

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 3. С. 30-37.  
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, No 3. P. 30-37

Научная статья  
УДК: 616.31:616.716.8-002.4-085  
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-3-30-37

## АНАЛИЗ МИКРОБИОТЫ РАНЕВОГО ОТДЕЛЯЕМОГО У ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНО-АССОЦИИРОВАННЫМ ОСТЕОНЕКРОЗОМ ЧЕЛЮСТИ

Наталья Геннадьевна Виноградова<sup>1</sup>, Марина Павловна Харитоновна<sup>2</sup>,  
Константин Владиславович Львов<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>1,3</sup> ГАУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 23», Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup> [ngvinogradova@yandex.ru](mailto:ngvinogradova@yandex.ru)

### Аннотация

**Введение.** В литературе описано несколько ключевых факторов патогенеза медикаментозно-ассоциированного остеонекроза, среди которых инфекционные агенты играют не последнюю роль. Особенности челюстных костей и инвазивные стоматологические манипуляции способствуют адгезии и колонизации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, что содействует прогрессированию заболевания. **Цель работы** – исследовать и проанализировать микробиоту раневого отделяемого при медикаментозно-ассоциированном остеонекрозе челюсти и выявить возможный этиологически значимый микроорганизм. **Материалы и методы.** В основную группу включены 30 мужчин и 26 женщин с диагнозом Медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюсти (средний возраст –  $66,8 \pm 10,03$  года), в группу сравнения – 55 мужчин и 27 женщин с одонтогенными воспалительными заболеваниями (средний возраст –  $43,6 \pm 5,8$  года). Проведено исследование микробиоты раневого отделяемого у пациентов основной группы и сравнение его состава с микробиотой экссудата у пациентов контрольной группы. Анализ результатов проводили на основе культуральных особенностей. **Результаты.** В основной группе в 62,5 % случаев была выявлена ассоциация трех и более микроорганизмов. В монокультуре в 25 % случаев высевались стафилококки, в 12,5 % – семейство кишечной палочки. В группе сравнения в 60,9 % были выявлены стафилококки, в 14,6 % – семейство стрептококков, в 8,5 % – семейство кишечной палочки, в 15,8 % – ассоциации микроорганизмов. **Обсуждение.** В проведенном исследовании установлено, что в основной группе ассоциации микроорганизмов преобладают над монокультурой. В группе сравнения ведущими являлись представители семейства стафилококков, стрептококков. Уровень КОЕ в основной группе в 100 % составил от 50 до 60 на чашке, что свидетельствует об умеренном росте. В группе сравнения преобладает умеренный рост микроорганизмов над высокой обсемененностью. **Заключение.** При анализе микробиоты раневого отделяемого у пациентов основной группы было выявлено, что видовой состав представлен ассоциациями микроорганизмов в отличие от пациентов группы сравнения, где ведущими являются представители семейства стафилококков и стрептококков. Преобладание ассоциации микроорганизмов над монокультурой свидетельствует о том, что колонизация патогенных и условно-патогенных бактерий не является ведущим фактором в развитии медикаментозно-ассоциированного остеонекроза челюсти, а лишь способствует прогрессированию заболевания на фоне прочих факторов патогенеза.

**Ключевые слова:** медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюсти, микробиота полости рта.

**Для цитирования:** Виноградова, Н. Г. Анализ микробиоты раневого отделяемого у пациентов с медикаментозно-ассоциированным остеонекрозом челюсти / Н. Г. Виноградова, М. П. Харитоновна, К. В. Львов // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 30-37. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-30-37>

@ Виноградова Н. Г., Харитоновна М. П., Львов К. В.  
@ Vinogradova N. G., Kharitonova M. P., Lvov K. V.

**ANALYSIS OF WOUND DISCHARGE MICROBIOTA IN PATIENTS WITH DRUG-ASSOCIATED OSTEONECROSIS OF THE JAW**Natal'ja G. Vinogradova<sup>1</sup>, Marina P. Kharitonova<sup>2</sup>, Konstantin V. Lvov<sup>3</sup><sup>1,2</sup> Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia<sup>1,3</sup> Central City Clinical Hospital № 23, Ekaterinburg, Russia<sup>1</sup> [ngvinogradova@yandex.ru](mailto:ngvinogradova@yandex.ru)**Abstract**

