

Опыт использования бактериофагов в комплексном лечении детей с афтозным стоматитом

© И.М. РАБИНОВИЧ¹, О.С. ГИЛЕВА², Г.М. АКМАЛОВА³, Г.Р. МАННАПОВА⁴, А.А. ЕПИШОВА⁵, И.А. ГИМРАНОВА³

¹ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

⁴ООО «Интердент», Нефтекамск, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Афтозный стоматит (АС) является одним из наиболее распространенных заболеваний слизистой оболочки рта у детей. Значительную роль в патогенезе АС отводят инфекционно-аллергическому фактору.

Целью работы являлась оценка клинической эффективности местного применения бактериофагов в комплексном лечении детей с афтозным стоматитом.

Материалы и методы. В основную группу вошли 30 детей с АС в возрасте от 4 до 15 лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей без АС и без сопутствующей соматической патологии в возрасте от 4 до 15 лет. Эффективность проводимой терапии оценивали по результатам повторного бактериологического исследования микрофлоры полости рта, проводимого через 1 мес после лечения фагами, а также динамики клинических проявлений: сокращение размеров или полная эпителизация дефектов.

Результаты. Использование бактериофага в комплексном лечении детей с АС сопровождалось положительной динамикой клинико-лабораторных показателей у всех пациентов: достоверным снижением микробной обсемененности и численности отдельных патогенных видов микрофлоры на фоне нормализации локального микробиоценоза в полости рта.

Заключение. На основании полученных клинико-лабораторных данных была усовершенствована схема комплексного лечения АС у детей с помощью бактериофагов.

Ключевые слова: афтозный стоматит, слизистая оболочка рта, бактериофаг.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рабинович И.М. — <https://orcid.org/0000-0001-8539-814X>

Гилева О.С. — <https://orcid.org/0000-0002-4289-6285>

Акмалова Г.М. — <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>

Маннапова Г.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-99271203>

Епишова А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8449-771X>

Гимранова И.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3330-9437>

Автор, ответственный за переписку: Акмалова Г.М. — e-mail: akmalova-ekb@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Рабинович И.М., Гилева О.С., Акмалова Г.М., Маннапова Г.Р., Епишова А.А., Гимранова И.А. Опыт использования бактериофагов в комплексном лечении детей с афтозным стоматитом. *Стоматология*. 2022;101(6):22–27.

<https://doi.org/10.17116/stomat202210106122>

Experience of using bacteriophages in the complex treatment of children with aphthous stomatitis

© I.M. RABINOVICH¹, O.S. GILEVA², G.M. AKMALOVA³, G.R. MANNAPOVA⁴, A.A. EPISHOVA⁵, I.A. GIMRANOVA³

¹Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner Ministry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russia;

³Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia;

⁴«Interdent» Dental clinic, Neftekamsk, Russia;

⁵Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Aphthous stomatitis (AS) is one of the most common diseases of the oral mucosa in children. A significant role in the pathogenesis of AS is assigned to the infectious-allergic factor.

The aim of the work was to evaluate the clinical effectiveness of topical application of bacteriophages in the complex treatment of children with aphthous stomatitis.

Materials and methods. The main group included 30 children with AS aged 4 to 15 years. The control group consisted of 20 healthy children without AS and without concomitant somatic pathology at the age of 4 to 15 years. The effectiveness of the therapy was evaluated based on the results of repeated bacteriological examination of the oral microflora, conducted 1 month after phage treatment, as well as the dynamics of clinical manifestations: reduction in size or complete epithelization of defects.

Results. The use of bacteriophage in the complex treatment of children with AS was accompanied by positive dynamics of clinical and laboratory parameters in all patients: a significant decrease in microbial contamination and the number of individual pathogenic microflora species against the background of normalization of local microbiocenosis in the oral cavity.

Conclusion. The obtained clinical and laboratory data allowed improving the scheme of complex treatment of AS in children by the use of bacteriophages.

