

Гилева О.С.¹, Бондаренко Е.А.¹, Гибадуллина Н.В.¹, Садилова В.А.², Гилева Е.С.³,
Позднякова А.А.¹, Сатюкова Л.Я.¹

Новые подходы к лечению воспалительных заболеваний пародонта

1 - Кафедра пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГОУ ВПО ПГМА им.а.к. Е.А. Вагнера Росздрава, г. Пермь; 2 - ГУЗ «ПКЦ по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ», г. Пермь; 3 - поликлиника ОАО «Газпром», г. Пермь;

Gileva O.S., Bondarenko E.A., Gibadullina N.V., Sadilova V.A., Gileva E.S., Pozdnyakova A.A., Satukova L.Y.

New approaches to the treatment of inflammatory periodontal diseases

Резюме

На основании клинических и микробиологических исследований продемонстрирована эффективность применения комбинированного препарата бактериофагов «Секстафаг» (пиобактериофаг поливалентный жидкий производства ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ «Пермское НПО Биомед») в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Фаготерапия проведена по оригинальным авторским методикам, адаптированным к конкретным клиническим ситуациям. Включение фаговых препаратов в комплекс пародонтологического лечения обеспечивает достоверное и быстрое снижение обсемененности пародонтальных тканей патогенной микрофлорой, сопровождается улучшением показателей гигиенического и пародонтологического статуса. Наиболее выраженный лечебный эффект отмечен у больных с катаральным и язвенным гингивитом. Осложнений и побочных эффектов при применении фаговых препаратов не выявлено.

Ключевые слова: гингивит, пародонтит, бактериофаг, фаготерапия

Summary

The results of clinical and microbiological investigation testify the efficacy of using combined medication of bacteriophages – “Sextafag” (pyobacteriophage polyvalent liquid, FGUP “NPO Microgen” MZ RF “Biomed”) in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases. Some original methods of bacteriophage topical preparation appliance well adapted to specific clinical situation are describe. The addition of pyobacteriophage preparation to complex periodontal treatment provides the reliable reduction of the quantity of pathogenic microorganism in periodontal tissues in short terms, significantly improves the main oral hygienic and periodontal indexes. The most pronounced curative effect of phagotherapy was registered in patients with catarrhal and ulcerative gingivitis. No side effects or complications of phagotherapy were in the study.

Keywords: gingivitis, periodontitis, bacteriophage, phagotherapy

Введение

В соответствии с инфекционно-воспалительным генезом гингивита и пародонтита одно из ведущих мест в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП), по-прежнему, занимает фармакотерапия антибактериальными препаратами. Однако специалисты все чаще отмечают случаи развития резистентных к антибиотикотерапии форм ВЗП, побочных аллергических и дисбиотических изменений в полости рта, а также рост числа пациентов с лекарственной непереносимостью [1, 2, 3, 4, 5]. Клинико-микробиологические проявления побочных эффектов фармакотерапии особенно манифестны у иммунокомпрометированных пациентов и чаще проявляются развитием тяжелых форм дисбиоза полости рта, прогрессирующим на фоне деструкции пародонтального комплекса. Большие

перспективы в повышении эффективности и безопасности лечения ВЗП открывает использование современных иммунобиологических биопрепаратов – зубиотиков, пробиотиков и бактериофагов [6]. Бактериофаги (вирусы бактерий), в отличие от антибиотиков, способны селективно воздействовать на специфические бактерии, в т.ч. на пародонтопатогенную флору, не вызывают аллергических и дисбиотических изменений в полости рта и совместимы с приемом многих фармакопрепаратов [4, 7]. Однако широкое применение фаготерапии (ФТ) в стоматологической практике ограничено отсутствием рациональных методик её топического применения в различных клинических ситуациях, а также до конца нерешенными вопросами обеспечения стоматологических учреждений РФ регионально адаптированными фаговыми препаратами (ФП).

В работе была поставлена цель - повысить качество пародонтологического лечения больных с различными формами ВЗП на основе использования рациональных методик фаготерапии.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое рандомизированное проспективное открытое контролируемое клинико-лабораторное исследование, в котором приняли участие 68 пациентов (45 женщин и 23 мужчины в возрасте от 18 до 60 лет) – жителей г. Перми (74,5%) и Пермского края (25,5%), обратившихся за пародонтологической помощью в различные стоматологические учреждения города. Микробиологические исследования проведены на базе: микробиологической лаборатории ЦНИИЛ (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Ю.Н. Маслов) ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, бактериологической лаборатории (зав. лабораторией – д.м.н. Ю.А. Захарова) ФГУЗ «МСЧ №140 ФМБА России», микробиологической лаборатории (зав. лабораторией – к.м.н. С.Я. Зверев) ГУЗ «ПКЦ по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ».

