

СТОМАТОЛОГИЯ

УДК 616.31-022

Е. А. Климова¹, Н. А. Соколович¹, Т. В. Бродина²МИКРОБИОТА ПОЛОСТИ РТА КАК КЛЮЧ К ПОНИМАНИЮ
КАРИОЗНОГО ПРОЦЕССА (СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА НА 2016 ГОД)¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Российская Федерация, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

Кариес продолжает оставаться актуальной проблемой современной практической медицины. Учеными предполагается критическая значимость представителей рода *Streptococcus* при переходе от состояния стоматологического здоровья к состоянию заболевания. Метагеномные исследования микроорганизмов полости рта позволяют изучить роли патогенных видов и функции специфических генов при заболеваниях периодонта и кариесе. Данное направление на стыке дисциплин является одним из наиболее перспективных методов изучения фундаментальных основ патогенеза стоматологической патологии. В данной работе обобщена и представлена информация, опубликованная в научной литературе за 2001–2016 гг. по тематике исследования микробиологических аспектов кариозного процесса. Проанализированы данные электронных научных баз Web of Science, PubMed, Cochrane Library. Библиогр. 19 назв. Ил. 1.

Ключевые слова: метагеном, биопленки, *Streptococcus mutans*, кариес.

ORAL MICROBIOTA AS A KEY POINT FOR UNDERSTANDING THE CARIOUS PROCESS
(CURRENT STATE IN 2016)Е. А. Klimova¹, N. A. Sokolovich¹, T. V. Brodina²¹ St Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 41, Kirochnaya ul., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

Caries is still a relevant problem in clinical medicine. Scientists propose a critically important role of the members of genus *Streptococcus* in the transition from the state of dental health to a diseased state. Metagenomics of the oral microorganisms gives us a chance to study the roles of pathogenic microbes and functions of the specific genes in the case of periodontal diseases or caries. This field of science at the intersection of disciplines is one of the most promising methods of studying the fundamentals of the pathogenesis of dental pathology. In this article are summarized and presented data from the scientific literature sources on the investigation of the microbiological aspects of caries process in the period 2001–2016 years. Data from scientific databases Web of Science, PubMed, Cochrane Library have been collected. Refs 19. Fig. 1.

Keywords: metagenome, biofilm, *Streptococcus mutans*, caries.

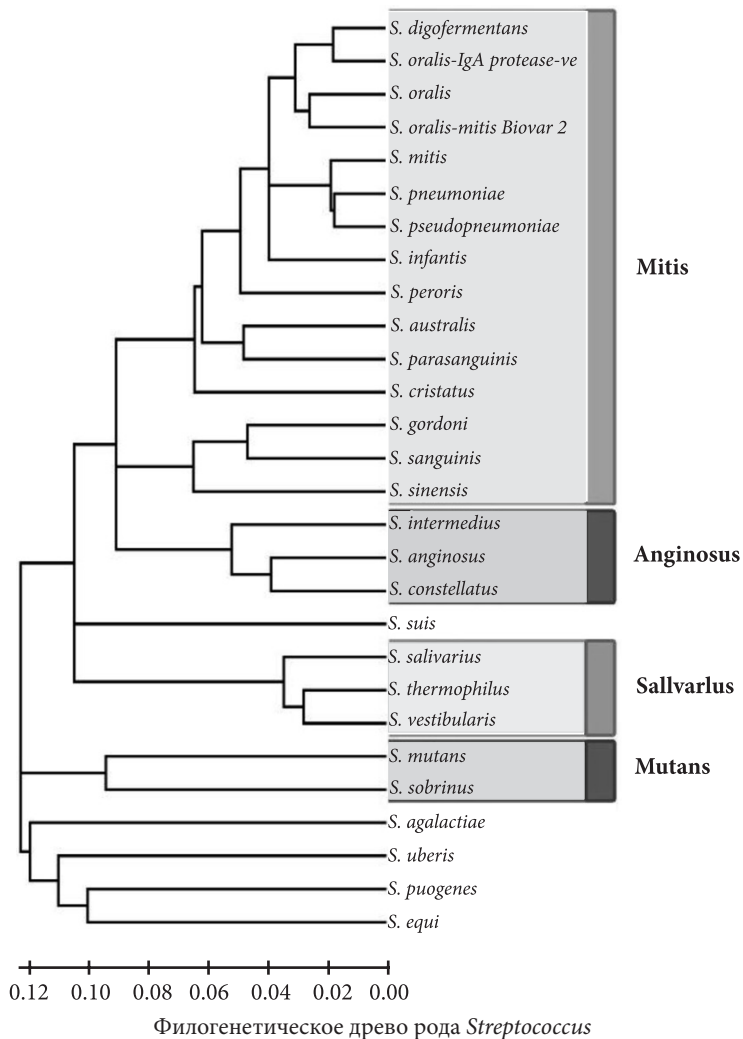
Заболевания полости рта, включая заболевания периодонта и кариес, занимают лидирующие позиции по распространенности среди инфекционных заболеваний человека [1]. Кариес продолжает оставаться актуальной проблемой в медицине в отношении школьников и взрослого населения всех регионов. Его разрушительное действие приводит к значительным затратам в системе здравоохранения [2].

