

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ ХАРКІВСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА

Біологічний факультет
Кафедра молекулярної біології та біотехнології

Мікрофлора ротової порожнини як об'єкт біотехнології

Кваліфікаційна робота
студента кафедри
Лях Софії Андріївни

Допущена до захисту «__»_____2024 р.
Завідувач кафедри _____

Науковий керівник:
Леухіна Л.В.

Оцінка «_____»
«__»_____2024 р.

Харків 2024

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота на тему: «Мікрофлора ротової порожнини як об'єкт біотехнології».

Робота включає: 61 сторінку, 3 таблиці, 9 малюнків, використаних джерел – 37.

Мета роботи: провести літературний аналіз щодо способів корегування мікрофлори ротової порожнини за допомогою біотехнологічних методів.

Для досягнення мети було проведено літературний аналіз щодо мікрофлори ротової порожнини. Проаналізовано чинники утворення шкідливих біоплівки у ротової порожнині. Виділено групи пробіотичних бактерій, які здатні руйнувати патогенні біоплівки. Зроблено висновки щодо впливу пробіотичних бактерій на стан ротової порожнини людини.

Ключові слова: *мікрофлора, ротова порожнина, біоплівки, пробіотичні бактерії.*

ABSTRACT

Qualification work on the topic: “Oral microflora as an object of biotechnology”.

The work includes: 61 pages, 3 tables, 9 figures, 37 references.

Purpose: to conduct a literature analysis on ways to correct the microflora of the oral cavity using biotechnological methods.

To achieve this goal, a literature analysis was conducted on the microflora of the oral cavity. The factors of formation of harmful biofilms in the oral cavity were analyzed. The groups of probiotic bacteria that are able to destroy pathogenic biofilms were identified. The conclusions about the influence of probiotic bacteria on the state of the human oral cavity are made.

Key words: *microflora, oral cavity, biofilms, probiotic bacteria.*

ЗМІСТ

ВСТУП.....	
РОЗДІЛ I. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ МІКРОБІОТИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ І ПРИНЦИП ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ.....	
1.1. Видовий склад мікроорганізмів ротової порожнини	
1.2. Структура та функції мікроорганізмів у ротовій порожнині	
1.3. Вплив мікробіотів на загальне здоров'я	
1.4. Анатомічні особливості будови судин ротової порожнини	
РОЗДІЛ II. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ФАКТОРІВ СЕРЕДОВИЩА ТА СТИЛІВ ЖИТТЯ НА МІКРОБІОМ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ	
2.1. Залежність між хворобами ротової порожнини і нейродегенеративними захворюваннями	
РОЗДІЛ III. ПЕРСПЕКТИВИ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ КОРЕГУВАННЯ МІКРОФЛОРИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ	
3.1. Мікрофлора ротової порожнини у умовно здорової людини.....	
3.2. Визначення перспектив біотехнологічного методу домінації	
ВИСНОВКИ.....	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	

ВСТУП

Вважається, що мікробіом ротової порожнини є самостійно існуючою екологічною нішею, яка може впливати хіба що на шлунково-кишковий тракт за умови потрапляння сюди бактерій з ротової порожнини. Станом на сьогодні у ротовій порожнині людини ідентифіковано більш ніж 700 різних видів бактерій, які можуть впливати на загальний стан організму.

Натомість при виникненні такого захворювання, як пародонтит, за умови надмірного росту патогенних видів мікроорганізмів, що спричиняє кровоточивість ясен, у кровотік можуть потрапляти як самі бактерії і розноситися по всьому організму, локалізуючись у різних частинах організму і викликаючи локальні запалення і хвороби, так і їхні токсини. У цьому випадку пародонтит може викликати різні системні захворювання організму, що пов'язані зі шлунково-кишковим трактом, а також нервовою, гормональною, імунною і навіть серцево-судинною системою.

Актуальність теми. В даній роботі ми працювали над пошуком доказів, що мікробіом ротової порожнини не є самостійно існуючою екологічною нішею, а безпосередньо впливає на загальний стан організму. Під час теоретичних досліджень, нас зацікавили випадки двостороннього взаємозв'язку між пародонтитом і хворобою Альцгеймера. Патогенні бактерії, що спричиняють пародонтит, ведуть до розвитку хвороби Альцгеймера через проникнення по кровоносних судинах чи нервових волокнах до головного мозку внаслідок пошкодження гематоенцефалічного бар'єру, де їхні ферменти знищують системи імунного захисту проти них самих і пошкоджують білки, відповідні за діяльність нервових клітин, а також поверхневі ліпополісахариди цих бактерій взаємодіють з нервовими клітинами із подальшою їхньою активацією та прогресом нейрозапалення. Це все призводить до зниження когнітивних здібностей, а також накопичення β -амілоїдів у тканинах головного мозку, що врешті-решт призводить до прогресування хвороби Альцгеймера.

Крім того, сама хвороба Альцгеймера, при якій значно порушується координація рухів, що не дозволяє належним чином дотримуватися правильної гігієни ротової порожнини, з-за чого збільшується ріст патогенної мікрофлори порожнини рота, а також у хворого порушується нормальний харчовий раціон, що знову-таки веде до дисбіозу ротової порожнини, у свою чергу призводить до прогресування пародонтиту, що тим самим замикає коло. Звичайно, це становить науковий інтерес і визначає актуальність теми, що вплинуло на вибір відповідної теми для цієї роботи.

Новизна роботи. У даній роботі розглянуто характеристику мікрофлори ротової порожнини як головного об'єкта біотехнологічних досліджень і можливість корегування видового складу мікроорганізмів.

Теоретичне та практичне значення роботи. Ця робота є важливим етапом теоретичних досліджень для подальшого створення гігієнічних засобів для ротової порожнини з ціллю зниження ризиків нейродегенеративних захворювань людини. Результати роботи можуть бути використані мікробіологами, біотехнологами та лікарями.

Мета роботи. Здійснити аналіз наукової літератури стосовно мікрофлори ротової порожнини як об'єкта біотехнології.

Відповідно до мети роботи було сформульовано наступні завдання:

- охарактеризувати видовий склад мікроорганізмів ротової порожнини;
- дослідити структуру та функції мікроорганізмів у ротовій порожнині;
- вивчити вплив мікробіотів на загальне здоров'я;
- проаналізувати зв'язок анатомічної будови судин ротової порожнини з потраплянням мікроорганізмів у кровоток;
- визначити вплив факторів середовища та стилів життя на мікробіом ротової порожнини;
- спрогнозувати можливість коригування мікробіому ротової порожнини за допомогою біотехнологічних продуктів.
-

РОЗДІЛ I. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ МІКРОБІОТИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ І ПРИНЦИП ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ

1.1. Видовий склад мікроорганізмів ротової порожнини. Ротова порожнина містить у собі близько 15–16% мікроорганізмів від їхньої загальної кількості в усьому організмі. Подібна унікальна екологічна ніша становить природне середовище для життєдіяльності 300–400 видів мікроорганізмів

Особливість зазначеної екосистеми полягає в тому, що вона контактує як із зовнішнім середовищем, так і з мікрофлорою, що наявна у цій ніші, і відповідно до цього постійно зазнає подвійного впливу: з одного боку – різних факторів зовнішнього середовища, а з другого боку – регуляторних і захисних механізмів макросистеми. Було доведено, що розвиток тієї чи іншої стоматологічної патології пов'язаний саме з мікробним фактором [а, стор. 36].

Кількість мікроорганізмів, які асоційовані з карієсом, є невеликою. Це, звичайно, стрептококи (в основному *Streptococcus mutans*), а також представники лактобактерій (як правило, *Lactobacillus acidophilus* і *Lactobacillus casei*) [а, стор. 36].

У розвитку різних запальних захворювань пародонту відіграють значну роль переважно представники анаеробної флори (це зокрема актиноміцети, бактероїди, пептострептококи, фузобактерії, гриби, вібріони і спірохети) [а, стор. 36].

У здоровій ротовій порожнині присутні такі представники так званої резидентної мікрофлори, як *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridans*, а також *Streptococcus mutans*. Із умовно-патогенної мікрофлори у зазначеній екологічній ніші присутні такі мікроорганізми, як *Enterococcus* sp., *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, а також представники грампозитивної анаеробної пробіотичної мікрофлори – *Lactobacillus* sp. [а, стор. 36].

Звичайно, у молодих осіб без виражених стоматологічних патологій найчастіше виявляються мікроорганізми виду *Streptococcus viridans*, у дещо

меншій кількості – лактобактерії, у ще меншій кількості – *Streptococcus mutans*, потім – *Streptococcus haemoliticus*. Найменше випадків росту фіксується у *Staphylococcus aureus* [а, стор. 36].

Щодо осіб із каріозними ураженнями зубів, в їхній ротовій порожнині переважно зустрічаються мікроорганізми виду *Streptococcus mutans* і представники роду *Lactobacillus*. Найрідше трапляються *Staphylococcus aureus*, хоча у той час більш часто порівняно зі здоровими особами [а, стор. 36].

При цьому в осіб, які страждають на хронічний катаральний гінгівіт, найбільш розповсюдженими є *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* та *Enterococcus* sp. [а, стор. 36].

Щодо аналізу розповсюдженості окремих мікроорганізмів у ротовій порожнині різних осіб, було показано, що мікроорганізми виду *Streptococcus haemoliticus* виявляються у кожного другого обстеженого, причому найбільш часто – за наявності каріозних уражень зубів. Найбільша кількість мікроорганізмів виду *Streptococcus viridans* виявляється у ротовій порожнині здорових людей і найменша – в осіб із карієсом [а, стор. 36,37].

Найбільшою розповсюдженістю представники виду *Streptococcus mutans* відзначалися у ротовій порожнині осіб із карієсом. У той час *Candida albicans* та *Enterococcus* sp. найчастіше виявлялися у ротовій порожнині людей із хронічним катаральним гінгівітом і найбільш рідко – за відсутності стоматологічних патологій [а, стор. 37].

Представники виду *Staphylococcus epidermidis* найбільш часто діагностуються в осіб із певною стоматологічною патологією. Звичайно, розповсюдженість *Staphylococcus aureus* була найменшою в усіх осіб, причому цей вид бактерій найбільш часто висіювався від людей із гінгівітом [а, стор. 37].

Стосовно лактобацил, цей вид бактерій виявляється у більшості осіб зі здоровою ротовою порожниною і лише у кожної третьої особи, що страждає на гінгівіт. В осіб із карієсом зубів лактобацили виявляються у 70% випадків [а, стор. 37].

Звісно, у цьому випадку можна простежити певну закономірність між видовим складом мікрофлори ротової порожнини та наявністю тієї чи іншої стоматологічної патології. Наприклад, при карієсі найбільш частими представниками зазначеної екосистеми є *Streptococcus mutans* і *Lactobacillus* sp., тоді як при хронічному катаральному гінгівіті – *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* та *Enterococcus* sp., а за відсутності стоматологічних патологій – *Streptococcus viridans* і *Lactobacillus* sp. [а, стор. 37].

Щодо мікробіології гінгівіту, звичайно, у цій стоматологічній патології доволі значну роль може відігравати грибкова флора, зокрема мікроорганізми виду *Candida albicans* (рис. 1.1) [а, стор. 37].



Рис. 1.1. Гінгівіт, викликаний *Candida albicans* [е, стор. 43]

У табл. 1.1 представлено цифрові показники розповсюдженості мікрофлори у ротовій порожнині піддослідних осіб у нормі та при різних стоматологічних патологіях [а, стор. 37].

Розповсюдженість мікрофлори у ротовій порожнині піддослідних осіб у нормі та при різних стоматологічних патологіях [а, стор. 37]

Мікроорганізми	Висіюваність мікроорганізмів у ротовій рідині, абсолютне число (%)		
	1-ша група (контроль, n = 30)	2-га група (з каріозним ураженням зубів, n = 30)	3-тя група (із запаленням ясен, n = 30)
<i>Streptococcus haemoliticus</i>	12 (40)	17 (57)	13 (43)
<i>Streptococcus viridans</i>	25 (83)	13 (43)	16 (53)
<i>Streptococcus mutans</i>	17 (57)	23 (77)	14 (47)
<i>Enterococcus sp.</i>	9 (30)	13 (43)	17 (57)
<i>Candida albicans</i>	10 (33)	13 (43)	17 (57)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9 (30)	14 (47)	23 (77)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (10)	4 (13)	8 (27)
<i>Lactobacillus sp.</i>	24 (80)	21 (70)	9 (30)

У дослідженні за участю В. Ф. Дяченко та ін. було встановлено присутність інших видів мікроорганізмів у ротовій порожнині здорових людей, зокрема *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Porphyromonas gingivalis*, *Clostridium spp.*, а також *Actinomyces spp.* До того ж було виявлено інші частоти трапляння тих чи інших видів мікроорганізмів у ротовій порожнині здорових людей [b, стор. 42].

Так, у праці за участю В. Ф. Дяченко та ін. було встановлено, що частота присутності тих чи інших мікроорганізмів у ротовій рідині здорових людей характеризується наступними значеннями [b, стор. 42]:

- *Streptococcus mutans* – 97,92%;
- *Fusobacterium nucleatum* – 91,66%;
- *Veillonella* spp. – 83,33%;
- *Clostridium* spp. – 81,25%;
- *Staphylococcus epidermidis* – 64,5%;
- *Bifidobacterium* spp. – 60,41%;
- *Candida albicans* – 58,3%;
- *Lactobacterium* spp. – 56,25%;
- *Actinomyces* spp. – 39,58%;
- *Neisseria* spp. – 37,5%;
- *Porphyromonas gingivalis* – 12,5%;
- *Eubacterium* spp. – 10,41%.

Також слід відмітити, що результати досліджень стосовно частоти виявлення тих чи інших мікроорганізмів у здорових осіб та у хворих на хронічний генералізований пародонтит суттєво відрізняються. Так, *Prevotella intermedia* були виявлені у 80% здорових осіб та у 90% осіб, хворих на хронічний генералізований пародонтит [a, стор. 41].

У той час *Porphyromonas gingivalis* були виявлені у 46,6% здорових осіб та у 70% осіб, хворих на хронічний генералізований пародонтит. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* були виявлені у всіх осіб [a, стор. 41].

У праці за участю Г. А. Лобань та ін. стверджується, що склад резидентної мікрофлори ротової порожнини визначається наступними факторами [c, стор. 392]:

- гігієнічні навички;
- захворювання зубів і пародонту;
- сезони року;
- стан психоемоційного напруження.

У ротовій порожнині здорової людини основною групою бактерій є *Streptococcus* spp., і до неї входять такі види, як *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis* і *Streptococcus milleri*, що колонізують ділянки ротової порожнини, до яких існує доступ кисню. Стрептококи характеризуються високою здатністю до адгезії до поверхні зубів і, коагрегуючи з іншими видами бактерій, беруть безпосередню участь в утворенні зубної біоплівки [с, стор. 392].

