным пинцетом в наиболее глубокие участки пародонтальных карманов на 15 секунд. Для проведения молекулярно-генетического скрининга эндодонтические штифты немедленно помещались в стерильные герметичные пластиковые пробирки типа Eppendorf (1,5 мл), содержащие 0,3 мл реагента

«ДНК-ЭКСПРЕСС» (ООО НПФ «Литех»). Доставка проб осуществлялась в термоконтейнере с хладогентом при +4 °С в течение 2 часов непосредственно после забора материала.

Обработка клинических проб производилась в течении 2 часов после доставки материала в лабораторию. Обнаружение в биологическом материале и количественная оценка ДНК Porphyromonas gingivalis и Porphyromonas endodontalis, а также других возбудителей заболеваний пародонта (Aggregati bacteractinomycetem comitans, Treponema denticola, Tannerella forsythia, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum) производились с использованием набора реагентов «Комплекс дентоскрин» (комплектация OneStep-PB-96, ООО НПФ «Литех») методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени.

Для статистического анализа использовали пакет программ Statistica 10 (StatSoftRussia).

Результаты исследования

Согласно результатам молекулярно-генетического скрининга, в содержимом пародонтальных карманов обследуемых пациентов были обнаружены ДНК шести пародонтопатогенных бактерий (табл. 2).

Так, ДНК Porphyromonas endodontalis была выявлена на 7% больше у пациентов 1 группы (17 пациентов), чем у пациентов 2 группы (15 пациентов) а Porphyromonas gingivalis — на 3% больше в случаях у пациентов, перенесших COVID-19 (16 пациентов) в сравнении с пациентами, не болевшими COVID-19 (15 пациентов). На долю Aggregatibacteractinomycetemcomitans и Treponema denticola пришлось 7% (по 2 пациента) и 47% (14 пациентов) соответственно в обеих группах. Частота встречаемости

Таблица 2

Частота выявления пародонтопатогенных бактерий в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с пародонтитом, перенесших COVID-19 и без COVID-19

Table. 2. The frequency of detection of periodontal pathogenic bacteria in the contents of periodontal pockets in patients with periodontitis who have had COVID-19 and without COVID-19

	Пациенты перенесшие COVID-19 — 1 группа (n = 30)			Пациенты, не болевшие COVID-19 — 2 группа (n = 30)		
Пародонтопатогены	пародонтит легкой степени тяжести (n = 10) группа 1А	пародонтит средней степени тяжести (n = 20) группа 1Б	/0	пародонтит легкой степени тяжести (n = 8) группа 2A	пародонтит средней степени тяжести (n = 22) группа 2Б	%
Porphyromonas gingivalis	-	16	53	-	15	50
Porphyromonas endodontalis	2	15	57	1	14	50
Aggregatibacteractinomycetemcomi- tans	-	2	7	-	2	7
Treponema denticola	1	13	47	1	13	47
Tannerellaforsythia	1	9	33	-	10	33
Prevotella intermedia	-	-		-	-	
Fusobacterium nucleatum	1	9	33	2	8	33

Fusobacterium nucleatum и Tannerella forsythia составила равный процент случаев — 33% (10 пациентов) также в обеих группах. ДНК Prevotella intermedia не была обнаружена ни в одном из образцов.

Для пациентов, имеющих среднюю степень тяжести пародонтита, было характерно выявление комплекса пародонтопатогенных бактерий, в то время как в образцах пациентов с легкой степенью заболевания отмечались исключительно единичные виды, такие как P.endodontalis, F.nucleatum, T.denticola. У 5 пациентов в 1А группе и 6 пациентов во 2А группе при легкой степени тяжести пародонтита искомые пародонтопатогены не были выявлены.

Наиболее часто встречаемым комплексом возбудителей заболеваний пародонта оказалось сочетание P.gingivalis, P.endodontalis и T.denticola (по 9 случаев (30%) у пациентов, перенесших COVID-19 и у пациентов без COVID-19.

Таким образом, можно отметить, что P.endodontalis детектирована у пациентов как с легкой, так и со средней степенью тяжести заболевания, тогда как P.gingivalis — только у пациентов со средней степенью. P.endodontalis обнаружена в сочетании со всеми исследуемыми пародонтопатогенами в различных вариантах. P.gingivalis не обнаружена в сочетании с A.actinomycetem comitans. Сочетание пародонтопатогенов максимально достигало пяти видов.

Важно отметить, что P.gingivalis, T.forsythia, T.denticola образуют коммуникативную систему так называемого «красного» комплекса пародонтопатогенов, характеризующегося специфическим агрессивным воздействием на пародонт. P.endodontalis мало описан в научной литературе и является актуальным объектом настоящих исследований в области изучения этиологии пародонтита, однако P.endodontalis является родственным видом *P.gingivalis* и в 47% случаях (у 13 человек) в группе пациентов, перенесших COVID-19, встречался в сочетании с P.gingivalis вместе в исследуемых образцах, а у пациентов в анамнезе без COVID-19 данное сочетание парадонтопатогенов встречалось в 30% случаев (у 9 пациентов).

