

DOI: 10.37988/1811-153X_2023_3_115

[И.П. Балмасова](#)¹,

д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ

[В.Н. Царев](#)¹,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, директор НИМСИ

[Р.Ш. Гветадзе](#)¹,

член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры цифровой стоматологии

[М.Ш. Мустафаев](#)²,

д.м.н., профессор, директор института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

[Т.В. Царева](#)¹,

к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии

[Е.С. Малова](#)³,

д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней

[Д.С. Арутюнов](#)¹,

к.м.н., доцент кафедры протезоведения и технологий протезирования в стоматологии

[М.В. Тимошенко](#)¹,

к.м.н., ассистент кафедры цифровой стоматологии

[Я.Н. Харах](#)¹,

к.м.н., доцент кафедры цифровой стоматологии

[С.Д. Арутюнов](#)¹,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой цифровой стоматологии

¹ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 127473, Москва, Россия² КБГУ, 360004, Нальчик, Россия³ Медицинский университет «РЕАВИЗ», 443001, Самара, Россия

Виром полости рта: начало пути (обзор литературы)

Аннотация. Виром полости рта человека — составная часть микробиома как сообщества микроорганизмов, населяющих полость рта, включает вирусы эукариот, персистирующие в организме человека, и вирусы прокариот (бактериофаги). Виром выполняет важнейшие физиологические функции по защите организма человека от патогенов через контроль состава микробиома, влияние на формирование биопленок, иммуномодулирующие эффекты, играет огромную роль в эволюции человека в целом, но нередко служит источником тяжелых заболеваний. Среди вирусов, населяющих полость рта, ведущая роль в развитии патологических состояний этой локализации, в частности заболеваний пародонта, принадлежит герпесвирусам (вирусу Эпштейна—Барр, цитомегаловирусу), этиопатогенетическое значение которых расшифровано лишь отчасти и его предстоит уточнить. С другой стороны, вирусы можно использовать как полезные агенты

в борьбе с заболеваниями полости рта, в частности перспективно применение бактериофагов, хотя условия и варианты их использования нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: виром, микробиом, вирусы эукариот, бактериофаги, герпесвирусы

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Балмасова И.П., Царев В.Н., Гветадзе Р.Ш., Мустафаев М.Ш., Царева Т.В., Малова Е.С., Арутюнов Д.С., Тимошенко М.В., Харах Я.Н., Арутюнов С.Д. Виром полости рта: начало пути (обзор литературы). — *Клиническая стоматология*. — 2023; 26 (3): 115—124. DOI: 10.37988/1811-153X_2023_3_115

[I.P. Balmasova](#)¹,

PhD in Medical Sciences, professor, leading researcher of the Molecular biology research Laboratory

[V.N. Tsarev](#)¹,

PhD in Medical Sciences, full professor of the Microbiology, virology, immunology department, director of the Medico-dental research Institute

[R.S. Gvetadze](#)¹,

Russian Academy of Science corresponding member, PhD in Medical Sciences, professor of the Digital dentistry Department

[M.S. Mustafaev](#)²,

PhD in Medical Sciences, professor, director of the Dentistry and maxillofacial surgery Institute

[T.V. Tsareva](#)¹,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Microbiology, virology, immunology Department

[E.S. Malova](#)³,

PhD in Medical Sciences, professor of the Internal medicine Department

[D.S. Arutyunov](#)¹,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Propaedeutics and prosthodontics technology Department

[M.V. Timoshchenko](#)¹,

PhD in Medical Sciences, assistant professor of the Digital dentistry Department

[Ya.N. Kharakh](#)¹,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Digital dentistry Department

[S.D. Arutyunov](#)¹,

PhD in Medical Sciences, full professor of the Digital dentistry Department

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Russia² Kabardino-Balkarian State University, 360004, Nalchik, Russia³ Medical University "REAVIZ", 443001, Samara, Russian Federation

Oral virome: the beginning of the path (review)

Annotation. The human oral virome is a part of the microbiome as a community of microorganisms inhabiting the oral cavity, includes

eukaryotic viruses that persist in the human body and microbial viruses (bacteriophages). Virome performs the most important physiological

functions to protect the human body from pathogens through the control of the microbiome composition, the impact on the formation of biofilms, immunomodulatory effects, plays a huge role in the human evolution as a whole, but often serves as a source of serious diseases. Among the eukaryotic viruses inhabiting the oral cavity, the leading role in the development of pathological conditions of this localization, in particular, periodontal diseases, belongs to herpesviruses (Epstein—Barr virus, cytomegalovirus), the etiopathogenetic significance of which is only partially deciphered and it remains to be clarified. In the fight against diseases of the oral cavity, the use of bacteriophages is promising, although the conditions and variants for their use need further study.

ВВЕДЕНИЕ

Полость рта представляет собой разнообразную и динамичную среду, неотъемлемой частью которой служит микробиом — сообщество микроорганизмов, населяющих полость рта, включая совокупность генов этих микроорганизмов. Микробиом объединяет представителей основных биологических доменов: прокариот (археев, бактерий), эукариот (простейших, грибов) и вирусов, составляющих так называемый виром. При этом считают, если соотношение прокариотических микроорганизмов и клеток человека колеблется от 1:1 до 10:1, то вирусные частицы значительно превосходят по величине это соотношение, которое у них приближается к 100:1 [1, 2]. Тем не менее важно отметить, если бактериальный состав микробиома в связи с развитием высоких технологий в настоящее время изучается довольно интенсивно, то про виром этого сказать пока нельзя. Недаром по меткому выражению исследователей проблемы виром характеризуется как «темная материя» в составе микробиома [3].

Существование с нашим разнообразным микробиомом наделяет человека важнейшими биологическими функциями и свойствами, которые защищают его от вторжения патогенных микроорганизмов. С этой точки зрения особое значение имеет микробиом полости рта, от стабильности которого в большинстве случаев зависят результаты первого контакта человека с вредоносными микробами. В самой полости рта инвазия патогенов чаще всего определяет возникновение таких патологических состояний, как кариес, пародонтит, заболевания слизистой оболочки полости рта, а также ряд ассоциированных с ними системных заболеваний [4, 5]. Традиционно исследования, описывающие эти заболевания полости рта, были сосредоточены на их бактериальной или грибковой этиологии, несмотря на развитие вирусной метагеномики и методов культивирования [3]. С этой точки зрения роль вирома долгое время оставалась за пределами интенсивного изучения и только в последние годы стала привлекать серьезное внимание исследователей.

Современные исследователи убеждены, что любая экосистема без вирусов перестала бы существовать, поскольку эти облигатные внутриклеточные паразиты оказывают огромное влияние на эволюцию живых существ в целом и человека в частности. В связи с этим длительное присутствие вирома человека совершенно необходимо для его развития. Есть и другая сторона проблемы.

