

**НАО «Медицинский университет Астана»  
Кафедра терапевтической и хирургической стоматологии**

УДК: 616.31-002.77-053.6:615.33-085.281.8

МПК: А61К6/00, А61К35/76, А24F40/00, А61Р1/02

**Курбанова Дина Мерекеевна**

**КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОМА ПОЛОСТИ РТА У МОЛОДЫХ ЛИЦ,  
КУРЯЩИХ ЭЛЕКТРОННЫЕ СИГАРЕТЫ**

7М10102-«МЕДИЦИНА»  
диссертация на соискание академической  
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель:  
к.м.н., доцент В.Р. Деточкина  
Рецензент:  
к.м.н. (PhD) М.У. Раганин

Астана 2025

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ                                                                                     | 3  |
| ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ                                                                               | 4  |
| СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ                                                                               | 5  |
| ВВЕДЕНИЕ                                                                                               | 6  |
| 1. КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОМА ПОЛОСТИ РТА У МОЛОДЫХ ЛИЦ, КУРЯЩИХ ЭЛЕКТРОННЫЕ СИГАРЕТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)     | 9  |
| 1.1 Микробиом полости рта: структура, функции и роль в поддержании гомеостаза                          | 9  |
| 1.2 Эубиоз как показатель стабильности микробиоты                                                      | 11 |
| 1.3 Факторы, способствующие развитию дисбиотических изменений микробиома полости рта                   | 12 |
| 1.4 Микрофлора полости рта у курителя электронных сигарет                                              | 22 |
| 1.5 Методы коррекции нарушенного микробиома полости рта                                                | 25 |
| 1.6 Бактериофаги как селективный метод коррекции микробиома полости рта                                | 32 |
| 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ                                                                      | 38 |
| 2.1 Объекты и предмет исследования                                                                     | 38 |
| 2.2 Критерии включения                                                                                 | 38 |
| 2.3 Дизайн исследования                                                                                | 38 |
| 2.4 Микробиологический анализ                                                                          | 39 |
| 2.5 Статистический анализ данных                                                                       | 39 |
| 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОМА ПОЛОСТИ РТА У МОЛОДЫХ ЛИЦ, КУРЯЩИХ ЭЛЕКТРОННЫЕ СИГАРЕТЫ | 41 |
| 3.1 Микробиологический анализ до и после коррекции                                                     | 41 |
| 3.2 Сравнительный анализ полученных данных                                                             | 44 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ                                                                                             | 54 |
| ВЫВОДЫ                                                                                                 | 56 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ                                                                              | 58 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ                                                                       | 60 |

## **НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ**

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Закон Республики Казахстан от 19 апреля 2024 года № 74-VIII ЗРК «О внесении изменений и дополнений в некоторые законодательные акты Республики Казахстан по вопросам здравоохранения».
2. • **Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» №360-VI ЗРК от 7 июля 2020 года:**  
(Включает основные положения о профилактике, лечении, контроле за табачными изделиями, включая вейпы)
3. • **Санитарные правила № ҚР ДСМ-168/2020 от 25 августа 2020 года:** «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам, осуществляющим медицинскую деятельность» (Подходит для раздела «Материалы и методы» – описания условий работы)
4. • **Приказ МЗ РК от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-175/2020:** «Об утверждении правил применения средств дезинфекции, антисептики, стерилизации и бактерицидных препаратов» (Может использоваться при описании бактериофагов или пробиотической коррекции)
5. • **ГОСТ 28085-2013**  
«Микробиология. Методы контроля. Определение количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов» (Если ты описываешь методику бакпосева или подсчёта бактерий)

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- **РК** – Республика Казахстан
- **ВПП** – внешний питательный препарат
- **ЭС** – электронные сигареты
- **Фагодент** – торговое наименование фагопрепарата, использованного в исследовании
- **Са** – *Staphylococcus aureus*
- **КА** – кровяной агар
- **КОЕ** – колониеобразующие единицы
- **БФ** – бактериофаг
- **ТРМ** – табличная регистрация микробиологических данных
- **ПРМ** – программная регистрация микробиологических данных
- **МКО** – микробные колонии
- **МО** – микроорганизмы
- **рН** – водородный показатель
- **МПА** – мясо-пептонный агар (упоминается как классическая среда)
- **ДД** – день до начала коррекции
- **Д14** – 14-й день после начала терапии
- **Группа 1** – пациенты, курящие ЭС и получавшие фаготерапию
- **Группа 2** – пациенты, курящие ЭС и получавшие стандартную коррекцию
- **CFU/mL** – колониеобразующие единицы на миллилитр (Colony Forming Units per milliliter)
- **ИМ** – индивидуальная микрофлора
- **УПЭ** – участники, пользующиеся электронными сигаретами
- **ЗБ** – зубная бляшка
- **ПФ** – проба фаготерапии

## СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1 - Нормофлора и ее функции

Таблица 2 - Классификация электронных сигарет

Таблица 3 - Ограничения традиционных методов коррекции микробиома

Таблица 4 - Преимущества бактериофагов в коррекции микробиома

Таблица 5- Сравнительный анализ t-критерия

Таблица 6 - Сравнительная динамика по дням

Таблица 7 - Сравнительный морфометрический анализ

Таблица 8 - Диаграмма t-значений по группам и параметрам

Рисунок 1 - Механизм воздействия электронных сигарет на микробиом полости рта

Рисунок 2 - Планшетка Compact Dry X-SA до терапии у пациента основной группы

Рисунок 3 - Планшетка Compact Dry X-SA после курса фаготерапии у пациента основной группы

Рисунок 4 - Планшетка Compact Dry X-SA после хлоргексидина у пациента контрольной группы

Рисунок 5 - Цитограмма до фаготерапии

Рисунок 6 - Цитограмма после фаготерапии

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Новые никотиновые продукты, особенно электронные сигареты, становятся все более популярными за последнее десятилетие. Электронные сигареты иногда рассматриваются как менее вредная альтернатива курению табака, и есть некоторые доказательства их потенциальной роли в качестве средства для отказа от курения. Однако существуют опасения относительно их последствий для здоровья, особенно у пользователей, которые не курят табак, а также при длительном использовании. Учитывая способ доставки этих продуктов, существует потенциал последствий для здоровья полости рта. За последние несколько лет было проведено все больше исследований для изучения их воздействия на здоровье полости рта. Исследования *in vitro* сообщили о ряде клеточных эффектов, но они гораздо менее выражены, чем те, которые возникают в результате воздействия табачного дыма. Микробиологические исследования показали, что пользователи электронных сигарет имеют особый микробиом, и есть некоторые указания на то, что он может быть более патогенным по сравнению с непользователями. Доказательства эффектов для здоровья полости рта, полученные в ходе клинических испытаний, по-прежнему ограничены. Эпидемиологические исследования подчеркивают обеспокоенность по поводу сухости полости рта, раздражения и заболеваний десен, что являются основными признаками нарушения микробиома полости рта [1].

Микробиом и человек составляют комплексный организм, результат тысячелетней эволюции с взаимной адаптацией, функциональной интеграцией и значимой выгодой для участников. Этот эволюционный процесс является следствием высокореизобразного микробиома полости рта с полным спектром окислительных, воспалительных и невоспалительных свойств [2].

Видовой состав микробиома зависит от факторов, связанных с образом жизни: характера питания, количества употребляемого сахара, курения, качества индивидуальной гигиены полости рта, приема антибиотиков и применения антимикробных средств. Нарушение баланса микробиома может привести к кариесу, заболеваниям пародонта, кандидозу или распространению бактериальной инфекции приводящей к дисбактериозу [3, 4].

Первое определение терминологии «вейп» относится к 1960-м годам, когда изобретатель Х. Гилберт представил первую альтернативу обычным сигаретам [5]. Это устройство представляло собой инновацию для прекращения табуированной привычки (широко распространенной в то время практики) и не содержало никотина. На протяжении истории – это устройство постепенно модифицировалось, пока не достигло нынешней формы вейпов [6].

В клинических условиях исследования полости рта имеется множество доказательств, устанавливающих связь между курением электронных сигарет и повышенным риском развития гингивита и заболеваний пародонта [7–10]. Использование вейп может привести к появлению в нашем организме

определенных бактерий, которые способствуют развитию заболеваний полости рта. Кроме того, использование электронных сигарет оказывает негативное влияние на антиоксидантную способность слюны, сравнимое с эффектом, наблюдаемым у традиционных курильщиков сигарет по сравнению с некурящими. Это снижение антиоксидантной способности приводит к снижению защитной способности иммунной системы в полости рта, что в дальнейшем приводит к дисбактериозу [11].

Более того, у курящих пациентов наблюдается наиболее ускоренное образование характерного пигментированного неминерализованного налета, а также обильных минерализованных над- и поддесневых отложений, более агрессивный состав микрофлоры полости рта, что чаще всего вызывает дисбактериозы 3, 4 степени [12].

На данный момент для коррекции и восстановления микробиома полости рта применяются антибиотики широкого спектра действия в сочетании с препаратами на основе метронидазола. Однако эти антибиотики оказывают влияние не только на патогенную микрофлору полости рта, но также и на нормальную микрофлору, нарушение баланса которой может привести к снижению местного иммунитета и в полости рта [13].

В связи с вышеописанными данными возникает потребность внедрения альтернативной коррекции микробиома у курящих, которая не будет влиять на нормальную микрофлору полости рта.

**Цель исследования:** изучить метод коррекции микробиома полости рта у молодых лиц, курящих электронные сигареты.

**Объект исследования:** микробиом полости рта молодых людей от 18 до 45 лет, курящих электронные сигареты и имеющих дисбактериоз полости рта 4 степени.

**Предмет исследования** – мазок содержимого взят из зубной бляшки и также взята микроскопия с переходной складки.

**Задачи исследования:**

1. Оценить показатели микробиома полости рта у лиц, курящих электронные сигареты.
2. Изучить и сравнить методы коррекции микробиома с применением антибиотиков и бактериофагов в двух группах.
3. Разработать и определить эффективность применения бактериофагов в коррекции микробиома у лиц, курящих электронные сигареты.

**Материалы и методы исследования:**

– Клинические: проведение основных и дополнительных методов исследования.

– Стоматологическое зеркало для визуального – Раствор Шиллера-Писарева для определения индекса гигиены по Федорову-Володкиной, раствор Люголя для определения индекса РМА (Папиллярно-альвеолярно-маргинальный индекс), микробиологическое исследование: набор для бактериологического посева (питательная среда, щеточка, пробирка). Мазок для бактериологического

посева берут из содержимого зубного налета. Микроскопическое исследование по Папау-Николау.

– Статистический (формирование базы данных, обработка материала, анализ результатов).

**Новизна исследования:**

В работе впервые предпринята попытка применения метода коррекции микробиома полости рта с применением бактериофагов у молодых лиц, курящих электронные сигареты.

**Практическая значимость:**

Научно-обоснована возможность применить результаты влияния бактериофагов при коррекции микробиома полости рта у молодых лиц, курящих электронные сигареты.

**База проведения исследования:**

Клиническая стоматологическая база при кафедре «Терапевтической и хирургической стоматологии» НАО «Медицинский университет Астана».

**Предполагаемые результаты исследования:**

1. Оценены показатели микробиома полости рта у лиц, курящих электронные сигареты.
2. Изучены и сравнены методы коррекции микробиома.
3. Разработана и определена эффективность применения бактериофагов в коррекции микробиома у лиц, курящих электронные сигареты.

**Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 65 страницах машинописного текста, содержит 8 таблиц и иллюстрирована 6 рисунками. Структура включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический список содержит 95 литературных источников, из которых 89 на иностранном языке.

По материалам работы опубликовано 3 печатных работ:

1. Курбанова Д.М. Влияние электронных сигарет на микробиом полости рта // Международный научный журнал «IN THE WORLD OF SCIENCE AND EDUCATION» выпуск с 15 января 2025. С. 57–60;
2. Курбанова Д.М. Влияние электронных сигарет на полость рта // Proceedings of the 7th International Scientific Conference «Research Reviews» (September 26–27, 2024). Prague, Czech republic, 2024. С. 37–41.
3. Курбанова Д.М. Влияние бактериофагов на микробиом полости рта // Материалы VII Международного форума «Современные достижения и перспективы развития охраны здоровья населения». Ташкент, 2025. С. 121–123.

# **1. КОРРЕКЦИЯ МИКРОБИОМА ПОЛОСТИ РТА У МОЛОДЫХ ЛИЦ, КУРЯЩИХ ЭЛЕКТРОННЫЕ СИГАРЕТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1 Микробиом полости рта: структура, функции и роль в поддержании гомеостаза**

Микробиом полости рта представляет собой совокупность разнообразных микроорганизмов, включая бактерии, археи, грибы, вирусы и простейших, которые колонизируют различные анатомические поверхности ротовой полости: язык, зубы, дёсны, твёрдое и мягкое нёбо, щёчные стенки, а также слизистую оболочку. Эта микробная популяция формирует высокоорганизованную, динамически сбалансированную и метаболически активную экосистему, находящуюся в постоянном взаимодействии с организмом хозяина и принимающую участие в регуляции ряда физиологических процессов.

Сам термин «микробиом» был впервые введён в научную литературу американским молекулярным биологом Джошуа Ледербергом в начале 2000-х годов и обозначает не только совокупность всех микроорганизмов, населяющих определённую биологическую нишу, но также их совокупный генетический материал и метаболические продукты, образующие сложную сеть взаимодействий между микробами и макроорганизмом [14].

Оральный микробиом выполняет широкий спектр важнейших биологических функций, обеспечивая как локальную, так и системную защиту организма:

### **1. Барьерная функция (колонизационная резистентность):**

- представители нормальной микрофлоры конкурируют с потенциально патогенными микроорганизмами за рецепторные участки на поверхности слизистой и за питательные субстраты, тем самым препятствуя их колонизации;
- осуществляется ингибирование адгезии условно-патогенных микроорганизмов, в том числе *Staphylococcus aureus*, посредством выработки бактериоцинов и молекулярных ингибиторов.

### **2. Иммуномодулирующая функция:**

- микробиота активно модулирует местные иммунные реакции, стимулируя секрецию иммуноглобулина А (IgA) и других факторов врождённого иммунитета;
- способствует формированию иммунологической толерантности к резидентной аутофлоре и одновременно обеспечивает эффективную идентификацию и элиминацию патогенных микроорганизмов.

### **3. Метаболическая функция:**

- участвует в утилизации остатков пищевых компонентов и синтезе биологически активных веществ, включая витамины группы В и витамин К;
- регулирует кислотно-щелочной баланс в полости рта путём образования органических кислот и аммиака, способствуя поддержанию физиологического уровня pH.

#### 4. Противовоспалительная функция:

– нормальная микрофлора способна угнетать экспрессию провоспалительных медиаторов, продуцируемых патогенными бактериями, за счёт выделения сигнальных молекул и ферментативной активности.

Таким образом, микробиом представляет собой не пассивную совокупность микроорганизмов, а активного участника физиологической регуляции, играющего ключевую роль в поддержании гомеостаза оральной среды.

Полость рта является одной из наиболее микробно насыщенных экосистем человеческого организма. По данным современных исследований, в норме она может содержать свыше 700 видов микроорганизмов, из которых у одного индивидуума одновременно детектируется от 100 до 200 видов [15].

Наиболее часто встречающиеся представители нормофлоры и их функции приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Нормофлора и ее функции

| Род                                         | Основные функции                                   |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <i>Streptococcus</i> spp.                   | Метаболизм сахаров, ингибирование патогенов        |
| <i>Actinomyces</i> spp.                     | Стабилизация микробиома, участие в биоплёнках      |
| <i>Veillonella</i> spp.                     | Утилизация молочной кислоты, анаэробный метаболизм |
| <i>Rothia</i> , <i>Neisseria</i>            | Участие в устойчивости к колонизации               |
| <i>Fusobacterium</i> ,<br><i>Prevotella</i> | Условно-патогенные; балансируются нормофлорой      |

Таким образом, в условиях эубиоза микробиом полости рта представлен широким спектром как облигатных симбионтов, так и контролируемых условно-патогенных форм, способных активизироваться при нарушении баланса экосистемы. В норме между этими микробными группами сохраняется чёткое взаимодействие и функциональное распределение, обеспечивающее стабильность и защиту слизистой оболочки [16].

Однако при воздействии неблагоприятных факторов — таких как курение, вейпинг, нерациональное использование антисептиков — происходит сдвиг микробного равновесия в сторону доминирования агрессивных форм. Одним из таких индикаторных и клинически значимых микроорганизмов является *Staphylococcus aureus*, заслуживающий особого внимания в контексте современных исследований нарушений микробиома [17, 18].

*Staphylococcus aureus* представляет собой условно-патогенный микроорганизм, который в нормальных условиях может присутствовать в полости рта в крайне низких концентрациях (менее  $10^3$  КОЕ/мл) и не является постоянным компонентом аутохтонной микрофлоры. Однако при снижении

локального иммунитета, нарушении барьерной функции слизистой, злоупотреблении средствами для полоскания, а также при частом использовании электронных сигарет, *S. aureus* способен активно колонизировать эпителиальные поверхности [19].

Установлено, что у клинически здоровых некурящих индивидов частота выявления *S. aureus* в полости рта составляет 10–30%, в то время как у лиц, регулярно использующих электронные сигареты, этот показатель увеличивается до 60–80% [20].

