

ОГЛЯДИ

УДК 616.311.2-002:616-008.87

DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-51-1.36>**Е.М. Данко,**старший викладач кафедри терапевтичної
стоматології,ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
пл. Народна, 3, м. Ужгород, Україна, індекс 88000,
ORCID ID: 0000-0002-3997-9311,
elvira.danko@uzhnu.edu.ua**В.В. Пантьо,**доцент кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології
з курсами інфекційних хвороб та фтизіатрії,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
пл. Народна, 3, м. Ужгород, Україна, індекс 88000,
ORCID ID: 0000-0002-0207-3372,
valerij.pantyo@uzhnu.edu.ua**РОЛЬ МІКРОФЛОРИ ПОРОЖНИНИ
РОТА У ВИНИКНЕННІ ЗАХВОРЮВАНЬ
ТКАНИН ПАРОДОНТУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Хвороби тканин пародонту на сьогодні є одними з найбільш розповсюджених захворювань в стоматології. Найбільш вагомим етіологічним чинником, який зумовлює виникнення захворювань тканин пародонту є мікрофлора порожнини рота, а саме пародонтопатогенні мікроорганізми. Тому актуальним залишається вивчення та дослідження різних видів мікроорганізмів ротової порожнини та їх безпосереднього впливу на розвиток захворювань тканин пародонту. **Мета дослідження** – вивчення, аналіз та узагальнення даних літературних джерел щодо впливу мікрофлори ротової порожнини на виникнення захворювань тканин пародонту. **Матеріали та методи дослідження.** За допомогою пошукових систем PubMed, Google scholar, Research Gate проводився пошук наукових статей для їх вивчення та аналізу. Ключовими словами для пошуку були "periodontal diseases", "risk factors for periodontal diseases", "dental microflora", "periodontal microorganisms", "dental plaque". **Наукова новизна.** Опрацьовано та проаналізовано результати наукових досліджень, які доводять, що мікроорганізми, які формують зубний наліт існують у формі біоплівки, яка в свою чергу, містить різні види мікроорганізмів. Бактерії, що безпосередньо зумовлюють захворювання тканин пародонту формують між собою комплекси: червоний комплекс (*P.gingivalis*, *T.forsythia* і *T.denticola*), помаранчевий (*F.nucleatum*, *P.intermedia*, *P.nigrescens*, *P.micrus*, *C.rectus*, *C.showae*, *C.gracilis*, *E.nodatium*, *S.constellatus*), зелений (*C.conciscus*, *E.corrodens*, *A.actinomycetemcomitans*), жовтий (*S.mitis*, *S.sanguinis*, *S.oralis*), фіолетовий (*A.odontolyticus*, *V.parvula*). **Висновки.** Етіологічна роль у виникненні деструктив-

них змін пародонту належить пародонтопатогенним бактеріям, саме вони запускають запальний механізм у тканинах пародонту. Найбільшу роль у виникненні деструктивних захворювань тканин пародонту відіграють пародонтит-асоційовані мікроорганізмами, та червоний комплекс, що є безпосередньою причиною утворення важких ступенів пародонтиту.

Ключові слова: мікрофлора порожнини рота, пародонтопатогенні бактерії, біоплівка, зубний наліт, захворювання тканин пародонту, пародонтит.

Е.М. Данко,Senior Lecturer of the Department of Therapeutic Dentistry,
Uzhhorod National University,
Narodna Square, 3, Uzhhorod, Ukraine, postal code 88000,
ORCID ID: 0000-0002-3997-9311,
elvira.danko@uzhnu.edu.ua**V.V. Pantyo,**Associate Professor of the Department of Microbiology,
Virology, Epidemiology with the courses of Infectious
diseases and Phthiisology,
Uzhhorod National University,
Narodna Square, 3, Uzhhorod, Ukraine, postal code 88000,
ORCID ID: 0000-0002-0207-3372,
valerij.pantyo@uzhnu.edu.ua**THE ROLE OF THE ORAL MICROFLORA
IN THE OCCURRENCE OF PERIODONTAL
DISEASES (LITERATURE REVIEW)**

