

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-2-15-22
УДК [616.314+616.31-006]: 576.8.06

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА ПОЛОСТИ РТА В ФОРМИРОВАНИИ СОМАТИЧЕСКОЙ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Гурина А. В., Нагаева М. О., Зайцева М. В., Лебедев А. В., Куратова Л. М.

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия

Аннотация

Проведен обзор литературы, посвященный актуальной теме в стоматологии — роли нарушений микробиоценоза полости рта в формировании соматической и стоматологической патологии. Взаимодействия с микроботой закладывают важнейшие аспекты нормальной физиологии, метаболизма и иммунитета человека.

Цель исследования — обзор современной научной литературы (за период с 2016 года по настоящее время), освещающей роль нарушений микробиоценоза полости рта в формировании орально-системной связи, соматической и стоматологической патологии.

Методология. Изучены данные специальной литературы с использованием научных поисковых библиотечных баз данных: PubMed Central, Elibray. Поиск оригинальных научных публикаций осуществлялся по ключевым словам. Настоящий обзор включает анализ 59 научных источников.

Результаты и выводы. В литературном обзоре систематизированы современные научные данные о взаимосвязи между нарушением микробиоты полости рта и формированием многообразной соматической и стоматологической патологии, проведены параллели между отдельными микробными агентами и ассоциациями и конкретными заболеваниями. В обзоре также представлены актуальные данные по изучению особенностей течения инфекции SARS-CoV-2, в том числе в аспекте значения микробиоты полости рта при коинфекции. Обзор позволил выделить ряд общих механизмов в развитии обусловленных микробиотой патологических процессов, обосновать практическую значимость проблемы, которая связана с необходимостью учитывать характер микробиоты полости рта, ее возможные нарушения при диагностике, лечении, профилактике стоматологических и системных заболеваний. Сформулированы перспективы для дальнейших исследований, которые могут явиться основой для прогнозирования риска отдельных стоматологических и системных заболеваний.

Ключевые слова: микробиоценоз полости рта, нарушение микробиоты, орально-системная связь, заболевания слизистой оболочки полости рта, роль микробиоты в формировании патологии

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Анна Вадимовна ГУРИНА ORCID ID 0000-0003-0861-3277

студентка 5 курса стоматологического факультета, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия
gurinapaika@bk.ru

Марина Олеговна НАГАЕВА ORCID ID 0000-0003-0835-3962

к.м.н., доцент, заведующая кафедрой терапевтической и детской стоматологии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия
nagaeva_m@mail.ru

Мария Владимировна ЗАЙЦЕВА ORCID ID 0000-0001-9851-4429

ассистент кафедры терапевтической и детской стоматологии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия
I.am.zaitseva@yandex.ru

Алексей Валерьевич ЛЕБЕДЕВ ORCID ID 0000-0002-12512-6819

к.м.н., доцент кафедры хирургической и ортопедической стоматологии с курсом ЛОР-болезней, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия
dr_alexlebedev@mail.ru

Луиза Миннзакиевна КУРАТОВА ORCID ID 0000-0002-5791-583X

к.м.н., доцент кафедры хирургической и ортопедической стоматологии с курсом ЛОР-болезней, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия
luizonchik@mail.ru

Адрес для переписки: Марина Олеговна НАГАЕВА

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Кафедра терапевтической и детской стоматологии

+7 (982) 9139890

nagaeva_m@mail.ru

Образец цитирования:

Гурина А. В., Нагаева М. О., Зайцева М. В., Лебедев А. В., Куратова Л. М.

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА ПОЛОСТИ РТА В ФОРМИРОВАНИИ СОМАТИЧЕСКОЙ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ. Проблемы стоматологии. 2022; 2: 15-22.

© Гурина А. В. и др., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-2-15-22

Поступила 26.05.2022. Принята к печати 28.06.2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-2-15-22

THE ROLE OF ORAL MICROBIOCENOSIS DISORDERS IN THE FORMATION OF SOMATIC AND DENTAL PATHOLOGY

Gurina A. V., Nagaeva M. O., Zaitseva M. V., Lebedev A. V., Kuratova L. M.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Annotation

A review of the literature devoted to an urgent topic in dentistry — the role of violations of the microbiocenosis of the oral cavity in the formation of somatic and dental pathology. Interactions with the microbiota lay the most important aspects of normal physiology, metabolism and human immunity.

The aim of the study is to review the modern scientific literature (for the period from 2016 to the present), highlighting the role of violations of the microbiocenosis of the oral cavity in the formation of oral-systemic communication, somatic and dental pathology.

Methodology. The data of special literature were studied using scientific search library databases: PubMed Central, Elibrary. The search for original scientific publications was carried out by keywords. This review includes an analysis of 59 scientific sources.

Results and conclusions. This literature review systematizes modern scientific data on the relationship between the violation of the microbiota of the oral cavity and the formation of a diverse somatic and dental pathology, parallels are drawn between individual microbial agents and associations and specific diseases. The review also presents up-to-date data on the study of the features of the course of SARS-CoV-2 infection, including in the aspect of the importance of the oral microbiota during coinfection. The review allowed us to identify a number of common mechanisms in the development of microbiota-induced pathological processes, to substantiate the practical significance of the problem, which is associated with the need to take into account the nature of the oral microbiota, its possible violations in the diagnosis, treatment, prevention of dental and systemic diseases. The prospects for further research are formulated, which can be the basis for predicting the risk of individual dental and systemic diseases.

Keywords: *oral microbiocenosis, microbiota disturbance, oral-systemic communication, diseases of the oral mucosa, the role of microbiota in the formation of pathology*

The authors declare no conflict of interest.

