

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Ряховский А.Н. *Ортопедическая стоматология: национальное руководство* / Под ред. М.: GEOTAR-Media; 2016.
2. Воложин А.И., Дубова Л.В., Бабахин А.А. Биосовместимость стоматологических материалов – оценка безопасности по способности к гистаминолиберации. *Стоматология*. 2006; 2: 2–8.
3. Дубова Л.В., Лебедеко И.Ю., Маджидова Е.Р. Санитарно-химические и токсикологические исследования нового полимерного материала для базисов зубных протезов «Нолатек». *Российский стоматологический журнал*. 2015; 1: 4–7.
4. Кузьмина Э.М. *Профилактика стоматологических заболеваний: Учебное пособие*. М.: «Полимедиа пресс»; 2001.
5. Казанский М.Р. *Влияние гигиенического состояния полости рта и зубных протезов на продолжительность пользования ортопедическими стоматологическими конструкциями: Дисс. ... канд. мед. наук*. М.; 2013.

REFERENCES

1. Lebedenko I.Yu., Arutyunov S.D., Ryakhovskiy A.N. *Prosthetic Dentistry: A National Guide / ed. [Ortopedicheskaya stomatologiya: natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian)
2. Volozhin A.I., Dubova L.V., Babakhin A.A. Biocompatibility of dental material – histamin liberation assessment. *Stomatologiya*. 2006; 2: 2–8. (in Russian)
3. Dubova L.V., Lebedenko I.Yu., Madzhidova E.R. Chemo-sanitary and toxicological surveys of new dental base material «Nolatek». *Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal*. 2015; 1: 4–7. (in Russian)
4. Kuz'mina E.M. *Prevention of Dental Diseases: Training Manual. [Profilaktika stomatologicheskikh zabolevaniy: Uchebnoe posobie]*. Moscow: PolyMedia Press; 2001. (in Russian)
5. Kazanskiy M.R. *Influence of Hygiene Status of Oral Cavity and Dentures on Exploitation Time: Diss.* Moscow; 2013. (in Russian)

Поступила 26.11.15

Принята к печати 28.12.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.314.17-002.2-008.87-055-078

Зорина О.А.^{1,2}, Аймадинова Н.К.^{1,2}, Ребриков Д.В.³

ГЕНДЕРНЫЙ АНАЛИЗ МИКРОБИОМА ПАРОДОНТАЛЬНЫХ КАРМАНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва;²Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Минздрава России, 119991, Москва; ³Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова, Москва

В ходе качественной оценки уровня представленности бактерий и мРНК защитных факторов человека в смывах пародонтальных карманов с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выявлены принципиальные различия между мужчинами и женщинами с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП). Мы продемонстрировали, что уровень представленности транскриптов фактора некроза опухоли (ФНО-альфа), матриксной металлопротеиназы 8 и 9 (ММП8 и ММП9) отличается в тканях пародонта здоровых мужчин, но не у женщин и мужчин с воспалительными заболеваниями пародонта. Это наблюдение коррелирует с новым фактом наиболее крепкой корреляции между гиперколонизацией *Porphyromonas gingivalis* в тканях пародонта с тяжестью хронического пародонтита у женщин, но не у мужчин. *Tannerella forsythensis* или ее комплекс в сочетании с *Treponema denticola*, напротив, – единственный пародонтоген, чье преобладание статистически связано с хроническим пародонтитом у мужчин. Несмотря на схожий масштаб пародонтальной колонизации пародонтопатогенов у мужчин и женщин, при их одинаковом уровне представленности женщины в основном больше подвержены хроническому пародонтиту. С другой стороны, мужчины больше подвержены многократному инфицированию несколькими основными пародонтопатогенами, в то время как женщины в основном страдают от моноинфекции. Основываясь на этих фактах, можно выдвинуть гипотезу о том, что у женщин и мужчин разные механизмы пародонтальной защиты. Уровень представленности пародонтопатогенов, измеренный с помощью ПЦР «в реальном времени», позволяет лучше прогнозировать пародонтит у женщин, чем у мужчин.

Ключевые слова: пародонт; хронический генерализованный пародонтит; ПЦР; *Porphyromonas gingivalis*; *Prevotella intermedia*; *Tannerella forsythensis*; *Treponema denticola*.

