

DOI: 10.37988/1811-153X_2024_4_76

[И.А. Гимранова](#)¹,к.м.н., доцент, зав. кафедрой
фундаментальной и прикладной
микробиологии[В.А. Гриценко](#)²,д.м.н., профессор, главный научный
сотрудник Института клеточного
и внутриклеточного симбиоза[Г.М. Акмалова](#)¹,д.м.н., профессор кафедры стоматологии
детского возраста¹ БашГМУ, 450008, Уфа, Россия² Оренбургский федеральный
исследовательский центр УрО
РАН, 460000, Оренбург, Россия**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Гимранова И.А., Гриценко В.А., Акмалова Г.М. Сравнительная характеристика видового состава микробиома ротовой полости у пациентов с гингивитом и пародонтитом. — *Клиническая стоматология*. — 2024; 27 (4): 76—81. DOI: 10.37988/1811-153X_2024_4_76

[I.A. Gimranova](#)¹,PhD in Medical Sciences, assistant professor,
head of the Fundamental and applied
microbiology Department[V.A. Gritsenko](#)²,Doctor of Science in Medicine, full professor,
chief researcher at the Institute of Cellular and
Intracellular Symbiosis[G.M. Akmalova](#)¹,Doctor of Science in Medicine, full professor
of the Pediatric dentistry Department¹ Bashkir State Medical University,
450008, Ufa, Russia² Orenburg Federal Research
Center of the Ural Branch
of the Russian Academy of Sciences,
460000, Orenburg, Russia

Сравнительная характеристика видового состава микробиома ротовой полости у пациентов с гингивитом и пародонтитом

Реферат. Микробиота ротовой полости человека по видовому разнообразию уступает только сообществу микроорганизмов желудочно-кишечного тракта, играя важную роль в поддержании здоровья полости рта и организма в целом. Накопление бактериального налета на зубах и деснах вызывает воспалительный процесс, который является основным патогенетическим фактором разрушения тканей пародонта и возникновения пародонтита. **Цель исследования** — сравнительная характеристика видового состава микробиомов содержимого десневой борозды и пародонтальных карманов у пациентов с гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП). **Материалы и методы.** Изучены микробиомы содержимого десневой борозды и пародонтальных карманов у 156 человек от 26 до 59 лет: 37 пациентов с гингивитом, 93 с ХГП, 26 здоровых людей (группа сравнения). Секвенирование проводили в соответствии с протоколом Illumina по подготовке 16S-метагеномных библиотек. **Результаты.** В исследуемом материале были идентифицированы 10 филумов, из них чаще всего встречались представители типов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidota*. Филумы типов *Spirochaetes*, *Actinobacteria* и *Synergistetes* были обнаружены только в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с хроническим пародонтитом. У пациентов с заболеваниями пародонта идентифицированные консорциумы микроорганизмов в различной комбинации видов *Gemella haemolysans*, *Streptococcus anginosus*, *Aggregatibacter segnis* и *Porphyromonas gingivalis*. *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Capnocytophaga sputigena*, *Filifactor alocis*, *Desulfobulbus sp.* могут стать новыми биомаркерами заболеваний пародонта. Полученные результаты свидетельствуют о существенных изменениях оральной микробиоты у пациентов с гингивитом и пародонтитом в сравнении со здоровыми людьми, причем в ее составе встречаются не отдельные микроорганизмы, а их сообщества, которые могут играть решающую роль в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. **Заключение.** Представленные данные обосновывают целесообразность проведения современных метагеномных исследований у пациентов с заболеваниями пародонта, что дает возможность изучения микробного состава, идентификации новых пародонтопатогенов, их взаимодействия, синергических способностей и других характеристик. Такая информация необходима для разработки более эффективных способов предотвращения образования зубного налета, поддержания естественного разнообразия резидентной микробиоты, профилактики и комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Ключевые слова: гингивит, пародонтит, микробиом ротовой полости, секвенирование, *Filifactor alocis*, *Porphyromonas gingivalis*

Comparative characteristics of the species composition of the oral microbiome in patients with gingivitis and periodontitis

