

О.А. Азарова, М.С. Севастенкова
**МИКРОБИОМ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ: СВЯЗЬ
С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Резюме. Бактерии ротовой полости за пределами своей среды обитания могут вызывать ряд тяжелых системных заболеваний. Об этой связи ранее не было известно ученым. Исследования как на животных, так и на людях показывают, что некоторые оральные бактерии способны проникать в различные органы и ткани, в первую очередь в кишечник, на слизистую оболочку, и влиять на микробиоту кишечника, вызывая дисбиоз, воспаление, аутоиммунные реакции, а также способствуют канцерогенезу. Ротовая полость и кишечник – две самые крупные экосистемы, играющие важнейшую роль в заболеваниях, связанных с микробиомом. Большое количество видов оральных бактерий могут достигать кишечной микробиоты через глотание, но только часть этих бактерий способна колонизировать кишечник при условии дисфункции орально-кишечного барьера. В данной статье исследуется ось «микробиом полости рта и кишечника» и ее значение для здоровья и болезней желудочно-кишечной системы.

Ключевые слова: микробиом кишечника; микробиом полости рта, бактерии; системные заболевания; парадонтопатогены, заболевания пародонта, нейродегенеративные заболевания, онкогенез, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*

Распространение оральных бактерий за пределами своей привычной среды обитания нередко связано с рядом системных заболеваний. Пародонтальные бактерии могут проникать в эпителиальные клетки, кровоток, эндотелиальные клетки, кишечник, мозг и способны активировать воспалительные и иммунные реакции [1, 2, 3].

Ученые выявили связь бактерий ротовой полости с такими системными заболеваниями как болезнь Альцгеймера [7], ревматоидный артрит [4], колоректальный рак [5], сердечно-сосудистые заболевания, СД2 типа [6], и др. В недавних исследованиях бактерии ротовой полости заподозрили в способности провоцировать болезнь Альцгеймера через орально-кишечно-мозговую ось и ряд других механизмов, вовлеченных во взаимодействие между парадонтопатогенными бактериями и нервной системой через нейровоспаление. [7]. *P. gingivalis* является парадонтопатогеном, который входит в «красный комплекс», такие факторы вирулентности как липополисахарид и фермент гингипаин из *P. gingivalis* были обнаружены в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера [9]

Также было выявлено, что бактерии полости рта могут перемещаться в кишечник и изменять его микробиоту и, возможно, иммунную защиту. При тяжелых заболеваниях в кишечнике наблюдается повышенное количество бактерий полости рта, например, при воспалительном заболевании кишечника [8].

Транслокация микробов из полости рта в кишечник.

Микробиомы полости рта и кишечника разделены благодаря наличию нескольких барьеров, физического расстояния, а также химических препятствий, таких как pH желудочного сока и желчь. Однако нарушение орально-кишечного барьера

может способствовать транслокации бактерий из одной экосистемы в другую. Особенно новорожденные и пожилые люди имеют незрелые или менее функциональные барьеры в организме [1].

Исследования показывают, что микробы полости рта могут преодолевать физические и / или химические барьеры между полостью рта и кишечником при определенных обстоятельствах и потенциально перемещаться в кишечник. Типичные представители полости рта, были обнаружены при патологических состояниях желудочно-кишечного тракта. Например, пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) имели большое количество таких бактерий как *Haemophilus* и *Veillonella*, которые, как известно, являются нормальными обитателями ротовой полости и оральными комменсальными микробами [8]. У пациентов с раком толстой кишки микробиомы кишечника были обогащены *Fusobacterium* и *Porphyromonas* [5]. Эти результаты также подтверждают, что микробиота полости рта, будь то комменсал или патобионт, может вторгаться и колонизировать слизистую оболочку кишечника и становится условно-патогенным микроорганизмом в условиях нарушенного гомеостаза слизистой оболочки.

Следовательно, дисбиоз полости рта может напрямую модулировать патогенез воспаления, задействуя ось «ротовая полость-кишечник». Пародонтит, хроническое воспаление полости рта, тесно связано с изменением микробиоты полости рта, в частности, с чрезмерным ростом его ключевого патогена *P. gingivalis*.

P. gingivalis, которая вызывает дисбактериоз поддесневой микробиоты и иммунной защиты, также может вызывать нарушение регуляции в кишечнике. Она является кислотоустойчивым микроорганизмом и может мигрировать в толстую кишку и изменять ее функции. Кроме того, оральный патоген (ы) может влиять на барьерную функцию кишечника, и проникать в слизистую оболочку кишечника, что вызывает дисбактериоз кишечника и хроническое воспаление и может приводить к патогенезу ВЗК [8].

