

3
НОМЕР

БОИЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Оренбургская область

Букобайские яры

Валиева Ж.А.



2023

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ

ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР

УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© В.В. Лабис, 2023

УДК 579.842.11+579.64

В.В. Лабис

МИКРОБИОТА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ В ЭТИОЛОГИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ

Российский Университет Медицины (Научно-образовательный университет медицины имени А.И. Евдокимова), Москва, Россия

Целью данного обзора стал анализ данных мировой литературы, доступной в поисковых системах PubMed, eLibrary, КиберЛенинка, о роли микробиома полости рта в патогенезе эндогенных инфекций, исходя из реактивности иммунной системы и генетической предрасположенности к возникновению заболеваний. Обоснование патогенетической триады системного взаимодействия генетических, иммунологических и микробиологических механизмов в развитии эндогенных инфекционно-воспалительных заболеваний человека требует дальнейшего накопления и осмысления фактических (клинических и экспериментальных) данных в рамках указанной проблематики. Иммунная система и микробиом человека неразрывно связаны. Компоненты системы «микробиота – макроорганизм» имеют взаимное влияние друг на друга. С одной стороны, состав и характер поведения микрофлоры напрямую зависит от состояния иммунной системы: при несостоятельности врожденного или приобретенного иммунитета представителями микробиоты в большей степени становятся патогенные бактерии, а также раскрывается патогенный потенциал комменсальной аутофлоры, что лежит в основе развития эндогенных инфекций. С другой стороны, состояние иммунной системы зависит от качественного и количественного соотношения персистирующих бактериальных штаммов. Возможности даже здоровой иммунной системы имеют определенные ограничения по отношению к микроорганизмам с высокой вирулентностью, и, если данные патогены замещают представителей нормальной индигенной микробиоты, происходит смена мутуалистической модели взаимоотношений на паразитическую. Развиваются сначала локальные очаги инфекции, а затем возможен переход эндогенного инфекционного процесса в генерализованную форму.

Ключевые слова: микробиом полости рта, взаимоотношения микробиома и макроорганизма, состоятельность иммунной системы, иммунодефицитные состояния, эндогенные бактериальные инфекции.

V.V. Labis

MICROBIOTA OF THE ORAL CAVITY IN THE ETIOLOGY OF ENDOGENOUS INFECTION

Russian University of Medicine (Scientific and Educational University of Medicine named after A.I. Evdokimov), Moscow, Russia

The purpose of this review was to analyze data from the world literature, available in the search engines PubMed, eLibrary, CyberLeninka, on the role of the oral microbiome in the pathogenesis of endogenous infections, based on the reactivity of the immune system and genetic predisposition to the occurrence of diseases. Justification of the pathogenetic triad of systemic interaction of genetic, immunological and microbiological mechanisms in the development of endogenous infectious and inflammatory human diseases requires further accumulation and understanding of factual (clinical and experimental) data within the framework of this issue. The immune system and the human microbiome are inextricably linked. The components of the “microbiota – macroorganism” system have a mutual influence on each other. On the one hand, the

composition and behavior of the microflora directly depends on the state of the immune system: if the innate or acquired immunity fails, pathogenic bacteria become representatives of the microbiota to a greater extent, and the pathogenic potential of the commensal autoflora is revealed, which lies at the basis of the development of endogenous infections. On the other hand, the state of the immune system depends on the qualitative and quantitative ratio of persistent bacterial strains. The capabilities of even a healthy immune system have certain limitations in relation to microorganisms with high virulence, and if these pathogens replace representatives of the normal indigenous microbiota, the mutualistic model of relationships changes to a parasitic one. First, local foci of infection develop, and then the endogenous infectious process can transition to a generalized form.

Key words: oral microbiome, relationship between the microbiome and the macroorganism, the integrity of the immune system, immunodeficiency states, endogenous bacterial infections.

Введение

Состояние иммунной системы человека определяется реактивностью врожденного и приобретенного иммунитета, заложенного в период его эмбрионального развития. Эволюционно, ответ врожденного иммунитета является первостепенным, генетически-опосредованным, устанавливающим характер дальнейшего взаимодействия макроорганизма с различными видами антигенных детерминант, в том числе, микробной природы. При неэффективности иммунного ответа инфекционный агент ускользает от факторов врожденного иммунитета и происходит подготовка к развитию более специфичных, адаптивных реакций приобретенного иммунитета [7].

По-видимому, становление микробиома человека происходит с момента его эмбрионального развития, так как заложенные врожденные дефекты иммунной системы потенцируют дальнейшие взаимоотношения организма ребенка как с микробиотой матери, так и внешней средой.

Ранее было показано, что бактериальные продукты, образующиеся в результате микробного метаболизма у матери, могут мигрировать к ребенку, а представители материнской микробиоты могут проникать через плаценту и присутствовать в молоке [19].

Возникновение врожденных и перинатальных инфекций [4] и таких хронических заболеваний, как сиалолитиаз, а также нефролитиаз у детей [26] указывает на возможность формирования факторов риска и очагов развития эндогенной инфекции еще на стадии внутриутробного развития.

Исследования, посвященные становлению микробиома кишечника новорожденного, исходя из состояния материнского микробиома во время беременности в эксперименте на животной модели, указывают на прямую взаи-

мосвязь и возможность влияния на плод, а также на возникновение постнатальных заболеваний, в частности, метаболического синдрома [13].