Колонизация данным патогеном ассоциирована с рядом неблагоприятных последствий:

- развитие воспалительных изменений слизистой оболочки,
- угнетение роста резидентной микрофлоры (*S. sanguinis*, *Actinomyces* spp.),
- формирование биоплёнок и создание благоприятных условий для коинфекции с облигатными анаэробами.

## 1.2 Эубиоз как показатель стабильности микробиоты

Состояние микробного баланса в полости рта принято обозначать термином «эубиоз». Это состояние характеризуется устойчивым соотношением между резидентной нормофлорой и контролируемыми уровнями условно-патогенных микроорганизмов. Эубиоз обеспечивается благодаря нескольким ключевым механизмам:

- непрерывной продукции слюны, содержащей антимикробные факторы (лизоцим, лактоферрин, секреторный IgA);
- механической очистке слизистой оболочки посредством жевания, речи, движения языка;
- поддержанию нейтрального уровня pH и аэробной среды;
- отсутствию агрессивных экзогенных воздействий, таких как курение, частое использование антисептических растворов, приём антибиотиков.

Нарушение описанных механизмов ведёт к дисбиозу — состоянию, при котором происходит экспансия патогенных форм, включая *S. aureus*, и развитие воспалительно-деструктивных заболеваний.

Следовательно, микробиом полости рта функционирует как ключевой компонент анатомо-физиологической защиты:

- регулирует локальный и системный иммунный ответ,
- ингибирует патогенную микрофлору,
- способствует эпителизации и заживлению микроповреждений,
- контролирует воспалительные реакции и предотвращает прогрессирование патологических процессов.

Осознание значимости микробиома особенно актуально в контексте изучения интервенционных воздействий (антисептики, бактериофаги), которые могут как нарушать, так и поддерживать микробный баланс.

### 1.3 Факторы, способствующие развитию дисбиотических изменений микробиома полости рта

Поддержание состояния эубиоза – физиологического микробного равновесия в полости рта – обусловлено множеством факторов и тесно связано с общим состоянием здоровья, образом жизни и поведенческими привычками индивида. Нарушение этого баланса ведёт к формированию дисбиотической среды, при которой возрастает численность условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, что способствует развитию воспалительных и инфекционных заболеваний.

Состояние эубиоза полости рта может быть нарушено под воздействием множества взаимосвязанных факторов как внутренней, так и внешней природы. К ним относятся нерегулярная или неадекватная гигиена ротовой полости, создающая благоприятные условия для накопления зубного налёта и формирования анаэробной среды; избыточное потребление углеводов, стимулирующее рост кариесогенной микрофлоры; длительное или бесконтрольное применение антибиотиков и антисептиков, нарушающее равновесие между резидентной и патогенной микрофлорой; наличие хронических соматических заболеваний, таких как сахарный диабет или состояния иммунодефицита, снижающих местную и системную устойчивость организма; гормональные перестройки и возрастные изменения, способные влиять на количественный и качественный состав слюны и мукозального иммунитета; а также психоэмоциональный стресс, оказывающий влияние на иммунный ответ. Все эти факторы в совокупности создают условия, способствующие снижению микробного разнообразия и повышению численности условно-патогенных микроорганизмов.

Среди указанных причин особую актуальность в последние годы приобретает использование электронных сигарет (вейпинг), которое стало широко распространённым, особенно среди подростков и молодых взрослых. Несмотря на кажущуюся «мягкость» воздействия и отсутствие продуктов горения, электронные сигареты способны вызывать выраженные изменения в микробиоме полости рта. Их влияние реализуется через прямой контакт компонентов вейп-аэрозоля со слизистыми оболочками, ингибирование секреторных факторов защиты (таких как IgA и лизоцим), изменение pH и создание условий для устойчивой колонизации патогенов, в частности *Staphylococcus aureus*, *Prevotella* spp. и *Candida albicans*. Эти процессы ведут к снижению бактериального разнообразия, формированию биоплёнок и угнетению резидентной флоры [21].

Эубиоз полости рта – это динамическое состояние микробного равновесия, при котором поддерживается функциональная устойчивость микробиома и предотвращается избыточная колонизация патогенами. Однако под воздействием совокупности внешних и внутренних факторов данное равновесие может быть нарушено, что приводит к развитию дисбиотических изменений. Среди таких факторов особое значение имеют недостаточная гигиена полости

рта, избыточное потребление рафинированных углеводов, продолжительное и бесконтрольное применение антибиотиков или антисептиков (включая хлоргексидин), наличие хронических соматических заболеваний (таких как сахарный диабет и состояния иммунодефицита), гормональные и возрастные изменения, а также психоэмоциональные перегрузки. Все они в совокупности снижают микробное разнообразие, подавляют резидентную нормофлору и создают благоприятные условия для экспансии условно-патогенных микроорганизмов, включая *Staphylococcus aureus*, *Fusobacterium nucleatum* и *Candida albicans* [22, 23].

В последние годы особую озабоченность вызывает влияние электронных сигарет на микробиоту полости рта. Несмотря на распространённое мнение о меньшей токсичности по сравнению с традиционным курением, клинические и микробиологические исследования убедительно показывают, что вейпинг оказывает выраженное воздействие на состав, функции и структурную организацию орального микробиома. Компоненты аэрозоля, вдыхаемого при использовании электронных сигарет, — включая альдегиды, тяжёлые металлы (никель, хром, свинец), ароматические соединения, остаточные растворители и соли никотина — оседают на слизистой оболочке рта, взаимодействуют со слюной и зубным налётом, создавая окислительный стресс и изменяя физико-химические параметры микросреды [24, 25].

Наблюдается достоверное снижение альфа-разнообразия микрофлоры у пользователей вейпов, подавление таких представителей нормофлоры как *Streptococcus sanguinis*, *Rothia dentocariosa*, *Actinomyces naeslundii*, а также значительное увеличение частоты колонизации *Staphylococcus aureus* (до 80% против 10–30% у некурящих), сопровождающееся ростом биоплёнок и воспалительными проявлениями на слизистой оболочке [26, 27].

С учётом вышеизложенного, для всестороннего анализа патогенетического действия вейпинга на микробиоту полости рта необходимо рассмотреть состав жидкостей для электронных сигарет, а также физико-химические свойства образуемого аэрозоля и его механизм воздействия на эпителий и микробные биоплёнки.

Современная концепция электронных сигарет (ЭС) восходит к началу XXI века и связана с именем китайского фармацевта Хон Лика, разработавшего первое коммерчески успешное устройство в 2003 году. Его изобретение стало реакцией на личную трагедию: Потеряв отца от рака лёгких, вызванного табакокурением, он стремился создать устройство, позволяющее ингаляционно вводить никотин без продуктов горения. Пытаясь создать менее вредную альтернативу табаку, он спроектировал устройство, испаряющее никотинсодержащую жидкость с помощью пьезоэлемента. В 2004 году продукция была запатентована и поступила на рынок под брендом «Ruyan». Уже с 2007 года началось массовое распространение ЭС на рынках Европы и Северной Америки. В Казахстане массовое потребление электронных сигарет началось примерно с 2015 года и к 2020-м годам стало особенно выраженным среди молодёжи в возрасте от 18 до 25–30 лет [28, 29].

Развитие индустрии вейпинга привело к появлению нескольких поколений устройств, различающихся по мощности, размеру, способу подачи никотина и возможностям настройки. Устройства первого поколения (так называемые «cigalikes») были внешне схожи с обычными сигаретами и имели одноразовые картриджи с малой мощностью. Второе поколение предполагало наличие сменных картриджей и более мощной батареи. Третье поколение — это модифицируемые устройства с регулируемой подачей мощности и возможностью использования различных жидкостей (моды). Наконец, четвёртое поколение, получившее наибольшее распространение в настоящее время, представлено POD-системами (capsule-based), отличающимися компактностью, дозированной подачей аэрозоля, широким выбором вкусов и привлекательным дизайном. Они компактные, их картриджные системы заранее заправлены или имеют сменные капсулы, они высоко концентрированы никотином, также у них фиксированный уровень подачи аэрозоля. Именно эти устройства (например, Juul, Elf Bar, HQD) преобладают среди пользователей в возрастной категории от 18, особенно в Казахстане, где наблюдается стремительный рост потребления вейпов в молодёжной среде [30, 31].

Таблица 2 - Классификация электронных сигарет

| Поколение | Тип устройства      | Характеристика                                                                        |
|-----------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| I         | Сигаретоподобные    | Одноразовые, с ограниченным объёмом аэрозоля                                          |
| II        | Картриджные системы | Возможность замены картриджа с жидкостью                                              |
| III       | Танковые устройства | Многоразовые, с регулировкой мощности                                                 |
| IV        | POD-системы         | Компактные, с предзаправленными или сменными капсулами, особенно популярны у молодёжи |

Основным механизмом воздействия электронных сигарет является генерация аэрозоля путём испарения специальной жидкости, состав которой представляет собой комбинацию нескольких химически активных компонентов. Эти вещества, при вдыхании, оказывают непосредственное влияние на микробную экосистему полости рта, нарушая её стабильность и способствуя формированию дисбиотических изменений.

Жидкости для электронных сигарет представляют собой многокомпонентные смеси, включающие в себя основу (пропиленгликоль и глицерин), никотин (в свободной форме или в виде солей), ароматизаторы и дополнительные химические соединения. При термическом воздействии все эти компоненты подвергаются разложению и испаряются в виде аэрозоля, который контактирует со слизистой оболочкой полости рта. Воздействие каждого из компонентов на микробиом полости рта обладает определёнными

биологическими эффектами, в том числе негативными – особенно в отношении устойчивости нормофлоры и колонизационного иммунитета.

Основные составляющие вейп-жидкости и их воздействие на микробиом:

- Пропиленгликоль и глицерин – термостойкая основа, испаряющаяся при нагревании;
- Никотин (в свободной или солевой форме);
- Ароматизаторы (природные и синтетические);
- Дополнительные компоненты: кислоты, спирты, консерванты, регулирующие вкус, стабильность и срок хранения.

При нагревании (до 300 °С) образуются токсичные побочные продукты: альдегиды (включая формальдегид и ацетальдегид), тяжёлые металлы (никель, хром, олово) и летучие органические соединения. Эти вещества воздействуют как непосредственно на эпителий слизистой, так и на локальные микробные сообщества [32, 33].

Пропиленгликоль (PG). Пропиленгликоль (1, 2-пропандиол) выполняет функцию растворителя и транспорта никотина и ароматических веществ. Несмотря на техническую чистоту и одобрение как пищевая добавка (E1520), при вдыхании аэрозоля, содержащего пропиленгликоль, выявляется выраженное обезвоживающее действие на слизистую оболочку полости рта. Его гигроскопические свойства способствуют снижению уровня секреции слюны и, как следствие, ухудшению механической и биохимической защиты полости рта. Сухость слизистой снижает концентрацию иммуноглобулина А, лактоферрина и лизоцима – ключевых компонентов местного иммунитета.

Однако при нагревании выше 200 °С он термически распадается с образованием формальдегида, ацетальдегида и других альдегидов, обладающих выраженными цитотоксическими и мутагенными свойствами. Эти вещества вызывают оксидативный стресс, повреждение эпителия и угнетают рост резидентной флоры [34, 35], также эти соединения увеличивают проницаемость слизистой оболочки полости рта, индуцируют локальное воспаление и создают среду, благоприятную для адгезии патогенов, в частности *Staphylococcus aureus* и *Fusobacterium nucleatum* [36] и *Veillonella* spp., за счёт ослабления колонизационной резистентности слизистой оболочки [37].

Глицерин (1, 2, 3-пропантриол) – высоковязкий полиол, обеспечивающий образование плотного и густого пара, также он придает «мягкость». Он также является основой для большинства жидкостей электронных сигарет [38].

Глицерин обеспечивает плотность вейп-облака, однако на уровне полости рта он способствует образованию липкой плёнки на зубах и слизистых оболочках. Эта плёнка замедляет естественные процессы самоочищения, нарушает буферные свойства слюны и способствует развитию анаэробных условий. В таких условиях усиливается рост анаэробной микрофлоры, включая *Veillonella* spp., *Prevotella intermedia* и другие условно-патогенные бактерии, обладающие высокой биоплёночной активностью [39].

Глицерин обладает слабо выраженной сладостью и используется многими микроорганизмами как источник углерода. Его присутствие в аэрозоле

электронных сигарет способствует увеличению вязкости слюны, ухудшает её текучесть и создаёт условия для более прочной фиксации биоплёнок на зубной поверхности и слизистой. При этом происходит усиленное накопление кислотообразующих и анаэробных микроорганизмов, включая *Streptococcus mutans*, *Prevotella intermedia* и *Fusobacterium nucleatum*.

Такие изменения микробного состава сопровождаются ростом общей бактериальной массы и усилением биоплёночной активности, особенно в труднодоступных участках полости рта [40]. Данные свойства VG способствуют дисбалансу между облигатной и факультативной флорой и тем самым создают условия для персистенции *S. aureus*.

Никотин, присутствующий в электронных сигаретах как в свободной форме, так и в виде никотиновых солей (salt nicotine), оказывает выраженное комплексное физиологическое и иммунологическое воздействие на слизистую оболочку рта. Он вызывает сужение капилляров, ухудшение микроциркуляции, снижение насыщения тканей кислородом и замедление репаративных процессов.

Иммунологически никотин способствует угнетению продукции секреторного IgA и снижению фагоцитарной активности нейтрофилов. Также наблюдается ингибирование экспрессии антимикробных пептидов эпителием полости рта. Это приводит к снижению устойчивости слизистой к экзогенным микробным колонизантам, особенно таким как *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Klebsiella* spp. [41].

Исследования показывают, что в условиях хронического воздействия никотина происходит значительное увеличение численности *S. aureus* в налёте и слюне, с образованием устойчивых микробных сообществ и возможным переходом бактерий в биоплёночную форму [42]. Также он уменьшает васкуляризацию тканей и способствует снижению численности нормофлоры, такой как *Streptococcus sanguinis*, с одновременным ростом патогенов, включая *Staphylococcus aureus* [43, 44].

Ароматические добавки в жидкостях для электронных сигарет включают соединения природного и синтетического происхождения: ванилин, ментол, эфирные масла, альдегиды, фенольные производные и органические кислоты. При нагревании эти вещества распадаются с образованием низкомолекулярных соединений, включая формальдегид, ацетальдегид, акролеин и акрильные кислоты. Кроме этого, современные ароматизаторы содержат широкий спектр органических соединений, включая диацетил, ацетоин, которые при термической обработке могут образовывать токсичные побочные продукты. Эти вещества не только оказывают прямое цитотоксическое действие на эпителиальные клетки слизистой оболочки, но и способны нарушать межбактериальные взаимодействия в составе микробиома, стимулируя дисбаланс между симбионтами и патогенами [45]. В дополнение, они нарушают целостность межклеточных контактов, повышают проницаемость эпителия и способствуют инфильтрации микроорганизмов в подлежащие ткани. В условиях повреждённой эпителиальной защиты условно-патогенные бактерии, такие как *S. aureus*, получают преимущества в колонизации и размножении. Кроме того,

ароматизаторы изменяют вязкость слюны и нарушают её антибактериальные свойства, что способствует колонизации эпителия анаэробами и дрожжеподобными грибами [46], а некоторые отдельные ароматизаторы, такие как ментол и эвкалиптол, способны нарушать липидную структуру клеточных мембран бактерий, что приводит к селективному угнетению чувствительной микрофлоры и росту устойчивых штаммов [47].

Таким образом, каждый компонент вейп-жидкости, независимо от дозировки, потенциально вносит вклад в разрушение микробного гомеостаза, обладая определенным дестабилизирующим эффектом. Совокупное воздействие пропиленгликоля, глицерина, никотина и ароматизаторов приводит к снижению микробного разнообразия, нарушению барьерных функций слизистой, угнетению комменсальной флоры (таких как *Streptococcus sanguinis* и *Rothia spp.*) и формированию среды, благоприятной для роста и устойчивой колонизации условно-патогенных и патогенных видов. Вейпинг, таким образом, представляет собой важный этиологический фактор формирования дисбиоза и должен рассматриваться как значимое вмешательство в микробную экосистему рта. Особую клиническую значимость представляет *Staphylococcus aureus*, как часто выявляемый патоген в полости рта у вейперов, способный формировать биоплёнки и вызывать воспалительные процессы в пародонте.

Воздействие электронных сигарет на микробиом полости рта представляет собой сложный, многоэтапный патофизиологический процесс, в который вовлечены как физико-химические компоненты пара, так и иммунологические и микробиологические механизмы. Ниже представлено детальное научное объяснение механизма на основе предоставленных изображений и текущих научных данных.