Anna V. GURINA ORCID ID 0000-0003-0861-3277

5th year student of the Faculty of Dentistry, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
gurinanauka@bk.ru

Marina O. NAGAEVA ORCID ID 0000-0003-0835-3962

PhD in Medicas sciences, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
nagaeva_m@mail.ru

Maria V. ZAITSEVA ORCID ID 0000-0001-9851-4429

Assistant of the Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
I.am.zaitseva@yandex.ru

Alexey V. LEBEDEV ORCID ID 0000-0002-12512-6819

PhD in Medicas sciences, Associate Professor of the Department of Surgical and Orthopedic Dentistry with the course of ENT diseases, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
dr_alexlebedev@mail.ru

Luisa M. KURATOVA ORCID ID 0000-0002-5791-583X

PhD in Medicas sciences, Associate Professor of the Department of Surgical and Orthopedic Dentistry with the course of ENT Diseases, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
luizonchik@mail.ru

Correspondence address: Marina O. NAGAEVA

625023, Tyumen, Odesskaya, 54

Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry

+7 (982) 9139890

nagaeva_m@mail.ru

For citation:

Gurina A.V., Nagaeva M.O., Zaitseva M.V., Lebedev A.V., Kuratova L.M.

THE ROLE OF ORAL MICROBIOCENOSIS DISORDERS IN THE FORMATION OF SOMATIC AND DENTAL PATHOLOGY. *Actual problems in dentistry.* 2022; 2: 15-22. (In Russ.)

© Gurina A.V. et al., 2022

DOI: 10.18481/2077-7566-2022-18-2-15-22

Received 26.05.2022. Accepted 28.06.2022

Введение

Взаимодействия с микробиотой закладывают важнейшие аспекты нормальной физиологии, метаболизма и иммунитета человека. Нарушения в ранней колонизации полости рта и формировании нормобиоты полости рта влияют на развитие оральных и соматических заболеваний [3, 5]. Установлено, что бактериальная составляющая полости рта способствует возникновению как заболеваний пародонта и слизистой рта, так и таких серьезных заболеваний, как плоскоклеточный рак полости рта, рак пищевода, аденокарцинома (*Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia*), колоректальный рак (*Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*), рак поджелудочной железы (*Actinobacillus Actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis*), цирроз печени, инфекционный эндокардит, атеросклероз, заболевания нервной системы (например, болезнь Альцгеймера), заболевания эндокринной системы, аутоиммунные заболевания и др. [1, 4, 7, 9, 13, 24, 27, 31, 40]. Учет роли микробиотического фактора и орально-системной связи может помочь предотвратить системные и местные заболевания, лечить их и управлять их возникновением и развитием [2, 7].

Цель работы — обзор современной научной литературы (за период 2016 год по настоящее время), освещающей роль нарушений микробиоценоза полости рта в формировании орально-системной связи, соматической и стоматологической патологии.

Материалы исследования

Проведен поиск и анализ современной специальной научно-методической литературы с использованием научных поисковых библиотечных баз данных: PubMed Central, Elibrary. Основу для обзора литературы составили 59 источников, опубликованных за период с 2016 года по настоящее время.

Результаты и их обсуждение

Полость рта — обширный, значимый и неоднородный биотоп в организме человека [8]. Типичными представителями микробиоты полости рта среди аэробов и факультативных анаэробов являются *S. Mutans*, *S. Salivarius*, *S. Mitis*, сапрофитные нейссерии (в 100% случаев), лактобактерии (в 90% случаев), стафилококки, дифтероиды (в 80% наблюдений), в 60% случаев — гемофилы, пневмококки, в 30% — другие кокки. Могут обнаруживаться сапрофитные микобактерии, тетракокки. С частотой около 50% встречаются дрожжеподобные грибы и микоплазмы. Из облигатных анаэробов в 100% случаев выявляются вейллонеллы, анаэробные стрептококки (пептострептококки), бактериоиды, нитевидные бактерии, актиномицеты и анаэробные дифтероиды,

спириллы и вибрионы, а так же спирохеты (сапрофитные боррелии, трепонемы и лептоспиры), в 75% по частоте наблюдения — фузобактерии. Такие простейшие, как *Entamoeba gingivalis*, *Trichomonas elongate*, встречаются в зубодесневой борозде и пародонтальных карманах в 45% и 25% случаев соответственно. В качестве непостоянной флоры могут быть среди аэробов и факультативных анаэробов грамотрицательные палочки *Klebsiella*, *Escherichia*, *Aerobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Alkaligenes*, бациллы. Из облигатных анаэробов редко можно встретить клостридии: *Clostridium putridum*, *Clostridium perfringens* [6]. В ротовой полости идентифицируются несколько видов метаногенных архей: *Methanobrevibacter*, *Methanosphaera*, *Methanosarcina*, *Thermoplasmata* и *Methanobacterium*. Среди них *Methanobrevibacter oralis*, *Methanobacterium congelense/curvum* и *Methanosarcina mazei* являются основными видами архей, обнаруженными у здоровых пациентов, при этом *M. Oralis* доминирует над другими видами с распространенностью 40%. Археи также вызывают заболевания полости рта, поскольку известно, что они образуют биопленки и могут взаимодействовать с иммунной системой человека. В нескольких исследованиях было выявлено повышенное количество *M. Oralis* при периодонтитах, периимплантатах и случаях некроза пульпы [3, 8, 11].

Доказана связь микробиоциноза ротовой полости со здоровьем зубочелюстной системы. Например, представители родов *Propionobacterium*, *Actinomycetes*, *Bifidobacterium*, *Scarvidia*, *Streptococcus mutans* и лактобациллы имеют кариеогенную активность [19, 23]. В поддесневой нормобиоте отмечаются грамположительные кокки и палочки *Actinomyces* spp, *Streptococcus* spp., являющиеся ранними колонизаторами, коагрегирующие и образующие ранний зубной налет [31, 45]. Грамотрицательная палочка *Fusobacterium nucleatum* действует как вторичный колонизатор, связывает огромное количество бактерий на этапах созревания бляшки [27, 34, 42, 51]. Иные грамотрицательные виды (*Veillonella* spp. и *Capnocytophaga* spp.) также входят в состав биопленок. При гингивите наблюдается сдвиг поддесневой микробиоты, в результате чего преобладает количество грамотрицательных бактерий (*Prevotella* spp., *Treponema*, *Selenomonas* spp. и *F. Nucleatum* ss. *Polymorphum*, *Streptococcus* и *Actinomyces*) и одновременно уменьшается количество грамположительных микробов, что повышает уровень воспалительных цитокинов [9, 14].