Влияние микробиома на реакции иммунной системы долгое время оставалось недооцененным, а данный вопрос стал особенно интенсивно изучаться в последнее десятилетие.

Микробиом человека – это динамичная система микробных симбионтов, которая может изменяться при воздействии различных эндогенных и экзогенных факторов.

Так, например, состав микробиома полости рта формируется и трансформируется на протяжении всей жизни человека при передаче микроорганизмов от матери ребенку/плоду, а также при участии генетических факторов хозяина и под влиянием факторов окружающей среды, таких как: диетические привычки, практика гигиены полости рта, прием лекарственных препаратов и др. [24].

Некоторые системные заболевания оказывают существенное воздействие на микробиом полости рта, в частности диабет, при котором повышенный уровень глюкозы в слюне и тканях влияет на питание бактерий. Сухость во рту при диабете – один из факторов, приводящих к повышенной колонизации данного биотопа условно-патогенными микроорганизмами. Слюна играет важную роль в микроэкологии полости рта, поставляя питательные вещества и обеспечивая защиту от колонизации неоральными организмами [27].

У здоровых людей микробиота полости рта, вегетирующая в виде биопленки, в основном состоит из грамположительных факультативных анаэробов (*Actinomyces naeslundii* и *Streptococcus anginosus*); однако при хроническом гингивите или периодонтите увеличивается количество грамотрицательных анаэробных бактерий. Основными представителями полости рта становятся: *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros* и *Streptococcus intermedius*, представители родов *Prevotella*, *Eikenella*, *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, *Treponema*, *Veillonella*, а также другие некультивируемые спирохетальные бактерии [20].

Молекулярно-генетический анализ, проведенный с использованием метода полиморфизма длины терминального рестриционного фрагмента, показал, что преобладание бактерий рода *Neisseria* в микробиоте слюнных желез указывает на здоровое состояние пародонта, а преобладание родов *Prevotella*

и *Veillonella*, напротив, связано с его заболеваниями [29].

При умеренных, транзиторных нарушениях микробиоценоза, функционирование систем и органов человека существенно не меняется, однако его значительные изменения приводит к различным отклонениям [25].

Значимые транзиторные нарушения микробиома человека являются следствием несостоятельности как реакций врожденного, так и адаптивного иммунитета, ответственность которых заключается в регуляции качественного и количественного состава микрофлоры, в том числе, при внедрении чужеродных микроорганизмов.

Несостоятельность врожденного иммунитета является результатом генетических нарушений и проявляется клиникой первичных иммунодефицитов. Многообразие клинической симптоматики первичных иммунодефицитов и отсутствие их своевременной диагностики в неонатальном периоде жизни человека приводят к длительной манифестации заболевания, задержке постановки диагноза и назначения корректного лечения. Итогом становится увеличение количества случаев инвалидизации, летальности среди детей.

В 2023 г. в Российской Федерации были сделаны большие шаги на пути к решению данной проблемы: в программу расширенного неонатального скрининга был внедрен молекулярно-генетический анализ TREC и KREC для выявления первичных иммунодефицитов. Это дало возможность своевременно диагностировать первичные иммунодефицитные состояния и незамедлительно приступать к комплексной иммуноотропной терапии.

Доминирующими проявлениями первичных иммунодефицитных состояний являются рецидивирующие инфекции, которые, по данным зарубежных исследований [12, 15], описываются как следствие дисбаланса микробиома различных органов и тканей организма. Так, например, у пациентов с дефицитом селективного иммуноглобулина А обнаруживается дисбиоз кишечника, что является предрасполагающим фактором для развития рецидивирующих инфекций желудочно-кишечного тракта и инфекционно-воспалительной патологии иной локализации [2-5].

Таким образом, можно заключить, что перераспределение количественно-качественного состава микробиома человека в сторону потенциально патогенной флоры, а также активация патогенных свойств индигенной аутофлоры на фоне патологии врожденного звена иммунной системы может приводить (и часто приводит) к развитию персистирующих эндогенных инфек-

ций.

Значимость микробиома подчеркивается и при формировании приобретенного иммунитета. Взаимодействие микробиома с иммунной системой человека определяет становление адаптивных иммунных реакций [18].

Нормальная микробиота, являясь одним из важных компонентов защиты барьерных тканей, поддерживает их иммунореактивность в состоянии «тлеющей» активации и готовности к быстрому ответу на вторжение чужеродных организмов или веществ [15].

Резюмируя вышесказанное и накопленные на настоящий момент фактические данные, можно с уверенностью утверждать, что микробиота играет фундаментальную роль в стимуляции, обучении и функционировании иммунной системы хозяина [16].

В свою очередь, иммунная система эволюционно сформировала способность поддерживать симбиотические связи между различными представителями микробиома и организмом человека. Поддержание этого «диалога», с одной стороны, позволяет вызывать защитные реакции на внедрение патогенов, а с другой стороны, формирует толерантность иммунной системы к безвредным антигенам, предупреждая чрезмерный иммунный ответ. Способность микробов устанавливать «иммунологический тонус» тканей как локально, так и системно, требует постоянного восприятия микробов и возникновения сложных циклов обратной связи между врожденными и адаптивными компонентами иммунной системы [16].

Возникает вопрос о характере симбиотических отношений микробиома и макроорганизма при наличии у него иммунодефицитных состояний и без таковых, с точки зрения, вероятности развития эндогенной инфекции.