Для цитирования: Зорина О.А., Аймадинова Н.К., Ребриков Д.В. Гендерный анализ микробиома пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. *Российский стоматологический журнал*. 2016; 20 (1): 19-22. DOI: 10.18821/1728-2802.2016; 20 (1): 19-22

Zorina O.A.^{1,2}, Aymadinova N.K.^{1,2}, Rebrikov D.V.³

GENDER ANALYSIS OF THE MICROBIOTA OF PERIODONTAL POCKETS IN PATIENTS WITH CHRONICAL GENERALIZED PERIODONTITIS

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow; ²Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russia; ³N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Moscow

Qualitative assessment of bacterial colonization and mRNA of human protective factors in periodontal swabs by using dPCR revealed principal differences between males and females. We demonstrated that concentration of transcripts encoding tumor necrosis factor (TNF-alpha), matrix metalloprotease 8 and 9 (MMP8 and MMP9) changes synchronously at periodontium

Для корреспонденции: Зорина Оксана Александровна – д-р мед. наук, зав. отделением терапевтической стоматологии ФГБУ ЦНИИС и ЧЛХ, проф. кафедры стоматологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, E-mail: zorina-cniis@yandex.ru

of healthy men, but not in women and men with the chronic periodontitis. This observation correlates with a new fact of the most tight statistical association of the periodontal hyper-colonization with *Porphyromonas gingivalis* colonization with the severity of the chronic periodontitis in women but not in men. In contrast, *Tannerella forsythensis* or its complex with *Treponema denticola* are the only pathogen whose prevalence is statistically associated with the chronic periodontitis in men. Despite of similar extent of periodontium colonization with the pathogens in the males and the females, the women are substantially more prone to onset of the chronic periodontitis at the same level of the periodontal pathogen colonization. On the other hand, the males are inclined to a multiple infection with several principal periodontal pathogens, whereas the females more often are subjected to a mono-infection. Taken together, these facts allow a hypothesis that mechanisms of periodontium protection are different in males and females. The periodontal pathogens quantified by dPCR provide a better predictor of the periodontitis in the females than in the males.

Key words: periodontium; chronic periodontitis; PCR; *porphyromonas gingivalis*; *prevotella intermedia*; *tannerella forsythensis*; *treponema denticola*.

For citation: Zorina O.A., Aymadinova N.K., Rebrikov D.V. Gender analysis of the microbiota of periodontal pockets in patients with chronic generalized periodontitis. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal*. 2016; 20 (1): 19-22. DOI 10.18821/1728-2802 2016; 20 (1): 19-22

For correspondence: Zorina Oksana Aleksandrovna – doctor of medicine, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, E-mail: dubova.l@gmail.com.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 11.11.15

Accepted 28.12.15

Введение

Пародонтит – это хроническое воспалительное заболевание, представляющее собой разрушение зубодесневого прикрепления и альвеолярной кости, вызванное генетическими факторами и внешними местными воздействиями, такими как патология прикуса, мелкое преддверье полости рта, наличие тянущих уздечек верхней и нижней губы, характер питания, ношение ортодонтических или ортопедических конструкций и др. Главной этиологической причиной этого заболевания является микробная инфекция [5]. Однако до сих пор остается неизвестным молекулярный механизм распада пародонтальной связки [4], а именно непонятна роль протеолитической активности бактериальных ферментов и человеческой матричной металлопротеиназы (ММП) [11]. Этот параметр ранее уже рассматривался в некоторых исследованиях, однако никто не говорил о различии течения хронического пародонтита у мужчин и женщин [3]. Можно предположить, что они не видны из-за полиэтиологической природы данного заболевания.

В рамках данного исследования мы использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени для количественного и качественного анализа основных пародонтопатогенов: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* и *Treponema denticola*, а также уровень представленности мРНК TNF α , MMP8 и MMP9 в содержимом пародонтальных карманов. В выборку входили пациенты с легкой, средней и тяжелой степенью хронического генерализованного пародонтита (ХГП), а также лица со здоровым пародонтом. Хорошо освещенно в литературе утверждение о том, что повышенная концентрация TNF α , MMP8 и MMP9 связана с обострением хронического пародонтита [1]. Авторы предполагают, что за поражение тканей пародонта отвечает реакция Т-хелперов 1-го типа, в которой участвует TNF α , а реакция Т-хелперов 2-го типа, в число которых входят MMP8 и MMP9, считается принципиальным антибактериальным защитным механизмом.

Целью нашей работы явилось нахождение статистически значимой связи между состоянием пародонта у мужчин и женщин с уровнем представленности мРНК TNF α , MMP8, MMP9 и со степенью обсемененности тканей пародонта наиболее значимыми пародонтопатогенами, используя как параметрические, так и непараметрические методы.

