

УДК 616.12:616.31-022
DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-1-84-90

РОЛЬ МИКРОБИОМА ПОЛОСТИ РТА В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

*А.И. Сабирова, А.Б. Мамытова, Р.Б. Кыдыралиева,
Ж.М. Мамасалиев, Д.К. Касымалиева*

Аннотация. Одними из наиболее распространенных заболеваний, поражающих человека, являются заболевания, поражающие полость рта. Существует ряд заболеваний, которые могут поражать полость рта, например, рак полости рта, кариес, плоский лишай и, конечно же, заболевания пародонта с его вариантами, однако наиболее распространенными среди данных патологий являются гингивит и пародонтит. Поскольку зубные имплантаты становятся все более распространенными в рутинном лечении в стоматологии, растет распространенность еще одного заболевания пародонта – перимплантита. Под пародонтозом следует понимать инфицирование тканей пародонта, которые удерживают зубы. Полость рта колонизирована характерной и сложной микробиотой, которая разрастается в виде разнообразных биопленок на всех слизистых оболочках и поверхностях зубов. Обычно это вызвано плохой гигиеной полости рта, из-за которой на зубах накапливается липкая пленка бактерий, известная как зубной налет, которая впоследствии превращается в зубной камень. Микробный налет представляет собой биопленку, которая образуется на зубах и деснах и является одной из важнейших причин заболеваний полости рта. В здоровых условиях микробиом полости рта представляет собой хорошо сбалансированную, динамичную экосистему. Заболевания полости рта вызваны синергией множественных микробов и дисбактериоза, которые нарушают экологически сбалансированную биопленку, связанную с гомеостазом тканей пародонта, и не являются результатом действия отдельных возбудителей. Дисбиоз микробиома полости рта означает дисбаланс относительной численности или влияние на виды микробов, которые способствуют развитию заболевания у восприимчивых пациентов. Тяжесть воспалительного процесса при заболеваниях тканей пародонта варьирует в зависимости от вирулентности бактериальной биопленки и эффективности местного и системного иммунологического ответа человека. Представлены современные представления о микробиоме полости рта в развитии заболеваний тканей пародонта и атеросклеротически ассоциированной кардиоваскулярной патологии.

Ключевые слова: заболевания тканей пародонта; атеросклеротически ассоциированные заболевания сердечно-сосудистой системы; пародонтоз; гингивит; пародонтит; перимплантит; бактериальная биопленка; системное воспаление.

ПАРОДОНТ ТКАНДАРЫНЫН ООРУЛАРЫНЫН ЖАНА АТЕРОСКЛЕРОЗ МЕНЕН БАЙЛАНЫШКАН ЖҮРӨК-КАН ТАМЫР ПАТОЛОГИЯСЫНЫН ӨНҮГҮШҮНДӨ ООЗ КӨНДӨЙҮНҮН МИКРОБИОМУНУН РОЛУ

*А.И. Сабирова, А.Б. Мамытова, Р.Б. Кыдыралиева,
Ж.М. Мамасалиев, Д.К. Касымалиева*

Аннотация. Адамга таасир этүүчү эң көп кездешкен оорулардын бири - ооз көндөйүн жабыркатуучу оорулар. Ооз көндөйүн жабыркаткан бир катар оорулар бар, мисалы, ооздун рагы, кариес, жалпак лишай жана, албетте, пародонт оорусу жана анын варианттары, бирок бул патологиялардын ичинен эң кеңири тарагандары гингивит жана пародонтит. Тиш имплантаттары стоматологияда күнүмдүк дарылоодо кеңири таралган сайын, дагы бир пародонт оорусунун, перимплантиттин таралышы көбөйүүдө. Пародонт оорусун тишти кармаган пародонт ткандарынын инфекциясы деп түшүнүү керек. Ооз көндөйүн бардык былжыр челдерин жана тиш беттерин түрдүү биопленкалар түрүндө өскөн өзгөчө жана татаал микробиоталар ээлеген. Ал көбүнчө ооздун гигиенасын сактабагандыктан пайда болот, тиштерге тиш кебери деп аталган бактериялардын жабышчаак пленкасы топтолуп, кийинчерээк тиш таштарына айланат. Микробдук тиш кеберлери тиштерде жана тиш бүйлөсүндө пайда болгон биопленка болуп саналат жана ооз көндөйүнүн оорулардын эң маанилүү себептеринин бири болуп саналат. Дени сак шарттарда, ооз көндөйүнүн микробиому жакшы тең салмакташкан, динамикалык экосистема болуп саналат. Ооз көндөйүнүн оорулары пародонттук ткандардын гомеостазына байланышкан экологиялык тең салмактуу биопленканы бузуп, айрым козгогучтардын аракетинин натыйжасы эмес, көп микробдор менен дисбактериоздун синергиясы менен шартталган. Ооз көндөйүнүн микробиоманын дисбиозу ооруга кабылган