Abstract. The microbiota of the human oral cavity is second in species diversity only to the community of microorganisms of the gastrointestinal tract, playing an important role in maintaining the health of the oral cavity and the body as a whole. The accumulation of bacterial plaque on teeth and gums causes an inflammatory process, which is the main pathogenetic factor in the destruction of periodontal tissues and the occurrence of periodontitis. **Materials and methods.** The microbiomes of the contents of the gingival sulcus and periodontal pockets were studied in 156 people aged 26 to 59 years, including 37 patients with gingivitis, 93 with chronic generalized periodontitis and 26 healthy people who made up the comparison group. Sequencing was performed in accordance with the Illumina protocol for the preparation of 16S metagenomic libraries. **Results.** Ten phylum were identified in the studied material, of which representatives of the types *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidota* were most often found. Phylum types *Spirochaetes*, *Actinobacteria* and *Synergistetes* were found only in the contents of periodontal pockets in patients with chronic periodontitis. In patients with periodontal diseases, identified consortia

of microorganisms in various combinations of *Gemella haemolysans*, *Streptococcus anginosus*, *Aggregatibacter segnis* and *Porphyromonas gingivalis*. *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Capnocytophaga sputigena*, *Filifactor alocis*, *Desulfobulbus sp.* can become new biomarkers of periodontal diseases. The results obtained indicate significant changes in the oral microbiota in patients with gingivitis and periodontitis in comparison with healthy people, and its composition contains not individual microorganisms, but their communities, which can play a decisive role in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. **Conclusion.** The presented data substantiate the expediency of conducting modern metagenomic studies in patients with periodontal diseases, which makes it possible to study the microbial composition, identify new periodontal pathogens, their interaction, synergistic abilities

ВВЕДЕНИЕ

Органы и ткани полости рта человека имеют гетерогенную структуру, включающую как мягкие, так и твердые поверхности: слизистые оболочки губ, щек, нёба, языка, десны с десневой бороздой, зубы. На них успешно формируются биопленки микроорганизмов — пространственно-структурированные полимикробные сообщества. Такие биопленки состоят из множества резидентных микроорганизмов, которые погружены во внеклеточный полимерный матрикс, обеспечивающий относительно надежную защиту микробного консорциума от различных экзо- и эндогенных воздействий. Неправильные пищевые привычки и плохая гигиена полости рта могут нарушить баланс между микробиотой и иммунной системой человека, способствуя развитию различных заболеваний полости рта, в частности гингивита и пародонтита. Нарушение состава и функции микробиоты полости рта в целом и/или в отдельных ее участках может приводить к трансформации симбиотических взаимоотношений как внутри орального консорциума микроорганизмов, так и с хозяином, вследствие чего возникают и прогрессируют указанные заболевания. Современное понимание динамических взаимодействий между различными микробными и иммунными факторами человека привело к появлению новой микробной теории развития пародонтита, согласно которой патологический процесс, приводящий к разрушению тканей пародонта, не связан с ограниченным числом пародонтопатогенов, а является результатом синергического действия дисбиотически измененных микробных сообществ на фоне локально протекающих иммунных реакций [1, 2].

Как правило, развитию пародонтита предшествует гингивит, который проявляется такими признаками воспаления, как покраснение, отек и кровоточивость десен. Накопление зубного налета и сдвиг иммунно-воспалительных реакций организма человека могут спровоцировать начало развития гингивита, что в свою очередь может привести к нарушению микробного равновесия, т.е. к дисбиозу полости рта. Гингивит нередко имеет едва заметные клинические признаки, в результате чего большинство пациентов не способно его распознать и не знают о заболевании, хотя при адекватной терапии его можно полностью купировать, так как на этой стадии патологический процесс обратим [3]. В то же время дальнейшие изменения состава

and other characteristics. Such information is necessary to develop more effective ways to prevent plaque formation, maintain the natural diversity of the resident microbiota, and prevent and comprehensively treat inflammatory periodontal diseases.

Key words: gingivitis, periodontitis, microbiome, the microbiome of the oral cavity, sequencing, *Filifactor alocis*, *Porphyromonas gingivalis*

FOR CITATION:

Gimranova I.A., Gritsenko V.A., Akmalova G.M. Comparative characteristics of the species composition of the oral microbiome in patients with gingivitis and periodontitis. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2024; 27 (4): 76—81 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2024_4_76

микробиоты с сохраняющимся воспалением десен могут привести к пародонтиту. Своевременное лечение гингивита с контролем за этиологически значимыми микроорганизмами может предотвратить прогрессирующее течение заболевания и развитие пародонтита [4].