Key words: virome, microbiome, eukaryotic viruses, bacteriophages, herpesviruses

FOR CITATION:

Balmasova I.P., Tsarev V.N., Gvetadze R.S., Mustafaev M.S., Tsareva T.V., Malova E.S., Arutyunov D.S., Timoshchenko M.V., Kharakh Ya.N., Arutyunov S.D. Oral virome: the beginning of the path (review). *Clinical Dentistry (Russia)*. 2023; 26 (3): 115—124 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2023_3_115

Несмотря на эти позитивные моменты, вирусы ассоциируются с заболеваемостью и смертностью, поскольку вирусы эукариот потенциально могут способствовать клеточной деградации, дисрегуляции и канцерогенезу [3].

Несмотря на столь значительную роль вирома в жизни каждого индивидуума и человечества в целом глубина наших познаний этой проблемы пока еще очень невелика.

Попытке разобраться с указанными противоречиями и оценить значение проблемы в контексте рассмотрения вирома полости рта с позиций современной стоматологии и медицины и посвящен настоящий обзор.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Статья содержит анализ публикаций российских и зарубежных научных изданий, в которых представлены результаты клинических и экспериментальных исследований по проблеме вирома полости рта с 2014 г. по 2023 г. При проведении обзора использовались текстовая база публикаций в области медицины и биологии PubMed, система цитирования объединенных научных издательств CrossRef, сервисы поиска научной литературы Google Scholar, научные поисковые системы Medline и Sirius, данные Cochrane Library.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВИРОМЕ ЧЕЛОВЕКА И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ

По любым критериям размеры и разнообразие вирома ошеломляют. Виромы млекопитающих включают вирусы, поражающие клетки организма-хозяина, эндогенные вирусные элементы и вирусы, поражающие представителей микробиома, в первую очередь бактериофаги, инфицирующие бактерии и другие микроорганизмы [6]. Вирусы, входящие в категории комменсальных и оппортунистических патогенов, обнаруживаются у большей части взрослого населения планеты, они включают представителей семейств герпесвирусов, полиомавирусов, аденовирусов, цирковирусов и анелловирусов [7]. Миллионы людей хронически инфицированы вирусами, связанными с высокими показателями заболеваемости и смертности, такими как ВИЧ, вирус гепатита С (ВГС), вирус гепатита В (ВГВ) [8]. В настоящее время виром, как и микробиом в целом, считают неотъемлемой частью организма человека, необходимой для его жизнедеятельности, более того, это уникальный фенотипический признак каждого индивидуума на нашей планете [7].

Наиболее надежным молекулярным подходом, доступным в настоящее время для рутинного анализа человеческого виroma, является метагеномика, которая независима от культивирования и позволяет проводить функциональные и секвенационные анализы коллективных микробных (в том числе вирусных) геномов, содержащихся в образце биологической среды. Следует признать, что метагеномные исследования виroma имеют ряд сложностей и ограничений. Многие из них связаны с методами выделения вирусного материала и его обработки. В связи с этим мы пока не имеем истинной картины разнообразия человеческого виroma [9].

Отчасти это связано с тем, что существует множество факторов, влияющих на формирование виroma человека, к числу которых принадлежат диета, лекарства, генетика хозяина, условия совместного проживания людей, географическое положение, наличие различных заболеваний, возраст [10].

В последние годы в мировой научной литературе опубликован целый ряд обзоров и результатов собственных исследований, посвященных роли виroma как части микробного сообщества, населяющего организм человека и влияющего на его физиологические процессы и на нарушение здоровья. Наша попытка оценить эти знания с позиций микробиолога и клинициста в обобщенном виде представлена на рис. 1.

У здоровых людей виром включает 3 различных компонента:

- 1) вирусы, которые систематически попадают в организм человека, главным образом с пищей, но не размножаются у людей;
- 2) вирусы, инфицирующие прокариоты и, возможно, одноклеточные эукариоты, которые составляют микробиом здорового человека [11];
- 3) вирусы, которые фактически реплицируются и персистируют в клетках человека и которые могут выступать как патогены [7, 12].

С точки зрения стабильности виroma особое значение будут иметь вирусы, способные вызывать персистирующие инфекции, которые могут быть хроническими и латентными. При хронической инфекции вирусы демонстрируют непрерывную репликацию, интенсивность которой очень высока. На примере хронического течения некоторых вирусных инфекций было показано, что их возбудители вызывают необычно низкий врожденный иммунный ответ, ингибируя несколько этапов индукции и сигнального пути интерферона I типа (IFN- α/β), вероятно, это позволяет данному вирусу находиться в чувствительных к нему клетках на протяжении всей жизни инфицированного человека [12, 13].

Наряду с этим многие персистирующие вирусные инфекции имеют латентное течение, при этом в латентный период развивается состояние, при котором вирусный геном сохраняется внутри клетки, не производя инфекционных вирусных частиц. В латентном периоде вирус менее заметен из-за снижения метаболической активности и количества антигенов, доступных для обнаружения рецепторами

врожденной и адаптивной иммунной системы. Нередко такая ситуация сопровождается встраиванием ДНК вируса в геном инфицированной клетки. При этом может возникнуть ситуация, когда ДНК латентных вирусов встраивается в некодирующие или «молчащие» участки генома, тогда клетка получает возможность приобретать новые свойства либо реализовать ту или иную не проявившуюся пока генетическую предрасположенность [7, 13].

Со способностью встраиваться в хромосомный аппарат клеток человека связаны многие позитивные и негативные последствия латентной вирусной инфекции. К подобным эффектам может относиться, например, свойство некоторых представителей виroma вызывать опухолевые процессы как доброкачественной, так и злокачественной природы [14].

Особое место в системе взаимодействия человека со своим виромом занимают ретровирусы, которые не могут репродуцироваться в клетках макроорганизма без встраивания ДНК, формирующейся на матрице РНК вируса в процессе обратной транскрипции, в геном клеток человека. При этом со способностью вирусного генома ретровирусов к интеграции связано более 50% вирусного генетического материала, встроенного в последовательности генома человека [3, 7]. По современным данным, около 3000 эндогенных ретровирусов человека интегрированы в геном хозяина [15], соответственно, они играют важную и разнообразную роль в биологических процессах человека.

Так, наследием древних ретровирусов являются гены человека, кодирующие некоторые структурные белки, и наиболее известны среди них синцитины как рецепторы трофобласта плаценты [16]. Подобные экспрессирующиеся гены участвуют в различных функциях, включая модуляцию врожденного иммунитета [17]. Сообщается, что экспрессия кодирующей ДНК одного из ретровирусов подавляет распространение инвазивной меланомы [18]. Таким образом, взаимоотношения



Рис. 1. Схема современных представлений о роли виroma в биологии человека и нарушении его здоровья

Fig. 1. Scheme of modern ideas about the role of virome in human biology and disorders of the health

между ретровирусами и человеком-хозяином представляют собой типичный симбиоз, при котором оба биологических объекта приносят взаимную пользу, хотя возможно и патогенное воздействие ретровирусов на организм хозяина, — его примером является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) [8].

Вирома человека включают разнообразные комменсальные и патогенные вирусы, которые вызывают у хозяина широкий спектр иммунных реакций. Устойчивая вирусная иммуномодуляция связана с различными воспалительными заболеваниями, но она также дает неожиданные преимущества для хозяина в виде адекватных иммуностимулирующих или иммуносупрессивных воздействий. Эти последствия вирусных инфекций часто зависят от генотипа хозяина [7].