бейтаптарда оорунун өнүгүшүнө өбөлгө түзгөн микробдук түрлөрдүн салыштырмалуу көптүгүнүн же таасиринин тең салмаксыздыгын билдирет. Пародонттук ткандардын ооруларында сезгенүү процессинин оордугу бактериялык топтомдун вируленттүүлүгүнө жана адамдын жергиликтүү жана системалуу иммунологиялык реакциясынын натыйжалуулугуна жараша өзгөрөт. Макалада Пародонт ткандарынын жана атеросклеротикалык байланышкан кардиоваскулярдык патологиянын өнүгүшүндө ооз көңдөйүнүн микробиому жөнүндө заманбап түшүнүктөр берилген.

Түйүндүү сөздөр: пародонт ткандардын оорулары; жүрөк-кан тамыр системасынын атеросклеротикалык байланышкан оорулары; пародонтоз; гингивит; пародонтит; перимплантит; бактериялык топтом; системалуу сезгенүү.

THE ROLE OF THE ORAL MICROBIOME IN THE DEVELOPMENT OF PERIODONTAL TISSUE DISEASES AND ATHEROSCLEROTIC-ASSOCIATED CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

*A.I. Sabirova, A.B. Mamytova, R.B. Kydyralieva,
Zh.M. Mamasaliev, D.K. Kasymalieva*

Abstract. Some of the most common diseases affecting humans are diseases affecting the oral cavity. There are a number of diseases that can affect the oral cavity, such as oral cancer, caries, lichen planus and, of course, periodontal disease and its variants, but the most common among these pathologies are gingivitis and periodontitis. As dental implants become more common in routine dental treatment, the prevalence of another periodontal disease, peri-implantitis, is increasing. Periodontal disease refers to infection of the periodontal tissues that support the teeth. The oral cavity is colonized by a distinctive and complex microbiota, which grows in the form of diverse biofilms on all mucous membranes and dental surfaces. It is usually caused by poor oral hygiene, which causes a sticky film of bacteria known as plaque to accumulate on the teeth, which later turns into tartar. Microbial plaque is a biofilm that forms on teeth and gums and is one of the most important causes of oral disease. Under healthy conditions, the oral microbiome is a well-balanced, dynamic ecosystem. Oral diseases are caused by the synergy of multiple microbes and dysbiosis, which disrupt the ecologically balanced biofilm associated with the homeostasis of periodontal tissues, and are not the result of the action of individual pathogens. Dysbiosis of the oral microbiome refers to an imbalance in the relative abundance or influence of microbial species that contribute to the development of disease in susceptible patients. The severity of the inflammatory process in periodontal tissue diseases varies depending on the virulence of the bacterial plaque and the effectiveness of the local and systemic human immunological response. The review article presents modern ideas about the oral microbiome in the development of periodontal tissue diseases and atherosclerotic-associated cardiovascular pathology.

Keywords: periodontal tissue diseases; atherosclerotic-associated diseases of the cardiovascular system; periodontal disease; gingivitis; periodontitis; peri-implantitis; bacterial plaque; systemic inflammation.

Введение. Одними из наиболее распространенных заболеваний, поражающих человека, являются заболевания, поражающие полость рта. Mann J. и соавторы подчёркивают, что некоторые заболевания могут поражать полость рта, например, рак полости рта, кариес, плоский лишай и, конечно же, заболевания пародонта с его вариантами, однако наиболее распространенными являются гингивит и пародонтит [1]. Поскольку зубные имплантаты становятся все более распространенными в рутинном лечении в стоматологии, растет распространенность еще одного заболевания пародонта – перимплантита [1].