Пародонтит представляет собой хронический патологический процесс, вызванный длительным воспалением и формированием микробных биопленок на зубах. Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) — это форма пародонтита, которая характеризуется прогрессирующим воспалением и разрушением поддерживающих тканей зубов на протяжении длительного времени. Это заболевание охватывает несколько зубов и может затрагивать обе челюсти. В случае неверно выбранной тактики лечения данное инфекционно-воспалительное заболевание может привести к удалению зубов. Также ХГП является фактором риска развития системных заболеваний: диабета, сердечно-сосудистых патологий, ревматоидного артрита и др. [5]. Актуальность этой проблемы усугубляется тем, что степень распространенности пародонтита среди населения, по данным разных авторов, варьирует от 20 до 90% в зависимости от возраста пациентов и наличия сопутствующих заболеваний [6—8].

К общим признакам ХГП относятся устойчивое воспаление и кровоточивость десен с увеличением глубины пародонтальных карманов, патологическая подвижность зубов из-за атрофии околозубной ткани и альвеолярной кости, гнойные выделения из зубодесневых карманов и др. Степень тяжести пародонтита в основном определяется тремя ведущими симптомами: глубиной пародонтального кармана, степенью резорбции костной ткани и, как следствие, патологической подвижностью зубов; она учитывается при выборе тактики лечения заболевания. Лечение ХГП включает предотвращение прогрессирования заболевания и лечение поврежденных тканей пародонта, уменьшение симптомов и снижение риска удаления зубов, а также информирование пациентов о проведении необходимых гигиенических процедур.

Учитывая ключевую роль микробиоты ротовой полости в развитии указанной патологии, для понимания молекулярных механизмов повреждения пародонта и разработки эффективной таргетной терапии пародонтита особую ценность представляют данные по идентификации этиологически значимых видов микроорганизмов, участвующих в формировании дисбиотических

сдвигов орального микробиома при прогрессировании гингивита и пародонтита. Такая информация может быть получена в рамках проведения метагеномных исследований, при которых можно не только всесторонне охарактеризовать пародонтальные микробные консорциумы, но и обнаружить в них новые виды микроорганизмов, ассоциированные с развитием и прогрессированием гингивита и пародонтита, а также выявить различия в микробиомах здоровых людей и лиц с воспалительными заболеваниями пародонта, идентифицируя в них доминирующие виды бактерий.

Цель исследования — сравнительная характеристика видового состава микробиомов содержимого десневой борозды и пародонтальных карманов у пациентов с гингивитом и хроническим генерализованным пародонтитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2021 по 2023 г. было отобрано содержимое десневой борозды и пародонтальных карманов у 156 человек:

- I — 37 пациентов с гингивитом — 17 мужчин и 20 женщин, средний возраст — $29,1 \pm 2,4$ года;
- II — 41 пациент с ХГП легкой степени — 23 мужчины и 18 женщин, средний возраст — $48,4 \pm 3,8$ года;
- III — 52 пациента с ХГП средней степени — 20 мужчин и 32 женщины, средний возраст — $51,2 \pm 7,8$ года;
- IV — 26 здоровых людей (группа сравнения) — 15 мужчин и 11 женщин, средний возраст — $29,2 \pm 3,2$ года.

Забор клинического материала производился во время приема стоматолога. На осмотре врач оценивал наличие стоматологических жалоб, запаха изо рта, покраснения, отечности и кровоточивости десен, глубину пародонтального кармана, присутствие в нем экссудата, определял подвижность зубов, рассчитывал гигиенический и пародонтальный индексы, а также анализировал данные рентгенологического исследования (степень резорбции костной ткани альвеолярного отростка).

Забор содержимого пародонтальных карманов производили при помощи стерильных бумажных штифтов. В наиболее глубокие участки пародонтальных карманов

штифт вводили стерильным пинцетом на 15 с, затем его немедленно помещали в стерильные пробирки с транспортным средой. Геномную ДНК выделяли из отобранных образцов, подвергнутых гомогенизации в лизирующем растворе вместе с шариками, путем экстракции ДНК в сорбентной колонке согласно рекомендациям производителя.

Для секвенирования 16S-rРНК амплифицировали целевой фрагмент согласно инструкции производителя набора с высокоточной ДНК-полимеразой КАРА HiFi HotStart ReadyMix (2×) (Roche Diagnostics, Швейцария). Секвенирование проводили в соответствии с протоколом Illumina по подготовке 16S-метагеномных библиотек в генетической лаборатории «Сербалаб» (Санкт-Петербург).

На начальном этапе обработке данных после секвенирования удаляли прочтения с плохим качеством и короткие прочтения (меньше 200 пар нуклеотидов), оставшиеся данные обрабатывали с помощью конвейера DADA2 для выявления точных вариантов последовательностей [9]. Далее полученные последовательности использовали для таксономической идентификации по методу наивного байесовского классификатора [10] с использованием референсной базы данных SILVA v138 [11].