Keywords: *aphthous stomatitis, oral mucosa, bacteriophage.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Rabinovich I.M. — <https://orcid.org/0000-0001-8539-814X>

Gileva O.S. — <https://orcid.org/0000-0002-4289-6285>

Akmalova G.M. — <https://orcid.org/0000-0002-8487-1879>

Mannapova G.R. — <https://orcid.org/0000-0001-99271203>

Epishova A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8449-771X>

Gimranova I.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3330-9437>

Corresponding author: Akmalova G.M. — e-mail: akmalova-ekb@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Rabinovich IM, Gileva OS, Akmalova GM, Mannapova GR, Epishova AA, Gimranova IA. Experience of using bacteriophages in the complex treatment of children with aphthous stomatitis. *Dentistry = Stomatologiya*. 2022;101(6):22–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat202210106122>

Афтозный стоматит (АС) является одним из наиболее распространенных заболеваний слизистой оболочки рта (СОП) у детей. Согласно данным литературы, АС страдает от 20 до 60% населения с трехлетнего возраста [1]. Заболевание характеризуется возникновением болезненных высыпаний в полости рта, нарушающих самочувствие ребенка и препятствующих приему пищи, что является поводом обращения к врачам разного профиля — стоматологам, педиатрам. Ситуацию осложняют частые рецидивы, обилие элементов поражения и низкая эффективность терапии. Это обусловлено недостаточным пониманием этиологии и патогенеза этого заболевания [2–4]. Ряд авторов существенную роль в патогенезе АС отводят инфекционно-аллергическому фактору. Причиной может стать наличие очагов хронической инфекции ЛОР-органов (отиты, риниты, тонзиллиты).

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта, приводящие к изменению баланса между организмом и бактериальной флорой, способствующие нарушению всасывания витаминов, также часто относят к причине возникновения АС. S.J. Challacombe с соавт. большое внимание отводят функциональным расстройствам центральной и вегетативной нервной системы в развитии АС [5]. Определенную роль в возникновении данной патологии играют и наследственные факторы [6]. В результате снижения общего и местного иммунитета происходят изменения как в качественном, так и в количественном составе микрофлоры. Отмечается рост патогенных микроорганизмов, повышается их агрессивность, а при более тяжелых дисбиозах наблюдается рост условно-патогенной флоры с высокой устойчивостью к антибиотикам [7, 8].

Обладая широким спектром приспособительных механизмов, условно-патогенные грамположительные и грамотрицательные бактерии могут вырабатывать некоторые факторы патогенности, потенциал действия которых значительно возрастает при их ассоциации, что, в свою очередь,

приводит к длительному течению заболевания и устойчивости к терапии [9, 10].

R.P. Dickson (2014) акцентирует внимание на том, что характер микробиотеноса имеет специфические особенности при развитии патологических процессов (например, при воспалении) и может сопровождаться дисбиотическими нарушениями. При наличии острых и хронических воспалительных процессов резко изменяются локальные условия для микробного роста определенных видов в сравнении со здоровым участком, например, происходит повышение температуры, количества свободной АТФ, катехоламинов, цитокинов, что способствует избирательному росту только адаптированных к данным условиям микроорганизмов [11].

Для подавления активности патогенной микрофлоры в комплексном лечении АС, как правило, применяют антибактериальные препараты, антисептики. Однако при антибиотикотерапии очень часто возникают такие побочные эффекты и осложнения, как аллергические реакции, еще больше усугубляется дисбиоз в полости рта (так как антибиотики воздействуют не только на патогенную микрофлору, но и подавляют сапрофитную микрофлору), что способствует более тяжелому течению АС [9, 12, 13].

В настоящее время в качестве антимикробных препаратов в отечественной и зарубежной практиках широко используют бактериофаги при лечении ожоговой и хирургической инфекции, инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, урогенитального тракта и др. [14–16].

Бактериофаги — это вирусы, уничтожающие строго определенные патогенные микроорганизмы [17]. Образование афт в полости рта, наличие влажной и теплой среды создают условия для активного размножения бактериальной микрофлоры, зачастую устойчивой к антимикробным препаратам. Бактериофаги используют бактерии для своей жизнедеятельности — размножения и последующего лизиса микробных клеток до полного их уничтожения в очаге

воспаления [18]. Местное применение фаговой терапии считается прекрасной альтернативой антибиотикотерапии, лишено побочных эффектов, и может использоваться как самостоятельно, так и включаться в общие схемы лечения заболеваний. Выраженный бактериостатический эффект, по мнению Н.В. Алексаниной и соавт. (2017), К.А. Лыско и соавт. (2013), дополняется активацией факторов специфического и неспецифического иммунитета, что особенно важно при лечении длительно заживающих дефектов слизистой оболочки рта, таких как АС [19, 20].