По данным Национального института стоматологических и черепно-лицевых исследований США, пародонтоз представляет собой инфицирование тканей, удерживающих на месте

зубы, которое может быть вызвано плохой гигиеной полости рта, из-за которой на зубной ткани накапливается липкая пленка бактерий, известная как зубной налет, которая в последующем превращается в зубной камень [2]. Согласно исследованию, опубликованному Peres M. и соавторами, гингивит характеризуется воспалительным покраснением краев десен, отеком и кровотечением при чистке зубов [3]. Воспаление десен протекает как в хронической, так и в острой формах. Исследователи Национального института стоматологических и черепно-лицевых исследований США подчеркивают, что острый гингивит связан со специфическими инфекциями, микроорганизмами или травмой, а хроническое воспаление ткани десен, окружающей зубы, связано с бактериальной биопленкой, покрывающей зубы и десны, а пародонтит

поражает кость и поддерживающие ткани и характеризуется образованием карманов или «пространств» между зубом и деснами [2]. По данным Ifran U. и соавторов, гингивит не всегда перерастает в пародонтоз [4]. Причем авторы подчеркивают, что гингивит представляет собой «тихую» болезнь, и пациент, страдающий от нее, может начать замечать ее только тогда, когда болезнь уже необратима [4]. По данным авторов, признаками пародонтита могут быть наличие кровотечения во время чистки зубов, подвижности во время еды, неприятного запаха изо рта (галитоз) и других признаков на более поздней стадии заболевания [4]. По мнению Ifran U. и соавторов, в большинстве случаев заболевания пародонта поддаются лечению, и их прогрессирование можно остановить, хотя разрушение в значительной степени необратимо [4].

Mann J. и соавторы подчеркивают, что тяжесть воспалительного процесса заболеваний полости рта варьирует от одного человека к другому, в зависимости от вирулентности бактериальной биопленки и эффективности местного и системного иммуно-воспалительного ответа человека [1]. Причем авторы определяют, что, несомненно, на реакцию хозяина влияют как экологические, так и генетические факторы, а наличие системных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых, является дополнительным фактором, определяющим тяжесть заболеваний пародонта [1]. По мнению Г. Леонова и соавторов, негативное влияние представителей микробиома ротовой полости, в особенности ассоциированных с заболеваниями пародонта бактерий, обусловлено их способностью вызывать системный воспалительный ответ [5].

Микрофлора полости рта и ее роль в развитии заболеваний тканей пародонта. По данным Kozak M. и Rawlik A., полость рта колонизирована характерной и сложной микробиотой, которая разрастается в виде разнообразных биопленок на всех слизистых оболочках и поверхностях зубов [6]. Cheng W. и соавторы считают, что микробный налет представляет собой биопленку, которая образуется на зубах и деснах и является одной из важнейших причин заболеваний тканей пародонта [7]. По мнению Deo P. и Deshmukh R., термин «микробиом» относится

к сообществу симбиотических, комменсальных и патогенных микроорганизмов [8]. Mahasneh S. и соавторы считают, что состав и взаимодействие любого микробиома способствуют общему состоянию здоровья, являясь ключевым фактором здоровья полости рта [9]. Do T. и соавторы, считают, что полость рта колонизирована характерной и сложной микробиотой, которая растет в виде разнообразных биопленок на всех слизистых оболочках и поверхностях зубов [10]. По данным Belibasakis G., в полости рта обитает более 700 видов бактерий, грибов, вирусов, археобактерий и простейших [11]. Marsh P. и Zaura E. считают, что бактерии являются наиболее хорошо изученными микроорганизмами полости рта [12], хотя по мнению Escapa I. и соавторов, официально названы только 57 % видов бактерий в полости рта [13]. Bartnicka D. и соавторы считают, что в здоровом состоянии микрофлора полости рта в основном состоит из факультативно-анаэробных грамположительных бактерий [14].

Микробиота полости рта обычно живет в гармонии с хозяином и обеспечивает важные преимущества, которые способствуют общему здоровью. Микроорганизмы в биопленках полости рта не существуют в виде отдельных клеток, а живут в непосредственной близости друг от друга [12]. По мнению Nobbs A. и Jenkinson N., микробные взаимодействия могут быть синергическими или антагонистическими [15]. Кроме того, авторы считают, что среда полости рта также оказывает влияние на состав микробиома и, если происходят некоторые изменения в местных условиях, они могут влиять на взаимодействие между микроорганизмами во рту и увеличивать риск развития заболеваний тканей пародонта [13].