Особого внимания заслуживает тот факт, что бактериальные, архейные, грибковые и простейшие представители микробиома тоже подвержены заражению вирусами, которые составляют существенную часть виroma млекопитающих. Действительно, большинство вирусов, формирующих виром человека, относится к категории бактериофагов [7, 19].

Бактериофаги представляют собой бактериальные вирусы, которые, специфически поражая определенные виды бактерий, используют бактериальный метаболизм для своей репликации, а для выхода из бактериальной клетки лизируют ее клеточную стенку, разрушая инфицированную бактерию [19]. Структура бактериофага и процесс его взаимодействия с клеткой, приводящий к лизису бактерии, а также один из механизмов

противодействия бактериальному лизису в виде явления лизогении представлены на рис. 2.

Классификация фагов основана на морфологии, инфекционном цикле и геномном составе [20]. Для инъектирования своей ДНК в бактериальную клетку, окруженную клеточной стенкой, фаги часто имеют «хвостатый» белковый капсид, содержащий сократительные белки и окружающий двухцепочечную ДНК, или нехвостатый капсид с двухцепочечной ДНК, одноцепочечной ДНК или РНК. «Хвостатые» бактериофаги относятся к отряду *Caudovirales*, составляют 96% всех фаговых изолятов и делятся на семейства в соответствии с морфологией хвостового отростка. Крупные вирионы с длинным сократительным хвостом в основном принадлежат к семейству *Myoviridae*. Вирионы с длинным, гибким, но несократительным хвостовым отростком принадлежат к семейству *Siphoviridae* [19].

Индукцированный фагами лизис бактерий в составе микробиома и формируемой им биопленки может удалить патогенные бактерии и создать нишу для ранее подавленных низкопатогенных видов или способствовать высвобождению бактериальных компонентов, участвующих в становлении защитного матрикса биопленки. Исследования *in vitro* и на животных показали, что индуцированный фагами лизис видов-хозяев приводит к серьезным изменениям в численности и разнообразии бактериальных сообществ [21].

Существуют механизмы, при которых лизиса бактерии при воздействии бактериофага не происходит. Один из них — уже упомянутая нами лизогения (см. рис. 2). Данное явление связано с наличием у бактериофага ДНК с особыми свойствами профага — способностью встраиваться в геном бактериальной клетки. Это защищает бактерию от новой фаговой инфекции и нередко приводит к изменению свойств самой бактерии [22], в частности к появлению устойчивости к антимикробным препаратам, продукции токсинов. Так, например, опасные для жизни токсины *Vibrio cholera*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium diphtheria*, *Clostridium botulinum* являются примерами факторов вирулентности, кодируемых профагами [23]. Перенос бактериофагами генов, определяющих устойчивость бактерий к антибиотикам, приводит к распространению повышенной резистентности к антимикробным препаратам в микробиоме в целом [19].

Бактерии могут избежать опосредованного фагами лизиса и за счет ремоделирования своей поверхности, но это часто приводит к потере рецепторов для взаимодействия с другими важными таксонами бактерий при формировании биопленки. Например, зарегистрирован феномен, когда штаммы *Actinomyces*, подвергшиеся воздействию бактериофагов, дали два разных варианта мутационного изменения поверхностного рецептора, в связи с чем оба мутанта потеряли способность коагрегировать со стрептококками при формировании биопленки [24].

Бактериофаги в составе виroma человека могут оказывать прямое иммуномодулирующее действие. Так, фаговые вирионы могут прикрепляться к нейтрофилам, моноцитам, дендритным клеткам и подвергаться

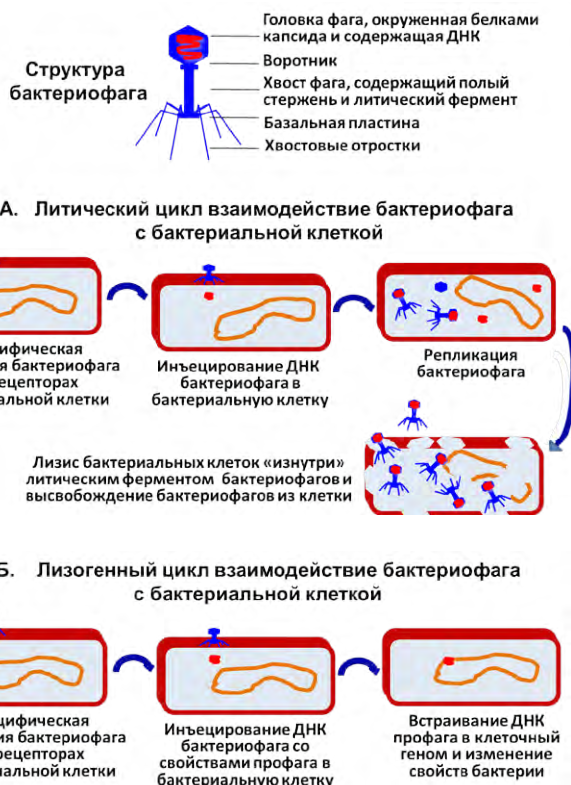


Рис. 2. Структура бактериофага и способы его взаимодействия с бактериальной клеткой
Fig. 2. The structure of the bacteriophage and the ways of its interaction with the bacterial cell

фагоцитозу. Занимая фагоцитарные рецепторы, они могут компрометировать их или действовать как опсоины, облегчающие фагоцитоз. Кроме того, фаговая ДНК способна взаимодействовать с толл-подобным рецептором-9 (TLR9) и таким образом активировать пути передачи сигналов, которые запускают иммунный и воспалительный ответы. В связи с этим фаг-индуцированная активация противомикробной защиты может обеспечить общий положительный эффект, в то же время активация TLR9 на дендритных клетках, стимулируя высвобождение интерферона-гамма и других цитокинов, может способствовать развитию некоторых патологических состояний, например, фаг-ассоциированно-го колита и др. [25].

ВИРУСЫ ЭУКАРИОТ И ВИРОМ ПОЛОСТИ РТА

Микробиомы полости рта поддерживают большие популяции вирусов. В 1 мкл слюны может содержаться до 100 000 вирусоподобных частиц [19].

Среди вирусов полости рта в состав вирома, как уже отмечалось, могут входить как комменсалы, так и патогенные вирусы. При этом исследователи отмечают, что граница между нормальным и патогенным виромом размыта. Действительно, один и тот же вирус может быть как симбиотом с благотворным влиянием на организм человека, так и патогеном, в зависимости от условий, к числу которых относится состояние здоровья и возрастная характеристика хозяина [11]. Это можно продемонстрировать на примере вирусов, наиболее часто регистрируемых в полости рта.

