



МІКРОБІОМ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ЙОГО ДІАГНОСТИКИ

Світлана ШУБА¹, Ольга СІДАШЕНКО¹, Ірина СОКОЛОВА²

Мікроорганізми відіграють величезну роль у житті людини, вступаючи у різного виду взаємовідносини та здійснюючи як позитивний, так і негативний вплив на здоров'я й довголіття. З одного боку, мікрофлора забезпечує захист та цілісність організму, а з іншого – може нанести шкоду, провокуючи патологічні стани. Сьогодні надзвичайно актуальним напрямком є вивчення мікробіому людини, що представляє собою сукупність динамічних мікробних асоціацій, які населяють різні анатомічні ділянки тіла та колонізують усі можливі поверхні. Незважаючи на значні досягнення науки та останні інноваційні технології, дане питання залишається відкритим і потребує подальшого глибокого вивчення й персоналізації.

Ротова порожнина – це відкрита екосистема, мікробіом якої є складним, багатокomпонентним, де співіснують бактерії, гриби, віруси та археї, об'єднані у полімікробні біоплівки. Відомо, що оральний мікробіом відіграє важливу роль у здоров'ї не лише власне ротової порожнини, забезпечуючи її стійкість до різних факторів зовнішнього середовища, але й впливає на інші системи та органи, тому вивчення формування та поступових змін мікробної спільноти на слизових оболонках рота є важливим та актуальним, так як лежить в основі розуміння цілісності мікробіому людини. У зв'язку з цим, окремої уваги потребують методи дослідження мікробіому ротової порожнини – від класичних культуральних і біохімічних підходів до нових молекулярно-генетичних та постгеномних технологій. Відомо, що традиційні методи мають ряд обмежень, тоді як застосування полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), секвенування генів 16S рРНК, технології NGS і метагеноміки забезпечують краще розуміння структури та функціональної активності мікробних асоціацій. Але, на жаль, вони не досконалі й також мають недоліки, що пов'язано з унікальністю та особливостями живих організмів. Окремо потрібно сказати за використання в якості моделі germ-free тварин, які допомагають досліджувати мікробіом.

Ключові слова: біоплівка, мікроорганізми, оральна мікрофлора, традиційні методи, ПЛР, секвенування гена 16S рРНК, технології NGS.

¹Кафедра екології та технологій захисту навколишнього середовища, Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», просп. Дмитра Яворницького, 19, Дніпро, 49005, Україна; e-mail: sidashenko.o.i@ntu.one, ShubaS.S.@ntu.one

²Кафедра мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sokolovairina838@gmail.com
Сідашенко О.: <https://orcid.org/0000-0003-2750-026X>

Соколова І.: <https://orcid.org/0000-0001-7784-607X>

Шуба С.: <https://orcid.org/0009-0006-0974-4649>

The oral microbiome and modern diagnostic methods

Shuba S.¹, Sidashenko O.¹, Sokolova I.²

Microorganisms play a huge role in human life, entering into various types of relationships and exerting both positive and negative effects on health and longevity. On the one hand, microflora provides protection and integrity to the body, and on the other hand, it can cause harm by provoking pathological conditions.

Today, a highly relevant area of research is the study of the human microbiome. Human microbiome is a collection of dynamic microbial associations that inhabit various anatomical areas of the body and colonize all possible surfaces. Despite significant scientific achievements and the latest innovative technologies, this issue remains open and requires further in-depth study and personalization.

The oral cavity is an open ecosystem characterized by a complex, multicomponent microbiome, in which bacteria, fungi, viruses, and archaea coexist within polymicrobial biofilms. It is well established that the oral microbiome plays an important role not only in maintaining oral health by ensuring resistance to various environmental factors, but also in influencing other organs and body systems. Therefore, studying the formation and gradual changes of microbial communities on the oral mucosa is both important and relevant, as it underlies a comprehensive

understanding of the human microbiome as a whole. Overall, methods for studying the oral microbiome deserve special attention – from classic cultural and biochemical approaches to new molecular-genetic and post-genomic technologies. As is well known, traditional methods have a several limitations. The refore polymerase chain reaction (PCR), 16S rRNA gene sequencing, next-generation sequencing (NGS), and metagenomics provide a deeper understanding of the structure and functional activity of microbial communities. Unfortunately, modern methods are not perfect and also have shortcomings due to the uniqueness and peculiarities of living organisms. Separately, it is necessary to mention the use of germ-free animals as models, which help to study the microbiome.

Key words: *biofilm, microorganisms, oral microflora, traditional methods, PCR, 16S rRNA gene sequencing, NGS technologies.*

¹*Department of Ecology and Technologies of Environmental Protection, Dnipro University of Technology, 19 Dmytra Yavornytskoho Ave., Dnipro, 49005, Ukraine; e-mail: sidashenko.o.i@nmu.one, ShubaS.S.@nmu.one*

²*Department of Microbiology, Virology, Immunology, and Epidemiology, Dnipro State Medical University, 9, Volodymyra Vernadskoho St., Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sokolovairina838@gmail.com*

Sidashenko O.: <https://orcid.org/0000-0003-2750-026X>

Sokolova I.: <https://orcid.org/0000-0001-7784-607X>

Shuba S.: <https://orcid.org/0009-0006-0974-4649>

Вступ

Сьогодні беззаперечним фактом є те, що мікробіом людини – це один із основних факторів, що впливає на якість та тривалість її життя. Ще під час внутрішньоутробного розвитку, організм виявляє схильність до колонізації певною специфічною мікрофлорою, а після народження – починає активно формуватися власний мікробіом.

З раннього дитинства людський організм населений різноманітними мікроорганізмами, що складається з представників бактерій, грибів, вірусів і архей, які формують мікробіом (Meleshko et al. 2022).

Мікробіом людини – це сукупність мікробіоценозів, які колонізують усі поверхні людського тіла, а також шкіру, шлунково-кишковий тракт, дихальну та сечостатеву систему. Ці мікроорганізми виконують ряд надважливих функцій, необхідних для підтримання гомеостазу (Farooqi, Farooqi 2021).