Periodontal diseases are currently one of the most common diseases in dentistry. The most significant etiological factor causing the occurrence of periodontal diseases is the microflora of the oral cavity, namely periodontopathogenic microorganisms. Therefore, the study and research of various types of oral microorganisms and their direct influence on the development of periodontal tissue diseases remains relevant. **The purpose of the research** is to study, analyze and generalize the data of literary sources regarding the influence of the microflora of the oral cavity on the occurrence of periodontal tissue diseases. **Materials and methods.** With the help of search engines PubMed, Google Scholar, Research Gate, scientific articles were searched for their study and analysis. The search keywords were "periodontal diseases", "risk factors for periodontal diseases", "dental microflora", "periodontopathogenic microorganisms", "dental plaque". **Scientific novelty.** According to research data, that were processed and analyzed, it has been established that the microorganisms that form dental plaque exist in the form of a biofilm containing various types of microorganisms. Bacteria that directly cause periodontal diseases form complexes: red complex (*P.gingivalis*, *T.forsythia* and *T.denticola*), orange complex (*F.nucleatum*, *P.intermedia*, *P.nigrescens*, *P.micrus*, *C.rectus*, *C.showae*, *C.gracilis*, *E.nodatium*, *S.constellatus*), green (*C.conciscus*,

E. corrodens, A. actinomycetemcomitans), yellow (*S. mitis, S. sanguinis, S. oralis*), purple (*A. odontolyticus, V. parvula*). **Conclusions.** The main etiological role in the occurrence of periodontal changes belongs to the periodontopathogenic bacteria, they are the ones that trigger the inflammatory mechanism in the periodontal tissues. The biggest role in the occurrence of destructive diseases of periodontal tissues is played by periodontal associated microorganisms, and the red complex, which is the direct cause of the formation of severe stages of periodontitis.

Key words: oral microflora, periodontopathogenic bacteria, biofilm, dental plaque, periodontal diseases, periodontitis.

Постановка проблеми. Захворювання тканин пародонту на даний час посідають вагоме місце серед інфекційних захворювань, як в стоматології, так і в медицині в цілому. Вони є безпосередньою причиною втрати зубів, зниження якості життя, погіршення стану здоров'я загалом [1, 2, 3] та поширені по всьому світу [4].

Серед чинників, які безпосередньо впливають на виникнення захворювань тканин пародонта, виділяють місцеві та загальні фактори, а також існує чіткий взаємозв'язок з соматичними захворюваннями, впливом соціальних чинників, стресу та генетичних факторів [5]. Найбільш значимим етіологічним чинником, який викликає захворювання тканин пародонта та відноситься до місцевих факторів, є вплив мікрофлори ротової порожнини, яка міститься в зубних відкладеннях, таких, як зубний наліт, зубна бляшка та зубний камінь [6]. На даний час відомо, що в ротовій порожнині знаходиться понад 700 видів різних бактерій, тільки в пародонтальній кишені знайдено близько 400 видів бактерій, які взаємодіють між собою, та зокрема в зубному нальоті налічується 100 видів мікроорганізмів [7]. Бактерії формують між собою угруповання, які організовані у під'ясенні біоплівки, вони саме і є первинним етіологічним фактором виникнення пародонтиту [8]. На даний час актуальним залишається дослідження етіологічних чинників виникнення захворювань пародонту, тому важливим залишається вивчення та дослідження різних видів мікроорганізмів ротової порожнини, їх взаємодії та безпосереднього впливу на виникнення та розвиток захворювань тканин пародонту.

Мета дослідження – вивчення, аналіз та узагальнення даних літературних джерел щодо впливу мікрофлори ротової порожнини на виникнення захворювань тканин пародонту.

Матеріали та методи дослідження. За допомогою пошукових систем PubMed, Google scholar, Research Gate проводився пошук наукових статей для їх вивчення та аналізу. Ключовими словами

для пошуку були "periodontal diseases", "risk factors for periodontal diseases", "dental microflora", "periodontal microorganisms", "dental plaque".

Результати дослідження. На поверхнях зубів та тканин пародонту, бактерії, які формують зубний наліт, існують у формі біоплівки [9]. Формування біоплівки починається з осідання білків слини на поверхню зубів з утворенням тонкої структури під назвою пелікула, що захищає структуру емалі від дії токсинів бактерій та харчових кислот [10]. Наступним після утворення пелікули, є приєднання до її поверхні грам-позитивних стрептококів та актиноміцетів [11], що формують структурований зубний наліт зі щільністю більше ніж 200 мільйонів бактеріальних клітин на міліграм [12]. Розвиток бактеріального нальоту починається вже в перші 24 години після чищення зубів на поверхні емалі. В наступні 3-тю та 4-ту добу ріст бактерій посилюється, наліт може бути легко ідентифікований клінічно, і саме в цей час 30% від усієї поверхні зуба вкрито нальотом починаючи від пришийкової ділянки [13]. Досліджено, що високомолекулярна ДНК бактерій відіграє важливу роль в ранньому формуванні біоплівки [14].