Материал и методы

В исследовании принимали участие лица обоего пола в возрасте от 21 года до 63 лет с ХГП различной степени тяжести ($n = 204$) и практически здоровые лица без видимых клинических изменений тканей пародонта ($n = 84$). Пациентами подписано информированное согласие, в котором описывались все условия их участия в исследовании.

Клиническое обследование начинали со сбора жалоб и анамнеза пациентов, внешнего осмотра, определения глубины пародонтальных карманов, гигиенических индексов. При сборе анамнеза особое внимание уделяли наличию или отсутствию наследственной отягощенности по заболеваниям пародонта со стороны отца и матери. Выясняли наличие сопутствующей соматической патологии, оказывающей влияние на состояние тканей пародонта, а также вредных привычек, таких как курение, а также уровень гигиенических навыков. При внешнем осмотре пациентов оценивали конфигурацию лица, пропорциональность верхней, средней, нижней трети лица, выраженность носогубных и подбородочных складок.

Осмотр полости рта начинали с определения состояния слизистой оболочки, фенотипа десны, глубины преддверия и прикрепления уздечек верхней и нижней губы. Определяли количество зубов, наличие пломб, шинирующих и ортопедических конструкций.

В качестве дополнительного метода использовали цифровые ортопантограммы.

Содержимое пародонтальных карманов извлекали из наиболее глубоких участков с помощью стерильных бумажных эндодонтических штифтов и помещали в пробирки типа Эппендорф объемом 1,5 мл, содержащих по 0,5 мл раствора для гомогенизации образцов из набора Проба-Рapid (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Далее образцы именуются «пародонтальный смыв».

Для выявления ДНК инфекционных агентов и оценки количества геномной ДНК пациента (в качестве нормировочного показателя) экстракцию ДНК из биологического материала проводили с помощью комплектов для экстракции ДНК «Проба-ГС» и «Проба-Рapid» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) согласно инструкциям производителя.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 8,0 для Windows по стандартным методикам вариационной статистики. При нормальном распределении величин в выборках сравнивали значения

t-критерия Стьюдента и *F*-критерия Фишера.

Результаты

С помощью коэффициента Спирмена выявлена связь между гиперколонизацией пародонта *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythensis* и *T. denticola* у всех пациентов независимо от состояния пародонта, что четко видно на рис. 1.

Внутри многоугольников указаны коэффициенты корреляции Спирмена между параметрами в пределах групп. На врезке между многоугольниками указаны коэффициенты Манна–Уитни, характеризующие достоверность различий между группами по указанным параметрам.