Ротова порожнина – це одна з найбільш вивчених мікробних екосистем в організмі людини. Вона є середовищем існування для понад 700 видів мікроорганізмів, включаючи бактерії (аеробні та анаеробні), гриби, археї, найпростіші та віруси (Radaic, Kapila 2021). Ці мікроорганізми колонізують як абіотичні поверхні (зуби, зубні імплантати), так і біотичні середовища (поверхня язика, тверде та м'яке піднебіння, ясна, слизова оболонка щік, мигдалики та альвеолярна слизова оболонка).

Під'ясенна щілина забезпечує близько 12 см² площі поверхні, яка є доступною для колонізації бактеріями, тоді як розміри слизової оболонки рота становлять понад 200 см². Загалом, ніші для колонізації ротової порожнини утворюють про-

стір, більший за площу долоні, тому така анатомічна структура забезпечує гетерогенні середовища існування для різних мікробних спільнот (McGrath et al. 2023; Alrashdan et al. 2023).

Слина та рідина ясенної борозенки забезпечують тепле та вологе середовище, а також містять поживні речовини, отримані від хазяїна – ферменти, білки та глікопротеїни, що сприяють росту мікроорганізмів і формуванню мікрофлори. До їх складу входять антимікробні компоненти для пригнічення видів, що виступають контамінантами. Вважається, що слизові оболонки рота, омиті слиною, містять до 10⁸ мікроорганізмів/мл (Pathak et al. 2021).

Нормальна мікрофлора ротової порожнини підтримує гомеостаз організму, бере участь у розвитку локальної імунної системи, впливає на формування фізіологічного запалення, забезпечує процес самоочищення, а також синтезує важливі метаболіти (наприклад, вітамінами). Завдяки антагоністичній активності вона пригнічує патогенні види, конкуруючи за поживні ресурси, регулюючи рН і утворюючи бактерицидні сполуки.

Унікальний симбіоз та чітко координована взаємодія між імунною системою хазяїна та мікрофлорою ротової порожнини забезпечують захист слизової оболонки від появи різних патологічних станів, незважаючи на щільну та різноманітну мікробну біоплівку (Pathak et al. 2021).

Стан дисбактеріозу – порушення рівноваги між коменсальними та умовно-патогенними мікроорганізмами, є ключовим етіологічним чинником розвитку найпоширеніших стоматологічних захворювань: карієсу, гінгівіту, пародонтиту та орального кандидозу. Оральний дисбіоз також асоціюється з підвищеним ризиком системних захворювань, включаючи серцево-судинні хво-

роби, цукровий діабет II типу, злякисні новоутвореннями ротоглотки та нейродегенеративні порушення (хвороба Альцгеймера) (Pathak et al. 2021).

Дослідження мікробіому, його ролі у патогенезі стоматологічних та системних захворювань є надзвичайно актуальними, так як відкривають нові перспективи для створення ефективних профілактичних і терапевтичних стратегій.

У зв'язку з вище сказаним, метою роботи було проаналізувати сучасні літературні дані за останні п'ять років щодо складу, формування мікробіому ротової порожнини та методів його дослідження.

Матеріали

Матеріалами для роботи послуговували вітчизняні та іноземні сучасні наукові праці, що стосувалися вивчення і дослідження мікробіому ротової порожнини та мікрофлори організму людини загалом.

Обговорення

Загальна характеристика особливостей мікробіому ротової порожнини людини. Ротова порожнина – це відкрита система, яка виступає вхідними воротами до організму, тому її мікробіом постійно піддається змінам, що виникають внаслідок споживання їжі, дотримання правил гігієни та особливостей способу життя (Radaic, Kapila 2021).

Мікробіом ротової порожнини дорослої людини, що представлений біоплівкою, стабільний та формується протягом першого року життя. Завдяки активній взаємодії між імунними клітинами та мікроорганізмами забезпечується гомеостаз. Сформована місцева імунна система розвиває толерантність до резидентного мікробіому та разом з міжбактеріальними взаємодіями, наділяє дану відкриту екосистему здатністю протистояти змінам і виявляти стійкість до негативних факторів. Встановлено, що після звичайного профілактичного відвідування стоматолога мікробіом ротової порожнини повертається до попереднього стану, а під'ясенна та над'ясенна біоплівки відтворюють майже до 90 % своєї початкової композиційної структури після повторних епізодів гінгівіту.

З огляду на результати, які наведено на Human Oral Microbiome Database (eHOMD), мікрофлора ротової порожнини також включає бактерії шлунково-кишкового тракту та носової порожнини. Серед них лише 49 % ідентифіковано до виду (Voorhis et al. n.d.), тобто більше половини залишаються невідомими науці.

Етапи формування та склад мікробіому ротової порожнини. Питання формування мікробіому людини залишається дискусійним, але вже є певні загально визнані напрацювання з цього напрямку. Формування неонатальної мікрофлори складає основу для подальшої колонізації певними мікроорганізмами, призводить до становлення більш складного і стабільного мікробіому в старшому віці, стимулює імунну систему, забезпечує захист від потенційних патогенів, модулює розвиток метаболізму та неврологічної функції, впливаючи на здоров'я новонародженого і певної схильності до захворювань у майбутньому (Kim et al. 2024).

Власне формування мікробіому ротової порожнини розпочинається ще до народження за рахунок мікроорганізмів амніотичної рідини та плаценти. Первинний оральний мікробіом найбільш подібний до мікробіому порожнини рота матері, після чого йдуть мікробіоми шкіри, піхви та кишківника (Nardi et al. 2021).

У перші дні та тижні життя дитини мікрофлора ротової порожнини представлена переважно *Streptococcaceae*, *Staphylococcaceae*, *Gemellaceae*, *Pasteurellaceae* та *Lactobacillaceae* (Holgerson et al. 2020; Cheema et al. 2022; Blum et al. 2022). Цей період характеризується високою нестабільністю: наприклад, на 2–5 добу, вміст *Staphylococcus epidermidis* становить 11,1 % мікробного профілю, але вже до 30 доби – знижується до менш ніж 1,0 % (Cheema et al. 2022).