У міру того, як розвивається біоплівка на поверхні зубів, у ній відбувається дисбіоз, що означає зсув від грам-позитивної мікрофлори до переважання грам-негативних анаеробів та поширення біоплівки в ясенну борізку [15], включаючи у своєму складі спірохети, фузобактерії, спорові форми бактерій та гриби [16, 17]

Біоплівка складається з різних видів мікроорганізмів, які в свою чергу є аеробами, анаеробами та факультативними анаеробами, відповідно до цього, вони займають різне положення відносно ясенного краю і, внаслідок цього, розрізняють над- та під'ясенні зубні відкладення зі своєю характерною мікробіотою, які значно стійкіші до вживаних протимікробних засобів [18, 19, 20].

У клінічно здоровому пародонті зустрічаються, перш за все, грам-позитивні факультативні анаероби – представники родів *Streptococcus* – *S. sanguinis, S. mitis* і *Actinomyces* – *A. oris, A. israelii, A. gerencseriae, A. viscosus, A. naeslundii*. Також зустрічається невелика кількість грам-негативних видів, найчастіше *Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia, Fusobacterium periodonticum*, представники роду *Capnocytophaga* (*C. gingivalis, C. ochracea* і *C. sputigena*), *Neisseria* spp. і *Veillonella* spp. [21]. Мікроскопічні аналізи вказують на наявність кількох видів спірохет і рухомих паличок [22]. Захисну функцію для пародонту відіграють бактерії *S. sanguinis, Veillonella parvula*

та *C. ochracea*, що знаходяться у великій кількості в пародонті, які не демонструють втрати прикріплення (неактивні ділянки), але в низькій кількості існують на ділянках, де відбувається активне руйнування пародонту [23]. Ці види, ймовірно, функціонують для запобігання колонізації або проліферації патогенних мікроорганізмів [24].

За даними проведених досліджень найбільшої уваги в пародонтології приділяється бактеріям, які безпосередньо колонізують тканини пародонта та запускають механізм запальних реакцій [25, 26]. В залежності від взаємозв'язку між різними підясенними видами бактерій, за даними Socransky та ін. [27], вони утворюють між собою кластери або так звані комплекси бактерій. Існує кілька комплексів мікроорганізмів відповідно до харчових та атмосферних потреб, а саме, червоний комплекс складається з найбільш патогенних мікроорганізмів *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* і *Treponema denticola*, саме ці бактерії відповідають за утворення важких ступенів пародонтиту, та вони рідко виявляються за відсутності бактерій помаранчевого комплексу, які є помірно патогенними щодо тканин пародонту, до якого входять *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis*, *Eubacterium nodatum*, *Streptococcus constellatus*, і чим вище виявлена кількість бактерій помаранчевого комплексу, тим більша колонізація бактерій червоного комплексу [27, 28]. Три наступні комплекси бактерій колонізують поверхню тканин на ранніх стадіях розвитку захворювань тканин пародонту, до них належить: зелений комплекс, в який входять *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; жовтий – складається з групи стрептококів: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis*; фіолетовий – *Actinomyces odontolyticus* і *Veillonella parvula* [28]. Зелений та помаранчевий комплекси включають ті патогени, що виявляють як при пародонтальних, так і при інших інфекційних захворюваннях [28]. Найважливішу роль відіграють *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, що є пародонтит-асоційованими грам-негативними бактеріями, [29, 30] та червоний комплекс бактерій, що відіграють найбільшу роль у розвитку захворювань тканин пародонта та їх ускладнень [31, 32]. За рахунок наявності в складі нормальної мікрофлори стрептококів *viridans* підтримується нормальний рівень пероксиду водню, що підтримує баланс пародонтопатогенної мікрофлори в ясенній борізці і не дає їй зростати, але наявність таких

мікроорганізмів, як *A. actinomycetemcomitans*, що містять в бактеріальній стінці лейкотоксин, який зумовлює лізис лейкоцитів, інгібують утворення IgG та IgM та продукують фактор, який знижує кількість стрептококів, і в свою чергу, знижує рівень пероксиду водню, що безпосередньо впливає на збільшення кількості пародонтопатогенів в тканинах пародонту [33].