Целью настоящего обзора является анализ имеющихся литературных данных о роли микробиома человека в этиологии и патогенезе эндогенных инфекций в зависимости от состоятельности иммунной системы.

Для ответа на поставленный выше вопрос обратимся к определению симбиотических взаимоотношений или, иначе, симбиоза. А. Де Бари описал это явление как форму сосуществования неродственных организмов, указывая на то, что между симбионтами могут складываться различные по характеру виды взаимоотношений, а не только взаимовыгодные [8]. Упрощенно можно выделить следующие формы симбиотических отношений:

Мутуализм – взаимовыгодный симбиоз;

Паразитизм – один из партнеров по симбиозу испытывает вредное воздействие другого;

Комменсализм – сосуществование двух видов организмов, выгодное для одного и не приносящее ни вреда, ни пользы другому.

Мутуалистическую и комменсальную модели взаимоотношений можно наблюдать между нормальной/индигенной микрофлорой и организмом человека, имеющим адекватный мукозальный иммунитет.

Подавляющее большинство иммунных ответов происходит именно в барьерных тканях, где иммунитет слизистых оболочек реализуется через единую структурированную систему, получившую название «мукозоассоциированная лимфоидная ткань» (МАЛТ). Микробиота является одним из основных защитных факторов, представленных на верхнем «инертном» барьере этой системы. Ее мутуалисты и комменсалы, с одной стороны, осуществляют метаболическую функцию и прямую противопатогенную активность, а с другой – постоянно стимулируют МАЛТ на разных уровнях и, таким образом, поддерживают иммунитет барьерных тканей в состоянии «тлеющей» активации и готовности к быстрому ответу на вторжение чужеродных организмов или веществ [6].

То есть микробиота человека, не имеющего патологии иммунной системы, являясь одним из факторов стимуляции мукозального иммунитета, живет за счет ресурсов макроорганизма и, в свою очередь, оказывает положительное воздействие на него. Она обеспечивает колонизационную резистентность, препятствует проникновению и размножению в организме хозяина болезнетворных инфекционных агентов, сигнализирует МАЛТ о своем состоянии и поддерживает барьерный иммунитет в активированной форме, без генерации выраженного воспалительного ответа.

Паразитическая модель взаимоотношений наблюдается тогда, когда реализуются болезнетворные свойства условно-патогенной микрофлоры, или, когда организм человека становится местом обитания высоковирулентных агентов. Это случается при успешном преодолении инфекционными агентами факторов мукозального иммунитета, что может быть следствием как иммунодефицитного состояния [2, 4, 5], так и непосредственного воздействия бактерий, имеющих высокую степень патогенности, на реакции иммунного ответа [25]. В таком случае возникают очаги местных/локальных эндогенных инфекций, которые, в свою очередь, могут быть причинами развития систем-

ных/генерализованных инфекционно-воспалительных заболеваний.

Рассмотрим вышесказанное на примере пародонтита. Пародонтит представляет собой инфекционно-воспалительное заболевание, этиологическим фактором которого является пародонтопатогенная микрофлора, рассматриваемая в качестве иницирующего звена аутоиммунного воспаления, ассоциированного с Th-17 типа [11]. В то же время он коррелирует с повышенным риском развития множества системных заболеваний (рис. 1) [21]: рака (особенно рака легких и колоректального рака), аспирационной пневмонии [25], заболеваний сердечно-сосудистой системы [22], например, атеросклероза [19] и инсульта [17].

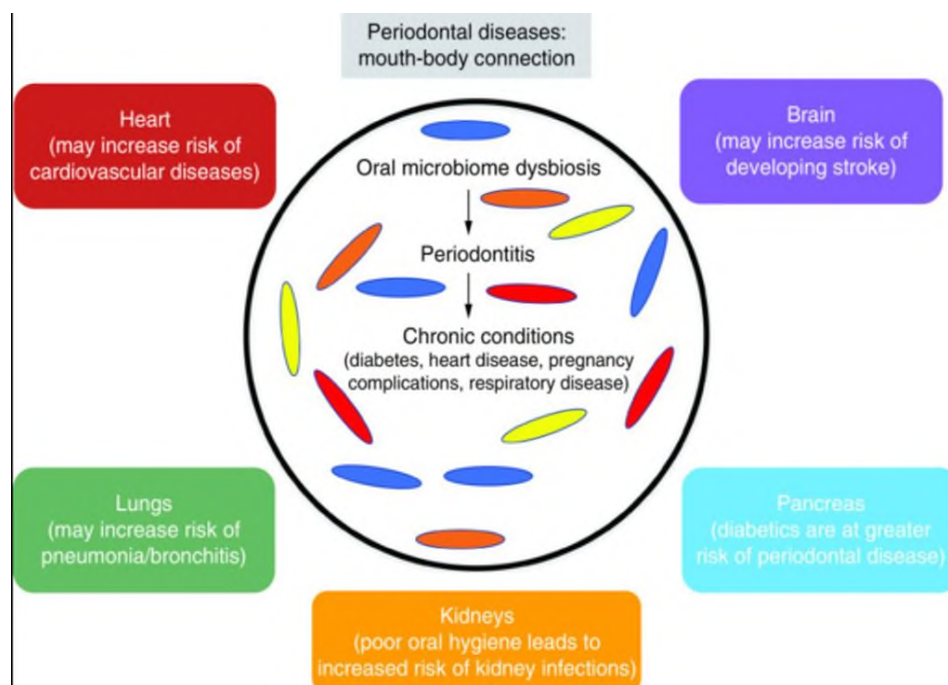


Рис. 1. Влияние микробиома полости рта на системную патологию [21].