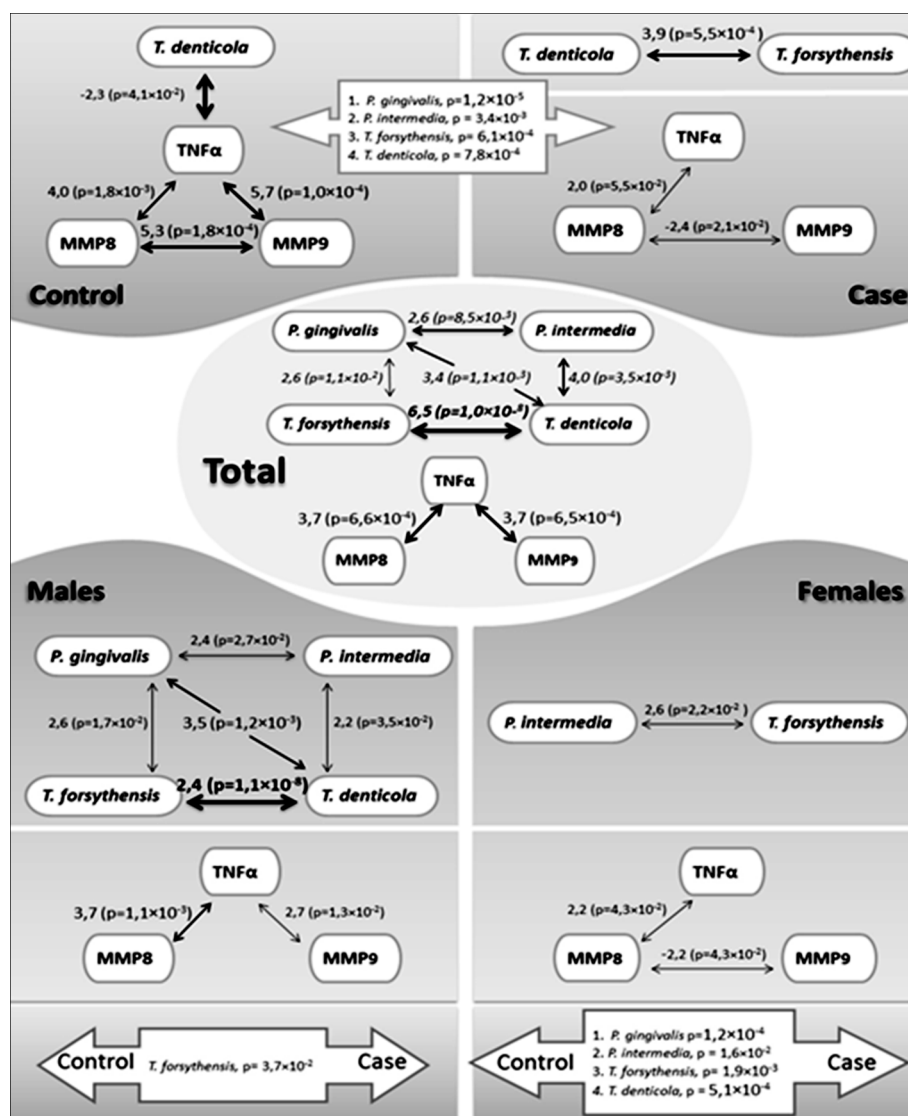
Статистический анализ с применением метода вычисления коэффициента корреляции по Спирмену показал, что четыре из пяти пародонтопатогенов по Сокранскому: *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythensis* и *T. denticola* показывает выраженную склонность к коинфекции (см. рис. 1). Корреляция в наблюдаемой одновременной колонизации пародонта *P. gingivalis*/*P. intermedia* характеризуется коэффициентом $R = 2,6$ ($p = 8,5 \cdot 10^{-3}$), *P. gingivalis*/*T. forsythensis* – $R = 2,6$ ($p = 1,1 \cdot 10^{-2}$), а *P. gingivalis*/*T. denticola* – $R = 3,4$ ($p = 1,1 \cdot 10^{-3}$). Прочность комплекса *P. intermedia*/*T. denticola* характеризуется величиной $R = 4,0$ ($p = 3,5 \cdot 10^{-3}$). Комплекс *T. forsythensis*/*T. denticola* наиболее стабилен, показывая $R = 6,5$ ($p = 1,0 \cdot 10^{-8}$).

При анализе генеральной совокупности всех пациентов наблюдается также корреляция между представленностью транскриптов *TNFα*/*MMP8*: $R = 3,7$ ($p = 6,6 \cdot 10^{-4}$) и *TNFα*/*MMP9*: $R = 3,7$ ($p = 6,5 \cdot 10^{-4}$).

При анализе представленности маркеров в выборках случай/контроль и мужчины/женщины методом непараметрического сравнения по Манну–Уитни установлено, что уровень транскриптов *IL8*, *TNFα*, *MMP8* и *MMP9* во всех четырех выборках в среднем одинаков. Однако с помощью анализа по Спирмену установлено, что внутри выборки контроля наблюдается существенно более достоверная корреляция в поведении пар маркеров *TNFα*-*MMP8* и *TNFα*-*MMP9*, чем в генеральной совокупности всех пациентов. Более того, в контрольной выборке найдена корреляция между маркерами *MMP8* и *MMP9* ($R = 5,3$ при $p = 1,8 \cdot 10^{-4}$), которую не наблюдали в генеральной совокупности. Это наблюдение позволяет сделать вывод о том, что скоординированное изменение уровня продукции *TNFα*, *MMP8* и *MMP9* является составной частью механизма эффективной защиты пародонта от патогенов в норме. Разрушение этого механизма, приводящее к хаотической передаче сигналов, является атрибутом патологического состояния пародонта.

Также обнаружено, что содержание мРНК *TNFα* проявляет небольшую отрицательную корреляцию со степенью колонизации пародонта *T. denticola* $R = 2,3$ ($p = 4,1 \cdot 10^{-2}$) в контрольной выборке в отличие от группы пациентов с ХГП.

Установлено отсутствие склонности пациентов без ХГП к множественной инфекции пародонтопатогенами.