Ділянки у межах ротової порожнини, де доступ кисню є утрудненим, відповідно, колонізують анаеробні мікроорганізми. Також доволі поширеними у ротовій порожнині є дріжджоподібні гриби *Candida* spp. [с, стор. 392].

Щодо мікробної спільноти ротової порожнини загалом, у праці за участю І. Р. Mazur зазначається, що ротовій порожнині міститься друга за різноманітністю мікробна спільнота, що заселяє внутрішнє середовище організму людини. Згідно з різними підрахунками, у нормі ротову порожнину здатні колонізувати у середньому 774 різні види бактерій, що входять до складу 392 таксонів, а загальний геном мікробіому ротової порожнини наближається до 1500 Mbp [d, стор. 30].

Майже 800 видів прокаріотичних організмів ротової порожнини належать до 185 родів і 12 типів, з яких 54% є офіційно визначеними, 14% ще не мають назв (але наразі культивуються), а 32% є відомими лише як необроблені філотипи. Серед 12 зазначених типів представлені Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Chlamydiae, Chloroflexi, Spirochaetes, SR1, Synergistetes, Saccharibacteria (або TM7) та Gracilibacteria (або GN02) [d, стор. 30].

Такі основні 6 типів, як Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Bacteroidetes та Spirochaetes, становлять 96% усіх мікроорганізмів ротової порожнини. До того ж кількість типів бактерій може бути більшою, і на додаток до вищезазначених можна виділити такі типи бактерій, як Euryarchaeota, Tenericutes, OD2 та Cyanobacteria [d, стор. 30].

Основними родами бактерій, що виявляються у здоровій ротовій порожнині, є грампозитивні коки (зокрема *Abiotrophia*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus* та *Stomatococcus*), грампозитивні палички (зокрема *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Pseudoramibacter* і *Rothia*), грамнегативні коки (зокрема *Moraxella*, *Neisseria* та *Veillonella*) і грамнегативні палички (зокрема *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Desulfobacter*, *Desulfovibrio*, *Eikenella*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Leptotrichia*, *Prevotella*, *Seimonas*, *Simonsiella*, *Treponema* та *Wolinella*). Також у ротовій порожнині діагностуються представники сапрофітних грибів (*Candida* sp., *Cladosporium* sp., *Aureobasidium* sp., *Saccharomycetales*, *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp. та *Cryptococcus* sp.), а також археї та віруси [d, стор. 30].

Мікроорганізми, що заселяють ротову порожнину, як правило, утворюють високорегульовані, структурно й функціонально організовані спільноти, що прикріплюються до поверхонь як біоплівки на прикладі зубного нальоту. Переважаючими мікроорганізмами над'ясенного зубного нальоту є грампозитивні факультативно анаеробні бактерії (зокрема *Actinomyces* sp., *Streptococcus* sp. і *Capnocytophaga* sp.) та грамнегативні преставники (зокрема *Veillonella* sp., *Prevotella* sp., *Porphyromonas gingivalis* і *Tannerella forsythia*) [d, стор. 30].

Біоплівка – це саморегульована, самоорганізована і самодостатня система, що представляє собою самостійну форму біоти і найважливішою біотичною компонентою середовища ротової порожнини.

Під'ясенні зубні відкладення беруть участь у захворюваннях пародонту і переважно включають такі види, як *Streptococcus* sp., *Prevotella denticola*, *Porphyromonas endodontalis* і *Porphyromonas gingivalis*. Після проведення досліджень із більш ніж 13 тис. зразками під'ясенного нальоту від 185 досліджуваних осіб за допомогою кластерного аналізу були виявлені 32 таксони, які класифіковано на 6 специфічних груп мікроорганізмів (табл. 1.2) [d, стор. 30].

Класифікація під'ясенних бактеріальних комплексів у ротовій порожнині людини [d, стор. 30]

Види бактерій	Комплекс
<i>Actinomyces odontolyticus, Veillonella parvula</i>	Фіолетовий
<i>Streptococcus gordonii, Streptococcus intermedius, Streptococcus mittis, Streptococcus oralis, Streptococcus sanguis</i>	Жовтий
<i>Capnocytophaga sputigena, Capnocytophaga gingivalis, Capnocytophaga ochracea, Capnocytophaga gracilis, Eikenella corrodens</i>	Зелений
<i>Campylobacter rectus, Fusobacterium nucleatum, Peptostreptococcus micros, Prevotella intermedia</i>	Помаранчевий
<i>Tannerella forsythia, Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola</i>	Червоний
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Selenomonas</i> sp.	Некласифікований

Згідно з табл. 1.2, групи мікроорганізмів позначені кольорами задля полегшення орієнтації. Бактерії фіолетового, жовтого і зеленого комплексів відповідають за здоров'я пародонту, тоді як бактерії червоного і помаранчевого комплексів разом з іншими некласифікованими видами є ймовірними збудниками різних запальних захворювань пародонту [d, стор. 30].

Для аналогічного спрощення класифікації таксонів над'ясенного нальоту було досліджено майже 5 тис. зразків від 187 осіб, що дозволило виділити 40 таксонів, які також було класифіковано на 6 специфічних груп мікроорганізмів (табл. 1.3) [d, стор. 30,31].

Класифікація над'ясенних бактеріальних комплексів у ротовій порожнині людини [d, стор. 30]

Види бактерій	Комплекс
<i>Veillonella parvula, Neisseria mucosa</i>	Фіолетовий
<i>Capnocytophaga sputigena, Capnocytophaga gingivalis, Eikenella corrodens</i>	Зелений
<i>Actinomyces odontolyticus, Actinomyces israelii, Actinomyces gerencseriae, Actinomyces naeslundii</i>	Синій
<i>Peptostreptococcus micros, Eubacterium saburreum, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, Streptococcus intermedius, Streptococcus mitis, Streptococcus oralis, Streptococcus sanguinis, Streptococcus gordonii</i>	Жовтий
<i>Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium periodonticum, Campylobacter showae, Campylobacter rectus, Campylobacter gracilis, Campylobacter ochracea, Prevotella intermedia, Prevotella nigrescens, Prevotella melaninogenica</i>	Помаранчевий
<i>Treponema denticola, Eubacterium nodatum, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia</i>	Червоний

Звичайно, між мікроорганізмами ротової порожнини існує симбіотичний зв'язок, причому коменсальні популяції не завдають значної шкоди макроорганізму та підтримують контроль за розвитком патогенних видів, запобігаючи їхній адгезії до слизової оболонки. Порушення балансу екосистеми ротової порожнини призводить до дисбіозу, при якому можуть розвинутися певні захворювання (наприклад, карієс, пародонтит та ін.), і бактерії стають патогенними лише після того, як вони долають бар'єр, створений коменсалами, викликаючи тис самим інфекційну патологію [d, стор. 31].

1.2. Структура та функції мікроорганізмів у ротовій порожнині.

Бактеріальна флора ротової порожнини людини в основному зводиться до коків, паличок, звивистих форм, а також бактерій без клітинних стінок [і, стор. 6,9,14,15].

Кокова флора

Стрептококи (під Streptococcus)

Близько 30–60% всієї мікрофлори ротової порожнини складають факультативно й облігатно анаеробні стрептококи, які належать до родини Streptococcaceae. Стрептококи є основними мешканцями ротової порожнини людини (в 1 мл слини міститься до 10^8 – 10^{11} стрептококів) [і, стор. 6].

Володіючи значною ферментативною активністю, стрептококи здатні зброджувати вуглеводи з утворенням молочної кислоти, що пригнічує ріст гнилісних бактерій, які можуть траплятися у ротовій порожнині. Крім того, кислоти, що утворюються за участю стрептококів, знижують рН у ротовій порожнині і тим самим спричиняють розвиток карієсу [і, стор. 6].

Стрептококи ротової порожнини є особливою екологічною групою, завдяки чому отримали назву «оральні». До них належать такі види, як *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* та ін. [і, стор. 7].

Колонізація різних ділянок ротової порожнини за участю оральних стрептококів має певні якісні та кількісні варіації у залежності від умов життя. Звичайно, такі види, як *Streptococcus salivarius* і *Streptococcus mitis*, присутні у ротовій порожнині у 100% випадків [і, стор. 7].

Такі мікроорганізми, як *Streptococcus mutans* і *Streptococcus sanguis*, виявляються у великій кількості на зубах, а *Streptococcus salivarius* – як правило, на поверхні язика. Натомість *Streptococcus mutans* і *Streptococcus sanguis* виявляються у ротовій порожнині лише після пошкодження зубів [і, стор. 7].

Стафілококи (під Staphylococcus)

Стафілококи – це грампозитивні коки. Вони у ротовій порожнині здорової людини трапляються у середньому в 30% випадків [і, стор. 7,8].

У зубному нальоті та на яснах здорових людей із усіх стафілококів є присутнім в основному *Staphylococcus epidermidis*. У деяких осіб у ротовій порожнині можуть виявлятися також *Staphylococcus aureus*, що є найбільш патогенним видом [і, стор. 8].

Володіючи значною ферментативною активністю, стафілококи беруть участь у розщепленні залишків їжі у ротовій порожнині. Патогенні стафілококи (зокрема коагулазопозитивні), що зустрічаються на слизовій оболонці носоглотки та у ротовій порожнині, є частою причиною виникнення ендогенних інфекцій, спричиняючи різні гнійно-запальні процеси ротової порожнини [і, стор. 8].

Пептострептококи (під Peptostreptococcus)

У ротовій порожнині людини трапляються такі види пептострептококів, як *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus magnus* і *Peptostreptococcus micros*. Пептострептококи здатні спричинити гнійно-запальні захворювання різної локалізації в асоціації з іншими мікроорганізмами [і, стор. 8].

Пептококи (під Peptococcus)

Пептококи найчастіше трапляються в асоціаціях із фузобактеріями та спірохетами при глибоких пульпітах, пародонтиті, а також абсцесах щелепно-лицьової ділянки. Типовим видом є *Peptococcus niger* [і, стор. 8].

Вейлонели (під Veillonella)

Концентрація вейлонел (зокрема такого виду, як *Veillonella parvula*) у слині є приблизно такою ж самою, як і зеленавих стрептококів. У ротовій порожнині здорових людей ці бактерії присутні постійно у великих кількостях (в 1 мл слини – до 10^7 – 10^{11}) [і, стор. 9].

Вони добре ферментують оцтову, пірвиноградну й молочну кислоти до CO₂ та води і тим самим нейтралізують кислі продукти метаболізму інших бактерій, що дозволяє розглядати їх як антогоністів тих бактерій, що спричиняють карієс. Самостійно ці бактерії, як правило, не спричиняють

розвитку патологічних процесів, але можуть входити до складу змішаних груп патогенних мікроорганізмів [і, стор. 9].

Кількість вейлонел зростає при запальних процесах, а також при одонтогенних абсцесах ротової порожнини [і, стор. 9].

Нейсерії (pid Neisseria)

Нейсерії завжди у великій кількості зустрічаються у ротовій порожнині здорових людей (до 1–3 млн в 1 мл слини). Вони здатні активно редукувати кисень, що знижує окислювально-відновний потенціал середовища і тим самим створює необхідні умови для розвитку анаеробної мікрофлори [і, стор. 9].

Розрізняються пігментоутворюючі види та види, що не здатні утворювати пігмент. Ті бактерії, що не утворюють пігмент, найчастіше знаходяться у пульпі та періодонті при гострому серозному запаленні, а також при катаральному запаленні слизової оболонки ротової порожнини [і, стор. 9].

Паличкоподібні форми бактерій

Лактобацили (pid Lactobacillus)

Із лактобацил (або лактобактерій) у ротовій порожнині людини найчастіше трапляються *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus brevis* і *Lactobacillus casei*. Звичайно, лактобактерії зумовлюють так зване молочнокисле бродіння [і, стор. 10].

З огляду на утворення великої кількості молочної кислоти вони затримують ріст (тобто є антагоністами) патогенної, гнилісної та газоутворюючої мікрофлори, натомість спричиняють розвиток карієсу. Кількість лактобацил у ротовій порожнині при карієсі, звісно, зростає і залежить від величини каріозних уражень [і, стор. 10].

Ці бактерії здатні існувати при знижених значеннях рН і, синтезуючи велику кількість кислот, лише посилюють процес утворення карієсу. Ці мікроорганізми відіграють вирішальну роль також у деструкції дентину після деформації емалі [і, стор. 10].

Біфідобактерії (pid Bifidobacterium)

Біфідобактерії легко зв'язуються з рецепторами епітеліальних клітин та утворюють біоплівки, тим самим перешкоджаючи колонізації епітелію патогенними бактеріями [і, стор. 10].

Пропіонібактерії (pid Propionibacterium)

Пропіонібактерії є антагоністами патогенної мікрофлори, і їх рідко виділяють при гнійно-запальних процесах в асоціації з іншими збудниками мікробної природи [і, стор. 11].

Коринебактерії (pid Corynebacterium)

Коринебактерії майже завжди та у великих кількостях трапляються у ротовій порожнині здорової людини. Це в основному непатогенні представники роду [і, стор. 11].

Характерною особливістю коринебактерій, які мешкають у ротовій порожнині, є їхня здатність знижувати окисно-відновний потенціал, що сприяє росту та розмноженню анаеробних представників. Загалом вважається, що деякі види коринебактерій можуть бути причиною виникнення гнійних запалень ротової порожнини [і, стор. 11,12].

Бактероїди (pid Bacteroides)

Типовим представником є *Bacteroides fragilis*, що трапляється у складках слизової оболонки ротової порожнини біля основи зубів. Такий вид, як *Bacteroides forsythus*, є одним із пародонтопатогенних видів мікроорганізмів [і, стор. 12].

Порфіромонади (pid Porphyromonas)

Найбільш часто із ротової порожнини виділяються такі види, як *Porphyromonas asaccharolytica* (типовий вид), *Porphyromonas endodontalis* і *Porphyromonas gingivalis*. Кількість цих мікроорганізмів збільшується при різних гнійно-запальних процесах ротової порожнини (зокрема у зубних гранульомах, а також при гнійному остеомієліті щелеп та актиномікозі) [і, стор. 12].

Превотели (pid Prevotella)

У ротовій порожнині частіше трапляються такі види, як *Prevotella melaninogenica* (типовий вид), *Prevotella buccae*, *Prevotella denticola*, *Prevotella oralis* і *Prevotella oris*. Превотели населяють ясенний жолобок, а також кишені слизової оболонки [і, стор. 12].

Вони беруть участь у виникненні різних одонтогенних інфекцій у ротовій порожнині, а також розвитку захворювань пародонту [і, стор. 12].

Фузобактерії (під Fusobacterium)

Фузобактерії є постійно присутніми у ротовій порожнині (в 1 мл слини – кілька десятків тисяч). Патогенність веретеноподібних паличок різко збільшується у змішаних культурах разом зі спірохетами, вібріонами й анаеробними коками [і, стор. 12].