Важливу роль у формуванні біоплівки відіграє *F. nucleatum*, яка здатна безпосередньо утворювати необхідний зв'язок між ранніми, тобто видами стрептококів і пізніми колонізаторами, а саме облігатними анаеробами, а також дає змогу анаеробам розвиватися в ротовій порожнині у тих ділянках, де присутній кисень [28]. Як показують дослідження, існує чіткий зв'язок між бактеріями над- та підясенної біоплівок, а саме, видалення надясенних відкладень та контроль утворення нальоту призведе до зменшення запалення та виділення ясенної рідини, що має поживну цінність для мікробіоти підясенних тканин [34]. В цих дослідженнях також повідомляється, що повне видалення надясенних відкладень, призводить до збільшення кількості грам-позитивних бактерій у підясенних тканинах, а це в свою чергу, зменшує виявлення таких бактерій як: *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia* і *F. nucleatum*, але це за умови не глибоких пародонтальних кишень на початкових стадіях захворювання [34]. Чим більша глибина пародонтальної кишені, тим більша середня кількість патогенних бактерій (*Porphyromonas gingivalis* і *Actinobacillus actinomycetemcomitans*/серотип b). Щоб ініціювати захворювання, необхідна критична кількість патогенних мікроорганізмів, але критичне число, наприклад, для *Actinobacillus actinomycetemcomitans*/серотипу a нижче, ніж для *Porphyromonas gingivalis* [35].

Патогенні підясенні мікроорганізми, такі як *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, and *T. denticola*, зазвичай зустрічаються в тканинах пародонта при наявних пародонтальних кишнях, що свідчить про їх безпосередню участь у руйнуванні тканин [36]. *T. forsythia* у асоціації з *P. gingivalis* можна зустріти у пацієнтів з важкими ступенями пародонтиту [37]. В дослідженні макрофагів та епітеліальних клітин було помічено, що *P. gingivalis*, *T. denticola* та *T. forsythia* стимулюють секрецію прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6), хемокинів (IL-8, RANTES), PGE2 та MMP-9. Це свідчить про те, що ці пародонтопатогени червоного комплексу діють узгоджено, мають потужний потенціал для активації опосередкованих господарем деструктивних про-

цесів, підвищують рівні прозапальних медіаторів та суттєво сприяють прогресуванню пародонтиту [38]. Досліджено, що саме видова різноманітність підясенної біоплівки містить велику кількість імуностимулюючих факторів вірулентності, що викликають відповідь господаря та посилену місцеву запальну реакцію [39, 40].

Запалення, яке виникає у тканинах пародонту і призводить до їх руйнування відбувається саме за рахунок наявності зубного нальоту, його форми існування – біоплівки, про що вже описано вище [41]. Як вказують дослідження, для осіб молодого віку характерне запалення тканин пародонту і переважання наявності зубного нальоту, а для осіб старшого віку, запально-дистрофічні ураження тканин пародонту і переважання зубного каменю та пародонтальних кишень [42, 43]. Наявність над- та підясенного зубного каменю не слугує первинною причиною розвитку пародонтальних кишень, але наявність в його складі пародонтопатогенів, таких, як *A. actinomycetemcomitans*, та *T. denticola* запускають механізм запалення, що призводить до руйнування тканин пародонту, зокрема, за рахунок того, що *P. gingivalis* містить у своїй бактеріальній стінці ендотоксин ліпополісахарид, який безпосередньо активує цитокіни та медіатори запалення [44].

Висновки. Мікрофлора ротової порожнини відіграє ключову роль у виникненні, розвитку та прогресуванню захворювань тканин пародонту. Найбільшу етіологічну роль у виникненні деструктивних змін пародонту відіграють пародонтопатогенні бактерії, які взаємодіють між собою і утворюють кластери або так звані комплекси бактерій відповідно до харчових та атмосферних потреб. За рахунок того, що бактерії містять ендотоксини, вони запускають запальний механізм у тканинах пародонту, активуючи цитокіни та медіатори запалення. Найбільшу роль у виникненні деструктивних захворювань тканин пародонту відіграють *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, що є пародонтит-асоційованими мікроорганізмами, та червоний комплекс бактерій – *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, що є безпосередньою причиною утворення важких ступенів пародонтиту.

Література:

1. Sanz, M. (2010). European workshop in periodontal health and cardiovascular disease—scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *European Heart Journal Supplements*, 12, B3-B12. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suq003>.