Сопоставление уровня представленности молекулярных маркеров в смывах пародонта в группе контроля и группе пациентов с ХГП без разделения по полам.

Использование корреляционного анализа по Спирмену показало, что корреляция в уровне экспрессии *MMP8* и *TNFα* у больных ХГП характеризуется $R = 2,0$ ($p = 5,5 \cdot 10^{-2}$), т. е. она в несколько раз менее жесткая, чем в выборке контроля. Корреляция в экспрессии пары *TNFα*/*MMP9* в выборке пациентов с ХГП полностью утрачена. Корреляция в экспрессии *MMP8* и *MMP9* меняет знак на отрицательный: $R = 2,4$ ($p = 2,1 \cdot 10^{-2}$).

В выборке женщин без разделения на больных ХГП и контроль корреляция в уровне представленности маркеров мРНК *TNFα*-*MMP8*-*MMP9* существенно ниже, чем в генеральной совокупности. мРНК *TNFα* и *MMP9* экспрессируются независимо. Корреляция в экспрессии *TNFα* и *MMP8* формально выявляется, но находится на пределе достоверности.

В отличие от выборки женщин в выборке мужчин без разделения на ХГП и контроль наблюдается жесткая корреляция в экспрессии мРНК *TNFα*/*MMP8* ($R = 3,7$ ($p = 1,1 \cdot 10^{-3}$)) и *TNFα*/*MMP9* ($R = 2,7$ ($p = 1,3 \cdot 10^{-2}$)).

Сравнение выборок ХГП и контроля с применением непараметрического критерия Манна–Уитни показывает существенное отличие в степени колонизации их пародонта *P. gingivalis* ($p = 1,2 \cdot 10^{-5}$), *P. intermedia* ($p = 3,4 \cdot 10^{-3}$), *T. forsythensis* ($p = 6,1 \cdot 10^{-4}$) и *T. denticola* ($p = 7,8 \cdot 10^{-4}$).

Аналогичные результаты наблюдаются при разделении на подвыборки больных ХГП и контроля внутри группы женщин. При этом наблюдаются значимые различия по степени колонизации пародонта патогенами *P. gingivalis* ($p = 1,2 \cdot 10^{-4}$), *P. intermedia* ($p = 1,6 \cdot 10^{-2}$), *T. forsythensis* ($p = 1,9 \cdot 10^{-3}$) и *T. denticola* ($p = 5,1 \cdot 10^{-4}$). Некоторое снижение коэффициентов Фишера в выборке женщин по сравнению с генеральной совокупностью полностью объясняется сокращением размера выборки. Напротив, при разбиении группы мужчин на пациентов с ХГП и контроль и сопоставлении полученных подгрупп с помощью критерия Манна–Уитни наблюдается практически полная утрата достоверности отличий. Единственным патогеном, проявляющим небольшое отличие в степени колонизации мужчин с ХГП и группы контроля, является *T. forsythensis* ($p = 3,7 \cdot 10^{-2}$).

Заключение

Полученные данные позволяют предложить количественные критерии количественной оценки состояния пародонта. Эти методы позволяют проводить раннюю диагностику предрасположенности к пародонтиту на стадии, когда консорциум с участием пародонтопатогенов уже сложился, но деградация пародонта еще не началась. Эти тесты могут также играть роль при оценке эффективности лечения, что позволяет сократить время на подбор препарата для индивидуального больного, а также при первичной оценке эффективности новых препаратов и методов лечения.

Принимая во внимание эти соображения, выявленный факт скоординированной экспрессии *TNF α* с MMP8 и MMP9 может иметь существенное практическое значение. Полученные данные опровергают устоявшееся в литературе мнение о защитной неэффективности и даже вредности острого неспецифического ответа типа *Th1* на пародонтопатогены (в отличие от ответа типа *Th2*, приводящего к выработке антител). По-видимому, в случае быстрого развития *Th1*-ответ, включающий в качестве сигнальных факторов *TNF α* , MMP8 и MMP9, способен эффективно блокировать проникновение во внутреннюю среду организма пародонтопатогенов прежде всего *P. gingivalis*. И лишь в случае запаздывания с последующим переходом в хроническую стадию эффективность *Th1*-ответа утрачивается.

Описанный механизм, по-видимому, эффективно срабатывает у многих мужчин, но не у женщин. Наиболее вероятно, что именно с этим связано преобладание *P. gingivalis* в качестве этиологического агента ХГП у женщин при высокой устойчивости к нему мужчин.

