УДК: 616.314-002.4-022:612.017



# Унікальні властивості мікроорганізмів, що формують біоплівку порожнини рота

Г. А. Лобань[A,D,E,F], М. О. Фаустова*[B,C,D], М. М. Ананьєва[B,C], Я. О. Басараб[D,C]

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи –** шляхом огляду наукових літературних джерел показати сучасні уявлення про особливості мікробіома порожнини рота у вигляді біоплівки на її поверхнях; узагальнити сучасні дослідження про склад, формування та властивості мікроорганізмів, що формують біоплівку.

Більшість бактерій порожнини рота існують як специфічно організовані біоплівки, а не як планктонні клітини. Такий спосіб існування призводить до експресії наборів генів, що зумовлюють особливості метаболізму та властивості мікроорганізмів, які входять до складу біоплівок. Бактерії в біоплівці набувають більш вірулентного фенотипу, більшу стійкість до антимікробних засобів.

Біоплівки пропонують бактеріям кілька екологічних і фізіологічних переваг, оскільки наявний синергетичний вплив видів, які створюють ці складні спільноти. Ці переваги полягають у тому, що біоплівки є захисним фізичним бар'єром для неспецифічного і специфічного захисту бактерій під час інфекції; вони надають резистентність до протимікробних агентів (дезінфекційних засобів та антибіотиків) унаслідок зниження дифузії цих токсичних сполук.

Для дослідження біоплівок в останні роки застосовують сучасні дослідницькі методології (ДНК гібридизація за допомогою клонування гена 16S рРНК, конфокальна лазерна сканувальна мікроскопія (CLSM), сканувальна електронна мікроскопія (SEM)), що суттєво деталізували її склад, будову, властивості, механізми взаємодії мікроорганізмів. Враховуючи різницю властивостей планктонних культур і зібраних у біоплівку, слина не може бути адекватним зразком для етіологічних досліджень. Незважаючи на те, що у вивченні біоплівок порожнини рота отримані важливі наукові результати, контроль біоплівок залишається невирішеною проблемою та повинен бути одним із важливих напрямів сучасних досліджень.

**Висновки.** Зубний наліт, який є типовою біоплівкою порожнини рота, у своєму формуванні проходить декілька стадій, його мікробний склад змінюється від початкової переваги стрептококів до біоплівки з підвищеним вмістом актиноміцетів та інших грампозитивних бактерій. У зрілому зубному нальоті мікрофлора дуже різноманітна з переважанням анаеробних мікроорганізмів.

**Ключові слова:** порожнина рота, мікробіом, біоплівка.

**Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 391–396**

**DOI:** 10.14739/2310-1210.2019.3.169198

***E-mail:** mashafaustova@ukr.net

## Уникальные свойства микроорганизмов, которые формируют биопленку полости рта

Г. А. Лобань, М. А. Фаустова, М. Н. Ананьєва, Я. А. Басараб

**Цель работы –** путем анализа научных литературных источников описать современные представления об особенностях существования микробиома полости рта в виде биопленки на ее поверхностях; обобщить современные исследования о составе, формировании и свойствах микроорганизмов, формирующих биопленку.

Большинство бактерий полости рта существуют в виде специфически организованных биопленок, а не в виде планктонных клеток. Такой способ существования приводит к экспрессии наборов генов, обусловливающих особенности метаболизма и свойств микроорганизмов, входящих в состав биопленок. Бактерии в биопленке приобретают более вирулентный фенотип, большую устойчивость к антимикробным средствам.

Биопленки предлагают бактериям несколько экологических и физиологических преимуществ, поскольку существует синергетическое воздействие видов, которые создают эти сложные сообщества. Эти преимущества заключаются в том, что биопленки являются защитным физическим барьером для неспецифической и специфической защиты бактерий во время инфекции; они обеспечивают резистентность к противомикробным агентам (дезинфицирующим средствам и антибиотикам) за счет снижения диффузии этих токсичных соединений.

Для исследования биопленок в последние годы применяют современные исследовательские методологии (ДНК гибридизация с помощью клонирования гена 16S рРНК, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (CLSM), сканирующая электронная микроскопия (SEM)), что значительно детализировало ее состав, строение, свойства, механизмы взаимодействия микроорганизмов. Учитывая разницу свойств планктонных культур и находящихся в биопленке, слюна не может быть адекватным образцом для этиологических исследований. Несмотря на то, что в изучении биопленок полости рта получены важные научные результаты, контроль биопленок остается нерешенной проблемой и должен быть одним из важных направлений современных исследований.

**Выводы.** Зубной налет, который является типичной биопленкой полости рта, в формировании проходит несколько стадий, его микробный состав меняется от начального преимущества стрептококков к биопленке с повышенным содержанием актиномицетов и других грамположительных бактерий. В зрелом зубном налете микрофлора очень разнообразна с преобладанием анаэробных микроорганизмов.