Zhang Y. и соавторы подчеркивают широкие возможности исследования состава микробиома полости рта с помощью метагеномики и метатранскриптомики [16]. Используя эти методы, Belstrøm D. и соавторы наблюдали транскрипционную активность распространенных видов *Streptococcus* в здоровых условиях и при пародонтите [17]. Исследователи обнаружили, что транскрипционная активность видов *Streptococcus* была выше в здоровом состоянии

и снижалась при БП [17]. Esteban-Fernández A. и соавторы особо выделяют виды *Streptococcus*, которые представляют собой грамположительные аэробные и факультативно анаэробные бактерии и являющиеся частью нормальной флоры полости рта [18]. Авторы обнаружили, что новые виды *Streptococcus dentisani* и *Streptococcus salivarius*, которые обладают потенциальными пробиотическими свойствами, связаны с лечением различных патологий полости рта, в том числе и заболеваний тканей пародонта [18].

Marsh P. и Zaura E. подчеркивают, что триада оральных анаэробных бактерий, так называемый «красный комплекс» (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*), исторически рассматривалась как основные инфекционные организмы, связанные с пародонтитом [12]. Однако, по мнению Willis J. и соавторов, это было выявлено в ходе культуральных исследований, и многие из широкого спектра бактерий, присутствующих в образцах, были упущены из виду [19]. Тем не менее в работе Wilson M. было подтверждено, что только несколько бактерий, а именно *P. gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia* и *Fusobacterium nucleatum*, инициируют и прогрессируют заболевания тканей пародонта [20]. По мнению Bartnicka D. и соавторов, *Candida albicans* является одним из наиболее важных грибковых обитателей микробиома полости рта защищающий *P. gingivalis* от распознавания иммунными клетками хозяина и способствующий бактериальным инфекциям десен [14]. Zhang Y. и соавторы констатируют, что современная пародонтология концентрируется не только на патогенности зубного налета, но также на взаимодействии между микроорганизмами полости рта и хозяином [21]. По мнению Di Stefano M. и соавторов, модификация микробиома полости рта может привести к размножению микроорганизмов и создать условия для роста условно-патогенных микробов [22]. По мнению Wilson M., нарушения пародонтальной микробиоты связаны с переходом от симбиотического микробного сообщества к дисбиотическому [20]. Stamatova I. и Meurman J. утверждают, что переход микробного состава предшествует клиническим симптомам

болезням пародонта [23]. Кроме того, авторы утверждают, что такие факторы, как резидентные микроорганизмы, возраст, общее состояние здоровья, образ жизни и состояние питания, оказывают влияние на здоровье полости рта [23].

По мнению De Geest S. и соавторов, примерно в 90 % случаев БП во рту можно заметить неприятный запах изо рта [24]. Sterer N. и соавторы утверждают, что неприятный запах изо рта в основном вызывается *P. gingivalis*, *T. denticola*, *Fusobacterium* и *T. forsythia*, которые также связаны с заболеваниями тканей пародонта. Авторы утверждают, что неприятный запах изо рта вызван биодegradацией серосодержащих аминокислот и образованием летучих соединений серы [25]. По мнению Bornstein M. и соавторов, плохая гигиена полости рта, бактериальный налет на языке и заболевания пародонта, такие как гингивит, пародонтит и кариес, могут способствовать развитию неприятного запаха изо рта [26]. Hampelska K. и соавторы считают, что на возникновение неприятного запаха также могут влиять курение, употребление алкоголя, ожирение, сахарный диабет, стресс и пожилой возраст [27].

Neidari Z. считает, что поддесневые сообщества микроорганизмов могут привести к дисбактериозу, связанному с пародонтитом [28]. Хотя изменения в составе и функциях поддесневых бактерий широко изучены, по мнению Lenartova M. и соавторов, механизм смены микроорганизмов и трансформации здоровья в болезнь до сих пор до конца не изучен [29], а по мнению Deo P. и Deshmukh R., развитие микрофлоры полости рта включает взаимодействие генетики и иммунной системы макроорганизма, изменения в составе микробиома зависят от воздействия факторов окружающей среды [8].