Полость рта человека представляет собой влажную, теплую среду, с легкостью заселяемую микроорганизмами. Наличие в ней твердых и мягких тканей, каждая из которых имеет сложную микроанатомию, способствует созданию множества различных ниш и поддерживает существование разнообразной микробиоты. Известно, что наиболее распространенные заболевания полости рта, а именно кариес зубов и периодонтиты, вероятнее всего, вызваны многовидовыми сообществами, а не отдельными, изолированными патогенами [3]. Различные виды микробов сосуществуют и формируют полимикробную биопленку, называемую зубным налетом в полости рта [1, 4].

Метагеномика с помощью технологии секвенирования нового поколения (NGS) воспроизводит бактериальный состав и геномные профили бактерий для изучения взаимосвязей между микробным разнообразием, генетическими вариациями и заболеваниями полости рта. По мнению Р. Дж. Ламонта с соавторами, исследование генома микроорганизмов полости рта находится на ранних стадиях развития [4]. Роли патогенных видов и функции специфических генов в развитии стоматологического заболевания обнаружены путем метагеномного анализа. Аннотации геномов микроорганизмов ротовой полости подтверждают гипотезу ассоциации специфических генов или метаболических путей со здоровьем полости рта и со специфическими заболеваниями [4]. Предложена модель трехуровневых взаимодействий, происходящих в микробиоме и определяющих состояние стоматологического здоровья или заболевания [1].

Стрептококки полости рта являются микроорганизмами, имеющими наиболее важное отношение к патологическим процессам полости рта, так как эти микробы часто являются первыми колонизаторами поверхности полости рта и численно доминируют в полости рта человека. Документально зафиксировано большое число взаимодействий между стрептококками полости рта и другими бактериями. Предполагается их критическая значимость в развитии многовидовых микробных сообществ полости рта и для перехода от состояния стоматологического здоровья к состоянию заболевания.

Представители рода *Streptococcus* являются грамположительными факультативными анаэробными кокками. Совершенствование техник микроскопии и моделей биопленок позволяют детализировать видение пространственного распределения стрептококков в биопленке полости рта. Возросло применение методов анализа специфических генов, которые модулируют межвидовые взаимодействия. В ряде работ установлено, что стрептококки продуцируют спектр внеклеточных факторов, которые способствуют их интеграции в многовидовые сообщества и дают возможность им формировать «социальные сети» с соседствующими с ними видами. Эти «факторы интеграции сообщества» включают способствующие агрегации адгезины и рецепторы, малые сигнальные молекулы, такие как пептиды или аутоиндуктор-2, бактериоцины, сопутствующие продукты метаболизма, включая пероксид водорода и молочную кислоту, и спектр внеклеточных ферментов.



На рисунке представлено филогенетическое древо рода *Streptococcus* [5]. Шкала показывает среднее количество нуклеотидных замен в каждой позиции. Выделены четыре группы стрептококков полости рта.

Группа *Streptococcus mutans* привлекла к себе большое внимание специалистов с момента первоначального описания *S. mutans* в 1924 г. по причине их значительной связи с кариесом зубов. В классификации стрептококка в группу Mutans включили семь видов: *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. rattus*, *S. cricetus*, *S. downei*, *S. macacacae* и *S. ferus*. Дальнейший анализ *S. ferus* выявил, что данный вид лишь отдаленно связан с группой и не может быть включен в нее. Хотя *S. downei* и был найден в зубном налете человека, лишь *S. mutans* и *S. sobrinus* из всей группы Mutans регулярно обнаруживаются у человека. *S. sobrinus* включает стрептококки группы Mutans, серотипы D и G, а *S. mutans* включает серотипы C, E, F и K [6].