При пародонтите поддесневая микробиота представлена *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*, *Eubacterium saphenum*, *Filifactoralocis*, *Anaeroglobus germinates* и *Prevotella denticolla*. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

связан с пародонитом в стадии обострения [6, 7, 15, 26].

Микробиоциноз ротовой полости — важный фактор, который нужно учитывать и в патогенезе плоскоклеточного рака полости рта, и при раке, который не связан с головой и шеей. Несколько авторов отметили, что виды *Capnocytophaga gingivalis*, *Fusobacterium*, *Prevotella melaninogenica* и *Streptococcus mitis* в слюне пациентов с плоскоклеточным раком полости рта встречаются в большом количестве [35, 39, 44, 48].

Ряд исследований показывает, что представители оральной микробиоты влияют и на развитие соматической патологии [17, 37, 41]. Авторы выделяют три механизма взаимосвязи микробиоты полости рта с системными заболеваниями, а именно: миграция микроорганизмов за счет транзиторной бактериемии, циркуляция токсинов, выделяемых микробами, и возникновение системного воспаления [16, 20]. Оральные бактерии часто переносятся в кишечник путем проглатывания слюны. Несмотря на то, что бактерии ротовой полости мало приспособлены к жизни в здоровых нижних отделах желудочно-кишечного тракта, в кишечнике пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, ВИЧ, циррозом печени и раком толстой кишки наблюдается значительное количество представителей микробиоты ротовой полости [2, 21, 30]. Связывают это с нарушением микробиоценоза кишечника, что ведет к увеличению способности оральных микроорганизмов к эктопической колонизации в контексте иммунной дисрегуляции. Например, было установлено, что виды *Klebsiella*, выделяемые из ротовой полости больных с болезнью Крона, колонизируют кишечник [47, 55]. У пациентов с воспалительным заболеванием кишечника наблюдаются *Haemophilus* и *Veillonella*, которые представляют микробиоту ротовой полости [32, 46]. У пациентов с раком толстой кишки наблюдаются несколько оральных таксонов, включая и *Fusobacterium* [29]. Отсюда можно заключить, что нормальная микробиота полости рта человека проникает и колонизирует слизистую кишечника, приобретая условно-патогенные свойства в условиях нарушенного гомеостаза слизистой оболочки. Доказано, что изменения здоровой кишечной микробиоты приводят к соматической патологии, например, к нарушению метаболизма, высокому кровяному давлению и атеросклерозу [33, 54].

Установлено, что главным механизмом, благодаря которому микробиота ротовой полости влияет на канцерогенез в других отделах организма, является системное воспаление, которое вызвано заболеванием пародонта [43]. Последнее способствует попаданию в кровоток микроорганизмов полости рта, что приводит к системной диссеминации ротовых патогенов, вызывающих инфекции и воспаление в организме

[36]. Стоит отметить, что бактерии могут способствовать канцерогенезу за счет местной активации канцерогенов, а именно ацетальдегидов и нитрозаминов [24].

Взаимосвязь орально-кишечного микробиоценоза является важным фактором и при хронических заболеваниях печени. В одном из исследований метагеномного анализа были доказаны инвазия и колонизация оральной микробиотой кишечника больных циррозом печени [18]. Дисбиоз полости рта усугубляет течение хронических заболеваний печени за счет изменений в микробиоте кишечника. Доказано, что пародонит в значительной степени связан с неалкогольным стеатогепатитом, неалкогольной жировой болезнью печени и циррозом печени [13, 25].

Изменение микробиоты полости рта, хроническая травма слизистой, системные заболевания, прием лекарственных препаратов могут стать предикторами развития предраковых и раковых заболеваний полости рта [4]. Множество вирусов способствуют развитию рака посредством хорошо описанных генетических механизмов. Около 10–15% случаев рака человека во всем мире вызываются семью вирусами человека, а именно вирусом Эпштейна-Бар, вирусом гепатита В, Т-лимфотропным вирусом человека I, вирусами папилломы человека, вирусом гепатита С, вирусом герпеса саркомы Капоши и полиомавирусом клеток Меркеля [28]. Бактериальная инфекция пародонта увеличивает риск возникновения рака, что связывают с *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia* [40].

В ряде исследований отмечена связь между дисбиозом ротовой полости, кишечником и патогенезом колоректального рака (КРР). При КРР в кишечнике наблюдают несколько оральных таксонов: *Parvimonas*, *Peptostreptococcus* и *Fusobacterium*, что свидетельствует о связи микробиоты полости рта и кишечника [22]. Имеются исследования, доказывающие, что *Lactobacillus* и *Rotia* связаны с гигиеной полости рта, а плохая гигиена полости рта связана с КРР [50]. Иные представители микробиоценоза полости рта (*Porphyromonas*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Parvimonas*, и *Gemella*) связаны с возникновением КРР [17]. *P. Gingivalis* проникает в клетки КРР и вызывает пролиферацию раковых клеток, что свидетельствует об участии пародонтального представителя в колоректальном онкогенезе [13, 38, 49].

Согласно данным метаэпидемиологических исследований, пародонит повышает риск смерти при аденокарциноме протоков поджелудочной железы (АППЖ) [38]. Внутриклеточный *P. Gingivalis* увеличивает рост опухолевых клеток поджелудочной железы [25]. *Fusobacterium*, представитель оральных бактерий, была обнаружена в тканях АППЖ человека. Таким образом, определенные типы оральных микро-

организмов могут мигрировать в кишечник и поджелудочную железу [38].

