

DOI: 10.37988/1811-153X\_2022\_4\_44

В.Н. Царев,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой  
микробиологии, вирусологии,  
иммунологии, директор НИМСИ

Л.П. Кисельникова,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой детской  
стоматологии

М.С. Подпорин,

к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярно-  
биологических исследований НИМСИ

Ф.М. Балафендиева,

аспирант кафедры детской стоматологии

МГМСУ им. А.И. Евдокимова,

127473, Москва, Россия

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Царев В.Н., Кисельникова Л.П., Подпорин М.С., Балафендиева Ф.М. Сравнительная оценка влияния лекарственных форм местного и системного применения на оральный микробиоценоз при затрудненном прорезывании зубов. — *Клиническая стоматология*. — 2022; 25 (4): 44—49. DOI: 10.37988/1811-153X\_2022\_4\_44

## Сравнительная оценка влияния лекарственных форм местного и системного применения на оральный микробиоценоз при затрудненном прорезывании зубов

**Реферат.** Прорезывание временных зубов у детей сопровождается неприятными болевыми ощущениями, развитием отека, воспалением десен, изменениями орального микробиоценоза. Цель исследования — клинико-микробиологическая оценка эффективности применения препаратов при затрудненном прорезывании зубов. **Материалы и методы.** В 3 группы по 40 человек в каждой были отобраны дети в возрасте от 5 месяцев до 2 лет с затрудненным прорезыванием зубов. В течение 8 дней дети получали для снижения симптомов прорезывания зубов препараты Дантинорм Бэби (внутри), Калгель (местно на десны) и Вибургель (местно на десны). Оценивали стоматологический статус по индексу затрудненного прорезывания зубов, а также состояние орального микробиоценоза. **Результаты.** Исчезновение местных симптомов затрудненного прорезывания зубов в большей степени (92% случаев) отмечалось в группе детей, в лечении которых использовался препарат Дантинорм Бэби. На фоне применения всех препаратов снижалось количество карисогенных стрептококков *S. mutans*, а при применении Дантинорм Бэби — как *S. mutans* (с 95 до 80%), так и *A. naeslundii* (от 10 до 0%), и некоторых пародонтопатогенных видов (*P. intermedia* — от 10 до 3%). **Заключение.** Эффект действия препарата Дантинорм Бэби при затрудненном прорезывании временных зубов сопровождается его нормализующим воздействием на оральный микробиоценоз.

**Ключевые слова:** затрудненное прорезывание, оральный микробиоценоз, карисогенные стрептококки, пародонтопатогенные виды

V.N. Tsarev,

PhD in Medical Sciences, full professor  
of the Microbiology, virology, immunology  
department, director of the Medico-dental  
research Institute

L.P. Kiselnikova,

PhD in Medical Sciences, full professor  
of the Paediatric dentistry Department

M.S. Podporin,

PhD in Medical Sciences, researcher  
at the Molecular biology research Laboratory  
of the Medico-dental research Institute

F.M. Balafendieva,

postgraduate at the Paediatric dentistry  
Department

Moscow State University of Medicine  
and Dentistry, 127473, Moscow, Russia

**FOR CITATION:**

Tsarev V.N., Kiselnikova L.P., Podporin M.S., Balafendieva F.M. Comparative evaluation of the effect of topical and systemic dosage forms on oral microbiocenosis in difficult eruption of temporary teeth. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2022; 25 (4): 44—49 (In Russ.). DOI: 10.37988/1811-153X\_2022\_4\_44

## Comparative evaluation of the effect of topical and systemic dosage forms on oral microbiocenosis in difficult eruption of temporary teeth