Упродовж перших 3-х місяців формується основа орального мікробіому, представлена такими родами як *Streptococcus*, *Veillonella*, *Gemella* та *Rothia* (Ramadugu et al. 2020). Дослідження показали, що 91,1% немовлят, віком 4-ри місяці мали принаймні один спільний бактеріальний вид зі своїми матерями, при цьому переважали *S. salivarius* та *Veillonella dispar*. Водночас, у даному віковому періоді виявлено специфічні бактеріальні види, характерні лише для раннього дитинства – *Streptococcus lactarius* та *Streptococcus peroris* (Kageyama et al. 2022), які рідко зустрічаються у мікрофлорі дорослої людини і, як правило, зникають до 18-ти місяців (Jo et al. 2021).

До 6-ти місяців спостерігається збільшення кількості представників *Neisseria*, *Gemella*, *Granulicatella*, *Veillonella*, *Haemophilus* та *Prevotella*, що вказує на поступове ускладнення мікробної екосистеми. Додатковими чинниками, які впливають на її розвиток, є прорізування зубів, зміна харчування та поведінкові особливості дитини. З віком мікробіом стає більш різноманіт-

ним і структурованим (Ramadugu et al. 2021; Li et al. 2023).

У півтора роки мікробний склад ще відрізняється від дорослого (Kageyama et al. 2023; Jo et al. 2021), однак у ньому вже домінують *S. salivarius*, *Neisseria perflava* та *Granulicatella adiacens* (Kageyama et al. 2023). На цьому етапі виявляють два відмінні мікробні профілі, які характеризуються переважанням або *S. salivarius*, або *Neisseria* (Kageyama et al. 2023). Подібні мікробні варіанти простежуються також у дітей молодшого шкільного віку, підлітків, дорослих та осіб похилого віку (Zhang et al. 2021). Це свідчить про те, що основа дорослої оральної мікробіоти закладається приблизно до 18-місячного віку, а переважання певного профілю буде впливати на структуру та склад біоплівки.

У віковій групі 1–8 років домінують *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Gemella*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Prevotella*, *Granulicatella*, *Capnocytophaga*, *Leptotrichia*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* і *Neisseria* (Holgerson et al. 2020). Основною тенденцією є зниження частки *Streptococcus* протягом перших семи років та поступове зростання чисельності *Gemella*, *Granulicatella*, *Haemophilus*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* і *Neisseria*.

Таким чином, повністю сформований мікробіом ротової порожнини встановлюється не раніше 8–10 років, коли його структура, різноманітність та функціональні властивості наближаються до показників дорослої мікробіоти.

Різноманітні фактори навколишнього середовища, такі як спосіб пологів, тип вигодування, застосування лікарських препаратів, суттєво впливають на формування орального мікробіому. Зменшення його різноманітності асоціюється з підвищеною схильністю до колонізації коменсальними, умовно-патогенними та патогенними бактеріями.

Дисбіоз мікробіоти порожнини рота у ранньому віці пов'язаний не лише з оральними, але й системними захворюваннями, такими як ендокринні порушення, що провокують дитяче ожиріння, розвиток алергії та запальні захворювання кишківника (Fan, Pedersen 2020; Kageyama, Takeshita 2024).

Є дані, які вказують, що спосіб вигодування впливає на склад мікробіоти ротової порожнини (Kageyama et al. 2022). Грудне вигодування та його тривалість є важливими факторами, що формують мікробіом ротової порожнини немовлят (Oba et al. 2020; Butler et al. 2022). Відмінності

між дітьми на грудному та штучному вигодуванні виявляються протягом перших 2-х днів життя: у новонароджених, які отримують виключно грудне молоко спостерігається вищий вміст *Actinobacillus* і *Neisseria* та менша кількість *Haemophilus* порівняно зі змішаним вигодуванням (Oba et al. 2020).

У мікробіомі дорослої людини присутні *Streptococcus sanguinis* і *Streptococcus salivarius*, що відіграють важливе значення в підтриманні здоров'я слизових оболонок та забезпечують збереження цілісності емалі. Також, наявні представники *Actinomyces*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, які формують зубний наліт та регулюють кислотно-лужний баланс, *Moraxella*, *Neisseria*, *Fusobacterium*, *Prevotella* – виявляють високу здатність до формування біоплівки. Наприклад, *Fusobacterium nucleatum* відіграє важливу роль в опосередкуванні міжродової коагрегації, забезпечуючи організацію та подальший розвиток складної мікробної спільноти (Rajasekaran et al. 2024), а представники *Prevotella sp.* здатні впливати на імунні клітини хазяїна (Könönen et al. 2022).

Гриби, а саме *Candida sp.* та роди *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cryptococcus* є важливою частиною мікробіому ротової порожнини будь-якої людини, при цьому їх вміст складає лише 0,1 % усієї мікробної спільноти (Rajasekaran et al. 2024). Між грибами та бактеріями встановлюються певні антагоністичні взаємодії, що сприяють формуванню специфічної мікробіоти. Гриби сприяють процесу адгезії бактерій до своєї поверхні та епітеліальних клітин слизових оболонок ротової порожнини. Внаслідок чого формуються різноманітні за складом мікробні біоплівки та підвищується бактеріальна резистентність (Du et al. 2022).

У складі мікробіому ротової порожнини переважають такі віруси, як *Herpesviridae*, *Papillomaviridae*, *Anelloviridae* та *Redondoviridae* та присутні бактеріофаги родини *Caudoviridae* (Stolte et al. 2025).

Потрібно відмітити, що якісний та кількісний склад біоплівки в різних ділянках ротової порожнини відрізняється, наприклад, у над'ясенній бляшці домінує аеробна мікрофлора (*Streptococcus spp.*), а у під'ясенній (через низький рівень кисню) – переважають анаеробні бактерії (*Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacteria*). Вміст анаеробних бактерій також вище на задній поверхні язика та піднебінних мигдаликах (Cho et al. 2021; Rajasekaran et al. 2024).