Пациентам проведено комплексное стоматологическое обследование по ВОЗ (2001) с расчетом следующих индексов: упрощенный индекс гигиены полости рта ОНI-S (Green-Vermillion, 1964), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс РМА в модификации С. Partha (1960), индекс кровоточивости сосочков РВI по Saxer и Muhlemann (1975), пародонтальный индекс РI по A. Russel (1956) и индекс нуждаемости в пародонтологическом лечении СРITN (ВОЗ, 1997).

В зависимости от получаемых лечебных комплексов пациенты были рандомизированы по следующим группам наблюдения: основная и группа сравнения. Основная группа (ОГ) представлена 31 пациентом (19 женщин и 12 мужчин в возрасте от 18 до 57 лет), клиническая инфраструктура ВЗП которых была представлена различными формами гингивита – 54,8% и пародонтитом различной степени тяжести – 45,2%. В лечении пациентов ОГ применяли разработанные нами оригинальные методики ФТ, адаптированные к конкретной пародонтологической ситуации. Так, для проведения ФТ при генерализованных формах ВЗП была предложена методика, основанная на использовании фагов в индивидуальных капках (рашпредложение №2461 от 16.01.09), при локализованных пародонтитах жидкий ФП наносили на ткани пародонта при помощи губчатой части зубной нити «Superfloss» фирмы Oral-B (рашпредложение №2460 от 16.01.09), а для доставки бактериофага в труднодоступные места полости рта (ретромолярная область, межзубные промежутки) использовали ирригатор Оху Jet (рашпредложение №2462 от 16.01.09). Для фаготерапии ВЗП у жителей Пермского края применяли отечественный комбинированный препарат «Секстафаг» (ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ «Пермское НПО Биомед»), содержащий высоковирулентные, регионально адаптированные монофаги (стрептококковый, стафилококковый, синегнойный, протейный, коли и клебсиеллезный) с выраженным этиотропным действием по отношению к соответствующим условно-патогенным микроорга-

низмам [8]. В группе сравнения (ГС) под наблюдением находилось 37 пациентов (26 женщин и 11 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет) с различными формами гингивита – 54,0% и пародонтитом различной степени тяжести – 46,0%. В ГС проведено общепринятое лечение, основанное на использовании традиционной фармакотерапии (по показаниям антибиотиков) и симптоматических средств; базовая фармакотерапия различных форм гингивита включала применение 0,02% р-ра хлоргексидина биглюконата для антисептической обработки десен, при пародонтите различной степени тяжести использовали гель «Метрогил-дента» для введения в пародонтальные карманы под повязку на 30 минут [9]. При необходимости в лечебные комплексы пациентов обеих групп включалось хирургическое, ортопедическое или ортодонтическое лечение, проводились профессиональная гигиена и коррекция индивидуальной гигиены полости рта с подбором индивидуальных гигиенических программ. Пациенты обеих групп после рандомизации были, в целом, сопоставимы по полу, возрасту, структуре воспалительных заболеваний пародонта и общесоматической патологии.

Микробиологические исследования (МИ) проведены согласно методическим рекомендациям «Клинико-микробиологические исследования при пародонтитах» (МЗ СССР, Москва, 1987). Забор материала для МИ проводили до начала медикаментозной терапии, а также по завершении курса лечения. Биоматериал забирали непосредственно из десневой борозды или пародонтального кармана, помещали в транспортную угольную среду Амнеса (HI-MEDIA), транспортировали в лабораторию, где проводили посевы на питательные среды: 5% кровяной агар, 7% желточно-солевой агар, среду Сабуро, среду Эндо, шоколадный агар, 5% анаэробный гемагар с добавлением 1% гемаина и менадиона. Для идентификации микрофлоры использовали тест-системы «Стафитест», «Стрептотест» («Lachema», Чехия), а также изучали культуральные свойства, тестировали азототолерантность, каталазную активность и морфологию организмов при окраске по Граму.