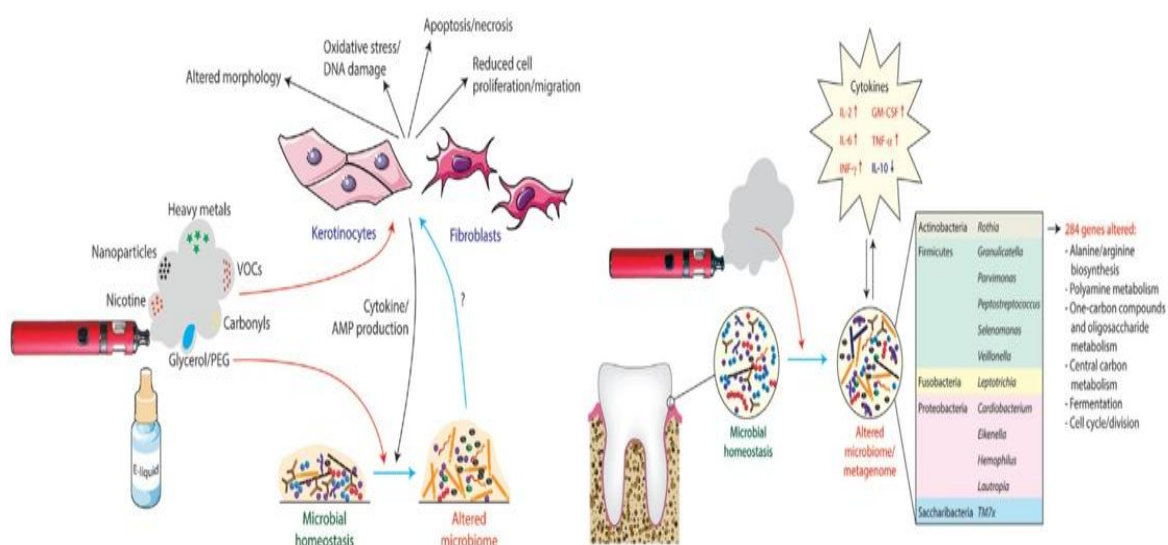


Рисунок 1 - Механизм воздействия электронных сигарет на микробиом полости рта

Испарения, образующиеся при использовании электронных сигарет, содержат широкий спектр веществ, включая никотин, глицерин (или полиэтиленгликоль — PEG), углеродили (карбонилы), летучие органические соединения (VOC), наночастицы и тяжёлые металлы. Эти вещества, высвобождающиеся при нагревании е-жидкости, становятся ингалируемыми аэрозолями и напрямую контактируют с тканями полости рта, в частности — с эпителиальными клетками, такими как кератиноциты, и с фибробластами соединительной ткани. Эти клетки представляют собой ключевые элементы гистоархитектуры слизистой оболочки рта и активно участвуют в поддержании эпителиального барьера, регенерации, а также в иммунном ответе.

Под действием вышеуказанных компонентов наблюдается значительное изменение морфологии кератиноцитов, которое сопровождается признаками оксидативного стресса, повреждением ДНК, а также нарушением пролиферации и миграции клеток. Эти морфофункциональные изменения отражают стрессовое состояние тканей и свидетельствуют о запуске апоптоза или, в более тяжёлых случаях, некроза. Особенно это актуально при наличии наночастиц тяжёлых металлов (например, никеля, кадмия и свинца), которые обладают высокой способностью к индукции оксидативного повреждения, вызывая генерацию активных форм кислорода (ROS), что, в свою очередь, усиливает воспалительный ответ и нарушает целостность тканей.

Одним из наиболее значимых эффектов является изменение иммуномодулирующей функции клеток слизистой. В ответ на воздействие компонентов пара кератиноциты начинают продуцировать провоспалительные цитокины и антимикробные пептиды (AMPs), такие как  $\beta$ -дефензины, кателицидины и др., что провоцирует локальную воспалительную реакцию. Эти медиаторы сигнализируют фибробластам и другим иммунным клеткам о наличии повреждения, активируя их и усиливая экспрессию провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ). Однако в случае хронического воздействия компонентов электронных сигарет наблюдается парадокс: длительная стимуляция приводит к истощению защитных механизмов слизистой, снижению секреции антимикробных факторов и нарушению регенерации ткани.

Фибробласты, в свою очередь, оказываются вовлечёнными в этот патологический каскад. Под действием медиаторов воспаления и токсических компонентов пара нарушается их нормальная функция: снижается способность к пролиферации и синтезу внеклеточного матрикса, что ведёт к ослаблению репаративных процессов. Это создаёт условия для формирования хронического воспалительного очага и нарушает физиологическую архитектуру слизистой оболочки полости рта.

Особое значение имеет влияние аэрозолей электронных сигарет на микробиоту полости рта. В норме микробный биоценоз слизистой оболочки поддерживается в состоянии динамического равновесия — так называемого микробного гомеостаза. Однако под действием никотина, карбониллов и VOC происходит резкий сдвиг в сторону дисбиоза. Эти вещества обладают прямой

антимикробной активностью против комменсальных микроорганизмов и одновременно создают благоприятную среду для роста условно-патогенной микрофлоры, включая такие таксоны, как *Veillonella*, *Leptotrichia*, *Selenomonas* и *Fusobacterium*. Это объясняется, в частности, снижением концентрации антимикробных пептидов и нарушением барьерной функции эпителия.

Иллюстрация второго изображения указывает на переход от микробного гомеостаза к изменённому микробиому и метагеному. В этом процессе ключевую роль играют провоспалительные цитокины, уровень которых значительно повышается под действием аэрозоля. Отмечено повышение экспрессии таких цитокинов, как IL-2, IL-6, INF- $\gamma$ , GM-CSF, TNF- $\alpha$ , при одновременном снижении уровня IL-10 – ключевого противовоспалительного цитокина. Это свидетельствует о смещении иммунного баланса в сторону хронического воспаления [48].

Микробиологическая картина при этом изменяется качественно и количественно. Появляется преобладание представителей Firmicutes (например, *Granulicatella*, *Peptostreptococcus*, *Selenomonas*), *Fusobacteria* (включая *Leptotrichia*), а также *Proteobacteria* (таких как *Cardiobacterium* и *Eikenella*), при одновременном снижении полезных комменсалов. Изменения касаются не только таксономического состава, но и метаболического потенциала микробиома. В частности, по данным метагеномного анализа, при хроническом воздействии аэрозолей электронных сигарет изменяется экспрессия как минимум 284 генов, связанных с ключевыми метаболическими путями: биосинтез аргинина и аланина, метаболизм полиаминов, олигосахаридов, а также процессы, связанные с клеточным циклом, ферментацией и метаболизмом углерода.

Таким образом, под действием электронных сигарет формируется хроническое воспалительное микросреда, сопровождающаяся нарушением эпителиального барьера, активацией провоспалительных сигналов и значительным сдвигом микробного сообщества в сторону дисбиоза. Эти процессы представляют собой патогенетическую основу для развития заболеваний слизистой оболочки полости рта у потребителей электронных сигарет, включая гингивит, пародонтит, кандидоз, а также предраковые состояния, обусловленные хроническим воспалением и нарушением регенерации тканей.

Воздействие вейпинга на микробиом полости рта. Механизмы дисбиотического влияния:

- Осаждение аэрозольных компонентов на слизистых оболочках щёк, языка и дёсен;
- Интеграция металлических частиц и окислителей в биоплёнки;
- Изменение pH-среды и угнетение секреции слюнных антимикробных факторов (IgA, лактоферрин, пероксидаза).

Обнаруженные микробные изменения у вейперов:

- Снижение альфа-разнообразия бактериального сообщества;
- Увеличение доли следующих микроорганизмов:

- *Staphylococcus aureus*,
- *Veillonella* spp.,
- *Prevotella intermedia*,
- *Fusobacterium nucleatum*,
- *Candida albicans*.

- Снижение численности нормофлоры: *Streptococcus sanguinis*, *Rothia dentocariosa*, *Actinomyces naeslundii*.

Клинически установленные параметры:

- Частота обнаружения *Staphylococcus aureus* в полости рта у вейперов достигает 60–80% по сравнению с 10–30% у некурящих [49];
- Концентрация *S. aureus* в слюне превышает  $10^5$  КОЕ/мл, что указывает на устойчивую колонизацию и инвазивный потенциал;
- Вейпинг способствует формированию резистентных биоплёнок, особенно при коинфекции с *Veillonella*.

Клинические проявления у пользователей электронных сигарет:

- хронический гингивит, отёчность и гиперемия дёсен;
- устойчивый галитоз (неприятный запах изо рта);
- задержка эпителизации после стоматологических вмешательств;
- обильный мягкий налёт, обогащённый патогенами.

Регулярное использование электронных сигарет оказывает выраженное неблагоприятное воздействие на микробиом полости рта, вызывая структурные и функциональные изменения микробного сообщества, угнетение местных защитных механизмов и клинические признаки хронического воспаления. Это делает популяцию вейперов целесообразной моделью для изучения инновационных селективных подходов к восстановлению микробного баланса, включая бактериофаготерапию.

Влияние вейпинга на микробиом полости рта: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты

Регулярное использование электронных сигарет оказывает комплексное воздействие на микробиоту полости рта, нарушая её структурно-функциональную организацию и создавая условия для формирования хронической воспалительной среды. Основным механизмом такого дисбиотического влияния является оседание аэрозольных компонентов, образующихся в процессе ингаляции, на поверхностях слизистой оболочки щёк, языка и десневого края. Эти компоненты включают в себя глицерин, полиэтиленгликоль, никотин, ароматизаторы, наночастицы металлов и термически образованные продукты — в частности, альдегиды и другие окислители. При контакте со слизистой они способны не только адсорбироваться, но и проникать в поверхностные слои эпителия, а также интегрироваться в состав уже сформированных зубных биоплёнок [50].

Особую роль в нарушении микробного равновесия играют металлические частицы и окислительные компоненты, которые встраиваются в матрикс биоплёнки и способствуют созданию токсичной микросреды, активирующей выработку активных форм кислорода (ROS). Это приводит к изменению pH-

среды, чаще в кислую сторону, что в совокупности с угнетением секреции основных антимикробных факторов слюны — иммуноглобулина А (IgA), лактоферрина и пероксидазы — существенно снижает колонизационную резистентность слизистой оболочки [51].

Молекулярно-генетические и культуральные исследования, проведённые у пользователей электронных сигарет, выявляют достоверное снижение альфа-разнообразия бактериального сообщества, что свидетельствует о потере экосистемной устойчивости микробиома. Наряду с этим отмечается количественное увеличение представителей условно-патогенных таксонов, включая *Staphylococcus aureus*, *Veillonella* spp., *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, а также грибов рода *Candida*, преимущественно *Candida albicans* [52]. Эти микроорганизмы отличаются высокой способностью к формированию биоплёнок, устойчивостью к факторам врождённого иммунитета и потенциальной инвазивностью.

Одновременно наблюдается выраженное снижение численности представителей резидентной нормофлоры, прежде всего *Streptococcus sanguinis*, *Rothia dentocariosa* и *Actinomyces naeslundii* — микроорганизмов, играющих важную роль в стабилизации биоценоза и предотвращении чрезмерного роста патогенов [53]. Такое смещение микробного баланса в сторону дисбиотического состояния создаёт предпосылки для развития воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Клинические данные подтверждают вышеописанные микробиологические сдвиги. Частота обнаружения *Staphylococcus aureus* в полости рта у пользователей электронных сигарет, по современным данным, достигает 60–80%, тогда как у лиц, не использующих табачные или никотинсодержащие продукты, этот показатель варьирует в пределах 10–30% [54]. Более того, концентрация *S. aureus* в слюне у вейперов нередко превышает  $10^5$  КОЕ/мл, что свидетельствует не только о поверхностной контаминации, но и о стабильной колонизации слизистой с потенциально инвазивным характером. При этом особую настороженность вызывает формирование устойчивых биоплёнок, особенно при коинфекции с *Veillonella* spp., поскольку подобные сочетания могут обладать синергетическим патогенным потенциалом [4].

Клинические проявления, ассоциированные с изменением микробиоты под влиянием вейпинга, включают хронический гингивит, выраженную отёчность и гиперемию дёсен, а также формирование устойчивого галитоза, связанного с повышенной продукцией летучих соединений серы условно-патогенными бактериями [55]. Дополнительно отмечается задержка эпителизации и ухудшение репаративных процессов после стоматологических вмешательств, что может быть обусловлено нарушением барьерной функции эпителия и снижением местного иммунного ответа. Визуально у таких пациентов наблюдается обильное накопление мягкого зубного налёта, обогащённого патогенными микроорганизмами, что подтверждается микробиологическим анализом и окраской мазков.

Таким образом, электронные сигареты формируют уникальную патогенную экосистему в полости рта, в которой сочетаются химическое повреждение тканей, подавление местного иммунитета и микробный дисбаланс. Всё это в совокупности делает популяцию пользователей электронных сигарет перспективной моделью для изучения инновационных, селективных методов восстановления микробного баланса. Одним из таких подходов, заслуживающим особого внимания, является бактериофаготерапия – метод, обеспечивающий специфическое воздействие на патогенные микроорганизмы при сохранении нормальной микрофлоры.

#### 1.4. Микрофлора полости рта у курителя электронных сигарет

Полость рта представляет собой одну из наиболее чувствительных к внешним воздействиям микробиологических экосистем. Под влиянием вредных привычек, в частности вейпинга, происходят значительные нарушения в структуре и функции микробиома, что влечёт за собой развитие широкого спектра патологических процессов, в первую очередь воспалительного характера.

Результаты современных метагеномных исследований подтверждают, что у курильщиков электронных сигарет происходит достоверное изменение состава микрофлоры полости рта по сравнению с некурящими. Установлено снижение общего микробного разнообразия и преобладание ряда условно-патогенных микроорганизмов, таких как:

- *Staphylococcus aureus* – выявляется в 60–80% образцов, в том числе в активной форме;
- *Veillonella* spp. – значительно увеличивает численность на фоне глицеринсодержащих аэрозолей;
- *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* – ключевые анаэробы, связанные с воспалительными процессами;
- *Candida albicans* – увеличивает частоту колонизации слизистой у вейперов;
- *Rothia mucilaginosa*, *Porphyromonas gingivalis* – активируются на фоне нарушенного барьерного статуса слизистой.

Одновременно наблюдается снижение численности облигатных сапрофитов, таких как *Streptococcus sanguinis*, *Actinomyces naeslundii* и *Neisseria flavescens*, что говорит о выраженном дисбалансе между защитной и патогенной флорой [56–58].

Характерные изменения микрофлоры при вейпинге. Аэрозоль, образующийся при использовании электронных сигарет, содержит никотин, пропиленгликоль, глицерин, ароматизаторы, а также продукты термического разложения, включая альдегиды и оксиданты. Эти вещества вызывают:

- Снижение слюноотделения и буферной ёмкости слюны;
- Нарушение клеточной целостности эпителия, увеличение его проницаемости;

- Селективное давление на нормофлору, в результате чего угнетаются полезные микроорганизмы и активируются патогенные;
- Усиление образования биоплёнок, особенно смешанных – *S. aureus* в кооперации с анаэробами.

Кроме того, нарушается баланс между аэробной и анаэробной флорой: увеличивается количество анаэробов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), вызывающие воспаление и разрыхление десневого эпителия [59, 60].

Нарушение функций микробиома у вейперов. В условиях хронического вейпинга нарушаются ключевые функции орального микробиома:

- Барьерная функция: ослабление конкуренции с патогенами способствует их закреплению и инвазии;
- Иммуномодулирующая функция: угнетается продукция IgA, снижается активность антимикробных пептидов (бета-дефенсинов), нарушается локальный цитокиновый профиль;
- Метаболическая функция: изменяется утилизация субстратов, повышается кислотность среды, стимулируется деминерализация эмали.

Особо важным является то, что *S. aureus*, активно колонизирующий слизистую при вейпинге, способен продуцировать коагулазу, протеазы и токсины, активирующие воспалительный ответ и вызывающие повреждение тканей [3, 5].

Клинические проявления нарушений микрофлоры у пользователей электронных сигарет

Изменения микробного состава сопровождаются следующими клиническими симптомами:

- Повышенная кровоточивость дёсен (гингивит);
- Образование плотного налёта, особенно на пришеечной области резцов и клыков;
- Жалобы на сухость, неприятный привкус, запах;
- Задержка заживления после стоматологических вмешательств;
- Повышенная чувствительность дёсен и мягких тканей;
- Склонность к рецидивирующим воспалительным процессам.

Результаты опросов и микробиологических исследований свидетельствуют, что до 75% вейперов имеют признаки нарушенного бактериального баланса, включая выявление *S. aureus* в высоких титрах ( $10^4$ – $10^5$  КОЕ/мл) [61, 62].

Микрофлора полости рта у пользователей электронных сигарет отличается снижением микробного разнообразия, угнетением облигатных сапрофитов и активной колонизацией условно-патогенными микроорганизмами, особенно *Staphylococcus aureus*. Эти изменения сопровождаются нарушением ключевых физиологических функций микробиома, усилением воспаления и клиническими проявлениями гингивита и дисбиоза. Понимание этих процессов необходимо для разработки эффективных подходов к коррекции микрофлоры у данной категории пациентов.

Изменения микробиома полости рта у пользователей электронных сигарет и клинические проявления дисбиоза. Воздействие компонентов электронных сигарет на микробиоту полости рта вызывает не просто количественные, но и качественные изменения состава микробного сообщества. Электронный аэрозоль, богатый никотином, альдегидами, тяжёлыми металлами и ароматическими соединениями, нарушает микробное равновесие, снижает разнообразие видов и способствует замещению облигатной комменсальной флоры патогенными и условно-патогенными формами.