Представители семейства *Anelloviridae* — одни из самых загадочных компонентов здорового вирома человека как с точки зрения их эволюционного происхождения, так и с позиций воздействия на здоровье человека. Считается, что вся человеческая популяция инфицирована анелловирусами, и нет убедительных доказательств, свидетельствующих о способности инфицированного организма человека освободиться от этих вирусов [26]. Инфекции возникают в раннем возрасте и до сих пор не были убедительно связаны ни с каким заболеванием. Вирусная нагрузка этих представителей вирома полости рта, по-видимому, контролируется иммунной системой, поскольку содержание вируса в биологическом материале увеличивается вместе с уровнем иммуносупрессии хозяина [27]. Хотя потенциальное воздействие анелловирусов на здоровье человека остается предметом дискуссий, было высказано предположение, что они положительно влияют на физиологию человека, индуцируя иммунитет еще в детском возрасте [26].

Относительно недавно в составе вирома полости рта были обнаружены вирусы семейства *Redondoviridae*, которые по частоте встречаемости является вторым наиболее распространенным семейством вирусов после *Anelloviridae*. Распространенность редондовирусов в различных популяциях варьирует от 2 до 15% [28]. В настоящее время нет доказательств того, что редондовирусы способствуют болезненным состояниям. По-видимому, они являются обычными комменсальными вирусами, которые могли бы остаться незамеченными,

если бы не развитие методов вирусного метагеномного секвенирования [10].

Polyomaviridae и *Papillomaviridae* — два семейства ДНК-содержащих вирусов, регистрируемых в том числе в полости рта [29]. Полиомавирусы возникли у беспозвоночных и эволюционировали вместе с животными в течение по меньшей мере полумиллиарда лет [30]. У человека полиомавирусы характеризуются низкими уровнями распространения, избеганием иммунного ответа и бессимптомными инфекциями у иммунокомпетентных субъектов. В настоящее время известно только одно заболевание, этиологически связанное с полиомавирусами и сопровождающееся встраиванием генома вируса в хромосомы человека, — карцинома Меркеля — редкая первичная злокачественная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой [29]. Папилломавирусы являются ближайшими, хотя, по-видимому, младшими родственниками полиомавирусов, которые, вероятно, появились у позвоночных около 350 млн лет назад [31]. При локализации в полости рта они могут вызывать продуктивные инфекции эпителия слизистых оболочек низкой степени тяжести (например, кондиломы), которые обычно устраняются иммунной системой [30].

Наибольшее значение в составе вирома полости рта, как с физиологической, так и с патогенетической точки зрения, принадлежит герпесвирусам, вызывающим пожизненные латентные инфекции [13, 32]. К герпесвирусам в полной мере применима известная парадигма патогенеза различных тяжелых заболеваний — синергия вирусов с бактериями [33]. Герпесвирусы, особенно вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ) и цитомегаловирус (ЦМВ), являются достаточно частыми обитателями ротовой полости человека, в активном состоянии они могут вызывать чрезмерный рост патогенных бактерий и патологию полости рта, в частности заболевания пародонта [3, 12].

Вирус Эпштейна—Барр относится к категории гамма-герпесвирусов, а персистирующая латентная инфекция, вызванная этим вирусом, развивается в эпителиальных клетках ротоглотки и в В-лимфоцитах. Подсчитано, что более 90% взрослых людей имеют латентную инфекцию вируса Эпштейна—Барр и подвержены его реактивации, который вызывает классический мононуклеоз и несколько опасных для жизни лимфопролиферативных заболеваний [3, 34], включая онкологическую патологию, в том числе лимфому Беркитта, болезнь Ходжкина, карциному носоглотки, аденокарциному желудка [35], а также такое поражение слизистой оболочки полости рта, как волосатая лейкоплакия [34].

Было установлено, что уровень обнаружения вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) в слюне может отражать состояние воспаления пародонта [36], а его содержание в десневой жидкости у пациентов тесно ассоциировано с пародонтитом [37]. Проведенный метаанализ подтвердил не только наличие такой взаимосвязи, но и существование прямой корреляции между обнаружением ВЭБ и глубиной пародонтальных карманов [38].

В основе этиологии воспалительных заболеваний пародонта лежит колонизация слизистой оболочки

десны пародонтопатогенными бактериями (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и др.) с высвобождением эндо- и экзотоксинов, ферментов агрессии, воздействием других факторов вирулентности, провоцирующих продукцию медиаторов воспаления и матриксных металлопротеиназ, что приводит к разрушению соединительной ткани и резорбции костных альвеолярных отростков с последующим выпадением зубов. За последние два десятилетия хронический пародонтит был признан фактором риска развития системных патологических состояний, таких как атеросклероз, сахарный диабет, ревматоидный артрит, неблагоприятные исходы беременности и многие другие [4, 5].

В связи с этим исследователи обратили внимание на причинную связь между хроническим пародонтитом и ВЭБ, в том числе с позиций их возможной ассоциации с пародонтопатогенными бактериями. Даже появился термин «пародонтопатогенный вирус». Тем не менее, хотя эти данные свидетельствуют о причастности ВЭБ к возникновению и/или прогрессированию хронического пародонтита, пока не ясно, каким образом латентный ВЭБ реактивируется в пародонте и как высвобождающийся ВЭБ способствует возникновению и прогрессированию хронического пародонтита [12, 35].

Дело в том, что в латентную фазу ВЭБ-инфекции ДНК вируса находится в составе генома клеток человека под влиянием особого промотора — BZLF1, активность которого в латентном состоянии подавлена в связи с гипоацетилизацией или метилированием гистонов промотора под влиянием особых внутриклеточных белков [3, 35] (рис. 3).

Активация BZLF1 происходит под влиянием различных активирующих молекул, среди которых огромная роль принадлежит масляной кислоте. Накопление масляной кислоты в десневой жидкости может происходить под влиянием пародонтогенных бактерий, например *P. gingivalis*, обладающих способностью

к анаэробному гликолизу, в ходе которого и образуется этот продукт. Еще большее количество масляной кислоты продуцируется другой пародонтопатогенной бактерией — *Fusobacterium nucleatum*. В присутствии масляной кислоты индуцируется метилирование гистонов BZLF1 и активирование ВЭБ [35]. Таким образом, существует механизм, с помощью которого пародонтопатогенные бактерии названных видов могут служить индукторами перехода вируса Эпштейна—Барр из латентной фазы в активную литическую, способствуя вовлечению этого вируса в патологический процесс в пародонтальных тканях.

Что касается роли самих ВЭБ в развитии пародонтита, выяснилось следующее. Ранее считалось, что клетками, поражаемыми этими вирусами, в первую очередь служат В-лимфоциты человека. Однако целенаправленно проведенные исследования показали, что ВЭБ могут инфицировать и эпителиальные клетки пародонта. При активации ВЭБ эти эпителиальные клетки подвергаются прямому и иммуноопосредованному разрушению, усугубляя течение заболеваний пародонта [35]. Более того, было показано, что через индукцию образования активных форм кислорода в пораженных клетках ВЭБ может косвенно негативно влиять на продукцию остеопротегерина — гликопротеина, тормозящего развитие остеокластов, и снижение костной резорбции. Результатом этого является дополнительное усиление патогенетических сдвигов по резорбции костной ткани, характерных для хронического пародонтита [39]. Параллельно белок оболочки и геномная ДНК ВЭБ могут стимулировать выработку провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) в первичных моноцитах человека [35].