Цель работы — обоснование использования бактериофагов в комплексном лечении детей с АС.

Материал и методы

Исследование типа случай—контроль проведено с участием 30 больных детей с АС (1-я группа) в возрасте от 4 до 15 лет, обратившихся за консультативной помощью в клинику стоматологии при Башкирском государственном медицинском университете, Республиканскую детскую клиническую больницу в Уфе, стоматологическую клинику «Интердент» в Нефтекамске за период с 2020 по 2022 г. Все пациенты обращались в период обострения заболевания.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей в возрасте от 4 до 15 лет (2-я группа).

Критериями включения пациентов в исследование были:

- наличие клинических проявлений АС, позволяющих поставить диагноз АС (K12.0) в соответствии с МКБ-10;
- наличие информированного согласия родителей на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов:

- несоблюдение протокола исследования, отказ родителей больного от проведения исследования.

Критерии невключения:

- отсутствие клинических проявлений АС, позволяющих поставить диагноз АС (K12.0);
- наличие соматической патологии в стадии декомпенсации;
- наличие онкологических заболеваний.

Всем пациентам, кроме комплексной оценки стоматологического статуса, проводили бактериологическое исследование микрофлоры. Пациент должен был воздержаться от чистки зубов, применения лекарственных препаратов и полоскания полости рта в день взятия пробы. Забор клинического материала осуществлялся натошак, стерильными бумажными конусными эндодонтическими абсорбентами Absorbent Paper Points фирмы META BIOMED (размер №25 по ISO) с очагов поражения при наличии АС, со здоровых участков слизистой оболочки щеки, боковой поверхности языка у здоровых детей и у детей с АС после эпителизации афт. Эндодонтические штифты немедленно помещались в две транспортные среды для аэробов и анаэробов с последующим пересевом на плоские питательные среды: желточно-солевой агар Чистовича, среда Эндо, кровяно-сыровоточный агар, лактобакагар, бифидумагар, шоколадный агар. Микробиологический состав полости рта исследовали культуральным методом с последующей инкубацией в CO₂-инкубаторе. Идентификация проводилась с помощью масс-спектрометрического метода на бактериологическом анализаторе MALDI-TOF

Vitek MS (BioMerieux, Франция). Определение антибиотикограммы проводили на бактериологическом анализаторе Vitek Compact (BioMerieux, Франция). Изучался количественный состав микроорганизмов, проводили их видовую идентификацию, определяли чувствительность к антибиотикам и фагам. Концентрацию бактерий выражали в колониеобразующих единицах на 1 мл ротовой жидкости (КОЕ/мл).

С целью обследования и лечения сопутствующей патологии больных направляли к соответствующим специалистам, чаще всего к клиническому иммунологу-аллергологу, гастроэнтерологу.

Пациентам с АС после заживления афт при необходимости проводили санацию полости рта, включающую профессиональную гигиену, лечение кариеса и его осложнений.

Традиционное комплексное лечение детей с АС состояло из общей терапии, включающей в себя назначение внутрь антигистаминных средств, комплекса витаминов и местной терапии, которая заключалась в применении обезболивающих препаратов аппликации протеолитических ферментов (трипсина) с целью удаления фибринозного налета, антисептики (раствор мирамистина), для стимуляции заживления афт назначались кератопластические средства.

Наряду с традиционной терапией больным детям АС местно назначали специфический бактериофаг. Его выбор основывался на результатах чувствительности штаммов, выделенных с очагов поражения. Во всех случаях это был пиобактериофаг поливалентный очищенный (НПО «Микроген», Уфа).

Препарат использовали в виде ротовых ванночек в течение 10 дней 3 раза в день по 10 мин после еды. Для улучшения лечебного эффекта рекомендовали в течение одного часа не принимать пищу.

Эффективность проводимой терапии оценивали:

- клинически по сроку эпителизации афт;
- по результатам повторного анализа бактериологического исследования микрофлоры, проведенного через 1 мес после лечения фагами.