Группа *Streptococcus mutans* (MC), способных расти в кислотной среде, включающая *S. mutans* и *S. sobrinus*, является группой высокой кариесогенности и пред-

ставлена микроорганизмами, наиболее тесно связанными с кариесом зубов. При этом в полости рта содержится, по меньшей мере, 52 генетических штамма *S. mutans* [7, 8].

Установлено, что два тесно связанных вида стрептококков группы Mutans, названные *S. mutans* и *S. sobrinus*, взаимосвязаны с кариесом зубов человека. Их кислотопродуцирующие свойства и потенциал способности существования в кислотной среде напрямую связаны с кариесогенным потенциалом этих бактерий. Для того, чтобы выживать в кислых условиях полости рта человека с сотнями бактерий конкурентов, оба вида развили в себе много механизмов адаптации [9]. Серьезные доказательства большей роли *S. mutans* в процессе развития кариеса приведены в обзоре [10].

Кариесогенный потенциал *S. mutans* может быть обусловлен множеством факторов вирулентности [11, 12]. Эти факторы включают способности: 1) метаболизировать углеводы с сопутствующим выделением молочной кислоты (кислотообразование); 2) быть устойчивыми к кислой среде и выживать в ней; 3) облегчать связывание гидроксиапатитов и способствовать межклеточной адгезии; 4) формировать в зубном налете мультибактериальные сгруппированные структуры (формировать биопленки); 5) успешно устранять другие штаммы бактерий путем выработки бактериоцинов. Когда эти факторы вирулентности *S. mutans* и других микроорганизмов выражены фенотипически и работают слаженно, биопленка зубного налета переходит в состояние прогрессирующего кариесогенного потенциала [11, 12].

Тем не менее молекулярные исследования показали, что *S. mutans* не всегда представлен при кариесе и что другие кислотопродуцирующие бактерии могут также играть роль в патогенезе кариеса у некоторых индивидов — это *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium dentium*, *S. sobrinus*, *S. salivarius*, *S. vestibularis* и *S. parasanguinis* [11, 13, 14]. Если присутствует *S. mutans*, то дополнительное присутствие бифидобактерии *Scardovia wiggsiae* тесно коррелирует с кариесом [15].

Количественное превалирование первичных колонизаторов *S. gordonii* и *S. sanguinus* в полости рта способствует ограничению роста *S. mutans* [13, 14]. Доступность кислорода для *S. gordonii* и *S. sanguinus* и продукция ими перекиси водорода позволяют этим микроорганизмам эффективно конкурировать с другими видами стрептококков, включая *S. mutans* [11, 13, 14]. *S. mutans* напротив может противодействовать росту других стрептококков полости рта путем образования и выделения бактериоцинов [13, 14]. Межвидовой антагонизм, аналогично другим экологическим факторам в полости рта, позволяет определить исход конкурентной борьбы между стрептококками, первично колонизирующими полость рта и *S. mutans*. В конечном счете, формируется состояние стоматологического здоровья пациента или развиваются заболевания, в том числе кариес.

Стоматологическая помощь продолжает относиться к наиболее массовым видам медицинской помощи [2, 16, 17]. Удельный вес стоматологической заболеваемости среди общей заболеваемости населения по обращаемости достигает 20–25 %, составляя 345–550 случаев на 1000 жителей. Как в России, так и за рубежом, кариес является одним из самых распространенных заболеваний, и лечение данной патологии в жевательной группе зубов остается одной из значимых проблем в стоматологии [18, 19]. Метагеномика в свою очередь дает возможность изучить фундаментальные аспекты проблемы этиологии кариеса и является актуальной областью исследований.