**Abstract.** Eruption of temporary teeth in children is accompanied by unpleasant pain sensations, development of edema, inflammation of the gums, changes in oral microbiocenosis. The purposes of the study is a clinical and microbiological assessment of the effectiveness of the use of various drugs for difficult teething, as well as a comparative assessment of the effect of these drugs on local and general symptoms of teething and oral microbiocenosis in children. **Materials and methods.** Children with difficult teething (40 people each) aged from 5 months to 2 years were selected in 3 clinical groups. To assess the dynamics of the dental status and the state of oral microbiocenosis, clinical and microbiological (laboratory) research methods were performed for all the subjects. During 8 days children got treatment for management of symptoms of teeth eruption: Dantinorm Baby (inside intake of oral solution), Calgel (locally on the gums), Viburjel (locally on the gums), and then a repeat study was performed. **Results.** According to the results of the conducted studies and statistical data processing, it was found that the disappearance of local symptoms of difficult teething was more pronounced in the group of children in whose treatment the drug Dantinorm Baby was used (92% of cases). Against the background of the use of all drugs, the number of cariesogenic streptococci *S. mutans* decreased, and when using Dantinorm Baby — both *S. mutans* (from 95 to 80%) and *A. naeslundii* (from 10 to 0%) and some periodontopathogenic species (*P. intermedia* — from 10 to 3%). The effect of the drug Dantinorm Baby is accompanied by its normalizing effect on oral microbiocenosis.

**Key words:** difficult eruption, oral microbiocenosis, cariesogenic streptococci, periodontopathogenic species

## ВВЕДЕНИЕ

Прорезывание временных зубов представляет собой физиологический процесс, при котором зуб из исходного нефункционального состояния вертикально смещается в сторону своего функционального положения [1, 2]. Этот естественный процесс приходится на период развития ребенка с 4–7 месяцев до 3 лет и обычно не сопровождается выраженными отклонениями в состоянии здоровья детей [3]. В то же время нередки случаи, когда при прорезывании временных зубов у детей отмечается нежелательная симптоматика: раздражительность, снижение аппетита, гипертермия тела, отечность и болезненность десен, слюнотечение. По статистике, лишь 30% младенцев более или менее спокойно переносят вышеописанные проявления, а у 70% детей наблюдается синдром прорезывания зубов (K00.7 по МКБ-10) [4, 5].

При осложненном прорезывании временных зубов в качестве одного из основных векторов целенаправленного стоматологического вмешательства должны проводиться мероприятия по купированию боли, которая может возникать в воспаленной десне [6, 7]. К ним можно отнести немедикаментозные процедуры (использование грызунков, массаж десен и т.п.) и прием узконаправленных препаратов, способствующих уменьшению неприятных ощущений в полости рта при прорезывании зубов [8].

Определенная сложность по распознаванию данных состояний заключается в том, что нет корреляционной связи между наблюдаемыми симптомами и возможной объективной причиной такого состояния. Дифференциальную диагностику провести достаточно трудно, так как аналогичная симптоматическая картина может наблюдаться при ОРВИ, кишечных расстройствах, дисфункции желудочно-кишечного тракта и т.п. [8]. Поэтому при необходимости следует с осторожностью проводить мероприятия по улучшению общего состояния ребенка с последующим применением противовоспалительных препаратов, а также аппликационным воздействием на десны местных обезболивающих гелей. Частое и неконтролируемое использование указанных лекарственных средств может привести к побочным и даже к токсическим реакциям, не оказывая существенного влияния на самочувствие ребенка [9]. Особую осторожность необходимо соблюдать при применении стоматологических гелей, в состав которых включен лидокаин. Учитывая непродолжительность его действия (по мнению А.К.Л. Tsang, гели с 5%-ным содержанием данного анестетика вызывают анестезию продолжительностью 10–15 минут), существующие риски и побочные эффекты от их ненадлежащего или длительного применения перевешивают потенциальную выгоду, а гели, содержащие холина салицилат, могут даже вызвать у детей синдром Рейе [9, 10].

Немаловажным вопросом является возможная профилактика кариозных поражений на разных этапах формирования зубных рядов у детей, так как кариес

зубов — это динамический патологический процесс, который в первую очередь зависит от развития вирулентных биопленок (зубной налет) в результате сложных взаимодействий, возникающих на поверхностях зубов между микробами полости рта (и их продуктами), слюной и пищевыми углеводами [11, 12].

В отличие от кислотолюбивых видов бактерий, ответственных за формирование кариеса зубов, другие виды бактерий, обнаруженные в бляшках-биопленках, могут противостоять вредным последствиям подкисления, производя щелочь, которая может нейтрализовать кислоты и, следовательно, влиять на восприимчивость к кариесу у детей [13, 14]. Показано, что щелочеобразующие бактерии защищают от подкисления зубного налета и дальнейшего доминирования кариесогенных бактерий, помогая предотвратить разрушительные последствия деминерализации и способствуя установлению равновесия нормобиоты ротовой полости [15].