Цитомегаловирус (ЦМВ) классифицируется как часть подсемейства β -герпесвирусов из-за своего длительного репликативного цикла и ограниченного круга хозяев. Люди, инфицированные ЦМВ, потенциально могут передавать вирус через выделения организма: через грудное молоко, слюну, мочу. Клеточными мишенями, в которых цитомегаловирус находится как в латентную, так и в литическую фазу, служат эпителиальные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки, моноциты и Т-лимфоциты [3, 12].

Существует несколько механизмов, с помощью которых ЦМВ может способствовать развитию пародонтита. Заболевания пародонта начинаются с воспалительных явлений в десне, вызванных пародонтопатогенными бактериями. Первыми клетками, реагирующими на подобный бактериальный вызов, являются клетки бороздчатого и соединительного эпителия, которые выделяют дефензины и цитокины, в частности интерлейкин-8 и интерлейкин-1 β . Соединительная ткань десны реагирует рекрутированием моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, за которыми следуют Т-лимфоциты. Латентный геном ЦМВ переносится в пародонт инфицированными макрофагами и Т-лимфоцитами. Активная цитомегаловирусная инфекция в макрофагах и Т-лимфоцитах вызывает значительное высвобождение интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли α . Эти провоспалительные медиаторы рекрутируют противовирусные воспалительные клетки в очаг инфекции,



Рис. 3. Схема перехода вируса Эпштейна—Барр из латентной фазы в литическую (продуктивную)

Fig. 3. Scheme of Epstein-Barr virus transition from the latent phase to the lytic (productive) phase

а также индуцируют дифференцировку остеокластов и высвобождение матриксных металлопротеиназ. Активация ЦМВ происходит при снижении клеточного иммунитета, а сам процесс активации может еще больше снизить иммунитет хозяина [13, 40]. Что касается возможной ассоциации цитомегаловирусов с пародонтопатогенными бактериями, наиболее эффективной с позиций повреждающего действия на пародонтальные ткани признана ассоциация ЦМВ с *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, способствующая развитию агрессивного пародонтита [3, 33].

На примере ВЭБ и ЦМВ можно судить о том, что вирусы герпеса человека демонстрируют поразительное разнообразие клеточных тропизмов и паттернов инфицирования, которые возникли в ходе длительной коэволюции вируса и человека и коадаптации, а сосуществование вируса герпеса и хозяина, в котором участвует большая часть человеческой популяции на нашей планете, размывает само понятие «здорового человеческого вирома» [7].

БАКТЕРИОФАГИ В СОСТАВЕ ВИРОМА ПОЛОСТИ РТА — АССОЦИАЦИЯ С БАКТЕРИЯМИ ПАРОДОНТОПАТОГЕННОЙ ГРУППЫ

Бактериофаги полости рта, особенно пародонтальные, представляют собой область растущих интересов исследователей, хотя их изучение пока еще находится на начальном этапе. К настоящему времени известно, что микробиомы слюны, слизистой оболочки полости рта и зубного налета содержат активные фаговые вирионы, умеренные бактериофаги и бактериальные штаммы, содержащие короткие фрагменты фаговой ДНК. Было подтверждено или предсказано, что более 2000 фагов полости рта инфицируют виды типов *Actinobacteria* (более 300 фагов), *Bacteroidetes* (более 300 фагов), *Firmicutes* (более 1000 фагов), *Fusobacteria* (более 200 фагов) и *Proteobacteria* (более 700 фагов) [19]. Наиболее многочисленным таксоном фагов в ротовой полости является класс *Caudovirales* [41], а наиболее распространенным фагом, ассоциированным с виромом здорового человека, служит *stAss*-фаг, впервые обнаруженный в испражнениях человека с помощью метагеномики [42].

Основным резервуаром бактериофагов служат зараженные ими бактерии полости рта. Передача таких бактериофагов может происходить между матерью и детьми, членами семьи, супружескими парами с близкими контактами и людьми, проживающими в одном доме. Передача бактерий полости рта, несущих профаги, от человека к человеку представляет собой основной путь распространения бактериофагов [43].

Что касается локализации бактериофагов в полости рта, то популяция зубных фагов, вероятно, более характерна для заболеваний пародонта и кариеса зубов, чем популяция слюнных фагов, которая пополняется с нескольких различных участков полости рта. Однако информация о пародонтальном фагоме скудна [44]. Есть сведения, что поддесневые фаги представлены в основном семейством *Myoviridae*, при пародонтите возрастает

частота обнаружения фагов семейства *Siphoviridae*, инфицирующих бактерии типа *Firmicutes* [45].

Исследование специфичности бактериофагов по отношению к определенным видам бактерий полости рта показало, что наиболее часто регистрируют бактериофаги к прокариотам, относящимся к следующим таксономическим группам [19]:

- актиномицеты — *Actinomyces spp.*, *Rothia spp.* (порядок *Actinomycetales*), *Corynebacterium spp.* (отряд *Corynebacteriales*);
- бактериоиды — *Porphyromonas spp.*, *Tannerella spp.*, *Prevotella spp.* (класс *Bacteroidia*), *Capnocytophaga spp.* (класс *Flavobacteriia*);
- фирмикуты — *Streptococcus spp.*, *Granulicatella spp.*, *Gemella spp.* (класс *Bacilli*), *Eubacterium nodatum*, *Parvimonas micra*, *Filifactor alocis* (класс *Clostridia*), *Veillonella spp.*, *Dialiste spp.*, *Selenomonas spp.* (класс *Negativicutes*);
- фузобактерии — *Fusobacterium spp.*, *Leptotrichia spp.* (класс *Fusobacteriia*);
- протеобактерии — *Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.* (семейство *Pasteurellaceae*), *Cardiobacterium spp.* (семейство *Cardiobacteriaceae*), *Eikenella spp.*, *Kingella spp.* (семейство *Neisseriaceae*).

Наличие в составе вирома полости рта бактериофагов, в том числе способных лизировать пародонтопатогенные бактерии, кариесогенные микроорганизмы, а также бактерии, способные вызывать различные воспалительные заболевания полости рта, позволяет высказать предположение о возможности использовать бактериофаги с лечебными целями [19].

Например, были идентифицированы многочисленные бактериофаги, лизирующие стрептококки, которые в конечном итоге могут быть использованы для профилактики и лечения кариеса зубов [46]. Были сконструированы фаги, способные индуцировать экспрессию специфичного к *Streptococcus mutans* противомикробного пептида C16G2220, что способствует проявлению противокариозного потенциала [47]. Лизин этих фагов ClyR был активен против кариесогенных *S. mutans* и *Streptococcus sobrinus* без ущерба для таких комменсалов, как *S. sanguinis*, *S. oralis* и *S. salivarius* [48]. В принципе, возможна идентификация фагов, лизирующих актинобактерии полости рта, которые формируют зубной налет, пародонтопатогены и другие условно-патогенные микроорганизмы. Однако эта проблема не так проста, как кажется на первый взгляд.