**Ключевые слова:** полость рта, микробиом, биопленка.

**Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 391–396**

**Key words:**
oral cavity,
microbiome, biofilm.

**Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 391–396**

## The unique properties of microorganisms that form a biofilm of the oral cavity

**H. A. Loban, M. O. Faustova, M. M. Ananieva, Ya. O. Basarab**

**The purpose** of our work was to highlight contemporary ideas about the features of the oral microbiome existence as a biofilm on its surfaces, to summarize the results of modern studies on the composition, formation and properties of microorganisms that form biofilm by reviewing the scientific literature.

A majority of the oral bacteria exist in form of specifically organized biofilms rather than bacteria in a planktonic state. The biofilm mode of growth leads to the expression of gene sets which determine the features of metabolism and properties of microorganisms in biofilms. Bacterial biofilm-specific phenotypes are more virulent and highly resistant to antimicrobial agents. Biofilms offer bacteria several environmental and physiological benefits. These advantages lie in the fact that biofilms are a protective physical barrier for nonspecific and specific bacterial protection during infection; they provide resistance to antimicrobial agents.

Modern research methods have been used to study biofilms, which greatly have detailed its composition, structure, properties, and mechanisms of interaction between microorganisms in biofilm. Taking into account the difference in the properties of planktonic cultures and collected in a biofilm, saliva can not be an adequate sample for etiological studies. Despite the fact, that the studies of oral biofilms have obtained important scientific results, control of biofilms remains an unresolved problem and should be one of the important directions of modern research.

**Conclusions.** Dental plaque, which is a typical biofilm of the oral cavity, has several stages of formation and its microbial composition varies from the initial streptococcus burden with high content of actinomycetes and other gram-positive bacteria in biofilm. Microflora of a mature dental plaque is varied with the predominance of anaerobic microorganisms.

## Мета роботи

На основі огляду наукових літературних джерел показати сучасні уявлення про особливості існування мікробіома порожнини рота у вигляді біоплівки на її поверхнях; узагальнити сучасні дослідження про склад, формування та властивості мікроорганізмів, що формують біоплівку.

Мікробіом ротової порожнини, що знаходиться на початку травної системи й має тісний зв'язок із дихальною системою, численний і різноманітний. Мікроорганізми колонізують коронки зубів, ясенну борозну, язик, слизову оболонку порожнини рота. Для підтримки здоров'я ротової порожнини її мікробні спільноти повинні існувати в екологічному балансі. З кожним роком у складі мікробіома здорової порожнини рота виявляють усе більше мікроорганізмів. Dewhirst F.E. [1] вказує на виявлення представників понад 700 видів мікроорганізмів, а A. Gomez [2] описує більшу різноманітність мікробіома, що може містити понад 800–1000 різних бактеріальних таксонів. Це пов'язано з використанням високочутливих молекулярно-генетичних методів із визначенням поліморфізму генів 16S рРНК. Майже 300 бактеріальних видів із ротової порожнини були виділені в культурі, половина з них, потребувала культивування з застосуванням анаеробних мікробіологічних методів. На жаль, більшість офіційно незареєстрованих оральних таксонів згадуються номерами клонів або номерами доступу до 16S рРНК GenBank, часто без таксономічних якорів [3,4].

Склад резидентної мікрофлори визначається багатьма факторами: гігієнічними навичками, захворюваннями зубів і пародонта, сезонами року, станом психоемоційного напруження [5–7]. У здоровій порожнині рота основною групою бактерій є *Streptococcus spp.* [8]. *S. sanguinis, S. salivarius, S. mutans, S. mitis, S. milleri* колонізують ділянки ротової порожнини, до яких є доступ кисню. Стрептококи мають високу здатність адгезувати до поверхонь зубів і, коагрегуючись з іншими бактеріями, беруть участь в утворенні зубної біоплівки. Ділянки, де доступ кисню утруднений, колонізують анаеробні мікроорганізми. Також поширеними в порожнині рота є дріжджоподібні гриби *Candida spp.* [5].

Порожнина рота колонізована великим мікробним різноманіттям, включаючи як бактерії, так і гриби [5]. Бактеріальний мікробіом дуже добре вивчений. Проте гриби, що живуть у порожнині рота, часто не беруть до уваги. Усі мікробні види в ротовій порожнині утворюють спільноти, які створюють безліч мікрофібрил і між- і внутрішньовидових взаємодій. Ці взаємодії можна розділити на три основні групи: фізичні, хімічні та метаболічні. У метаболічній взаємодії між бактеріями і грибами мають значення метаболізм цукрів, вуглецю, лактату, кисню [9].

Численні дослідження різних екосистем, зокрема і порожнини рота, показали: існування більшості мікроорганізмів пов'язане з поверхнею. Відомо, що більшість бактерій існують у природі не як клітини, що вільно плавають, а як специфічно організовані біоплівки. Понад 80 % мікробних інфекцій в організмі людини виникають у зв'язку із зараженням мікроорганізмами, що живуть у біоплівках [1,3,10,11].