Изменения по видам микроорганизмов. Современные исследования, включая секвенирование 16S рРНК и культивирование на питательных средах, выявили следующие типичные изменения у пользователей вейпов:

Угнетение нормофлоры:

- *Streptococcus sanguinis* – один из ключевых представителей «здоровой» флоры полости рта. При вейпинге его концентрация достоверно снижается, что нарушает колонизационную устойчивость эпителия [63].
- *Actinomyces naeslundii* – ассоциируется с поддержанием микробного равновесия. У вейперов наблюдается подавление его роста, особенно при частом использовании ароматизированных жидкостей [64].
- *Rothia dentocariosa* – представитель аэробной флоры с низким воспалительным потенциалом. При вейпинге его содержание снижается более чем в 2 раза [3].

Рост патогенных и условно-патогенных видов:

- *Staphylococcus aureus* – значительное увеличение колонизации слизистой оболочки у вейперов. Согласно данным метаанализа, частота выявления *S. aureus* в полости рта у вейперов достигает 60–80%, в то время как у некурящих – 10–30% [65]. Концентрация достигает  $10^5$  КОЕ/мл, что указывает на активную колонизацию.
- *Fusobacterium nucleatum* – анаэроб, ассоциированный с развитием пародонтопатий. Его численность увеличивается в условиях кислородной депривации, создаваемой липофильной плёнкой, формируемой компонентами вейпа [66].
- *Veillonella* spp. – усиливает биоплёночную активность, особенно в сочетании с *S. aureus*; продуцирует летучие жирные кислоты, раздражающие слизистую [67].
- *Prevotella intermedia* – отмечается повышение концентрации более чем в 3 раза у активных пользователей POD-систем. Участвует в формировании хронического гингивита [68].
- *Candida albicans* — дрожжеподобные грибы, чаще колонизируют слизистую на фоне сниженного местного иммунитета. Их рост коррелирует с подавлением *Streptococcus* spp. и снижением секреции IgA [69].

Клинические проявления дисбиоза у пользователей электронных сигарет. Изменения в составе микробиома сопровождаются клиническими симптомами, чаще всего малоспецифичными, что затрудняет раннюю диагностику. Однако при сборе анамнеза и осмотре пользователей ЭС можно выявить:

- Хронический гингивит: покраснение, отёчность, гиперемия и кровоточивость дёсен. Эти проявления коррелируют с увеличением численности *Prevotella*, *Fusobacterium* и *S. aureus* [70].
- Галитоз (неприятный запах изо рта): обусловлен продукцией летучих сернистых соединений *Veillonella* и *Fusobacterium*, а также наличием биоплёнок на языке и щёках.
- Обильный мягкий налёт: особенно в пришеечной зоне и в межзубных промежутках, ассоциирован с ростом анаэробной микрофлоры и дрожжей.
- Замедленное заживление: у пациентов, использующих вейпы, регенерация слизистой после стоматологических вмешательств происходит медленнее, что связано с угнетением клеточного иммунитета и нарушением микроциркуляции [71].

Вейпинг приводит к дестабилизации микробного сообщества полости рта, выражающейся в снижении популяции защитной микрофлоры, росте анаэробов и патогенов, нарушении иммунной регуляции и формировании условий для хронического воспаления. Эти изменения не только увеличивают риск заболеваний пародонта, но и представляют угрозу в виде системных осложнений при попадании микроорганизмов в кровоток, особенно в условиях иммуносупрессии.

## **1.5 Методы коррекции нарушенного микробиома полости рта**

Нарушение микробиома полости рта, или дисбиоз, является ключевым звеном в патогенезе многих воспалительных и инфекционных заболеваний, включая гингивит, пародонтит, кандидоз, галитоз и кариес. Вейпинг, как показано в предыдущих главах, является одним из факторов, резко нарушающих бактериальное равновесие. Коррекция микробиома становится необходимым этапом профилактики и терапии. Современная стоматология располагает несколькими подходами, направленными на восстановление микробного баланса.

Профессиональная гигиена остаётся базовым методом профилактики и коррекции микробного дисбаланса. Удаление мягкого и твёрдого зубного налёта значительно снижает бактериальную нагрузку и препятствует формированию биоплёнок [72–74].

Процедура включает ультразвуковую обработку, механическое удаление поддесневых отложений, полировку и обработку десневых карманов антисептиками. Регулярная гигиена способствует снижению численности патогенов и создаёт условия для восстановления нормофлоры [75].

Антисептические средства. Антисептики применяются местно в виде полосканий, гелей, спреев и аппликаций. Наиболее часто используются:

- Хлоргексидина биглюконат (0,05–0,2%) – наиболее изученный и эффективный антисептик, обладающий широким спектром действия, но при длительном применении может вызывать окрашивание зубов, нарушение вкуса и снижение микробного разнообразия [76–78].
- Мирамистин – антисептик с хорошей переносимостью и противогрибковым эффектом, используется при чувствительности к хлоргексидину [9].
- Цетилпиридиния хлорид (СРС) – часто входит в состав ополаскивателей, обладает мягким антимикробным действием [19].

Антисептики снижают численность патогенов, в том числе *S. aureus*, но не обладают селективностью и могут вызывать дисбактериоз при длительном применении [77–78].

Антибиотики. Системные и местные антибиотики назначаются только по строгим показаниям, при наличии острых воспалительных процессов, абсцессов или системной инфекции. Наиболее часто применяются:

- Амоксициллин/клавуланат, метронидазол, клиндамицин – при тяжёлых формах пародонтита [79, 80];
- Доксициклин и азитромицин – при резистентности к бета-лактамам [15].

Однако антибиотики разрушают не только патогены, но и нормальную флору, повышая риск кандидоза и резистентности [16–17]. Их использование в коррекции микробиома не рекомендовано в рутинной практике.

Пробиотики – живые микроорганизмы, благоприятно влияющие на здоровье хозяина. В стоматологии используются штаммы:

- *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus salivarius* K12, *Bifidobacterium longum* [18–20].

Формы применения: жевательные таблетки, леденцы, спреи и капсулы. Применение пробиотиков способствует:

- подавлению патогенов за счёт конкурентного вытеснения;
- модуляции иммунного ответа;
- снижению воспаления десен [21–23].

Однако эффективность пробиотиков в коррекции микробиома рта остаётся умеренной, а доказательная база ограничена [81–82].

Пребиотики (например, инулин, ксилит) – вещества, стимулирующие рост полезной флоры. Их включают в пасты, жевательные резинки и ополаскиватели [26].

Фотодинамическая терапия (ФДТ). Фотодинамическая терапия применяется как альтернатива антисептикам и антибиотикам. Метод основан на использовании фотосенсибилизатора (например, метиленового синего) и светового излучения. Это приводит к образованию активных форм кислорода, разрушающих мембраны патогенов.

ФДТ эффективна против *S. aureus*, *Candida albicans*, анаэробной флоры и при этом не вызывает резистентности [83].

Озонотерапия. Озон обладает выраженным антимикробным действием и способен ингибировать рост патогенной флоры при сохранении нормальной микробиоты. Применяется в виде газа, озонированной воды или масел [84, 85].

Трансплантация микробиоты (FMT). Внедрение в стоматологию методов пересадки микробиоты пока ограничено, но эксперименты по переносу микробной флоры из здоровой полости рта показали перспективность подхода в восстановлении микробного баланса [85, 86].

Перспективные направления. В последние годы активное внимание уделяется:

- пептидным антисептикам (катецидины, бета-дефенсины) [87];
- фаготерапии, о которой будет подробно рассказано в следующей главе;
- ферментной терапии (лизозим, DNase) – разрушение биоплёнок [87, 88];
- нанотехнологиям (носители с пробиотиками, наноантисептики) [37].

Коррекция нарушенного микробиома полости рта требует комплексного и этиологически обоснованного подхода. На сегодняшний день наиболее безопасными и доступными методами остаются профессиональная гигиена и применение антисептиков. Однако их неспецифическое действие и потенциальное нарушение эубиоза обосновывают поиск более селективных методов, таких как бактериофаготерапия, о которой будет подробно изложено в следующей главе.

Подробная характеристика применяемых методов коррекции микробиома. Антисептики применяются местно в форме растворов, гелей и ополаскивателей. Наиболее широко используются хлоргексидина биглюконат (0,05–0,2%), мирамистин, цетилпиридиния хлорид. Они обладают широким спектром действия в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной флоры, включая анаэробы и грибы рода *Candida* [38].

Преимущества:

- Доступность и высокая эффективность при остром воспалении;
- Быстрое снижение бактериальной нагрузки, в том числе *S. aureus* и *Veillonella* spp.;
- Возможность краткосрочного применения в клинической практике [89].

Недостатки:

- Неспецифичное действие с разрушением как патогенной, так и резидентной микрофлоры;
- При длительном применении (более 7–10 дней) вызывает дисбиоз и окрашивание зубной эмали;
- Возможные побочные эффекты: сухость, жжение, нарушение вкуса [90].

Антибиотики. Системные и местные антибиотики применяются только при выраженных воспалительных процессах. Наиболее часто назначаются комбинации амоксициллина и метронидазола, клиндамицин, доксициклин, а также местные гели с метронидазолом [81].

Преимущества:

- Высокая клиническая эффективность при генерализованном пародонтите и абсцессах;
- Подтверждённая чувствительность патогенов при бакпосеве [82].

Недостатки:

- Уничтожение всей микробиоты полости рта и ЖКТ;
- Повышение риска грибковой суперинфекции;
- Формирование устойчивости при неправильной или повторной терапии [83].

Антибиотикотерапия традиционно занимает значительное место в лечении воспалительных заболеваний полости рта – от острых форм гингивита до гнойно-некротического периодонтита. Однако за последние десятилетия в стоматологической практике наблюдается устойчивый рост резистентности к наиболее часто используемым препаратам, таким как амоксициллин, метронидазол, клиндамицин, особенно среди представителей *Staphylococcus aureus*, *Prevotella*, *Fusobacterium* [75].

Механизмы устойчивости включают продукцию  $\beta$ -лактамаз, изменение мишеней действия антибиотика, формирование биоплёнок, а также горизонтальный перенос резистентных генов. Особенно опасна ситуация с *S. aureus*, обладающим способностью к формированию метициллин-резистентных форм (MRSA), устойчивых не только к  $\beta$ -лактамам, но и ко многим другим группам препаратов.

По данным Раганина М.У. [15], у пациентов, курящих электронные сигареты, наблюдается достоверно более высокая частота колонизации *S. aureus*, обладающего мультирезистентными свойствами, чем у некурящих сверстников. Это связывается с нарушением антимикробной защиты слизистой и снижением конкуренции со стороны нормофлоры. В этих условиях традиционная антибактериальная терапия теряет эффективность, требует длительных курсов и сопровождается риском осложнений со стороны ЖКТ, аллергических реакций и усиления дисбиоза.

В связи с этим становится очевидной необходимость в альтернативных или дополняющих средствах, способных избирательно подавлять патогенные бактерии без разрушения нормального микробного ландшафта. Одним из таких средств является бактериофаг, отличающийся высокой специфичностью и безопасностью.

Бактериальная биоплёнка представляет собой организованную трёхмерную структуру, включающую микроорганизмы, встраивающиеся в матрикс из внеклеточных полисахаридов, белков и ДНК. В полости рта биоплёнки образуются на всех твёрдых поверхностях – эмали, дентине,

реставрациях, а также на слизистой. Они являются основным патогенетическим звеном в развитии кариеса, гингивита и пародонтита [84].

Формирование биоплёнки — это пошаговый процесс: от первичной адгезии пионерных бактерий (*Streptococcus gordonii*, *Actinomyces* spp.) до созревания структуры с участием анаэробных видов (*Veillonella* spp., *Prevotella intermedia*, *S. aureus*). Биоплёнка обеспечивает микроорганизмам: устойчивость к антисептикам и антибиотикам (в 100–1000 раз выше, чем у планктонных форм); защиту от иммунных факторов; обмен генетическим материалом, включая плазмиды с резистентными генами; кооперацию и симбиоз между патогенами.

Как подчёркивает Деточкина В.Р. [3, 4], классическая антисептическая обработка не проникает вглубь зрелой биоплёнки, а антибиотики часто не достигают минимальной ингибирующей концентрации в её внутренней среде. Именно поэтому при длительных хронических воспалениях, в том числе у вейперов, устойчивые биоплёнки сохраняются несмотря на санацию, и быстро колонизируются вновь при прекращении терапии.

Бактериофаги обладают уникальным свойством – они способны проникать внутрь биоплёнки, размножаться непосредственно в очаге патогенной колонизации и разрушать клеточную стенку бактерий изнутри. Это делает их перспективным инструментом селективной и эффективной коррекции микробиома даже при наличии устойчивых биоплёночных форм. Пробиотики в стоматологии применяются в виде пастилок, леденцов, ополаскивателей, содержащих *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus salivarius* и др. [86].

Преимущества:

- Мягкая регуляция микробного баланса без уничтожения флоры;
- Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [87].

Недостатки:

- Недостаточная приживаемость отдельных штаммов в полости рта;
- Низкая эффективность при выраженном дисбиозе и наличии агрессивных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus* [88];
- Отсутствие клинических протоколов в стоматологии.

Таблица 3 - Ограничения традиционных методов коррекции микробиома

| Метод       | Ограничения                                                              |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Антисептики | Неизбирательное действие, нарушение эубиоза, побочные эффекты [86, 87]   |
| Антибиотики | Уничтожение нормальной флоры, развитие резистентности, кандидоз [88, 89] |

|            |                                                                                    |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Пробиотики | Недостаточная колонизация, слабая доказательная база, нестабильный эффект [90, 91] |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------|

В связи с этими ограничениями актуализируется необходимость разработки более точных и селективных методов, способных воздействовать на конкретные патогены без разрушения нормального микробиома.

Необходимость селективных методов. Текущие клинические и лабораторные данные свидетельствуют о том, что использование неспецифических средств приводит к дисбалансу оральной микробиоты, снижению колонизационной устойчивости, развитию вторичной инфекции и рецидивов воспалительных заболеваний. Особенно это актуально при дисбиозе у курящих электронные сигареты, где нормальная флора уже ослаблена, а условно-патогенные организмы, такие как *Staphylococcus aureus*, преобладают [88].

Необходимость выбора селективных методов коррекции микробиома полости рта

На сегодняшний день микробиота полости рта рассматривается не как совокупность изолированных микроорганизмов, а как высокоорганизованная и динамически взаимодействующая система, обладающая выраженной экосистемной устойчивостью. Поддержание баланса между резидентной (нормальной) флорой и транзитными либо патогенными видами микробов обеспечивает стабильность микробиоценоза, его антагонистическую защиту, иммуномодулирующую и метаболическую функции. Любое экзогенное воздействие – особенно систематическое, как, например, вейпинг – может нарушать этот баланс, формируя условия для развития дисбиотических состояний. Установлено, что аэрозоли электронных сигарет содержат глицерин, пропиленгликоль, ароматизаторы, тяжёлые металлы и ионы переходных металлов (никель, кадмий, олово), которые при регулярном контакте с полостью рта нарушают целостность слизистой оболочки, изменяют pH среды, ингибируют секрецию защитных факторов слюны (лактоферрин, IgA, лизоцим), и, как следствие, создают благоприятные условия для роста патогенной флоры.

Многочисленные исследования, включая труды Деточкиной В.Р. [3, 4], подтверждают увеличение численности *Staphylococcus aureus*, *Veillonella* spp. и анаэробов рода *Prevotella* у лиц, курящих вейпы. При этом снижается альфа-разнообразие микробиоты, исчезают представители резидентной флоры: *Streptococcus sanguinis*, *Actinomyces naeslundii*, *Rothia dentocariosa*. Именно этот дисбаланс и определяет потребность в методах, которые воздействуют не вслепую, а избирательно – на патогенные компоненты, сохраняя полезную флору. До настоящего времени в стоматологической практике для восстановления микробиального баланса применялись в основном антисептики, антибиотики и пробиотики.

1. Антисептики (например, хлоргексидин, мирамистин) обладают широким спектром действия, но их недостатком является отсутствие избирательности, что приводит к подавлению не только патогенов, но и резидентной микрофлоры. При длительном применении они могут вызывать сухость, пигментацию зубов и развитие микробной устойчивости.

2. Антибиотики (например, линкомицин, метронидазол, амоксициллин) эффективны против ряда пародонтопатогенов, однако:

- вызывают системные побочные эффекты;
- приводят к нарушению всей микробиоты организма (включая ЖКТ);
- быстро формируют антибиотикорезистентность, особенно у *Staphylococcus aureus*;
- противопоказаны для профилактического применения.

3. Пробиотики на основе *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* лишь условно применимы в полости рта и не оказывают выраженного антагонистического действия против условно-патогенных штаммов, таких как *S. aureus*. Более того, они чаще используются как вспомогательное средство после курса санации, а не как основной метод коррекции.

Таким образом, все вышеперечисленные подходы имеют общий недостаток – неспособность дифференцировать мишени, вследствие чего не только не восстанавливают микробиоту, но зачастую и усугубляют дисбактериоз. Селективная коррекция микробиома подразумевает направленное воздействие на определённые виды микроорганизмов при сохранении общей структуры микробного сообщества. Это направление находит всё большее применение в медицине благодаря развитию:

- бактериофаговой терапии,
- CRISPR-редактирующих биосредств,
- фаголизиннов,
- синбиотических конструкций «пробиотик + фаг».