Поддесневые биопленки создают большую бактериальную нагрузку и из-за их непосредственной близости к более глубоким тканям пародонта могут служить резервуарами липополисахарида и грамотрицательных патогенов для системного кровообращения. При попадании в системный кровоток липополисахарид вызывает патологические изменения в сосудистой системе, включая образование воспалительного инфильтрата в стенках сосудов и внутрисосудистую коагуляцию. Кроме того, липополисахарид индуцирует секрецию воспалительных факторов, которые способствуют агрегации и адгезии тромбоцитов, образованию липидных пенных клеток и накоплению отложений холестерина [52]. Пораженные ткани пародонта дополнительно хранят провоспалительные медиаторы, связанные с пародонтитом. Они могут иметь прямой доступ к сердечно-сосудистой системе и вызывать системные эффекты, такие как коагуляция и тромбоз, агрегация и адгезия тромбоцитов, а также накопление отложений холестерина, повышение уровня системных провоспалительных цитокинов, воспалительных клеток и инфильтратов, и количества лейкоцитов [53, 56]. Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания демонстрируют тесную связь с оральной инфекцией. Бактериальная флора ротовой полости при попадании в кровь способствует возникновению инфекционного эндокардита [23, 32]. Наиболее частые патогены — золотистый стафилококк, *Enterococcus* spp., *Gemella sanguine*, *Streptococcus tigurinus*, *L. Goodfellowii* [41, 52]. Эндокардит — пример биопленочно-опосредованного заболевания. Учитывая, что сигаретный дым увеличивает образование биопленок специфическими бактериями и способствует колонизации, стоит подозревать, что микробиота ротовой полости может быть упущенным фактором между курением и инфекционным эндокардитом [29]. В аспекте взаимосвязи с интервенционным лечебным вмешательством при сердечно-сосудистой патологии следует упомянуть исследование, согласно которому в атеросклеротических бляшках у пациентов, перенесших каротидную эндалтерэктомию, катетерную атерэктомию или аналогичные процедуры при атеросклерозе, выявляются 23 представителя оральных патогенных бактерий. Из этих 23 бактерий 5 (*Campylobacter rectus*, *P. Gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *P. Intermedia*, *Prevotella nigrescens*) встречаются только в коронарных бляшках, а другие 18 наблюдаются в других органах и связаны с более чем 30 внесердечными локализациями бляшек [30].

Типичным примером связи микробиоты полости рта и заболеваний нервной системы является болезнь Альцгеймера (БА). Многие авторы описали в составе микробиоценоза полости рта нескольких типов спи-

рохет, включая пероральные и кишечные, обнаружили оральные анаэробы (трепонемы) в образцах головного мозга с помощью технологии ПЦР и видоспецифических антител. Также наблюдали орального анаэроба *Porphyromonas gingivalis* в головном мозге пациентов [18, 26, 48, 51].

Согласно исследованиям, сахарный диабет, неблагоприятные исходы беременности (НИБ) и ожирение связаны с микробиотой полости рта [17, 23, 40]. Несколько авторов наблюдали значительные различия в поддесневой микробиоте у лиц с диабетом II типа и без диабета, такие как более высокий процент родов *Aggregatibacter*, *Neisseria*, *Gemella*, *Eikenella*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Fusobacterium*, *Veillonella* и *Streptococcus* [13, 17, 19]. Было обнаружено, что НИБ связаны с изменениями микробиоты полости рта: у матерей наблюдался значительно повышенный уровень *Bacteroides forsythus* и *Campylobacter rectus*, *F. Nucleatum*. Последняя может передаваться гематогенным путем в плаценту и вызывать неблагоприятные исходы беременности. Вызванная системная воспалительная реакция может усугубить локальные воспалительные реакции и еще больше повысить риск апоплексии плаценты [14, 27]. Также была установлена значительная связь между микробами в амниотической жидкости и предшествующими осложнениями беременности, такими как выкидыш, внутриутробная смерть, неонатальная смерть, преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек [13, 18, 24, 31, 37].

Доказано, что при синдроме поликистозных яичников наблюдается снижение количества бактерий *Actinobacteria* и пограничный значительный сдвиг в составе бактериального сообщества [45].

Установлено, что микробиота полости рта оказывает влияние на возникновение респираторных заболеваний, таких как пневмония, ХОБЛ, рак легких и астма [5]. Первичные респираторные патогены обнаруживаются в зубных бляшках, пародонтальных карманах и слюне. При пневмонии выявляются *Neisseria* spp. и анаэробы (виды *Prevotella*, виды *Fusobacterium*, виды *Veillonella* и виды *Clostridium*). ХОБЛ сочетается с *P. Gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *actinomycetemcomitans* и *Capnocytophaga sputigena* в полости рта. При раке легких обнаруживаются *Capnocytophaga* и *Veillonella* [9].

Микробиоценоз полости рта тесно связан с функциями иммунной системы человека. Выявлены разнообразные изменения микробиоценоза полости рта у пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями, в частности, *Haemophilus* spp. были резко снижены у людей с ревматоидным артритом, *Lactobacillus salivarius* присутствовал в большом количестве [19]; при ювенильном идиопатическом артрите обнаруживаются *Solobacterium*, *Mogibacterium* и *TM7-G1* [43];

при анкилозирующем спондилоартрите наблюдаются виды бруцелл, *Campylobacter concisus*, *Clostridia*, *Veillonellaceae*, *Streptococcus*; при синдроме Шегрена — *Fusobacteria*, *Capnocytophaga ochracea*; при системной красной волчанке — *Fretibacterium*, *Prevotella nigrescens*, *Selenomonas* spp., *Lactobacillae*, *Veillonaceae* и *Moraxellaceae* [39]; при болезни Бехчета обнаруживаются виды стрептококков, *Rothia dentocariosa*, *Haemophilus parainfluenzae*; при пурпуре Геноха-Шенлейна отмечаются *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* [46, 59].