Таким чином, мікробіом ротової порожнини – це динамічна система, яка зазнає змін протягом доби та на всіх етапах розвитку й росту людини (Rajasekaran et al. 2024). Адаптивність мікробної спільноти визначається організмом-хазяїна і загалом станом ротової порожнини (Rosier et al. 2020) й залежить від ряду внутрішніх та зовнішніх факторів.

Явище дисбактеріозу ротової порожнини та його лікування. Як вже зазначено вище, зовнішні чинники здійснюють значний вплив на якісний та кількісний склад мікрофлори ротової порожнини і як наслідок на розвиток тих чи інших патологічних станів, у тому числі дисбактеріозу (Rajasekaran et al. 2024).

Дисбактеріоз ротової порожнини – це зміна кількісного та якісного складу мікрофлори, що призводить до порушення гомеостазу та розвитку патологічних станів. Наслідки дисбіозу пов'язують з розвитком карієсу зубів, гінгівіту, пародонтиту, пухлин щелепи та інвазивним раком порожнини рота тощо (Devaraja, Aggarwal 2025).

Профілактика та корекція дисбіозів основана на застосуванні препаратів, які мають стимулювальну, оновлювальну здатність щодо нормальної мікрофлори. Найпоширенішими та найбільш вивченими засобами є пробіотики. Сьогодні найчастіше пробіотики розглядають як фармацевтичні препарати, що містять живі, непатогенні мікроорганізми, які виявляють позитивний вплив на фізіологічні, біохімічні й імунні процеси в організмі людини шляхом оптимізації та стабілізації функції мікрофлори (Vobug et al. 2023).

З кожним роком спектр застосування пробіотиків продовжує зростати, що пояснюється отриманням нових даних, які свідчать про ефективність їх використання у складі комбінованої терапії хворих з інфекційною, акушерсько-гінекологічною, серцево-судинною, урологічною та іншими патологіями. У сучасній стоматологічній практиці пробіотики застосовують для лікування, а у деяких випадках – з метою профілактики стоматологічних захворювань, у патогенезі яких є дисбіотичні розлади, наприклад карієс, гінгівіт, пародонтит (Vobug et al. 2023).

Для досягнення клінічного ефекту пробіотичні мікроорганізми мають бути життєздатними, а терапевтичні результати досягаються при щоденному споживанні від 10^7 до 10^{11} живих бактерій (Palai et al. 2020).

Сьогодні з'явилися препарати нового покоління, які є дуже перспективними – це метабіотики. Метабіотиками називають біоактивні сполуки, що

утворюються у результаті життєдіяльності пробіотичних мікроорганізмів, які позитивно впливають на різні фізіологічні процеси (Jang et al. 2024). Репрезентативними компонентами метабіотиків є коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК), поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), бактеріоцини, полісахариди та пептиди (Karoor et al. 2022). Розробка даних препаратів вважається надзвичайно актуальною та багатообіцяючою.

Сучасні методи діагностики мікробіому та мікрофлори ротової порожнини. З огляду на різноманіття світу мікроорганізмів та складність їх ідентифікації, на даний момент інформація щодо складу мікробіому людини є неповною та потребує подальших досліджень. Коли говорять за вивчення мікрофлори людини, то виділяють застосування традиційних методів дослідження та сучасних молекулярно-генетичних технологій. Кожен із цих напрямків має свої переваги та недоліки (Ivashko et al. 2023).

Найпоширенішими методами виділення та ідентифікації мікроорганізмів залишаються традиційні, що базуються на використанні специфічних поживних середовищ. Мікроорганізми відрізняються за своїми потребами, і тому не існує єдиного середовища або стандартних умов культивування, які б забезпечували ріст усіх видів, тому для ідентифікації певних представників важливо використовувати диференційно-діагностичні поживні середовища, що дозволяють визначати відмінності у метаболічній активності мікроорганізмів за допомогою систем біохімічних індикаторів та селективні, які характеризуються вибірковою ростом певної групи мікроорганізмів (Ivashko et al. 2023).

Одними із сучасних середовищ, що широко застосовуються у лабораторній практиці є хромогенні. Флуорогенні субстрати, що входять до їх складу, гідролізуються під впливом специфічних ферментів, які виділяються кожним видом мікроорганізмів і це призводить до зміни кольору середовища. Таким чином, можна швидко та ефективно ідентифікувати види (Sanmak, Aksaray 2021). Після виділення чистої культури визначаються фенотипічні властивості досліджуваного мікроорганізму для подальшої ідентифікації.

Основними біохімічними тестами у клінічній мікробіології є визначення каталази, оксидази, індолу, H_2S тощо. Більшість сучасних біохімічних тест-наборів містять комбінацію широкого спектру біохімічних визначень, які поєднуються в одному тесті.

З одного боку, традиційні методи доступні та надають інформацію про якісний і кількісний

склад мікроорганізмів у зразку, але час, необхідний для ідентифікації, складає щонайменше 2-5 діб (Ferone et al. 2020). Крім того, традиційні методи не дають змоги ідентифікувати некультивовані мікроорганізми. Однак їх перевагою є можливість зберегти отримані мікроорганізми та перевірити їх чутливість до антибіотиків для ефективного лікування пацієнта.

Окремо потрібно сказати про застосування імунологічних методів та мас-спектрометрії (МС). Основний принцип імунологічних методів полягає у дослідженні взаємодії між антитілом та антигеном, але їх використання супроводжується рядом недоліків, так як незважаючи на високу специфічність аналізу, це може призвести до неправильних результатів або недооцінки наявності патогену. Деякі імунологічні методи є дорогими, що може бути обмежувальним фактором для багатьох лабораторій. Крім того, наявність хронічних або імунодефіцитних станів впливає на точність та надійність отриманих результатів (Taría Rico et al. 2020). Але потрібно відмітити, що правильно використані імунологічні методи залишаються основними у визначенні імунної відповіді та ідентифікації патогенів.