Все больные после окончания лечения находились под нашим наблюдением.

Оценка статистической значимости различий относительных частот встречаемости микроорганизмов в двух группах (больные и здоровые) выполнялась с использованием точного критерия Фишера (двухстороннего) при уровне значимости $p < 0,05$. Для характеристики плотности колоний использовалась мода (Мо). Для описания различий в сроках эпителизации рассчитывались средние и стандартные отклонения, оценка статистической значимости отличий выполнялась с использованием t-критерия для зависимых групп. Расчеты выполнялись в пакете SPSS v.20.

Результаты и обсуждение

При осмотре на СОР наблюдались афты, болезненные при пальпации, длительно не заживающие (от 10 до 30 дней), покрытые фибринозным серовато-белым налетом, в количестве от 1 до 5 штук. Высыпания чаще локализовались на слизистой оболочке щек, боковых поверхностях языка, губ, переходных складках. Частота обострений варьировала

Плотность колонизации основными представителями микрофлоры полости рта у детей с АС до и после лечения и контрольной группе (M_0 — мода)

Colonization density of the main oral microbiota species in children with aphthous stomatitis before and after treatment compared to controls (M_0 — moda)

Микроорганизм	КОЕ/мл		
	АС до лечения M_0 , $n=30$	АС после лечения M_0 , $n=30$	Контроль M_0 , $n=20$
<i>Streptococcus sanguis</i>	10^4	10^3	10^2
<i>Streptococcus mitis</i>	10^7	10^3	10^3
<i>Streptococcus mutans</i>	10^6	10^4	10^3
<i>Staphylococcus aureus</i>	10^6	—	10^2
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	10^5	10^2	—
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	10^8	10^4	10^5
<i>Lactobacillus</i> spp.	10^3	10^5	10^7
<i>Corynebacterium</i> spp.	10^5	10^2	10

от 3—4 до 6—7 раз в год. Длительность заболевания СОР у обследованных пациентов составляла от 1 мес до 7 лет.

В результате бактериологического исследования, проведенного до лечения, у всех детей с АС установлен дисбаланс микробной флоры в сравнении с группой контроля.

В обеих исследуемых группах при бактериологическом исследовании выявлены следующие микроорганизмы: *Streptococcus sanguis* — условный патоген, *Streptococcus mitis* — условный патоген, *Streptococcus mutans* — условный патоген, *Staphylococcus aureus* — условно-патогенный микроорганизм, *Enterobacteriaceae* spp. — патогенный микроорганизм, *Fusobacterium nucleatum* — представитель нормофлоры, *Lactobacillus* spp. — представитель нормофлоры, *Corynebacterium* spp. (кроме *C. Diphtheriae*) — представитель нормофлоры. Все микроорганизмы были высокочувствительны к фагам.

Однако количественный состав этих микроорганизмов отличался у здоровых детей и у больных с АС (таблица).

Количество выявленных условно-патогенных микроорганизмов было достоверно выше при АС ($p<0,05$) в сравнении с контролем. Кроме того, в 1-й группе выявлено значительное уменьшение количества лактобактерий ($p<0,05$).

Использование бактериофага в комплексном лечении детей с АС сопровождалось положительной динамикой клинико-лабораторных показателей у всех пациентов: достоверным снижением патогенных видов микробной обсемененности. После завершения курса лечения не обнаруживались такие патогенные микроорганизмы, как *Staphylococcus aureus* и отмечено снижение числа отдельных условно-патогенных микроорганизмов на фоне нормализации локального микробиоценоза в полости рта (рис. 1). К нормативным значениям приблизилось количество *Lactobacillus* spp. (см. таблицу).

Нормализация состава микрофлоры после применения бактериофага способствует нормализации местного иммунитета, что может увеличивать длительность периодов ремиссии.

Клинически отмечалось сокращение сроков эпителизации афт в сравнении с предыдущими эпизодами заболевания. Длительность эпителизации до лечения составляла $9,33 \pm 1,41$ дней, после лечения — $3,73 \pm 0,74$ дня, сокращение сроков эпителизации статистически значимо ($p<0,001$).