При статистической обработке данных применяли *U*-тест Манна–Уитни для сравнения индексов биоразнообразия, а при сравнении двух и более групп использовали поправку на множественные сравнения. Для выявления особых таксонов для каждой группы был проведен анализ с помощью программы MultiMix из пакета программ mixOmics на языке программирования R. В нашем случае дискриминантный анализ выборок проводился с целью выявления параметров, максимально увеличивающих различия между сравниваемыми группами [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные метагеномные исследования позволили оценить состав микробиома содержимого пародонталь-

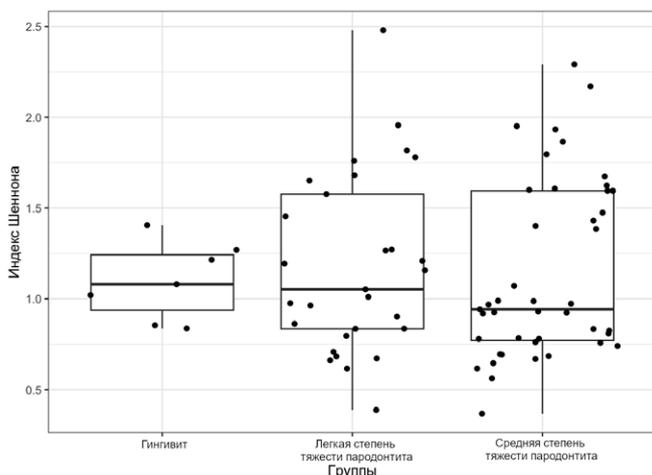


Рис. 1. Сравнительная оценка видового разнообразия оральных микробиомов с учетом индекса Шеннона

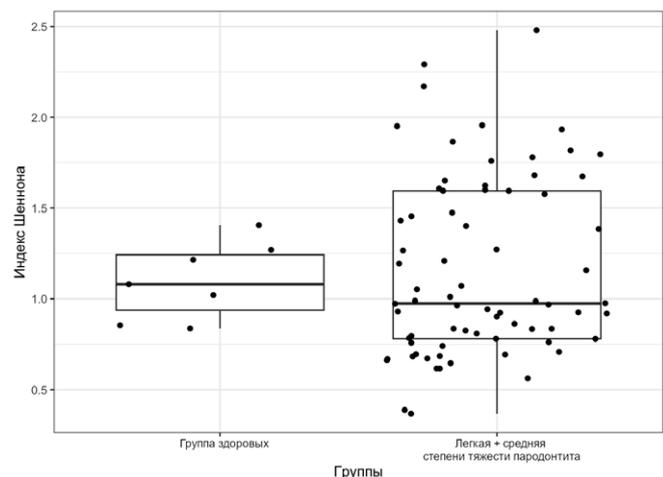


Fig. 1. Comparative assessment of the species diversity of oral microbiomes in the examined individuals, taking into account the Shannon index

ных карманов пациентов с ХГП легкой и средней степеней тяжести, а также содержимого десневой борозды пациентов с гингивитом и здоровых людей, составивших группу сравнения.

Так, индекс Шеннона, отражающий биоразнообразие сообщества, указывал на максимальный уровень разнообразия видов бактерий в оральном микробиоме у пациентов с пародонтитом в качественном и количественном отношении по сравнению с микробными консорциумами, выявленными у пациентов с гингивитом и здоровых лиц (рис. 1). Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов, которые также зафиксировали у пациентов с хроническим пародонтитом более высокий индекс Шеннона, чем у обследованных лиц в группах сравнения, считая, что широкое видовое разнообразие различных видов микроорганизмов при пародонтите может представлять собой более стабильную экосистему и, возможно, способствовать прогрессированию пародонтита [13–15].

По результатам секвенирования по 16S-рРНК показано разнообразие микробиома на уровне родов с учетом разделения на группы здоровых и больных (рис. 2).

В исследуемом материале были идентифицированы 10 филумов, частично встречающихся в группе здоровых и у пациентов с гингивитом и пародонтитом в разных количественных соотношениях. Представители типов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidota* выделены из исследуемого биологического материала во всех группах. Однако бактерии типов *Spirochaetes*, *Actinobacteria* и *Synergistetes* идентифицированы только в содержимом пародонтальных карманов у пациентов с ХГП, а представители филума *Proteobacteria* чаще были обнаружены в содержимом десневой борозды в контрольной группе. Такие данные подтверждают теорию о том, что

определенные микроорганизмы могут быть биомаркерами развития пародонтита у пациентов [15].