При різних патологічних процесах кількість фузобактерій різко зростає. Так, при виразково-некротичних ураженнях (на прикладі ангіни Венсана, гінгівіту й стоматиту) кількість фузобактерій збільшується у 1000–10000 разів одночасно з різким зростанням кількості інших анаеробів, особливо спірохет [і, стор. 12].

Фузобактерії знаходяться у каріозному дентині та в ясенних кишнях при пародонтиті. При основних ураженнях у ротовій порожнині людини трапляються *Fusobacterium nucleatum* і *Fusobacterium necrophorum* [і, стор. 12].

Лептотрихи (під Leptotrichia)

Ці бактерії здатні ферментувати глюкозу з утворенням великої кількості молочної кислоти, що призводить до зниження рівня рН до 4,5. Лептотрихи (зокрема *Leptotrichia buccalis*) присутні у ротовій порожнині постійно (частіше біля шийки зубів) у великій кількості (в 1 мл слини – 10^3 – 10^4 мікроорганізмів) [і, стор. 13].

При захворюваннях на прикладі пародонту кількість цих бактерій у ротовій порожнині зростає. Такий вид, як *Leptotrichia buccalis*, виконує роль специфічних центрів формування зубного нальоту та зубного каменю, а також разом із лактобактеріями бере участь у процесах демінералізації зубних тканин [і, стор. 13].

Актиноміцети (під Actinomyces)

Актиноміцети майже завжди присутні у ротовій порожнині здорової людини (зокрема такі види, як *Actinomyces israelii*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces viscosus* та *Actinomyces odontolyticus*). Ці бактерії беруть участь у розвитку карієсу та різних захворювань пародонту [і, стор. 14].

У випадку зниження опірності макроорганізму актиноміцети можуть спричинити таку ендогенну інфекцію, як актиномікоз – це захворювання, що протікає у вигляді хронічного гнійного запалення з розвитком гранульом, абсцесів і свищів [і, стор. 14].

Звивисті форми

Родина Spirochaetaceae

Спірохети заселяють ротову порожнину людини з моменту прорізування молочних зубів у ранньому дитячому віці та з цього часу стають постійними мешканцями ротової порожнини. Вони відносяться до таких родів, як, наприклад, *Borrelia* і *Treponema* [і, стор. 14].

Рід *Borrelia* представлений у ротовій порожнині такими видами, як *Borrelia buccalis* і *Borrelia vincentii*. Вони виявляються у складках слизової оболонки ротової порожнини і кишнях ясен [і, стор. 14].

Рід *Treponema*. У ротовій порожнині трапляються такі види, як *Treponema orale*, *Treponema macrodentium* і *Treponema denticola* [і, стор. 14].

Спірохети посилено розмножуються у ротовій порожнині при значному розмноженні всіх інших анаеробних мікроорганізмів. Вони зумовлюють різні патологічні процеси у ротовій порожнині тільки у поєднанні з іншими мікроорганізмами, зокрема коками, фузобактеріями та вібріонами [і, стор. 15].

Багато спірохет виявляються при виразково-некротичних ураженнях слизової оболонки ротової порожнини (наприклад, при виразковому стоматиті чи ангіні Венсана), у патологічних кишнях ясен, при важких формах пародонтиту, у каріозних вогнищах, а також некротизованій пульпі [і, стор. 15].

Бактерії без клітинної стінки

Родина Mycoplasmataceae

Рід *Mycoplasma*. Серед мікоплазм у ротовій порожнині присутні такі види, як *Mycoplasma orale* та *Mycoplasma salivarium*. Вони, звичайно, виявляються при захворюваннях пародонту [і, стор. 15].

Щодо грибної флори ротової порожнини людини у нормі, у ротовій порожнині здорових людей у 40–50% випадків трапляються зазвичай дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Патогенні властивості найбільш виражені у такого виду, як *Candida albicans* [і, стор. 15,16].

До того ж у ротовій порожнині людини можуть траплятися й інші види дріжджоподібних грибів, зокрема *Candida tropicalis* і *Candida crusei*. На тлі різних імунодефіцитних станів або тривалої антибактеріальної терапії, що призводить до дисбактеріозу, ці гриби спричиняють різного роду кандидози [і, стор. 16].

Клінічний перебіг цих захворювань може проявлятися у вигляді як місцевого ураження ротової порожнини, так і генералізованого кандидозу з множинними ураженнями внутрішніх органів людини [і, стор. 16].

Таким чином, половина резидентної мікрофлори ротової порожнини складається зі стрептококів, а інша – з вейлонел (близько 25%) і дифтероїдів (близько 25%). Всі інші мікроорганізми ротової порожнини (стафілококи, спірохети, лактобактерії, фузобактерії, бактероїди, актиноміцети, нейсерії, мікоплазми, дріжджоподібні гриби) відносяться до другорядних представників мікрофлори і знаходяться у набагато меншій кількості [і, стор. 16].

Між зазначеними постійними представниками існують певні антагоністичні або синергічні відносини. Вважається, що деякі стрептококи (зокрема *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, а також *Streptococcus mitis*), вейлонели і дифтероїди є стабілізуючою частиною мікрофлори ротової порожнини, а інші стрептококи (наприклад *Streptococcus mutans*) поряд із лактобацилами, бактероїдами й актиноміцетами – відповідно, агресивною мікрофлорою [і, стор. 16].

Кількість мікроорганізмів у ротовій порожнині змінюється протягом доби, і при цьому провідну роль відіграє постійне продукування слини, що

різко знижується у нічний час. Факторами, що зумовлюють тимчасову чи постійну зміну вмісту окремих представників флори у ротовій порожнині, є антибіотики, зміна дієти, різні фізіологічні впливи, ліквідація всіх каріозних уражень зубів і видалення зруйнованих зубів, а також різні соматичні захворювання [i, стор. 16].

1.3. Вплив мікробіотів на загальне здоров'я. Звичайно, на перший погляд здається, що тканини пародонту займають в організмі людини доволі незначне місце і патологічні процеси, які можуть у них розвиваються, не здатні значно впливати на його загальний стан. Але це далеко не так, і з проведенням досліджень протягом останніх десятиліть було показано, що будь-який (навіть доволі незначний) запальний процес у пародонті буде впливати на загальний стан організму [j, стор. 35].

При цьому зацікавленість системними ефектами інфекції тканин пародонту поновилася на початку 90-х років із проведенням досліджень з контролю клінічних випадків й інших епідеміологічних досліджень, із отриманням результатів яких було продемонстровано статистично значимі зв'язки між станом ротової порожнини і деякими системними захворюваннями в організмі [j, стор. 35].

На клітинному й молекулярному рівнях запалення у тканинах пародонту визначається наявністю клітинних інфільтратів, а також вивільненням різноманітних цитокінів. Головним провокуючим фактором, що викликає запалення тканин ясен, є наявність зубного нальоту на поверхні зубів та ясен [j, стор. 35].

Бактерії зубного нальоту на початку його формування (типово до подібних бактерій відносяться грампозитивні коки й ниткоподібні бактерії) призводять до вивільнення різних хімічних сполук під час їхнього нормального метаболізму (це зокрема органічні кислоти, пептиди та ін.). Продукти зубного нальоту, такі, як молекули ліпополісахаридів, як відомо, запускають ланцюг

реакцій, що призводять до виникнення реакцій відповіді з боку організму, а також подальшої деструкції [j, стор. 35].

Подібні продукти є розчинними і проникають у поверхневі шари епітелію ясен, де викликають продукування клітинами епітелію ясен різноманітних біологічно активних медіаторів, головним чином цитокінів. Переважна кількість клітин тканин пародонту та фібробластів тканин ясен здатні виробляти простагландини, інтерлейкіни (зокрема IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8), фактор некрозу пухлин альфа (або TNF- α) і гамма (або INF- γ), а також інтерферон і металопротеїнази матриксу [j, стор. 35].

Ці всі медіатори впливають на запалення у ротовій порожнині як локально, так і у віддалених ділянках. Подібні продукти опосередковують вплив на певну кількість клітинних процесів, включаючи рекрутування та хемотаксис нейтрофільних гранулоцитів до зазначеної ділянки, що супроводжується підвищеною пропускнуою здатністю судин ясен [j, стор. 35].

Це все призводить до екстравазації або просочування протеїнів плазми крові з кровоносних судин до тканин. Відповідь епітелію полягає в індукції власних систем захисту, що включає продукування антимікробних пептидів, таких, як дефензини, кальпротектин тощо [j, стор. 35].

Також захисна система слини спрацьовує на обмеження росту бактерій, а саме змиває бактерії з поверхні ротової порожнини, продукує різні антимікробні протеїни тощо. У випадку, якщо матрикс бактерій зубного нальоту продовжує розростатися й поширюватися у під'ясенний простір, то всі ці шкідливі компоненти будуть стимулювати епітелій до продукування біологічно активних медіаторів, у результаті чого можливе подальше втягнення у цей процес різних видів клітин, включаючи нейтрофільні гранулоцити, Т-лімфоцити, моноцити та ін. [j, стор. 35,36].

Подальший хронічний перебіг запалення у яснах, а також виникнення його загострення зумовлює залучення у цей патологічний процес різних імунних клітин (включаючи фібробласти), що збільшує утворення запальних цитокінів у тканинах ротової порожнини. Звичайно, ознаки специфічних

антитіл мікроорганізмів ротової порожнини можуть появлятися у периферійній крові [j, стор. 36].

Подібна реакція гострої фази асоціюється із запаленням ясен, включаючи продукування С-реактивного білка, фібриногену та комплементу як локальними тканинами, так і печінкою. Ці всі біологічно активні продукти лише посилюють запальну реакцію і можуть здійснювати значний вплив на ініціацію прогресування процесів системного захворювання, такого, як, наприклад, атеросклероз [j, стор. 36].

Подальше прогресування запального процесу призводить до деструкції колагенових волокон періодонту, а також власної пластинки ясен та кістки альвеолярного відростку. Далі це все призводить до руйнування цих тканин пародонту і перехід запального процесу у яснах у пародонтит [j, стор. 36].

Це запалення асоціюється з екстенсивним утворенням нальоту, у якому переважають анаеробні грамнегативні бактерії та спірохети. Існують певні клінічні обґрунтування зв'язку між запаленням тканин ясен і системними хронічними запальними захворюваннями [j, стор. 36].

При цьому існує 2 вірогідних механізми такого взаємозв'язку. Один із них передбачає безпосередній вплив бактерій ротової порожнини чи продуктів їхньої життєдіяльності на патогенез атеросклеротичних бляшок при атеросклерозі, інфаркті міокарду та ін. [j, стор. 36].

Також є можливий вплив медіаторів запалення, що викликається пародонтальними патогенами, і розвитку хронічних ускладнень. До того ж існує спільна думка про те, що хронічні захворювання, такі, як атеросклероз, інсульт та діабет, мають багатофакторне походження [j, стор. 36].

Існує достатньо доказів щодо того, що всі зазначені захворювання виникають у результаті запалення ясен і хронічної пародонтальної інфекції. При проведенні серій перехресних досліджень було виявлено тісний взаємозв'язок між С-реактивним білком гострої фази у сироватці крові й тяжкістю ураження тканин пародонту [j, стор. 36].

C-реактивний білок активується при інфікуванні, травмах, некрозах і наявності різних злжакісних утворень, а також є пов'язаним із серцевими захворюваннями та діабетом. Подібний білок синтезується у печінці у відповідь на присутність цитокінів, що продукуються при різних запаленнях, таких, як IL-1 α , IL-1 β й IL-6 [j, стор. 36].

У їхній продукції також беруть участь TNF- α , TNF- β і трансформуючий фактор росту. Звичайно, системний вплив захворювань пародонту на загальний стан організму людини є дуже значним і його не можна недооцінювати [j, стор. 36].

При цьому слід пам'ятати, що будь-яке стоматологічне утручання у ротовій порожнині призводить до короточасної бактеріємії, коли мікроорганізми ротової порожнини (умовно-патогенні чи патогенні) потрапляють у кровообіг. У випадку наявності у пацієнта певного хронічного захворювання (ревматизм, ендокардит та ін.) це може викликати його загострення [j, стор. 36].

Ризик подібного негативного впливу різко зростає при наявності захворювань пародонту, особливо це стосується генералізованого пародонтиту. Було визначено, що у разі втрати прикріплення м'яких тканин ясен до зубів та утворення пародонтальних кишень глибиною 3–4 мм виникає своєрідна виразкова поверхня площею 30–40 см² [j, стор. 36].

Патогенні мікроорганізми та їхні токсини з пародонтальних кишень дуже легко та у значній кількості проникають у кровообіг, тобто у цьому випадку стан бактеріємії стає постійним. Окрім подібного безпосереднього проникнення мікроорганізми також впливають на загальний стан організму шляхом системної дисемінації локально утворених медіаторів запалення, провокуванням аутоімунної відповіді, аспірації вмісту ротової порожнини, а також безпосереднім потраплянням в органи травлення і дихальні шляхи [j, стор. 36].

Слабко виражена, але стійка бактеріємія може призвести до того, що бактерії ротової порожнини будуть утворювати одне ціле із тромбоцитами

шляхом взаємодії рецептор-ліганд. При цьому було показано, що введення інфузії агрегуючих бактерій кроликам призвело до суттєвих гемодинамічних змін, гострої легеневої гіпертензії, а також кардіологічних аномалій, включаючи ішемічну хворобу серця [j, стор. 36,37].

Звичайно, це є ще одним підтвердженням, що подібна бактеріємія з ротової порожнини може мати серйозні наслідки для загального стану здоров'я пацієнта. Ці ж мікроорганізми та їхні токсини також призводять до підвищення кількості продукування печінкою С-реактивного білку, фібриногену та ін. [j, стор. 37].

Ці протеїни можуть негативно впливати й на інші органи-цілі (серце, мозок), викликаючи їхнє ураження. Аспірація патогенних мікроорганізмів з ротової порожнини у дихальні шляхи, а також їхня колонізація та виділення цитокінів можуть спровокувати ураження легень аж до виникнення пневмоній [j, стор. 37].

З іншого боку, із проведенням клінічних досліджень щодо визначення стану ротової порожнини було показано, що у пацієнтів із наявними захворюваннями пародонту легенева функція є значно гіршою, ніж у пацієнтів зі здоровою ротовою порожниною. Звичайно, це все вказує на необхідність своєчасного лікування захворювань пародонту [j, стор. 37].

Це зумовлює не тільки оздоровлення ротової порожнини, але й також сприяє покращенню загального стану організму пацієнта і запобігає виникненню ряду серйозних загальних захворювань. На початкових стадіях захворювання, коли запальним процесом охоплені лише ясна, ефекту можна досягти раціональною гігієною ротової порожнини [j, стор. 37].

Це все значно зменшує кількість зубних відкладень і відповідно до цього умовно-патогенних мікроорганізмів. Лікування генералізованого пародонтиту окрім різних гігієнічних заходів потребує також застосування терапевтичних, ортопедичних, фізіотерапевтичних і хірургічних методів лікування [j, стор. 37].