Вместе с тем вопрос о применении лекарственных форм, содержащих антисептические препараты, остается открытым из-за их возможного негативного действия на состав орального микробиоценоза [16].

В то же время отмечается тенденция по внедрению фитокомпозиций и лекарственных гомеопатических препаратов в алгоритмы оказания детской стоматологической помощи. Однозначным преимуществом таких средств является отсутствие побочных эффектов и возрастных ограничений наряду с отсутствием фармакологической нагрузки на организм ребенка [17, 18]. Клиническим примером подобного препарата может служить Дантинорм Бэби (Буарон, Франция), который часто применяется как препарат первого выбора при затрудненном прорезывании зубов.

**Цели исследования** — клиничко-микробиологическая оценка эффективности применения различных препаратов при затрудненном прорезывании зубов, а также сравнительная оценка влияния этих препаратов на местные и общие симптомы прорезывания зубов и микробиоценоз полости рта у детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена оценка эффективности применения трех препаратов для купирования нежелательных проявлений синдрома прорезывания временных зубов детей в возрасте от 5 месяцев до 2 лет в ГБУЗ «ДГП №125 ДЗМ» и отделении детской стоматологии КЦ ЧЛПХ и стоматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Перед началом исследования родители заполняли форму информированного согласия на участие их ребенка в исследовании. Время проведения исследования — 8 дней. При этом анализировались три группы детей, отобранные в случайном порядке (по 40 детей в группе), использовавшие следующие препараты:

- I — **раствор для приема внутрь Дантинорм Бэби (в состав входят ромашка обыкновенная, лаконос, ревеня);**
- II — **стоматологический гель Калгель, содержащий лидокаина гидрохлорид, цетилпиридиния хлорид;**

**III — гель для ухода за деснами Вибургель, содержащий экстракт цветков ромашки аптечной, экстракт листьев шалфея лекарственного, масло почек гвоздичного дерева, эвгенол, лимонен и др.**

Методика применения препаратов (дозирование):

- препарат Дантинорм Бэби родители использовали в виде раствора, в одноразовых стерильных контейнерах по 1 мл (1 доза), по одной дозе 3 раза в день в перерывах между кормлениями;
- небольшое количество препарата Калгеля (около 7,5 мм) родители наносили на воспаленный участок десны ребенка. При необходимости гель наносили повторно с интервалом в 20 мин, но не более 6 раз в сутки;
- полоску около 2 см препарата Вибургель родители наносили на раздраженную область десны. Гель наносили до 3 раз в сутки, предпочтительно после еды и перед сном.

При клиническом обследовании детей изучались характеристики уровня воспаления десны в области прорезывающихся временных зубов. Для оценки степени тяжести местных проявлений затрудненного прорезывания временных зубов была разработана шкала индексной оценки местных симптомов затрудненного прорезывания временных зубов (свидетельство о депонировании файла, Балафендиева Ф.М., регистрационный номер RINS: 846-342-007). Оценка состояния десны в области прорезывающихся зубов осуществлялась визуально, без использования пародонтального/стоматологического зонда. Для оценки использовались следующие критерии:

- 0 баллов — отсутствие патологических изменений в области прорезывающегося зуба;
- 1 балл — отечность, гиперемия десны;
- 2 балла — отечность, гиперемия, кровоточивость десны.

Индексная оценка степени тяжести местных проявлений затрудненного прорезывания временных зубов рассчитывалась по следующей формуле:

$$\frac{\text{сумма показателей}}{\text{число исследуемых зубов}}$$

Эффективность препаратов оценивали по данным клинического осмотра и микробиологического исследования. Клиническую оценку осуществляли через 4 и 8 дней после приема препарата. Родители детей опрашивались с целью выявления характера общих проявлений при затрудненном прорезывании временных зубов, наличие у детей раздражительности, гипертермии тела, диареи, потери аппетита. Микробиологическую оценку орального микробиоценоза детей осуществляли дважды — до начала лечения и через 8 дней.