Розвиток мас-спектрометрії (МС) призвів до її широкого використання у мікробіології (Mahmud, Garrett 2020), що прискорило та полегшило ідентифікацію мікроорганізмів. При цьому МС має більш низьку вартість та простоту використання порівняно з традиційними культуральними методами. Основним принципом МС є аналіз іонів на основі їх співвідношення маси до заряду (m/z), що дозволяє вивчати молекулярну структуру, масу та концентрацію речовин у різних типах зразків (Sun et al. 2021). Поєднання МС з газовою або рідинною хроматографією значно розширило можливості цього методу, що сприяє кращому розумінню біологічних систем, дозволяючи аналізувати широкий спектр біомолекул (Fialkov et al. 2020).

Сучасні методи дослідження мікробіому ротової порожнини за останні десятиліття зазнали значного розвитку, що дало змогу перейти від традиційних культуральних підходів до високопродуктивних молекулярних технологій, так як близько половини видів мікроорганізмів ротової порожнини не піддаються культивуванню через їхню приналежність до складних полімікробних біоплівки, а також необхідністю специфічних умов, які важко відтворити *in vitro*, тому культуральні методи не відображають повного спектра мікробного різноманіття та не показують асоціативний характер існування більшості оральних мікроорганізмів (Xiao et al. 2023).

Поява полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) стала важливим етапом у розвитку діагностики. Метод ПЛР забезпечив швидку ампліфікацію нуклеїнових кислот з високою чутливістю та специфічністю, що дозволило виявляти окремі мікробні гени у зразках з низькою концентрацією ДНК (Ivashko et al. 2023).

Застосування ПЛР у реальному часі додатково усунуло потребу в пост-ПЛР обробці, мінімізуючи ризик контамінації. Водночас даний метод має певні недоліки: він не розрізняє живі та мертві клітини, орієнтований на обмежену кількість генетичних локусів і не придатний для виявлення невідомих мікроорганізмів. Це зумовило потребу у впровадженні високопродуктивних платформ, здатних забезпечити ширший огляд мікробного ландшафту (Zhu et al. 2020).

Секвенування генів 16S рРНК стало революційним інструментом для дослідження бактеріальної таксономії. Метод базується на виявленні гена 16S рРНК, який є специфічним для кожного виду мікроорганізмів (Church et al. 2020). Завдяки функціональній консервативності та наявності варіабельних ділянок цей маркер дозволяє ідентифікувати бактерії, оцінювати різноманіття та будувати філогенетичні моделі. Методика дала змогу встановити специфічні бактеріальні сигнатури, пов'язані зі станом ротової порожнини, зокрема – з пародонтитом, карієсом та системними порушеннями. Проте секвенування 16S рРНК має певні межі: ідентифікація на рівні виду часто недоступна, при цьому аналіз не охоплює різноманіття вірусів та грибів. Для останніх застосовують секвенування ITS-маркерів, яке дає змогу досліджувати грибові спільноти (Xiao et al. 2023).

Мікрочипи ДНК стали проміжним етапом між традиційними молекулярними методами та високопродуктивним секвенуванням. Вони забезпечують одночасну детекцію сотень і тисяч мішеней у межах одного аналізу. Мікроматриці на основі зондів до консервативних ділянок 16S рРНК, зокрема HOMIM та вдосконалена платформа HOMINGS, дали змогу описати сотні бактеріальних таксонів порожнини рота та виявляти відмінності у мікробних спільнотах при різних патологічних станах. Нові платформи, такі як OralAgray значно розширили діагностичні можливості та забезпечили високу селективну здатність навіть у складних мікробних матрицях. Попри обмеження щодо чутливості, мікрочипи залишаються зручними для стандартизованих багатомішеневих аналізів (Xiao et al. 2023).

Секвенування наступного покоління (next-generation sequencing, NGS) стало фундаментом сучасної мікробіологічної діагностики завдяки масивному паралельному секвенуванню багатьох фрагментів ДНК або РНК та високій продуктивності (Hu et al. 2021). NGS-платформи, такі як Illumina MiSeq, забезпечують глибоке покриття зразків та дозволяють досліджувати структуру мікробних спільнот на рівні оперативних таксономічних одиниць. Аналіз гіперваріабельних ділянок 16S рРНК за допомогою NGS дозволив визначити мікробні біомаркери, пов'язані з карієсом, синдромом Шегрена, змінами мікробіому в немовлят залежно від способу народження та іншими фізіологічними й патологічними станами. Попри високу чутливість, метод спрямований переважно на бактеріальну ДНК і має певні технічні обмеження (Xiao et al. 2023).

Сьогодні метагеномне секвенування наступного покоління (mNGS), або метод «дробовика», визнано найбільш комплексним підходом, що дозволяє аналізувати весь об'єм нуклеїнових кислот у зразку. Ця технологія забезпечує одночасне виявлення бактерій, вірусів, грибів та паразитів, а також оцінює їх кількість. Використання mNGS дає змогу ідентифікувати коінфекції, рідкісні або нові патогени, формуючи повний профіль мікробіому. Важливою перевагою методу є його висока ефективність при дослідженні складних інфекційних захворювань слизової оболонки та передракових станів, зокрема лейкоплакії ротової порожнини (Xiao et al. 2023). Практичне застосування mNGS продемонструвало здатність ідентифікувати широкий спектр збудників, таких як *Candida albicans* та гамма-герпесвірус людини 4-го типу, протягом короткого проміжку часу (до 36 годин) (Song et al. 2022).

Сьогодні у вивченні мікробіому активно застосовуються моделі на germ-free тваринах (Sheikha et al. 2024; Chen et al. 2022). Germ-free тварини – це безмікробні особини, народжені шляхом кесаревого розтину та вирощені в абсолютно стерильних умовах, які використовуються для вивчення впливу мікрофлори на фізіологічний стан макроорганізму. Попри високу наукову цінність, використання таких моделей обмежується складністю утримання, необхідністю постійного мікробіологічного контролю та значними економічними витратами. Загалом гнотобіотичні моделі є незамінним інструментом для дослідження ролі орального мікробіому в розвитку дисбіозу, імунних реакцій та захворювань ротової порожнини, зокрема карієсу, пародонтиту й онкопатологій (Gopinath et al. 2024).