Потенциальное влияние пародонтальной инфекции на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) было изучено Meregildo-Rodriguez E. и соавторами [30]. Риск развития ССЗ у лиц с заболеваниями тканей пародонта был проанализирован Larvin H. и соавторами [31]. По мнению Teles R. и Wang C., в настоящее время имеется много данных об отдельных возбудителях, связанных с пародонтитом, но мало фактов о механизмах, описывающих связь между заболеваниями

тканей пародонта и ССЗ [32]. Алшибая М. и соавторы показали, что ряд соединений, вырабатываемых микробиомом, могут усиливать развитие атеросклеротического поражения сосудов [33]. Wang Z. и соавторы к таким соединениям относят триметиламин (ТМА), который окисляется монооксигеназой до ТМАО (N-оксид триметиламина) [34]. Ma G. и соавторы считают, что ТМАО усиливает образование пенистых клеток и увеличивает экспрессию VCAM-1 (молекулы адгезии сосудистых клеток-1), что усиливает адгезию моноцитов к эндотелию [35].

По мнению Макрека-Кука М. и соавторов, также происходит активация пути протеинкиназы-С и ядерного фактора-κВ, что нарушает функцию эндотелиальных клеток и приводит к развитию атеросклеротических поражений [36]. Часон М. и соавторы считают, что проатерогенное действие оказывают также короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые влияют на процессы хемотаксиса и фагоцитоза, индуцируют образование активных форм кислорода и активируют моноциты и макрофаги [37]. По мнению Chambers E. и соавторов, другим компонентом, усугубляющим атерогенез, могут быть липополисахариды (ЛПС), присутствующие на клеточной мембране бактерий. По мнению авторов, ЛПС увеличивает экспрессию хемокинов и молекул адгезии, усиливает образование пенистых клеток и увеличивает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам [38]. Кроме того, по мнению Часон М. и соавторов, ЛПС может также связываться с toll-подобным рецептором 4 (TLR4) на поверхности иммунокомпетентных клеток и индуцировать секрецию провоспалительных цитокинов (TNF, IL-6), что может привести к развитию воспаления в сосудах и образованию атеросклеротической бляшки, влияющей на ее стабильность [37].

Кроме того, микробиом влияет на липидный и углеводный обмен. Chambers E. и соавторами было показано, что КЦЖК могут модулировать функцию β-клеток поджелудочной железы и выработку инсулина, способствуя развитию диабета [38]. Hernández M. и соавторы считают, что КЦЖК стимулируют функции парасимпатической нервной системы, увеличивая потребление пищи [39]. По мнению Guo X. и соавторов,

продукты микробиома также могут вызывать нарушения циркуляции желчных кислот [40]. Tanase D. и соавторы считают, что дисбиоз микробиома также может стимулировать хроническое системное воспаление и усиливать окислительный стресс, что приводит к резистентности к инсулину и развитию сахарного диабета [41]. Xiao E. и соавторы, изучая взаимодействие между микробиомом полости рта, сахарным диабетом и заболеваниями тканей пародонта обнаружили, что провоспалительный цитокин IL-17 связан с пародонтитом, а его ингибирование влияет на патогенность диабетического микробиома [42].

Заключение. Заболевания тканей пародонта имеют многоуровневую сложную этиологическую структуру, состоящую из дисбиотических микробных сообществ в полости рта, вызывающих деструктивное воспаление, генетических факторов макроорганизмов, которые могут располагать к заболеванию или защищать от него, а также факторов окружающей среды и системного состояния здоровья, которые изменяют реакцию хозяина либо в защитном, либо в деструктивном направлении. Полное знание роли микробиома полости рта и персонализированная программа поддержания здоровья полости рта с применением гигиенических, антибактериальных и противовирусных средств может оказать положительное влияние на заболевания тканей пародонта и сердечно-сосудистой системы.

Поступила: 12.12.23; рецензирована: 26.12.23;
принята: 29.12.23.

Литература

1. Mann J., Bernstein Y., Findler M. Periodontal disease and its prevention, by traditional and new avenues // *Exp Ther Med.* 2020; 19 (2): 1504–1506. DOI: 10.3892/etm.2019.8381.
2. National Institute of Dental and Craniofacial Research, corp-author. Periodontal (Gum) Disease. URL: <https://www.nidcr.nih.gov/health-info/gum-disease/more-info>.
3. Peres M., Macpherson L., Weyant R. et al. Oral diseases: a global public health challenge // *Lancet.* 2019; 394 (10194): 249–260. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8.
4. Irfan U., Dawson D., Bissada N. Epidemiology of periodontal disease: a review and clinical