2. Tonetti, M.S., Jepsen, S. Jin, L. (2017). *Oto-mo-Corgel J Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), 456–462. Doi: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>.

3. Reynolds, I. Duane, B. (2018). Periodontal disease has an impact on patients’ quality of life. *Evidence-Based Dentistry*, 19(1), 14-15. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401287>.

4. Eke, P.I, Thornton-Evans, G.O., Wei, L. Borgnakke, W.S., Dye, B.A, Genco, R.J. (2018). Periodontitis in US adults: National Health and Nutrition examination survey 2009–2014. *J Am Dent Assoc.*, 149(7), 576-588.e6.

5. Epidemiology, etiology and prevention of periodontal diseases (1978). Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization Technical Report Series, 621. Geneva. 8-9.

6. Jankowska, A.K., Waszkiel, D., Kobus, A. (2007). Saliva as a main component of oral cavity ecosystem. Part II. Defense mechanisms. *Wiad Lek*, 60(5–6), 253-255.

7. Paster, B.J., Olsen, I., Aas, J. A. & Dewhirst, F.E. (2006). The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontology* 2000, 42, 80-87.

8. Teles, R., Teles, F., Frias-Lopez, J., Paster, B., Haffajee, A. (2013). Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. *Periodontol.* 2000, 62, 95–162.

9. Bradshaw, D.J, Marsh, P.D. (1999). Use of continuous flow techniques in modeling dental plaque biofilms. *Methods Enzymol*, 310:279–96.

10. Siqueira, W.L, Custodio, W., McDonald, E.E. (2012). Newinsights into the composition and functions of theacquired enamel pellicle. *J. Dent. Res.*91, 1110–1118. Doi:10.1177/0022034512462578.

11. Kolenbrander, P.E, Andersen, R.N, Blehert, D.S, Eglund, P.G, Foster, J.S., Palmer, R.J. (2002). Communication among oral bacteria. *Microbiol. Mol. Biol., Rev.*66, 486. (doi:10.1128/MMBR.66.3.486-505.2002).

12. Socransky, S.S., Haffajee, A.D. (2005). Periodontalmicrobial ecology. *Periodontology* 200038, 135–187. Doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x.

13. Quirynen, M., Van Assche, N. (2011). Microbial changes after full-mouth tooth extraction, followed by 2-stage implant placement, *J Clin Periodontol*, 38, 581,

14. Whitchurch, C.B, Tolker-Nielsen, T., Ragas, P.C, Mattick, J.S. (2002). Extracellular DNA required for bacterialbiofilm formation. *Science* 295, 1487. Doi:10.1126/science.295.5559.1487.

15. Rudney, J.D., Jagtap, P.D., Reilly, C.S., Chen, R., Markowski, T.W., Higgins, L., et al. (2015). Protein relative abundance patterns associated with sucrose-induced dysbiosis are conserved across taxonomically diverse oral microcosm biofilm models of dental caries *Microbiome*, 3, 69.

16. Syed, S.A., Loesche, W.J. (1978). Bacteriology of human experimental gingivitis: effect of plaque age, *Infect Immun*, 21, 821.