Актуальным направлением является многогранное изучение особенностей течения инфекции SARS-CoV-2, в том числе в аспекте значения микробиоты полости рта при коинфекции. Выявлено, что COVID-19 также связан с коинфекцией дополнительными вирусами, грибами и бактериями; некоторые из них происходят из полости рта [21, 58]. Предполагается, что плохая гигиена полости рта, кашель, патологическое дыхание, в некоторых случаях искусственная вентиляция легких являются механизмами, с помощью которых микроорганизмы полости рта могут попасть в нижние дыхательные пути. Согласно одному из исследований, условно-патогенные бактерии полости рта, включая *Veillonella parvula*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Leptotrichia buccalis* и *Prevotella melaninogenia*, были выявлены в большом количестве в микроте пациентов с COVID-19. Это позволяет предположить, что полость рта может служить резервуаром бактерий, участвующих в коинфекции SARS-CoV-2 при COVID-19 [56]. Такие результаты указывают на возможную роль коинфекции микробиотой полости рта и SARS-CoV-2 в легких пациентах с COVID-19 и подчеркивают важность микробиоты полости рта при инфекции COVID-19, таким образом оправдывая будущие исследования в этой области [57].

Вышеперечисленные связи микробиоты полости рта и развития патологических процессов имеют ряд

общих механизмов, к которым относятся генетическая предрасположенность, особенно при оральном онкогенезе (гены-супрессоры опухолей TP53, NOTCH1, PIK3CA, EGFR, CDKN2A, STAT3, CCND1, HRAS, FAT1), накопление АФК, гиперпродукция цитокинов и эпителиально-мезенхимальный переход, вызывая неконтролируемую клеточную пролиферацию, рост и онкогенез, выделение белков микробами (например, канцерогена колибактина, секретлируемого *Escherichia coli*) [1, 4–5, 10, 12, 34, 47, 53], иммунные реакции (увеличение провоспалительных маркеров, такими как цитокины и рецептор конечных продуктов гликирования), нарушение целостности эпителиального обмена, гематогенный и лимфогенные пути [10, 12]. Также необходимо учитывать и влияющий на состояние микробиоты образ жизни, а именно употребление табака, алкоголя, питание, состояние гигиены полости рта, наличие других соматических заболеваний, в том числе и онкологии, психическое состояние человека [4, 23, 31, 52].

Заключение

Проведенный исследовательский обзор позволил определить наличие взаимосвязи между нарушением микробиоценоза полости рта и формированием стоматологической и системной патологии. Клиническая значимость орально-системной связи состоит в том, что врачу-стоматологу необходимо учитывать характер микробиоты полости рта, ее возможные нарушения при диагностике, лечении, профилактике стоматологических заболеваний. Перспективным направлением для дальнейших исследований могут быть проспективные наблюдения для определения того, какие именно изменения в оральном микробиоценозе являются предшествующими в развитии отдельных стоматологических или системных заболеваний, что позволит использовать полученные данные как основу для прогнозирования будущего риска заболевания.

Литература/References

1. Абакаров С. И., Свирин В. В. Диагностика и лечение заболеваний полости рта, сопровождающихся нарушениями микрофлоры. Учебно-методическое пособие. Москва. 2016:23. [S. I. Abakarov, V. V. Svirin. Diagnosis and treatment of oral diseases accompanied by microflora disorders. Educational and methodical manual. Moscow. 2016:23. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44158675>
2. Атрушкевич В. Г., Орехова Л. Ю., Янушевич О. О., Соколова Е. Ю., Лобода Е. С. Оптимизация сроков поддерживающей пародонтальной терапии при использовании фотоактивированной дезинфекции. Пародонтология. 2019;24 (2):121–126. [V. G. Atrushkevich, L. Yu. Orekhova, O. O. Yanushevich, E. Yu. Sokolova, E. S. Loboda. Optimization of the timing of supportive periodontal therapy when using photoactivated disinfection. Periodontology. 2019;24 (2):121–126. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2019-24-2-121-126>
3. Блашкова С. Л., Модина Т. Н., Абдрахманов А. К., Цинеккер Д. А., Мамаева Е. В., Ильинская О. Н. Геномный состав микробиот зубодесневой борозды и пародонтального кармана у лиц молодого возраста. Стоматология детского возраста и профилактика. 2020;20 (1):19–25. [S. L. Blashkova, T. N. Modina, A. K. Abdrakhmanov, D. A. Tsinekker, E. V. Mamaeva, O. N. Ilyinskaya. Genomic composition of the microbiota of the dentoalveolar furrow and periodontal pocket in young people. Pediatric dentistry and prevention. 2020;20 (1):19–25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2020-20-1-19-25>
4. Брагин А. В., Орлова Е. С. Выявление маркеров ассоциации helicobacter pylori в ротовой полости и патологии пародонта. Материалы 11 Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». Тюмень. 2020:20. [A. V. Bragin, E. S. Orlova. Identification of markers of the association of helicobacter pylori in the oral cavity and periodontal pathology. Materials of the 11th Therapeutic Forum «Topical issues of diagnosis and treatment of the most common diseases of internal organs». Tyumen. 2020:20. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44468975>
5. Галимова И. А., Усманова И. Н., Туйгунов М. М., Гранот И., Тиунова Н. В., Ишмухаметова А. Н., Хисматуллина З. Р., Хуснарзанова Р. Ф., Усманов И. Р., Герасимова Л. П. Диагностическая значимость некоторых представителей нормобиома полости рта в развитии рецидивирующих афт полости рта у пациентов с кислото-зависимыми. Проблемы стоматологии. 2020;15 (4):31–37. [I. A. Galimova, I. N. Usmanova, M. M. Tuigunov, I. Granot, N. V. Tiunova, A. N. Ishmukhametova, Z. R. Hismatullina, R. F. Khunzarizanova, I. R. Usmanov, L. P. Gerasimova. Diagnostic significance of some representatives of the normobioma of the oral cavity in the development of recurrent oral AFT in patients with acid-dependent. Actual problems in dentistry. 2020;15 (4):31–37. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2019-15-4-31-37>
6. Еловицкая Т. М., Григорьев С. С. Слюна как биологическая жидкость и ее роль в здоровье полости рта. Учебное пособие. Издательский Дом «ТИРАЖ». 2018:136. [T. M. Elovikova, S. S. Grigoriev. Saliva as a biological fluid and its role in oral health. Study guide. Publishing House «CIRCULATION». 2018:136. (In Russ.)]. <https://dental-press.ru/ru/storage/view/26346>