Таке лікування є досить тривалим і після проведеного його курсу є необхідним постійний диспансерний нагляд за пацієнтом. Але правильно

проведене комплексне лікування є досить ефективним і у разі підтримання хорошого стану тканин пародонту дозволяє зберегти здоровий стан ротової порожнини і разом з цим хороший загальний стан пацієнта [j, стор. 37].

У роботі за участю Н. І. Філімонової та ін. зазначається про вплив мікробіому ротової порожнини на розвиток серцево-судинних захворювань. Існує тісний взаємозв'язок між змінами якісного складу мікробіому ротової порожнини та соматичними патологіями, в основі яких лежить системний запальний компонент [L, стор. 75].

Загалом різні запальні захворювання ротової порожнини зумовлюються мікстовою інфекцією, яка викликається бактеріальною та дріжджовою мікрофлорою. Станом на наш час у ротовій порожнині людини ідентифіковано понад 700 різних видів бактерій, а у складі зубного нальоту – майже 400 видів [L, стор. 75].

Звичайно, розвиток захворювань серцево-судинної системи може бути зумовленим хронічною інфекцією та запаленням. Із врахуванням надмірної кількості пародонтогенних мікроорганізмів при патології у ротовій порожнині, а також наявності у них факторів патогенності, стає зрозумілим, що в основі патогенезу соматичних захворювань головну роль можуть відігравати різні імунологічні компоненти, які призводять до негативних змін в органах чи окремих тканинах серцево-судинної системи [L, стор. 75].

Загальні фактори ризику як для атерогенезу, так і для періодонтиту, включають куріння, вживання алкоголю, цукровий діабет та ожиріння. Серед мікроорганізмів, які найчастіше виявляються при аналізі крові у випадку атероматозних бляшок кровоносних судин, реєструються *Tannerella forsythensis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* і *Treponema denticola* [L, стор. 75].

Бактерії ротової порожнини мають прямий вплив на ендотеліальні клітини кровоносних судин, що може супроводжуватися здатністю індукувати їхнє поглинання макрофагами і стимулювати утворення пінистих клітин у

присутності ліпопротеїнів низької щільності. Деякі види бактерій, зокрема *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* і *Streptococcus mutans*, можуть навіть проникати й персистувати всередині ендотеліальних клітин аорти [L, стор. 75].

При цьому одним з аспектів впливу пародонтопатогенних бактерій на кровоносні судини є їхня здатність реагувати та взаємодіяти з тромбоцитами крові, які беруть участь у підтримці гомеостазу й імунної відповіді. Активація бактеріями тромбоцитів може викликати формування локальних тромбів і виснаження тромбоцитів, а також стимулювати секрецію клітинами прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α) і медіаторів, що значно погіршує процес протікання атеросклерозу [L, стор. 75,76].

Останній факт може свідчити про взаємозв'язок між незадовільною гігієною ротової порожнини та вираженими патологічними змінами запального характеру, а також ранніми ознаками деструктивних змін у пародонті [L, стор. 76].

1.4. Анатомічні особливості будови судин ротової порожнини.

Слизова оболонка ротової порожнини є достатньо кровозабезпеченою. Її кровопостачання здійснюється за рахунок артерій, які проходять паралельно її поверхні у підслизовій основі (або ж у ділянках, де вона відсутня, у сітчастому шарі власної пластинки) [к, стор. 37].

Від подібних артерій відходять гілки, що анастомозують з аналогічними судинами у сітчастому шарі власної пластинки слизової оболонки, які кровопостачають велике капілярне сплетення у сосочковому шарі. Петлі цього сплетення надалі проникають у сосочки, доходючи майже до базального шару епітелію слизової оболонки ротової порожнини [к, стор. 37].

Форма петель судинного сплетення слизової оболонки ротової порожнини переважно визначається формою сполучнотканинних сосочків, а їхня кількість – об'ємом кожного сосочка. На рис. 1.2 показано схему кровопостачання слизової оболонки ротової порожнини [к, стор. 37].

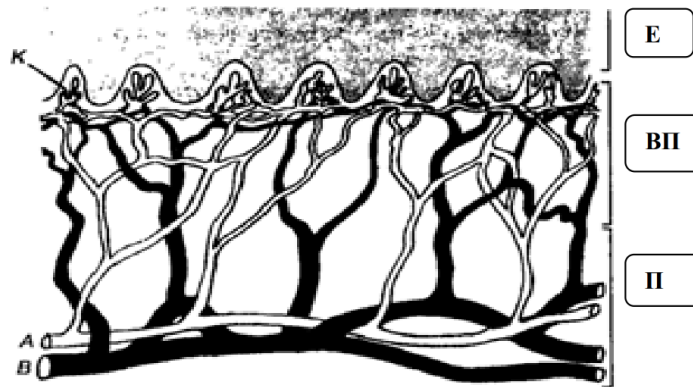


Рис. 1.2. Схема кровопостачання слизової оболонки ротової порожнини: Е – епітелій; ВП – власна пластинка; ПО – підслизова основа; А – артерії; В – вени; К – капіляри (що утворюють сплетення у сосочковому шарі власної пластинки слизової оболонки) [к, стор. 37]

У деяких ділянках слизової оболонки ротової порожнини частина капілярів вистелена фенестрованим ендотелієм. Так, у яснах близько 30% капілярів відносяться до капілярів саме фенестрованого типу, тоді як переважна більшість капілярів у слизовій оболонці щік мають безперервну ендотеліальну вистилку і таким чином відносяться до капілярів соматичного типу [к, стор. 37,38].

Капіляри слизової оболонки ротової порожнини переходять у посткапіляри (так звані метартеріоли), у яких ендотелій оточений шаром серицитів. Із посткапілярів кров надалі потрапляє у вени, розміщені поряд з артеріолами [к, стор. 38].

Кровопостачання в усіх ділянках слизової оболонки ротової порожнини є більшим, ніж у шкірі, і найбільш інтенсивним воно є у яснах. Між артеріолами та венулами у слизовій оболонці ротової порожнини є численні шунти [к, стор. 38].

Лімфатичне русло слизової оболонки ротової порожнини веде свій початок від мішкоподібних лімфатичних капілярів неправильної форми, що сліпо починаються у сосочковому шарі слизової оболонки поблизу верхівки сполучнотканинних сосочків. Лімфатичні капіляри сполучаються у збірні

судини, діаметр яких поступово збільшується із проникненням углиб тканини [к, стор. 38].

У сітчастому шарі слизової оболонки ротової порожнини збірні лімфатичні судини проходять разом із кровоносними залежно від локалізації конкретної ділянки слизової оболонки. Вони прямують до верхніх шийних, піднижньощелепних або шийних лімфатичних вузлів [к, стор. 38].

РОЗДІЛ II. ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ФАКТОРІВ СЕРЕДОВИЩА ТА СТИЛІВ ЖИТТЯ НА МІКРОБІОМ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

2.1. Залежність між хворобами ротової порожнини і нейродегенеративними захворюваннями. У роботі за участю J. S. Nicholson та ін. зазначається, що хвороба Альцгеймера призводить до дисбактеріозу ротової порожнини, та існує багато доказів того, що пацієнти з хворобою Альцгеймера відчують погіршення стану ротової порожнини після початку захворювання порівняно зі здоровими людьми. За характером прогресування хвороби спостерігається зниження рухової активності рота та кінцівок, у зв'язку з чим, наприклад, погіршується правильний процес чищення зубів [n, стор. 4].

Таким чином, ймовірність розвитку карієсу та пародонтиту при хворобі Альцгеймера зростає, оскільки погіршення стану здоров'я ротової порожнини залишає більше можливостей для надмірного росту шкідливих видів мікроорганізмів. У свою чергу посилене запалення, що викликане пародонтитом, погіршує саме протікання хвороби Альцгеймера, оскільки патогенні мікроорганізми, відповідні за пародонтит, можуть вивільняти чи індукувати такі прозапальні цитокіни, як IL-1, IL-6 і TNF- α [n, стор. 4; q, стор. 1].

Пародонтит на початковому етапі асоціюється з підвищенням рівня вищезазначених маркерів протягом шестимісячного періоду, і до того ж пародонтит асоціюється зі зменшенням когнітивних здібностей при хворобі Альцгеймера. Звичайно, хвороба Альцгеймера є прямим наслідком бактеріальної інвазії, і мікробіота ротової порожнини, зокрема ті мікроорганізми, що відповідають за розвиток пародонтиту, можуть транспортуватися з ротової порожнини у мозок через кровотік, що призводить до бактеріємії [n, стор. 4].

Із проведенням досліджень було з'ясовано, що вміст *Porphyromonas gingivalis* – того самого мікроорганізму, що є відповідним за розвиток пародонтиту, у ротовій порожнині пацієнтів із нейродегенеративними

захворюваннями є значно вищим, ніж у здорових осіб, тож ці патогенні мікроорганізми можуть індукувати системну відповідь антитіл, впливаючи тим самим на прогресування нейродегенеративних захворювань [п, стор. 4].

У роботі за участю V. T. A. Tran та ін. мова йде про процес нейродегенерації, спричинений бактеріями ротової порожнини, які відповідають за патогенез мікрогліозу та астрогліозу. При цьому було виявлено, що *Porphyromonas gingivalis*, виділений із ротової порожнини пацієнтів із хронічним пародонтозом, опосередковує негативний ефект на мікроглію, астроцити й нейрони, спричиняючи дегенеративні процеси у цих нервових клітинах [р, стор. 3].

На рис. 2.1 показано схему мікрогліозу, астрогліозу та нейродегенерації при тривалому впливі бактеріальних кондиційованих середовищ (BCM) на основі *Porphyromonas gingivalis* [р, стор. 3].

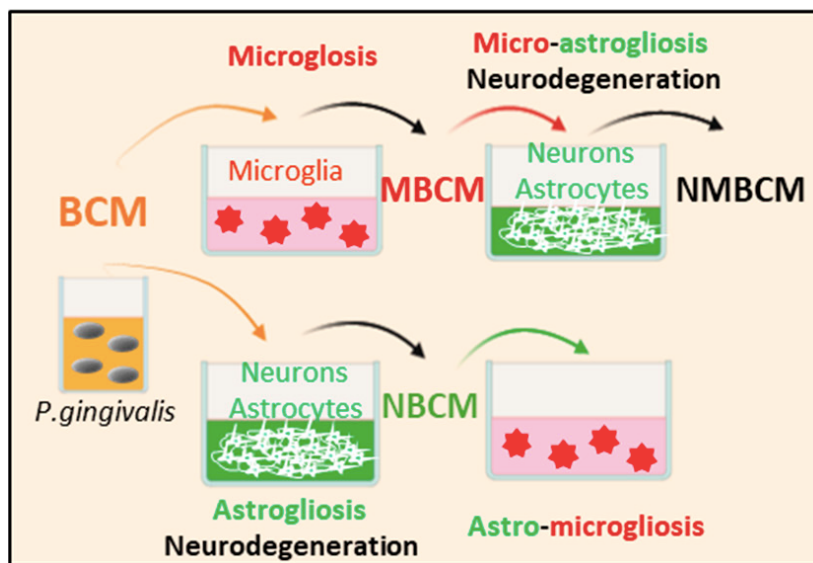


Рис. 2.1. Схема мікрогліозу, астрогліозу та нейродегенерації при тривалому впливі бактеріальних кондиційованих середовищ (BCM) на основі *Porphyromonas gingivalis* [р, стор. 3]

Згідно з рис. 2.1, бактеріальні кондиційовані середовища на основі *Porphyromonas gingivalis*, що був виділений із ротової порожнини пацієнтів із хронічним пародонтозом, демонструють прозапальні властивості, які характеризуються високим рівнем маркера CD86, що вказує на те, що мікроорганізми виду *Porphyromonas gingivalis* формують M1-стан мікроглії.

Таким чином, мікроглія є важливою проміжною ланкою у процесі нейродегенерації, викликаній *Porphyromonas gingivalis* [р, стор. 3].

У роботі за участю М. О. Р. Alvarenga та ін. продемонстровано взаємозв'язок між пародонтитом і нейродегенеративними захворюваннями. При цьому було показано, що у груп осіб, які страждали одночасно двома цими захворюваннями, спостерігалися вищі рівні маркерів запалення, а також вищі рівні IgG, що викликалися патогенними бактеріями, відповідними за розвиток пародонтиту, порівняно з групами осіб, де спостерігалися окремо випадки пародонтозу чи нейродегенеративних захворювань [r, стор. 10].

При цьому було зазначено, що пародонтит пов'язаний із нейродегенеративними захворюваннями через залучення бактерій виду *Porphyromonas gingivalis* у патогенетичний процес. Так, поверхня *Porphyromonas gingivalis* так само, як і поверхня інших грамнегативних бактерій, представлена ліпополісахаридами, що активують В-лімфоцити [r, стор. 10].

Porphyromonas gingivalis має у своєму складі такий фермент, як цистеїнова протеаза, або гінгіпаїн. Ця протеаза представлена двома молекулами CD14, які є рецепторами для ферменту ліпополісахариду, що дозволяє цим бактеріям пригнічувати імунну реакцію проти ліпополісахариду [r, стор. 10].

Розрив пародонтальної кишені є легким шляхом для доступу бактерій виду *Porphyromonas gingivalis* до системного кровообігу. У результаті прозапальні цитокіни надходять до системного кровообігу, звідки прямують до головного мозку і створюють там запальні вогнища [r, стор. 10].

Клітини мікроглії є переважаючими імунними клітинами головного мозку, і їхня активація за участю запалення відіграє значну роль у прогресуванні нейродегенеративних захворювань через нейротоксичність, опосередковану окисним стресом і запаленням, що призводить до загибелі нейронів. Таким чином, перехресний зв'язок між нейродегенеративними захворюваннями та пародонтитом лежить в основі праймінгу мікроглії, тобто

зміни фенотипу, під час якого клітина приймає прозапальний профіль, посилюючи тим самим нейрозапалення [r, стор. 10].

Щодо зв'язку між пародонтитом та хворобою Альцгеймера, цікаво, що *Porphyromonas gingivalis* був ідентифікований у головному мозку пацієнтів із хворобою Альцгеймера. На рис. 2.2 показано схему, що представляє основні висновки стосовно зв'язку між пародонтитом і нейродегенеративними захворюваннями [r, стор. 11].