Дело в том, что взаимодействие бактериофагов с бактериями в полости рта обладает целым рядом особенностей. Например, длительное исследование антибиотиков на людях выявило экспансию генов фекальных умеренных бактериофагов, участвующих в устойчивости к многочисленным антибиотикам, но в полости рта этот феномен не зарегистрирован [49]. В то же время известно, что профаги могут защищать своего хозяина от фагоцитоза или от активных форм кислорода во время окислительных взрывов фаголизосом хозяина. Оказалось, что подобный механизм может иметь значение для микробиомов полости рта, которые содержат фаги с генами, смягчающими эффект окислительного стресса [19].

Хотя бактериофаги не способны поражать клетки человека, они могут оказывать иммуномодулирующий эффект, который может влиять на состав микробиома полости рта [50]. Более того, высокоиммуногенные фаговые белки могут действовать как адъюванты к бактериальным и эукариотическим вирусным антигенам. В результате бактериофаги могут модулировать микробиом полости рта и, косвенно, связанные с ним иммунные реакции [51].

Взаимодействие фагов с клетками человека может вызывать патологию полости рта, как это было показано в клинической практике путем обнаружения бактериофагов в сочетании с *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* при пародонтите тяжелого течения. Предполагается, что лизис *A. actinomycetemcomitans* подвергает пародонт воздействию продуктов разрушения этих бактерий со свойствами факторов вирулентности, таких как лейкотоксин, липополисахарид, пептидогликан, флагеллин и ДНК [52].

Описанные особенности взаимодействия бактериофагов с патогенными бактериями полости рта заслуживают внимания в связи с возникающим вопросом о целесообразности использования этих биологических агентов для лечения оральной патологии, что требует специальных исследований в данном направлении [49, 53].

Подводя итог, можно сказать, что стоматология находится в самом начале понимания особой роли бактериофагов в составе виroma полости рта. Понимание молекулярного взаимодействия «бактериофаг—бактерия—человеческая клетка» кажется необходимым для расшифровки роли пероральных фагов в здоровье и болезни, а также для производства «сконструированных» фагов, которые будут соответствовать конкретным терапевтическим целям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение виroma человека, который в количественном отношении является самой значительной частью микробиома в целом. При этом виром выполняет очень широкий спектр биологических функций вплоть до влияния на эволюцию человека как биологического вида. Защитные воздействия виroma на организм хозяина обеспечиваются как эукариотическими вирусами, так и вирусами к другим клеточным компонентам микробиома — бактериофагами.

Микробиом/виром полости рта обладает целым рядом особенностей, как по микробному составу, так и по его физиологическому и патогенетическому значению. Особое внимание привлекает роль виroma полости рта в патогенезе заболеваний пародонта, которые относятся к категории наиболее часто встречаемых патологических состояний данной локализации с возможностью индукции многочисленных нежелательных эффектов на системном уровне. С этой точки зрения на данном этапе исследования проблемы наибольшее значение придается таким герпесвирусам в составе виroma человека как ВЭБ и цитомегаловирус. На начальном этапе изучения находится также роль бактериофагов как компонентов виroma полости рта, которые рассматриваются как потенциальные биологические объекты для лечебной коррекции микробиома данной локализации в будущем.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 18.06.2023 **Принята в печать:** 20.08.2023

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.
Received: 18.06.2023 **Accepted:** 20.08.2023

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Clooney A.G., Sutton T.D.S., Shkoporov A.N., Holohan R.K., Daly K.M., O'Regan O., Ryan F.J., Draper L.A., Plevy S.E., Ross R.P., Hill C. Whole-virome analysis sheds light on viral dark matter in inflammatory bowel disease. — *Cell Host Microbe*. — 2019; 26 (6): 764—778.e5. [PMID: 31757768](#)
2. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. — *PLoS Biol*. — 2016; 14 (8): e1002533. [PMID: 27541692](#)
3. Martínez A., Kuraji R., Kapila Y.L. The human oral virome: Shedding light on the dark matter. — *Periodontol 2000*. — 2021; 87 (1): 282—298. [PMID: 34463988](#)
4. Бабаев Э.А., Балмасова И.П., Мкртумян А.М., Кострюкова С.Н., Вахитова Е.С., Ильина Е.Н., Царев В.Н., Габиров А.Г., Арутюнов С.Д. Метагеномный анализ микробиоты зубодесневой борозды и патогенез пародонтита, ассоциированного с сахарным диабетом 2-го типа. — *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2017; 6 (163): 682—686. [eLIBRARY ID: 29822416](#)
[Babaev E.A., Balmasova I.P., Mkrtyunyan A.M., Tsarev V.N., Arutyunov S.D., Kostryukova S.N., Vakhitova E.S., Il'ina E.N.,
5. Габиров А.Г. Метагеномный анализ гингивальной микрофлоры и патогенез пародонтита, ассоциированного с сахарным диабетом 2-го типа. — *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2017; 6 (163): 682—686. [eLIBRARY ID: 29822416](#)
6. Gabisov A.G. Metagenomic analysis of gingival sulcus microbiota and pathogenesis of periodontitis associated with type 2 diabetes mellitus. — *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. — 2017; 163 (6): 718—721 (In English)]. [DOI: 10.1007/s10517-017-3888-6](#)
5. Балмасова И.П., Царев В.Н., Янушевич О.О., Маев И.В., Мкртумян А.М., Арутюнов С.Д. Микроэкология пародонта. — М.: Практическая медицина, 2021. — С. 175—225. [Balmasova I.P., Tsarev V.N., Yanushevich O.O., Maev I.V., Mkrtyunyan A.M., Arutyunov S.D. Microecology of periodontium. — Moscow: Practical Medicine, 2021. — Pp. 175—225 (In Russian)]. [eLIBRARY ID: 46993123](#)
6. Virgin H.W. The virome in mammalian physiology and disease. — *Cell*. — 2014; 157 (1): 142—50. [PMID: 24679532](#)
7. Cadwell K. The virome in host health and disease. — *Immunity*. — 2015; 42 (5): 805—13. [PMID: 25992857](#)
8. Matthews P.C., Geretti A.M., Goulder P.J., Klenerman P. Epidemiology and impact of HIV coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses in Sub-Saharan Africa. — *J Clin Virol*. — 2014; 61 (1): 20—33. [PMID: 24973812](#)