Микробиом и канцерогенез.

Вероятно, *Porphyromonas gingivalis* играет роль в онкогенезе совместно с другой оральной бактерией *Fusobacterium nucleatum*. Данные бактерии могут быть своеобразными ранними биомаркерами для ранней диагностики онкопатологии [10, 11]

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности раком в мире, и его патогенез широко изучался в последние десятилетия. В последнее время в качестве потенциальных этиологических агентов стали появляться микроорганизмы желудочно-кишечного тракта. В частности, была описана прямая пропорциональная связь между *Fusobacterium* и КРР [11].

Fusobacterium - это грамотрицательная анаэробная бактерия, обитающая в полости рта. Пероральные фузобактерии состоят в основном из видов *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), это инвазивные, провоспалительные бактерии, которые прилипают к эпителиальным клеткам и внедряются в них [13]. Ранее *Fusobacterium*

считалась частью нормальной флоры ротоглотки, но в последнее время была выявлена патогенная роль, особенно в качестве фактора, вызывающего пародонтит [14] и связь с кишечными заболеваниями [12]. *F. varium* — еще один вид *Fusobacterium*, вызывающий язвенный колит [15].

Присутствие *Fusobacterium* в толстой кишке, особенно *F. nucleatum*, все чаще связывают с КРР благодаря целому ряду недавних исследований. До сих пор было неясно, является ли *Fusobacterium* пассажиром или движущей силой при колоректальном раке, однако многие исследования пришли к выводу, что *Fusobacterium* является новым фактором риска развития и прогрессирования колоректального рака, а также фактором, влияющим на выживаемость пациентов [12].

Как свидетельствуют другие члены орального сообщества (например, представители *Porphyromonas*), обнаруженные на образцах опухоли толстой кишки, *Fusobacterium* также может играть роль в связи между микробиотой полости рта и кишечника [12].

Ассоциации между *Fusobacterium* и онкогенезом.

Изучение различных образцов, включая как стул, так и свежую и фиксированную формалином ткань толстой кишки, продемонстрировали увеличение обнаружения, количества и / или относительного процента копий рДНК *Fusobacterium* в ткани колоректального рака (КРР) по сравнению с соответствующей соседней доброкачественной тканью и по сравнению со здоровым контролем без колоректальной неоплазии [16]. Гистопатология этих результатов неоднозначна, но некоторые данные свидетельствуют о том, что *Fusobacterium* наблюдались в бактериальных биопленках толстой кишки, в слое слизистой оболочки толстой кишки, в криптах толстой кишки и проникающих в эпителий толстой кишки [17]. Среди всех *Fusobacterium* вид *F. nucleatum* был обнаружен в ткани КРР в 13 из 15 исследований, в которых был представлен анализ на уровне видов [18]. В 2-х из 3-х исследований, в которых был представлен анализ на уровне подвидов, *F. nucleatum subspecies animalis* был наиболее частым подвидом *F. nucleatum* в ткани КРР [18]. Другие виды *Fusobacterium*, такие как *F. Periodonticum*, *F. varium*, *F. ulfans*, *F. necrophorum* и *F. gonidiaformans*, также были идентифицированы в ткани CRC в пяти оставшихся исследованиях [12]. Виды *F. nucleatum*, *F. Periodonticum*, *F. varium* и *F. bulbans* могут активно проникать в клетки-хозяева, независимо от поражения слизистой оболочки или наличия коинфекции другими бактериями. И наоборот, *F. necrophorum* и *F. gonidiaformans* являются пассивными возбудителями, и их присутствие при КРР может быть связано с нарушением слизистого слоя, наблюдаемым при КРР, или с коинфекцией другими инвазивными бактериями. В крупнейшем исследовании, сравнивающем гены видов *Fusobacterium*, было обнаружено, что активные захватчики, такие как *F. nucleatum*, содержат более крупные геномы, кодирующие адгезии, и содержат в два раза больше генов, кодирующих связанные с мембраной белки, по сравнению с другими видами *Fusobacteria*, называемыми пассивными захватчиками [19]. Таким образом, наличие нескольких фузобактерий могут быть связаны с их

вирулентностью и/или ранними изменениями в среде толстой кишки, которые способствуют их присутствию в ткани КРР. Для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Была выявлена прямая связь между бактериемией/ эндотоксемией, происходящей из пародонтальных карманов и системной диффузией медиаторов воспаления из очага поражения. Также существует связь между нарушением функции кишечного барьера и модуляцией иммунного профиля кишечника, которая может быть вызвана дисбиозом кишечника, опосредованная дисбиотическими бактериями полости рта и приводящая к эндотоксемии и системному воспалению [3]. Микробиом полости рта может иметь большое влияние на здоровье желудочно-кишечной системы. Исследования как на животных, так и на людях показывают, что, например, *P. gingivalis* и *F. nucleatum* может влиять на микробиоту кишечника, вызывая нарушение микробиоценоза.

