# ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI10.31718/2077-1096.20.2.253
УДК 615.322./454.142.015:616.31./314-002-02:616-022.7

***Дев'яткіна Н.М., Боброва Н.О., Важнича О.М., Лобань Г.А., Дев'яткіна Т.О.***

## ВПЛИВ ЕФІРНИХ ОЛІЙ НА МІКРООРГАНІЗМИ, АСОЦІЙОВАНІ З КАРІЄСОМ І ПАРОДОНТИТОМ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*Ротова порожнина містить велику кількість бактерій, деякі з яких залучені до розвитку карієсу та пародонтиту (S. mutans, S. sobrinus, Lactobacilli spp, P. intermedia, P. gingivalis, T. forythus). Недоліки існуючих антисептиків, які застосовуються в стоматології, зумовлюють необхідність вивчення антибактеріальних лікарських засобів рослинного походження, зокрема ефірних олій. Метою огляду є аналіз літературних джерел у базах даних PubMed і Google Scholar, пов'язаних з впливом ефірних олій гвоздики, м'яти, чебрецю, евкаліпту, чайного дерева та їх складових на карієсогенну та пародонтопатичну мікрофлору. Встановлено, що в більшості досліджень in vitro оцінювали активність ефірних олій або ізольованих з них сполук (евгенолу, ментолу, тимолу, карвакролу, евкаліптолу та терпінен-4-олу) проти S. mutans, який вважають найбільш карієсогенним з оральних стрептококів, причому дослідники обмежуються визначенням чутливості мікроорганізму та впливу на утворення ним біоплівки. Лише в окремих роботах розглядають дію ефірних олій на фактори вірулентності оральних патогенів, зокрема на глікозилтрансферазу. Клінічні дослідження ефірних олій, їх компонентів та комбінацій підтверджують терапевтичний потенціал цих засобів in vivo, але порушують питання щодо їх ефективності з огляду на коротку дію, яка за силою не перевищує ефект хлоргексидину. Вважають, що ефірні олії гвоздики, м'яти, чебрецю, евкаліпту, чайного дерева та їх складові доцільно використовувати при карієсі і пародонтиті. Вони також мають перспективи застосування як інгредієнти засобів гігієни для порожнини рота, консерванти стоматологічних лікарських форм, засоби для боротьби з галітозом. При раціональному призначенні ефірні олії можуть виявитися корисними у поліпшенні якості стоматологічного лікування та профілактичних процедур.*

Ключові слова: ефірна олія, протимікробна дія, карієс, пародонтит, біоплівка,

*Робота виконана в межах планової ініціативної НДР кафедри експериментальної та клінічної фармакології Української медичної стоматологічної академії «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин та лікарських засобів для корекції порушень гомеостазу різної етіології», номер держреєстрації 0117u004681.*

Незважаючи на значні досягнення в лікуванні і профілактиці захворювань ротової порожнини, проблеми з оральним здоров'ям залишаються актуальними, особливо серед соціально незахищених груп населення, як у країнах, що розвиваються, так і в розвинених країнах [1]. Зуби та їх опорні ясенні структури піддаються інфікуванню певними бактеріями, що викликає карієс та гінгівіт, який може з часом призвести до пародонтиту. Карієс і захворювання пародонту негативно впливають на загальний стан здоров'я, якість життя і працездатність [2]. Встановлено, що хронічна локалізована інфекція у вигляді пародонтиту може сприяти ішемічній хворобі серця [3].

Ротова порожнина містить велику кількість бактерій, у тому числі у стані бактеріальної біоплівки, і деякі з цих бактерій залучені до таких захворювань ротової порожнини, як карієс та пародонтит. Серед основних каріогенних бактерій - *Streptococcus spp*., особливо *S. mutans* та *S. sobrinus*, *Lactobacilli spp* [4, 5, 6]. Пародонтит спричиняють *A. actinomycetemcomitans, P. intermedia, P. gingivalis* і *T. forsythia*, які часто виділяються з ясенних кишень та субгінгівальних бляшок пацієнтів [7].