Термін «біоплівка», що запропонований Bill Costerton у 1978 р., стосувався гетерогенних структур, які утворюють різні популяції мікроорганізмів, оточені матрицею (в основному з екзополісахаридів), що дає можливість їхньому прикріпленню до інертних або органічних поверхонь. Цей термін використовують для опису мікроорганізмів, котрі прикріплюються до поверхні. Такі скупчення мікроорганізмів, як правило, мають тривимірну структуру і складаються з матриксу, позаклітинного матеріалу, що отриманий від самих клітин та їхнього середовища. Якби мікробна біоплівка складалася з простих планктонних клітин, що прилипають до поверхні та мають властивості звичайних популяцій мікроорганізмів, то науковий інтерес до них був би обмежений. Однак дослідження останніх років показали: клітини, які ростуть у вигляді біоплівки, мають унікальні властивості. Спільноти мікроорганізмів мають особливі метаболічні активності й послідовності розвитку. Ці структурні, функціональні зміни та взаємозв'язки стають можливими завдяки експресії наборів генів, які призводять до виникнення фенотипів, що сильно відрізняються від таких із планктонічно вирощених клітин того самого виду [12]. Деякі нові властивості мікроорганізмів у спільноти

мають клінічне значення, наприклад, біоплівки в 1000 разів толерантніші до антимікробних агентів, ніж такі самі клітини, які ростуть на рідкому середовищі; спільноти, які взаємодіють, можуть бути більш патогенними, ніж чисті культури мікроорганізмів [13].

Формування біоплівки має кілька загальних характеристик. Розвиток біоплівки можна розділити на три стадії: прикріплення, дозрівання (розмноження з утворенням багатоклітинних шарів і синтезом компонентів екзополімерного матриксу) та вивільнення. Факторами поверхні, що визначають початкову бактеріальну прихильність, є її заряд, гідрофобність і шорсткість. Біоплівки не ростуть вічно, вивільнення раніше прикріплених клітин є невід'ільною частиною пов'язаного з поверхнею способу життя, це призводить до утворення нових біоплівок, часто на віддалених ділянках. Вивільнення є необхідним кроком між збереженням бактерій всередині біоплівки та їх поширенням [14]. Бактерії вивільняються з біоплівок шляхом десорбції, відриву й дисперсії [15].

Біоплівки пропонують бактеріям кілька екологічних і фізіологічних переваг, оскільки є синергетичний вплив видів, які створюють ці складні спільноти. Ці переваги полягають у тому, що біоплівки – захисний фізичний бар'єр для неспецифічного та специфічного захисту бактерій під час інфекції; вони надають стійкість до протимікробних агентів (дезінфікційних засобів та антибіотиків) унаслідок зниження дифузії цих токсичних сполук; ефективно зменшують розвиток найпростіших [16,17]. Опір біоплівки протимікробним агентам починається з фази прикріплення та збільшується з віком біоплівки. Хоча бактерії в біоплівці оточені позаклітинним матриксом, який може фізично обмежувати поширення протимікробних агентів, це, мабуть, не є переважальним механізмом протимікробної резистентності, пов'язаної з біоплівкою. Виснаження поживних речовин і кисню в біоплівці призводить до того, що деякі бактерії потрапляють у незростальний (тобто стаціонарний) стан, в якому вони менш сприйнятливі до антимікробних агентів [12]. Ці захисні переваги біоплівок залежать від властивостей матриці, характеристик експресії генів прикріплених клітин [17].

Структура і склад (до 97 % води) матриці біоплівки захищають клітини від висушування. Надаючи стабільне фізичне середовище для клітин та умови кон'югації між бактеріями, біоплівки полегшують горизонтальне перенесення генів серед великої кількості бактерій, що входять у їхній склад [17–20]. Це дуже важливо для розуміння факту, що бактерія, яка стала стійкою до антибіотиків, може передавати гени резистентності сусіднім сприйнятливим симбіонтам [12,21]. Антимікробна резистентність бактерій біоплівки в 100–1000 разів вища, ніж у планктонних клітин [22]. Перенесення генів може конвертувати невірулентний раніше мікроорганізм у дуже високо вірулентний патоген.

Деякі види бактерій здійснюють комунікації один з одним усередині біоплівки. Коли їхня популяція досягає максимальної кількості особин, мікроорганізми секретують низькомолекулярні речовини, які сигналізують, що щільність досягла критичного рівня. Цей процес, що отримав назву «колективний розум» – *quorum sensing*, відповідальний за експресію вірулентних властивостей [12]. Бактерії в біоплівці набувають новий та іноді більш вірулентний фенотип. Такий фенотип не спостерігали раніше, бо організми росли у планктонічних умовах, багатих на поживні речовини. Умови середовища сильно відрізняються у глибині біоплівки, де кисню та поживних речовин зазвичай небагато. Тобто бактерії, що розташовуються на дні біоплівки і на поверхні, мають різні властивості та поведінку [23]. Структура біоплівки така, що імунна відповідь може бути спрямована тільки на ті антигени, які знаходяться на її зовнішній поверхні, а антитіла й сироваткові білки часто не можуть потрапити всередину біоплівки. Дослідження показують, що організм господаря здатний синтезувати антитіла, які не будуть ефективні у знищенні бактерій у біоплівці, хоча могли б бути високоефективними у знищенні планктонних форм. До того ж фагоцити не здатні ефективно поглинати бактерії, що ростуть у полісахаридному матриксі, що прикріплений до вологої поверхні. Це призводить до того, що фагоцити виділяють велику кількість ензимів і цитокінів, і врешті виникає запальний процес, руйнування прилеглих тканин [24]. Утворювальні властивості біоплівки є причиною еволюційного успіху, визначають основну форму проживання бактерій у вигляді біоплівок [11,12,25].