Микробиологический метод исследования подразумевал выполнение бактериологического анализа для выделения чистых культур с их последующей видовой идентификацией. Для отбора проб биопленки десны в локусе прорезывания зубов использовали стандартные сорбирующие тампоны и транспортные системы

Himedia (Индия). Первичный посев исследуемого материала проводили на питательные среды с 5%-ной концентрацией крови барана и гемином. Посев проводили с применением техники секторального количественного исследования с последующим культивированием в аэробных и анаэробных условиях [14]. Для видовой оценки чистой культуры проводили тесты на протеазную и лецититиназную активность, на аэротолерантность, на каталазу и оксидазу. Поверочную идентификацию чистоты культуры проводили с помощью биохимических идентификационных тестов Biochem-Identification T-Kits (Himedia, Индия) и систем API (BioMérieux, Франция) [12, 15].

Исходя из характера, типа и особенностей распределения полученных данных для статистического анализа применяли несколько методов. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению согласно критерию Шапиро—Уилка (при числе исследуемых менее 50). Для сравнения двух зависимых выборок между собой по уровню выраженности какого-либо признака использовали Т-критерий Вилкоксона. Бинарные показатели, характеризующие две связанные совокупности, сравнивали с помощью теста МакНемара.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

На начало исследования у всех 120 детей отмечали местные симптомы затрудненного прорезывания зубов: отечность, гиперемия, болезненность и кровоточивость десен.

На 4-й день исследования у детей в группе с применением Дантинорм Бэби в 76% случаев отмечалась отсутствие местных симптомов, в группе детей с использованием Калгель и Вибургель — в 32 и 28% случаев соответственно (см. таблицу). На 8-й день исчезновение местных симптомов затрудненного прорезывания зубов отмечалось у детей с применением Дантинорм Бэби в 92% случаев, у детей, применявших Калгель и Вибургель, — в 86 и 68% случаев соответственно.

Анализ полученных данных показал, что абсолютное значение разности во всех группах наблюдения с вероятностью 95% на 4-й день лечения имело положительную тенденцию, что говорит о достоверном снижении степени тяжести воспаления десен у детей во всех группах наблюдения. К 8-му дню лечения была

**Индексная оценка местных симптомов затрудненного прорезывания временных зубов**

Index evaluation of local symptoms of difficult eruption of temporary teeth

Группа	До применения	Через 4 дня	Через 8 дней
I (Дантинорм Бэби)	2,50±0,29	1,45±0,28*	0,32±0,17*†
II (Калгель)	2,43±0,25	1,64±0,16*	0,58±0,19*
III (Вибургель)	2,63±0,17	1,76±0,11*	0,90±0,18*

Примечание. Различия статистически достоверно значимы (p<0,05): \* — межгрупповые, † — внутригрупповые по сравнению с исходным сроком.

выявлена более выраженная положительная динамика — показатели степени тяжести состояния десен у детей составили  $0,32 \pm 0,17$ ,  $0,58 \pm 0,19$  и  $0,90 \pm 0,18$  баллов в I, II и III группе соответственно. Сравнение значений изучаемого параметра до начала лечения и на 8-й день показало, что у детей с применением Калгеля отмечено его снижение на 1,8 балла, у детей с применением Вибургеля — на 1,7 балла, и у детей с применением Дантинорм Бэби — на 2,2 балла, уровень эффективности значений у детей I группы значительно и доказательно выше чем у детей II и III группы.

Следует отметить, что к 8-му дню лечения затрудненного прорезывания временных зубов применение препарата Дантинорм Бэби в 89% случаев приводило к исчезновению общих неблагоприятных симптомов (гипертермии тела, потери аппетита, плаксивости, раздражительности). В группах с применением Калгеля и Вибургеля к 8-му дню использования препаратов отмечалось исчезновение общих нежелательных симптомов в 29 и 27% случаев соответственно.

#### Анализ частоты выделения отдельных таксонов микроорганизмов в динамике применения препаратов

Достоверно значимые различия при использовании препарата Дантинорм Бэби установлены (при  $p < 0,05$ ) для карисогенного стрептококка *S. mutans* (изначально высокая частота выделения достоверно снижалась с 95 до 75%), а для некоторых стабилизирующих видов, напротив, увеличивалась: *Enterococcus spp.* (от 45 до 75%),

*Neisseria spp.* (от 30 до 45%). Следует также подчеркнуть, что ведущие стабилизирующие виды (*S. sanguis*, *S. salivarius*) оставались на максимально высоком уровне по частоте выделения (100% как до, так и после применения препарата). Следовательно, для большинства представителей стабилизирующей микробиоты отмечено увеличение показателя (рис. 1).