Для молекулярно-биологической диагностики пародонтопатогенной флоры проводили также полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с помощью тест-системы «Мультидент» (ЗАО «ГенТех», Москва) [10]. Биоматериал забирали с помощью стерильных бумажных штитов, переносили в эпиндорфы, транспортировали в лабораторию. Регистрацию результатов осуществляли при помощи высокоспецифичных генных зондов методом электрофореза. Степень микробной обсемененности биоматериала до и после лечения рассчитывали по стандартной формуле и выражали в количестве колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл. Чувствительность микрофлоры пациентов к действию препарата «Секстафаг» определяли путем секторального нанесения бактериофага на засеянную выделенными штаммами чашку Петри.

Результаты и обсуждение

По результатам МИ установлено, что микробная флора у пациентов сравнимых групп, в целом, была схожа и определялась степенью тяжести ВЗП. Так, при

гингивите в 67,5±2,3% микрофлора была представлена резидентными грам(+) факультативно анаэробными микроорганизмами – стрептококками, среди которых наиболее часто встречались *Streptococcus mitis*, *milleri*, *intermedius*, *sangius*, *mutans*. Частота выявления облигатно анаэробных микроорганизмов, неассоциированных с заболеваниями пародонта (*Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* sp., *Veillonella* spp.), составила 12,1±1,1%. В 10,1±1,6% высевали *Corynebacterium* spp., в 7,0±2,1% – *Staphylococcus aureus*, *haemoliticus*; в 2,4±0,5% – *Neisseria flava* и в 1,0±0,2% *Candida albicans*. Прогрессирование ВЗП сопровождалось преобладанием грам(-) облигатно анаэробной флоры (52,3±3,5%), «вытеснившей» факультативно анаэробные и аэробные кокковые бактерии – стрептококки, выявляемые в 30,3±1,1% случаев, стафилококки – в 8,7±1,2% случаев, энтеробактерии – в 3,7±0,5% наблюдений. У больных пародонтитом чаще (5,1±0,5%), чем при гингивите, высевали грибы рода *Candida*. При обострении воспалительного процесса в биоматериале преобладали (82,3±3,5%) вирулентные кокки: *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*.

По данным ПЦР, у больных гингивитом пародонтопатогенная флора выявлялась в 5,7–9,8% случаев и была представлена одним пародонтопатогеном, чаще (66,6%) – *Porphyromonas gingivalis*, реже (33,4%) – *Prevotella intermedia*. При пародонтите пародонтопатогены определялись в 92,0–97,8% случаев, причем чаще (87,1%) – ассоциации из четырех видов, на долю ассоциаций из трех и пяти видов пришлось по 5,1%. В 78,5% четырехкомпонентная ассоциация пародонтопатогенов была образована *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* и *Treponema denticola*.

Исходные показатели общей микробной обсемененности биоматериала в группах сравнения не имели достоверных отличий. До лечения у всех больных гингивитом показатель микробной обсемененности составил, в среднем, 106 КОЕ/мл, а у больных с пародонтитом – 108 КОЕ/мл. Штаммы микроорганизмов, выделенные у больных с гингивитом и пародонтитом, проявили высокую чувствительность к ФП «Секстафаг». Средний уровень чувствительности к бактериофагу составил у *Streptococcus intermedius* 92,3%, *Streptococcus sangius* – 93,6%, *Streptococcus mitis* – 94,4%, *Streptococcus pyogenes* – 87,2%, *Streptococcus milleri* – 83,2%, *Streptococcus mutans* – 77,4%; *Staphylococcus aureus* – 86,5% и у *Escherichia coli* – 83,4%. Таким образом, анализ исходных микробиологических показателей у больных с ВЗП создал теоретические предпосылки для включения ФП «Секстафаг» в лечебные комплексы, а высокая чувствительность выделенных микроорганизмов к его действию патогенетически обосновала целесообразность применения ФТ в комплексном пародонтологическом лечении.

У пациентов ОГ, больных гингивитом, после лечения с использованием разработанных нами оригинальных методик фаготерапии достоверно реже высевали резидентную факультативно анаэробную грам(+) микрофлору (рис. 1): *Streptococcus sangius* (снижение на 28,7%, $p<0,001$), *Streptococcus mitis* (снижение на 22,05%),