Ротова порожнина обмежена різними тканинами, що зазнають колонізації мікробними комплексами, які за наявності органічних і неорганічних речовин слини, ясенної та ротової рідин співіснують у біоплівках [26]. Біоплівка порожнини рота – це скупчення бактерій, грибів і найпростіших на вологих поверхнях (м'які тканини, зуби і штучні протези), укладених в екзополісахаридний матрикс [27]. 15 % її обсягу становлять клітини, 85 % – органічний матрикс. У ротовій порожнині біоплівки виявляють у зубному нальоті, вони відіграють важливу роль у патогенезі розвитку карієсу, пародонтиту, стоматиту, грибкових захворювань (кандидоз), часто є причиною невдалого імплантологічного лікування [28–31].

Суттєвий вплив на кількісні та якісні параметри біоплівки має слина, її кількість, швидкість виділення; її властивості впливають на адгезію біоплівки до поверхні. Потік слини утруднює прикріплення мікроорганізмів та обмежує ріст біоплівки. Поверхні з високим локальним вмістом поживних речовин більше зазнають колонізації мікроорганізмами, наприклад, між елементами протезу [32].

Зубний наліт має всі характерні особливості типової біоплівки. Утворення біоплівки – це динамічний і тривалий процес. Така мікробна біоплівка піддається тривалій реорганізації [33]. Спочатку до чистої зубної поверхні зуба завдяки фізико-хімічним взаємодіям адсорбуються слинні білки та глікопротеїни, утворюючи пелікулу [34]. Мікроорганізми в основному пасивно транспортуються до зубної поверхні завдяки течії слини. Коли клітина наближається до поверхні, що вкрита пелікулою, тоді виникають тривалі, але відносно слабкі фізико-хімічні сили. Протягом короткого часу ці слабкі взаємодії можуть стати незворотними завдяки адгезинам на поверхні мікробної клітини. Критичним фактором в утворенні зубної біоплівки є специфічна взаємодія між бактеріальними адгезинами та рецепторами «хазяїна». Протягом декількох хвилин кокоподібні бактерії прикріплюються до поверхні, серед них переважають угруповання стрептококів (*S. oralis, S. sanguinis* і *S. mitis*). *S. sanguinis* і

*S. oralis* продукують IgA1 протеази, яка може допомогти їм у продовженні життєдіяльності, подоланні ключового елемента захисних сил організму протягом ранніх стадій утворення зубного нальоту. Приєднуються *Actinimyces*, а *Haemophilus* і *Neisseria* виявляються зазвичай у низьких кількостях [35,36].

Мікрофлора бляшки з часом стає різноманітнішою, змінюється від початкової переваги стрептококів до біоплівки з підвищеним вмістом актиноміцетів та інших грампозитивних бацил. Метаболічні процеси в новоутворених колоніях створюють умови для росту деяких вибагливих бактерій. Ранні колонії, що утворилися, є стійкими до високого окисно-відновлювального потенціалу. Бактерії роду *Neisseria* та інші можуть поглинати оксиген і виробляти діоксин вуглецю. Поступово умови стають сприятливішими для росту облігатно-анаеробних бактерій.

Ключовим процесом у послідовності приєднання мікроорганізмів та утворенні біоплівки є коадгезія та коагрегація. Так, *Fusobacterium* коагрегують із широким спектром видів бактерій, хоча між собою вони не коагрегують. Ранні й пізні (як-от *Eubacterium* чи *Selenomonas*) колонії зубного нальоту інтенсивно коагрегують із *F. nucleatum*, але не коагрегуть між собою. Фузобактерії є важливим «мостом» між ранніми й пізніми колонізувальними мікроорганізмами. У зрілому зубному нальоті мікрофлора дуже різноманітна, бактеріальний склад і кількість мікроорганізмів змінюється в різних ділянках залежно від біологічних умов, що переважають [28].

Біоплівки одного виду широко вивчали, але багатовидовим біоплівкам та їхнім взаємодіям присвячена невелика кількість робіт. Щоб імітувати природну біоплівку зубів в умовах моделі хронічного пародонтиту *in vitro*, J. H. Park et al. [28] виростили багатовидову біоплівку, що складалася з чотирьох бактеріальних видів *Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatum, Streptococcus gordonii, Aggregatibacter actinomycetemcomitans.* За допомогою конфокальної лазерної сканувальної мікроскопії (CLSM) і сканувальної електронної мікроскопії (SEM) показано, що структура багатовидової біоплівки схожа зі структурою відповідних одновидових біоплівок. Але багатовидова біоплівка була товщою, і мінімальна інгібувальна концентрація (MIC) доксицикліну, хлоргексидину була вища для біоплівок, ніж для планктонних бактерій, MIC цих антимікробних речовин для мультивидової біоплівки був вищий, ніж для одновидових біоплівок [28].