Выводы. Тот факт, что «хронический» пародонтит может влиять на микробиоту кишечника дает понимание, что необходим комплексный подход к лечению пародонтита и заболеваний желудочно – кишечного тракта. Данная область исследований сейчас находится в зачаточном состоянии, что может представлять собой путь возникновения системных заболеваний, что требует проведения дополнительных исследований.

Литература.

1. Xian Peng, Lei Cheng, Yong You, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. International Journal of Oral Science volume 14, Article number: 14 (2022)
2. Lee, Y.H.; Chung, S.W.; Auh, Q.S.; Hong, S.J.; Lee, Y.A.; Jung, J.; Lee, G.J.; Park, H.J.; Shin, S.I.; Hong, J.Y. Progress in oral microbiome related to oral and systemic diseases: An update. *Diagnostics* 2021, 11, 1283
3. Zheng, D.; Liwinski, T.; Elinav, E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020, 30, 492–506
4. Berthelot, J.M.; Bandiaky, O.N.; Le Goff, B.; Amador, G.; Chauх, A.G.; Soueidan, A.; Denis, F. Another look at the contribution of oral microbiota to the pathogenesis of rheumatoid arthritis: A narrative review. *Microorganisms* 2021, 10, 59
5. Tuominen, H. & Rautava, J. Oral microbiota and cancer development. *Pathobiology* 88, 116–126 (2021)
6. Li, Y. et al. Oral, tongue-coating microbiota, and metabolic disorders: a novel area of interactive research. *Front. Cardiovasc. Med.* 8, 730203 (2021).
7. Narengaowa, Kong W, Lan F, Awan UF, Qing H and Ni J (2021) The Oral-Gut-Brain AXIS: The Influence of Microbes in Alzheimer’s Disease. *Front. Cell. Neurosci.*
8. Read, E., Curtis, M. A. & Neves, J. F. The role of oral bacteria in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 18, 731–742 (2021)
9. Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., et al. (2019). *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer’s disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci. Adv.* 5:eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333
10. Sun, J.; Tang, Q.; Yu, S.; Xie, M.; Xie, Y.; Chen, G.; Chen, L. Role of the oral microbiota in cancer evolution and progression. *Cancer Med.* 2020, 9, 6306–6321
11. Irfan, M.; Delgado, R.Z.R.; Farias-Lopez, J. The oral microbiome and cancer. *Front. Immunol.* 2020, 11, 591088.
12. Amitay EL, Werner S, Vital M, Pieper DH, Höfler D, Gierse IJ, Butt J, Balavarca Y, Cuk K, Brenner H. Fusobacterium and colorectal cancer: causal factor or passenger? Results from a large colorectal cancer screening study. *Carcinogenesis.* 2017;38:781–788

13. Han YW, Shi W, Huang GT, Kinder Haake S, Park NH, Kuramitsu H, Genco RJ. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: *Fusobacterium nucleatum* adheres to and invades epithelial cells. *Infect Immun.* 2000;68:3140–3146
14. Signat B, Roques C, Poulet P, Duffaut D. *Fusobacterium nucleatum* in periodontal health and disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2011;13:25–36
15. Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2003;52:79–83
16. Park CH, Han DS, Oh YH, Lee AR, Lee YR, Eun CS. Role of *Fusobacteria* in the serrated pathway of colorectal carcinogenesis. *Sci Rep.* 2016;6:25271
17. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, Barnes R, Watson P, Allen-Vercoe E, Moore RA, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012;22:299–306
18. Fukugaiti MH, Ignacio A, Fernandes MR, Ribeiro Júnior U, Nakano V, Avila-Campos MJ. High occurrence of *Fusobacterium nucleatum* and *Clostridium difficile* in the intestinal microbiota of colorectal carcinoma patients. *Braz J Microbiol.* 2015;46:1135–1140
19. Manson McGuire A, Cochrane K, Griggs AD, Haas BJ, Abeel T, Zeng Q, Nice JB, MacDonald H, Birren BW, Berger BW, et al. Evolution of invasion in a diverse set of *Fusobacterium* species. *MBio.* 2014;

Abstract.