На сегодняшний день возникновение атеросклероза сосудов человека рассматривается с позиции проявления аутоиммунного заболевания, также ассоциированного с Th-17 типа иммунного ответа, где пародонтопатогенная микрофлора представляется в качестве составляющей атеросклеротической бляшки (рис. 2). Это неоспоримо доказывает, что локальная эндогенная инфекция способна приводить к развитию системного заболевания [22, 23, 30].

Данное явление можно объяснить способностью бактерий мигрировать/транслоцироваться из зубодесневых участков через кровоток в сосуди-

стую стенку и оказывать повреждающий эффект на эндотелий с помощью факторов вирулентности (гингипаинов, протеиназ, фимбрий и/или липополисахаридов) [25, 30].

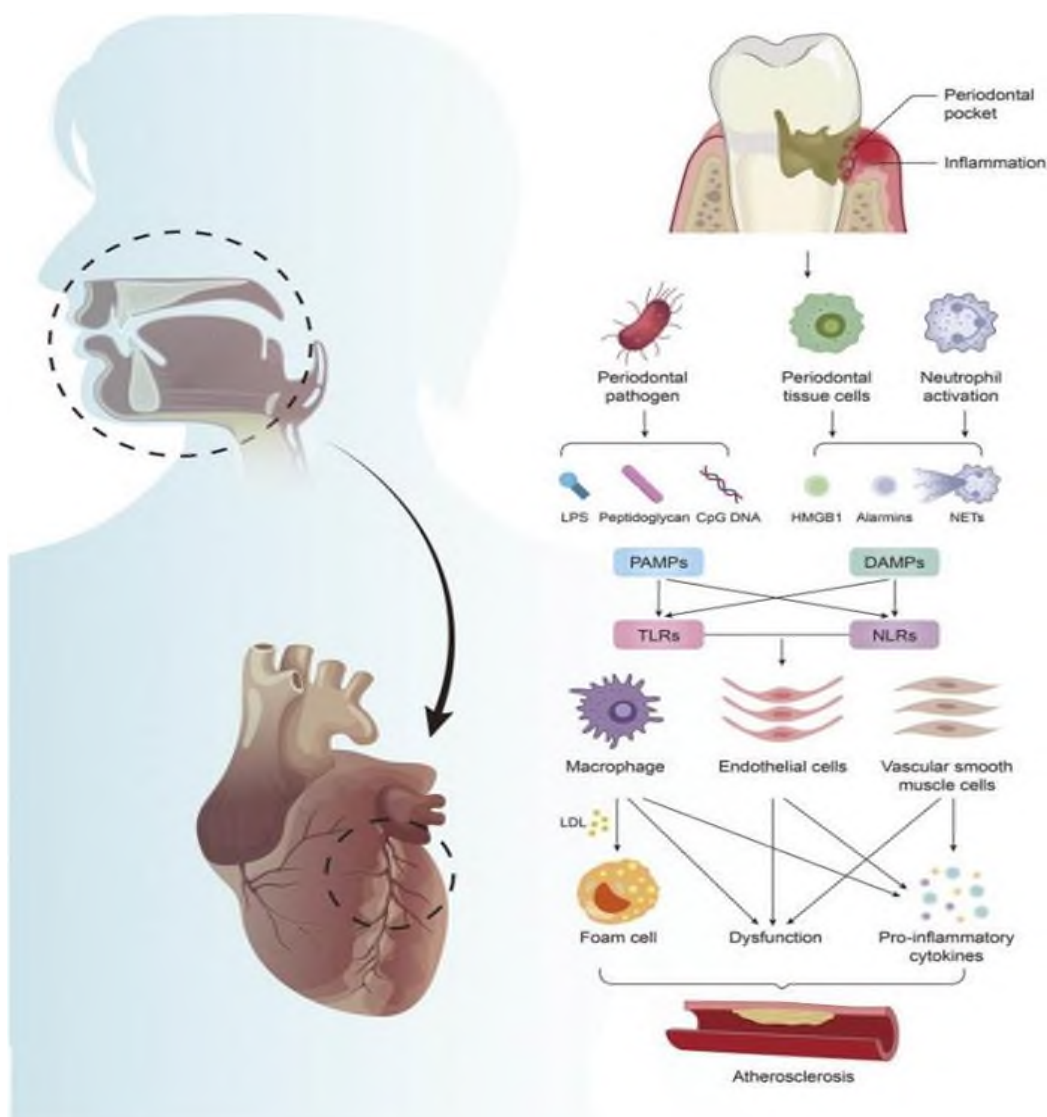


Рис. 2. Сердечно-сосудистая патология как результат распространения эндогенной инфекции из полости рта [30].

Важно отметить тот факт, что пародонтопатогенная микрофлора также может влиять на развитие кардиоэмболического инсульта. Существует исследование, которое демонстрирует потенциальное влияние хронического пародонтита на развитие кардиоэмболического инсульта [26].