Сучасні дослідження вказують, що відповідь епітеліальних клітин різна у випадку інфікування порожнини рота одновидовою біоплівкою, багатовидовими біоплівками та планктонними бактеріями. Біоплівки та планктонні бактерії індукують різні сигнальні відповіді [37]. Багатовидові біоплівки, що складаються з *S. gordonii, S. oralis, S. sanguinis, F. nucleatum* і *P. gingivalis*, індукують вищі рівні прозапальних цитокінів порівняно з відповіддю індивідуальних видів бактерій [38].

Аналіз фахової літератури показав: питання біоплівок порожнини рота є дуже різноманітним і широким. Для дослідження біоплівок в останні роки застосовують сучасні дослідницькі методології, що дали можливість суттєво деталізувати її склад, будову, властивості, механізми взаємодії мікроорганізмів. Такі сучасні технології, як ДНК гібридізація за допомогою клонування гена 16S рРНК, конфокальна лазерна сканувальна мікроскопія (CLSM), сканувальна електронна мікроскопія (SEM) та інші дають можливість вивчати і складніші взаємодії на рівні мікробних спільнот, зокрема серед представників мікробіоти з різних таксономічних груп. Враховуючи різницю властивостей планктонних культур і зібраних у біоплівку, слина не може бути адекватним зразком для етіологічних досліджень.

## Висновки

1. Незважаючи на те, що у вивченні біоплівок порожнини рота отримані важливі наукові результати, контроль біоплівок залишається невирішеною проблемою та повинен бути одним із важливих спрямувань сучасних досліджень.

2. Досягнення в метагеноміці та методах секвенування наступного покоління надаватимуть нову інформацію про мікроорганізми, що заселяють порожнину рота.

3. Актуальним є вивчення синергічних і антагоністичних взаємодій мікробної спільноти, що сприяє його екологічній стабільності. Антимікробні або імунні впливи, що спрямовані на окремі види мікроорганізмів, навряд чи будуть ефективними. Стратегії, що спрямовані на модуляцію пероральної біоплівки пре- та пробіотиками, також є перспективними для запобігання захворювань порожнини рота.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.
**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 25.09.2018
Після доопрацювання / Revised: 04.10.2018
Прийнято до друку / Accepted: 29.10.2018

**Відомості про авторів:**
Лобань Г. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.
Фаустова М. О., канд. мед. наук, викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.
Ананьєва М. М., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.
Басараб Я. О., викладач каф. мікробіології, вірусології та імунології, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава.

**Сведения об авторах:**
Лобань Г. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.
Фаустова М. А., канд. мед. наук, преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.
Ананьева М. Н., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.
Басараб Я. А., преподаватель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава.

**Information about authors:**
Loban H. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

Faustova M. O., MD, PhD, Lecturer of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.
Ananieva M. M., MD, PhD, Associated Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.
Basarab Ya. O., Lecturer of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava.