В то же время некоторые представители пародонтопатогенной микробиоты теряли свои позиции — *P. intermedia* (снижалась от 20 до 10%). Исключение составили *Porphyromonas spp.* и *Haemophilus spp.* (определялись в единичных случаях) (рис. 2).

Статистически значимые различия при использовании препарата Калгель (при  $p < 0,05$ ) отмечены как для карисогенного стрептококка *S. mutans*, так и для стабилизирующего *S. salivarius* (исходная частота снижалась от 95 до 80%), также снижение было отмечено для *A. naeslundii* (от 10 до 0%), *P. intermedia*, *Neisseria spp.* (от 10 и 25% снижались до 3 и 10% соответственно). Для *S. sanguis* (100%) и *Corynebacterium* (40 и 35%) достоверной разницы не отмечено.

Статистически значимые различия при использовании препарата Вибургель (при  $p < 0,05$ ) установлены для представителей штаммов *S. salivarius* (частота выделения снижалась с 95 до 85%), который относится к стабилизирующей микробиоте. Настораживающим фактом был достоверный рост после лечения данным препаратом представителей таксона *Haemophilus spp.* — с 5 до 25%, которые представляют определенную опасность для детей как представители микробиоты патогенной группы.

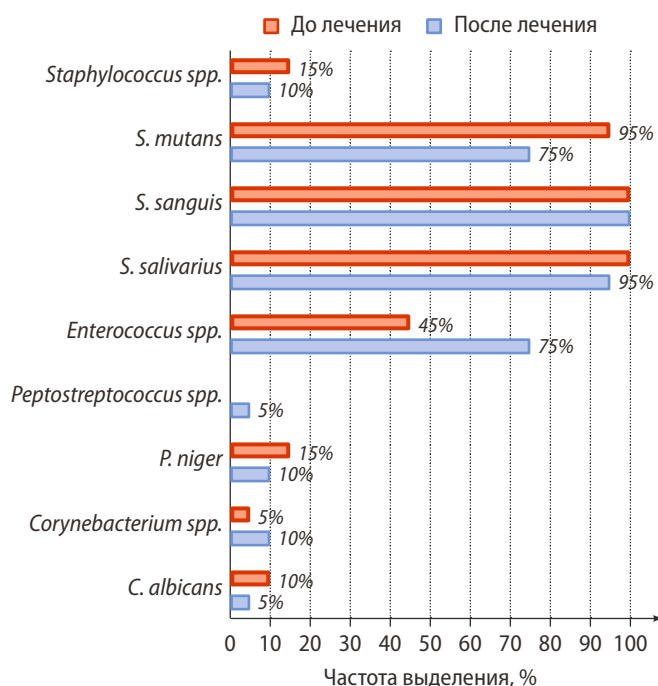


Рис. 1. Относительная частота выделения грамположительных бактерий и грибов рода *Candida* до и после применения препарата Дантинорм Бэби (в %)

Fig. 1. Relative excretion rate of Gram-positive bacteria and *Candida* fungi before and after usage of Dantinorm Baby (in percent)

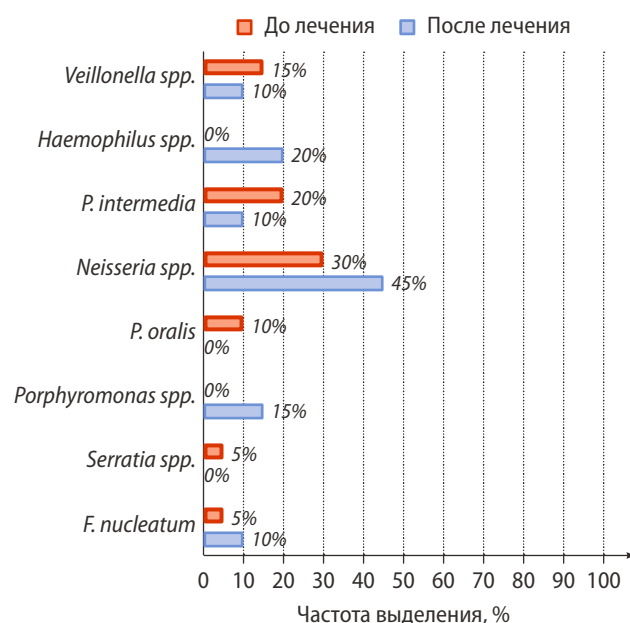


Рис. 2. Относительная частота выделения грамотрицательных бактерий до и после применения препарата Дантинорм Бэби (в %)

Fig. 2. Relative excretion rate of Gram-negative bacteria before and after usage of Dantinorm Baby (in percent)

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Сравнительный анализ микробиологических результатов применения препаратов Калгель, Вибургель, Дантинорм Бэби, используемых при прорезывании зубов с целью уменьшения отрицательной клинической симптоматики, выявил определенные клинические и микробиологические (лабораторные) различия.