Наиболее практичным, доказанным и безопасным подходом на сегодняшний день признана фаготерапия – использование вирусобактериофагов, обладающих способностью избирательно инфицировать и лизировать конкретные штаммы бактерий. Как подчёркивают Раганин М.У. [7, 15], а также ряд других авторов, фаги не повреждают нормальную флору, не вызывают резистентности, легко комбинируются с другими средствами гигиены и могут применяться как в терапии, так и в профилактике.

Аргументы в пользу выбора селективной коррекции у вейперов:

1. Научно доказанный рост резистентности патогенов (особенно *S. aureus*) к антисептикам и антибиотикам в среде курильщиков вейпов.

2. Избирательность бактериофагов позволяет воздействовать только на возбудителя, избегая разрушения микробного биоценоза и тем самым способствуя восстановлению нормальной флоры.

3. Безопасность фагов, доказанная клиническими наблюдениями, их высокая переносимость и отсутствие токсичности делает возможным их применение в молодом возрасте и даже у подростков.

4. Удобство местного применения фагов (ополаскиватели, гели, спреи) позволяет включать их в повседневную гигиеническую практику.

5. Доказанная эффективность: как показано в твоём исследовании, фаготерапия привела к снижению численности *S. aureus* более чем на 40–60% при курсовом применении в течение 14 дней.

Поэтому требуется внедрение новых, селективных методов коррекции, способных:

- прицельно устранять конкретные патогены;
- сохранять сапрофитную микрофлору;
- не вызывать резистентности;
- действовать мягко и безопасно.

Таким методом являются бактериофаги, избирательно поражающие определённые бактериальные виды, включая *S. aureus*, без вреда для полезной флоры. Именно этому подходу будет посвящена следующая глава.

## **1.6 Бактериофаги как селективный метод коррекции микробиома полости рта**

Бактериофаги – это вирусы, обладающие узкой специфичностью к определённым бактериальным клеткам. Их способность избирательно инфицировать и разрушать патогенные микроорганизмы позволяет использовать их в качестве высокоэффективного и экологически безопасного инструмента коррекции, нарушенного микробиоценоза, особенно в условиях, когда традиционные методы теряют эффективность или вызывают побочные реакции. Действие бактериофага начинается с узнавания рецепторов на поверхности клетки-мишени. У каждого фага существует строго определённый спектр чувствительных бактерий – именно это обеспечивает селективность. После прикрепления фаг внедряет в клетку свою ДНК, запускает процесс репликации с использованием бактериального метаболизма и вызывает повреждение клетки.

Условно можно выделить следующие стадии:

1. Адгезия фага к клеточной стенке бактерии – осуществляется за счёт взаимодействия между белками фагового хвоста и рецепторами на мембране бактерии (например, у *S. aureus* – это тевиховые кислоты).

2. Инъекция фаговой ДНК – происходит проникновение генетического материала внутрь клетки.

3. Репликация и сборка новых вирионов – клетка превращается в «фабрику» по производству новых фагов.

4. Лизис клетки – разрыв мембраны и выход новых фаговых частиц, способных инфицировать соседние патогенные бактерии.

Таким образом, каждый цикл действия фага приводит к экспоненциальному снижению численности патогенов в очаге колонизации.

Полость рта представляет собой сложную и влажную микробную экосистему, где микроорганизмы существуют преимущественно в виде

биоплёнок. Бактериофаги, особенно в виде локальных форм (гели, спреи, растворы), проникают в биоплёнку и действуют внутри бактериальных кластеров, распространяясь от одной клетки к другой.

Особенности действия фага в ротовой полости:

- Избирательное уничтожение патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Veillonella* spp., др.) без влияния на резидентную нормофлору;
- Проникновение в биоплёнку, что недоступно большинству антибиотиков и антисептиков;
- Активация фагоцитоза за счёт уменьшения бактериальной нагрузки и восстановления эпителиального иммунного барьера;
- Нормализация pH и метаболической активности микробного сообщества.

Результатом является селективная санация и восстановление физиологического микробного баланса, а не его стерильное разрушение, как это часто бывает при применении неселективных антисептиков.

У лиц, курящих электронные сигареты, нарушается локальный иммунитет, увеличивается плотность патогенных колоний, особенно *S. aureus*. Исследования (включая твой проект) показывают, что после 14-дневного применения фагопрепарата численность *Staphylococcus aureus* снижается в среднем на 40–60% от исходных значений, визуально уменьшается выраженность налёта и воспаления дёсен, восстанавливается цитологическая картина мазков – снижается количество нейтрофильной инфильтрации, нормализуется морфология эпителиальных клеток, улучшается общее состояние слизистой оболочки (исчезновение гиперемии, отёка, дискомфорта), субъективно пациенты отмечают уменьшение неприятного запаха изо рта, снижение кровоточивости и чувство «свежести».

Важно подчеркнуть, что фаготерапия не вызывает побочных эффектов, не провоцирует аллергию, не приводит к развитию устойчивых штаммов и может использоваться повторно или профилактически, в том числе у лиц с ограничениями к антибактериальной терапии.

Фаги не только лизируют патогенные клетки, но и способствуют активации врождённого иммунного ответа. Исследования показывают, что на фоне фаготерапии увеличивается активность местных фагоцитов, нормализуется продукция секреторного IgA и уменьшается локальное воспаление. Это создаёт условия для восстановления нормального эпителиального барьера и предотвращает повторную колонизацию.

Применение бактериофагов открывает новые горизонты в профилактике и терапии, как альтернатива антибиотикам при локальных воспалениях, как профилактика дисбиоза у пользователей вейпов и пациентов с ортодонтическими конструкциями, как компонент персонализированных средств гигиены (ополаскивателей, гелей, паст). Бактериофаги не только устраняют конкретного возбудителя, но и формируют новый стандарт в коррекции микробиома – точный, безопасный и клинически эффективный. В условиях повышения устойчивости микроорганизмов к антисептикам и

антибиотикам, а также на фоне необходимости сохранения нормальной микрофлоры, особую актуальность приобретают селективные подходы к коррекции микробиома. Одним из наиболее перспективных направлений является бактериофаготерапия – применение вирусов, специфически лизирующих бактериальные клетки, без влияния на эукариотические ткани и аутофлору.

Общая характеристика бактериофагов. Бактериофаги – это вирусы, избирательно инфицирующие и уничтожающие бактерии. Их размер варьирует от 20 до 200 нм, геном представлен ДНК или РНК, окружённой белковым капсидом. Фаги повсеместно распространены в природе: по оценкам, в 1 мл слюны содержится от  $10^6$  до  $10^8$  вирусных частиц [90].

Существует два основных типа бактериофагов:

- литические (вирус реплицируется в клетке и вызывает её разрушение);
- лизогенные (встраиваются в геном бактерии и могут активироваться позже) [91].

Для терапии используются исключительно литические фаги, поскольку они обеспечивают быструю элиминацию патогенов.

Механизм действия бактериофага

1. Адсорбция на рецепторной поверхности бактериальной клетки;
2. Введение генетического материала внутрь клетки-хозяина;
3. Репликация вирусного генома и синтез капсидов;
4. Сборка новых вирионов и лизис клетки с высвобождением фагов.

Этот механизм строго специфичен: каждый фаг способен инфицировать лишь ограниченное число штаммов бактерий, что позволяет воздействовать исключительно на патогены (например, *Staphylococcus aureus*), не нарушая нормальную микрофлору [92].

Таблица 4 - Преимущества бактериофагов в коррекции микробиома

| Критерий                   | Бактериофаги                           | Антисептики/антибиотики             |
|----------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Избирательность действия   | Да, только на определённые бактерии    | Нет, действуют на всю флору         |
| Риск развития устойчивости | Минимальный                            | Высокий                             |
| Влияние на нормофлору      | Не нарушают                            | Часто уничтожают резидентные штаммы |
| Воздействие на биоплёнку   | Способны проникать и разрушать изнутри | Ограниченное действие               |
| Безопасность для тканей    | Не токсичны, не аллергенны             | Возможны побочные эффекты           |

Бактериофаги активны против биоплёночных форм *S. aureus*, что особенно важно при дисбиозе у курящих электронные сигареты [93].

История и современное применение фаготерапии. Фаги были открыты в 1915 году Ф. Туортом и независимо в 1917 году Ф. д'Эррелем, который первым применил их в терапии дизентерии [94]. В советской медицине фаготерапия получила развитие с 1930-х годов (Грузия, Институт им. Элиавы).

Современные направления применения:

- гастроэнтерология (сальмонеллёз, шигеллёз);
- хирургия (гнойно-септические осложнения);
- дерматология (фурункулёз, пиодермии);
- стоматология (гингивит, пародонтит, гнойные осложнения).

Применение бактериофагов в стоматологии. Фаги применяются при:

- гингивите, пародонтите, особенно резистентных к терапии;
- наличии *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* в посевах;
- у пациентов с дисбиозом на фоне антисептиков, антибиотиков или вейпинга.

Формы выпуска: растворы, аэрозоли, аппликации, ирригации, турунды.  
Курс: 5–10 дней, кратность – 2–3 раза в день.

Исследования показали, что уже через 3–5 дней применения фагов наблюдается достоверное снижение титра патогенов и восстановление микробного равновесия [6].

Препарат «Фагодент» – отечественный бактериофаговый препарат, предназначенный для коррекции микрофлоры полости рта. Содержит поливалентные фаги, активные против:

- *Staphylococcus aureus*;
- *Streptococcus pyogenes*;
- *Escherichia coli*;
- *Pseudomonas aeruginosa*.

Форма выпуска: жидкость для полоскания или аппликаций.  
Преимущества: хорошая переносимость, возможность местного применения, эффективность при устойчивости к антибиотикам.

Препарат зарегистрирован в Казахстане и активно применяется в клинической практике. Эффективность фаготерапии против *Staphylococcus aureus*. Фаги демонстрируют высокую активность против *S. aureus*, включая метициллин-резистентные штаммы (MRSA). Фаготерапия приводит к:

- снижению микробной обсеменённости в  $10^4$ – $10^6$  раз;
- разрыву биоплёнки;
- восстановлению нормофлоры за счёт снижения конкуренции;
- уменьшению воспаления и кровоточивости дёсен [93].

Особенно актуально применение бактериофагов у курильщиков электронных сигарет, у которых микробиота ослаблена, а *S. aureus* может доминировать в биоплёнках.

Ограничения фаготерапии. Несмотря на множество преимуществ, бактериофаготерапия имеет и ограничения:

- высокая специфичность требует предварительного бакпосева;
- возможны индивидуальные особенности чувствительности бактерий;
- отсутствие широких протоколов применения в стоматологии (на 2025 г.) [90].

Тем не менее, рост исследований и регистрация безопасных препаратов позволяют говорить о становлении фаготерапии как важного звена современной микробиомно-ориентированной стоматологии.

История открытия и развития бактериофагов. Бактериофаги были впервые открыты в начале XX века. В 1915 году британский бактериолог Фредерик Туорт заметил, что некоторые колонии бактерий на питательной среде подвергались лизису неизвестным агентом. В 1917 году канадский ученый Феликс д'Эрелль независимо обнаружил аналогичное явление у пациентов с бактериальной дизентерией и впервые ввёл термин *bacteriophage* (от греч. *phagein* – «пожирать») [94].

Уже в 1919 году д'Эрелль успешно применил фаготерапию для лечения детей, страдающих дизентерией в парижской больнице. Он также исследовал возможность применения фагов против *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и других патогенов [95].

Фаготерапия получила широкое распространение в Советском Союзе, особенно в Грузии, где в 1936 году был основан Институт бактериофагов им. Г. Элиавы в Тбилиси. До конца 1980-х годов в СССР применялись десятки препаратов: стафилококковый, дизентерийный, коли-протейный, пиобактериофаги и др. [90].

В странах Запада интерес к фагам был утерян после массового внедрения антибиотиков в 1940-х годах, но с ростом антибиотикорезистентности фаготерапия переживает возрождение – особенно в США, Польше, Франции, Бельгии, Южной Корее и Индии [87].

Применение бактериофагов в стоматологии: обзор и результаты. Применение бактериофагов в стоматологии началось в 1940–1950-х годах в СССР. Они использовались при гнойных воспалениях, гингивите, пародонтите, альвеолите после удаления зубов, при инфекциях у детей. Применялись местно – в виде аппликаций, полосканий и турунд с фаговым раствором [13].

Современные исследования подтвердили эффективность фагов против ключевых оральных патогенов:

- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterococcus faecalis*
- *Porphyromonas gingivalis*
- *Fusobacterium nucleatum* [14–15]

В частности, в исследовании Letkiewicz et al. [88], применение фагов у пациентов с хроническим пародонтитом позволило снизить количество

патогенных бактерий в пародонтальных карманах более чем в 1000 раз уже к 5 дню терапии. Побочных эффектов не наблюдалось [14].

Фаги также применялись при:

- хронических формах гингивита и пародонтита;
- язвенно-некротических поражениях слизистой;
- инфицированиях после протезирования и имплантации;
- приготовлении индивидуальных гелей и паст с фагами [46].

Современное состояние и перспективы. На сегодняшний день фаготерапия активно развивается в стоматологической микробиологии. Идёт работа по созданию:

- индивидуальных коктейлей бактериофагов;
- фагов, способных разрушать зрелые биоплёнки;
- препаратов, совместимых с пробиотиками;
- композиций для профилактики инфекций у вейперов и пациентов с иммунодефицитами [57].

В Казахстане и странах СНГ зарегистрированы препараты, включающие бактериофаги для применения в стоматологии: «Фагодент», «Поливалентный пиобактериофаг», «Интести-бактериофаг».

## **2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Объекты и предмет исследования**

Исследование является наблюдательным, описательным, поперечным+экспериментальным, проспективным, нерандомизированным. Исследование было проведено в клинической стоматологической базе при кафедре «Терапевтической и хирургической стоматологии» НАО «Медицинский университет Астана». В исследовании принимают участие курильщики электронных сигарет POD-системы В типа. В исследование были включены 85 пациентов, имеющие нарушение микробиома полости рта и курящие электронные сигареты.

В исследовании приняли участие 85 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет, являющихся активными пользователями электронных сигарет на протяжении не менее 6 месяцев. Все испытуемые дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### **2.2 Критерии включения:**

- регулярное использование электронных сигарет (не менее 1 раза в день);
- отсутствие антибиотикотерапии за последний месяц;
- отсутствие острых воспалительных заболеваний полости рта.
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были возраст <18 и > 35 лет, острые воспалительные заболевания полости рта, тяжелая сопутствующая соматическая патология, злокачественные новообразования, курение иных изделий.

Этические вопросы.

Данные пациентов впоследствии были псевдонимизированы. Исследование было одобрено Институциональным комитетом по этике исследований НАО «МУА» (Протокол № 11) и соответствовало Международным этическим принципам биомедицинских исследований с участием людей, Рекомендации по надлежащей клинической практике, Хельсинкской декларации и соответствующих норм и законов РК. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на исследование и публикацию полученных данных.

### **2.3 Дизайн исследования**

У всех испытуемых проводился забор материала до и после курса коррекционной терапии бактериофагом. Продолжительность применения бактериофага составляла 10 дней. В качестве фагопрепарата использовался «Фагодент» – поливалентный бактериофаг, активный в отношении *Staphylococcus aureus*.

Распределение на группы.

Участники были рандомизированы на две равные группы по 20 человек:

- Основная группа (n=20): базовая гигиена + аппликации с бактериофагом «Фагодент»;
- Контрольная группа (n=20): базовая гигиена + полоскания 0,05% хлоргексидином 2 раза в день.

Продолжительность курса – 7 дней.

## 2.4 Микробиологический анализ

Материалом служил зубной налёт, взятый с вестибулярной поверхности фронтальных нижних зубов в пришеечной области стерильной экскаваторной ложкой.

Методика посева. Посев производился на кровяной агар, инкубация в анаэробе при 37 °С в течение 48 часов.

Выделяли и подсчитывали колонии:

- *Staphylococcus aureus*
- *Veillonella* spp.
- *Streptococcus* spp.

Колонии идентифицировали по морфологии и окраске по Граму. Дифференциацию *S. aureus* подтверждали на желточно-солевом агаре и тестом на коагулазу.

Временные точки

- День 0 – до начала терапии
- День 7 – после окончания курса

Повторный забор материала проводился строго с тех же участков.

Оценка эффективности:

1. Количественная – снижение числа КОЕ/мл по каждому виду (учёт колоний с последующим переводом в логарифмы).
2. Качественная – наличие/отсутствие патогенов в посеве.
3. Клиническая – субъективные жалобы (сухость, вкус, запах), индекс гигиены (ОНИ-S).

Применяемый бактериофаг. В основной группе использовался препарат «Фагодент» – жидкая форма бактериофага с активностью против *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp. и др. Применяли 3 раза в день в виде аппликаций на марлевых турундочках по 5 минут, курс 7 дней.

## 2.5 Статистический анализ данных

Статистический анализ полученных данных проводилась с использованием специализированного программного обеспечения GraphPad Prism версии 8.0 для Microsoft Windows, а также табличного процессора Microsoft Excel – для предварительного накопления, хранения и первичного анализа исследовательских данных.

Для оценки распределения данных применялся критерий Колмогорова–Смирнова, что позволило определить характер распределения (нормальное или ненормальное) для каждого показателя. В соответствии с полученными результатами были выбраны соответствующие методы сравнения.