7. Еловицова Т. М., Гайсина Е. Ф., Приходкин А. С. Применение антибактериальных препаратов при агрессивных формах пародонтита. Проблемы стоматологии. 2019;15 (1). [Т. М. Elovikova, E. F. Gaisina, A. S. Prikhodkin. The use of antibacterial drugs in aggressive forms of periodontitis. Actual problems in dentistry. 2019;15 (1). (In Russ.)]. <https://dental-press.ru/ru/nauka/article/30149/view>
8. Зайцева М. В., Нагаева М. О., Чекина А. В. Предициктивные факторы и механизмы их реализации в развитии предраковых и онкологических заболеваний слизистой оболочки полости рта. Проблемы стоматологии. 2022;18 (1):29–36. [M. Z. Zaitseva, M. O. Nagaeva, A. V. Chekina. Predictive factors and mechanisms of their implementation in the development of precancerous and oncological diseases of the oral mucosa. Actual problems in dentistry. 2022;18 (1):29–36. (In Russ.)]. DOI: 10.18481/2077-7566-22-18-1-29-36.
9. Зеленова Е. Г., Заславская М. И., Салина Е. В., Рассанов С. П. Микрофлора полости рта: норма и патология. Учебное пособие. Нижний Новгород: Издательство НГМА. 2016: 84. [E. G. Zelenova, M. I. Zaslavskaya, E. V. Salina, S. P. Rassanov. Oral microflora: norm and pathology. Study guide. Nizhny Novgorod: NGMA Publishing House. 2016:84. (In Russ.)]. https://micropsbpgmu.ru/micropsbpgmu/Dopolnitelnaa_literatura_files/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%BB%D0%BE%D1%80%D0%B0%20%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%20%D1%80%D1%82%D0%B0%20%D0%BD%D0%BE%D1%80%D0%BC%D0%B0%20%D0%B8%20%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F.pdf
10. Костина И. Н., Сорокоумова Д. В., Епишова А. А., Григорьев С. С., Чернышева Н. Д. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица. Учебное пособие для врачей-стоматологов хирургов, челюстно-лицевых хирургов и стоматологов-терапевтов. Издательский Дом «ТИ-РАЖ». 2019:84. [I. N. Kostina, D. V. Sorokoumova, A. A. Epishova, S. S. Grigoriev, N. D. Chernysheva. Precancerous diseases of the oral mucosa, the red border of the lips and facial skin. A textbook for dental surgeons, maxillofacial surgeons and dental therapists. Publishing House «CIRCULATION». 2019:84. (In Russ.)]. <https://dental-press.ru/upload/21232f297a57a5a743894a0e4a801fc3/files/0aca07294b4246f6b3818b8b94814fa3e.pdf>
11. Недосеко В. Б., Анисимова И. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта, сопровождающиеся изменением биотопа ротовой полости. Диагностика. Применение новых технологий лечения. Институт стоматологии. 2002;4 (17):40–47. [V. B. Nedoseko, I. V. Anisimova. Diseases of the oral mucosa accompanied by changes in the biotope of the oral cavity. Diagnostics. application of new treatment technologies. MEDI publishing house. Institute of Dentistry. 2002;4 (17):40–47. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32396706>
12. Орлова Е. С., Брагин А. В., Нагаева М. О., Мирошниченко В. В. Анализ медико-социальных факторов риска инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с поражениями пародонта. Медицинская наука и образование Урала. 2018;19(1):105–108. [E. S. Orlova, A. V. Bragin, M. O. Nagaeva, V. V. Miroshnichenko. Analysis of medical and social risk factors for *Helicobacter pylori* infection in patients with periodontal lesions. Medical science and education of the Urals. 2018;19(1):105–108. (In Russ.)]. https://www.tyumsmu.ru/upload/iblock/874/MNIOU-2018_1_-t_19_-93_.pdf
13. Орлова Е. С. Роль микробных ассоциаций в патогенетических механизмах заболеваний пародонтального комплекса. Университетская медицина Урала. 2021;7 (3):30–32. [E. S. Orlova. The role of microbial associations in the pathogenetic mechanisms of periodontal complex diseases. University Medicine of the Urals. 2021;7 (3):30–32. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47148809>
14. Петрухина Н. Б., Рабинович И. М., Зорина О. А. Нарушение микробиоценоза рта у пациентов с метаболическим синдромом. Институт стоматологии. 2014;1 (62):54–57. [N. B. Petrukhina, I. M. Rabinovich, O. A. Zorina. Violation of oral microbioecosis in patients with metabolic syndrome. Institute of Dentistry. 2014;1 (62):54–57. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22133903>
15. Beck J. M., Curtis J. L., Huffnagle G. B. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals // mBio. — 2016;6: e00037. DOI:10.1128/mBio.00037-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736890/>
16. Bo-Young H., Sobue T., Choquette L., Dupuy A. K., Thompson A., Burlison J. A., Salner A. L., Peter K. S., Joshi P., Fox E., Dong-Guk S., Weinstock G. M., Strausbaugh L. D., Dongari-Bagtzoglou A., Peterson D. E., Diaz P. I. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis // Microbiome. — 2019;7:66. DOI:10.1186/s40168-019-0679-5
17. Breijyeh Z., Jubeh B., Karaman R. Resistance of gram-negative bacteria to current antibacterial agents and approaches to resolve it // Molecules. — 2020;25. DOI:10.3390/molecules25061340 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187986/>
18. Chu H., Mazmanian S. K. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis // Nat. Immunol. — 2018;14:668–675. doi:10.1038/ni.2635.
19. Chunrong H., Guochao S. Smoking and microbiome in oral, airway, gut and some systemic diseases // J Transl Med. — 2019;17:225. doi:10.1186/s12967-019-1971-7