На начало исследования у всех 120 детей из исследуемых групп отмечались местные симптомы затрудненного прорезывания зубов (отечность, гиперемия, болезненность, кровоточивость десен). На 4-й день от начала исследования у детей в группе с применением Дантинорм Бэби в 76% случаев отмечалось отсутствие местных симптомов. В группе детей с использованием Калгель и Вибургель — в 32 и 28% соответственно. На 8-й день исследования исчезновение местных симптомов затрудненного прорезывания зубов отмечалось в группе детей с применением Дантинорм Бэби в 92% случаев, в группах детей, применявших Калгель и Вибургель, — в 86 и 68% соответственно.

Следует отметить, что применение препарата Дантинорм Бэби к 8-му дню приема в 89% случаев приводило к исчезновению общих неблагоприятных симптомов (гипертермии, потери аппетита, плаксивости, раздражительности). В группах с применением Калгель и Вибургель к 8-му дню использования препаратов отмечалось исчезновение общих нежелательных симптомов в 29 и 27% случаев.

Таким образом, проведенное клиническое исследование позволяет сделать вывод о снижении клинических проявлений затрудненного прорезывания зубов во всех группах наблюдения, однако в группе детей, применявших лекарственный гомеопатический препарат Дантинорм Бэби, эти проявления наступали раньше (у большинства детей в первые 4 дня). Клиническая эффективность применения препаратов Калгель и Вибургель несколько ниже, чем при применении Дантинорм Бэби.

Следует также отметить, что применение препарата Дантинорм Бэби приводит к выраженному снижению нежелательных общих проявлений затрудненного прорезывания зубов.

Использование препаратов Калгель и Вибургель при затрудненном прорезывании зубов слабо воздействует на общие клинические симптомы, сопровождающие затрудненное прорезывание временных зубов.

На фоне применения всех препаратов снижались кол-во карисогенных стрептококков *S. mutans*. При этом принципиальное значение, на наш взгляд, имеет общее изменение структуры орального микробиоценоза, преимущественно касающееся снижения стабилизирующих видов на фоне использования препаратов с антисептическим действием, что в свою очередь приводит к сохранению или увеличению представительства пародонтопатогенных видов (*P. intermedia*, *Porphyromonas spp.*) и патогенных видов (*S. aureus*, *Haemophilus spp.*).

Так при использовании препарата Дантинорм Бэби, в отличие от препаратов Калгель и Вибургель, отмечалась тенденция к сохранению стабилизирующей флоры, и снижению пародонтопатогенного вида *P. gingivalis* и, что важно особенно для детей, таких патогенов как *S. aureus* и *Haemophilus spp.* Очевидно, это объясняется общим благоприятным влиянием препарата Дантинорм Бэби на структуру орального микробиоценоза, в то время как другие исследуемые препараты за счет содержащихся в них антисептических компонентов (цилпиридиния хлорид, эвгенол) оказывают негативное действие на отдельных представителей этой сложной саморегулирующей микробной системы.

**БЛАГОДАРНОСТИ**

В работе использована уникальная установка «Трансгенбанк» Института биологии гена РАН (Москва).

**ACKNOWLEDGMENTS**

The study was carried out using the unique scientific facility Transgenebank.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 29.10.2022      **Принята в печать:** 06.12.2022

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Received:** 29.10.2022      **Accepted:** 06.12.2022

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Roulias P., Kalantzis N., et al. Teeth eruption disorders: A critical review. — *Children (Basel)*. — 2022; 9 (6): 10. PMID: 35740708.
2. Hanisch M., Hanisch L., Kleinheinz J., Jung S. Primary failure of eruption (PFE): a systematic review. — *Head Face Med*. — 2018; 14 (1): 5. PMID: 29544499
3. Казюкова Т.В., Радциг Е.Ю., Панкратов И.В. Симптомы прорезывания молочных зубов и возможные пути фармакологического воздействия. — *PMЖ*. — 2015; 22: 1342—1344. eLibrary ID: 25280880