Также стремительно растет объем данных, подтверждающих, что заболевание пародонта вызывает дисбактериоз кишечника и участвует в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Перенос бактерий из полости рта через желудочно-кишечный тракт в кишечник может вызвать

дисбиотические сдвиги в кишечном микробиоме. Дисбиоз кишечника, с одной стороны, увеличивает выработку потенциальных гепатотоксинов, с другой стороны, сочетается с повышенной проницаемостью кишечника из-за разрушения плотных соединений в его стенке. Это приводит к усиленной транслокации гепатотоксинов и кишечных бактерий в печень через порталный кровоток [4, 5]. Многочисленные исследования на животных подтверждают, что пероральное введение *Porphyromonas gingivalis*, типичной пародонтопатической бактерии, вызывает нарушения метаболизма гликолипидов и воспаление в печени на фоне дисбактериоза кишечника [27].

Porphyromonas gingivalis – наиболее агрессивная пародонтопатогенная бактерия, обладающая тремя ключевыми факторами вирулентности: фимбриями, гингипаинами, липополисахаридом, позволяющими ей не только вегетировать в пародонте, но и разрушать ткани, окружающие зуб. Важно отметить, что помимо непосредственной деструкции тканей пародонта, пародонтопатогенные бактерии способны разрушать/ингибировать факторы иммунной защиты: цитокины IL-1 β и IL-6, а также противовоспалительный цитокин – рецепторный антагонист IL-1ra.

Цистеиновые протеиназы *Porphyromonas gingivalis*, расщепляющие связи между Arg и Lys, способны инактивировать TNF α , IL-6 и IL-8. Это указывает на то, что бактериальные протеиназы действуют как прямые ингибиторы провоспалительных цитокинов, что в свою очередь свидетельствует в пользу способности данных патогенов «управлять» иммунными процессами [25]. Вызывая недостаточность воспалительного ответа, патогены пролонгируют свое паразитирование и, соответственно, продолжительность болезни.

Также существуют данные о том, что некоторые комменсалы полости рта, такие как *Streptococcus gordonii*, способствуют колонизации *P. gingivalis* и, следовательно, выступают в качестве вспомогательных патогенов – ко-патогенов [13, 28]. Этот синергизм расширяет возможности манипулирования микробиома иммунными реакциями хозяина.

Другая стратегия противостояния *Porphyromonas gingivalis* иммунной системе человека заключается в модификация липида А для изменения реакции TLR. Бактерия синтезирует множество разновидностей липида А, действующих по-разному на одни и те же рецепторы (TLR2 или TLR4): как агонисты (активаторы) или антагонисты (блокаторы), что препятствует развитию оптимального воспалительного ответа [25].

Описанный выше патогенный потенциал *Porphyromonas gingivalis* является только небольшой частью возможных способов влияния бактерий на реакции иммунитета человека.

Эволюционно бактериями были сформированы изолированные механизмы «управления» иммунными процессами человека, а также механизмы ускользания от распознавания: модификация молекулярных структур на поверхности; создание препятствий фагоцитозу и внутриклеточному киллингу; использование секреторных систем в виде «шприца» для введения в клетки хозяина дисрегулирующих веществ; подавление или усиление воспалительного ответа; активизация ингибирующих рецепторов для подавления респираторного взрыва в фагосоме; снижение синтеза провоспалительных цитокинов путем воздействия на инфламмосомы; стимуляция продукции цитокинов, супрессирующего врожденный ответ; повреждение ключевых молекул внутриклеточных сигнальных путей; манипуляции с апоптозом и аутофагией с целью выживания и репликации внутри клеток хозяина; блокирование процесса и презентации бактериальных антигенов [2, 4, 5, 25].

Данные факты наглядно демонстрируют, что возможности даже полноценной иммунной системы имеют определенные ограничения по отношению к микроорганизмам с высокой вирулентностью и, если данные патогены замещают представителей нормальной микробиоты, происходит срыв единой симбиотической (мутуалистической) системы «микробиота-макроорганизм», формируются сначала локальные очаги эндогенной инфекции, которые могут осложниться генерализацией инфекционно-воспалительного процесса.

Заключение

Главенствующим выводом данного обзора является обоснование патогенетической триады системного взаимодействия генетических, иммунологических и микробиологических механизмов в развитии эндогенных инфекционно-воспалительных заболеваний человека (рис. 3).

При этом пусковым фактором в развитии эндогенных бактериальных инфекций являются такие изменения в макроорганизме, которые нарушают в нем "хрупкий" баланс между системой иммунобиологической защиты и потенциально патогенной микрофлорой [2-5]. Данные изменения могут быть следствием как иммунодефицитных состояний (различного генеза), так и влияния высоковирулентной флоры на реакции иммунного ответа.

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что компоненты систе-

мы «микробиота – макроорганизм» имеют взаимное влияние друг на друга. С одной стороны, состав и характер поведения микрофлоры напрямую зависит от состояния иммунной системы: при несостоятельности врожденного и/или адаптивного иммунитета представителями микробиоты в большей степени становятся патогенные бактерии, а также раскрывается патогенный потенциал комменсальной аутофлоры, что лежит в основе развития эндогенных инфекций.