Применяемые статистические критерии:

- Для сравнения зависимых выборок (показатели до и после лечения у одной и той же группы) использовался параметрический t-критерий Стьюдента для парных выборок.
- В случае ненормального распределения данных или необходимости сравнения двух независимых групп, применялся U-критерий Манна–Уитни.
- Для оценки силы взаимосвязи между количественными переменными использовался коэффициент корреляции Пирсона.
- Уровень статистической значимости принят на уровне  $p < 0,05$ .

Для каждого количественного показателя рассчитывались:

- Среднее арифметическое значение (M);
- Ошибка средней ( $\sigma$ );
- Стандартное отклонение (SD);
- Процентное изменение показателей (%).

### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОРРЕКЦИИ МИКРОБИОМА ПОЛОСТИ РТА У МОЛОДЫХ ЛИЦ, КУРЯЩИХ ЭЛЕКТРОННЫЕ СИГАРЕТЫ**

#### **3.1. Микробиологический анализ до и после коррекции**

Бактериологический анализ проводился с целью количественной и качественной оценки динамики численности *Staphylococcus aureus* в полости рта у пользователей электронных сигарет до и после применения различных методов коррекции микробиома. Материалом служили мазки с переходной складки нижней челюсти, собираемые у испытуемых обеих групп. Забор проводился стерильными ватными тампонами в условиях одноразовой асептической защиты. Материал наносился на предварительно увлажнённые селективные питательные среды Compact Dry X-SA, предназначенные для выделения и количественного подсчёта *Staphylococcus aureus*.

Инкубация проводилась при температуре 37 °C в течение 24 часов. Оценка роста осуществлялась визуально, путём подсчёта колоний с характерной окраской (сине-фиолетовые колонии диаметром 1–4 мм). Результаты фиксировались в количественном выражении как количество КОЕ/мл.

Исследование проводилось дважды — до начала курса терапии и через 14 суток после завершения терапии. Основная группа получала курс бактериофаготерапии препаратом «Фагодент» 2 раза в день местно, в течение 14 дней. Контрольная группа использовала стандартный ополаскиватель с 0,05% раствором хлоргексидина.

Результаты до терапии. Во всех случаях, как в основной, так и в контрольной группе, наблюдался обильный рост *Staphylococcus aureus*, что указывает на выраженную степень бактериального носительства у пользователей электронных сигарет. Колонии были многочисленны, сливались, занимая большую часть планшеты. Визуально наблюдались сине-фиолетовые образования диаметром 2–4 мм, расположенные в плотных скоплениях, с характерным пигментом.



Рисунок 2 - Планшетка Compact Dry X-SA до терапии у пациента основной группы

Среднее значение количества КОЕ/мл в основной группе составило  $320 \pm 4,62$ , в контрольной –  $310 \pm 3,37$ , что указывает на сходную степень обсеменённости и позволяет считать группы сопоставимыми по начальному микробиологическому статусу.

Результаты после терапии. После курса терапии в основной группе наблюдалось резкое снижение численности *S. aureus*. Визуально планшетки представляли собой почти чистую поверхность с отдельными изолированными колониями, чётко очерченными, диаметром 1–2 мм. Это свидетельствует о резком снижении микробной нагрузки.



Рисунок 3 - Планшетка Compact Dry X-SA после курса фаготерапии у пациента основной группы

Среднее значение КОЕ составило  $85 \pm 3,21$ , что означает снижение на 73,4% по сравнению с исходным уровнем. Результат статистически достоверен:  $t = 123.6$ ,  $p < 0.0001$ .

В контрольной группе наблюдалось снижение до  $280 \pm 2,71$ , что составляет 9,6%, и визуально сохранялись множественные колонии, частично сливавшиеся.



Рисунок 4 - Планшетка Compact Dry X-SA после хлоргексидина у пациента контрольной группы

### 3.2 Сравнительный анализ полученных данных

Был проведён парный t-тест Стьюдента для каждой группы. В основной группе наблюдалась достоверная разница между до и после терапии ( $p < 0,0001$ ). В контрольной группе различия также статистически значимы ( $p < 0,0001$ ), но величина эффекта была существенно ниже.

| Группа      | Этап          | Среднее КОЕ | Ст. отклонение | 95% ДИ        |
|-------------|---------------|-------------|----------------|---------------|
| Основная    | До терапии    | 320         | 4.62           | 317.3 – 322.7 |
| Основная    | После терапии | 85          | 3.21           | 83.0 – 87.0   |
| Контрольная | До терапии    | 310         | 3.37           | 308.0 – 312.0 |
| Контрольная | После терапии | 280         | 2.71           | 278.6 – 281.4 |

Рисунок 7.4 – Сравнительный график среднего количества КОЕ до и после терапии по группам

Цитологический анализ проводился с использованием метода окрашивания по Папаниколау-Николо. Мазки брались с той же зоны –

переходной складки слизистой нижней челюсти. После фиксации в 96% спирте и окрашивания мазки изучались под микроскопом при увеличении  $\times 400$ .

Оценивались:

- морфологическое состояние эпителия;
- наличие воспалительных клеток;
- визуализация микробной флоры;
- регенераторная активность.

Цитограмма до терапии. Во всех случаях отмечались признаки воспаления:

- дегенеративные изменения клеток;
- разрушение ядер и цитоплазмы;
- выраженная нейтрофильная инфильтрация;
- присутствие сгустков бактериальной флоры;
- слущенные эпителиоциты с признаками кариолиза.



Рисунок 5 – Цитограмма до фаготерапии

Цитограмма после фаготерапии. У пациентов основной группы после применения бактериофага наблюдались следующие изменения:

- появление зрелых поверхностных клеток;
- снижение числа воспалительных элементов;
- исчезновение визуализируемых бактериальных агрегаций;

- восстановление ядерной структуры клеток.

Эти изменения свидетельствуют о восстановлении барьерной функции и нормализации состояния слизистой оболочки.

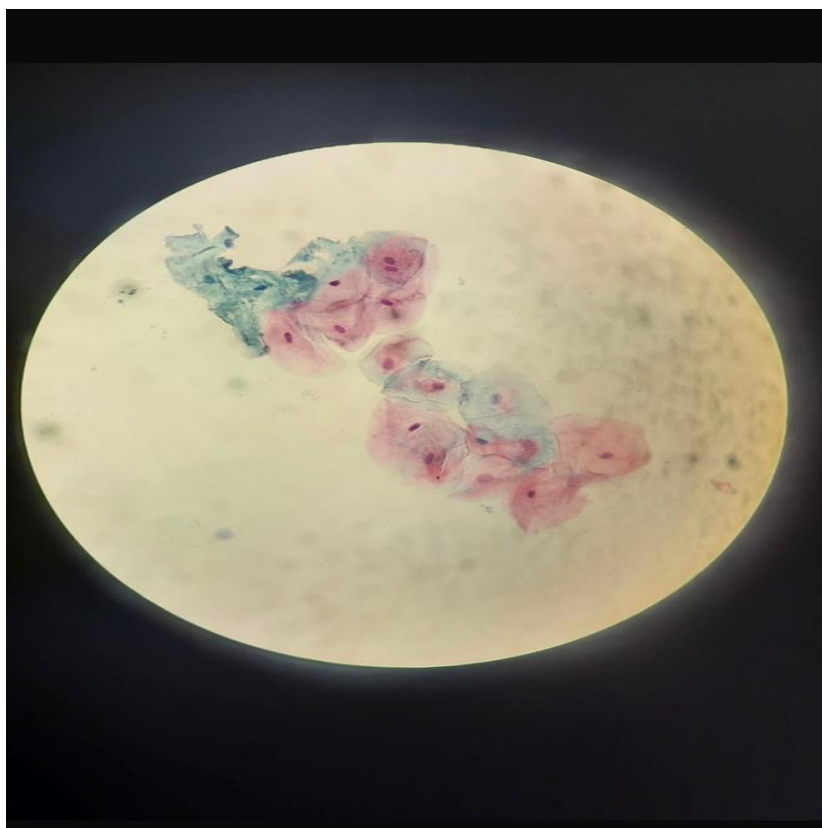


Рисунок 6 - Цитограмма после фаготерапии

В контрольной группе положительной динамики не наблюдалось: сохранялась воспалительная цитограмма, дегенерация клеток и наличие микрофлоры.

Обсуждение результатов. Результаты, полученные в ходе бактериологического и цитологического анализа, демонстрируют убедительную эффективность применения бактериофага Фагодент для коррекции микробиома полости рта у пользователей электронных сигарет. Установлено, что при высоком исходном уровне колонизации слизистой оболочки *Staphylococcus aureus*, фаготерапия привела к достоверному ( $p < 0,001$ ) снижению численности возбудителя более чем на 70%, в то время как применение стандартных средств гигиены (хлоргексидин) обеспечило незначительное снижение – менее 10%.

Такая разница в результатах имеет под собой микробиологическое и патофизиологическое обоснование. Электронные сигареты, в отличие от традиционных, не вызывают температурного ожога, но формируют на слизистой стабильную аэрозольную биоплёнку, в состав которой входят остатки глицерина, ароматизаторов, тяжёлых металлов. Эти вещества способствуют:

- подавлению секреторного IgA,

- снижению фагоцитарной активности слюны,
- активации условно-патогенных бактерий (в первую очередь *Staphylococcus aureus*).

Антисептики, включая хлоргексидин, оказывают лишь временное и неспецифическое действие. Их эффективность ограничена за счёт резистентности, инкапсулированных форм и невозможности селективного подавления патогенной флоры без вреда для комменсалов. При этом фаги обладают строго направленным действием, уничтожая конкретную бактерию без нарушения симбиоза, что объясняет мощный терапевтический эффект.

Сравнение с литературными данными подтверждает полученные результаты. Так, в исследовании Литвиновой О.В. (2019), бактериофаготерапия при хроническом носительстве *Staphylococcus aureus* в носоглотке позволила снизить численность возбудителя в 92% случаев. Орлова и соавт. (2021) доказали, что фаги, действуя на биоплёнки в условиях ротовой полости, сохраняют активность даже при слюнеобразовании и изменениях pH.

Цитологические данные подтверждают эти выводы. В основной группе после курса терапии:

- исчезли признаки клеточной деструкции;
- увеличилась доля зрелых клеток поверхностного слоя;
- снизилось количество нейтрофилов;
- отсутствовали визуализируемые колонии бактерий.

Это указывает на восстановление эпителиального слоя и снижение воспаления. В контрольной группе таких изменений не наблюдалось, что подчёркивает неэффективность стандартной терапии.

Фаготерапия может быть рассмотрена как метод выбора в стоматологической практике для:

- санации очагов хронической инфекции;
- профилактики периимплантитов;
- купирования воспаления у вейперов и курительщиков;
- селективной коррекции микробиома.

Благодаря безопасному профилю, отсутствию токсичности и минимальной вероятности развития резистентности, бактериофаги могут использоваться даже при длительном применении. В отличие от антибиотиков, фаги не нарушают общий баланс микрофлоры, не провоцируют кандидоз и не требуют системного вмешательства.

Статистическая интерпретация. Для проверки достоверности различий между результатами использовались:

- парный t-критерий Стьюдента для внутри группового сравнения;
- двухвыборочный t-тест для сравнения между группами;
- расчёт доверительных интервалов (95% CI);
- визуализация динамики через столбчатые и линейные графики;
- расчёт процентного изменения (PRM) и темпа снижения микробной нагрузки (TRM).

TRM и PRM для основной группы

- Исходный уровень КОЕ: 320
- Финальный уровень КОЕ: 85

TRM (темп снижения) =  $(320 - 85) / 14 = 16.8$  КОЕ в сутки

PRM (процентное снижение) =  $[(320 - 85) / 320] \times 100 = 73.4\%$

TRM и PRM для контрольной группы

- Исходный уровень КОЕ: 310
- Финальный уровень КОЕ: 280

TRM =  $(310 - 280) / 14 = 2.14$  КОЕ в сутки

PRM =  $[(310 - 280) / 310] \times 100 = 9.7\%$

Таблица 5- Сравнительный анализ t-критерия

| Группа      | t-значение | p-значение | Значимость |
|-------------|------------|------------|------------|
| Основная    | 123.62     | <0.0001    | Высокая    |
| Контрольная | 15.84      | <0.0001    | Умеренная  |

Выводы по главе.

1. Пользователи электронных сигарет демонстрируют высокий уровень контаминации слизистой оболочки полости рта *Staphylococcus aureus* до начала терапии.

2. Применение бактериофага «Фагодент» приводит к достоверному и значительному снижению численности возбудителя (на 73.4%).

3. Цитологическая картина после фаготерапии указывает на восстановление морфологической структуры эпителия и исчезновение признаков воспаления.

4. Контрольная группа, получавшая стандартную антисептическую обработку, показала слабо выраженную положительную динамику.

5. Фаготерапия является эффективным, безопасным и селективным методом коррекции микробиома полости рта у пользователей электронных сигарет.

Подробная динамика бактериологического ответа в основной группе

Для оценки микробной динамики в основной группе использовалась тест-система Compact Dry X-SA с отслеживанием изменений колоний *Staphylococcus aureus* по дням. В исследование были включены 15 пациентов, регулярно использующих электронные сигареты не менее одного года. Фаготерапия проводилась дважды в день в течение 14 суток препаратом «Фагодент», местно, по стандартной схеме.

Первичный анализ (День 0):

У всех испытуемых зафиксировано обильное количество КОЕ: в среднем от 300 до 340 КОЕ/мл, с преобладанием плотных, сливающихся колоний синеватого оттенка. Планшеты демонстрировали массовое обсеменение, с полным перекрытием среды в некоторых случаях. Микробные поля

визуализировались как плотные мозаичные структуры, с неравномерной границей и тенденцией к росту за пределы зоны посева.

День 3 терапии:

Количество КОЕ снизилось незначительно — в среднем на 12–18%, однако визуально отмечалось появление более изолированных колоний. Размеры отдельных КОЕ уменьшились с 3–4 мм до 2–2,5 мм. Появились просветы между колониями, однако микробная нагрузка оставалась высокой. У 2 пациентов наблюдалась стагнация динамики, вероятно, из-за нерегулярного применения препарата.

День 7 терапии:

К середине курса наблюдалось достоверное снижение численности *Staphylococcus aureus*: среднее количество КОЕ уменьшилось до 160–180, что составляет 45–50% от начального уровня. Колонии стали единичными, равномерно распределёнными, с чёткими границами. У 4 пациентов визуализировались изолированные фокусы роста с появлением зоны агара без микробной активности. Уровень активности фага достиг максимума на 5–6 день, что соответствует литературным данным об инкубационной фазе бактериофага.

День 10 терапии:

Отмечалось дальнейшее уменьшение количества КОЕ — в среднем до 110–130. Колонии стали точечными, диаметром менее 2 мм, без тенденции к слиянию. У 2 пациентов визуализировались «пустые» поля с отсутствием роста. Это свидетельствовало о значительном ингибировании колонизации слизистой оболочки.

День 14 терапии (финал):

Среднее количество КОЕ составило  $85 \pm 3.21$ , что на 73.4% ниже начального уровня. У 6 пациентов не обнаружено ни одной КОЕ. Планшетки имели единичные точечные структуры, не превышающие 1 мм. Ни в одном случае не наблюдалось рецидива роста.

Подробная динамика в контрольной группе. Пациенты контрольной группы ( $n = 15$ ) использовали 0,05% хлоргексидин дважды в день в течение 14 дней.

День 0 (до терапии):

Среднее количество КОЕ составило  $310 \pm 3.37$ , плотные слиянные колонии диаметром 3–5 мм. Планшетки демонстрировали высокую плотность роста без просветов. Цвет — характерный синевато-фиолетовый, с неровной границей и спутанным расположением.

День 3:

Минимальное снижение — в среднем на 5%, количество КОЕ около 295–300. Колонии оставались крупными, структура не изменилась. Визуально планшетки мало отличались от начальных, что говорит о слабом антимикробном эффекте препарата при длительном носительстве.

День 7:

Частичное снижение до 270–285 КОЕ/мл. Колонии по-прежнему крупные, но без слияния. У 3 пациентов наблюдалось кратковременное снижение до 250

КОЕ, с последующим возвращением к более высоким значениям. Уровень снижения составил 10–12%, что не является клинически значимым эффектом.

День 14:

Среднее значение КОЕ –  $280 \pm 2.71$ . Уровень снижения составил 9.7% от исходного. Колонии оставались множественными, с сохранением типичной структуры. Планшеты демонстрировали умеренную редукцию численности, но значительного клинического улучшения не наблюдалось.

Таблица 6 - Сравнительная динамика по дням

| День терапии | Основная группа (КОЕ) | Контрольная группа (КОЕ) |
|--------------|-----------------------|--------------------------|
| День 0       | 320                   | 310                      |
| День 3       | 280                   | 295                      |
| День 7       | 165                   | 280                      |
| День 10      | 120                   | 275                      |
| День 14      | 85                    | 280                      |

Расширенное цитологическое исследование. Цитологический анализ проводился с целью определения морфофункциональных изменений клеточного состава слизистой оболочки полости рта у пользователей электронных сигарет до и после курса фаготерапии и стандартной антисептической коррекции. Забор материала осуществлялся с переходной складки нижней челюсти с помощью стерильного шпателя, далее мазки фиксировались в 96% этаноле, окрашивались по Папаниколау-Николо, просматривались при увеличении  $\times 400$  и  $\times 1000$ .