Микробиом ротовой полости здоровых людей в основном сходен по составу на уровне рода, характеризующегося типами *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, однако он может значительно различаться на уровнях вида и штаммов, которые главным образом складываются из демографических, антропометрических и экологических факторов [2, 16]. Наше исследование показало относительно высокую встречаемость в содержимом десневой борозды группы здоровых людей таких родов бактерий, как *Actinobacillus*, *Streptococcus* и *Haemophilus*. По данным литературы, также роды *Granulicatella*, *Streptococcus*, *Paracoccus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Actinobacteria*, *Bergeyella* и *Capnocytophaga* были достоверно связаны с более здоровым пародонтальным статусом обследуемых [17, 18]. Для группы пациентов с гингивитом в содержимом десневой борозды было характерно увеличение частоты встречаемости бактерий родов *Gemella*, *Aggregatibacter*, *Streptococcus*, по видовой характеристике отмечалось преобладание *Gemella haemolysans*, *Streptococcus anginosus*, *Aggregatibacter segnis* и уменьшение таких видов бактерий, как *Aggregatibacter aphrophilus*, в сравнение с контрольной группой. Также по результатам нашего исследования в группе пациентов с гингивитом в исследуемом материале были идентифицированы большинство видов, связанных с пародонтитом в низкой концентрации, которые не были обнаружены в контрольной группе. Для группы пациентов с ХГП легкой и средней степеней тяжести в сравнение с группами контрольной и пациентов с гингивитом микробиом характеризовался преобладанием таких родов, как *Porphyromonas*, *Filifactor*, *Treponema*, *Tannerella*,

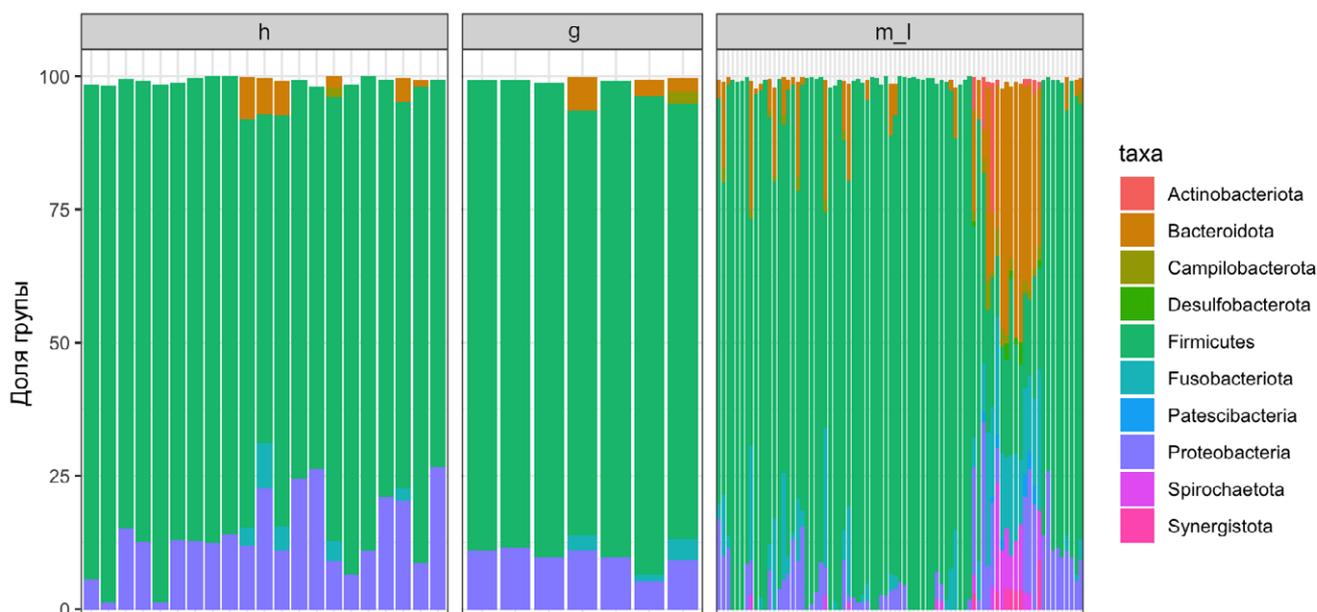


Рис. 2. Состав микробного сообщества на уровне филума у разных групп людей (h — группа здоровых людей, g — пациенты с гингивитом, m_l — пациенты с хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степенями тяжести)