При сравнении выборок контроля и ХГП внутри группы мужчин с применением критерия Манна–Уитни установлено, что *T. forsythensis* является патогеном, примерно в равной мере опасным как для мужчин, так и для женщин. При сравнении подвыборок здоровых мужчин и мужчин с ХГП по Манну–Уитни достоверность различия невысока: она характеризуется коэффициентом $R = 3,7 \cdot 10^{-2}$. Однако для мужчин в отличие от женщин характерно формирование комплекса *T. forsythensis/T. denticola*, который представляет собой наибольшую угрозу для пародонта особенно в пожилом возрасте.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зорина О.А., Кулаков А.А., Борискина О.А., Ребриков Д.В. Взаимосвязь полиморфизмов генов MMP2 и MMP9 с развитием заболеваний пародонта. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2011; (2): 49–52.

REFERENCES

1. Zorina O.A., Kulakov A.A., Boriskina O.A., Rebrikov D.V. Interrelation between the polymorphism of the MMP2 and MMP9 genes and the progression of periodontitis. *Palliativnaya meditsina i rehabilitatsiya*. 2011; (2): 49–52.
2. Araújo A.A., Lopes de Souza G., Souza T.O., de Castro Brito G.A., Sabóia Aragão K., Xavier de Medeiros C.A. et al. Olmesartan decreases IL-1 β and TNF- α levels; downregulates MMP-2, MMP-9, COX-2, and RANKL; and upregulates OPG in experimental periodontitis. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2013; 386 (10). doi: 10.1007/s00210-013-0886-8.
3. Araújo A.A., Souza T.O., Moura L.M., Brito G.A., Aragão K.S., Araújo L.S. et al. Effect of telmisartan on levels of IL-1, TNF- α , down-regulated COX-2, MMP-2, MMP-9 and RANKL/RANK in an experimental periodontitis model. *J. Clin. Periodontol.* 2013; 40 (12): 1104–11. doi: 10.1111/jcpe.12160.
4. Dosseva-Panova V.T., Popova C.L., Panov V.E. Subgingival microbial profile and production of proinflammatory cytokines in chronic periodontitis. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2014; 56 (3): 152–60.
5. Hajishengallis G., Lamont R.J., Graves D.T. The enduring importance of animal models in understanding periodontal disease. *Virulence*. 2015; (9): P.0.
6. Heasman P.A., Hughes F.J. Drugs, medications and periodontal disease. *Br. Dent. J.* 2014; 217 (8): 411–9.
7. Jayaprakash K., Khalaf H., Bengtsson T. Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* play a significant role in induction and regulation of CXCL8 in THP-1 cells. *BMC Microbiol.* 2014; 18: 14–193.
8. Khalaf H., Lönn J., Bengtsson T. Cytokines and chemokines are differentially expressed in patients with periodontitis: possible role for TGF- β 1 as a marker for disease progression. *Cytokine*. 2014; 67 (1): 29–35.
9. Kinney J.S., Morelli T., Oh M., Braun T.M., Ramseier C.A., Sugai J.V., Giannobile W.V. Crevice fluid biomarkers and periodontal disease progression. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41 (2): 113–20.
10. Leppilähti J.M., Hernández-Ríos P.A., Gamonal J.A., Tervahartiala T., Brignardello-Petersen R., Mantyla P. et al. Matrix metalloproteinases and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid provide site-specific diagnostic value for chronic periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2014; 41 (4): 348–56.
11. Muhlemann H.R., Son S. Gingival sulcus bleeding—a leading symptom in initial gingivitis. *Helvetica Odontologica Acta*. 1971; 15: 107–13.
12. Palm E., Khalaf H., Bengtsson T. *Porphyromonas gingivalis* downregulates the immune response of fibroblasts. *BMC Microbiol.* 2013; (10): 13–155.
13. Silness J., Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontologica Scand.* 1964; (22): 121–35.
14. Türkoğlu O., Becerik S., Tervahartiala T., Sorsa T., Atilla G., Emingil G. The effect of adjunctive chlorhexidine mouthrinse on GCF MMP-8 and TIMP-1 levels in gingivitis: a randomized placebo-controlled study. *BMC Oral Health*. 2014; 20 (14): 55.
15. Wan C., Yuan G., Yang J., Sun Q., Zhang L., Zhang J. et al. MMP9 deficiency increased the size of experimentally induced apical periodontitis. *J. Endod.* 2014; 40 (5): 658–64.

Получена 11.11.15

Принята к печати 28.12.15