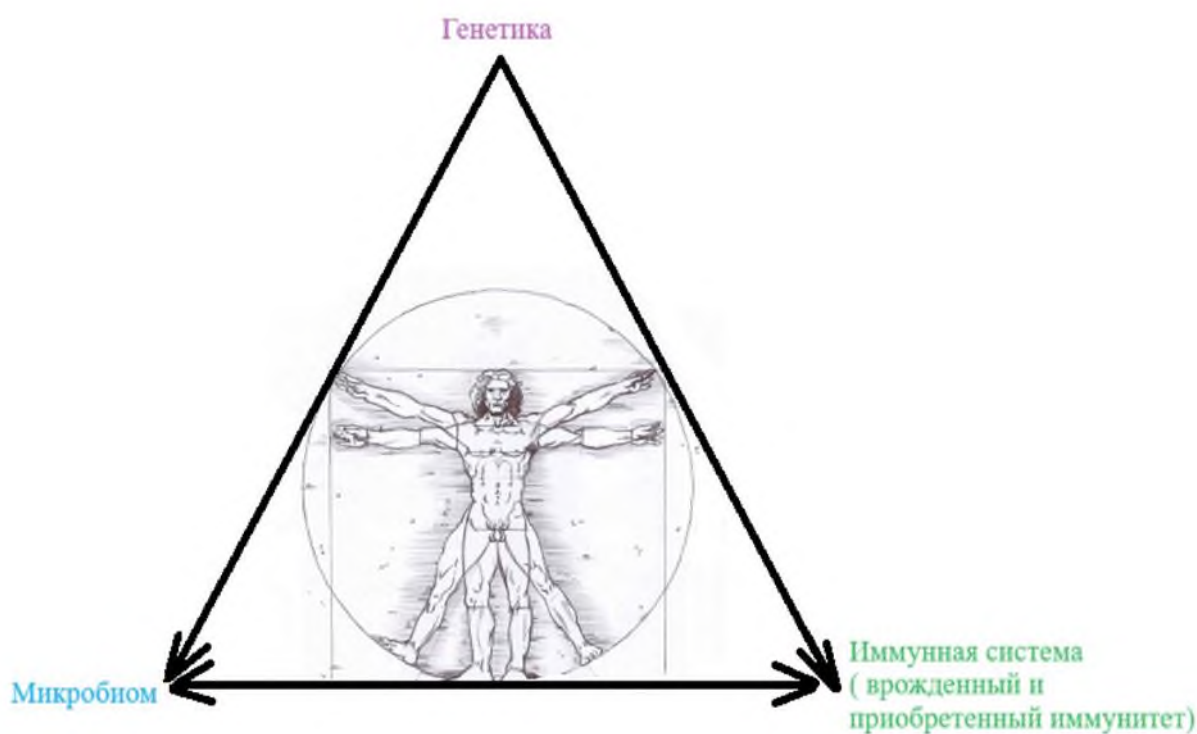


Рис. 3. Патогенетическая триада развития эндогенных инфекций.

С другой стороны, состояние иммунной системы зависит от количества, состава и характера поведения микрофлоры. Возможности даже здоровой иммунной системы ограничены в отношении микроорганизмов с высокой вирулентностью, и, если данные патогены замещают представителей нормальной, индигенной микробиоты, происходит смена мутуалистической и комменсальной моделей взаимоотношений на паразитическую, что сопровождается развитием локальных очагов инфекции с возможностью перехода эндогенного инфекционно-воспалительного процесса в генерализованную форму.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алшибая М.М., Витович М.В., Николаева Е.Н., Царев В.Н. Атеросклероз и дислипидемии. Пародонтопатогенная микрофлора в атеросклеротической бляшке у пациента с сердечно-сосудистым заболеванием. 2019. 4 (37): 64-68. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0007.
2. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г. и др. Экология микроорганизмов

- человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 480 с.
3. Вялкова А.А., Бухарин О.В., Гриценко В.А., Архиреева В.А., Зыкова Л.С., Гордиенко Л.М. Современные представления об этиологии микробно-воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей. *Нефрология и диализ*. 2001. 3 (4): 463-469.
 4. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Роль инфекции в развитии соматической патологии у детей. В кн.: *Соматические болезни у детей / Под ред. М.С. Игнатовой*. М.-Оренбург: ИПК "Южный Урал", 2002: 40-73.
 5. Гриценко В.А., Аминин Д.Л. Эндогенные бактериальные инфекции как фундаментальная проблема медицины и оптимизация подходов к их терапии и профилактике. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2013. 3. 25 с. [Электр. ресурс]. (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/Gricenko-ADL-2013-3.pdf>)
 6. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. *РМЖ*. 2018. 8(1): 1-11.
 7. Ризопулу А. П., Гариб Ф. Ю. Взаимодействия патогенных бактерий с врожденными иммунными реакциями хозяина. *Инфекция и иммунитет*. 2012. 2 (3): 581-596.
 8. de Bary A. Ueber Symbiose. *Tageblatt 51. Versamml. Deutscher Naturforscher u. Aerzte, Cassel*. 1878: 121-1262.
 9. McCoy K.D., Thomson C.A. The Impact of Maternal Microbes and Microbial Colonization in Early Life on Hematopoiesis. *J Immunol*. 2018. 200 (8): 2519-2526. doi: 10.4049/jimmunol.1701776.
 10. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 2017. 46 (4): 562-576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
 11. Bunte K., Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019. 20 (14):3394. doi: 10.3390/ijms20143394.
 12. Galant-Swofford J. Selective Immunoglobulin A Deficiency and the Microbiome. *Crit Rev Immunol*. 2021. 41 (6): 1-12. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2022042293.
 13. Hajishengallis G., Lamont R.J. Beyond the red complex and into more complexity: The Polymicrobial Synergy and Dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol. Oral Microbiol*. 2012. 27: 409-419.
 14. Kimura I., Miyamoto J., Ohue-Kitano R., et al. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice. *Science*. 2020. 367 (6481): eaaw8429. doi: 10.1126/science.aaw 8429.
 15. Koenen M.H., van Montfrans J.M., Sanders E.A.M. et al. Immunoglobulin A deficiency in children, an undervalued clinical issue. *Clin Immunol*. 2019. 209:108293. doi: 10.1016/j.clim.2019.108293. Singh K., Sokhal A.K., Sankhwar S., et al. Nephrolithiasis in a newborn: a rare case and review of literature. *BMJ Case Rep*. 2017: bcr2016218391. doi: 10.1136/bcr-2016-218391.
 16. Kuraji R., Shiba T., Dong T.S. et al. Periodontal treatment and microbiome-targeted therapy in management of periodontitis-related nonalcoholic fatty liver disease with oral and gut dysbiosis. *World J Gastroenterol*. 2023. 29 (6): 967-996. doi: 10.3748/wjg.v29.i6.967.
 17. Ma C., Wu M., Gao J. et al. Periodontitis and stroke: A Mendelian randomization study. *Brain Behav*. 2023. 13 (2): 2888. doi: 10.1002/brb3.2888.
 18. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*. 2022. 130 (12): 690-705. doi: 10.1111/apm.13225.
 19. Mirzaei R., Mohammadzadeh R., Alikhani M.Y. et al. The biofilm-associated bacterial infections unrelated to indwelling devices. *IUBMB Life*. 2020. 72 (7): 1271-1285. doi: 10.1002/iub.2266.
 20. McCoy K.D., Thomson C.A. The Impact of Maternal Microbes and Microbial Colonization in Early Life on Hematopoiesis. *J Immunol*. 2018. 200 (8): 2519-2526. doi: 10.4049/jimmunol.1701776.