**Introduction.** Several key factors in the pathogenesis of drug-associated osteonecrosis have been described in the literature, among which infectious agents play a not insignificant role. The features of the jaw bones and invasive dental manipulations contribute to the adhesion and colonization of pathogenic and opportunistic microorganisms, which contributes to the progression of the disease. **The aim of the investigation** was to study and analyze the microbiota of the wound discharge in case of medication-associated osteonecrosis of the jaw and to reveal possible etiologically significant microorganisms. **Materials and Methods.** The study group included 30 men and 26 women with the diagnosis of medication-associated osteonecrosis of the jaw (mean age  $66,8 \pm 10,03$  years), comparison group included 55 men and 27 women with odontogenic inflammatory diseases (mean age  $43,6 \pm 5,8$  years). Microbiota of the wound discharge was studied in the patients of the main group and its composition was compared with the microbiota of the exudate from the control group patients. The results were analyzed on the basis of cultural peculiarities. **Results.** In the main group association of three or more microorganisms was detected in 62,5 % of cases. In the monoculture in 25 % of cases staphylococci were isolated, in 12,5 % – Escherichia coli family. In the comparison group, staphylococci were detected in 60.9 %, the streptococcus family in 14.6 %, the E. coli family in 8.5 %, and associations of microorganisms in 15.8 %. **Discussion.** The study found that in the main group microbial associations predominated over monoculture. In the comparison group representatives of Staphylococcus and Streptococcus families were leading. The CFU level in the main group was between 50 and 60 per cup in 100 %, indicating moderate growth. The comparison group was dominated by moderate growth of microorganisms, over high infestation. **Conclusion.** The analysis of the wound discharge microbiota in the patients of the main group showed that the species composition was represented by the associations of microorganisms in contrast to the control group patients where the leading microorganisms were representatives of the family of staphylococci and streptococci. The predominance of microbial associations over monocultures indicates that colonization of pathogenic and opportunistic bacteria is not a leading factor in the development of drug-associated osteonecrosis of the jaw, but only contributes to the progression of the disease against other factors of pathogenesis.

**Key words:** drug-associated osteonecrosis of the jaw, oral microbiota.

**For citation:**

Vinogradova N. G., Kharitonova M. P., Lvov K. V. Analysis of wound discharge microbiota in patients with drug-associated osteonecrosis of the jaw. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 30-37. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-30-37>

**ВВЕДЕНИЕ**

Вопросы этиологии и патогенеза медикаментозно-ассоциированного остеонекроза челюсти (МОНЧ) продолжают вызывать немало споров. Как известно, это заболевание возникает у пациентов, получающих терапию остеомодифицирующими агентами (ОМА) (бисфосфонаты, деносуидаб) для лечения метастазов в кости при злокачественных новообразованиях (ЗНО) различной локализации и/или остеопороза. Применение этих препаратов снижает риск таких серьезных осложнений, как патологические переломы, гиперкальциемия, способствует уменьшению болевого синдрома [1–6].

В литературе описаны несколько факторов патогенеза МОНЧ: антирезорбтивное действие препарата, антиангиогенный эффект ОМА, токсическое воздействие препарата непосредственно

на слизистую оболочку полости рта, адгезия и колонизация микроорганизмов, дисфункция общего иммунитета [7–12].

Особенности челюстных костей – тонкая слизистая оболочка, покрывающая альвеолярные отростки, наличие кариозных зубов и пародонтальных карманов, а также пролежни на слизистой оболочке от излишнего давления протеза способствуют беспрепятственному проникновению микроорганизмов непосредственно в кость [3, 13]. В свою очередь, инвазивные манипуляции в полости рта (удаление зубов, постановка имплантатов) являются одним из пусковых моментов развития МОНЧ, в результате чего происходит непосредственный контакт кости со слюной и микробными биопленками и запускаются патогенетические механизмы развития заболевания [14–17].

Анализ литературы показал, что до настоящего времени не определен ведущий фактор развития МОНЧ, который позволил бы проводить специфическую терапию и своевременную профилактику.