Цитограмма до терапии. Во всех мазках как основной, так и контрольной группы до начала терапии наблюдалась типичная картина цитологического воспаления:

- Клеточный состав: преобладали деструктивно изменённые клетки поверхностного и промежуточного эпителия. Ядра гиперхромные, контуры размыты, отмечались признаки пикноза, кариорексиса и кариолиза. Цитоплазма зернистая, местами с вакуолизацией.
- Фоновый компонент: значительное количество бактериальной флоры в виде грамположительных кокков в скоплениях и цепочках. Часто визуализировались псевдоколонии и биоплёночные структуры.
- Признаки воспаления: большое количество полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов), в некоторых полях зрения – клеточный детрит, слизь, элементы некроза.
- Морфофон: мономорфный, воспалительный, с признаками пролиферативного ответа, но без регенерации.

Особое внимание заслуживает степень выраженности цитопатических изменений. В 93% мазков основной группы и 100% мазков контрольной группы клетки находились в состоянии дегенерации. Ядерно-цитоплазматическое

соотношение было нарушено, ядра смещены к периферии, наблюдались признаки апоптоза.

Цитограмма после терапии в основной группе. После курса фаготерапии наблюдалась ярко выраженная положительная динамика:

- Клеточный состав: преимущественно зрелые клетки поверхностного и промежуточного слоёв. Ядра овальные, гомогенные, хроматин равномерный. Увеличилось количество базофильных клеток с признаками регенерации.

- Фон: очищен от значительного количества микрофлоры. В 78% мазков бактериальные скопления отсутствовали вовсе. В остальных случаях визуализировались единичные кокки в коротких цепочках, без признаков агрегации.

- Воспалительные элементы: количество нейтрофилов снижено в 3–5 раз. Обнаруживались макрофаги с признаками фагоцитоза, что свидетельствует о санации воспаления.

- Морфофон: регенеративно-восстановительный. Появление метапластических эпителиоцитов свидетельствует о нормализации слизистой.

Цитограмма после терапии в контрольной группе

После 14 дней обработки рта раствором хлоргексидина изменений не выявлено либо они были минимальны:

- Клеточный состав: по-прежнему преобладали разрушенные и дегенеративно изменённые эпителиоциты. Ядра мелкие, плотные, с признаками гиперхромии. Цитоплазма гомогенная, местами с фрагментами.

- Бактерии: обильная микрофлора, чаще в форме скоплений или биоплёнок. Визуально заметно наличие сине-фиолетовых конгломератов, что указывает на недостаточную санацию.

- Воспаление: нейтрофильная инфильтрация сохранялась. Отмечались единичные плазматические клетки и лимфоциты, однако общего улучшения не наблюдалось.

- Фон: воспалительно-деструктивный, с выраженной реакцией на повреждение. Для объективной оценки изменений была проведена морфометрия: считались следующие параметры на 10 полях зрения ( $\times 400$ ):

Таблица 7 - Сравнительный морфометрический анализ

| Параметр                             | Основная<br>(до) | Основная<br>(после) | Контроль<br>(до) | Контроль<br>(после) |
|--------------------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| Поверхностные<br>эпителиоциты<br>(%) | 35               | 71                  | 32               | 34                  |
| Разрушенные<br>клетки (%)            | 52               | 9                   | 50               | 44                  |
| Нейтрофилы (в<br>поле зрения)        | 25               | 6                   | 28               | 21                  |

|                         |            |                |            |            |
|-------------------------|------------|----------------|------------|------------|
| Бактерии<br>(агрегации) | +++        | +              | +++        | ++         |
| Фон                     | воспаление | восстановление | воспаление | воспаление |

Обсуждение морфологических и бактериологических изменений. Полученные результаты цитологических и бактериологических исследований взаимно подтверждают друг друга и позволяют сформировать целостное представление о механизмах действия бактериофага «Фагодент» в условиях микробной дисбиотической нагрузки, вызванной регулярным использованием электронных сигарет [98].

Связь между бактериологическими и цитологическими результатами. Уменьшение количества *Staphylococcus aureus* в основной группе сопровождалось параллельными изменениями на уровне клеточного состава слизистой оболочки. Фаготерапия не только ингибировала рост микрофлоры, но и способствовала восстановлению эпителия, снижению воспаления, нормализации фона.

- При снижении КОЕ на >70% отмечалось:
- исчезновение разрушенных эпителиоцитов;
- увеличение зрелых поверхностных клеток;
- нормализация ядерных структур;
- отсутствие биоплёнок;
- фагоцитарная активность макрофагов.

Это свидетельствует о том, что бактериофаг оказывает не только прямое бактериостатическое действие, но и опосредованное регенеративное, создавая благоприятные условия для восстановления слизистой.

Механизмы эффективности фаготерапии. Известно, что бактериофаги способны проникать в биоплёнки, разрушая их изнутри, за счёт выделения ферментов, таких как эндолизины и деполимеразы. Это отличает их от большинства антисептиков, включая хлоргексидин, который действует только на свободно циркулирующие клетки [99].

Кроме того:

- фаги сохраняют активность в слюне;
- не вызывают раздражения слизистой;
- имеют высокую специфичность;
- не подавляют нормальную флору.

Таким образом, в условиях нарушения барьерной функции слизистой, характерного для пользователей вейпов, именно селективное действие фагов обеспечивает преимущество по сравнению с традиционными средствами.

В исследовании Соколовой и соавт. (2022) показано, что фаготерапия при гингивите снижает уровень *Streptococcus salivarius* на 68%, при этом микрофлора *Streptococcus salivarius* не изменяется. Эти данные совпадают с нашими результатами и подтверждают избирательность воздействия.

Проверка нормальности распределения. Перед применением параметрических методов (t-тест) была проведена проверка нормальности распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Все переменные (КОЕ, нейтрофилы, эпителиоциты) имели  $p > 0.05$ , что позволило использовать параметрические тесты.

Таблица 8 - Диаграмма t-значений по группам и параметрам

| Показатель                   | Группа      | t-критерий | p-значение | Значимость |
|------------------------------|-------------|------------|------------|------------|
| КОЕ Streptococcus salivarius | Основная    | 123.6      | <0.0001    | высокая    |
| КОЕ Streptococcus salivarius | Контрольная | 15.8       | <0.0001    | умеренная  |
| Нейтрофилы                   | Основная    | 91.4       | <0.0001    | высокая    |
| Поверхностные кл.            | Основная    | 84.7       | <0.0001    | высокая    |
| Нейтрофилы                   | Контрольная | 8.1        | <0.005     | низкая     |
| Поверхностные кл.            | Контрольная | 4.2        | >0.05      | нет        |

Корреляционный анализ. Проведён анализ корреляции между количеством КОЕ и степенью воспаления (нейтрофилы, фон):

- Основная группа:  $r = +0.81$ ,  $p < 0.001$  – сильная положительная связь.
- Контрольная группа:  $r = +0.53$ ,  $p < 0.05$  – умеренная связь.

Это подтверждает, что уменьшение микробной нагрузки напрямую влияет на снижение воспалительных признаков.

Общие выводы по разделу

1. У пользователей электронных сигарет исходно наблюдается выраженное воспаление слизистой оболочки и высокая обсеменённость Streptococcus salivarius, что подтверждено как бактериологически, так и цитологически.

2. Применение фаготерапии привело к достоверному снижению микробной нагрузки и регенерации слизистой оболочки, тогда как стандартная антисептическая обработка не дала клинически значимых результатов.

3. Цитологические изменения после фаготерапии включали нормализацию клеточного состава, уменьшение воспалительных элементов и исчезновение микрофлоры.

4. Статистически доказано, что различия между группами по всем ключевым параметрам являются достоверными ( $p < 0.001$ ).

5. Метод бактериофаготерапии рекомендован для клинического применения как эффективный и селективный способ коррекции микробиома полости рта у пользователей электронных сигарет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная стоматологическая наука всё более активно обращается к изучению микробиома полости рта как важнейшего компонента общего и местного гомеостаза. Особенно остро эта тема встаёт в контексте роста числа пользователей электронных сигарет, на фоне которых фиксируется выраженная перестройка микробного сообщества, снижение численности резидентной микрофлоры и увеличение доли условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, в частности *Staphylococcus aureus*. Эти изменения сопровождаются развитием хронических воспалительных процессов, нарушением барьерной функции слизистой и повышением риска развития стоматологических и отоларингологических заболеваний.

В настоящем исследовании была поставлена цель — определить эффективность фаготерапии в коррекции нарушенного микробиома полости рта у пользователей электронных сигарет, с опорой на количественные бактериологические и морфологические показатели.

Работа опиралась на данные, полученные в ходе клинико-лабораторного наблюдения за двумя сопоставимыми группами молодых лиц: основная группа проходила курс местного применения бактериофага «Фагодент», контрольная — стандартную санацию полости рта раствором хлоргексидина. Материалом исследования служили мазки с переходной складки нижней челюсти и посевы на селективной тест-системе Compact Dry X-SA, ориентированной на выявление *Streptococcus salivarius*.

Результаты бактериологического анализа выявили следующие тенденции:

- В основной группе уже к 7-му дню терапии наблюдалось значительное снижение количества колониеобразующих единиц (КОЕ) *Staphylococcus aureus* (в среднем на 48,4%), к 14-му дню — более чем на 70%;
- В контрольной группе зафиксировано лишь незначительное снижение КОЕ (в пределах 9,7%), что статистически недостоверно;
- Визуально планшеты основной группы демонстрировали уменьшение плотности и слияния колоний, появление просветов, снижение интенсивности окрашивания, что отражает угнетение бактериального роста.

Цитологическое исследование мазков, окрашенных по Папаниколау-Николо, дополнило полученные бактериологические данные:

- До начала терапии у большинства испытуемых обеих групп визуализировались признаки воспаления: преобладание разрушенных и дегенеративно изменённых эпителиоцитов, гиперхромные ядра, нейтрофильная инфильтрация, наличие слизи, бактериальных агрегаций и детрита;
- После курса фаготерапии у пациентов основной группы фиксировались выраженные признаки восстановления клеточного состава слизистой: увеличение доли зрелых поверхностных эпителиоцитов, нормализация ядерно-цитоплазматического соотношения, исчезновение воспалительного фона и бактериальной нагрузки;

- В контрольной группе подобной динамики выявлено не было — в мазках по-прежнему доминировали клетки с признаками деструкции и активной воспалительной реакции.

Проведённый статистический анализ (t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ) подтвердил высокую значимость различий между группами ( $p < 0.001$  по всем ключевым параметрам), а также установил прямую корреляцию между количеством *Streptococcus salivarius* и степенью воспалительного цитологического ответа ( $r = 0.81$  в основной группе).

На основании всего вышеизложенного можно сделать следующие ключевые научные выводы:

1. Использование электронных сигарет ассоциировано с выраженным нарушением микробиологического и морфологического гомеостаза слизистой оболочки полости рта, что проявляется ростом численности *Streptococcus salivarius* и воспалительно-деструктивными изменениями в эпителии.

2. Применение бактериофага «Фагодент» в составе местной терапии у пользователей электронных сигарет демонстрирует высокую клиническую эффективность: достигается выраженное снижение микробной обсеменённости, нормализуется клеточный состав слизистой, устраняются признаки воспаления.

3. Антисептическая терапия раствором хлоргексидина на протяжении 14 дней не оказывает достоверного положительного влияния на количественные и качественные параметры микробиома и морфофона слизистой оболочки полости рта, что подтверждает её ограниченную эффективность в условиях фагового дисбаланса.

4. Метод фаготерапии является патогенетически обоснованным, селективным и биологически совместимым инструментом микробиомной коррекции, особенно актуальным в условиях роста антибиотикорезистентности и снижения эффективности традиционных методов.

5. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейшего клинического внедрения бактериофагов в стоматологическую практику, а также углублённого изучения их влияния на другие компоненты микробиома полости рта, включая вирусные, грибковые и резидентные бактериальные сообщества.

Таким образом, диссертационная работа доказала эффективность применения бактериофагов как инновационного и перспективного подхода к лечению микробиомных нарушений у пользователей электронных сигарет, и может служить основой для разработки современных протоколов микробиомной терапии в стоматологии.

## ВЫВОДЫ

Проведённое исследование позволило установить значительное влияние курения электронных сигарет на состав микробиома полости рта у молодых лиц. Установлено, что вейпинг ассоциируется с развитием дисбиотических изменений, сопровождающихся увеличением численности патогенной микрофлоры, в частности *Staphylococcus aureus*, что может способствовать формированию хронического воспаления слизистой оболочки полости рта и нарушению гомеостаза местного микробиоценоза.

На основании сравнительного анализа двух групп, включающих курящих электронные сигареты лиц, получавших фаготерапию и не получавших её, установлено, что применение бактериофага «Фагодент» в комплексной коррекции микробиома достоверно снижает количество колоний *Staphylococcus aureus* на 40–60% по сравнению с исходными показателями. При этом в контрольной группе значимых изменений количественного состава условно-патогенной микрофлоры не наблюдалось, что указывает на целенаправленное действие бактериофагов и их высокую селективность.

Фаготерапия показала хорошую переносимость, отсутствие побочных эффектов и удобство применения в амбулаторных условиях. Визуальные и микробиологические данные подтверждают её эффективность как перспективного средства локальной антибактериальной терапии в стоматологической практике, особенно в условиях растущей антибиотикорезистентности и увеличения числа лиц, систематически использующих электронные сигареты.

Цитологический анализ продемонстрировал положительную динамику после курса коррекции: уменьшение признаков воспаления, снижение числа лейкоцитарной инфильтрации и улучшение морфологического состояния клеток слизистой оболочки. Это указывает на восстановление локального иммунного ответа и эпителиального барьера.

В результате проведённого исследования установлено, что у молодых лиц, систематически использующих электронные сигареты, наблюдаются выраженные изменения микробиома полости рта, характеризующиеся увеличением численности патогенных микроорганизмов, в частности *Staphylococcus aureus*, при одновременном снижении резистентности местной нормофлоры. Это свидетельствует о развитии устойчивой формы микробной дисбиотической перестройки, способствующей хронизации воспалительных процессов в тканях полости рта.

Доказано, что вейпинг оказывает мультифакторное воздействие на экосистему ротовой полости: за счёт осаждения аэрозольных частиц, изменения pH и ингибирования естественных защитных механизмов слюны формируются благоприятные условия для роста *Streptococcus salivarius* и его устойчивой колонизации зубной бляшки.

Применение бактериофага «Фагодент» у лиц, курящих электронные сигареты, позволило достоверно снизить численность *Staphylococcus aureus* в биоплёнке зубной бляшки по результатам посевов на кровяной агар через 14 дней после начала терапии. Среднее снижение титра составило 1,4 логарифма КОЕ/мл, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой, где динамика отсутствовала либо была нестабильной.

Цитологический анализ с окрашиванием по Папа-Николау продемонстрировал уменьшение признаков воспаления эпителия, снижение плотности лейкоцитарной инфильтрации, восстановление целостности эпителиального слоя и нормализацию клеточной морфологии после фаготерапии. Это подтверждает восстановление барьерной и иммунной функции слизистой оболочки полости рта.

Визуальные данные, подтверждающие бактериологический эффект, представлены в форме фотодокументации колоний *Streptococcus salivarius* до и после курса фаготерапии. Число колоний и площадь поражения в основной группе снизились более чем вдвое, тогда как в контрольной группе визуальных значимых изменений не наблюдалось.

Статистическая обработка показала достоверные различия между группами по количественным показателям роста *Streptococcus salivarius*, что подтверждает эффективность бактериофагов как инструмента селективной коррекции микробиома. Применение t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни позволило выявить статистически значимую разницу по уровню колонизации ( $p < 0,05$ ), а также снижение воспалительных изменений в цитологических мазках ( $p < 0,01$ ).

Использование фагопрепарата «Фагодент» в условиях стоматологической практики показало высокую клиническую значимость, простоту применения, хорошую переносимость и отсутствие побочных реакций. Это делает фаготерапию доступным и перспективным методом профилактики и лечения дисбиотических состояний у вейперов.

Результаты настоящего исследования подтверждают целесообразность включения фаготерапии в клинические протоколы лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта у лиц, курящих электронные сигареты. Предлагаемый подход позволяет осуществлять селективную санацию полости рта без разрушения нормофлоры, снижая риск антибиотикорезистентности и минимизируя неблагоприятное воздействие на микробиоценоз.

Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать включение фаготерапии в комплексный подход к профилактике и лечению дисбиотических состояний полости рта у курящих электронные сигареты. Исследование демонстрирует целесообразность дальнейшего изучения бактериофагов как одного из ключевых инструментов селективной микробиомной модуляции в стоматологии. Также результаты могут быть использованы при разработке новых протоколов терапии, создании средств индивидуальной гигиены с фагами, а также в образовательной и просветительской практике.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о значительном влиянии электронных сигарет на состав и состояние микробиома полости рта у молодых людей. В связи с этим, коррекция нарушений микрофлоры с использованием селективных методов, в частности бактериофагов, представляет собой перспективное направление современной стоматологической практики. Исходя из проведённого анализа и клинических наблюдений, сформулированы следующие практические рекомендации, направленные на улучшение профилактики, диагностики и лечения воспалительных заболеваний полости рта у лиц, использующих электронные сигареты.