Fig. 2. The composition of the microbial community at the phylum level in different groups of people (h — group of healthy people, g — patients with gingivitis, m_l — patients with chronic generalized periodontitis of mild and moderate severity)

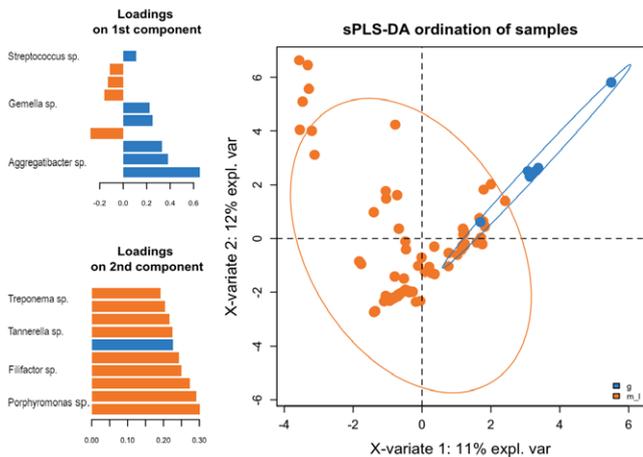


Рис. 3. Таксоны, преобладание которых характерно для каждой группы на уровне родов (h — здоровая группа, g — пациенты с гингивитом, m_1 — пациенты с пародонтитом легкой и средней степенями тяжести)

Desulfobulbus, *Capnocytophaga*, на фоне снижения представителей рода *Bacillus* (рис. 3).

Видовой состав микробиома в группе пациентов с пародонтитом характеризовался уменьшением *Haemophilus parainfluenzae*, *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus anginosus* на фоне высокой частотой встречаемости в образцах видов *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia*, *Capnocytophaga sputigena*, *Filifactor alocis*, ассоциированных с развитием и прогрессированием пародонтита [19, 20]. Особый интерес вызывает вид *Filifactor alocis*, который, по многим данным, может рассматриваться как биомаркер развития пародонтита, ввиду того что практически не обнаруживается у здоровых людей [21–23]. Кроме того, данный вид бактерий идентифицировали в 24 раза чаще у пациентов с пародонтитом, чем у здоровых [17]. В нашем исследовании данный патоген также не был выявлен в исследуемом материале в группе здоровых людей. Таким образом, *F. alocis* считается одним из самых значимых пародонтопатогенов (после *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* и *P. gingivalis*), который может способствовать развитию генерализованного агрессивного пародонтита (45%) и вторым (после *P. gingivalis*) по участию в развитии хронического пародонтита (90%) [22, 24]. При ассоциации *F. alocis* с *P. gingivalis* усиливаются их инвазивные свойства и процессы формирования биопленок в целом [22, 25], что усугубляет воспалительный процесс, который крайне сложно купировать проводимой терапией. В нашем исследовании в содержимом пародонтальных карманов были обнаружены *F. alocis* и *P. gingivalis* в группе пациентов средней степени тяжести ХГП (в 9% случаев), клинически заболевание у них характеризовалось тяжелым рецидивирующим течением. В литературе также сообщаются об ассоциации *F. alocis* и с другими пародонтопатогенами: *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *Phocaeicola abscessus* *T. denticola*, *T. forsythia* и *F. nucleatum* [23].

У пациентов с заболеваниями пародонта идентифицированные консорциумы микроорганизмов в различной комбинации видов *Gemella haemolysans*, *Streptococcus anginosus*, *Aggregatibacter segnis* и *Porphyromonas*

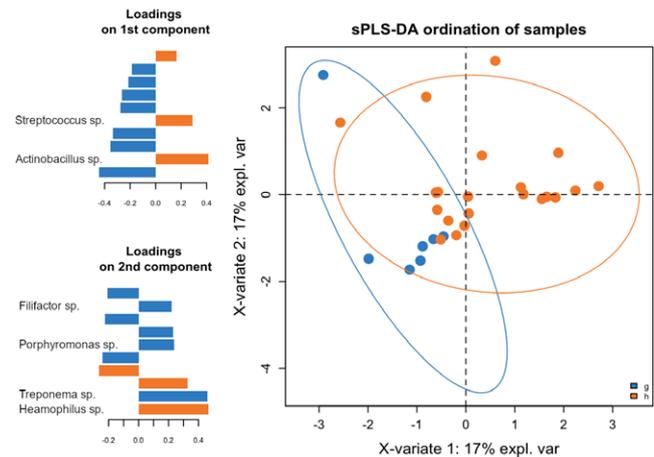


Fig. 3. Taxa, the predominance of which is characteristic for each group at the level of childbirth (h — group of healthy people, g — patients with gingivitis, m_1 — patients with periodontitis of mild and moderate severity)