21. Ruqaiyyah Siddiqui, Zahi Badran, Anania Boghossian, Ahmad M Alharbi, Ha-san Alfahemi, Naveed Ahmed Khan The increasing importance of the oral microbiome in periodontal health and disease Review Future Sci OA. 2023. 9(8): FSO856. doi: 10.2144/fsoa-2023-0062.
22. Ryu H., Kim J., Kim D. et al. Cellular and Molecular Links between Autoimmunity and Lipid Metabolism. Mol Cells. 2019. 42 (11): 747-754. doi: 10.14348/molcells.2019.0196.
23. Sanz M., Marco Del Castillo A., Jepsen S. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. J Clin Periodontol. 2020. 47 (3): 268-288. doi:10.1111/jcpe.13189.
24. Sedghi L., DiMassa V., Harrington A., Lynch S.V. et al. 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
25. Siddiqui R., Badran Z., Boghossian A. et al. The increasing importance of the oral microbiome in periodontal health and disease. Future Sci OA. 2023. 9 (8): FSO856. doi: 10.2144/fsoa-2023-0062.
26. Singh K., Sokhal A.K., Sankhwar S., et al. Nephrolithiasis in a newborn: a rare case and review of literature. BMJ Case Rep. 2017:bcr2016218391. doi: 10.1136/bcr-2016-218391.
27. Wade W.G. Resilience of the oral microbiome. Periodontol 2000. 2021. 86 (1):113-122. doi: 10.1111/prd.12365.
28. Whitmore S.E., Lamont R.J. The pathogenic persona of community-associated oral streptococci. Mol. Microbiol. 2011. 81:305–314.
29. Yamashita Y., Takeshita T. The oral microbiome and human health. J Oral Sci. 2017. 59 (2):201-206. doi: 10.2334/josnusd.16-0856.
30. Zhu X., Huang H., Zhao L. PAMPs and DAMPs as the Bridge Between Periodontitis and Atherosclerosis: The Potential Therapeutic Targets. Front Cell Dev Biol. 2022. 10:856118. doi: 10.3389/fcell.2022.856118.

Поступила 20 сентября 2023 г.

Повторно 4 декабря 2023 г.

(Контактная информация: Лабис Варвара Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики хирургической стоматологии Научно-образовательного института стоматологии имени А.И. Евдокимова Российского Университета Медицины; адрес: Россия, 1127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4, кв. 13; моб. тел. 8-962-977-77-72; e-mail: Varvara2001@mail.ru)

REFERENCES

1. Alshibaya M.M., Vitovich M.V., Nikolaeva E.N., Tsarev V.N. Atherosclerosis and dyslipidemia. Periodontopathogenic microflora in an atherosclerotic plaque in a patient with cardiovascular disease. 2019. 4 (37): 64-68. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0007.
2. Bukharin O.V., Valyshev A.V., Gilmutdinova F.G. et al. Ecology of human microorganisms. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2006. 480p.
3. Vyalkova A.A., Bukharin O.V., Gritsenko V.A., Arkhireeva V.A., Zykova L.S., Gordienko L.M. Modern ideas about the etiology of microbial inflammatory diseases of the urinary system in children. Nephrology and dialysis. 2001. 3 (4): 463-469.
4. Vyalkova A.A., Gritsenko V.A. The role of infection in the development of somatic pathology in children. In the book: Somatic diseases in children / Ed. M.S. Ignatova. M.-Orenburg: IPK "South Ural", 2002: 40-73.
5. Gritsenko V.A., Aminin D.L. Endogenous bacterial infections as a fundamental problem of medicine and optimization of approaches to their therapy and prevention. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2013. 3. 23 p. [Electronic resource]. (Url: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/Gricenko-ADL-2013-3.pdf>)
6. Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: subtleties of interaction. RMJ.