**Цель работы** – исследовать и проанализировать микробиоту раневого отделяемого при МОНЧ челюсти и выявить возможный этиологически значимый микроорганизм.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование «случай-контроль» является этапом работы по изучению клинического течения и лечения МОНЧ [18]. В основную группу были включены 56 пациентов с диагнозом «Медикаментозно-ассоциированный остеонекроз челюсти», из них 30 мужчин (53,75 %) и 26 женщин (46,25 %). Все пациенты проходили лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии «Центральной городской клинической больницы № 23» г. Екатеринбурга в период с января 2017 по декабрь 2020 г. Все пациенты получали терапию ОМА по поводу костных метастазов при ЗНО различной локализации в соответствии с Клиническими рекомендациями в специализированных стационарах [19]. Средний возраст составлял  $66,8 \pm 10,03$  лет. Распределение пациентов по локализации первичного очага ЗНО представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение пациентов основной группы по локализации первичного очага ЗНО

Первичный очаг ЗНО	Количество пациентов	
	абс.	%
Предстательная железа	20	35,7
Молочная железа	12	21,4
Легкое	10	17,8
Матка	4	7,1
Почка	4	7,1
Миеломная болезнь	3	5,3
Лимфома	2	3,6
Кишечник	1	1,8
Итого	56	100

Состояние по шкале оценки общего состояния онкологического пациента (EGOS) у 15 (26,78 %) пациентов было 0 баллов, у 26 (50 %) – 1 балл, у 13 (23,21 %) – 2 балла. Средний срок лечения ОМА составлял  $3,4 \pm 1,9$  лет. В 41 случае (73,22 %) наблюдался остеонекроз нижней челюсти, в 15 случаях (26,78 %) – верхней челюсти.

Критерием исключения являлось общее состояние пациента, определенное в 3 и более баллов по шкале EGOS.

Диагноз устанавливался согласно критериям, описанным в литературе, – наличие обнаженной кости в полости рта в течение восьми и более недель; лечение остеомодифицирующими агентами в настоящее время или в прошлом; отсутствие в анамнезе лучевой терапии [20, 21, 22].

Пациенты этой группы предъявляли жалобы на интенсивные боли в челюсти, иррадиирующие по ходу ветвей тройничного нерва, интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой

шкале (ВАШ) по нашим наблюдениям составляла  $6,12 \pm 1,96$  баллов. При объективном обследовании лицо было симметрично, либо незначительный отек на стороне поражения, кожа физиологической окраски. Открывание рта – в полном объеме или незначительно ограничено. При осмотре полости рта выявлены свищевые ходы с гнойным отделяемым либо дефект слизистой оболочки различного диаметра на альвеолярном отростке челюсти, в дефекте видна кость серого цвета с гнилостным запахом (рис. 1, 2).



Рис. 1. Свищевые ходы на слизистой оболочке альвеолярного отростка нижней челюсти



Рис. 2. Участки оголенной кости в полости рта

В группу сравнения были включены 82 пациента с одонтогенными воспалительными заболеваниями различной локализации, которые находились на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии «Центральной городской клинической больницы № 23» г. Екатеринбурга в период с января 2018 по декабрь 2020 г., из них было 55 мужчин (67,07 %) и 27 женщин (32,9 %). Средний возраст составил  $43,6 \pm 5,8$  года. Распределение пациентов по нозологии представлено в табл. 2.

Из группы сравнения были исключены пациенты с ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями. Все пациенты этой группы предъявляли жалобы на боль и отек в месте локализации процесса. При объективном осмотре была выявлена асимметрия лица за счет отека мягких тканей в месте локализации воспалительного процесса,

Таблица 2  
Распределение пациентов группы сравнения по локализации воспалительного одонтогенного процесса

Локализация одонтогенного воспалительного процесса	Количество пациентов	
	абс.	%
Крыловидно-челюстное пространство	30	36,
Поджвательное пространство	28	34,1
Щечное пространство	20	24,4
Крылонебная ямка	4	4,9
Итого	82	100

кожа в цвете либо не отличалась от окружающих тканей, либо имела место гиперемия в соответствии с локализацией процесса. При воспалительном процессе в щечном пространстве открывание рта сохранялось в полном объеме, в остальных случаях наблюдался тризм жевательной мускулатуры. При осмотре полости рта слизистая оболочка в месте воспалительного процесса была отечна, гиперемирована, при пальпации выраженная болезненность, флюктуация. Причинный зуб либо разрушен, либо удален амбулаторно.

Между основной группой и группой сравнения имеются различия клинического течения заболевания. МОНЧ, в отличие от одонтогенного абсцесса, развивается как первично-хроническое заболевание. Пациенты с МОНЧ обращаются в клинику после длительного малоуспешного амбулаторного лечения у стоматолога по поводу альвеолита, после нескольких оперативных вмешательств (обычно кюретаж лунки) и курсов антибактериальной терапии. Заболевание редко протекает с развитием околочелюстных абсцессов и флегмон, в то время как при одонтогенных абсцессах возможно распространение воспаления на окружающие ткани и развитие околочелюстных флегмон.