Streptococcus milleri (снижение на 14,8%, $p<0,05$), *Streptococcus intermedius* (снижение на 20,9%, $p<0,001$), *Streptococcus mutans* (снижение на 22,5%, $p<0,001$). Достоверно ($p<0,05$) снизилось количество гемолитических стафилококков (снижение на 22,2%) и грибов рода *Candida* (снижение на 32,6%). К нормативным показателям приблизилось количество *Lactobacillus* sp. У пациентов ОГ, больных пародонтитом, выявлена аналогичная динамика показателей резидентной аэробной и факультативно-анаэробной флоры. После лечения в исследуемом биоматериале у этих пациентов не обнаруживали *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Escherichia coli*. Однако, по данным бактериологических исследований, в ОГ у больных гингивитом и пародонтитом снижение численности облигатно анаэробных микроорганизмов, неассоциированных с заболеваниями пародонта, оказалось статистически не достоверным. По результатам ПЦР, после курса ФТ у пациентов ОГ отмечалась положительная динамика. Так, у больных гингивитом пародонтопатогенную флору определяли в 2 раза реже, чем до лечения. При пародонтите она определялась в 74,1% случаев (снижение на 17,8% при $p<0,05$). Показательно, что в исследуемом биоматериале у пациентов ОГ отмечали значительное снижение (на 82,3%, при $p<0,05$) частоты выявления *Prevotella intermedia*, что могло быть связано с направленным антимикробным действием ФП на бактерии резидентной группы (*Streptococcus sangius*, *intermedius*, *milleri*), «подготавливающие» метаболическую основу для развития некоторых «агрессивных» видов анаэробных бактерий, включая такой классический пародонтопатоген, как *Prevotella intermedia*.

В ГС после традиционного лечения в исследуемом биоматериале больных гингивитом достоверно снизилась обсемененность стрептококком (рис. 1): *Streptococcus sangius* – на 34,3% ($p<0,001$), *Streptococcus mitis* – на 38,4% ($p<0,001$), *Streptococcus milleri* – на 21,3% ($p<0,05$), *Streptococcus intermedius* – на 14,5% ($p<0,01$), *Streptococcus mutans* – на 29,9% ($p<0,001$). Однако, в отличие от ОГ, уровень высевания стафилококков после лечения был или меньше или приближался к нижней границе нормы. На фоне традиционной фармакотерапии титр стафилококков достоверно ($p<0,05$) снизился для *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus haemoliticus* (соответственно на 65,9% и 20,6%). Достоверно ($p<0,05$) снижалась обсемененность *Corynebacterium* spp. и *Lactobacillus* sp. (соответственно на 20,1% и 50,1%). У больных пародонтитом отмечена сходная динамика показателей обсемененности резидентной аэробной и факультативно-анаэробной флорой, как и у больных гингивитом. После лечения пародонтита в биоматериале не определялись *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*. По завершению пародонтологического лечения у больных ГС наблюдали достоверно более выраженное, чем в ОГ, снижение показателей обсемененности облигатно анаэробной, неассоциированной с заболеваниями пародонта, микрофлорой. По данным ПЦР-диагностики, у больных гингивитом после традиционной фармакотерапии специфическая пародонтопато-

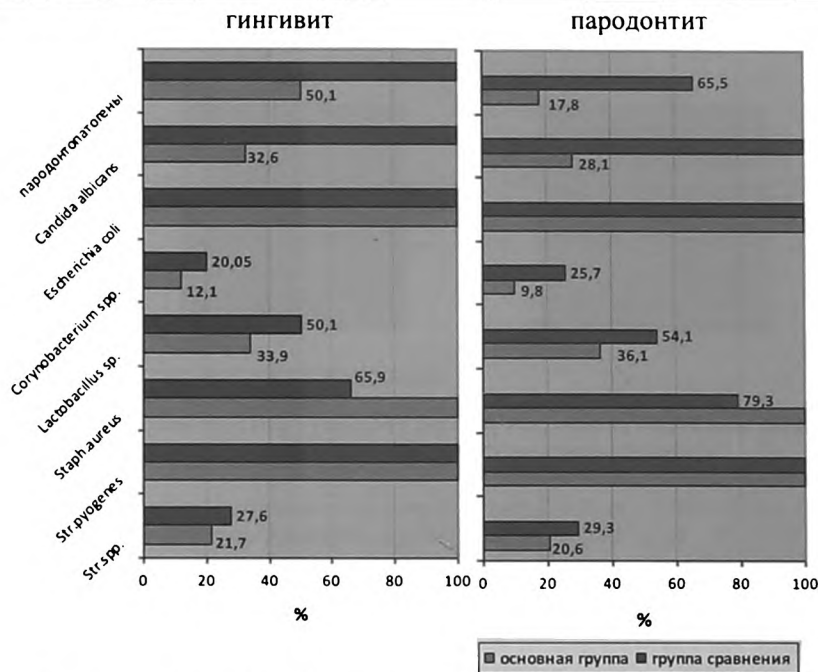


Рис. 1. Динамика микробиологических показателей у больных с ВЗП (гингивит, пародонтит) в группах наблюдений (% снижения после лечения)

генная флора не определялась, а у больных пародонтитом наблюдалось достоверное (на 65,5% при $p < 0,01$) снижение частоты выявления пародонтопатогенов.