gingivalis, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Capnocytophaga sputigena*, *Filifactor alocis*, *Desulfobulbus sp.* могут стать новыми биомаркерами заболеваний пародонта. Полученные результаты свидетельствуют о существенных изменениях оральной микробиоты у пациентов с гингивитом и пародонтитом по сравнению со здоровыми людьми, причем в ее составе встречаются не отдельные микроорганизмы, а их сообщества, которые могут играть решающую роль в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Изменения состава микробиома содержимого пародонтальных карманов могут играть решающую роль в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. Понимание взаимосвязей между составом микробиома и формированием и особенностями течения заболеваний пародонта может способствовать разработке новых технологий профилактики и лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные обосновывают целесообразность проведения современных метагеномных исследований у пациентов с заболеваниями пародонта, что дает возможность изучения микробного состава, идентификации новых пародонтопатогенов, их взаимодействия, синергических способностей и других характеристик. Такая информация необходима для разработки более эффективных способов предотвращения образования зубного налета, поддержания естественного разнообразия резидентной микробиоты, профилактики и комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 16.07.2024 **Принята в печать:** 02.11.2024

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.
Received: 16.07.2024 **Accepted:** 02.11.2024

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S :

1. 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 (6): 409—19. [PMID: 23134607](#)
2. Di Stefano M., Polizzi A., Santonocito S., Romano A., Lombardi T., Isola G. Impact of oral microbiome in periodontal health and periodontitis: A critical review on prevention and treatment. — *Int J Mol Sci.* — 2022; 23 (9): 5142. [PMID: 35563531](#)
3. Trombelli L., Farina R., Silva C.O., Tatakis D.N. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. — *J Periodontol.* — 2018; 89 Suppl 1: S46-S73. [PMID: 29926936](#)
4. Ramseier C.A., Anerud A., Dulac M., Lulic M., Cullinan M.P., Seymour G.J., Faddy M.J., Bürgin W., Schätzle M., Lang N.P. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. — *J Clin Periodontol.* — 2017; 44 (12): 1182—1191. [PMID: 28733997](#)
5. Teles F., Wang Y., Hajishengallis G., Hasturk H., Marchesan J.T. Impact of systemic factors in shaping the periodontal microbiome. — *Periodontol 2000.* — 2021; 85 (1): 126—160. [PMID: 33226693](#)
6. Nazir M.A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. — *Int J Health Sci (Qassim).* — 2017; 11 (2): 72—80. [PMID: 28539867](#)
7. Tsai C.Y., Tang C.Y., Tan T.S., Chen K.H., Liao K.H., Liou M.L. Subgingival microbiota in individuals with severe chronic periodontitis. — *J Microbiol Immunol Infect.* — 2018; 51 (2): 226—234. [PMID: 27262209](#)
8. Huang Y., Zhao X., Cui L., Huang S. Metagenomic and metatranscriptomic insight into oral biofilms in periodontitis and related systemic diseases. — *Front Microbiol.* — 2021; 12: 728585. [PMID: 34721325](#)
9. Callahan B.J., McMurdie P.J., Rosen M.J., Han A.W., Johnson A.J., Holmes S.P. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. — *Nat Methods.* — 2016; 13 (7): 581—3. [PMID: 27214047](#)
10. Wang Q., Garrity G.M., Tiedje J.M., Cole J.R. Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy. — *Appl Environ Microbiol.* — 2007; 73 (16): 5261—7. [PMID: 17586664](#)
11. Quast C., Pruesse E., Yilmaz P., Gerken J., Schweer T., Yarza P., Peplies J., Glöckner F.O. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. — *Nucleic Acids Res.* — 2013; 41 (Database issue): D590—6. [PMID: 23193283](#)
12. Love C.J., Gubert C., Kodikara S., Kong G., Lê Cao K.A., Hannan A.J. Microbiota DNA isolation, 16S rRNA amplicon sequencing, and bioinformatic analysis for bacterial microbiome profiling of rodent fecal samples. — *STAR Protoc.* — 2022; 3 (4): 101772. [PMID: 36313541](#)