З метою пригнічення карієсогенної та пародонтопатичної мікрофлори застосовують традиційні протимікробні засоби, але побічні ефекти синтетичних антисептиків та антибіотиків (наприклад, дисгевзія, посилена десквамація епітелію, фарбування зубів), розвиток резистентних штамів бактерій та висока вартість стандартних схем лікування, зумовлюють необхідність вивчення антибактеріальних лікарських засобів рослинного походження [8]. Серед природних біоактивних агентів з протимікробною активністю привертають увагу ефірні олії (ЕО), які здатні впливати не тільки на планктонні, а й на плівкоутворюючі штами мікроорганізмів [9, 10, 11]. Відомо багато аналітичних досліджень, які систематизують протимікробну дію і терапевтичні властивості ЕО [12, 13, 14], але опубліковано порівняно мало оглядів щодо обґрунтування їх застосування в стоматології як антибактеріальних засобів.

Метою представленого систематичного огляду є аналіз опублікованих даних, пов'язаних з

впливом окремих ЕО та їх складових на карієсогенну та пародонтопатичну мікрофлору.

**Матеріали та методи дослідження**

Для виявлення відповідної літератури було проведено електронний пошук у базах даних PubMed та Google Scholar глибиною 10 років. Здійснювали скринінг заголовків та рефератів. У цей огляд були включені лише оригінальні (як експериментальні, так і клінічні) статті та огляди, що стосуються ЕО гвоздики, м'яти, чебрецю, евкаліпту, чайного дерева, які найчастіше використовуються стоматологами-терапевтами.

**Основний зміст**

ЕО - це ароматичні ліпофільні рідини, отримані з рослинної сировини (квіти, бутони, насіння, листя, кора, плоди та коріння), як здійснюють захист рослин від фітопатогенів або слугують принадою для запилювачів [15]. Відомо кілька тисяч ЕО, з яких 300 є комерційно важливими [16]. ЕО - вторинні метаболіти рослин, складовими яких є суміші терпенових вуглеводнів, особливо монотерпенів і сесквітерпенів, а також альдегіди, кетони, епоксиди, спирти та складні ефіри. [13]. ЕО значно відрізняються за своїм складом, і, навіть олія, що добувається з рослин одного виду, відрізняється за співвідношенням компонентів у різних регіонах та залежно від умов вирощування, збирання та екстрагування рослинної сировини [17, 18]. Втім, автори сходяться на тому, що протимікробна активність ЕО зумовлена низкою дрібних терпеноїдів та фенольних сполук. [13]. Вважають, що саме монотерпени є основними сполуками, які виявляють потужну антибактеріальну активність проти карієсасоційованих мікроорганізмів [19].

Пошкодження мембран мікроорганізмів пропонується як головний механізм дії ЕО [20]. Важливу роль у їх протимікробній активності відіграє розчинність ЕО у фосфоліпідному двошарові клітинних мембран.

Далі обговорюються сучасні уявлення про антибактеріальні властивості ЕО, які реально застосовуються для профілактики і лікування карієсу та пародонтиту. Для всіх цих олій важливо, що вони здатні впливати на бактеріальні патогени без пригнічення резидентних мікроорганізмів ротової порожнини [8].

Описано, що олія гвоздики (*E. caryophyllata*) має антисептичні та знеболюючі ефекти [21]. Основними її сполуками є фенілпропаноїди евгенол і β-каріофілен. Гвоздична олія широко використовується в стоматології і діє проти патогенів, пов'язаних з карієсом та пародонтитом. Дослідження, проведені на ЕО чайного дерева, лаванди, чебрецю, м'яти та гвоздики проти трьох поширених оральних збудників (*S. aureus, E. faecalis, E. coli*) показали більшу гальмівну дію гвоздичної олії у порівнянні з рештою застосованих ЕО, яка виявлялася при найнижчому рівні концентрації. Поряд з цим, гвоздична олія та евгенол виявляли синергізм з антибіотиками проти бактерій ротової порожнини [22].

Евгенол являє собою основну складову ЕО з гвоздики (*E. caryophillis*) та кориці (*C zeylanicum*), яка має антисептичну, анестезуючу, анальгетичну, антиоксидантну, протизапальну активність, поліпшує проникність інших речовин при місцевому застосуванні [23]. У стоматології він використовується як компонент цементу для тимчасової герметизації каріозних порожнин та кореневих каналів або як основа для їх остаточного заповнення.

Евгенол демонструє сильну протимікробну активність проти широкого спектру грамнегативних та грампозитивних бактерій. Він впливає і на планктонні, і на біоплівкові форми мікроорганізмів [24]. Відмічають, що евгенол більш активний за ЕО гвоздики проти *S. mutans*, якщо судити з його нижчої мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) [21]. Оскільки евгенол має багатообіцяючу протимікробну активність проти стрептококів, зокрема *S. mutans*, його розглядають як протикаріозний засіб для подальшого клінічного тестування і цікаве джерело нових препаратів.