## Список літератури

[1] Dewhirst F. E. The Oral Microbiome: Critical for Understanding Oral Health and Disease. *J Calif Dent Assoc*. 2016. Vol. 44. Issue 7. P. 409–410.
[2] Gomez A., Nelson K. E. The Oral Microbiome of Children: Development, Disease, and Implications Beyond Oral Health. *Microb Ecol*. 2017. Vol. 73. Issue 2. P. 492–503.
[3] Dental Caries from a Molecular Microbiological Perspective / B. Nyvad et al. *Caries Res*. 2013. Vol. 47. Issue 2. P. 89–102.
[4] Tanner A. C., Kressirer C. A., Faller L. L. Understanding Caries From the Oral Microbiome Perspective. *J Calif Dent Assoc*. 2016. Vol. 44. Issue 7. P. 437–446.
[5] Петрушанко Т. О., Череда В. В., Лобань Г. А. Якісний склад мікробіоценозу порожнини рота осіб молодого віку з різною інтенсивністю карієсу. *Світ медицини та біології*. 2013. №1(36). С. 57–59.
[6] Petrushanko T. A., Chereda V. V., Loban' G. A. The relationship between colonization resistance of the oral cavity and individual -typological characteristics of personality: dental aspects. *Wiad Lek*. 2017. Vol. 70. Issue 4. P. 754–757.
[7] Santigli E., Koller M., Klug B. Oral Biofilm Sampling for Microbiome Analysis in Healthy Children. *J Vis Exp*. 2017. Vol. 130.
[8] Marsh P. D. In Sickness and in Health-What Does the Oral Microbiome Mean to Us? An Ecological Perspective. *Adv Dent Res*. 2018. Vol. 29. Issue 1. P. 60–65.
[9] Lof M., Janus M. M., Krom B. P. Metabolic Interactions between Bacteria and Fungi in Commensal Oral Biofilms. *J Fungi (Basel)*. 2017. Vol. 3. Issue 3. P. 40.
[10] Hobley L., Harkins C., MacPhee C. E., Stanley-Wall N. R. Giving structure to the biofilm matrix: an overview of individual strategies and emerging common themes. *FEMS Microbiol Rev*. 2015. Vol. 39. Issue 5. P. 649–69.
[11] Ananieva M. M. Etiological and patogenetic aspects of non-specific bacterial vagiosis. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20. №3(108). С. 432–436.
[12] Biofilms: an emergent form of bacterial life / H. C. Flemming et al. *Nat Rev Microbiol*. 2016. Vol. 14. Issue 9. P. 563–575.
[13] Berlanga M., Guerrero R. Living together in biofilms: the microbial cell factory and its biotechnological implications. *Microb Cell Fact*. 2016. Vol. 15. Issue 1. P. 165.
[14] Guilhen C., Forestier C., Balestrino D. Biofilm dispersal: multiple elaborate strategies for dissemination of bacteria with unique properties. *Mol Microbiol*. 2017. Vol. 105. Issue 2. P. 188–210.
[15] Petrova O. E., Sauer K. Escaping the biofilm in more than one way: desorption, detachment or dispersion. *Curr Opin Microbiol*. 2016. Vol. 30. P. 67–78.
[16] Biofilm development and enhanced stress resistance of a model, mixed-species community biofilm / K. W. Lee et al. *ISME J*. 2014. Vol. 8. Issue 4. P. 894–907.
[17] Burmølle M., Ren D., Bjarnsholt T., Sørensen S. J. Interactions in multispecies biofilms: do they actually matter? *Trends Microbiol*. 2014. Vol. 22. Issue 2. P. 84–91.
[18] Merod R. T., Wuertz S. Extracellular polymeric substance architecture influences natural genetic transformation of Acinetobacter baylyi in biofilms. *Appl Environ Microbiol*. 2014. Vol. 80. Issue 24. P. 7752–7757.
[19] Biofilm models for the food industry: hot spots for plasmid transfer? / E. Meervenne et al. *Pathog Dis*. 2014. Vol. 70. Issue 3. P. 332–338.
[20] Kouzel N., Oldewurtel E. R., Maier B. Gene transfer efficiency in gonococcal biofilms: role of biofilm age, architecture, and pilin antigenic variation. *J Bacteriol*. 2015. Vol. 197. Issue 14. P. 2422–431.
[21] Jakobsen T. H., Tolker-Nielsen T., Givskov M. Bacterial biofilm control by perturbation of bacterial signaling processes. *Int. J. Mol. Sci*. 2017. Vol. 18. Issue 9. P. E1970.
[22] Olsen I. Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015. Vol. 34. Issue 5. P. 877–886.
[23] Van Acker H., Van Dijck P., Coenye T. Molecular mechanisms of antimicrobial tolerance and resistance in bacterial and fungal biofilms. *Trends Microbiol*. 2014. Vol. 22. Issue 6. P. 326–333.
[24] Lamont R. J., Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med*. 2015. Vol. 21. Issue 3. P. 172–183.
[25] Назарчук О. А., Фаустова М. О. Біоплівкоутворюючі властивості клінічних штамів грампозитивних мікроорганізмів. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017. №29. P. 6–9.
[26] Samaranayake L., Matsubara V. H. Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem. *Dent Clin North Am*. 2017. Vol. 61. Issue 2. P. 199–215.
[27] Corfield A. P. Mucins: A biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. Vol. 1850. Issue 1. P. 236–252.
[28] A periodontitis-associated multispecies model of an oral biofilm / J. H. Park et al. *J Periodontal Implant Sci*. 2014. Vol. 44. Issue 2. P. 79–84.
[29] Roberts F. A., Darveau R. P. Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol* 2000. 2015. Vol. 69. Issue 1. P. 18–27.
[30] Clinical, immune, and microbiome traits of gingivitis and peri□implant mucositis / G. P. Schincaglia et al. *J Dent Res*. 2017. Vol. 96. Issue 1. P. 47–55.
[31] Shift of microbial composition of peri-implantitis-associated oral biofilm as revealed by 16S rRNA gene cloning / A. Al-Ahmad et al. *J Med Microbiol*. 2018. Vol. 67. Issue 3. P. 332–340.
[32] Role of Oral Cavity Biofilm on Metallic Biomaterial Surface Destruction–Corrosion and Friction Aspects / J. Mystkowska e al. *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19. Issue 3. P. 743.
[33] Mira A., Simon-Soro A., Curtis M. A. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *J Clin Periodontol*. 2017. Vol. 44. Suppl 18. P. 23–38.
[34] Hannig C., Hannig M., Kensche A., Carpenter G. The mucosal pellicle? An underestimated factor in oral physiology. *Arch. Oral Biol*. 2017. Vol. 80. P. 144–152.
[35] Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale / J. L. Mark Welch et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016. Vol. 113. Issue 6. P. 791–800.
[36] Hajishengallis E., Parsaei Y., Klein H. M., Koo I. Advances in the microbial etiology and pathogenesis of early childhood caries. *Mol Oral Microbiol*. 2017. Vol. 32. Issue 1. P. 24–34.
[37] Ипполитов Е. В., Николаева Е. Н., Царев В. Н. Биопленка полости рта – индукторы сигнальных систем врожденного иммунитета. *Стоматология*. 2017. Т. 96. №4. С. 58–62.
[38] Porphyromonas gingivalis: Major Periodontopathic Pathogen Overview / J. Mysak et al. *J Immunol Res*. 2014. Vol. 2014. P. 476068.