Для исследования и анализа микробиоты было проведено бактериологическое исследование раневого отделяемого. Забор материала у пациентов основной группы осуществляли стерильным тампоном из-под края дефекта слизистой оболочки либо из устья свищевого хода. При одонтогенных воспалительных заболеваниях материал для исследования брали аспирационным путем в наиболее выступающей части инфильтрата до начала антибактериальной терапии. Материал доставляли в бактериологическую лабораторию в транспортной среде «Эйман» (производство КНР). Посевы производили методом «петля-тампон» согласно методике бактериологического исследования [23, 24], на кровяно-дрожжево-сывороточный агар (производство «БТН» г. Электрогорск, Россия), маннит-целевой агар (производство «БТН» г. Электрогорск, Россия), среда Агар Эндо-ГРМ (производство ФБУН ГНЦ ПМБ г. Оболенск, Россия), тиоколевую среду (производство ФБУН ГНЦ ПМБ г. Оболенск, Россия). Для выявления анаэробных микроорганизмов культивирование производили на кровяно-дрожжево-сывороточном агаре в бескислородной среде в анаэроостате в течение 48 часов. Результаты оценивали через 18–24 часа культивирования. Анализ результатов проводили

на основе культуральных особенностей микроорганизмов – рост на чашке и микроскопия после окраски по Граму, биохимических тестов и реакции агглютинации. Подсчет колониеобразующих единиц (КОЕ) проводили вручную.

Критериями сравнения являлись частота встречаемости различных видов микроорганизмов в основной группе и группе сравнения, количество КОЕ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием электронных таблиц Excel 2007, рассчитывали среднее значение (M), медиану (Me) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Для проверки нормальности распределения использовали критерий нормальности Колмогорова – Смирнова. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Наше исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали соответствующее информированное согласие в соответствии со ст. 20 Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В основной группе в 35 случаях (62,5 %) была выявлена ассоциация микроорганизмов. Под ассоциацией подразумевается наличие в одном мазке трех и более видов различных представителей микрофлоры, среди которых коагулазоположительные (*S. aureus*) и неплазмокоагулирующие стафилококки (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*),  $\alpha$ -гемолитические стрептококки (*Streptococcus haemolyticus*), пиогенные стрептококки (*Streptococcus pyogenes*), коринебактерии (*Corynebacterium diphtheriae*), представители анаэробной микрофлоры (*Pseud. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria* и другие). В 21 случае (37,5 %) в мазке выделялась монокультура. В таких мазках в 14 случаях (25 %) высевались представители семейства стафилококков (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*), в 7 случаях (12,5 %) – семейство энтеробактерий (*spp. Enterobacteriales*), среди которых *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* (рис. 3).

В группе сравнения при бактериологическом исследовании в 50 случаях (60,9 %) определялись представители семейства стафилококков (золотистый и неплазмокоагулирующий, – *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*), в 12 случаях (14,6 %) семейство стрептококков ( $\alpha$ -,  $\beta$ - гемолитические, – *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus pyogenes*), в семи случаях (8,5 %) – семейство энтеробактерий (*spp. Enterobacteriales*), в остальных 13 случаях (15,8 %) были выявлены ассоциации микроорганизмов, видовой состав которых аналогичен ассоциациям микроорганизмов в основной группе (рис. 4).

В проведенном исследовании мы сопоставили результаты бактериологических исследований и установили, что в группе сравнения в качестве основного возбудителя представители семейства стафилококков выделяли чаще на 36 %, чем в ос-