13. Griffen A.L., Beall C.J., Campbell J.H., Firestone N.D., Kumar P.S., Yang Z.K., Podar M., Leys E.J. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. — *ISME J.* — 2012; 6 (6): 1176—85. [PMID: 22170420](#)
14. Liu B., et al. Deep sequencing of the oral microbiome reveals signatures of periodontal disease. — *PLoS One.* — 2012; 7 (6): e37919. [PMID: 22675498](#)
15. Schulz S., et al. Comparison of the oral microbiome of patients with generalized aggressive periodontitis and periodontitis-free subjects. — *Arch Oral Biol.* — 2019; 99: 169—176. [PMID: 30710838](#)
16. Nearing J.T., DeClercq V., Van Limbergen J., Langille M.G.I. Assessing the variation within the oral microbiome of healthy adults. — *mSphere.* — 2020; 5 (5): e00451—20. [PMID: 32999079](#)
17. Iniesta M., et al. Subgingival microbiome in periodontal health, gingivitis and different stages of periodontitis. — *J Clin Periodontol.* — 2023; 50 (7): 905—920. [PMID: 36792073](#)
18. Mosaddad S.A., Tahmasebi E., et al. Oral microbial biofilms: an update. — *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2019; 38 (11): 2005—2019. [PMID: 31372904](#)
19. Гимранова И.А., Хакимова Л.Р., Акмалова Г.М., Газизуллина Г.Р. Современные методы диагностики заболеваний пародонта: возможности и перспективы (обзор литературы). — *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2023; 9: 570—577. [Gimranova I.A., Khakimova L.R., Akmalova G.M., Gazizullina G.R. Modern methods of diagnosis of periodontal diseases: opportunities and prospects (review of literature). — *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* — 2023; 9: 570—577 (In Russian)]. [eLibrary ID: 54394051](#)
20. Гимранова И.А., Хакимова Л.Р., Акмалова Г.М., Камалова Я.А., Газизуллина Г.Р., Хлопова К.В. Культивирование Porphyromonas gingivalis, выделенных у пациентов с хроническим пародонтизом в лабораторных условиях. — *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2024; 6: 272—277. [Gimranova I.A., Khakimova L.R., Akmalova G.M., Kamalova Ya.A., Gazizullina G.R., Khlöpova K.V. Culturing Porphyromonas gingivalis isolated from patients with chronic periodontitis in laboratory conditions. — *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* — 2024; 6: 272—277 (In Russian)]. [eLibrary ID: 67224394](#)
21. Kumar P.S., et al. Changes in periodontal health status are associated with bacterial community shifts as assessed by quantitative 16S cloning and sequencing. — *J Clin Microbiol.* — 2006; 44 (10): 3665—73. [PMID: 17021095](#)
22. Балмасова И.П., Царев В.Н., Арутюнов С.Д., Бабаев Э.А. Filifactor alocis и его роль в этиологии хронического пародонтита. — *Стоматология.* — 2020; 3: 78—82. [Balmasova I.P., Tsarev V.N., Arutyunov S.D., Babayev E.A. Filifactor alocis and its role in the etiology of chronic periodontitis. — *Stomatology.* — 2020; 3: 78—82 (In Russian)]. [eLibrary ID: 43044910](#)
23. Mishra A., et al. Filifactor alocis enhances survival of Porphyromonas gingivalis W83 in response to H2O2-induced stress. — *Mol Oral Microbiol.* — 2024; 39 (1): 12—26. [PMID: 38041478](#)
24. Aruni A.W., et al. Filifactor alocis has virulence attributes that can enhance its persistence under oxidative stress conditions and mediate invasion of epithelial cells by Porphyromonas gingivalis. — *Infect Immun.* — 2011; 79 (10): 3872—86. [PMID: 21825062](#)
25. Янушевич О.О., Царев В.Н., Балмасова И.П., Николаева Е.Н., Царева Т.В., Подпорин М.С., Ипполитов Е.В. Первый опыт применения отечественного диагностического набора генетических праймеров для выявления нового пародонтопатогена Filifactor alocis и его ассоциации с Porphyromonas gingivalis. — *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2022; 12: 744—748. [Yanushevich O.O., Tsarev V.N., Balmasova I.P., Nikolaeva E.N., Tsareva T.V., Podporin M.S., Ippolitov E.V. The first experience of using a domestic diagnostic set of genetic primers to identify a new periodontal pathogen Filifactor alocis and its association with Porphyromonas gingivalis. — *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* — 2022; 12: 744—748 (In Russian)]. [eLibrary ID: 49997611](#)