2018. 8(1): 1-11.
7. Rizopoulou A. P., Gharib F. Yu. Interactions of pathogenic bacteria with the innate immune responses of the host. *Infection and immunity*. 2012. 2 (3): 581–596.
 8. de Bary A. Ueber Symbiose. *Tageblatt 51. Versamml. Deutscher Naturforscher u. Aerzte, Cassel*. 1878: 121-1262.
 9. McCoy K.D., Thomson C.A. The Impact of Maternal Microbes and Microbial Colonization in Early Life on Hematopoiesis. *J Immunol*. 2018. 200 (8):2519-2526. doi: 10.4049/jimmunol.1701776.
 10. Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 2017. 46 (4): 562-576. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
 11. Bunte K., Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019. 20 (14):3394. doi:10.3390/ijms20143394.
 12. Galant-Swofford J. Selective Immunoglobulin A Deficiency and the Microbiome. *Crit Rev Immunol*. 2021. 41 (6):1-12. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2022042293.
 13. Hajishengallis G., Lamont R.J. Beyond the red complex and into more complexity: The Polymicrobial Synergy and Dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol. Oral Microbiol*. 2012. 27: 409-419.
 14. Kimura I., Miyamoto J., Ohue-Kitano R., et al. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice. *Science*. 2020. 367 (6481): eaaw8429. doi:10.1126/science.aaw 8429.
 15. Koenen M.H., van Montfrans J.M., Sanders E.A.M. et al. Immunoglobulin A deficiency in children, an undervalued clinical issue. *Clin Immunol*. 2019. 209:108293. doi: 10.1016/j.clim.2019.108293. Singh K., Sokhal A.K., Sankhwar S., et al. Nephrolithiasis in a newborn: a rare case and review of literature. *BMJ Case Rep*. 2017:bcr2016218391. doi: 10.1136/bcr-2016-218391.
 16. Kuraji R., Shiba T., Dong T.S. et al. Periodontal treatment and microbiome-targeted therapy in management of periodontitis-related nonalcoholic fatty liver disease with oral and gut dysbiosis. *World J Gastroenterol*. 2023. 29 (6):967-996. doi: 10.3748/wjg.v29.i6.967.
 17. Ma C., Wu M., Gao J. et al. Periodontitis and stroke: A Mendelian randomization study. *Brain Behav*. 2023. 13 (2):2888. doi: 10.1002/brb3.2888.
 18. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*. 2022. 130 (12):690-705. doi: 10.1111/apm.13225.
 19. Mirzaei R., Mohammadzadeh R., Alikhani M.Y. et al. The biofilm-associated bacterial infections unrelated to indwelling devices. *IUBMB Life*. 2020. 72 (7):1271-1285. doi: 10.1002/iub.2266.
 20. McCoy K.D., Thomson C.A. The Impact of Maternal Microbes and Microbial Colonization in Early Life on Hematopoiesis. *J Immunol*. 2018. 200 (8):2519-2526. doi: 10.4049/jimmunol.1701776.
 21. Ruqaiyyah Siddiqui, Zahi Badran, Anania Boghossian, Ahmad M Alharbi, Ha-san Alfahemi, Naveed Ahmed Khan The increasing importance of the oral microbiome in periodontal health and disease *Review Future Sci OA*. 2023. 9(8): FSO856. doi: 10.2144/fsoa-2023-0062.
 22. Ryu H., Kim J., Kim D. et al. Cellular and Molecular Links between Autoimmunity and Lipid Metabolism. *Mol Cells*. 2019. 42 (11): 747-754. doi: 10.14348/molcells.2019.0196.
 23. Sanz M., Marco Del Castillo A., Jepsen S. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020. 47 (3): 268-288. doi:10.1111/jcpe.13189.
 24. Sedghi L., DiMassa V., Harrington A., Lynch S.V. et al. 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
 25. Siddiqui R., Badran Z., Boghossian A. et al. The increasing importance of the oral microbiome in periodontal health and disease. *Future Sci OA*. 2023. 9 (8): FSO856. doi: 10.2144/fsoa-2023-0062.

26. Singh K., Sokhal A.K., Sankhwar S., et al. Nephrolithiasis in a newborn: a rare case and review of literature. *BMJ Case Rep.* 2017: bcr2016218391. doi: 10.1136/bcr-2016-218391.
27. Wade W.G. Resilience of the oral microbiome. *Periodontol 2000.* 2021. 86 (1): 113-122. doi: 10.1111/prd.12365.
28. Whitmore S.E., Lamont R.J. The pathogenic persona of community-associated oral streptococci. *Mol. Microbiol.* 2011. 81: 305-314.
29. Yamashita Y., Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci.* 2017. 59 (2): 201-206. doi: 10.2334/josnugd.16-0856.
30. Zhu X., Huang H., Zhao L. PAMPs and DAMPs as the Bridge Between Periodontitis and Atherosclerosis: The Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Dev Biol.* 2022. 10: 856118. doi: 10.3389/fcell.2022.856118.

Образец ссылки на статью:

Лабис В.В. Микробиота ротовой полости в этиологии эндогенной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2023. 2. 15 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2023-3/Articles/VVL-2023-3.pdf>). **DOI: 10.24411/2304-9081-2023-13010**