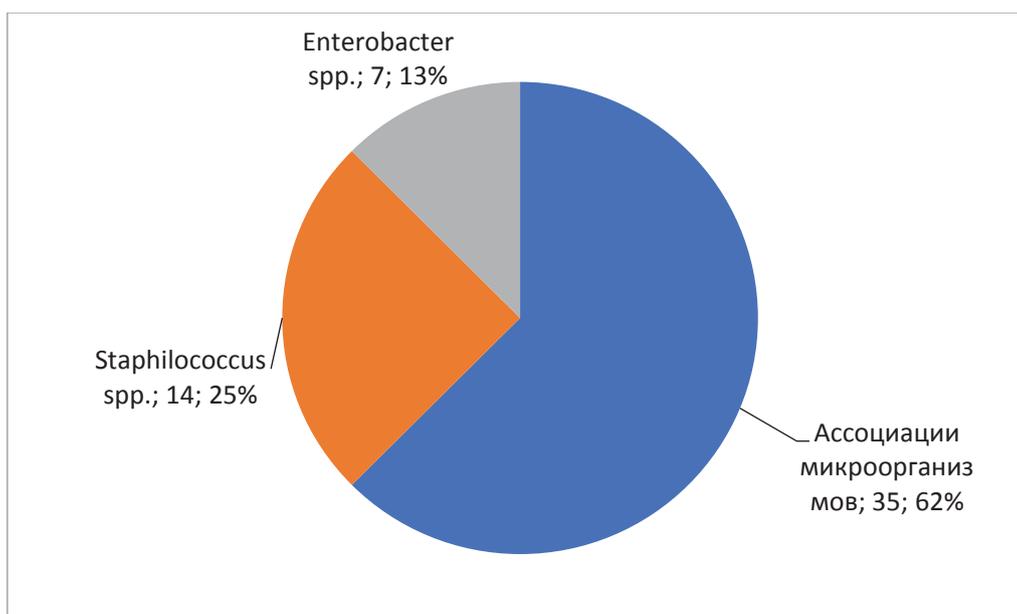


Рис. 3. Результаты бактериологического исследования у пациентов основной группы

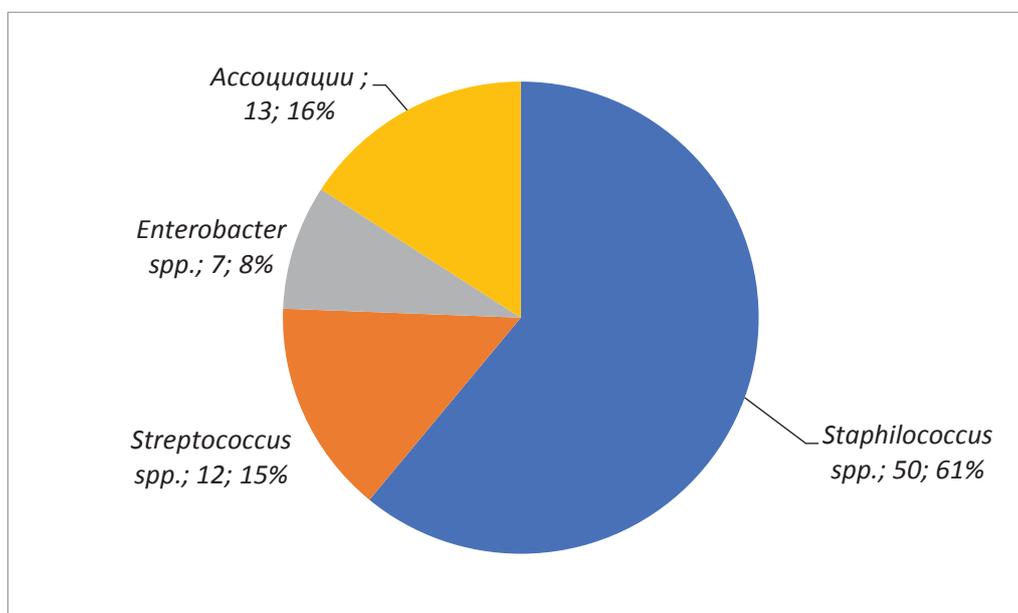


Рис. 4. Результаты бактериологического исследования у пациентов группы сравнения

новой. Представителей семейства стрептококков в основной группе в монокультуре не были выявлены. Ассоциации микроорганизмов в группе сравнения выделяли на 46,5 % реже, чем в основной группе. Семейство энтеробактерий в основной группе в 1,5 раза чаще являлись представителями монокультуры, чем в группе сравнения (рис. 5).

Количественный анализ проводили в тех случаях, где выделялась монокультура. В основной группе в 100 % случаев количество КОЕ было от 50 до 60 на чашке, что согласно российским национальным рекомендациям по хирургическим инфекциям кожи и мягких тканей свидетельствует об умеренной микробной обсемененности [24]. В группе сравнения в 29,5 % случаев КОЕ было бо-

лее 100 на чашке, что расценивается как высокая микробная обсемененность. В 70,5 % случаев в группе сравнения и в основной группе количество КОЕ составляло от 50 до 60 на чашке.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературных источников установлено, что в полости рта выявлено более 200 видов микроорганизмов, которые встречаются практически у каждого человека, это – Actinomyces, Campylobacter, Capnocytophaga, Corynebacterium, Fusobacterium, Granulicatella, Neisseria, Prevotella, Streptococcus и Veillonella, Filifactor, Fusobacterium, Parvimonas, Porphyromonas, Prevotella, Tannerella, Treponema и облигатно анаэробные стрептококки