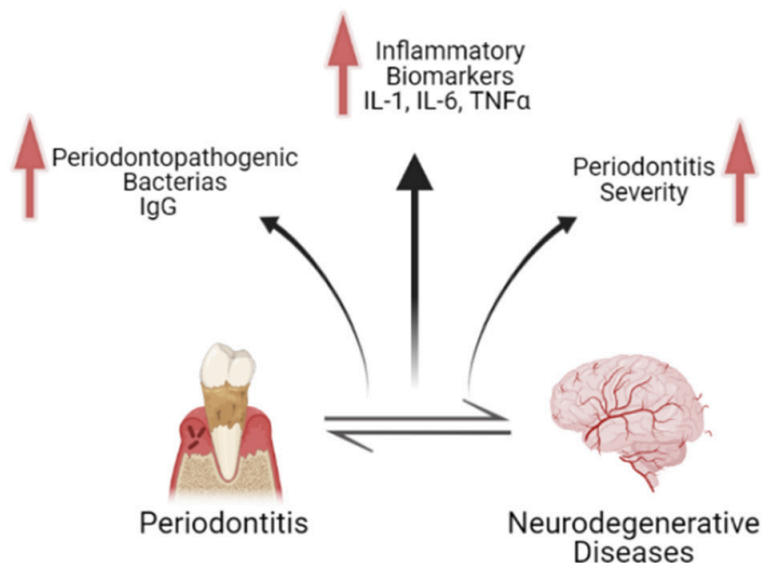


Рис. 2.2. Схема, що представляє основні висновки стосовно зв'язку між пародонтитом і нейродегенеративними захворюваннями [r, стор. 11]

У роботі за участю Narengaowa та ін. також зазначається про взаємозв'язок між пародонтитом та хворобою Альцгеймера. При цьому було з'ясовано, що пародонтит має позитивний зв'язок із хворобою Альцгеймера [s, стор. 3].

Із проведенням досліджень із пацієнтами з легкими когнітивними порушеннями було показано, що пацієнти з пародонтитом мали більш значне погіршення пам'яті порівняно з пацієнтами, які також страждали на легкі когнітивні порушення, натомість які не страждали при цьому на пародонтит. З приводу мікроорганізмів виду *Porphyromonas gingivalis*, які є ключовими збудниками пародонтиту, у головному мозку пацієнтів із хворобою Альцгеймера були виявлені ліпополісахариди та гінгіпаїн, що належали цим бактеріям [s, стор. 3; g, стор. 1].

Вважається, що при виникненні хвороби Альцгеймера патогенні мікроорганізми ротової порожнини та їхні токсичні речовини пошкоджують гематоенцефалічний бар'єр і викликають чи посилюють нейрозапалення, а також спричиняють відкладення амілоїдів та фосфорилування білка тау, що згодом призводить до когнітивних порушень. Звичайно, бактерії, що пов'язані із хворобою Альцгеймера, в основному є збудниками пародонту, і бляшки, що утворюються на поверхні зубів, в основному складаються з грамнегативних бактерій, включаючи *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* і *Tannerella forsythia* [s, стор. 3; v, стор. 6; w, стор. 2].

У роботі за участю S. M. Prunel та ін. також мова йде про роль патогенних мікроорганізмів у розвитку хвороби Альцгеймера. При цьому було з'ясовано, що у розвитку пародонтиту окрім *Porphyromonas gingivalis* беруть участь також такі види мікроорганізмів, як *Fusobacterium nucleatum* і *Prevotella intermedia*, і вони у більшій кількості виявляються у пацієнтів із хворобою Альцгеймера [t, стор. 250].

Рівні антитіл до бактерій виду *Prevotella intermedia* та *Fusobacterium nucleatum* були значно підвищені у сироватці крові пацієнтів із хворобою Альцгеймера порівняно з контрольною групою. Також було виявлено, що такі резистентні бактерії, як *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* та *Fusobacterium nucleatum*, були присутні на поверхні молярів верхньої щелепи у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, і до того ж ці бактерії утворюють складну біоплівку [t, стор. 250,251; x, стор. 495; y, стор. 1; z, стор. 176].

Звичайно, токсини бактерій ротової порожнини можуть викликати різні запальні процеси, що здатні поширюватися на сусідні частини центральної нервової системи, які пов'язані з початком розвитку хвороби Альцгеймера, зокрема на такі структури, як енторинальна кора головного мозку та гіпокамп. До речі, цим можна пояснити втрату нюху (за який відповідає енторинальна

кора головного мозку) у пацієнтів із хворобою Альцгеймера [t, стор. 251; œ, стор. 1].

Також було виявлено, що мозок пацієнтів із хворобою Альцгеймера частіше колонізують також такі види мікроорганізмів, як *Treponema amylovorum*, *Treponema denticola*, *Treponema maltophilum*, *Treponema medium*, *Treponema pectinovorum*, *Treponema socranskii* та *Treponema vincentii*. До того ж було показано, що полісахариди *Porphyromonas gingivalis* відіграють значну роль у запаленні головного мозку, пов'язаному із хворобою Альцгеймера [t, стор. 251,252].

У роботі за участю L. I. Yu-chen та ін. зазначається про роль декількох основних бактерій ротової порожнини у патогенезі хвороби Альцгеймера. Зокрема мова йде про *Porphyromonas gingivalis* і спірохет [u, стор. 197].

Porphyromonas gingivalis – це грамнегативні анаеробні кокоподібні бактерії з капсулами та пілями, які можуть протистояти атаці імунних клітин організму і тим самим рости та розмножуватися в організмі. Інфекція за участю *Porphyromonas gingivalis* може спричинити як пародонтоз, так і пов'язані з ним серцево-судинні захворювання, діабет, атеросклероз і хвороба Альцгеймера [u, стор. 197; Σ, стор. 1].

Із проведенням клінічних та експериментальних досліджень було показано, що між пародонтозом, спричиненим *Porphyromonas gingivalis*, і хворобою Альцгеймера виявлено прямий зв'язок, а саме пародонтит пов'язаний зі зниженням когнітивних функцій у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, а рівень сироваткових антитіл проти *Porphyromonas gingivalis* був підвищеним у пацієнтів із хворобою Альцгеймера [u, стор. 197].

Звичайно, високий рівень експресії сироваткових антитіл проти *Porphyromonas gingivalis* прямо пов'язаний зі зниженням когнітивних функцій. Крім того, численні запальні фактори, такі, як TNF та IL-1, були присутні у тканинах головного мозку мишей, інфікованих *Porphyromonas gingivalis* – збудником пародонтиту, а також були локалізовані разом з β-амілоїдами, що

свідчить про те, що *Porphyromonas gingivalis* може індукувати розвиток хвороби Альцгеймера через нейрозапалення [u, стор. 197].

До того ж було виявлено, що ДНК та антигени *Porphyromonas gingivalis* присутні у тканинах головного мозку пацієнтів із хворобою Альцгеймера, і їхній вміст є значно вищим порівняно зі здоровими особами у контрольній групі. Таким чином, *Porphyromonas gingivalis* відіграє певну роль у виникненні та прогресуванні хвороби Альцгеймера [u, стор. 197].

Оскільки *Porphyromonas gingivalis* існують у головному мозку пацієнтів із хворобою Альцгеймера, шкідливий вплив цих бактерій на тканини головного мозку є багатогранним. Ці бактерії в основному індукують хворобу Альцгеймера безпосередньо через ліпополісахариди [u, стор. 197].

При проведенні досліджень із мишами було виявлено, що когнітивні здібності у тих особин, яким вводили ліпополісахарид *Porphyromonas gingivalis*, знижуються, оскільки бактеріальні ліпополісахариди спричиняють експресію катепсину В, що прискорює розщеплення амілоїдних попередників із подальшим надмірним накопиченням β -амілоїдів, які індукують утворення бляшок. Ліпополісахариди *Porphyromonas gingivalis* зв'язуються з рецепторами CD14, TLR-2, TLR-4 тощо на поверхні клітин, чим активують мікроглію, збільшують синтез факторів запалення, запускають нейрозапалення і призводять до преципітації β -амілоїдів і гіперфосфорилування тау-білка [u, стор. 197].

Важливу роль у патогенезі хвороби Альцгеймера відіграють також специфічні гінгіпаїни, що виділяються *Porphyromonas gingivalis*. Гінгіпаїн може розщеплювати білки комплементу, такі, як C1, C3, C4 та C5, і тим самим уникати знищення імунною системою мікроорганізму та підвищувати його інвазивність [u, стор. 197].

Крім того, гінгіпаїни можуть розкладати цитоскелет нервових клітин і виробляти пептидні фрагменти білка тау, які легко фосфорилуються і спричиняють формування токсичних нейрофібрилярних клубків [u, стор. 197].

Porphyromonas gingivalis також характеризується непрямими шляхами пошкодження мозкової тканини. Бактерії цього виду можуть індукувати синтез матриксних металопротеїназ, що пошкоджують гематоенцефалічний бар'єр і тим самим спричиняють проникнення таких макромолекул, як бактеріальні ліпополісахариди і різні фактори, що спричиняють запалення мозкової тканини [у, стор. 197].

Зрештою, преципітація β -амілоїдів, гіперфосфорильований тау-білок і вироблення нейрофібрилярних клубків викликають дегенерацію нервових клітин і разом з тим – когнітивні порушення [у, стор. 197].

Спірохети є дуже рухливими грамнегативними бактеріями, і з проведенням досліджень було показано, що ці бактерії також можуть бути пов'язаними із хворобою Альцгеймера. Спірохети володіють сильною нейротропністю і можуть проникати у тканини головного мозку через трійчастий або нюховий нерв [у, стор. 197,198].

Рівень виявлення трепонем у тканинах головного мозку, а також крові та спинномозковій рідині пацієнтів із хворобою Альцгеймера у 8–10 разів перевищує подібний показник у осіб із контрольної групи, а такі види мікроорганізмів, як *Treponema pallidum* і *Borrelia burgdorferi*, можуть бути більш тісно пов'язаними із хворобою Альцгеймера. До того ж токсини *Treponema pallidum* можуть спричинити загальний атрофічний параліч [у, стор. 198].

Ці бактерії спричиняють преципітацію β -амілоїдів і нейрофібрилярних клубків у тканинах головного мозку, викликаючи кортикальну атрофію та деменцію, що свідчить про те, що *Treponema pallidum* може бути однією з патогенних бактерій, які викликають хворобу Альцгеймера. Із проведенням досліджень на щурах було показано, що після інфікування особин *Borrelia burgdorferi* рівень преципітації β -амілоїдів і фосфорильованого тау-білка у головному мозку значно підвищився, що може бути одним із механізмів пошкодження головного мозку [у, стор. 198].

На рис. 2.3 показано схему порушення гематоенцефалічного бар'єру за участю бактерій ротової порожнини, токсинів та факторів запалення [и, стор. 197].

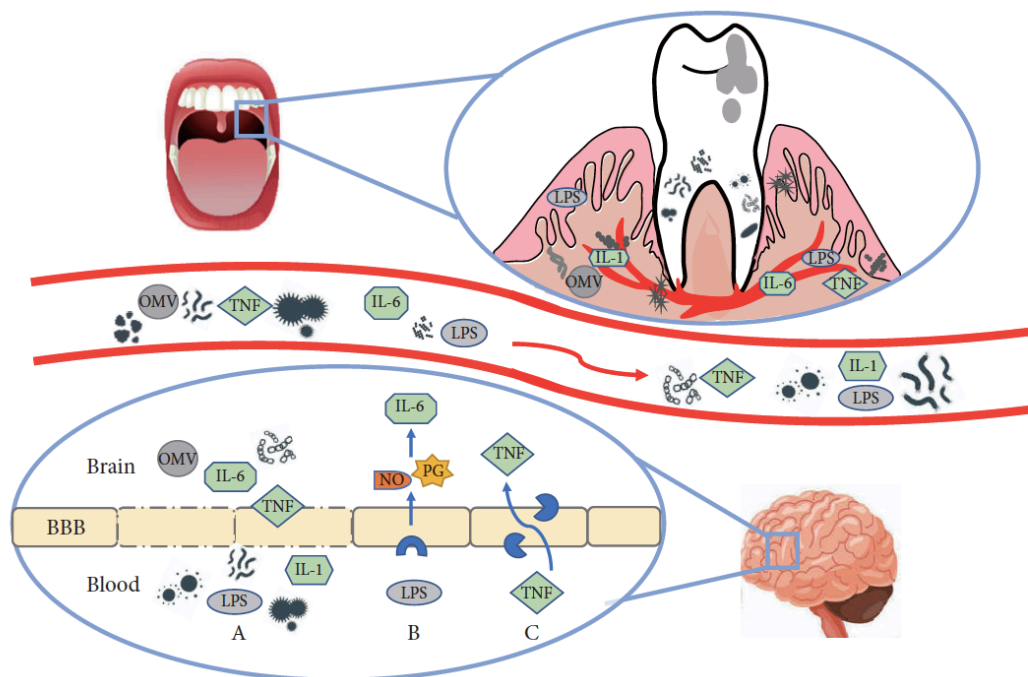


Рис. 2.3. Схема порушення гематоенцефалічного бар'єру за участю бактерій ротової порожнини, токсинів та факторів запалення: А – руйнування клітин, які забезпечують гематоенцефалічний бар'єр; В – активація бар'єрних клітин із подальшим виділенням оксиду азоту (NO) і простагландину (PG), які спричиняють вироблення такого фактора запалення, як IL-6; С – клітинно-специфічні транспортери; OMV – везикули зовнішньої мембрани; LPS – ліпополісахарид; TNF – фактор некрозу пухлин; IL-1,6 – інтерлейкіни-1, -6; BBB – гематоенцефалічний бар'єр [и, стор. 197]

У роботі за участю Х. Peng та ін. так само вказується про причинно-наслідковий зв'язок між пародонтитом і хворобою Альцгеймера. Із проведенням досліджень було показано, що тяжкість пародонтиту та рівень пізнання перебували у зворотній залежності у суб'єктів, у яких були відсутні менше 10 зубів [f, стор. 5].

Також було виявлено, що люди з геном АРОЕ-ε4 і меншою кількістю зубів мають більш швидке зниження когнітивних функцій, ніж люди без цих двох ризиків. До того ж втрата зубів, глибина пародонтальних кишень і ступінь

втрати альвеолярної кістки також пов'язані з когнітивними порушеннями, які виникають у осіб старше 45 років [f, стор. 5; ø, стор. 1].

Також було виявлено, що неправильні звички щодо чищення зубів також пов'язані з хворобою Альцгеймера. До того ж пародонтит, індукований *Porphyromonas gingivalis*, збільшує відкладення β -амілоїдів у головному мозку та підвищує рівні IL-1 β і TNF- α , що значно впливає на когнітивні здібності [f, стор. 5].

Із проведенням дослідження щодо експериментального хронічного пародонтиту, викликаного пероральним годуванням 10 мишей C57BL/6 *Porphyromonas gingivalis* або гінгіпаїном протягом 22 тижнів, було виявлено, що у мишей спостерігаються нейродегенеративні захворювання, схожі на хворобу Альцгеймера, і утворюється позаклітинний A β 1–42. Також *Porphyromonas gingivalis* може колонізувати мозок мишей і тим самим збільшувати накопичення A β 1–42 [f, стор. 5; п, стор. 1].

Було також виявлено, що гінгіпаїни, а саме вірулентні компоненти *Porphyromonas gingivalis*, є нейротоксичними і пошкоджують білок тау, що необхідний для нормального функціонування нейронів. Пригнічення дії гінгіпаїну за допомогою інгібіторів з низькою молекулярною масою може зменшити бактеріальний навантаження *Porphyromonas gingivalis* у тканинах головного мозку і тим самим запобігти виробленню A β 1–42 та зменшити нейрозапалення і пошкодження нейронів гіпокампу [f, стор. 5].