9. Янковский Д.С., Дымент Г.С., Бережной В.В., Китам В.О., Химич Н.В. Виром человека. — *Современная педиатрия*. — 2019; 1 (97): 49—74.
[Yankovsky D.S., Dyment G.S., Berezhnoy V.V., Kitam V.O., Khimich N.V. Human Virome. — *Sovremennaya Pediatriya*. — 2019; 1 (97): 49—74 (In Russian)]. [eLibrary ID: 37292692](#)
10. Liang G., Bushman F.D. The human virome: assembly, composition and host interactions. — *Nat Rev Microbiol*. — 2021; 19 (8): 514—527. [PMID: 33785903](#)
11. Koonin E.V., Dolja V.V., Krupovic M. The healthy human virome: from virus-host symbiosis to disease. — *Curr Opin Virol*. — 2021; 47: 86—94. [PMID: 33652230](#)
12. Царев В.Н., Макеева И.М., Ягодина Е.А., Сударикова Н.В., Царева Т.В., Николаева Е.Н., Фомичева Е.М. Герпес и папиллома-вирусы как компоненты микробиома при патологии слизистой оболочки полости рта и пародонта. — *Dental Forum*. — 2017; 3: 46—49.
[Tsarev V.N., Makeyeva I.M., Yagodina E.A., Sudarikova N.V., Tsareva T.V., Nikolaeva E.N., Fomicheva E.M. Herpes and papillomaviruses as components of microbiome in diseases of oral mucosa and periodontium. — *Dental Forum*. — 2017; 3: 46—49 (In Russian)]. [eLibrary ID: 30059961](#)
13. Царев В.Н., Ягодина Е.А., Царева Т.В., Николаева Е.Н. Значение вирусно-бактериального консорциума в возникновении и развитии хронического пародонтита. — *Пародонтология*. — 2020; 2: 84—89.
[Tsarev V.N., Yagodina E.A., Tsareva T.V., Nikolaeva E.N. The impact of the viral-bacterial consortium on occurrence and development of chronic periodontitis. — *Parodontologiya*. — 2020; 2: 84—89 (In Russian)]. [eLibrary ID: 42820275](#)
14. Marõnek M., Link R., Monteleone G., Gardlík R., Stolfi C. Viruses in cancers of the digestive system: Active contributors or idle bystanders? — *Int J Mol Sci*. — 2020; 21 (21): 8133. [PMID: 33143318](#)
15. Tokuyama M., Kong Y., Song E., Jayewickreme T., Kang I., Iwasaki A. ERVmap analysis reveals genome-wide transcription of human endogenous retroviruses. — *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 2018; 115 (50): 12565—12572. [PMID: 30455304](#)
16. Johnson W.E. Origins and evolutionary consequences of ancient endogenous retroviruses. — *Nat Rev Microbiol*. — 2019; 17 (6): 355—370. [PMID: 30962577](#)
17. Grandi N., Tramontano E. Human Endogenous Retroviruses Are Ancient Acquired Elements Still Shaping Innate Immune Responses. — *Front Immunol*. — 2018; 9: 2039. [PMID: 30250470](#)
18. Singh M., Cai H., Bunse M., Feschotte C., Izsvák Z. Human endogenous retrovirus K Rec forms a regulatory loop with MITF that opposes the progression of melanoma to an invasive stage. — *Viruses*. — 2020; 12 (11): 1303. [PMID: 33202765](#)
19. Szafranski S.P., Slots J., Stiesch M. The human oral phageome. — *Periodontol 2000*. — 2021; 86 (1): 79—96. [PMID: 33690937](#)
20. Szafranski S.P., Kilian M., Yang I., Bei der Wieden G., Winkel A., Hegermann J., Stiesch M. Diversity patterns of bacteriophages infecting *Aggregatibacter* and *Haemophilus* species across clades and niches. — *ISME J*. — 2019; 13 (10): 2500—2522. [PMID: 31201356](#)
21. Hsu B.B., Gibson T.E., Yeliseyev V., Liu Q., Lyon L., Bry L., Silver P.A., Gerber G.K. Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model. — *Cell Host Microbe*. — 2019; 25 (6): 803—814.e5. [PMID: 31175044](#)
22. Silveira C.B., Rohwer F.L. Piggyback-the-Winner in host-associated microbial communities. — *NPJ Biofilms Microbiomes*. — 2016; 2: 16010. [PMID: 28721247](#)
23. Davies E.V., Winstanley C., Fothergill J.L., James C.E. The role of temperate bacteriophages in bacterial infection. — *FEMS Microbiol Lett*. — 2016; 363 (5): fnw015. [PMID: 26825679](#)
24. de la Cruz Peña M.J., Martinez-Hernandez F., Garcia-Heredia I., Lluesma Gomez M., Fornas Ò, Martinez-Garcia M. Deciphering the human virome with single-virus genomics and metagenomics. — *Viruses*. — 2018; 10 (3): 113. [PMID: 29509721](#)
25. Gogokhia L., Buhrke K., Bell R., Hoffman B., Brown D.G., Hanke-Gogokhia C., Ajami N.J., Wong M.C., Ghazaryan A., Valentine J.F., Porter N., Martens E., O'Connell R., Jacob V., Scherl E., Crawford C., Stephens W.Z., Casjens S.R., Longman R.S., Round J.L. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis. — *Cell Host Microbe*. — 2019; 25 (2): 285—299.e8. [PMID: 30763538](#)
26. Kaczorowska J., van der Hoek L. Human anelloviruses: diverse, omnipresent and commensal members of the virome. — *FEMS Microbiol Rev*. — 2020; 44 (3): 305—313. [PMID: 32188999](#)
27. Blatter J.A., Sweet S.C., Conrad C., Danziger-Isakov L.A., Faro A., Goldfarb S.B., Hayes D. Jr, Melicoff E., Schecter M., Storch G., Visner G.A., Williams N.M., Wang D. Anellovirus loads are associated with outcomes in pediatric lung transplantation. — *Pediatr Transplant*. — 2018; 22 (1): e13069. [PMID: 29082660](#)
28. Abbas A.A., Taylor L.J., Dothard M.I., Leiby J.S., Fitzgerald A.S., Khatib L.A., Collman R.G., Bushman F.D. Redondoviridae, a family of small, circular DNA viruses of the human oro-respiratory tract associated with periodontitis and critical illness. — *Cell Host Microbe*. — 2019; 26 (2): 297. [PMID: 31415757](#)
29. Moens U., Krumbholz A., Ehlers B., Zell R., Johne R., Calvignac-Spencer S., Lauber C. Biology, evolution, and medical importance of polyomaviruses: An update. — *Infect Genet Evol*. — 2017; 54: 18—38. [PMID: 28634106](#)
30. Buck C.B., Van Doorslaer K., Peretti A., Geoghegan E.M., Tisza M.J., An P., Katz J.P., Pipas J.M., McBride A.A., Camus A.C., McDermott A.J., Dill J.A., Delwart E., Ng T.F., Farkas K., Austin C., Kraberger S., Davison W., Pastrana D.V., Varsani A. The ancient evolutionary history of Polyomaviruses. — *PLoS Pathog*. — 2016; 12 (4): e1005574. [PMID: 27093155](#)
31. Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. — *Rev Med Virol*. — 2015; 25 (Suppl 1): 2—23. [PMID: 25752814](#)
32. Connolly S.A., Jardetzky T.S., Longnecker R. The structural basis of herpesvirus entry. — *Nat Rev Microbiol*. — 2021; 19 (2): 110—121. [PMID: 33087881](#)
33. Chen C., Feng P., Slots J. Herpesvirus-bacteria synergistic interaction in periodontitis. — *Periodontol 2000*. — 2020; 82 (1): 42—64. [PMID: 31850623](#)
34. Филатова Г.А., Хланта Д.А., Гришина Т.И., Лутковская Ю.Е., Ларина В.Н., Ипполитов Е.В., Овсянников Д.Ю. Клиническая лабораторная диагностика патологии, ассоциированной с вирусом Эпштейна—Барр: современное состояние и перспективы (обзор литературы). — *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2023; 5: 280—284.
[Filatova G.A., Khlanta D.A., Grishina T.I., Lutkovskaya Yu.E., Larina V.N., Ippolitov E.V., Ovsyannikov D.Yu. Clinical laboratory