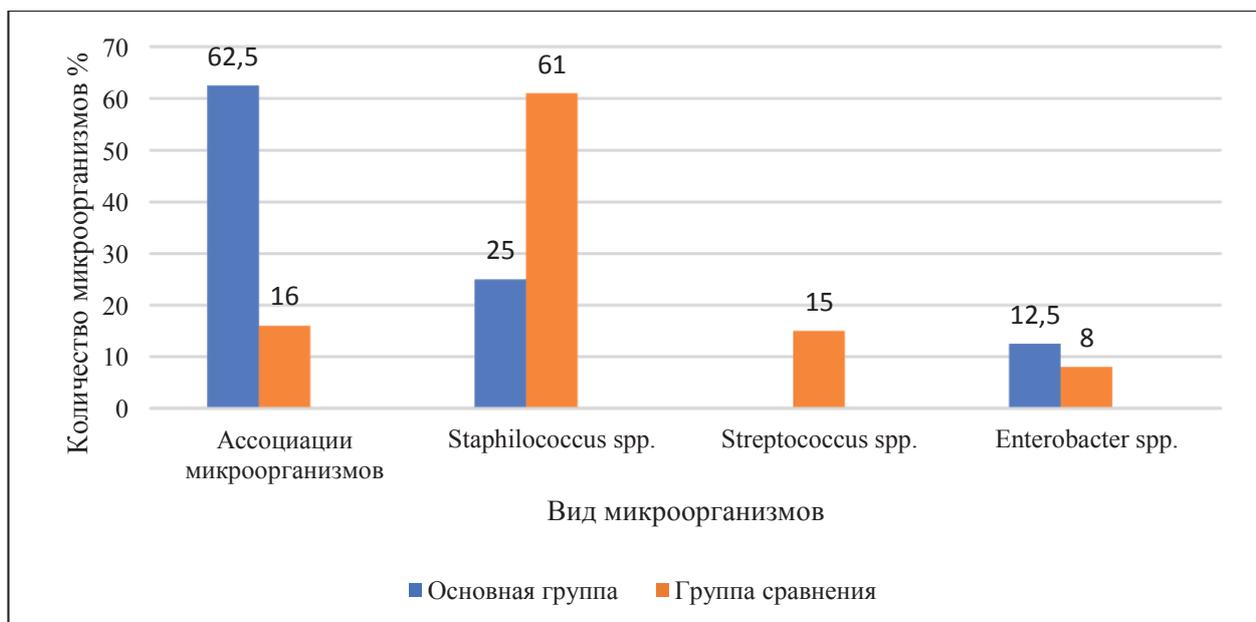


Рис. 5. Сравнение микробиоты раневого отделяемого в основной группе и в группе сравнения

(*S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguis* и пептострептококки) [25–28].

Инфекционные агенты играют существенную роль в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний. При МОНЧ одна из ведущих ролей в развитии заболевания отводится микрофлоре, ее качественному и количественному составу. В зарубежной литературе встречаются единичные публикации, которые указывают на определяющую роль актиномицетов [29], но мы не нашли достоверного этому подтверждения в других источниках. В отечественных и зарубежных публикациях есть описания исследований с применением метода полимеразно-цепной реакции реального времени (ПЦР – РВ) [30–32]. Но, учитывая высокую стоимость и большую трудоемкость, это исследование нельзя считать шаблоном у пациентов с МОНЧ. Примененный нами метод бактериологического исследования [23, 24] может быть использован при валовом обследовании таких пациентов, он позволяет определить не только качественную характеристику микрофлоры, но и количественную (определение количества колониеобразующих единиц), а также чувствительность микроорганизма к антибактериальным препаратам в каждом индивидуальном случае, что позволяет проводить этиотропную терапию (но этот параметр не являлся целью нашего исследования).

Сравнительный анализ микробиоты пациентов основной группы и пациентов с одонтогенными воспалительными заболеваниями показал преобладание ассоциации микроорганизмов над монокультурами. В то время как при одонтогенных вос-

палительных заболеваниях, которые отграничены пределами одного пространства, ведущую роль играют представители семейства стафилококков и стрептококков. Преобладание ассоциации микроорганизмов в основной группе является следствием ишемии тканей, неоднократных госпитализаций, курсов антибактериальной терапии и хирургических вмешательств.