Звичайно, мікроорганізми ротової порожнини все більше впливають на тканини головного мозку з віком, що пов'язано зі збільшенням проникності гематоенцефалічного бар'єру. Також ці мікроорганізми та їхні токсини можуть потрапляти у центральну нервову систему через периферичні нерви, про що, наприклад, вказує наявність спірохет у трійчастому ганглії [f, стор. 5,6].

Через обмежену рухливість і погану гігієну ротової порожнини у пацієнтів із хворобою Альцгеймера загострюється запалення пародонту, що зрештою призводить до втрати зубів. Оскільки втрата зубів також впливає на

харчовий статус пацієнта, це може додатково погіршити пам'ять та інші функції нервової системи пацієнта [f, стор. 6].

До того ж у роботі за участю X. Peng та ін. мова йде про те, що бактерії ротової порожнини при пародонтиті можуть спричиняти і погіршувати протікання не тільки хвороби Альцгеймера, але й також інших системних захворювань, включаючи хвороби шлунково-кишкового тракту, рак, серцево-судинні захворювання, діабет, ревматоїдний артрит і навіть передчасні пологи. На рис. 2.4 показано схему взаємозв'язку між мікробіотою ротової порожнини та виникненням різних системних захворювань людини [f, стор. 6].

У роботі за участю X. Tan та ін. вказується про роль мікробного дисбіозу ротової порожнини у виникненні та розвитку хвороби Альцгеймера через вісь ротова порожнина-кишківник-головний мозок. Цікаво, що у пацієнтів при збільшенні проявів хвороби Альцгеймера кількість Firmicutes і Fusobacteria у ротовій порожнині поступово зростає, тоді як кількість Firmicutes і Bacteroidetes у кишковоки, навпаки, поступово зменшується [h, стор. 12].

До того ж пацієнти з помірними проявами хвороби Альцгеймера мають більше випадків передачі інфекції з ротової порожнини у кишковоки, ніж пацієнти з легкими проявами подібної хвороби або ж здорові особи. Із проведенням досліджень на мишах було показано, що пероральне введення слини, яка була взята із ротової порожнини з пародонтитом, особинам погіршує когнітивні функції та збільшує накопичення β -амілоїдів і нейрозапалення [h, стор. 12].

Крім того, дисбактеріоз кишковоки, прозапальні реакції кишковоки, порушення кишкового бар'єру та системне запалення також посилюються при хворобі Альцгеймера. Це свідчить про те, що мікробіота ротової порожнини, пов'язана з пародонтитом, може посилювати патогенез хвороби Альцгеймера через вісь кишковоки-головний мозок [h, стор. 12; a, стор. 1].

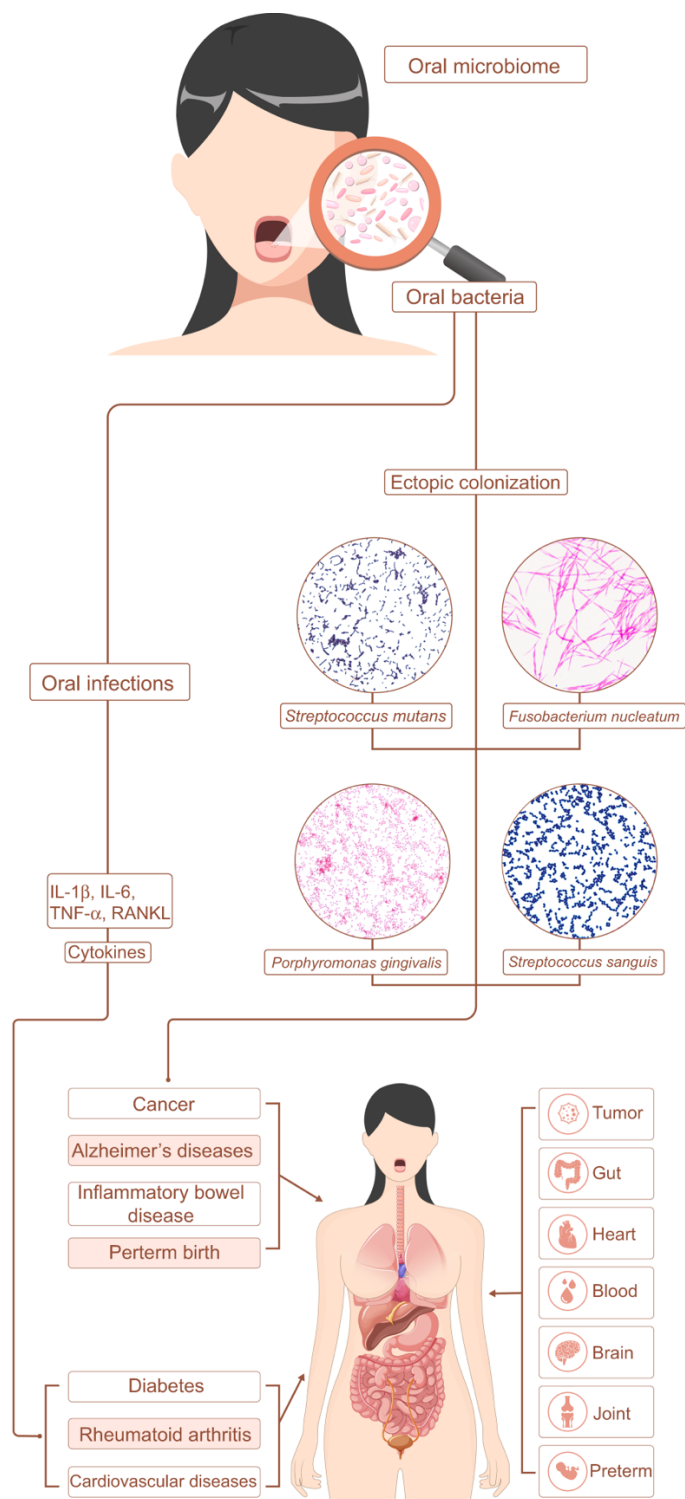


Рис. 2.4. Схема взаємозв'язку між мікробіотою ротової порожнини та виникненням різних системних захворювань людини. Мікроорганізми ротової порожнини впливають на процес виникнення системних захворювань через запальну реакцію, спричинену інфекцією ротової порожнини або ж колонізацією «оральних» мікроорганізмів в інших органах чи тканинах людського тіла, таких, як пухлини, кишковик, серце, кров, головний мозок, суглоби і плацента [f, стор. 2]

Із проведенням досліджень із щурами було показано, що інфекція ротової порожнини бактеріями виду *Fusobacterium nucleatum* загострює патології, пов'язані з хворобою Альцгеймера, і змінює мікробний склад кишковика зі значним збільшенням кількості представників родів *Streptococcus* sp. і *Prevotella* sp. Пероральне введення бактерій виду *Porphyromonas gingivalis* так само викликало порушення пам'яті та дисбактеріоз кишковика у мишей [h, стор. 12; в, стор. 1; д, стор. 1].

Також у роботі за участю Х. Тан та ін. вказується, що мікробіота ротової порожнини окрім хвороби Альцгеймера впливає на розвиток і патогенез таких системних захворювань, як діабет, неалкогольна жирова хвороба печінки, ревматоїдний артрит, запальні захворювання кишківника, рак підшлункової залози та кишківника, атеросклероз. На рис. 2.5 показано схему взаємодії між мікробіотою ротової порожнини та мікробіотою кишковика і вплив цієї взаємодії на різні системні захворювання [h, стор. 12].

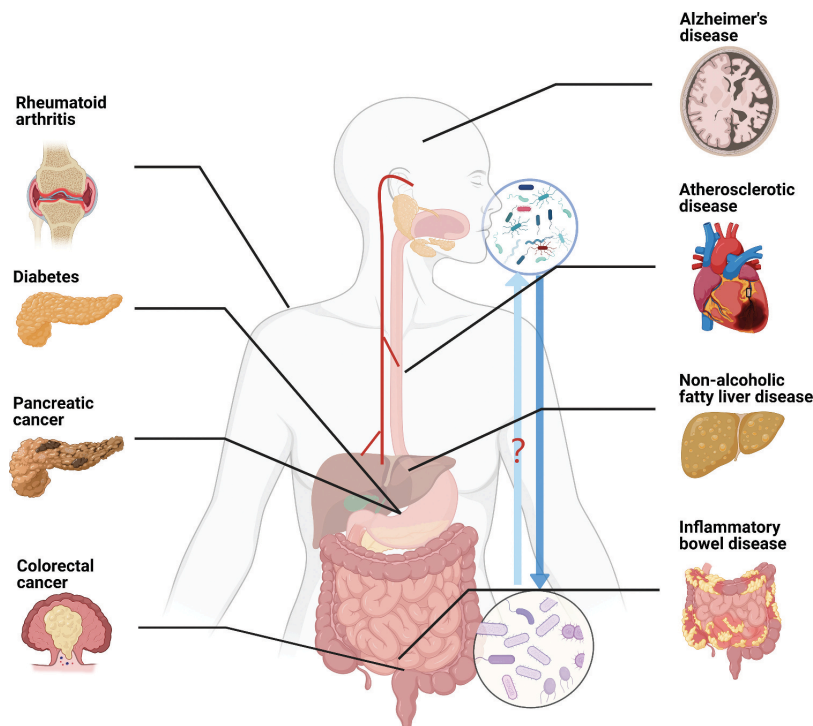


Рис. 2.5. Схема взаємодії між мікробіотою ротової порожнини та мікробіотою кишковика і вплив цієї взаємодії на різні системні захворювання. До них відносяться захворювання шлунково-кишкової системи, а також нервової, ендокринної, імунної і серцево-судинної системи [h, стор. 11]

У роботі за участю Н. Siddiqui та ін. охарактеризовано зв'язок між хворобою Альцгеймера та гінгівітом і бактеріями ротової порожнини, що викликають пародонтит. Щодо гену ApoE ε4, який відповідає за формування β-амілоїдів, то особи, які мають активний варіант цього гену, є вразливими до більшої кількості β-амілоїдів, окислювального стресу, лізосомального витоку, інфекцій та запалення, що виникає внаслідок цього [m, стор. 7].

Також при хворобі Альцгеймера у головному мозку виявляються актиноміцети і ліпополісахариди *Porphyromonas gingivalis*. Звичайно, актинобактерії зустрічаються у ротовій порожнині та у шлунково-кишковому тракті пацієнтів із хворобою Альцгеймера [m, стор. 7].

У роботі за участю М. Pisano та ін. стверджується, що так званий «мікробний гомеостаз» ротової порожнини порушується також при гормональних змінах, переході на нову дієту та поганій гігієні ротової порожнини, що спричиняє дисбактеріоз. До того ж існують дані про підвищену колонізацію представників роду *Candida* sp. у ротовій порожнині пацієнтів, які носять протези з поліметакрилату, а також підвищену поширеність *Staphylococcus aureus* і *Lactobacillus* sp. у ротовій порожнині людей віком від 70 років [o, стор. 1865].

Зміни у складі бактеріальної мікрофлори ротової порожнини з часом зумовлюються змінами фізичних і біологічних властивостей окремих ділянок ротової порожнини. Наявність різних анатомічних мікроніш, які забезпечують особливі фізико-хімічні характеристики, придатні для розвитку певного типу мікрофлори, такі, як, наприклад, рН, а також кисневий, температурний чи окисно-відновний потенціал, дають змогу певним мікроорганізмам заселити ці ніші [o, стор. 1865].

Відомо, що куріння є важливим фактором ризику виникнення різних захворювань ротової порожнини, а також системних захворювань. Із проведенням досліджень було продемонстровано негативний вплив тютюну із виникненням системних патофізіологічних змін, які можуть призвести до

захворювань, пов'язаних із хімічними речовинами, важкими металами, частинками та іншими складовими тютюну [о, стор. 1865].

Звичайно, куріння є одним із найважливіших факторів навколишнього середовища, що значно впливає на мікробіом ротової порожнини. Токсичні компоненти та бактерії, що присутні у сигаретах, діють прямо чи опосередковано на бактеріальну флору ротової порожнини через імуносупресію, дефіцит кисню, утворення біоплівки чи інші потенційні механізми, що врешті-решт призводять до втрати корисних видів мікроорганізмів ротової порожнини та їхньої заміни на патогенні, і внаслідок цього – до виникнення захворювань ротової порожнини [о, стор. 1865].

Із проведенням досліджень щодо висіву зразків із ротової порожнини курців було показано, що у ротовій порожнині курців спостерігається менша кількість представників родів *Neisseria* sp. та *Branhamella* sp. порівняно з тими особами, що не курять. Таким чином, у ротовій порожнині курців спостерігається дуже різноманітний анаеробний мікробіом, що багатий на патогенні види і бідний на коменсальні види, і він більш тісно пов'язаний із хворобливими станами і створює сприятливе середовище для виникнення запальних захворювань [о, стор. 1865; f, стор. 1; ©, стор. 1].

Таким чином, правильні стадії колонізації та формування мікробіому ротової порожнини мають вирішальне значення для розвитку та підтримки здоров'я організму господаря. Із проведенням досліджень на мишах, було показано, що у тих особин, у ротовій порожнині яких були повністю відсутні мікроорганізми, частіше спостерігалися імунні розлади, що вказує на динамічну кореляцію між наявністю мікроорганізмів у ротовій порожнині та здоров'ям [о, стор. 1866; Δ, стор. 1].

У якості підсумку щодо впливу мікробіоти ротової порожнини на головний мозок на рис. 2.6 показано схему, що демонструє механізм пошкодження тканин головного мозку за участю мікрофлори ротової порожнини [и, стор. 196].