После проведенного исследования динамика показателей общей микробной обсемененности у пациентов сравниваемых групп, в целом, была положительной и однонаправленной, однако, в ГС изменения были достоверно более выражены. Так, у больных гингивитом после лечения показатели общей микробной обсемененности достоверно ($p < 0,05$) снизились в обеих группах в среднем до 103 КОЕ/мл, а у больных пародонтитом составили 105 КОЕ/мл ($p < 0,05$) – ОГ и 103 КОЕ/мл ($p < 0,01$) – в ГС.

Таким образом, по результатам МИ, использование ФП «Секстафаг» в комплексном лечении различных форм гингивита было сопоставимо по клинической эффективности с общепринятой антибактериальной фармакотерапией и сопровождалось положительной динамикой исследуемых показателей: достоверным снижением показателей общей микробной обсемененности и численности отдельных патогенных видов микрофлоры полости рта. Применение ФТ в комплексном лечении больных пародонтитом различной степени тяжести, по данным МИ, оказалось менее эффективным, чем с использованием традиционной фармакотерапии, что можно объяснить отсутствием у ФП направленного антимикробного действия против анаэробных пародонтопатогенов. Вместе с тем, очевидно, что, в целом, положительная микробиологическая динамика на фоне лечения с использованием различных методик ФТ может быть связана с опосредованным влиянием бактериофага на активность некоторых пародонтопатогенов, сниженную за счет утраты

их привычных микробных ассоциаций с другими видами патогенной флоры полости рта.

Анализ клинических результатов лечения гингивита у пациентов ОГ свидетельствует, что включение ФТ в лечебные комплексы, в целом, оказало положительный эффект как по полноте купирования воспаления в тканях десны (снижение индекса РМА на 80,4% при $p < 0,01$, индекса РВІ – на 80,2% при $p < 0,01$, индекса РІ – на 43,9% при $p < 0,05$), так и по гигиеническим показателям (снижение индекса ОНІ-S на 80,8% при $p < 0,001$). По данным индекса СРІТN ($0,73 \pm 0,09$ при $p < 0,05$), отмечали снижение потребности пациентов в оказании пародонтологической помощи. У пациентов ОГ, больных пародонтитом, отмечали снижение индекса ОНІ-S (на 65,5% при $p < 0,001$), индекса РМА (на 65,1% при $p < 0,01$) и индекса РВІ (на 61,4% при $p < 0,05$). Значения индекса РІ и СРІТN имели лишь тенденцию к снижению (рис. 2). Эти факты могут быть объяснены отсутствием в составе ФП монофагов против анаэробных пародонтопатогенов, что указывает на целесообразность комбинирования ФП у больных пародонтитом с другими антибактериальными препаратами направленного действия, причем на фоне применения более щадящих, рациональных схем антибиотикотерапии. Обращало на себя внимание, что при обострении хронического генерализованного пародонтита и гноетечения из пародонтальных карманов у пациентов ОГ применение ФП быстро и эффективно купировало местный воспалительный процесс, особенно у больных с системной патологией.

По завершению курса лечения гингивита у пациентов ГС отмечали достоверное ($p < 0,001$) снижение всех

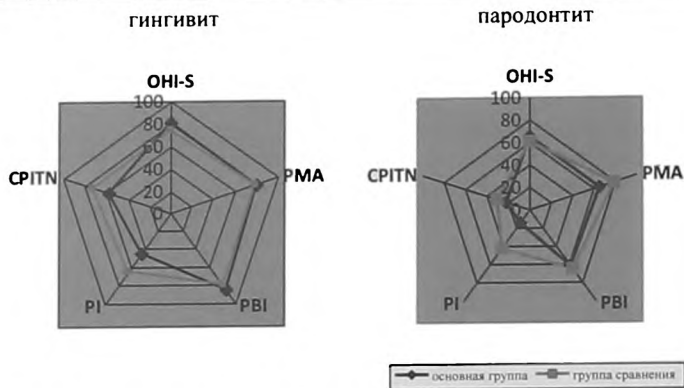


Рис. 2. Динамика показателей клинических индексов у больных с ВЗП (гингивит, пародонтит) в группах наблюдения (% снижения после лечения)