## References

[1] Dewhirst, F. E. (2016). The Oral Microbiome: Critical for Understanding Oral Health and Disease. *J Calif Dent Assoc*. 44(7), 409–410.
[2] Gomez, A., & Nelson, K. E. (2017). The Oral Microbiome of Children: Development, Disease, and Implications Beyond Oral Health. *Microb Ecol*. 73(2), 492–503. doi: 10.1007/s00248-016-0854-1
[3] Nyvad, B., Crielaard, W., Mira, A., Takahashi, N., & Beighton, D. (2013). Dental Caries from a Molecular Microbiological Perspective. *Caries Res* 47(2), 89–102. doi: 10.1159/000345367
[4] Tanner, A. C., Kressirer, C. A., & Faller, L. L. (2016).Understanding Caries From the Oral Microbiome Perspective. *J Calif Dent Assoc.*, 44(7), 437–446.
[5] Petrushanko, T. O., Chereda, V. V., & Loban, G. A. (2013). Yakisnyi sklad mikrobiotsenozu porozhnyny rota osib molodoho viku z riznoiu intensyvnistiu kariiesu [Qualitative composition of oral mocrobiocenosis in young adults who have dental caries of different intensity]. *Svit medytsyny ta biolohii*, 1(36), 57–59. [in Ukrainian].
[6] Petrushanko, T. A., Chereda, V. V., & Loban', G. A. (2017). The relationship between colonization resistance of the oral cavity and individual -typological characteristics of personality: dental aspects. *Wiad Lek.,* 70(4), 754–757.
[7] Santigli, E., Koller, M., & Klug, B. (2017). Oral Biofilm Sampling for Microbiome Analysis in Healthy Children. *J Vis Exp.,* 130. doi: 10.3791/56320
[8] Marsh, P. D. (2018 ). In Sickness and in Health-What Does the Oral Microbiome Mean to Us? An Ecological Perspective. *Adv Dent Res.* 29(1), 60–65. doi: 10.1177/0022034517735295
[9] Lof, M., Janus, M. M., & Krom, B. P. (2017). Metabolic Interactions between Bacteria and Fungi in Commensal Oral Biofilms. *J Fungi (Basel),* 3(3), 40. doi: 10.3390/jof3030040
[10] Hobley, L., Harkins, C., MacPhee, C. E., & Stanley-Wall, N. R. (2015). Giving structure to the biofilm matrix: an overview of individual strategies and emerging common themes. *FEMS Microbiol Rev.* 39(5), 649–669. doi: 10.1093/femsre/fuv015
[11] Ananieva, M. M. (2018). Etiological and patogenetic aspects of non-specific bacterial vaginosis. *Zaporozhye medical journal,* 20, 3(108), 432–436. doi: 10.14739/2310-1210.2018.3.132124
[12] Flemming, H. C., Wingender, J., Szewzyk, U., Steinberg, P., Rice, S. A., & Kjelleberg, S. (2016). Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol.* 14(9), 563–575. doi: 10.1038/nrmicro.2016.94