В научных публикациях указывается, что АС нередко сопровождается существенными изменениями микробиоценоза СОР, выражающимися в изменении соотношения

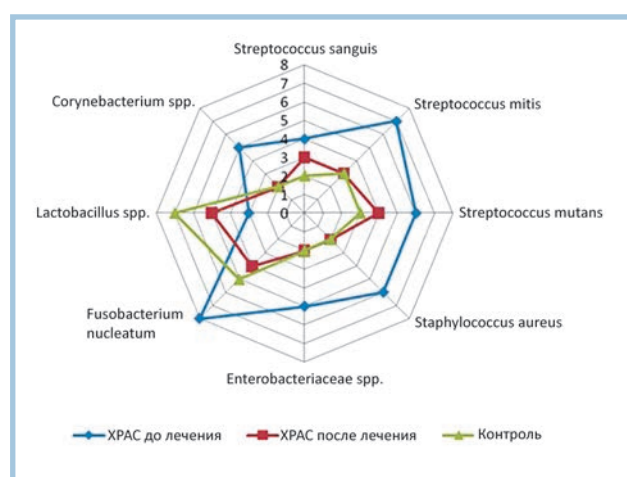


Рис. 1. Изменение микрофлоры полости рта у детей с АС до и после лечения фагами в сравнении с контрольной группой.

Fig. 1. Changes in the oral microbiota in children with aphthous stomatitis before and after treatment with phages in comparison with the control group.

представителей нормальной и патогенной микрофлоры [9, 12, 13]. Однако этиологически значимых микроорганизмов при АС не выявлено. У таких больных преимущественно высеваются золотистый стафилококк, клебсиеллы, что свидетельствует об иммунодепрессивных процессах в системе местного иммунитета, которые имеют значение в патогенезе и клиническом течении заболевания [21]. Результаты настоящего исследования в целом согласуются с этими данными. Важной особенностью выявленных изменений, на наш взгляд, является выраженное снижение лактобактерий, которые являются нормальной флорой СОР. По данным литературы, по мере уменьшения количества полезной микрофлоры, а затем ее исчезновения, освободившуюся экологическую нишу заполняют патогенные и условно-патогенные микробы, они прикрепляются с помощью специальных адгезивных факторов к поверхности слизистой, пролиферируют, выделяют токсины и постепенно проникают в участки слизистой с развитием синдрома бактериальной контаминации, который характеризуется целым рядом взаимосвязанных патологических процессов и усугубляет клиническое течение заболевания [9, 21].

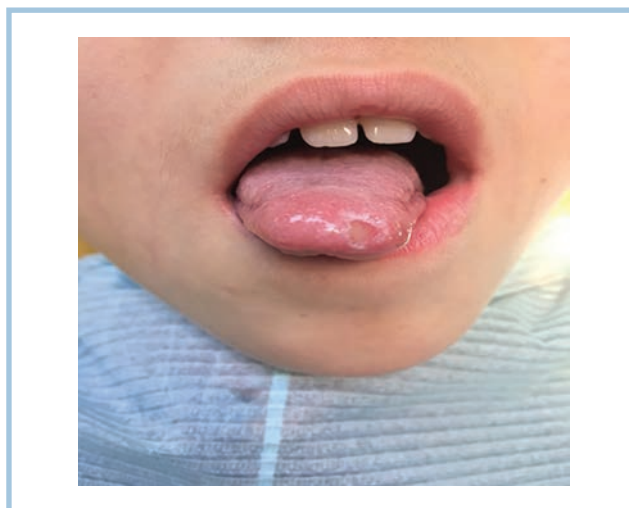


Рис. 2. Пациент К., афтозный стоматит до лечения.

Fig. 2. Patient K., aphthous stomatitis before treatment.