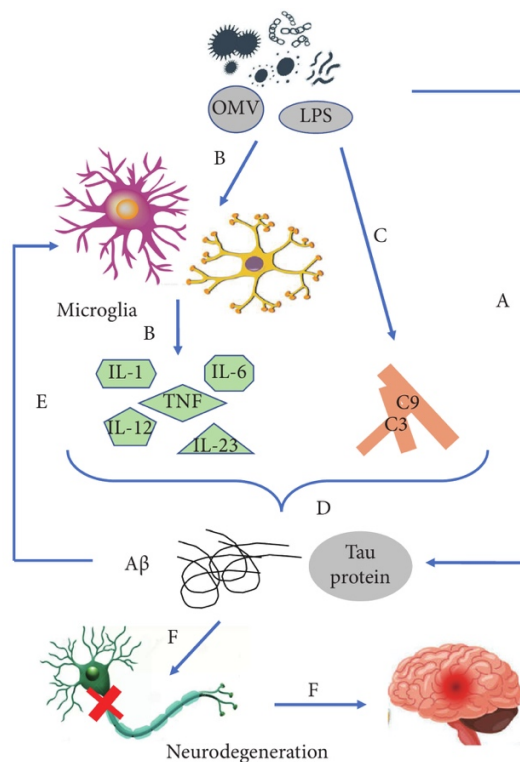


Рис. 2.6. Схема, що демонструє механізм пошкодження тканин головного мозку за участю мікрофлори ротової порожнини: А – Деякі бактерії можуть безпосередньо виробляти β -амілоїди у тканинах головного мозку; В – Мікроглія безперервно активується бактеріями та токсинами, що потрапляють у тканини головного мозку, вивільняючи фактори запалення і викликаючи нейрозапалення; С – Бактерії та токсини активують систему комплементу; D – Фактори запалення та фрагменти комплементу, що спричиняють преципітацію β -амілоїдів та гіперфосфорильовання тау-білка; E – преципітація β -амілоїдів та гіперфосфорильовання тау-білка стимулює мікроглію до вироблення факторів запалення, які загострюють нейрозапалення; F – Надмірна преципітація β -амілоїдів і гіперфосфорильований білок тау пошкоджують нейрони та індукують хворобу Альцгеймера. OMV – везикули зовнішньої мембрани; LPS – ліпополісахариди; TNF – Фактор некрозу пухлин; $A\beta$ – амілоїдний β -білок; ІЛ-1,6,12,23 – Інтерлейкіни-1, -6, -12, -23 [у, стор. 196]

РОЗДІЛ III. ПЕРСПЕКТИВИ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ МЕТОДІВ КОРЕГУВАННЯ МІКРОФЛОРИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

3.1. Мікрофлора ротової порожнини у умовно здорової людини.

У ротовій порожнині людей у нормі містяться такі види і роди мікроорганізмів, як *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella* spp., *Candida albicans*, *Neisseria* spp., *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Lactobacterium* spp., *Porphyromonas gingivalis*, *Clostridium* spp., *Staphylococcus epidermidis* та *Actinomyces* spp. Склад резидентної мікрофлори ротової порожнини визначається такими факторами, як гігієнічні навички, захворювання зубів і пародонту, сезони року і навіть стан психоемоційного напруження.

Основною групою бактерій у ротовій порожнині здорової людини є *Streptococcus* spp., і до неї входять такі види, як *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis* і *Streptococcus milleri*, що колонізують ділянки ротової порожнини, до яких існує доступ кисню. Стрептококи характеризуються високою здатністю до адгезії до поверхні зубів і, коагрегуючи з іншими видами бактерій, беруть безпосередню участь в утворенні зубної біоплівки.

Переважаючими мікроорганізмами над'ясенного зубного нальоту є такі грампозитивні факультативно анаеробні бактерії, як *Actinomyces* sp., *Streptococcus* sp. і *Capnocytophaga* sp., і такі грамнегативні представники, як *Veillonella* sp., *Prevotella* sp., *Porphyromonas gingivalis* і *Tannerella forsythia*). Під'ясенні зубні відкладення беруть участь у захворюваннях пародонту і переважно включають такі види, як *Streptococcus* sp., *Prevotella denticola*, *Porphyromonas endodontalis* і *Porphyromonas gingivalis*.

Між мікроорганізмами ротової порожнини існує симбіотичний зв'язок, причому коменсальні популяції не завдають значної шкоди макроорганізму та підтримують контроль за розвитком патогенних видів, запобігаючи їхній адгезії до слизової оболонки. Порушення балансу екосистеми ротової порожнини призводить до дисбіозу, при якому можуть розвинутися певні захворювання, і

бактерії стають патогенними лише після того, як вони долають бар'єр, створений коменсалами, викликаючи тис самим інфекційну патологію.

Запальний процес у пародонті може впливати на загальний стан організму. При цьому існують статистично значимі зв'язки між станом ротової порожнини і деякими системними захворюваннями в організмі.

На клітинному й молекулярному рівнях запалення у тканинах пародонту визначається наявністю клітинних інфільтратів, а також вивільненням різноманітних цитокінів. Головним провокуючим фактором, що викликає запалення тканин ясен, є наявність зубного нальоту на поверхні зубів та ясен.

Бактерії зубного нальоту на початку його формування призводять до вивільнення різних хімічних сполук під час їхнього нормального метаболізму. Такі продукти зубного нальоту, як, наприклад, молекули ліпополісахаридів, запускають ланцюг реакцій, що призводять до виникнення реакцій відповіді з боку організму, а також подальшої деструкції.

Подібні продукти є розчинними і проникають у поверхневі шари епітелію ясен, де викликають продукування клітинами епітелію ясен різноманітних біологічно активних медіаторів, головним чином цитокінів. Переважна кількість клітин тканин пародонту та фібробластів тканин ясен здатні виробляти простагландини, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин альфа і гамма, а також інтерферон і металопротеїнази матриксу.

Ці всі медіатори впливають на запалення у ротовій порожнині як локально, так і у віддалених ділянках. Подібні продукти опосередковують вплив на певну кількість клітинних процесів, включаючи рекрутування та хемотаксис нейтрофільних гранулоцитів до зазначеної ділянки, що супроводжується підвищеною пропускнуою здатністю судин ясен.

Це все призводить до екстравазації або просочування протеїнів плазми крові з кровоносних судин до тканин. Відповідь епітелію полягає в індукції власних систем захисту, що включає продукування антимікробних пептидів, таких, як дефензини, кальпротектин тощо.

Також захисна система слини спрацьовує на обмеження росту бактерій, а саме змиває бактерії з поверхні ротової порожнини, продукує різні антимікробні протеїни тощо. У випадку, якщо матрикс бактерій зубного нальоту продовжує розростатися й поширюватися у під'ясенний простір, то всі ці шкідливі компоненти будуть стимулювати епітелій до продукування біологічно активних медіаторів, у результаті чого можливе подальше втягнення у цей процес різних видів клітин, включаючи нейтрофільні гранулоцити, Т-лімфоцити, моноцити та ін.

Подальший хронічний перебіг запалення у яснах, а також виникнення його загострення зумовлює залучення у цей патологічний процес різних імунних клітин, що збільшує утворення запальних цитокінів у тканинах ротової порожнини. Ознаки специфічних антитіл мікроорганізмів ротової порожнини можуть появлятися у периферійній крові.

Подібна реакція гострої фази асоціюється із запаленням ясен, включаючи продукування С-реактивного білка, фібриногену та комплементу як локальними тканинами, так і печінкою. Ці всі біологічно активні продукти лише посилюють запальну реакцію і можуть здійснювати значний вплив на ініціацію прогресування процесів системного захворювання, такого, як, наприклад, атеросклероз.

Пародонтит асоціюється з екстенсивним утворенням нальоту, у якому переважають анаеробні грамнегативні бактерії та спірохети. Існують певні клінічні обґрунтування зв'язку між запаленням тканин ясен і системними хронічними запальними захворюваннями.

У зв'язку з цим системний вплив захворювань пародонту на загальний стан організму людини є дуже значним і його не можна недооцінювати.

Лікування пародонтиту зумовлює не тільки оздоровлення ротової порожнини, але й також сприяє покращенню загального стану організму пацієнта і запобігає виникненню ряду серйозних загальних захворювань. На початкових стадіях захворювання, коли запальним процесом охоплені лише ясна, ефекту можна досягти раціональною гігієною ротової порожнини.

Фактори ризику для періодонтиту є куріння, вживання алкоголю, цукровий діабет та ожиріння. Серед мікроорганізмів, які найчастіше виявляються при аналізі крові у випадку атероматозних бляшок кровоносних судин, реєструються *Tannerella forsythensis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis* і *Treponema denticola*.

Бактерії ротової порожнини мають прямий вплив на ендотеліальні клітини кровоносних судин, що може супроводжуватися здатністю індукувати їхнє поглинання макрофагами і стимулювати утворення пінистих клітин у присутності ліпопротеїнів низької щільності. Деякі види бактерій, зокрема *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* і *Streptococcus mutans*, можуть навіть проникати й персистувати всередині ендотеліальних клітин аорти.

При цьому одним з аспектів впливу пародонтопатогенних бактерій на кровоносні судини є їхня здатність реагувати та взаємодіяти з тромбоцитами крові, які беруть участь у підтримці гомеостазу й імунної відповіді. Активація бактеріями тромбоцитів може викликати формування локальних тромбів і виснаження тромбоцитів, а також стимулювати секрецію клітинами прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α) і медіаторів, що значно погіршує процес протікання атеросклерозу.

Останній факт може свідчити про взаємозв'язок між незадовільною гігієною ротової порожнини та вираженими патологічними змінами запального характеру, а також ранніми ознаками деструктивних змін у пародонті. Таким чином, при визначенні стратегії лікування й профілактики серцево-судинних захворювань на фоні патологій ротової порожнини слід рекомендувати проведення короткого курсу системного чи локального застосування антибіотикотерапії у поєднанні з механічним методом чищення зубів.

Пародонтит і хвороба Альцгеймера є пов'язаними між собою, адже, по-перше, при хворобі Альцгеймера спостерігається зниження рухової активності рота та кінцівок, у зв'язку з чим, наприклад, погіршується правильний процес

чищення зубів, з-за чого відбувається надмірний ріст шкідливих видів мікроорганізмів у ротовій порожнині. По-друге, самі бактерії у ротовій порожнині, що викликають пародонтит, є залученими у патогенез хвороби Альцгеймера.

Поверхня *Porphyromonas gingivalis* так само, як і поверхня інших грамнегативних бактерій, представлена ліпополісахаридами, що активують В-лімфоцити. Також *Porphyromonas gingivalis* має у своєму складі такий фермент, як гінгіпаїн, що представлений двома молекулами CD14, які є рецепторами для ферменту ліпополісахариду, що дозволяє цим бактеріям пригнічувати імунну реакцію проти ліпополісахариду.

У головному мозку осіб із хворобою Альцгеймера виявляються як ліпополісахарид, та і гінгіпаїн *Porphyromonas gingivalis*.

При виникненні хвороби Альцгеймера патогенні мікроорганізми ротової порожнини та їхні токсичні речовини пошкоджують гематоенцефалічний бар'єр і викликають чи посилюють вже існуюче нейрозапалення, а також спричиняють відкладення амілоїдів та фосфорилування білка тау, що згодом призводить до когнітивних порушень. Бактерії, що пов'язані із хворобою Альцгеймера, в основному є збудниками пародонту, і бляшки, що утворюються на поверхні зубів, в основному складаються з грамнегативних бактерій, включаючи *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* і *Tannerella forsythia*.

Рівні антитіл до бактерій, що викликають пародонтит у ротовій порожнині, є значно підвищеними у сироватці крові пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Також такі резистентні бактерії, як *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* та *Fusobacterium nucleatum*, присутні на поверхні молярів верхньої щелепи у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, і до того ж ці бактерії утворюють складну біоплівку.

Токсини бактерій ротової порожнини можуть викликати різні запальні процеси, що здатні поширюватися на сусідні частини центральної нервової

системи, які пов'язані з початком розвитку хвороби Альцгеймера, зокрема на такі структури, як енторинальна кора головного мозку, що відповідає за нюх, та гіпокамп. Цим можна пояснити втрату нюху у пацієнтів із хворобою Альцгеймера.

Ліпополісахариди *Porphyromonas gingivalis* зв'язуються з рецепторами CD14, TLR-2, TLR-4 тощо на поверхні клітин, чим активують мікроглію, збільшують синтез факторів запалення, запускають нейрозапалення і призводять до преципітації β -амілоїдів і гіперфосфорилування тау-білка. Важливу роль у патогенезі хвороби Альцгеймера відіграють також специфічні гінгіпаїни, що виділяються *Porphyromonas gingivalis* і можуть розщеплювати білки комплементу, такі, як C1, C3, C4 та C5, і тим самим уникати знищення імунною системою мікроорганізму та підвищувати його інвазивність, а також можуть розкладати цитоскелет нервових клітин і виробляти пептидні фрагменти білка тау, які легко фосфорилуються і спричиняють формування токсичних нейрофібрилярних клубків.

Porphyromonas gingivalis можуть індукувати синтез матриксних металопротеїназ, що пошкоджують гематоенцефалічний бар'єр і тим самим спричиняють проникнення таких макромолекул, як бактеріальні ліпополісахариди і різні фактори, що спричиняють запалення мозкової тканини. Зрештою, преципітація β -амілоїдів, гіперфосфорильований тау-білок і вироблення нейрофібрилярних клубків викликають дегенерацію нервових клітин і разом з тим – когнітивні порушення.

Люди з геном APOE- ϵ 4, який відповідає за формування β -амілоїдів, і меншою кількістю зубів мають більш швидке зниження когнітивних функцій через накопичення β -амілоїдів, ніж люди без цих двох ризиків. До того ж втрата зубів, глибина пародонтальних кишень і ступінь втрати альвеолярної кістки також пов'язані з когнітивними порушеннями, які виникають у осіб старше 45 років.

Гінгіпаїни *Porphyromonas gingivalis* є нейротоксичними і пошкоджують білок тау, що необхідний для нормального функціонування нейронів.

Пригнічення дії гінгіпаїну за допомогою інгібіторів з низькою молекулярною масою може зменшити бактеріальний навантаження *Porphyromonas gingivalis* у тканинах головного мозку і тим самим запобігти виробленню Аβ1–42 та зменшити нейрозапалення і пошкодження нейронів гіпокампу.

Мікроорганізми ротової порожнини все більше впливають на тканини головного мозку з віком, що пов'язано зі збільшенням проникності гематоенцефалічного бар'єру. Також ці мікроорганізми та їхні токсини можуть потрапляти у центральну нервову систему через периферичні нерви, про що, наприклад, вказує наявність спірохет у трійчастому ганглії.

Через обмежену рухливість і погану гігієну ротової порожнини у пацієнтів із хворобою Альцгеймера загострюється запалення пародонту, що зрештою призводить до втрати зубів. Оскільки втрата зубів також впливає на харчовий статус пацієнта, це може додатково погіршити пам'ять та інші функції нервової системи пацієнта.

У пацієнтів при збільшенні проявів хвороби Альцгеймера кількість Firmicutes і Fusobacteria у ротовій порожнині поступово зростає, тоді як кількість Firmicutes і Bacteroidetes у кишковику, навпаки, поступово зменшується. Дисбактеріоз кишкового тракту, прозапальні реакції кишкового тракту, порушення кишкового бар'єру та системне запалення також посилюються при хворобі Альцгеймера.

До того ж бактерії ротової порожнини при пародонтиті можуть спричиняти і погіршувати протікання не тільки хвороби Альцгеймера, але й також інших системних захворювань, включаючи хвороби шлунково-кишкового тракту, рак, серцево-судинні захворювання, діабет, ревматоїдний артрит, атеросклероз і навіть передчасні пологи.

Так званий «мікробний гомеостаз» ротової порожнини порушується також при гормональних змінах, переході на нову дієту та поганій гігієні ротової порожнини, що спричиняє дисбактеріоз. До того ж у ротовій порожнині пацієнтів, які носять протези з поліметакрилату, є поширеними представники

роду *Candida* sp, а у ротовій порожнині людей віком від 70 років – *Staphylococcus aureus* і *Lactobacillus* sp.