17. Theilade, E., Wright, W.H., Jensen, S.B., et al. (1966). Experimental gingivitis in man. II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation, *J Periodontal Res.*, 1, 1.
18. Sanz, M.; Beighton, D.; Curtis, M.A.; Cury, J.A.; Dige, I.; Dommisch, H.; Ellwood, R.; Giacaman, R.A.; Herrera, D.; Herzberg, M.C.; et al (2017). Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 44 (Suppl.18), 5–11.
19. Kolenbrander, P.E.; Palmer, R.J., Jr.; Periasamy, S.; Jakubovics, N.S. (2010). Oral multispecies biofilm development and the key role of cell-cell distance. *Nat. Rev. Microbiol.*, 8, 471–480.
20. Paster, B.J.; Boches, S.K.; Galvin, J.L.; Ericson, R.E.; Lau, C.N.; Levanos, V.A.; Sahasrabudhe, A.; Dewhirst, F.E. (2001). Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J. Bacteriol.*, 183, 3770–3783. [Cross-Ref]]
21. Faveri, M., Figueiredo, L.C, Duarte, P.M, et al. (2009). Microbiological profile of untreated subjects with localized aggressive periodontitis, *J Clin Periodontol.*, 36, 739.
22. Ximenez-Fyvie, L.A, Almaguer-Flores, A., Jacobo-Soto, V., et al. (2006). Subgingival microbiota of periodontally untreated Mexican subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.*, 33, 869.
23. Dzink, J.L., Tanner, A.C., Haffajee, A.D., et al. (1985). Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. *J Clin Periodontol.*, 12, 648.
24. Socransky, S.S., Haffajee, A.D. (1992). The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.*, 63, 322.
25. Haffajee, A.D., Bogren, A., Hasturk, H., Feres, M., Lopez, N.J., Socransky, S.S. (2004). Subgingival microbiota of chronic periodontitis subjects from different geographic locations. *J Clin Periodontol.*, 31, 996–1002.
26. Nonnenmacher, C., Mutters, R., de Jacoby, L.F. (2001). Microbiological characteristics of subgingival microbiota in adult periodontitis, localized juvenile periodontitis and rapidly progressive periodontitis subjects. *Clin Microbiol Infect.*, 7, 213.
27. Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Cugini, M.A., Smith, C., Kent, R.L. Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.*, 25, 134–44.
28. Sbordone, L., Bortolaia, C. (2003). Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clin Oral Investig.*, 7, 181–188.
29. Van der Reijden, W.A., Bosch-Tijhof, C.J., van der Velden, U., van Winkelhoff, A.J. (2008). Java project on periodontal diseases: serotype distribution of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and serotype dynamics over an 8-year period. *J Clin Periodontol.*, 35, 487–92.
30. Dileepan, T., Kachlany, S.C., Balashova, N.V, Patel, J., Maheswaran, S.K. (2007). Human CD18 is the functional receptor for *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* leukotoxin. *Infect Immun.*, 75, 4851–6.
31. Holt, S.C., Ebersole, J.L. (2005). *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and *Tannerella forsythia*: the “red complex”, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis. *Periodontol 2000.*, 38, 72–122.
32. Kadowaki, T., Nakayama, K., Okamoto, K., Abe, N., Baba, A., Shi, Y., Ratnayake, D.B., Yamamoto, K. (2000). *Porphyromonas gingivalis* proteinases as virulence determinants in progression of periodontal diseases. *J Biochem.*, 128, 153–159.
33. Hillman, J.D., Socransky, S.S., Shivers, M. (1985). The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. *Arch Oral Biol.*, 30, 791–795.
34. Teles, R.P., Haffajee, A.D., Socransky, S.S. (2006). Microbiological goals of periodontal therapy. *Periodontol 2000.*, 42, 180–218.
35. Herbert, F., Wolf, Thomas, M., Hassell. (2006). *Color Atlas of Dental Hygiene: Periodontology*, 36.
36. Haffajee, A.D., Socransky, S.S. (2001). Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.*, 28, 377–388.
37. Tanner, A.C., Izard, J. (2006). *Tannerella forsythia*, a periodontal pathogen entering the genomic era. *Periodontol 2000*, 42, 88–113.
38. Bodet, C., Chandad, F., Grenier, D. (2006). Inflammatory responses of a macrophage/epithelial cell co-culture model to mono and mixed infections with *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*. *Microbes and Infection*, 8, 27–35.
39. Jiao, Y.; Hasegawa, M.; Inohara, N. (2014). The role of oral pathobionts in dysbiosis during periodontitis development. *J. Dent. Res.*, 93, 539–546.
40. Herrero, E.R.; Fernandes, S.; Verspecht, T.; Ugarte-Berzal, E.; Boon, N.; Proost, P.; Bernaerts, K.; Quirynen, M.; Teughels, W. (2018). Dysbiotic biofilms deregulate the periodontal inflammatory response. *J. Dent. Res.*, 97, 547–555.
41. Nichols, F.C., Levinbook, H., Shnaydman, M., et al. (2001). Prostaglandin E2 secretion from gingival fibroblasts treated with interleukin-1beta: effects of lipid extracts from *Porphyromonas gingivalis* or calculus, *J Periodontal Res.*, 36(3), 142–152.
42. Greene, J.C. (1963). Oral hygiene and periodontal disease. *Am J Public Health Nations Health*, 53, 913–922.
43. Lilienthal, B., Amerena, V., Gregory, G. (1965). An epidemiological study of chronic periodontal disease. *Arch Oral Biol.*, 10(4), 553–566.
44. Nichols, F.C., Rojanasomsith, K. (2006). *Porphyromonas gingivalis* lipids and diseased dental tissues. *Oral Microbiol Immunol*, 21(2), 84–92.