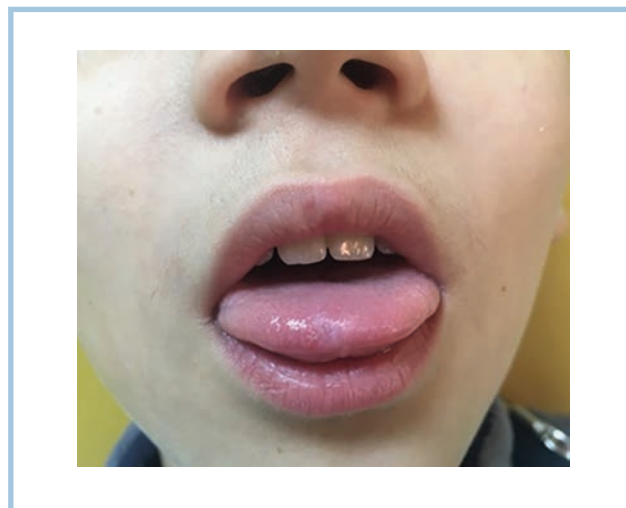


Рис. 3. Пациент К., афтозный стоматит через 4 дня после лечения.

Fig. 3. Patient K., aphthous stomatitis 4 days after treatment.

Своевременное восстановление нормальной микрофлоры имеет важное значение при рецидивирующих воспалительных заболеваний СОР, в том числе АС. Данных о применении бактериофагов для местного лечения у детей при АС в литературе мы не встретили. Результаты наших клинических и лабораторных исследований показали, что использование бактериофага для локального применения в составе комплексной терапии детей с АС обладает высокой лечебной эффективностью (рис. 2, 3).

Заключение

Включение в схему лечения АС пиобактериофага позволило существенно сократить срок эпителизации дефек-

тов до $3,73 \pm 0,74$ дней ($p < 0,001$). Использование бактериофага в комплексном лечении детей с АС сопровождалось нормализацией количества *Lactobacillus* spp., исчезновением патогенных микроорганизмов *Staphylococcus aureus*. Полученные результаты обеспечивают возможность выбора альтернативного метода лечения с помощью бактериофагов, что крайне важно при наличии противопоказаний к назначению антибиотиков, их непереносимости, а также резистентности возбудителей к антибиотикам.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Montgomery-Cranny JA, Wallace A, Rogers HJ, Hughes SC, Hegarty AM, Zaitoun H. Management of recurrent aphthous stomatitis in children. *Oral Medicine*. 2015;42(6):564-572. <https://doi.org/10.12968/denu.2015.42.6.564>
- Рабинович И.М., Рабинович О.Ф., Вахрушина Е.В. Рецидивирующий афтозный стоматит — классификации, клинические формы и лечение (часть II). *Стоматология*. 2010;3:76-80. Rabinovich IM, Rabinovich OF, Vakhrushina EV. Recurrent aphthous stomatitis — classifications, clinical forms and treatment (part II). *Dentistry*. 2010;3:76-80. (In Russ.).
- Рабинович О.Ф., Абрамова Е.С., Умарова К.В., Рабинович И.М. Аспекты этиологии и патогенеза рецидивирующего афтозного стоматита. *Клиническая стоматология*. 2015;4(76):8-13. Rabinovich OF, Abramova ES, Umarova KV, Rabinovich IM. Aetiology and pathogenesis of recurrent ulcerative stomatitis. *Clinical dentistry*. 2015;4(76):8-13. (In Russ.).
- Montgomery-Cranny JA, Wallace A, Rogers HJ, Hughes SC, Hegarty AM, Zaitoun H. Management of Recurrent Aphthous Stomatitis in Children. *Dent Update*. 2015;42(6):564-566, 569-572. <https://doi.org/10.12968/denu.2015.42.6.564>
- Stephen J. Challacombe, Surab Alshahaf, Anwar Tappuni. Recurrent Aphthous Stomatitis: Towards Evidence-Based Treatment? *Current Oral Health Reports*. 2015;2(3):158-167. <https://doi.org/10.1007/s40496-015-0054-y>
- Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(2):96-102. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.34158>
- Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of Recurrent Aphthous Stomatitis and the Role of Immunologic Aspects: Literature Review. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2014;62(3):205-215. <https://doi.org/10.1007/s00005-013-0261-y>
- Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2011;15(3):252-256. <https://doi.org/10.4103/0973-029x.86669>
- Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф., Иванова Е.В., Сабанцева Е.Г., Ефимович О.И. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки рта. *Стоматология*. 2002;5:48. Rabinovich IM, Banchenko GV, Rabinovich OF, Ivanova EV, Sabantseva EG, Efimovich OI. The role of microflora in the pathology of the oral mucosa. *Dentistry*. 2002;5:48. (In Russ.).
- Короленькова М.В., Побережная А.А., Дмитриева Н.А. Микробиота слизистой оболочки рта у детей с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермоллизом. *Стоматология*. 2022;101(1):46-52. Korolenkova MV, Poberezhnaya AA, Dmitrieva NA. Oral microbiome in children with dystrophic recessive epidermolysis bullosa. *Stomatologiya* (Mosk). 2022;101(1):46-52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/stomat202210101146>

11. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:481-504. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105238>
12. Хазанова В.В., Рабинович И.М., Земская Е.А., Рабинович О.Ф., Дмитриева Н.А. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта. *Стоматология.* 1996;2(75):26. Hazanova VV, Rabinovich IM, Zemskaya EA, Rabinovich OF, Dmitrieva NA. Study of microbiocenosis in chronic diseases of the oral mucosa. *Dentistry.* 1996;2(75):26. (In Russ.).
13. Хасанова Л.Э., Пулатова Р.С. Особенности стоматологического статуса у больных хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом на фоне гельминтозов. *Новый день в медицине.* 2020;4(32):346-349. Hasanova LE, Pulatova RS. Features of the dental status in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis on the background of helminthiasis. *A new day in medicine.* 2020;4(32):346-349. (In Russ.).
14. Захарова Ю.А., Николаева А.М., Падруль М.М. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов в терапии беременных с пиелонефритом: опыт практического использования, отдаленные результаты. *Медицинский совет.* 2013;8:58-62. Zaharova YuA, Nikolaeva AM, Padrul' MM. Therapeutic and prophylactic preparations of bacteriophages in the treatment of pregnant women with pyelonephritis: practical experience, long-term results. *Medicinskij sovet.* 2013;8:58-62. (In Russ.).
15. Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Кабисашвили М.К., Шубина Т.И. Метод профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения. *Медицинский совет.* 2015;3:70-73. Budanov PV, Novahova ZhD, Kabisashvili MK, Shubina TI. Method of prevention of infectious complications of cesarean section. *Medicinskij sovet.* 2015;3:70-73. (In Russ.).
16. Weber-Dąbrowska B, Zimecki M, Kruzel M, Kochanowska I, Łusiak-Szelachowska M. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Advances in Medical Sciences.* 2006;51:242-244.
17. Elizabeth Kutter. Chapter: Phage Therapy. *Practical Handbook of Microbiology, Second Edition.* 2008;713-730. <https://doi.org/10.1201/9781420009330.ch44>
18. Додова Е.Г., Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Постантибиотиковая эра: бактериофаги как лечебная стратегия. *Медицинский совет.* 2015;11:49-53. Dodova EG, Gorbunova EA, Apolihina IA. The Post-Antibiotic Era: Bacteriophages. As A Therapeutic Strategy. *Medicinskij Sovet.* 2015;11:49-53. (In Russ.).
19. Алексанина Н.В., Моисеева О.В. Экспериментальное изучение эффективности совместного лечебного действия лактоглобулина и бактериофага сальмонеллезного. *Инфекция и иммунитет.* 2017;3:297-302. Aleksanina NV, Moiseeva OV. Experimental study of the effectiveness of the combined therapeutic action of lactoglobulin and Salmonella bacteriophage. *Infekciya i immunitet.* 2017;3:297-302. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-3-297-302>
20. Лыско К.А., Отрашевская Е.В., Игнат'ев Г.М. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов: краткий обзор производства и применения. *Биопрепараты.* 2013;4(48):4-6. Lysko KA, Otrashvskaja EV, Ignat'ev GM. Therapeutic and prophylactic preparations of bacteriophages: a brief overview of production and application. *Biopreparaty.* 2013;4(48):4-6. (In Russ.).
21. Hijazi K, Lowe T, Meharg C, Berry SH, Foley J, Hold GL. Mucosal Microbiome in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journal of Dental Research.* 2015;94(3 suppl):87-94. <https://doi.org/10.1177/0022034514565458>

Поступила 01.06.2022

Received 01.06.2022

Принята 07.10.2022

Accepted 07.10.2022