Куріння є важливим фактором ризику виникнення різних захворювань ротової порожнини, а також системних захворювань. Токсичні компоненти та бактерії, що присутні у сигаретах, діють прямо чи опосередковано на бактеріальну флору ротової порожнини через імуносупресію, дефіцит кисню, утворення біоплівки чи інші потенційні механізми, що врешті-решт призводять до втрати корисних видів мікроорганізмів ротової порожнини та їхньої заміни на патогенні, і внаслідок цього – до виникнення захворювань ротової порожнини.

У ротовій порожнині курців спостерігається менша кількість представників таких «корисних» родів, як *Neisseria* sp. та *Branhamella* sp., порівняно з тими особами, що не курять. При цьому у ротовій порожнині курців спостерігається дуже різноманітний анаеробний мікробіом, що багатий на патогенні види і бідний на коменсальні види, і він більш тісно пов'язаний із хворобливими станами і створює сприятливе середовище для виникнення запальних захворювань.

Таким чином, правильні стадії колонізації та формування мікробіому ротової порожнини мають вирішальне значення для розвитку та підтримки здоров'я організму господаря.

3.2. Визначення перспектив біотехнологічного методу домінації.
Оскільки було з'ясовано, що мікробіом ротової порожнини значно впливає на загальний стан організму людини і наявність різних патологій ротової порожнини, спричинених бактеріями, так само негативно впливає на увесь організм, спричиняючи різні системні захворювання, то, звичайно, цей напрям досліджень можна вважати доволі перспективним. Наприклад, із визначенням таксономічного складу мікробіому ротової порожнини пацієнта, передбачається, можна буде виявити як причину того чи іншого системного захворювання, так і, можливо, розробляти спеціальні пробіотики для

відновлення нормальної мікрофлори ротової порожнини і разом з тим лікувати системні хвороби, що були спричинені дисбіозом ротової порожнини.

Існує таке поняття, як природна домінація, і це ті види «корисних» мікроорганізмів, які знаходяться у домінації з іншими мікроорганізмами та відповідно до цього формують відмінне здоров'я ротової порожнини. Натомість у випадку, якщо у мікрофлорі ротової порожнини більшість складають патогенні види бактерій, то існує ризик виникнення різних захворювань.

Наразі з метою відновлення нормальної мікрофлори ротової порожнини виробляють спеціальні пробіотичні спреї, які допомагають регулювати чисельність різних видів бактерій. До складу цих спреїв входять представники, які складають сапрофітну та пробіотичну мікрофлору ротової порожнини.

Головною метою пробіотичних спреїв є зменшення частки патогенної мікрофлори ротової порожнини, яка у випадку чищення зубів звичайною зубною пастою або ж триклозаном, фтором, сорбітолом та іншими речовинами, не зменшується, а, навпаки, збільшується, утворюючи біоплівку задля власного захисту, яка згодом ущільнюється і перетворюється на зубний камінь. У той час сапрофітна мікрофлора ротової порожнини при здійсненні вищевказаних методів чищення зубів, на жаль, гине, що знову-таки спричиняє бурхливий розвиток патогенної мікрофлори (рис. 3.1.).

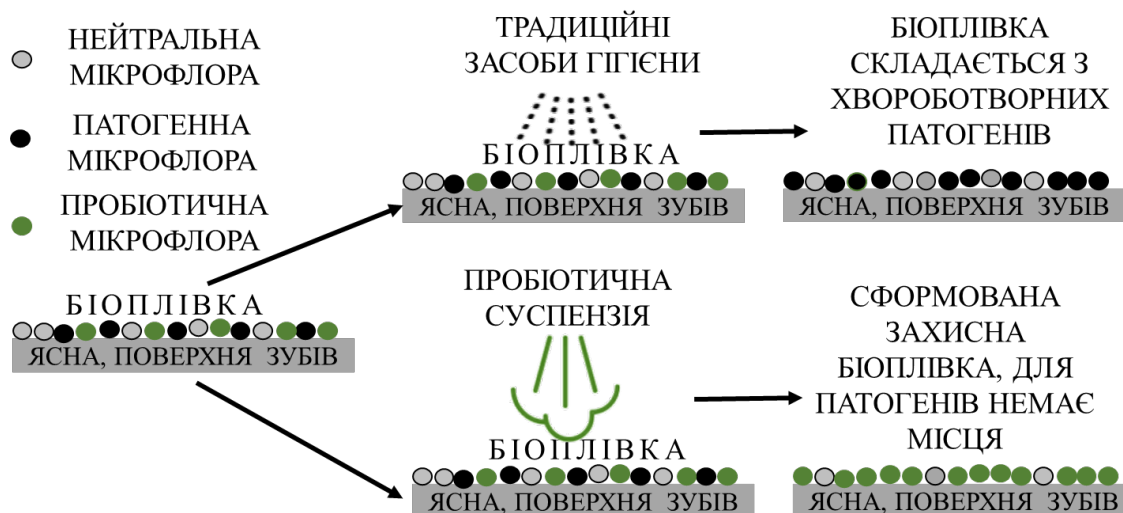


Рис. 3.1. Схема утворення біоплівок у ротової порожнині

Тому основним завданням є наситити ротову порожнину пробіотичними бактеріями, які входять до складу різних спреїв для ротової порожнини. В умовах сучасності це становить значний науковий інтерес.

Отже, дослідження щодо мікробіому ротової порожнини, а також методів його відновлення є перспективними і їх слід проводити у подальшому для винайдення дієвих методів лікування різних хвороб.

ВИСНОВКИ

1. Мікрофлора ротової порожнини налічує приблизно 400 видів мікроорганізмів і найбільш розповсюдженими є *Streptococcus mutans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella spp.*, *Clostridium spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bifidobacterium spp.*, *Candida albicans*, *Lactobacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Neisseria spp.*, *Porphyromonas gingivalis*, *Eubacterium spp.*
2. Найбільш шкідливою бактерією, є *Porphyromonas gingivalis* – токсин гінгіпаїн якої найчастіше є причиною нейродегенеративних захворювань.
3. Кровопостачання в усіх ділянках слизової оболонки ротової порожнини та яснах найбільш інтенсивне і може переносити токсини бактерій до судин мозку.
4. Штучне заселення ротової порожнини пробіотичними бактеріями є перспективним біотехнологічним методом формування корисної мікрофлори у домінації і відповідно оздоровленні всього організму людини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гончаренко, О. В. (2008). Порівняльна характеристика мікробного балансу ротової порожнини в нормі та при стоматологічній патології. [a]
2. Sethuraman, R. (2012). NEUROFIBROMATOSIS TYPE I- UNEARTHING THE HIDDEN TREASURE [e].
3. Дяченко, В. Ф., Воронкіна, І. А., Марющенко, А. М., Сердечна, Е. С., Бірюкова, С. В., & Кхедер, С. С. (2020). ДЕЯКІ АСПЕКТИ ВИВЧЕННЯ СТАНУ МІКРОФЛОРИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ. [b]
4. Mazur, I. P. (2021). Вибір антибактеріальних препаратів у стоматології з урахуванням мікробіому ротової порожнини. *Oral and General Health*, 2(2), 29-35. [d]
5. Безега, М. І., Безшапочний, С. Б., Полянська, В. П., & Зачепило, С. В. (2022). ВПЛИВ ЗАСОБІВ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ НА СТАН БІОЦЕНОЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОГЛОТКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ФАРИНГІТІ. *Затверджено до друку Вченою Радою Полтавського державного медичного університету, протокол № 9 від 11.05. 2022 р.*, 86. [–]
6. Коваленко, Н. І. (2021). Нормальна мікрофлора та мікрофлора при патологічних процесах ротової порожнини. [i]
7. Борисенко, А. В. (2013). Вплив захворювань парадонта на загальний стан організму. *Здоров'я суспільства*, (2, № 1), 32-37. [j]
8. Філімонова, Н. І., Гейдеріх, О. Г., & Тіщенко, І. Ю. (2021). Вплив складу мікробіому ротової порожнини на розвиток серцево-судинної патології. [L]
9. Гринцова, Н. Б., Васько, Л. В., Кіптенко, Л. І., & Гортинська, О. М. (2017). Гістологічна будова органів ротової порожнини. Загальні принципи структурної організації слизової оболонки порожнини рота. [k]

10. Nicholson, J. S., & Landry, K. S. (2022). Oral dysbiosis and neurodegenerative diseases: correlations and potential causations. *Microorganisms*, *10*(7), 1326. [n]
11. Sureda, A., Daglia, M., Castilla, S. A., Sanadgol, N., Nabavi, S. F., Khan, H., ... & Nabavi, S. M. (2020). Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome?. *Pharmacological research*, *151*, 104582. [q]
12. Tran, V. T. A., Kang, Y. J., Kim, H. K., Kim, H. R., & Cho, H. (2021). Oral pathogenic bacteria-inducing neurodegenerative microgliosis in human neural cell platform. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(13), 6925. [p]
13. Alvarenga, M. O. P., Frazão, D. R., Matos, I. G. D., Bittencourt, L. O., Fagundes, N. C. F., Rösing, C. K., ... & Lima, R. R. (2021). Is there any association between neurodegenerative diseases and periodontitis? A systematic review. *Frontiers in aging neuroscience*, *13*, 651437. [r]
14. Narengaowa, Kong, W., Lan, F., Awan, U. F., Qing, H., & Ni, J. (2021). The oral-gut-brain AXIS: the influence of microbes in Alzheimer's disease. *Frontiers in cellular neuroscience*, *15*, 633735. [s]
15. Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., ... & Potempa, J. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science advances*, *5*(1), eaau3333. [g]
16. Liccardo, D., Marzano, F., Carraturo, F., Guida, M., Femminella, G. D., Bencivenga, L., ... & Cannavo, A. (2020). Potential bidirectional relationship between periodontitis and Alzheimer's disease. *Frontiers in physiology*, *11*, 683. [v]
17. Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. (2019). Periodontal disease: a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *International journal of molecular sciences*, *20*(6), 1414. [w]

18. Pruntel, S. M., Van Munster, B. C., De Vries, J. J., Vissink, A., & Visser, A. (2024). Oral health as a risk factor for Alzheimer disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *11*(1), 249-258. [t]
19. Leblhuber, F., Huemer, J., Steiner, K., Gostner, J. M., & Fuchs, D. (2020). Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease?. *Wiener Klinische Wochenschrift*, *132*, 493-498. [x]
20. Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Hossain, S., El-Hajj, Z. W., Weiss, J., & Zonderman, A. B. (2020). Clinical and bacterial markers of periodontitis and their association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey. *Journal of Alzheimer's Disease*, *75*(1), 157-172. [y]
21. Panzarella, V., Mauceri, R., Baschi, R., Maniscalco, L., Campisi, G., & Monastero, R. (2022). Oral health status in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Data from the Zabút aging project. *Journal of Alzheimer's Disease*, *87*(1), 173-183. [z]
22. Maurer, K., Rahming, S., & Prvulovic, D. (2018). Dental health in advanced age and Alzheimer's Disease: A possible link with bacterial toxins entering the brain?. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *282*, 132-133. [œ]
23. Yu-chen, L. I., Feng, C. H. E. N., Ming, C. H. U., & Xiao-chi, C. H. E. N. (2022). Relationship between Oral Microbiota and Alzheimer's Disease. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*, *53*(2). [u]
24. Carter, C. J., France, J., Crean, S., & Singhrao, S. K. (2017). The Porphyromonas gingivalis/host interactome shows enrichment in GWASdb genes related to Alzheimer's disease, diabetes and cardiovascular diseases. *Frontiers in aging neuroscience*, *9*, 408. [Σ]
25. Peng, X., Cheng, L., You, Y., Tang, C., Ren, B., Li, Y., ... & Zhou, X. (2022). Oral microbiota in human systematic diseases. *International journal of oral science*, *14*(1), 14. [f]
26. Werber, T., Bata, Z., Vaszine, E. S., Berente, D. B., Kamondi, A., & Horvath, A. A. (2021). The association of periodontitis and Alzheimer's Disease: how to hit two birds with one stone. *Journal of Alzheimer's Disease*, *84*(1), 1-21. [ø]

27. Zeng, F., Liu, Y., Huang, W., Qing, H., Kadowaki, T., Kashiwazaki, H., ... & Wu, Z. (2021). Receptor for advanced glycation end products up-regulation in cerebral endothelial cells mediates cerebrovascular-related amyloid β accumulation after *Porphyromonas gingivalis* infection. *Journal of Neurochemistry*, *158*(3), 724-736. [π]
28. Tan, X., Wang, Y., & Gong, T. (2023). The interplay between oral microbiota, gut microbiota and systematic diseases. *Journal of Oral Microbiology*, *15*(1), 2213112. [h]
29. Lu, J., Zhang, S., Huang, Y., Qian, J., Tan, B., Qian, X., ... & Yan, F. (2022). Periodontitis-related salivary microbiota aggravates Alzheimer's disease via gut-brain axis crosstalk. *Gut microbes*, *14*(1), 2126272. [å]
30. Yan, C., Diao, Q., Zhao, Y., Zhang, C., He, X., Huang, R., & Li, Y. (2022). *Fusobacterium nucleatum* infection-induced neurodegeneration and abnormal gut microbiota composition in Alzheimer's disease-like rats. *Frontiers in Neuroscience*, *16*, 884543. [ß]
31. Chi, L., Cheng, X., Lin, L., Yang, T., Sun, J., Feng, Y., ... & Teng, W. (2021). *Porphyromonas gingivalis*-induced cognitive impairment is associated with gut dysbiosis, neuroinflammation, and glymphatic dysfunction. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*, 755925. [ð]
32. Siddiqui, H., Eribe Ribs, E. K., Singhrao, S. K., & Olsen, I. (2019). High throughput sequencing detects gingivitis and periodontal oral bacteria in Alzheimer's disease autopsy brains. *Journal of Neuroscience Research*, *1*(1), 3. [m]
33. Pisano, M., Giordano, F., Sangiovanni, G., Capuano, N., Acerra, A., & D'Ambrosio, F. (2023). The Interaction between the Oral Microbiome and Systemic Diseases: A Narrative Review. *Microbiology Research*, *14*(4), 1862-1878. [o]
34. Caggiano, M., Gasparro, R., D'Ambrosio, F., Pisano, M., Di Palo, M. P., & Contaldo, M. (2022). Smoking cessation on periodontal and peri-implant health status: A systematic review. *Dentistry Journal*, *10*(9), 162. [f]

35. Huang, C., & Shi, G. (2019). Smoking and microbiome in oral, airway, gut and some systemic diseases. *Journal of translational medicine*, 17, 1-15. [©]
36. D'Ambrosio, F., Pisano, M., Amato, A., Iandolo, A., Caggiano, M., & Martina, S. (2022). Periodontal and peri-implant health status in traditional vs. heat-not-burn tobacco and electronic cigarettes smokers: A systematic review. *Dentistry journal*, 10(6), 103. [Δ]