Окремо потрібно відмітити omics-технології, до яких належить геноміка, транскриптоміка, протеоміка та метаболоміка, які є сучасними високоефективними підходами, що забезпечують дослідження біологічних систем на різних рівнях молекулярної організації та відкривають нові можливості для комплексного аналізу клітинних процесів (Ivashko et al. 2023; Peruzzotti-Jametti et al. 2024).

Застосування цих методів переважно на основі MS та секвенування ДНК, дозволяє здійснювати кількісну оцінку протеомних і метаболомних профілів з високою точністю та відтворюваністю. Сучасні дослідження свідчать, що мікроорганізми ротової порожнини здатні колонізувати віддалені органи і системи, модулювати імунні реакції та брати участь у патогенезі системних захворювань, у тому числі розвитку колоректального раку. У зв'язку з цим omics-технології сприяють глибшому розумінню складних біологічних взаємодій та оптимізації діагностичних і терапевтичних стратегій шляхом швидкої й точної ідентифікації мікроорганізмів. Водночас їх впровадження обмежується високою вартістю обладнання, складністю методик і потребою у спеціалізованих біоінформатичних навичках (Ivashko et al. 2023).

Сукупність сучасних методів діагностики мікробіому ротової порожнини дозволяє отримувати всебічні дані про склад, різноманіття та функціональні властивості мікробних спільнот. Перехід від культуральної діагностики до молекулярних та пост-геномних технологій забезпечило якісно новий рівень розуміння ролі мікробіому в підтриманні гомеостазу та розвитку патологій. Подальше покращення інтегрованих підходів, що поєднують метагеноміку, метатранскриптоміку та мультиомні методи, відкриває перспективи для персоналізованої діагностики й терапії захворювань ротової порожнини та системних порушень, пов'язаних зі станом орального мікробіому.

Висновки

Узагальнюючи проведений аналіз, можна зробити висновок, що мікробіом ротової порожнини – це унікальна, динамічна, але при цьому стабільна екосистема, сформована у специфічній відкритій біологічній ніші, що постійно знаходиться під впливом ряду факторів зовнішнього середовища та відіграє важливу роль у розвитку місцевого імунітету й підтримує загальний гомеостаз організму людини. Вивчення та встановлення основних етапів розвитку, формування та функціонування мікробіому ротової порожнини дозволить виявляти та попереджати патологічні стани як інфекційної,

так і неінфекційної природи. Порушення складу оральної мікрофлори – це основна причина патогенезу стоматологічних захворювань та системних порушень в організмі. Тому, так важливо розуміти та знати будову і властивості оральної біоплівки.

Сучасний розвиток діагностичних методів – від класичних культуральних до високотехнологічних омікс-технологій дозволяє отримати загальне уявлення про склад та функціональну активність мікробних асоціацій, що формують

біоплівки ротової порожнини. Комплексне застосування різних методів забезпечує ідентифікацію біомаркерів захворювань та дозволяє профілактувати багато патологій.

Таким чином, вивчення мікробіому ротової порожнини є важливим напрямом сучасної мікробіології та стоматології, що дозволяє застосовувати персоналізовану діагностику, розробляти ефективні методи профілактики та терапії для збереження здоров'я людини від народження.

-
- ALRASHDAN, M. S., LEO, J. C., DOBLE, A., MCCULLOUGH, M., PORTER, S. (2023) The Effects of Antimicrobial Mouthwashes on Systemic Disease: What Is the Evidence? *International Dental Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.08.012>
- BLUM, J., SILVA, M., BYRNE, S.J., BUTLER, C.A., ADAMS, G.G., REYNOLDS, E.C., DASHPER, S.G. (2022) Temporal development of the infant oral microbiome. *Critical Reviews in Microbiology*, 48(6), 730-742. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2021.2025042>
- BOBYR V. V., NAZARCHUK O. A., PALII V. H., KRYZHANOVSKAA. V., BOBYR N.A., VLASENKO I. H., ZHEMERA N. A. (2023) Mikrobiom liudyny ta suchasni pidkhody do yoho zberezhenia (analytychnyi ohliad) [The human microbiome and modern approaches to its preservation (analytical review)]. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 27(3), 495–500. (in Ukrainian) [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(3\)-23](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(3)-23)
- BUTLER, C. A., ADAMS, G. G., BLUM, J., BYRNE, S. J., CARPENTER, L., GUSSY, M. G., CALACHE, H., CATMULL, D. V., REYNOLDS, E. C., DASHPER, S. G. (2022) Breastmilk influences development and composition of the oral microbiome. *Journal of Oral Microbiology*, 14(1). <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2096287>
- CHEEMA, A.S., TREVENEN, M.L., TURLACH, B.A., FURST, A.J., ROMAN, A.S., BODE, L., GRIDNEVA, Z., LAI, C.T., STINSON, L.F., PAYNE, M.S., GEDDES, D.T. (2022) Exclusively Breastfed Infant Microbiota Develops over Time and Is Associated with Human Milk Oligosaccharide Intakes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2804. <https://doi.org/10.3390/ijms23052804>
- CHEN, C., LIAO, J., XIA, Y., XIA LIU, X., JONES, R., HARAN, J., MCCORMICK, B., SAMPSON, T.R., ALAM, A., YE, K. (2022) Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation. *Gut*, 71(11), 2233-2252. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326269>
- CHO, Y.-D., KIM, K.-H., LEE, Y.-M., KU, Y., SEOL, Y.-J. (2021) Oral Microbiome and Host Health: Review on Current Advances in Genome-Wide Analysis. *Applied Sciences*, 11(9), 4050. <https://doi.org/10.3390/app11094050>
- CHURCH, D. L., CERUTTI, L., GÜRTLER, A., GRIENER, T., ZELAZNY, A., EMLER, S. (2020) Performance and Application of 16S rRNA Gene Cycle Sequencing for Routine Identification of Bacteria in the Clinical Microbiology Laboratory. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4). <https://doi.org/10.1128/cmr.00053-19>
- DEVARAJA, K., AGGARWAL, S. (2025) Dysbiosis of Oral Microbiome: A Key Player in Oral Carcinogenesis? A Critical Review. *Biomedicines*, 13(2), 448. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020448>
- DU, Q., REN, B., ZHOU, X., ZHANG, L., XU, X. (2022) Cross-kingdom interaction between *Candida albicans* and oral bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.911623>
- FAN, Y., PEDERSEN, O. (2020) Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19(1), 55–71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
- FAROOQUI, T., FAROOQUI, A.A. (2021) *Gut Microbiota in Neurologic and Visceral Diseases*. Chapter 1. Gut microbiota: Implications on human health and diseases. Academic Press, pp. 7-34.
- FERONE, M., GOWEN, A., FANNING, S., SCANNELL, A. G. M. (2020) Microbial detection and identification methods: Bench top assays to omics approaches. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(6), 3106–3129. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12618>
- FIALKOV, A. B., LEHOTAY, S. J., AMIRAV, A. (2020) Less than one minute low-pressure gas chromatography - mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1612, 460691. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460691>
- GOPINATH, D., PANDIAR, D., LI, Z., PANDA, S. (2024) Rodent models for oral microbiome research: considerations and challenges – a mini review. *Frontiers in Oral Health*, 5. <https://doi.org/10.3389/froh.2024.1439091>
- HOLGERSON, P., ESBERG, A., SJÖDIN, A., WEST, C.E., JOHANSSON, I. (2020) A longitudinal study of