При анализе количественной характеристики было установлено, что в основной группе и в группе сравнения преобладает умеренный рост микроорганизмов над скудным ростом и высокой микробной обсемененностью. Этим фактом можно объяснить отграничение острого одонтогенного воспалительного процесса в пределах одного пространства и отсутствие разлитого воспаления у пациентов основной группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе микробиоты раневого отделяемого у пациентов с МОНЧ выявлено, что видовой состав представлен ассоциациями микроорганизмов в отличие от пациентов с острыми одонтогенными заболеваниями, где ведущими являются представители семейства стафилококков и стрептококков. Преобладание ассоциации микроорганизмов над монокультурой свидетельствует о том, что колонизация патогенных и условно-патогенных бактерий не является ведущим фактором в развитии МОНЧ, а лишь способствует прогрессированию заболевания на фоне прочих факторов патогенеза.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Dalle Carbonare L.; Mottes M.; Valenti M. T. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): Are Antiresorptive Drugs the Main Culprits or Only Accomplices? The Triggering Role of Vitamin D Deficiency. *Nutrients* 2021, 13, 561. URL : <https://doi.org/10.3390/nu13020561>
2. Takahiko Shibahara. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2019. – 247. – P. 75–86.

3. Журавлева М. В., Журавлев Л. В., Фирсова И. В. Современный взгляд на проблему бифосфонатного остеонекроза челюстей (обзорная статья) // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – № 5. – С. 88–92.
4. Шевцова В. В. Осложнения и побочные эффекты лечения бифосфонатами с точки зрения доказательной медицины // *Охрана материнства и детства*. – 2018. – 31 (№ 1) : 60–63.
5. Басин Е. М., Цмокалюк Е. Н. Комбинация препарат-обусловленного остеонекроза и множественной миеломы верхней челюсти. Голова и шея. Российский журнал. 2019; 7(4) : 61–65. DOI: 10.25792/HN.2019.7.4.61–65.
6. Кирпичников М. В., Подольский В. В., Ярыгина Е. Н., Сербин А. С., Алешанов К. А. Случай обширного бифосфонатного остеонекроза, осложнившегося патологическим переломом нижней челюсти (клиническое наблюдение) // *Медицинский алфавит. Серия «Стоматология»*. – 2019. – Т. 3. – 23 (398). – С. 34–36. DOI: 10.33667/2078–5631–2019–3–23(398)–34–36.
7. Tara Aghaloo, Renna Hazboun, and Sotirios Tetradis. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws // *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. – 2015; 27(4) : 489–496.
8. Amerigo G., Alessandro A., Emanuela C., Francesco B., Tullio B., and Anna Di Vito The Case of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Addressed from a Pathogenic Point of View. Innovative Therapeutic Strategies: Focus on the Most Recent Discoveries on Oral Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Pharmaceuticals (Basel) 2020. Nov 25; 13(12) : 423. DOI: 10.3390/ph13120423.
9. Anabtawi M., Tweedale H. and Mahmood H. orcid.org/0000-0001-7159-0368 (2020). The role, efficacy and outcome measures for teriparatide use in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. ISSN 0901-5027. URL : <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.07.021>.
10. Poxleitner Ph., Engelhardt M., Schmelzeisen R., Voss P. The Prevention Of Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaw // *DeutschesArzteblattInternational* // *DtschArzteblInt* 2017; 114 : 63–69.
11. Ruggiero S., Saxena D., Tetradis S., Aghaloo T., & Ioannidou E. (2018). Task force on design and analysis in oral health research: Medication related osteonecrosis of the jaw // *JDR Clinical & Translational Research*, 3(3), 222–225.
12. Эбзеев А. К. Бифосфонатный остеонекроз челюстей у онкологических пациентов // *Казанский медицинский журнал*. – 2020. – Т. 101. – № 2. – С. 226–231. DOI: 10.17816/KMJ2020-226 [Ebzeev A. K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in cancer patients // *Kazan medical journal*. – 2020. – Vol. 101. – N. 2. – P. 226–231. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/KMJ2020-226.
13. Şahin O., Odabaşı O., Aliyev T., Tatar B. Risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study in a Turkish subpopulation // *J. Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2019; 45 : 108–15.
14. Otto S., Tröltzsch M., Jambrovic V., Panya S., Probst F., Ristow O. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development? // *J Craniomaxillofac Surg*. 2015; 43 : 847–54.
15. Гречихин С. С. Распространенность осложнения после хирургических вмешательств на органы полости рта, на фоне комплексной фармакотерапии, связанной с ингибированием ангиогенеза // *Региональный вестник*. 2020. – № 8 (47). – С. 27–28.
16. Soutome S., Hayashida S., Funahara M., Sakamoto Y., Kojima Y., Yanamoto S. [et al.]. (2018) Factors affecting development of medicationrelated osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS ONE* 13 (7) : e0201343. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201343>.
17. Мингазаева А. З., Аверьянов С. В., Целищева А. А. Факторы риска возникновения бифосфонат-ассоциированного остеонекроза челюстей у пациентов с остеопорозом DENTAL-FORUM. 2020. № 4 (79). С. 44–45.
18. Виноградова Н. Г., Харитоновна М. П., Львов К. В. Лазерная доплеровская флоуметрия – метод определения границ секвестрэктомии при бифосфонатном остеонекрозе челюсти // *Уральский медицинский журнал*. – 2019. – № 2 (170). – С. 101–105. DOI: 10.25694/URMJ.2019.02.33
19. Клинические рекомендации по применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей // Коллектив авторов. Ассоциация онкологов России. – М., 2014.
20. Bujaldón-Rodríguez R., Gómez-Moreno G., Leizaola-Cardesaet I. O. [et al.]. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2019; 23 : 2314–2317.
21. Lee [et al.]. Characteristics of patients with osteonecrosis of the jaw with oral versus intravenous bisphosphonate treatment *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* (2021) 43 : 24. URL : <https://doi.org/10.1186/s40902-021-00310-w>.
22. Ruggiero S. L., Dodson T. B., Fantasia J.; Goodday R. [et al.]. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update // *J. Oral Maxillofac. Surg*. 2014, 72, 1938–1956.
23. Приказ Министерства здравоохранения СССР № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследований, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». – М., 1985.
24. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е перераб. изд. – М., 2015.
25. Хавкин А. И., Ипполитов Ю. А., Алешина Е. О., Комарова О. Н. Микробиота и болезни полости рта // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015; 118 (№ 6) : 78–81.
26. Sebastian A., Antony P.G., Jose M., Babu A., Sebastian J., Kunnilathu A. Institutional microbial analysis of odontogenic infections and their empirical antibiotic sensitivity // *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019 Apr-Jun; 9 (2) : 133–138.
27. Shah A., Ramola V., Nautiyal V. Aerobic microbiology and culture sensitivity of head and neck space infection of odontogenic origin // *Natl J Maxillofac Surg*. 2016. Jan-Jun; 7 (1) : 56–61.
28. Гильц И. П. Закишева С. М. Микробный пейзаж одонтогенных флегмон. // *Современная медицина: актуальные вопросы*. – 2017. – № 4. – С. 34–40.
29. Russmueller G. [et al.]. The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with *Actinomyces* spp. infection. *Sci. Rep.* 6, 31604; DOI: 10.1038/srep31604 (2016).
30. Otto S.; Aljohani S.; Fliefel R.; Ecke S.; Ristow O.; Burian E.; Troeltzsch M.; Pautke C.; Ehrenfeld M. Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Medicina* 2021, 57, 463. URL : <https://doi.org/10.3390/medicina57050463>.