[13] Berlanga, M., & Guerrero, R. (2016). Living together in biofilms: the microbial cell factory and its biotechnological implications. *Microb Cell Fact.* 15(1), 165. doi: 10.1186/s12934-016-0569-5
[14] Guilhen, C., Forestier, C., & Balestrino, D. (2017). Biofilm dispersal: multiple elaborate strategies for dissemination of bacteria with unique properties. *Mol Microbiol,.* 105(2), 188–210. doi: 10.1111/mmi.13698
[15] Petrova, O. E., & Sauer, K. (2016). Escaping the biofilm in more than one way: desorption, detachment or dispersion. *Curr Opin Microbiol.* 30, 67–78. doi: 10.1016/j.mib.2016.01.004
[16] Lee, K. W., Periasamy, S., Mukherjee, M., Xie, C., Kjelleberg, S., & Rice, S. A. (2014). Biofilm development and enhanced stress resistance of a model, mixed-species community biofilm. *ISME J.,* 8(4), 894–907. doi: 10.1038/ismej.2013.194
[17] Burmølle, M., Ren, D., Bjarnsholt, T., & Sørensen, S. J. (2014). Interactions in multispecies biofilms: do they actually matter? *Trends Microbiol.*, 22(2), 84–91. doi: 10.1016/j.tim.2013.12.004
[18] Merod, R. T., & Wuertz, S. (2014). Extracellular polymeric substance architecture influences natural genetic transformation of Acinetobacter baylyi in biofilms. *Appl Environ Microbiol.*, 80(24), 7752–7757. doi: 10.1128/AEM.01984-14
[19] Meervenne, E., De Weirdt, R., Van Coillie, E., Devlieghere, F., Hernan L., & Boon N. (2014). Biofilm models for the food industry: hot spots for plasmid transfer? *Pathog Dis.,* 70(3), 332–338. doi: 10.1111/2049-632X.12134
[20] Kouzel, N., Oldewurtel, E. R., & Maier, B. (2015). Gene transfer efficiency in gonococcal biofilms: role of biofilm age, architecture, and pilin antigenic variation. *J Bacteriol.,* 197(14), 2422–2431. doi: 10.1128/JB.00171-15
[21] Jakobsen, T. H., Tolker-Nielsen, T., & Givskov, M. (2017). Bacterial biofilm control by perturbation of bacterial signaling processes. *Int. J. Mol. Sci.,* 18(9), E1970. doi: 10.3390/ijms18091970
[22] Olsen, I. (2015). Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 34(5), 877–886. doi: 10.1007/s10096-015-2323-z
[23] Van Acker, H., Van Dijck, P., & Coenye, T. (2014). Molecular mechanisms of antimicrobial tolerance and resistance in bacterial and fungal biofilms. *Trends Microbiol.,* 22(6), 326–333. doi: 10.1016/j.tim.2014.02.001
[24] Lamont, R. J., & Hajishengallis, G. (2015). Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med.,* 21(3), 172–183. doi: 10.1016/j.molmed..11.004
[25] Nazarchuk, O. A., & Faustova, M. O. (2017). Bioplivkoutvoriuiuchi vlastyvosti klinichnykh shtamiv hrampozytyvnykh mikroorhanizmiv [Biofilmproducing properties of clinical strains of grampositive microorganisms]. *Biomedical and Biosocial Anthropology* 29, 6–9. [in Ukrainian].
[26] Samaranayake, L., & Matsubara, V. H. (2017). Normal Oral Flora and the Oral Ecosystem. Dent Clin *North Am.,* 61(2), 199–215. doi: 10.1016/j.cden.2016.11.002
[27] Corfield, A. P. (2015). Mucins: A biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. *Biochim. Biophys. Acta.,* 1850(1), 236–252. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.05.003
[28] Park, J. H., Lee, J. K., Um, H. S., Chang, B. S., & Lee, S. Y. (2014). A periodontitis-associated multispecies model of an oral biofilm. *J Periodontal Implant Sci.,* 44(2), 79–84. doi: 10.5051/jpis.2014.44.2.79
[29] Roberts, F. A., & Darveau, R. P. (2015). Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: symbiosis and dysbiosis. *Periodontol 2000*, 69(1), 18–27. doi: 10.1111/prd.12087
[30] Schincaglia, G. P., Hong, B. Y., Rosania, A., Barasz, J., Thompson, A., Sobue, T., et al. (2017). Clinical, immune, and microbiome traits of gingivitis and peri-implant mucositis. *J Dent Res.,* 96(1), 47–55. doi: 10.1177/0022034516668847
[31] Al-Ahmad, A., Muzafferiy, F., Anderson, A. C., Wölber, J. P., Ratka-Krüger, P., Fretwurst, T., et al. (2018). Shift of microbial composition of peri-implantitis-associated oral biofilm as revealed by 16S rRNA gene cloning. *J Med Microbiol,* 67(3), 332–340. doi: 10.1099/jmm.0.000682
[32] Mystkowska, J., Niemirowicz-Laskowska, K., Łysik, D., Tokajuk, G., Dąbrowski, J. R., & Bucki, R. (2018). The Role of Oral Cavity Biofilm on Metallic Biomaterial Surface Destruction–Corrosion and Friction Aspects. *Int J Mol Sci.,* 19(3), 743. doi: 10.3390/ijms19030743
[33] Mira, A., Simon-Soro, A., & Curtis, M. A. (2017). Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *J Clin Periodontol.,* 44(18), 23–38. doi: 10.1111/jcpe.12671
[34] Hannig, C., Hannig, M., Kensche, A., & Carpenter, G. (2017). The mucosal pellicle? An underestimated factor in oral physiology. *Arch. Oral Biol.*, 80, 144–152. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.04.001
[35] Mark Welch, J. L., Rossetti, B. J., Rieken, C. W., Dewhirst, F. E., & Borisy, G. G. (2016) Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9, 113(6), E791-800. doi: 10.1073/pnas.1522149113
[36] Hajishengallis, E., Parsaei, Y., Klein, M. I., & Koo, H. (2017). Advances in the microbial etiology and pathogenesis of early childhood caries. *Mol Oral Microbiol.* 32(1), 24–34. doi: 10.1111/omi.12152
[37] Ippolitov, E. V., Nikolaeva, E. N., & Tsarev, V. N. (2017). Bioplenka polosti rta – induktory signal'nykh sistem vrozhdennogo immuniteta [Oral biofilm: inductors of congenital immunity signal pathways]. *Stomatologiya*, 96(4), 58–62. doi: 10.17116/stomat201796458-62 [in Russian].
[38] Mysak, J., Podzimek, S., Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Bartova, J., Janatova, T., et al. (2014). Porphyromonas gingivalis: Major Periodontopathic Pathogen Overview. *J Immunol Res.,* 2014, 476068. doi: 10.1155/2014/476068