20. Claesson M. J., Cusack S., O'Sullivan O., Greene-Diniz R., Weerd H., Flannery E., Marchesi J. R., Falush D., Dinan T., Fitzgerald G., Stanton C., Sinderen D., O'Connor M., Harnedy N., O'Connor K., Henry C., O'Mahony D., Fitzgerald A. P., Shanahan F., Twomey C., Hill C., Ross R. P., O'Toole P. W. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly // Proc Natl Acad Sci USA. — 2017;108 (1):4586–4591. DOI:10.1073/pnas.1000097107
21. Conlon M. A., Bird A. R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health // Nutrients. — 2016;17–44. DOI:10.3390/nu7010017.
22. David L. A., Maurice C. F., Carmody R. N., Gootenberg D. B., Button J. E., Wolfe B. E., Ling A. Y., Devlin A. S., Varma Y., Fischbach M. A., Biddinger S. B., Dutton R. J., Turnbaugh P. J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // Nature. — 2018;569:559–563. DOI:10.1038/nature12820
23. Dawsey S. M., Fagundes R. B., Jacobson B. C., Kresty L. A., Mallery S. R., Paski S., Brandt P. A. Diet and esophageal disease // Acad Sci. — 2016;1325:127–137. DOI:10.1111/nyas.12528
24. Dominguez-Bello M. G., Costello E. K., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // Proc Natl Acad Sci USA. — 2019;107:11971–11975. DOI:10.1073/pnas.1002601107
25. Dong L., Yin J., Zhao J., Ma S. R., Wang H. R., Wang M., Chen W., Wei W. Q. microbial similarity and preference for specific sites in healthy oral cavity and esophagus // Front microbiol. — 2018;9:1603. DOI:10.3389/fmicb.2018.01603
26. Dong T. S., Gupta A. Influence of early life, diet, and the environment on the microbiome // Clin gastroenterol hepatol. — 2019;17:231–242. DOI:10.1016/j.cgh.2018.08.067
27. Fan X., Alekseyenko A. V., Wu J., Peters B. A., Jacobs E. J., Gapstur S. M., Purdie M. P., Abnet C. C., Stolzenberg-Golomon R., Miller G. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: A population-based nested case-control study // Gut. — 2018;67:120–127. doi:10.1136/gutjnl-2016-312580.
28. Ferres M., Teles F., Teles R., Figueiredo L. C., Faveri M. The subgingival periodontal microbiota of the aging mouth // Periodontol 2000. — 2016;72:30–53. DOI:10.1111/prd.12136
29. Gao L., Xu T., Huang G., Jiang S., Gu Y., Chen F. Oral microbiomes: More and more importance in oral cavity and whole body // Protein Cell. — 2018;9:488–500. doi: 10.1007/s13238-018-0548-1.
30. Gnanasekaran J., Binder G. A., Saba E., Pandi K., Eli B. L., Hermano E., Angabo S., Makkawi H. A., Khashan A., Daoud A. Intracellular Porphyromonas gingivalis Promotes the Tumorigenic Behavior of Pancreatic Carcinoma Cells // Cancers. — 2020;12:2331. doi:10.3390/cancers12082331.
31. Gregersen H., Pedersen J., Drewes A. M. Deterioration of muscle function in the human esophagus with age // Dig Dis Sci. — 2018;53:3065–3070. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18461452/>
32. Gutschow C. A., Leers J. M., Schröder W., Prenzel K. L., Fuchs H., Bollschweiler E., Bludau M., Hölscher A. H. Effect of aging on esophageal motility in patients with and without GERD // Ger Med Sci. — 2017;9:22. DOI:10.3205/000145
33. Hintao J., Teanpaisan R., Chongsuvivatwong V., Ratarasan C., Dahlen G. The microbiological profiles of saliva, supragingival and subgingival plaque and dental caries in adults with and without type 2 diabetes mellitus // Oral Microbiol Immunol. — 2017;22:175–181. DOI:10.1111/j.1399-302X.2007.00341.x
34. Holgerson P. L., Vestman N. R., Claesson R., Ohman C., Domellöf M., Tanner A. C., Hernell O., Johansson I. Oral microbial profile discriminates breast-fed from formula-fed infants // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2018;56:127–136. DOI:10.1097/MPG.0b013e31826fbc6e
35. The Role of the Microbiome in Oral Squamous Cell Carcinoma with Insight into the Microbiome — TreatmentAxis // Int J. M. — 2020;21 (21):8061. doi:10.3390/ijms21218061
36. Jessica R., Galloway P., Smith D. P., Sahasrabhojane P., Wadsworth W. D., Fellman B. M., Ajami N. J., Shpall E. J., Daver N., Guindani M., Petrosino J. F., Kontoyiannis D. P., Shelburne S. A. Characterization of oral and gut microbiome temporal variability in hospitalized cancer patients // Genome Med. — 2017;9:21. doi:10.1186/s13073-017-0409-1
37. Kubo A., Corley D. A., Jensen C. D., Kaur R. Dietary factors and the risks of oesophageal adenocarcinoma and Barrett's oesophagus // Nutr Res Rev. — 2020;23:230–246. DOI:10.1017/S0954422410000132
38. Kuboniwa M., Hasegawa Y., Mao S., Shizukuishi S., Amano A., Lamont R. J. P. gingivalis accelerates gingival epithelial cell progression through the cell cycle // Microbes Infect. — 2018;10:122–128. DOI:10.1016/j.micinf.2007.10.011
39. Li N., Ma W., Pang M., Fan Q., Hua J. The commensal microbiota and viral infection: a comprehensive review // Front Immunol. — 2019;10:1551. DOI:10.3389/fimmu.2019.01551
40. Loesche W. J. The antimicrobial treatment of periodontal disease: changing the treatment paradigm // Crit Rev Oral Biol Med. — 2020;10:245–275. DOI:10.1177/10454411990100030101
41. Mantzourani M., Fenlon M., Beighton D. Association between bifidobacteriaceae and the clinical severity of root caries lesions // Oral Microbiol. Immunol. — 2009;24:32–37. doi:10.1111/j.1399-302X.2018.00470.x
42. Neetu S., Sonu B., Abhinashi S. S., Navneet B. Oral microbiome and health // AIMS Microbiol. — 2018;2(4):142–66. doi: 10.3934/microbiol.2018.1.42.