- diagnosis of pathology associated with the Epstein—Barr virus: current status and prospects (review of literature). — *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. — 2023; 5: 280—284 (In Russian)]. [eLibrary ID: 53324875](#)
35. Imai K., Ogata Y. How does Epstein—Barr virus contribute to chronic periodontitis? — *Int J Mol Sci*. — 2020; 21 (6): 1940. [PMID: 32178406](#)
36. Khosropanah H., Karandish M., Ziaeyan M., Jamalidoust M. Quantification of Epstein—Barr virus and human Cytomegalovirus in chronic periodontal patients. — *Jundishapur J Microbiol*. — 2015; 8 (6): e18691. [PMID: 26322203](#)
37. Shah R., Mehta D.S. Prevalence of herpesviruses in gingivitis and chronic periodontitis: relationship to clinical parameters and effect of treatment. — *J Indian Soc Periodontol*. — 2016; 20 (3): 279—85. [PMID: 27563201](#)
38. Gao Z., Lv J., Wang M. Epstein—Barr virus is associated with periodontal diseases: A meta-analysis based on 21 case-control studies. — *Medicine (Baltimore)*. — 2017; 96 (6): e5980. [PMID: 28178139](#)
39. Jakovljevic A., Andric M., Nikolic N., Coric V., Krezovic S., Carkic J., Knezevic A., Beljic-Ivanovic K., Pljesa-Ercegovac M., Miletic M., Soldatovic I., Radosavljevic T., Jovanovic T., Simic T., Ivanovic V., Milasin J. Levels of oxidative stress biomarkers and bone resorption regulators in apical periodontitis lesions infected by Epstein—Barr virus. — *Int Endod J*. — 2018; 51 (6): 593—604. [PMID: 29315650](#)
40. Contreras A., Botero J.E., Slots J. Biology and pathogenesis of cytomegalovirus in periodontal disease. — *Periodontol 2000*. — 2014; 64 (1): 40—56. [PMID: 24320955](#)
41. Pires D.P., Oliveira H., Melo L.D., Sillankorva S., Azeredo J. Bacteriophage-encoded depolymerases: their diversity and biotechnological applications. — *Appl Microbiol Biotechnol*. — 2016; 100 (5): 2141—51. [PMID: 26767986](#)
42. Dutilh B.E., Cassman N., McNair K., Sanchez S.E., Silva G.G., Boling L., Barr J.J., Speth D.R., Seguritan V., Aziz R.K., Felts B., Dinsdale E.A., Mokili J.L., Edwards R.A. A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes. — *Nat Commun*. — 2014; 5: 4498. [PMID: 25058116](#)
43. Ly M., Jones M.B., Abeles S.R., Santiago-Rodriguez T.M., Gao J., Chan I.C., Ghose C., Pride D.T. Transmission of viruses via our microbiomes. — *Microbiome*. — 2016; 4 (1): 64. [PMID: 27912785](#)
44. Ly M., Abeles S.R., Boehm T.K., Robles-Sikisaka R., Naidu M., Santiago-Rodriguez T., Pride D.T. Altered oral viral ecology in association with periodontal disease. — *mBio*. — 2014; 5 (3): e01133—14. [PMID: 24846382](#)
45. Santiago-Rodriguez T.M., Naidu M., Abeles S.R., Boehm T.K., Ly M., Pride D.T. Transcriptome analysis of bacteriophage communities in periodontal health and disease. — *BMC Genomics*. — 2015; 16 (1): 549. [PMID: 26215258](#)
46. Szafranski S.P., Winkel A., Stiesch M. The use of bacteriophages to biocontrol oral biofilms. — *J Biotechnol*. — 2017; 250: 29—44. [PMID: 28108235](#)
47. Guo L., McLean J.S., Yang Y., Eckert R., Kaplan C.W., Kyme P., Sheikh O., Varnum B., Lux R., Shi W., He X. Precision-guided antimicrobial peptide as a targeted modulator of human microbial ecology. — *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 2015; 112 (24): 7569—74. [PMID: 26034276](#)
48. Xu J., Yang H., Bi Y., Li W., Wei H., Li Y. Activity of the chimeric lysin ClyR against common gram-positive oral microbes and its anticaries efficacy in rat models. — *Viruses*. — 2018; 10 (7): 380. [PMID: 30036941](#)
49. Алешкин А.В., Селькова Е.П., Ершова О.Н., Савин И.А., Шкода А.С., Бочкарева С.С., Митрохин С.Д., Киселева И.А., Орлова О.Е., Рубальский Е.О., Зулкарнеев Э.Р. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. — *Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2018; 2: 66—74. [Aleshkin A.V., Selkova E.P., Ershova O.N., Savin I.A., Shkoda A.S., Bochkareva S.S., Mitrokhin S.D., Kiseleva I.A., Orlova O.E., Rubalskiy E.O., Zulkarneev E.R. Concept of personalized phage therapy for intensive care unit patients with healthcare-associated infections. — *Fundamental and Clinical Medicine*. — 2018; 2: 66—74 (In Russian)]. [eLibrary ID: 35176281](#)
50. Sweere J.M., Van Belleghem J.D., Ishak H., Bach M.S., Popescu M., Sunkari V., Kaber G., Manasherob R., Suh G.A., Cao X., de Vries C.R., Lam D.N., Marshall P.L., Birukova M., Katznelson E., Lazzareschi D.V., Balaji S., Keswani S.G., Hawn T.R., Secor P.R., Bollyky P.L. Bacteriophage trigger antiviral immunity and prevent clearance of bacterial infection. — *Science*. — 2019; 363 (6434): eaat9691. [PMID: 30923196](#)
51. Górski A., Dąbrowska K., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Łusiak-Szelachowska M., Jończyk-Matysiak E., Borysowski J. Phages and immunomodulation. — *Future Microbiol*. — 2017; 12: 905—914. [PMID: 28434234](#)
52. Preus H.R., Olsen I., Gjermo P. Bacteriophage infection—a possible mechanism for increased virulence of bacteria associated with rapidly destructive periodontitis. — *Acta Odontol Scand*. — 1987; 45 (1): 49—54. [PMID: 3471034](#)
53. Aleshkin A.V., Ershova O.N., Volozhantsev N.V., Svetoch E.A., Popova A.V., Rubalskii E.O., Borzilov A.I., Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S., Karaulov A.V., Galimzyanov K.M., Rubalsky O.V., Bochkareva S.S. Phagebiotics in treatment and prophylaxis of healthcare-associated infections. — *Bacteriophage*. — 2016; 6 (4): e1251379. [PMID: 28090384](#)