- the development of the saliva microbiome in infants 2 days to 5 years compared to the microbiome in adolescents. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66658-7>
- HU, T., CHITNIS, N., MONOS, D., DINH, A. (2021) Next-generation sequencing technologies: An overview. *Human Immunology*, 82(11), 801–811. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.02.012>
- IVASHKO, M., BURMEI, S., YUSKO, L., CHAIKOVSKA, T., BOYKO, N. (2023) Mikrobiolohichna diahnostryka: vid tradytsiinykh do molekuliarno-henetychnykh metodiv: ohliad literatury [Microbiological diagnostics: From traditional to molecular genetic methods: A literature review]. *Bulletin Of Medical And Biological Research*, 5(4), 34–41. (in Ukrainian) <https://doi.org/10.61751/bmbr/4.2023.34>
- JANG, H. J., LEE, N.-K., PAIK, H.-D. (2024) A Narrative Review on the Advance of Probiotics to Metabiotics. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 34(3), 487-494. <https://doi.org/10.4014/jmb.2311.11023>
- JO, R., YAMA, K., AITA, Y., TSUTSUMI, K., ISHIHARA, C., MARUYAMA, M., TAKEDA, K., NISHINAGA, E., SHIBASAKI, K.-I., MORISHIMA, S. (2021) Comparison of oral microbiome profiles in 18-month-old infants and their parents. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78295-1>
- KAGEYAMA, S., FURUTA, M., TAKESHITA, T., MA, J., ASAKAWA, M., YAMASHITA, Y. (2022) High-Level Acquisition of Maternal Oral Bacteria in Formula-Fed Infant Oral Microbiota. *mBio*, 13(1). <https://doi.org/10.1128/mbio.03452-21>
- KAGEYAMA, S., MA, J., FURUTA, M., TAKESHITA, T., ASAKAWA, M., OKABE, Y., YAMASHITA, Y. (2023) Establishment of tongue microbiota by 18 months of age and determinants of its microbial profile. *mBio*, 14. <https://doi.org/10.1128/mbio.01337-23>
- KAGEYAMA, S., TAKESHITA, T. (2024) Development and establishment of oral microbiota in early life. *Journal of Oral Biosciences*, 66(2), 300-303. <https://doi.org/10.1016/j.job.2024.05.001>
- KAPOOR, B., SINGH, A., GULATI, M., SINGH, S. K., RANI, P., ALZHRANI, Q., DUA, K., DUREJA, H., CORRIE, L. (2022) Orchestration of Obesolytic Activity of Microbiome: Metabiotics at Centre Stage. *Current Drug Metabolism*, 23(2), 90-98. <https://doi.org/10.2174/1389200223666220211095024>
- KIM, Y.H., LEE, T.Y., KIM, H.Y., JEONG, S.J., HAN, J.H., SHIN, J.E., LEE, J.H., KANG, C.M. (2024) Natal factors influencing newborn's oral microbiome diversity. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78609-7>
- KÖNÖNEN, E., FTEITA, D., GURSOY, U. K., GURSOY, M. (2022) *Prevotella* species as oral residents and infectious agents with potential impact on systemic conditions. *Journal of Oral Microbiology*, 14(1). <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2079814>
- LI, Y., SARAITHONG, P., ZHANG, L., DILLS, A., PASTER, B.J., XIAO, J., WU, T.T., JONES, Z. (2023) Dynamics of oral microbiome acquisition in healthy infants: A pilot study. *Frontiers in Oral Health*, 4. <https://doi.org/10.3389/froh.2023.1152601>
- MAHMUD, I., GARRETT, T. J. (2020) Mass Spectrometry Techniques in Emerging Pathogens Studies: COVID-19 Perspectives. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 31(10), 2013–2024. <https://doi.org/10.1021/jasms.0c00238>
- McGRATH, C., CLARKSON, J., GLENNY, A.-M., WALSH, L., HUA, F. (2023) Effectiveness of Mouthwashes in Managing Oral Diseases and Conditions: Do They Have a Role? *International Dental Journal*, 73(2), S69–S73. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2023.08.014>
- MELESHKO, T., PALLAH, O., BOYKO, N. (2022) Individual microbiota correction and human health: programming and reprogramming of systemic and local immune response. *Microbiome, Immunity, Digestive Health and Nutrition*, pp. 53–67. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-822238-6.00015-7>
- NARDI, G.M., GRASSI, R., NDOKAJ, A., ANTONIONI, M., JEDLINSKI, M., RUMI, G., GROCHOLEWICZ, K., DUS-ILNICKA, I., GRASSI, F.R., OTTOLENGHI, L., MAZUR, M. (2021) Maternal and Neonatal Oral Microbiome Developmental Patterns and Correlated Factors: A Systematic Review—Does the Apple Fall Close to the Tree? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11), 5569. <https://doi.org/10.3390/ijerph18115569>
- OBA, P.M., HOLSCHER, H.D., MATHAI, R.A., KIM, J., SWANSON, K.S. (2020) Diet Influences the Oral Microbiota of Infants during the First Six Months of Life. *Nutrients*, 12(11), 3400. <https://doi.org/10.3390/nu12113400>
- PALAI, S., DERECHO, C.M.P., KESH, S.S., EGBUNA, C., ONYEIKE, P.C. (2020) Prebiotics, Probiotics, Synbiotics and Its Importance in the Management of Diseases. *Functional Foods and Nutraceuticals*, pp. 173-196. https://doi.org/10.1007/978-3-030-42319-3_10
- PATHAK, J. L., YAN, Y., ZHANG, Q., WANG, L., GE, L. (2021) The role of oral microbiome in respiratory health and diseases. *Respiratory Medicine*, 185, 106475. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106475>
- PERUZZOTTI-JAMETTI, L., WILLIS, C. M., KRZAK, G., HAMEL, R., PIRVAN, L., IONESCU, R.-B., REISZ, J. A., PRAG, H. A., GARCIA-SEGURA, M.E., WU, V., XIANG, Y., BARLAS, B., CASEY, A. M., NICAISE, A. M., ROTH, L., BATES, G. R., HUANG, H., PRASAD, P., VINCENT, A. E., FREZZA, C., VISCOMI, C., BALMUS, G., TAKATS, Z., MARIONI, J. C., D'ALESSANDRO, A., MURPHY, M. P., MOHORIANU, I., PLUCHINO, S. (2024) Mitochondrial complex I activity in microglia sustains neuroinflammation. *Nature*, 628(8006), 195–203. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07167-9>
- RADAIC, A., KAPILA, Y. L. (2021) The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 1335–1360. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.02.010>