Вывод: Детекция бактерий, ассоциируемых с пародонтитом (Porphyromonas endodontalis, Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacteractinomycetemcomitans, Treponemadenticola, Fusobacteriumnucleatum, Tannerellaforsy thia) показала отсутствие статистически значимых различий в распространенности исследованных бактерий у пациентов первой и второй групп. При этом обнаруженное сообщество микроорганизмов Porphyromonas gingivalis и Porphyromonas endodontalis, характерное для наиболее тяжелых проявлений пародонтита, на 17% чаще встречалось среди обследуемых пациентов, перенесших COVID-19, чем у пациентов без COVID-19.

Таким образом, в результате исследований показано наличие взаимосвязи между видовым составом микробиоты пародонтальных карманов и наличием в анамнезе COVID-19. Известно, что ни один одиночный вид бактерий не является этиологическим для прогрессирования заболеваний пародонта, что именно комплексы микроорганизмов необходимы для инициирования процесса болезни. Безусловно, полимикробная синергия играет важную роль в прогрессировании заболеваний пародонта [14–16]. Этот факт требует дальнейшего изучения, чтобы обеспечить в постковидный период разработку профилактических мер, направленных на предупреждение возникновения деструктивных заболеваний пародонта и предотвращение перехода легких форм заболевания в более тяжелые.

Литература/References

- Атрушкевич В.Г., Берченко Г.Н., Школьная К.Д. Патоморфологическое обоснование новой экспериментальной модели пародонтита. Пародонтология. 2015;4:8-13. [V.G. Atrushkevich, G.N. Berchenko. K.D. Shkolnaya. Pathomorphological substantiation of a new experimental model of periodontitis. 2015;4:8-13. (In Russ.)]. https:// elibrary.ru/item.asp?id=25615426
- Genco R.J., Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: an overview // Periodontol. 2000. 2000;83:7-13. doi: 10.1111/prd.12344.
- $Potempa\ J., Mydel\ P., Koziel\ J.\ The\ case\ for\ periodontitis\ in\ the\ pathogenesis\ of\ rheumatoid\ arthritis\ //\ Nat.\ Rev.\ Rheumatoi.\ -2017; 13:606-620.\ doi:\ 10.1038/nrrheum. 2017.132.$
- $Hajishengallis\ G.\ Periodontitis:\ from\ microbial\ immune\ subversion\ to\ systemic\ inflammation\ //\ Nat.\ Rev.\ Immunol.\ -2015;15:30-44.\ doi:\ 10.1038/nri3785.$
- Acharya C., Sahingur S.E., Bajaj J.S. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis // JCI Insight. 2017;2,:e94416. doi: 10.1172/jci.insight.94416.
- Schenkein H.A., Papapanou P.N., Genco R., Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease // Periodontol. 2000. 2000;83:90-106. doi: 10.1111/prd.12304.
- Borges do Nascimento I.J., Cacic N., Abdulazeem H.M., von Groote T.C., Jayarajah U., Weerasekara I., Esfahani M.A. et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis // Journal of Clinical Medicine. - 2020;9(4):941. https://doi.org/10.3390/jcm9040941
- Marouf N., Cai W., Said K.N., Daas H., Diab H., Chinta V.R. et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: a case-control study // J. Clin. Periodontol. - 2021;48:483-491. doi: 10.1111/jcpe.13435.
- Chams N., Chams S., Badran R., Shams A., Araji A., Raad M., Mukhopadhyay S. COVID-19: A Multidisciplinary Review // Front. Public Health. 2020;8:383. doi: 10.3389/ fpubh.2020.00383
- Śilva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R., de Souza Rangel F., Santos N.O., dos Santos Freitas A. et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms // Viruses. - 2021;13(4):700. doi: 10.3390/v13040700.
- Kakamad F.H., Mahmood S.O., Rahim H.M., Abdulla B.A., Abdullah H.O., Othman S. et al. Post covid-19 invasive pulmonary Aspergillosis: a case report // Int. J. Surg. Case Rep. - 2021;82(1):1-3. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.105865.
- Lossche W.J., Syed S.A. Bacteriology of human experimental gingivitis: Effect of plaque and gingivitis score // Inf. Immunol. 2015;21:830-839. doi: 10.1128/iai.21.3.830-
- 13. Байкова А.Ю., Мирсаева Ф.З., Давыдова С.В. Анализ первичных обращений за стоматологической помощью пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Проблемы стоматологии. 2022;18(2):55-60. [A.Yu. Baikova, F.Z. Mirsaeva, S.V. Davydova. Analysis of primary visits for dental care of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19. Actual problems of dentistry. 2022;18(2):55-60. (In Russ.)]. DOI:10.18481/2077-7566-2022-18-2-55-60
- 14. Xu X., Wang Z., Zhang X. The human microbiota associated with overall health // Crit Rev Biotechnol. 2015;35(1):129-140. doi. org/10.3109/07388551.2013.819485. 15. Ng H.M., Kin L.X. Bacterial interactions in pathogenic subgingival plaque // Microbial Pathogenesis. 2016;94:60-69. doi. org/10.1016/j.micpath.2015.10.022
- 16. Mira A., Simon-Soro A., Curtis M.A. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries // J Clin Periodontol. 2017;44;18:S23-S38. doi. org/10.1111/jcpe.12671