**REFERENCES:**

1. Roulias P., Kalantzis N., Doukaki D., Pachiou A., Karamesinis K., Damanakis G., Gizani S., Tsolakis A.I. Teeth eruption disorders: A critical review. *Children (Basel)*. 2022; 9 (6): 10. PMID: 35740708.
2. Hanisch M., Hanisch L., Kleinheinz J., Jung S. Primary failure of eruption (PFE): a systematic review. *Head Face Med*. 2018; 14 (1): 5. PMID: 29544499
3. Kazyukova T.V., Radtsig E.Yu., Pankratov I.V. Symptoms of eruption of milk teeth and possible ways of pharmacological

4. Заплатников А.Л., Касьянова А.Н., Майкова И.Д. Синдром прорезывания зубов у младенцев: новый взгляд на старую проблему. — *РМЖ*. — 2018; 5—2: 68—71. eLibrary ID: 36578902
5. Богданова Н.А., Зуева Т.Е. Как помочь ребенку при прорезывании зубов? Новый взгляд на старую проблему. — *Медицинский совет*. — 2019; 11: 50—55. eLibrary ID: 38570677
6. Захарова И.Н., Холодова И.Н., Дмитриева Ю.А., Морозова Н.В., Мозжухина М.В., Холодов Д.И. Может ли физиологический процесс прорезывания зубов у младенцев быть патологическим?. — *Медицинский совет*. — 2016; 1: 30—35. eLibrary ID: 25482551
7. Ковалев Д.В., Ковалева И.В. Как облегчить синдром прорезывания молочных зубов у младенцев. — *Лечащий врач*. — 2021; 6: 9—12. eLibrary ID: 46534410
8. Macknin M.L., Piedmonte M., Jacobs J., Skibinski C. Symptoms associated with infant teething: a prospective study. — *Pediatrics*. — 2000; 105 (4 Pt 1): 747—52. PMID: 10742315
9. Tsang A.K.L. Teething, teething pain and teething remedies. — *International Dentistry SA*. — 2010; 12 (5): 48—61.
10. Markman L. Teething: facts and fiction. — *Pediatr Rev*. — 2009; 30 (8): e59—64. PMID: 19648257
11. Faustova M.O., Ananieva M.M., Basarab Y.O., Dobrobolska O.V., Vovk I.M., Loban' G.A. Bacterial factors of cariogenicity (literature review). — *Wiad Lek*. — 2018; 71 (2 pt 2): 378—382. PMID: 29786589
12. Царев В.Н., Тома Э.И., Кисельникова Л.П., Подпорин М.С. Динамика основных параметров микробиоты полости рта у детей дошкольного возраста с кариесом зубов на фоне длительного применения пробиотика. — *Институт стоматологии*. — 2022; 2 (95): 25—27. eLibrary ID: 49264993
13. Nascimento M.M., Alvarez A.J., et al. Arginine metabolism in supragingival oral biofilms as a potential predictor of caries risk. — *JDR Clin Trans Res*. — 2019; 4 (3): 262—270. PMID: 31039043
14. Кисельникова Л.П., Царев В.Н., Тома Э.И., Подпорин М.С. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза полости рта детей и возможности его коррекции с применением пробиотиков на основе слюварных стрептококков. — *Клиническая стоматология*. — 2021; 4: 24—29. eLibrary ID: 47475741
15. Балмасова И.П., Царев В.Н., Янушевич О.О., Маев И.В., Мкртумян А.М., Арutyunov С.Д. Микроэкология пародонта. Взаимосвязь локальных и системных эффектов. — М.: Практическая медицина, 2021. — С. 15—55.
16. Ушаков Р.В., Царев В.Н., Ашueva А.Ж., Ушаков А.Р., Царева Т.В. Антимикробная профилактика местных воспалительных осложнений в хирургической стоматологии. — *Стоматология для всех*. — 2021; 3 (96): 4—11. eLibrary ID: 46594602
17. Memarpour M., Soltanimehr E., Eskandarian T. Signs and symptoms associated with primary tooth eruption: a clinical trial of non-pharmacological remedies. — *BMC Oral Health*. — 2015; 15: 88. PMID: 26215351