- RAJASEKARAN, J. J., KRISHNAMURTHY, H. K., BOSCO, J., JAYARAMAN, V., KRISHNA, K., WANG, T., BEI, K. (2024) Oral Microbiome: A Review of Its Impact on Oral and Systemic Health. *Microorganisms*, 12(9), 1797. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091797>
- RAMADUGU, K., BHAUMIK, D., LUO, T., GICQUELAIS, R.E., LEE, K.H., STAFFORD, E.B., MARRS, C.F., NEISWANGER, K., MCNEIL, D.W., MARAZITA, M.L., FOXMAN, B. (2020) Maternal Oral Health Influences Infant Salivary Microbiome. *Journal of Dental Research*, 100(1), 58-65. <https://doi.org/10.1177/0022034520947665>
- ROSIER, B. T., MOYA-GONZALVEZ, E. M., CORELL-ESCUIN, P., MIRA, A. (2020) Isolation and Characterization of Nitrate-Reducing Bacteria as Potential Probiotics for Oral and Systemic Health. *Frontiers in Microbiology*, 11, 555465. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.555465>
- SANMAK, E., AKSARAY, S. (2021) Comparison of Chromogenic Culture Media, Rapid Immunochromatographic Test and Temocillin Resistance for The Detection of OXA-48 Carbapenemase-Positive Klebsiella Pneumonia Strains. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 12(4). <https://doi.org/10.29333/jcei/11267>
- SHEIKHA, I.A., BIANCHI-SMAK J., LAUBITZ, D., SCHIRO, G., MIDURA-KIELAA, M.T., BESSELSSEN, D. G., VEDANTAMD, G., JARMAKIEWICZE, S., FILIP, R., GHISHAN F. K., GAO N., KIELAA, P. R. (2024) Transplant of microbiota from Crohn's disease patients to germ-free mice results in colitis. *Gut microbes*, 16(1), 2333483. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2333483>
- SONG, Y., SONG, F., LIU, S., CHEN, S., SONG, Z. (2022) Rapid diagnosis of a complex oral mucosal infection using metagenomic next-generation sequencing: a case report. *Journal of International Medical Research*, 50(11). <https://doi.org/10.1177/03000605221136679>
- STOLTE, K. N., SLOTS, J., DOMMISCH, H. (2025) The Role of Viruses in the Pathogenesis of Periodontitis. *Journal of Periodontal Research*. <https://doi.org/10.1111/jre.70039>
- SUN, Y., STRANSKY, S., AGUILAN, J., KOUL, S., GARFORTH, S. J., BRENOWITZ, M., SIDOLI, S. (2021) High throughput and low bias DNA methylation and hydroxymethylation analysis by direct injection mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 1180, 338880. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338880>
- TAPIA RICO, G., CHAN, M. M., LOO, K. F. (2020) The safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancers and pre-existing chronic viral infections (Hepatitis B/C, HIV): A review of the available evidence. *Cancer Treatment Reviews*, 86, 102011. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102011>
- VOORHIS, A., DEWHIRST, F. E., MARK WELCH, J., KAUFFMAN, K., YOST, S., WEIR, S., YASKELL, T., CHEN, T., WADE, W. G. (n.d.) *expanded Human Oral Microbiome Database*. HOMD: Human Oral Microbiome Database. Available from: <https://www.homd.org/> (accessed 09.12.2025)
- XIAO, X., LIU, S., DENG, H., SONG, Y., ZHANG, L., SONG, Z. (2023) Advances in the oral microbiota and rapid detection of oral infectious diseases. *Frontiers in Microbiology*, 14, 3389. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1121737>
- ZHANG, D., TAKESHITA, T., FURUTA, M., KAGEYAMA, S., ASAKAWA, M., NAMBU, K., YAMASHITA, Y. (2021) Tongue Microbiota Composition and Dental Caries Experience in Primary School Children. *mSphere*, 6(2). <https://doi.org/10.1128/msphere.01252-20>
- ZHU, H., ZHANG, H., XU, Y., LAŠŠÁKOVÁ, S., KORABEČNÁ, M., NEUŽIL, P. (2020) PCR past, present and future. *BioTechniques*, 69(4), 317–325. <https://doi.org/10.2144/btn-2020-0057>

Дата першого надходження статті до видання: 25.12.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 11.02.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026