Литература

1. Xu P, Gunsolley J. Application of metagenomics in understanding oral health and disease // *Virulence*. 2014. Vol. 5, N 3. P. 424–432.
2. Bayne S., Petersen P.E., Piper D., Schmalz G., Meyer D. The challenge for innovation in Direct restorative materials // *Adv. Dent. Res.* 2013. Vol. 25, N 1. P. 14–15.
3. Jakubovics N. S., Yassin S. A., Rickard A. H. Community Interactions of Oral Streptococci // *Advances in Applied Microbiology*. 2014. Vol. 87. P. 47–49.
4. Микробиология и иммунология для стоматологов / под ред. Р.Дж. Ламонта, М.С. Лантц, Р.А. Берне, Д.Дж. Лебланк. М., 2010. С. 86–87.
5. Bishop C. J., Aanensen D. M., Jordan G. E., Kilian M., Hanage W. P., Spratt B. G. Assigning strains to bacterial species via the internet // *BMC Biology*. 2009. Vol. 7. P. 3.
6. Ramos-Gomez F., Ng M. W. Into the future: keeping healthy teeth caries free: pediatric CAMBRA protocols // *J. Calif. Dent. Assoc.* 2011. Vol. 39, N 10. P. 723–733.
7. Napimoga M. H., Hofling J. F., Klein M. I., Kamiya R. U., Goncalves R. B. Transmission, diversity and virulence factors of *Streptococcus mutans* genotypes // *J. Oral Sci.* 2005. Vol. 47. P. 59–64.
8. Tabchoury C. P. M., Sousa M. C. K., Arthur R. A., Mattos-Graner R. O., Del Bel Cury A. A., Cury J. A. Evaluation of genotypic diversity of *Streptococcus mutans* using distinct arbitrary primers // *J. Appl. Oral Sci.* 2008. Vol. 16. P. 403–407.
9. Conrads G., De Soet J. J., Song L., Henne K., Sztajer H., Wagner-Döbler I., Zeng A.-P. Comparing the cariogenic species *Streptococcus sobrinus* and *S. mutans* on whole genome level // *J. Oral Microbiology*. 2014. Vol. 6. P. 26.
10. Banas J. A. Virulence properties of *Streptococcus mutans* // *Front Biosci.* 2004. Vol. 9. P. 1267–1277.
11. Kreth J., Merritt J., Zhu L., Shi W., Qi F. Cell density- and ComE-dependent expression of a group of mutacins and mutacin-like gene in *Streptococcus mutans* // *Microbiol. Lett.* 2006. Vol. 265, N 11. P. 17.
12. Argimon S., Caufield P. W. Distribution of putative virulence genes in *Streptococcus mutans* strains does not correlate with caries experience // *J. Clin. Microbiol.* 2011. Vol. 49. P. 984–992.
13. Kreth J., Merritt J., Shi W., Qi F. Competition and co-existence between *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* in the dental biofilm // *J. Bacteriol.* 2005. Vol. 187. P. 7193–7203.
14. Kreth J., Zhang Y., Herzberg M. C. Streptococcal antagonism in oral biofilms: *Streptococcus sanguinis* and *Streptococcus gordonii* interference with *Streptococcus mutans* // *J. Bacteriol.* 2008. Vol. 190. P. 4632–4640.
15. Brown L. R., Billings R. J., Kaster A. R. Quantitative comparisons of potentially cariogenic microorganisms cultured from non-carious and carious root and coronal tooth surfaces // *Infect. Immun.* 1986. Vol. 51. P. 765–770.
16. Gosnell E. S., Thikkurissy S. Management of dental caries and esthetic issues in the pediatric patient // *J. Calif. Dent. Assoc.* 2013. Vol. 41, N 8. P. 619–629.
17. Kornman K. S., Polverini P. J. Clinical application of genetics to guide prevention and treatment of oral diseases // *Clin. Genet.* 2014. Vol. 86. P. 45.
18. Liu Y., Tjaderhane L., Breschi L., Mazzoni A., Li N., Mao J., Pashley D. H., Tay F. R. Limitations in bonding to dentin and experimental strategies to prevent bond degradation // *J. Dent. Res.* 2011. Vol. 90, N 8. P. 953–968.
19. Breschi L., Mazzoni A., Ruggeri A., Cadenaro M., Di Lenarda R., De Stefano Dorigo E. Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface // *Dent. Mater.* 2008. Vol. 24. P. 90–101.

Для цитирования: Климова Е. А., Соколович Н. А., Бродина Т. В. Микробиота полости рта как ключ к пониманию кариозного процесса (состояние вопроса на 2016 год) // *Вестник СПбГУ. Медицина*. 2017. Т. 12. Вып. 1. С. 54–59. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.105

References

1. Xu P, Gunsolley J. Application of metagenomics in understanding oral health and disease. *Virulence*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 424–432.
2. Bayne S., Petersen P.E., Piper D., Schmalz G., Meyer D. The challenge for innovation in Direct restorative materials. *Adv. Dent. Res.*, 2013, vol. 25, no. 1, pp. 14–15.
3. Jakubovics N. S., Yassin S. A., Rickard A. H. Community Interactions of Oral Streptococci. *Advances in Applied Microbiology*, 2014, vol. 87, pp. 47–49.