- perspectives // *J Int Acad Periodontol*. 2001 Jan; 3 (1): 14–21. PMID: 12666973.
5. *Леонов Г.Е.* Особенности микробиома ротовой полости при различных соматических заболеваниях / Г.Е. Леонов, Ю.П. Вараева, Е.Н. Ливанцова, А.В. Стародубова // *Вопросы питания*. 2023. Т. 92. № 4. С. 6–19. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-4-6-19.
 6. *Kozak M., Pawlik A.* The Role of the Oral Microbiome in the Development of Diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (6): 5231. DOI:10.3390/ijms24065231.
 7. *Cheng W., van Asten S., Burns L. et al.* Periodontitis-associated pathogens *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* activate human CD14(+) monocytes leading to enhanced Th17/IL-17 responses // *Eur J Immunol*. 2016; 46 (9): 2211–21. DOI: 10.1002/eji.201545871.
 8. *Deo P., Deshmukh R.* Oral microbiome: Unveiling the fundamentals // *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019; 23 (1): 122–128. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_304_18.
 9. *Mahasneh S.A., Mahasneh A.M.* Probiotics. A Promising Role in Dental Health // *Dent J (Basel)*. 2017 Sep 27; 5 (4): 26. DOI: 10.3390/dj5040026.
 10. *Do T., Devine D., Marsh P.* Oral biofilms: molecular analysis, challenges, and future prospects in dental diagnostics // *Clin Cosmet Investig Dent*. 2013; 5: 11–9. DOI: 10.2147/CCIDE.S31005.
 11. *Belibasakis G.* Microbiological changes of the ageing oral cavity // *Arch Oral Biol*. 2018; 96: 230–232. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.10.001.
 12. *Marsh P., Zaura E.* Dental biofilm: ecological interactions in health and disease // *J Clin Periodontol*. 2017 Mar; 44 Suppl 18: S12–S22. DOI: 10.1111/jcpe.12679.
 13. *Escapa I., Chen T., Huang Y. et al.* New Insights into Human Nostril Microbiome from the Expanded Human Oral Microbiome Database (eHOMD): a Resource for the Microbiome of the Human Aerodigestive Tract // *mSystems*. 2018; 3 (6): e00187–18. DOI: 10.1128/mSystems.00187-18.
 14. *Bartnicka D., Gonzalez-Gonzalez M., Sykut J. et al.* *Candida albicans* Shields the Periodontal Killer *Porphyromonas gingivalis* from Recognition by the Host Immune System and Supports the Bacterial Infection of Gingival Tissue // *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (6): 1984. DOI: 10.3390/ijms21061984.
 15. *Nobbs A., Jenkinson H.* Interkingdom networking within the oral microbiome // *Microbes Infect*. 2015; 17 (7): 484–92. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.03.008.
 16. *Zhang Y., Ding Y., Guo Q.* Probiotic Species in the Management of Periodontal Diseases: An Overview // *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 806463. DOI: 10.3389/fcimb.2022.806463.
 17. *Belstrøm D., Constancias F., Markvart M. et al.* Transcriptional Activity of Predominant Streptococcus Species at Multiple Oral Sites Associate With Periodontal Status // *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 752664. DOI: 10.3389/fcimb.2021.752664.
 18. *Esteban-Fernández A., Ferrer M., Zorraquín-Peña I. et al.* In vitro beneficial effects of *Streptococcus dentisani* as potential oral probiotic for periodontal diseases // *J Periodontol*. 2019; 90 (11): 1346–1355. DOI: 10.1002/JPER.18-0751.
 19. *Willis J.R., Gabaldón T.* The Human Oral Microbiome in Health and Disease: From Sequences to Ecosystem // *Microorganisms*. 2020 Feb 23; 8 (2): 308. DOI: 10.3390/microorganisms8020308.
 20. *Wilson M.* Bacteriology of Humans: An Ecological Perspective; Blackwell Publishing Ltd.: Hoboken, N.J., USA, 2008.
 21. *Zhang Y., Ding Y., Guo Q.* Probiotic Species in the Management of Periodontal Diseases: An Overview // *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 806463. DOI: 10.3389/fcimb.2022.806463.
 22. *Di Stefano M., Polizzi A., Santonocito S. et al.* Impact of Oral Microbiome in Periodontal Health and Periodontitis: A Critical Review on Prevention and Treatment // *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (9): 5142. DOI: 10.3390/ijms23095142.
 23. *Stamatova I., Meurman J.* Probiotics: health benefits in the mouth // *Am J Dent*. 2009; 22 (6): 329–38. PMID: 20178208.
 24. *De Geest S., Laleman I., Teughels W. et al.* Periodontal diseases as a source of halitosis: a review of the evidence and treatment approaches for dentists and dental hygienists // *Periodontol 2000*. 2016; 71 (1): 213–27. DOI: 10.1111/prd.12111.
 25. *Sterer N., Shaharabany M., Rosenberg M.* β -Galactosidase activity and H(2)S production in an experimental oral biofilm // *J Breath Res*. 2009; 3 (1): 016006. DOI: 10.1088/1752-7155/3/1/016006.
 26. *Bornstein M., Kislig K., Hoti B. et al.* Prevalence of halitosis in the population of the city of Bern, Switzerland: a study comparing self-reported and clinical data // *Eur J Oral Sci*. 2009; 117(3):261-7. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2009.00630.x.
 27. *Hampelska K., Jaworska M., Babalska Z., Karpiński T.* The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis // *J Clin Med*. 2020; 9 (8): 2484. DOI: 10.3390/jcm9082484.