43. Nicholson W. L., Munakata N., Horneck G., Melosh H. J., Setlow P. Resistance of Bacillus endospores to extreme terrestrial and extraterrestrial environments // *Microbiol Mol Biol Rev.* — 2019;64:548–572. DOI:10.1128/MMBR.64.3.548–572.2000.
44. Nomura R., Ogaya Y., Nakano K. Contribution of the collagen-binding proteins of streptococcus mutans to bacterial colonization of inflamed dental pulp // *PLoS One.* — 2016;11. DOI:10.1371/journal.pone.0159613.
45. Odamaki T., Kato K., Sugahara H., Hashikura N., Takahashi S., Xiao J. Z., Abe F., Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study // *BMC Microbiol.* — 2016;16:90. DOI:10.1186/s12866-016-0708-5.
46. Schenkein H. A., Papapanou P. N., Genco R., Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease // *Periodontol.* — 2017;83:90–106. DOI:10.1111/prd.12304.
47. Sedghi L., DiMassa V., Harrington A., Lynch S. V., Kapila Y. L. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease // *Periodontol* 2000. — 2021;87 (1):107–131. doi:10.1111/prd.12393.
48. Sureda A., Daglia M., Arguelles C. S., Sanadgol N., Fazel N. S., Khan H., Belwal T., Jeandet P., Marchese A., Pistollato F. Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome? // *Pharmacol. Res.* — 2020;151:104582. doi:10.1016/j.phrs.2019.104582.
49. Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life // *Allergol Int.* — 2017;66:515–522. DOI:10.1016/j.alit.2017.07.010.
50. Tetz G., Tetz V. Introducing the sporobiota and sporobiome // *Gut Pathog.* — 2017;9:38. DOI:10.1186/s13099-017-0187-8.
51. Tuominen H., Rautava S., Syrjänen S., Collado M. C., Rautava J. HPV infection and bacterial microbiota in the placenta, uterine cervix and oral mucosa // *Sci Rep.* — 2018;8:9787. DOI:10.1038/s41598-018-27980-3
52. Vogtmann E., Goedert J. J. Epidemiologic studies of the human microbiome and cancer // *Br. J. Cancer.* — 2016;114:237–242. doi:10.1038/bjc.2015.465.
53. Walker M. Y., Pratap S., Southerland J. H., Farmer-Dixon C., Kesavalu L., Gangula P. Role of Oral and Gut Microbiome in Nitric Oxide-Mediated Colon Motility. 2017. doi:10.1016/j.niox.2017.06.003
54. Xiao J., Fiscella K. A., Gill S. R. Oral microbiome: possible harbinger for children's health // *Int J Oral Sci.* — 2020;12:12. doi:10.1038/s41368-020-0082-x
55. Xiaozhou F., Brandilyn A. P., Eric J. J., Susan M. G., Mark P. P., Neal D. F., Alexander V. A., Jing W., Liying Y., Zhiheng P., Richard B. H., Jiyong A. Drinking alcohol is associated with variation in the human oral microbiome in a large study of American adults // *Microbiome.* — 2018;6:59. doi:10.1186/s40168-018-0448-x.
56. Yang L., Dunlap D. G., Qin S., Fitch A., Li K., Koch C. D., Nouraie M., DeSensi R., Ho K. S., Martinson J. J., Methé B., Morris A. Alterations in Oral Microbiota in HIV Are Related to Decreased Pulmonary Function // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2020;15;201 (4):445–457. doi: 10.1164/rccm.201905-1016OC.
57. Yatsunenko T., Rey F. E., Manary M. J., Trehan I., Dominguez-Bello M. G., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Baldassano R. N., Anokhin A. P., Heath A. C., Warner B., Reeder J., Kuczynski J., Caporaso J. G., Lozupone C. A., Lauber C., Clemente J. C., Knights D., Knight R., Gordon J. I. Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature.* — 2021;486:222–227. DOI:10.1038/nature11053
58. Yeon-Hee L., Sang W. C., Q-Schick A., Seung-Jae H., Yeon-Ah L., Junho J., Gi-Ja L., Hae J. P., Seung-II S., Ji-Youn H. Progress in Oral Microbiome Related to Oral and Systemic Diseases: An Update // *Diagnostics (Basel).* — 2021;11 (7):1283. doi:10.3390/diagnostics11071283
59. Zhang M., Jiang Z., Li D., Jiang D., Wu Y., Ren H. Oral antibiotic treatment induces skin microbiota dysbiosis and influences wound healing // *Microb Ecol.* — 2019;69:415–421. DOI:10.1007/s00248-014-0504-4