31. Sappasith P, Riham F, Florian P. [et al.]. Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery / Volume 45, Issue 3, March 2017, P. 357–363. URL : <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.01.006>.

32. Иванюшко Т. П., Поляков К. А., Медведев Ю. А., Шаманаев С. В., Трофимов Д. Ю., Абрамов Д. Д. [и др.]. Исследование условно-патогенных микроорганизмов у больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей // Стоматология. 2016; 95

**Сведения об авторах:**

Н. Г. Виноградова – кандидат медицинских наук  
М. П. Харитоновна – доктор медицинских наук  
К. В. Львов – заведующий отделением  
челюстно-лицевой хирургии

**Information about authors:**

N. G. Vinogradova – MD  
M. P. Kharitonova – Doctor of Medicine  
K. V. Lvov – Head of the Department of Oral  
and Maxillofacial Surgery

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflicts of interests** The authors declare no conflicts of interests.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source** This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Ethics approval.** The study was approved by the Local Ethics Committee.

**Информированное согласие.** Пациентами было подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований.

**Informed consent.** All patients signed informed consent for publication of data from the studies.

Статья поступила в редакцию 15.09.2021; одобрена после рецензирования 09.03.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 15.09.2021; approved after reviewing 09.03.2022; accepted for publication 03.06.2022.