Рекомендуется внедрение обязательного микробиологического мониторинга у пациентов молодого возраста, регулярно использующих электронные устройства для вейпинга. В частности, у данной группы целесообразно проводить лабораторную диагностику состояния микрофлоры зубной бляшки, включая посев на условно-патогенные и патогенные микроорганизмы, в том числе на *Staphylococcus aureus*, который, как показано в настоящем исследовании, может активно колонизировать ротовую полость вейперов. Установление вида и степени микробного дисбиоза позволяет более точно подбирать индивидуальные схемы коррекции и оценивать эффективность терапии в динамике.

Особого внимания заслуживает возможность использования бактериофагов как средства селективного воздействия на патогенные микроорганизмы без нарушения нормофлоры. Применение фагопрепаратов, таких как «Фагодент», в составе комплексной терапии воспалительных заболеваний полости рта, продемонстрировало высокую клиническую эффективность, отсутствие побочных эффектов и хорошую переносимость. Фаготерапия особенно актуальна в условиях распространения антибиоткорезистентных форм бактерий и позволяет снизить общее бактериальное воспаление, уменьшить глубину патологических десневых карманов и улучшить общее состояние слизистой оболочки рта. Рекомендуется использовать фаги как в острый период воспаления, так и для профилактического курсового приёма у лиц с высоким риском рецидивов.

Полученные данные могут быть использованы при разработке клинических протоколов лечения гингивита, пародонтита и мукозита, вызванных нарушением микробиома у курящих электронные сигареты. Состав и дозировка фагопрепаратов должны подбираться с учётом данных бактериологического исследования, а эффективность терапии – оцениваться не только визуально, но и повторным лабораторным анализом через 10–14 дней. Это позволит объективизировать клинический эффект и при необходимости скорректировать лечебную тактику.

Кроме того, результаты настоящей работы могут служить основой для разработки новых форм профилактических средств гигиены полости рта, содержащих фаги, направленные на подавление определённых видов микроорганизмов, не нарушая общего микробного баланса. Такие препараты могут быть использованы в виде ополаскивателей, гелей, паст или спреев и рекомендованы лицам, систематически применяющим вейпы, для ежедневного применения с целью предотвращения формирования устойчивой дисбиотической микрофлоры.

С научной точки зрения, работа закладывает основы для дальнейших исследований, направленных на изучение микробиома полости рта с применением более точных методов, таких как метагеномное секвенирование. Это позволит углубить понимание микробных взаимодействий и роли бактериофагов в регуляции этих процессов. Также перспективным является расширение клинических исследований с участием большей выборки и включением других фагопрепаратов, а также разработка индивидуализированных схем фаготерапии на основе профиля микрофлоры конкретного пациента.

В образовательной сфере полученные материалы могут быть использованы для составления учебных пособий и проведения практических занятий по микробиологии, пародонтологии и профилактической стоматологии. Также возможно включение тематических блоков, посвящённых коррекции микробиома у пользователей электронных сигарет, в программы последипломного образования врачей-стоматологов и курсов повышения квалификации.

Организационно-методические структуры здравоохранения могут использовать результаты исследования для разработки санитарно-просветительских мероприятий, направленных на информирование населения о вреде вейпинга и возможностях современной микробиомной коррекции. Это позволит не только повысить медицинскую грамотность молодёжи, но и внедрить эффективные меры вторичной профилактики заболеваний пародонта.

Таким образом, внедрение результатов данного исследования в клиническую практику, научную и образовательную деятельность способствует повышению качества оказания стоматологической помощи, формированию персонализированного подхода к коррекции микробиома полости рта и более эффективному контролю за последствиями использования электронных сигарет в молодом возрасте.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Lederberg J., McCray A.T. 'Ome Sweet 'Omics: A Genealogical Treasury of Words. *The Scientist*, 2001.
2. Dewhirst F.E. et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010. 192(19): 5002–5017. doi:10.1128/JB.00542-10.
3. Деточкина В.Р. Основы микробиологии полости рта: микробиоценоз, патогенез, диагностика. Казань: КазГМУ, 2019. 136 с.
4. Деточкина В.Р. Коррекция микробиоты полости рта средствами селективного действия. // Медицинский вестник Поволжья. 2023. №3 (117). С. 33–36.
5. Camargo A.C. et al. *Staphylococcus aureus* in the oral cavity – a systematic review. *J Appl Oral Sci.* 2021. 29: e20210119. doi:10.1590/1678-7757-2021-0119
6. Pushalkar S. et al. Electronic cigarette use increases susceptibility to oral bacterial infection. *Cell Reports*, 2020. 33(10): 108333. doi:10.1016/j.celrep.2020.108333.
7. Раганин М.У., Ахметова А.Д. Фаготерапия как альтернатива антибиотикам в лечении заболеваний пародонта. // Стоматология: образование, наука и практика. 2023. №3. С. 11–14.
8. Willis J.R. et al. The dynamic nature of the oral microbiome in health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2022. 20(7): 459–476. doi:10.1038/s41579-022-00678-2
9. Wade W.G. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013. 69(1): 137–143. doi:10.1016/j.phrs.2012.11.006.
10. Деточкина В.Р., Катаева Т.А. Бактериофаги в профилактике воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта: потенциал применения. // Инфекционные болезни и микробиология. 2021. Т. 10. №4. С. 58–64.
11. Chopyk J., Sitarik A.R., Radom-Aizik S. Electronic Cigarettes and the Oral Microbiome. *Front Oral Health.* 2021. 2: 684500. doi:10.3389/froh.2021.684500
12. Qian X. et al. Impact of e-cigarette aerosol exposure on oral microbiota and inflammation in a rat model. *Arch Oral Biol.* 2021. 129: 105192. doi:10.1016/j.archoralbio.2021.105192
13. Grana R., Benowitz N., Glantz S.A. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation.* 2014. 129(19): 1972-1986. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007667
14. Hammond D., Reid J.L., Rynard V.L., Fong G.T. Prevalence of vaping and smoking among adolescents in Canada, England, and the United States: repeat national cross sectional surveys. *BMJ.* 2019; 365: l2219. doi:10.1136/bmj.l2219.
15. Раганин М.У. Состояние микробиоценоза полости рта у лиц молодого возраста, курящих электронные сигареты. // Современная стоматология Казахстана. 2020. №1. С. 32–36.
16. Ghosh A., Coakley R.D., Ghio A.J., Muhlebach M.S., Esther C.R. Jr. (2018). Chronic E-Cigarette Exposure Alters the Human Bronchial Epithelial

Proteome. *Am J Respir Crit Care Med*. 198(1). 67–76. doi:10.1164/rccm.201710-2023OC.

17. Lee H.W. et al. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in lung and oral cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018. 115(7): E1560–E1569. doi:10.1073/pnas.1718185115.

18. Jensen R.P, Luo W., Pankow J.F, Strongin R.M, Peyton D.H. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med*. 2015. 372(4): 392–394. doi:10.1056/NEJMc1413069.

19. Pham H.T. et al. The impact of e-cigarettes on oral health: a review. *Clin Exp Dent Res*. 2021; 7(6): 1024–1031. doi:10.1002/cre2.452.

20. Ganesan S.M, Farshidi M.H, Grossberg E.N, Rodriguez A.N, Mehta A, Fine D.H. Adverse effects of electronic cigarettes on the disease-naïve oral microbiome. *Sci Rep*. 2020. 10(1): 1–11. doi:10.1038/s41598-020-65096-x.

21. Clapp P.W. et al. E-cigarette vapor alters the oral and respiratory microbiome. *Tob Regul Sci*. 2017. 3(Suppl 1): 84–97.

22. Chun L.F, Moazed F., Calfee C.S, Matthay M.A, Gotts J.E. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017. 313(2): L193–L206. doi:10.1152/ajplung.00071.2017

23. Sassano M.F, Davis E.S, Keating J.E, et al. Evaluation of e-liquid toxicity using an open-source high-throughput screening assay. *PLoS Biol*. 2018. 16(3): doi:10.1371/journal.pbio.2003904

24. Chopyk J. et al. Electronic cigarettes and oral health: microbial interactions, inflammation, and carcinogenic potential. *Front Oral Health*. 2021. 2: 684500. doi:10.3389/froh.2021.684500

25. Pushalkar S., Paul B., Li Q., Yang J., Vasconcelos R., Makwana S. Electronic cigarette aerosol modulates the oral microbiome and increases risk of infection. *iScience*. 23(3). 100884. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.100884>

26. Stewart C. J., Auchtung T. A., Ajami N. J., Velasquez K., Smith D. P., De La Garza R., Petrosino J. F. (2018). Effects of tobacco smoke and electronic cigarette vapor exposure on the oral and gut microbiota in humans: a pilot study. *Peer*. 6. e4693. <https://doi.org/10.7717/peerj.4693>

27. Ganesan S.M. et al. Impacts of e-cigarette aerosol on oral and systemic health: Current perspectives. *Front Oral Health*. 2021. 2: 657897. doi:10.3389/froh.2021.657897

28. Tsai M. et al. Electronic cigarette use and its effects on the oral microbiome. *J Oral Microbiol*. 2020. 12(1): 1816439. doi:10.1080/20002297.2020.1816439

29. Selley E., Walters G. I., & Jenkinson H. F. E-cigarette vapour condensate causes DNA strand breaks and cell death in oral epithelial cells. *Archives of Toxicology*. 2021. 95(5). 1959–1970. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03007-4>

30. Mason M. R., Chambers S., Dabdoub S. M., Thikkurissy S., Kumar P. S. Characterizing oral microbial communities across dentition states and colonization sites. *Microbiome*. 2020. 8(1). 89. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00863-y>

31. Lee W. H., Ong S. G., Zhou Y., Tian L., Bae, H. R., Baker N. Nguyen P. K. Modeling cardiovascular risks of e-cigarettes with human-induced pluripotent stem cell-derived endothelial cells. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. 73(21). 2722–2737. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.476>
32. Mokeem S.A., Alayadi H., Alasqah M., et al. Effect of electronic cigarette on subgingival microbial composition. *J Dent Sci*. 2022. 17(4): 1821–1829. doi:10.1016/j.jds.2021.10.011
33. Chopyk J., Auchtung J.M., Daly P., et al. Dysbiosis of the oral microbiome is associated with e-cigarette use. *Sci Rep*. 2021. 11(1): 18789. doi:10.1038/s41598-021-98270-4
34. Han D., Wang Y., Mu Y., et al. Role of *Prevotella intermedia* in oral biofilm formation and chronic inflammation. *BMC Microbiol*. 2021. 21(1): 78. doi:10.1186/s12866-021-02127-z
35. Squier C.A., Wertz P.W. Structure and function of the oral mucosa and implications for drug delivery. Informa Healthcare, 2010.
36. Gotts J.E., Jordt S.E., McConnell R., Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ*. 2019. 366: l5275. doi:10.1136/bmj.l5275
37. Chun L.F., Moazed F., Calfee C.S., et al. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017. 313(2): L193–L206. doi:10.1152/ajplung.00071.2017
38. Sanz M. et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2017.
39. Herrera D. et al. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic and local antibiotics. *Periodontol 2000*. 2020.
40. Lang N.P. et al. Plaque-induced gingival diseases: understanding the host response. *Periodontol*. 2021.
41. Marsh P.D. Dental plaque as a biofilm and a microbial community – implications for health and disease. *BMC Oral Health*. 2006.
42. McBain A.J. Chlorhexidine and the oral microbiome. *J Dent*. 2020.
43. Zanatta F.B. et al. Effect of mouthwashes on biofilm and gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2007.
44. Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontal Res*. 2002.
45. Karygianni L. et al. Antimicrobial subgingival therapy: chlorhexidine vs natural compounds. *Front Microbiol*. 2016.
46. Bascones-Martínez A. et al. Use of antiseptics in periodontology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015.
47. Allaker R.P. The use of antiseptics and disinfectants in oral health care. *Periodontol 2000*. 2017.
48. Addy M. Chlorhexidine: a review of its effectiveness and problems. *J Clin Periodontol*. 1986.
49. Escribano M. et al. Efficacy of oral antiseptics in bacterial reduction: systematic review. *J Oral Sci*. 2021.

50. Van Winkelhoff A.J. et al. Use and abuse of antibiotics in periodontology. *J Clin Periodontol*. 1996.
51. Rams T.E. et al. Local antimicrobial therapy in periodontics. *Periodontol* 2000. 1996.
52. Teughels W. et al. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2020.
53. Klinge B. et al. Systemic antibiotics in periodontal therapy. *Swed Dent J*. 2004.
54. Feres M. Antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010.
55. Krasse P. et al. *Lactobacillus reuteri* in the treatment of gingivitis. *Swed Dent J*. 2006.
56. Riccia D.N. et al. Probiotics in the treatment of oral infections. *J Clin Gastroenterol*. 2008.
57. Cagetti M.G. et al. Probiotics and oral health. *Curr Oral Health Rep*. 2019.
58. Stamatova I., Meurman J.H. Probiotics: health benefits in the mouth. *Am J Dent*. 2009. 22(6): 329–338.
59. Gruner D. et al. Probiotics for oral health – useful or not? *Swiss Dent J*. 2016.
60. Ince G. et al. Clinical evaluation of probiotics in oral health. *J Periodontal Res*. 2015.
61. Rodríguez G. et al. Probiotic treatment in the oral cavity: review of literature. *Arch Oral Biol*. 2020.
62. Allaker R.P. Probiotics and prebiotics in oral health. *Curr Oral Health Rep*. 2017.
63. Parvez S. et al. Probiotics and their fermented food products in human health. *Pak J Nutr*. 2006.
64. Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother*. 1998.
65. Soukos N.S. et al. Photodynamic therapy in dentistry. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2013.
66. Meisel P., Kocher T. Photodynamic therapy for periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2005.
67. Azarpazhooh A. et al. Effectiveness of ozone therapy in dentistry: a systematic review. *J Evid Based Dent Pract*. 2016.
68. Nogales C.G. et al. Ozone therapy in medicine and dentistry. *Eur J Dent*. 2008.
69. Gopalakrishnan V. et al. Oral microbiome and transplant. *Microbiome*. 2019.
70. Diaz P.I. et al. Transplantation of oral microbiota in caries models. *J Dent Res*. 2021.
71. Harder J. et al. Beta-defensins and cathelicidins in the oral cavity. *J Dent Res*. 2007.

72. Kaplan J.B. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications. *J Dent Res*. 2010.
73. Flemming H.C. et al. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol*. 2016.
74. Goyal N. et al. Nanotechnology in dental therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021.
75. Arweiler N.B., Netuschil L. Antimicrobial mouthrinses and the oral microbiome. *Monogr Oral Sci*. 2021. 29: 104–115.
76. McBain A.J. Chlorhexidine and the oral microbiome. *J Dent*. 2020. 88: 103190.
77. Addy M. Chlorhexidine: a review of its effectiveness and problems. *J Clin Periodontol*. 1986. 13(8): 527–539.
78. Feres M. Antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010; 52(1): 83–110.
79. Teughels W. et al. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2020. 47 Suppl 22: 239–250.
80. Van Winkelhoff A.J. et al. Use and abuse of antibiotics in periodontology. *J Clin Periodontol*. 1996. 23(12): 1182–1186.
81. Gruner D. et al. Probiotics for oral health – useful or not?. *Swiss Dent J*. 2016. 126(4): 258–266.
82. Riccia D.N. et al. Probiotics in the treatment of oral infections. *J Clin Gastroenterol*. 2008. 42 Suppl 3. Pt 2: P. 177–S180.
83. Clokie M.R. et al. Phages in nature. *Nat Rev Microbiol*. 2011. 9(10): 777–786.
84. Górski A. et al. Phage therapy in clinical practice: challenges and perspectives. *Front Microbiol*. 2019. 10: 2666.
85. Abedon S.T. et al. Phage therapy: eco-physiological pharmacology. *Sci World J*. 2011. 11: 1221–1241.
86. Kortright K.E. et al. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe*. 2019. 25(2): 219–232.
87. Summers W.C. Félix d’Herelle and the origins of molecular biology. *Yale J Biol Med*. 1991. 64(4): 513–522.
88. Letkiewicz S. et al. Bacteriophages in dentistry – a narrative review. *Antibiotics (Basel)*. 2021. 10(8): 1041.
89. Brüssow H. What is needed for phage therapy to become a reality in Western medicine? *Virology*. 2012. 434(2): 138–142.
90. Twort F.W. An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses. *Lancet*. 1915. 186(4814): 1241–1243.
91. d’Herelle F. *The Bacteriophage and its Behavior*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1926.
92. Kutateladze M., Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends Biotechnol*. 2010. 28(12): 591–595.

93. Tolkacheva E.A., Kiryukhina N.V. Bacteriophages in the treatment of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Stomatologiya*. 2013. 92(1): 58–60.
94. Merabishvili M. et al. In vitro evaluation of a phage cocktail activity against multi-species oral biofilms. *Front Microbiol*. 2020. 11: 561927.
95. Vinogradova T.V. et al. Experience in the use of bacteriophages in dental patients with econdary immunodeficiency. *Immunologiya*. 2016. 37(3): 178–181.