Евкаліптова олія має основним компонентом 1,8-цинеол, а також містить α-пінен, α-терпінеол, транс-пінокарвеол, лимонен, терпінен-4-ол та інші сполуки.[25]. ЕО евкаліпту (*E. globulus*) має протимікробну активність щодо грамнегативних бактерій (*E. coli*) та грампозитивних бактерій (*S. aureus*) [25, 26]. Дослідження, проведені на восьми видах евкаліпту, показують, що олія *E. odorata* має сильну антибактеріальну дію проти *S. aureus, H. influenzae, S. pyogenes, S. pneumonia* [27]. Вона демонструє гальмівну дію на оральні патогени, зокрема на *L. acidophilus*, що робить цю олію придатною для використання в якості протикаріозного засобу [28].

Олія м'яти (*Mentha spp.*) - одна з найпопулярніших і широко використовуваних ЕО, яка, крім протимікробної та антиоксидантної дії, має здатність поліпшувати сенсорні властивості лікарських форм [29] У ній ментол визначається як основна сполука, за якою слідують ментилацетат та ментофуран [30].

ЕО м'яти (*M. piperita* та *M. spicata*) демонстрували протимікробну активність проти *S. mutans* KPSK2 та *L. casei* у методах диск-дифузії та мікророзведень, а також затримували утворення біоплівки *S. mutans* та редукували *in vitro* зрілу біоплівку [31].

Ментол - сполука, яка постійно викликає інтерес фармацевтичної та харчової промисловості останніми десятиліттями. Це терпеноїд з кристалічною будовою, природним ізомером якого є (-) – ментол. Дослідження *in vitro* та *in situ* показали, що ментол пригнічує ріст як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, а механізм його дії пов'язаний з порушенням мембрани, яке призводить до витоку з клітин іонів та амінокислот [32]. Ментол, виділений з *M. longifolia*, як і евгенол, є сполукою з сильною активністю проти

карієсогенних стрептококів та лактобактерій [33]. У низці клінічних випробувань підтримується використання цієї сполуки в якості інгредієнта препаратів для полоскання рота, деякі з яких уже доступні у всьому світі [34].

Основними складовими ЕО чебрецю (*Thymus spp.*) є 2 фенольні сполуки, тимол (2-ізопропіл-5-метилфенол) та його конформаційний ізомер, карвакрол (5-ізопропіл-2-метилфенол) з наступними за вмістом компонентами у вигляді метилового ефіру тимолу, цинеолу, цимену, α-пінену та борнеолу [35].

Вважається, що протимікробна дія олії *T. vulgaris* пов'язана з наявністю у його складі тимолу та карвакролу. Цю ЕО розглядають як антисептичний, спазмолітичний, антиоксидантний та відхаркувальний засіб [36]. Існують роботи, що підтверджують антибактеріальну активність ЕО чебрецю щодо низки умовно патогенних і патогенних бактерій, включаючи *S. aureus, P. aeruginosa, E coli, M. smegmatis, P. mirabilis, P. acnes* та *S. acnes* [37]. Виявлено сильну інгібіторну активність олії чебрецю проти клінічних ізолятів оральних патогенів, зокрема стрептококів (*S pyogenes, S mutans*) та анаеробних грамнегативних паличок (*A actinomycetemcomitans, P gingivalis*), визначену методами диск-дифузії та серійних мікророзведень [7], Ghorab та інші описали, що інкубація *S mutans*, основного етіологічного агента карієсу зубів, з 20% олією *T. vulgaris* призводила до пригнічення росту цієї культури бактерій на 96% через 48 годин. Крім того, після обробки ротової порожнини 20% олією чебрецю спостерігається значне зниження адгезивності *S. mutans* до клітин букального епітелію [38]. Дані, представлені в іншому дослідженні, демонструють сильну інгібіторну активність олії чебрецю з МІК в середньому 3,6 мкг/мл на клінічні ізоляти *S mutans* [7]. Водночас клінічні ізоляти *A actinomycetemcomitans* та *P gingivalis*, найпоширеніших пародонтогенних бактерій, були чутливими до олії *T. vulgaris* з середньою МІК 32 мкг/мл [7].