исследуемых индексов (рис. 2): ONI-S – на 73,6%, RMA – на 79,1%, PBI – на 79,7%, PI – на 63,7%, CPITN – на 73,2%. В динамике лечения пародонтита у больных этой группы наблюдали аналогичную закономерность: достоверное (на 61,1% при $p < 0,001$) снижение индекса ONI-S, RMA – на 78,9% ($p < 0,001$), PBI – на 64,6% ($p < 0,05$), PI – на 42,4% ($p < 0,05$), индекса CPITN – на 30,6% ($p < 0,05$), что также объективизировало достаточную клиническую эффективность проведенного лечения. Однако у пациентов ГС после проведенной антибактериальной терапии в 13,5% случаев наблюдали развитие побочных эффектов – таких, как эрозирование и десквамация десневого края (8,1%), катаральный медикаментозный стоматит (5,4%). Больные ГС на фоне антибактериальной терапии в 18,8% случаев отмечали изменение вкусовых ощущений, появление неприятного горького вкуса во рту, окрашивание зубов. Пациенты ОГ хорошо переносили ФТ и отмечали инертные органолептические свойства бактериофага, отсутствие дискомфортных ощущений в полости рта при проведении различных методик его применения.

Выводы

Таким образом, на основании клинико-микробиологических исследований обоснована целесообразность различных методик топического применения ФТ в комплексном лечении больных с ВЗП. Фагопрепарат «Секстафаг» может быть рекомендован в качестве базового противовоспалительного и антимикробного средства для лечения катарального и язвенного гингивита. В сравнении с традиционной антибактериальной фармакотерапией применение ФТ в комплексе лечения больных

хроническим пародонтитом менее эффективно. Вместе с тем, при обострении хронического процесса, при абсцедировании, особенно у больных с системной патологией, применение ФТ помогает быстро и эффективно купировать воспалительный процесс в пародонтальных тканях, сопровождается положительной динамикой клинических и микробиологических показателей, не приводит к развитию побочных эффектов и осложнений, наблюдаемых при традиционной антимикробной фармакотерапии. ■

Гилева О.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, г. Пермь; Бондаренко Е.А., очный аспирант кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, г. Пермь; Гибадуллина Н.В., к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, г. Пермь; Садилова В.А., врач-стоматолог ГУЗ «ПКЦ по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ», г. Пермь; Гилева Е.С., к.м.н., врач-стоматолог поликлиники ОАО «Газпром», г. Пермь; Позднякова А.А., очный аспирант кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, г. Пермь; Сатюкова Л.Я., очный аспирант кафедры пропедевтики и физиотерапии стоматологических заболеваний ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, г. Пермь; Автор, ответственный за переписки – Бондаренко Е.А., 614097, г. Пермь, Проспект Парковый 30/1-113, тел.: 8 919 489 14 04, E-mail: zailer_lena@mail.ru

Литература:

- Грудянов А.И., Овчинникова В.В., Дмитриева Н.А. Антимикробная и противовоспалительная терапия в стоматологии. М.: Медицина, 2004.
- Орехова Л.Ю. Заболевания пародонта. М.: ПолиМедиаПресс, 2004.
- Иванова Л.А. Стоматологические проявления дисбиоза полости. Практическая медицина 2009; 33: 62-63.
- Желудева И.В., Кудрявцева А.В., Чубатова С.А. и соавт. Фаготерапия воспалительных процессов в тканях пародонта. Актуальные вопросы вакцино-

- сывороточного дела в XXI веке; 2003; Пермь, Россия.
5. Цепов Л.М., Морозов В.Г. Медикаментозная терапия в пародонтологии: от стереотипов и эмпиризма к реальности. *Стоматология* 1992; 71:84.
 6. Катлинский А.В. Медицинские иммунобиологические препараты как национальный стратегический резерв. Создание и перспективы применения медицинских иммунобиологических препаратов; 2008; Пермь, Россия.
 7. Kutter E. Phage therapy: bacteriophages as antibiotics. 1997.
 8. Функнер Е.В. Микробиологические и технологические аспекты разработки комплексного препарата бактериофагов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Функнер. – Пермь, 2007. – 24 с.
 9. Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Овчинникова В.В. Оценка эффективности локального применения препарата «Метрогил-дента» при воспалительных заболеваниях пародонта. *Пародонтология* 2002; 3: 30-32.
 10. Царев В.Н., Николаева Е.Н., Максимовский Ю.М. и соавт. Перспективы применения молекулярно-генетических методов исследований в диагностике пародонтита. *Российский стоматологический журнал* 2002; 5:6-9.