28. *Heidari Z.* The association between proinflammatory gene polymorphisms and level of gingival tissue degradation in chronic periodontal disease // *Gene Cell Tissue.* 2014, 1, e21898.
29. *Lenartova M., Tesinska B., Janatova T., Hrebicek O., Mysak J., Janata J., Najmanova L.* The Oral Microbiome in Periodontal Health // *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Mar 22; 11: 629723. DOI: 10.3389/fcimb.2021.629723.
30. *Meregildo-Rodriguez E., Robles-Arce L., Chunga-Chévez E. et al.* Periodontal disease as a non-traditional risk factor for acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Infez Med.* 2022; 30 (4): 501–515. DOI: 10.53854/liim-3004-4.
31. *Larvin H., Kang J., Aggarwal V. et al.* Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Dent Res.* 2021; 7 (1): 109–122. DOI: 10.1002/cre2.336.
32. *Teles R., Wang C.* Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease // *Oral Dis.* 2011; 17 (5): 450–61. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2010.01784.x.
33. *Алишбая М., Витович М., Николаева Е., Царев В.* Атеросклероз и дислипидемии. Пародонтопатогенная микрофлора в атеросклеротической бляшке у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2019; 4 (37): 64–68. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0007.
34. *Wang Z., Klipfell E., Bennett B. et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // *Nature.* 2011; 472 (7341): 57–63. DOI: 10.1038/nature09922.
35. *Ma G., Pan B., Chen Y. et al.* Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion // *Biosci Rep.* 2017; 37 (2): BSR20160244. DOI: 10.1042/BSR20160244.
36. *Makrecka-Kuka M., Volska K., Antone U. et al.* Trimethylamine N-oxide impairs pyruvate and fatty acid oxidation in cardiac mitochondria // *Toxicol Lett.* 2017; 267: 32–38. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.12.017.
37. *Chacón M., Lozano-Bartolomé J., Portero-Otín M. et al.* The gut mycobiome composition is linked to carotid atherosclerosis // *Benef Microbes.* 2018; 9 (2): 185–198. DOI: 10.3920/BM2017.0029.
38. *Chambers E.S., Preston T., Frost G., Morrison D.J.* Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health // *Curr. Nutr. Rep.* 2018, 7, 198–206. DOI: 10.1007/s13668-018-0248-8.
39. *Hernández M., Canfora E., Jocken J., Blaak E.* The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity // *Nutrients.* 2019; 11 (8): 1943. DOI: 10.3390/nu11081943.
40. *Guo X., Okpara E., Hu W. et al.* Interactive Relationships between Intestinal Flora and Bile Acids // *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (15): 8343. DOI: 10.3390/ijms23158343.
41. *Tanase D., Gosav E., Neculae E. et al.* Role of Gut Microbiota on Onset and Progression of Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (T2DM) // *Nutrients.* 2020; 12 (12): 3719. DOI: 10.3390/nu12123719.
42. *Xiao E., Mattos M., Vieira G. et al.* Diabetes Enhances IL-17 Expression and Alters the Oral Microbiome to Increase Its Pathogenicity // *Cell Host Microbe.* 2017; 22 (1): 120–128.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2017.06.014.