18. Сорокина А.В., Алексеева С.В., Мирошкина И.А., Качалов К.С., Захаров А.Д., Алексеев И.В., Лапицкая А.С. Исследование субхронической токсичности препарата Дантинорм Бэби. — *Фармакокинетика и фармакодинамика*. — 2020; 3: 52—60. eLibrary ID: 46176361
- action. *Russian Medical Journal*. 2015; 22: 1342—1344 (In Russ.). eLibrary ID: 25280880
4. Zaplatnikov A.L., Kasyanova A.N., Maikova I.D. Teething syndrome in infants: a new look at the old problem. *Russian Medical Journal*. 2018; 5—2: 68—71 (In Russ.). eLibrary ID: 36578902
5. Bogdanova N.A., Zueva T.E. How to help a child with teething? A new look at an old problem. *Medical Council*. 2019; 11: 50—55 (In Russ.). eLibrary ID: 38570677
6. Zakharova I.N., Kholodova I.N., Dmitrieva Y.A., Morozova N.V., Mozhukhina M.V., Kholodov D.I. Can the physiological process of teething in babies be abnormal?. *Medical Council*. 2016; 1: 30—35 (In Russ.). eLibrary ID: 25482551
7. Kovalev D.V., Kovaleva I.V. How to relieve teething syndrome in babies. *Lechaschi Vrach*. 2021; 6: 9—12 (In Russ.). eLibrary ID: 46534410
8. Macknin M.L., Piedmonte M., Jacobs J., Skibinski C. Symptoms associated with infant teething: a prospective study. *Pediatrics*. 2000; 105 (4 Pt 1): 747—52. PMID: 10742315
9. Tsang A.K.L. Teething, teething pain and teething remedies. *International Dentistry SA*. 2010; 12 (5): 48—61.
10. Markman L. Teething: facts and fiction. *Pediatr Rev*. 2009; 30 (8): e59—64. PMID: 19648257
11. Faustova M.O., Ananieva M.M., Basarab Y.O., Dobrobolska O.V., Vovk I.M., Loban' G.A. Bacterial factors of cariogenicity (literature review). *Wiad Lek*. 2018; 71 (2 pt 2): 378—382. PMID: 29786589
12. Tsarev V.N., Toma E.I., Kiselnikova L.P., Podporin M.S. Dynamics of the main parameters of the oral microbiota in preschool children with dental caries against the background of long-term use of probiotics. *The Dental Institute*. 2022; 2 (95): 25—27 (In Russ.). eLibrary ID: 49264993
13. Nascimento M.M., Alvarez A.J., Huang X., Hanway S., Perry S., Luce A., Richards V.P., Burne R.A. Arginine metabolism in supragingival oral biofilms as a potential predictor of caries risk. *JDR Clin Trans Res*. 2019; 4 (3): 262—270. PMID: 31039043
14. Kiselnikova L.P., Tsarev V.N., Toma E.I., Podporin M.S. Microbiocenosis of the oral cavity of children: clinical and microbiological characteristics and correction with probiotics based on salivary streptococci. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2021; 4: 24—29 (In Russ.). eLibrary ID: 47475741
15. Balmasova I.P., Tsarev V.N., Yanushevich O.O., Maev I.V., Mkrtyunyan A.M., Arutyunov S.D. Microecology of the periodontium. Relationship between local and systemic effects. Moscow: Practical medicine, 2021. Pp. 15—55 (In Russ.).
16. Ushakov R.V., Tsarev V.N., Ashueva A.Zh., Ushakov A.R., Tsareva T.V. Prevention of complications of iatrogenic transient bacteremia in dental practice. *International Dental Review*. 2021; 3 (96): 4—11 (In Russ.). eLibrary ID: 46594602
17. Memarpour M., Soltanimehr E., Eskandarian T. Signs and symptoms associated with primary tooth eruption: a clinical trial of nonpharmacological remedies. *BMC Oral Health*. 2015; 15: 88. PMID: 26215351
18. Sorokina A.V., Alekseeva S.V., Miroshkina I.A., Kachalov K.S., Zakharov A.D., Alekseev I.V., Lapizkaya A.S. Study the subchronic toxicity of the drug Dantinorm Baby. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2020; 3: 52—60 (In Russ.). eLibrary ID: 46176361