4. *Mikrobiologiya i immunologiya dlia stomatologov* [Microbiology and immunology for dentists]. Eds R. J. Lamont, M. S. Lantz, R. A. Burne, D. J. LeBlanc. Moscow, 2010, pp. 86–87. (In Russian)
5. Bishop C. J., Aanensen D. M., Jordan G. E., Kilian M., Hanage W. P., Spratt B. G. Assigning strains to bacterial species via the internet. *BMC Biology*, 2009, vol. 7, p. 3.
6. Ramos-Gomez F., Ng M. W. Into the future: keeping healthy teeth caries free: pediatric CAMBRA protocols. *J. Calif. Dent. Assoc.*, 2011, vol. 39, no. 10, pp. 723–733.
7. Napimoga M. H., Hofling J. F., Klein M. I., Kamiya R. U., Goncalves R. B. Transmission, diversity and virulence factors of *Streptococcus mutans* genotypes. *J. Oral Sci.*, 2005, vol. 47, pp. 59–64.
8. Tabchoury C. P. M., Sousa M. C. K., Arthur R. A., Mattos-Graner R. O., Del Bel Cury A. A., Cury J. A. Evaluation of genotypic diversity of *Streptococcus mutans* using distinct arbitrary primers. *J. Appl. Oral Sci.*, 2008, vol. 16, pp. 403–407.
9. Conrads G., De Soet J. J., Song L., Henne K., Sztajer H., Wagner-Döbler I., Zeng A.-P. Comparing the cariogenic species *Streptococcus sobrinus* and *S. mutans* on whole genome level. *J. Oral Microbiology*, 2014, vol. 6, p. 26.
10. Banas J. A. Virulence properties of *Streptococcus mutans*. *Front Biosci.*, 2004, vol. 9, pp. 1267–1277.
11. Kreth J., Merritt J., Zhu L., Shi W., Qi F. Cell density- and ComE-dependent expression of a group of mutacins and mutacin-like gene in *Streptococcus mutans*. *Microbiol. Lett.*, 2006, vol. 265, no. 11, p. 17.
12. Argimon S., Caufield P. W. Distribution of putative virulence genes in *Streptococcus mutans* strains does not correlate with caries experience. *J. Clin. Microbiol.*, 2011, vol. 49, pp. 984–992.
13. Kreth J., Merritt J., Shi W., Qi F. Competition and co-existence between *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* in the dental biofilm. *J. Bacteriol.*, 2005, vol. 187, pp. 7193–7203.
14. Kreth J., Zhang Y., Herzberg M. C. Streptococcal antagonism in oral biofilms: *Streptococcus sanguinis* and *Streptococcus gordonii* interference with *Streptococcus mutans*. *J. Bacteriol.*, 2008, vol. 190, pp. 4632–4640.
15. Brown L. R., Billings R. J., Kaster A. R. Quantitative comparisons of potentially cariogenic microorganisms cultured from non-carious and carious root and coronal tooth surfaces. *Infect. Immun.*, 1986, vol. 51, pp. 765–770.
16. Gosnell E. S., Thikkurissy S. Management of dental caries and esthetic issues in the pediatric patient. *J. Calif. Dent. Assoc.*, 2013, vol. 41, no. 8, pp. 619–629.
17. Kornman K. S., Polverini P. J. Clinical application of genetics to guide prevention and treatment of oral diseases. *Clin. Genet.*, 2014, vol. 86, pp. 45.
18. Liu Y., Tjaderhane L., Breschi L., Mazzoni A., Li N., Mao J., Pashley D. H., Tay F. R. Limitations in bonding to dentin and experimental strategies to prevent bond degradation. *J. Dent. Res.*, 2011, vol. 90, no. 8, pp. 953–968.
19. Breschi L., Mazzoni A., Ruggeri A., Cadenaro M., Di Lenarda R., De Stefano Dorigo E. Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface. *Dent. Mater.*, 2008, vol. 24, pp. 90–101.

For citation: Klimova E. A., Sokolovich N. A., Brodina T. V. Oral microbiota as a key point for understanding the carious process (current state in 2016). *Vestnik SPbSU. Medicine*, 2017, vol. 12, issue 1, pp. 54–59. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.105

Статья поступила в редакцию 9 ноября 2016 г.;
принята в печать 13 декабря 2016 г.

Контактная информация:

Климова Елена Александровна — аспирант; biberdent@gmail.com
Соколович Наталья Александровна — доктор медицинских наук, профессор; lun_nat@mail.ru
Бродина Татьяна Владимировна — аспирант; brodina23@gmail.com

Klimova Elena A. — Postgraduate; biberdent@gmail.com
Sokolovich Natalia A. — MD, Professor; lun_nat@mail.ru
Brodina Tatiana V. — Postgraduate; brodina23@gmail.com