O.A. Azarova, M.S. Sevastenkova

ORAL MICROBIOME: ASSOCIATION WITH SYSTEMIC DISEASES

Voronezh State Medical University

Several oral bacteria spreading through the body have been associated with a number of systemic diseases. They can have a big impact on the health of the gastrointestinal tract as well. Studies in both animals and humans show that certain bacteria can interfere with the gut microbiota, causing dysbiosis. A large number of oral bacteria species can reach the gut microbiota through ingestion, regardless of the periodontal condition, but only a fraction of these bacteria are able to colonize the gut. Severe diseases and genetic predisposition of the host can contribute to ectopic colonization by oral bacteria.

Keywords: gut microbiome; bacteria; systemic diseases; periodontal disease.

References.

1. Xian Peng, Lei Cheng, Yong You, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *International Journal of Oral Science* volume 14, Article number: 14 (2022)
2. Lee, Y.H.; Chung, S.W.; Auh, Q.S.; Hong, S.J.; Lee, Y.A.; Jung, J.; Lee, G.J.; Park, H.J.; Shin, S.I.; Hong, J.Y. Progress in oral microbiome related to oral and systemic diseases: An update. *Diagnostics* 2021, 11, 1283
3. Zheng, D.; Liwinski, T.; Elinav, E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020, 30, 492–506
4. Berthelot, J.M.; Bandiaky, O.N.; Le Goff, B.; Amador, G.; Chaux, A.G.; Soueidan, A.; Denis, F. Another look at the contribution of oral microbiota to the pathogenesis of rheumatoid arthritis: A narrative review. *Microorganisms* 2021, 10, 59
5. Tuominen, H. & Rautava, J. Oral microbiota and cancer development. *Pathobiology* 88, 116–126 (2021)
6. Li, Y. et al. Oral, tongue-coating microbiota, and metabolic disorders: a novel area of interactive research. *Front. Cardiovasc. Med.* 8, 730203 (2021).
7. Narengaowa, Kong W, Lan F, Awan UF, Qing H and Ni J (2021) The Oral-Gut-Brain AXIS: The Influence of Microbes in Alzheimer’s Disease. *Front. Cell. Neurosci.*
8. Read, E., Curtis, M. A. & Neves, J. F. The role of oral bacteria in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 18, 731–742 (2021)
9. Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., et al. (2019). *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer’s disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci. Adv.* 5:eau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333
10. Sun, J.; Tang, Q.; Yu, S.; Xie, M.; Xie, Y.; Chen, G.; Chen, L. Role of the oral microbiota in

cancer evolution and progression. *Cancer Med.* 2020, 9, 6306–6321

11. Irfan, M.; Delgado, R.Z.R.; Farias-Lopez, J. The oral microbiome and cancer. *Front. Immunol.* 2020, 11, 591088.

12. Amitay EL, Werner S, Vital M, Pieper DH, Höfler D, Gierse IJ, Butt J, Balavarca Y, Cuk K, Brenner H. Fusobacterium and colorectal cancer: causal factor or passenger? Results from a large colorectal cancer screening study. *Carcinogenesis.* 2017;38:781–788

13. Han YW, Shi W, Huang GT, Kinder Haake S, Park NH, Kuramitsu H, Genco RJ. Interactions between periodontal bacteria and human oral epithelial cells: Fusobacterium nucleatum adheres to and invades epithelial cells. *Infect Immun.* 2000;68:3140–3146

14. Signat B, Roques C, Poulet P, Duffaut D. Fusobacterium nucleatum in periodontal health and disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2011;13:25–36

15. Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by Fusobacterium varium isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2003;52:79–83

16. Park CH, Han DS, Oh YH, Lee AR, Lee YR, Eun CS. Role of Fusobacteria in the serrated pathway of colorectal carcinogenesis. *Sci Rep.* 2016;6:25271

17. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, Barnes R, Watson P, Allen-Vercoe E, Moore RA, et al. Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012;22:299–306

18. Fukugaiti MH, Ignacio A, Fernandes MR, Ribeiro Júnior U, Nakano V, Avila-Campos MJ. High occurrence of Fusobacterium nucleatum and Clostridium difficile in the intestinal microbiota of colorectal carcinoma patients. *Braz J Microbiol.* 2015;46:1135–1140

19. Manson McGuire A, Cochrane K, Griggs AD, Haas BJ, Abeel T, Zeng Q, Nice JB, MacDonald H, Birren BW, Berger BW, et al. Evolution of invasion in a diverse set of Fusobacterium species. *MBio.* 2014;

Сведения об авторах: Азарова Ольга Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры подготовки кадров высшей квалификации в стоматологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, fsvsmaburdenko@mail.ru; Севастенкова Марина – ординатор ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, marisvs123@gmail.com.