Описано визначення антибактеріальної активності карвакролу, тимолу та ментолу проти оральних збудників *A. actinomycetemcomitans, S. mutans*, метицилін-резистентного *S. aureus, E. coli*. МІК сполук з ЕО, починаючи від найсильнішої до найслабшої, були для тимолу 100-200 мкг/мл, карвакролу - 200-400 мкг/мл і ментолу - 500-2500 мкг/мл. Антибактеріальна активність фенольних сполук ЕО на основі тесту дифузії в агар та кривих росту бактерій показала, що вони були стабільними при різних температурах протягом 24 годин, але активність тимолу знижувалася, коли температура становила вище 80 °C [39].

ЕО чебрецю була активна не тільки проти карієсогенних бактерій, а й проти патогенів кореневих каналів. Зони інгібування бактеріального росту для пасти цинк-оксидний цемент – олія чебрецю були найбільшими для *S.aureus*, а далі для *E. coli, E. faecalis, P. aeruginosa*. У цій же роботі встановлено, що при вивченні аналогічної пасти з евгенолом за ступенем чутливості бактерії утворювали послідовність: *E. coli, S. aureus, E. faecalis* та *P. aeruginosa*. При цьому паста з ЕО чебрецю відзначалась більшою активністю проти зазначених мікроорганізмів порівняно з такою на основі евгенолу [40].

Діючі компоненти однакові в ЕО різних видів роду *Thymus,* однак вихід олії та поліфенолів розрізняється, тому ЕО чотирьох видів чебрецю виявляли антибактеріальну активність проти *S. mutans in vitro*, на відміну від поліфенолів *T. vulgaris* у вигляді настою. Полоскання настоями, збагаченими поліфенолами, зменшувало початкову колонізацію бактеріями, тоді як ЕО гальмували ріст бактерій на зубній емалі *in situ* [41] Це вказує, що вплив ЕО чебрецю на оральні патогени зумовлений, значною мірою, ліпофільними сполуками.

Дію ЕО чебрецю пов'язують з фенольними похідними - тимолом та карвакролом. Хоча механізм дії цих сполук чітко не зрозумілий, вважають, що їх гідроксильна група взаємодіє з цитоплазматичною мембраною бактерій, змінює її проникність і впливає на впорядкованість ліпідів та стабільність її двошаровості, що призводить до збільшення пасивного потоку протонів через мембрану, порушення проникності та витоку клітинного вмісту [42].

ЕО *M. alternifolia* також відома як олія чайного дерева У її складі присутні терпінен-4-ол, γ-терпіненен, р-цимен, α-терпінен, 1,8-цинеол, α-терпінеол та α-пінен [43]. У клінічному дослідженні було встановлено, що гель з олією чайного дерева має інгібіторну дію на колонії різноманітних бактерій та зубну біоплівку в ортодонтичних хворих [44]. Подвійно сліпе плацебо-контрольоване перспективне інтервенційне дослідження було проведено у дітей шкільного віку 8-14 років. У ньому було показано, що застосування для полоскання ротової порожнини алоє та олії чайного дерева може зменшити наліт, запалення і кількість *S. mutans* у ротовій порожнині дітей. Активність цих двох агентів порівняна з активністю хлоргексидину, а ефект зберігається протягом двох тижнів після припинення полоскань ротової порожнини [45].

Хоча дослідження *in vitro* показали, що ЕО *M. alternifolia* має бактерицидну та бактеріостатичну дію щодо найбільш поширених пародонтопатогенів, в клінічних спостереженнях вона демонструвала нижчий ефект проти нальоту, порівняно з хлоргексидином [46].

Боротьба з карієсом зумовлює необхідність не тільки усунення карієсогенних бактерій у ротовій порожнині, а й антисептичних засобів для обробки каріозної порожнини. Показано, що спостерігалося статистично значуще зниження загальної кількості життєздатних мікроорганізмів після обробки порожнини при карієсі 1% розчином олії чайного дерева, яке дещо поступалося

дії 2% розчину хлоргексидину, але перевищувало ефект гелю алое [47].

Поряд з позитивними якостями ЕО чайного дерева, у літературі наводять і певні її обмеження при застосуванні у хворих. Зокрема, коли оцінку протимікробної дії та сенсорний аналіз гелю на основі ЕО *M. alternifolia* проводили в клінічному дослідженні тривалістю 4 тижні. За підрахунками бактерій та клінічним ефектом гель мелалеука був більш ефективним у зменшенні зубної біоплівки та кількості колоній бактерій, ніж Colgate Total у контролі, але поступався останньому за смаком та першим відчуттям [44]. Описано також рандомізоване, контрольоване клінічне дослідження, у якому тестували антибактеріальну та протизапальну ефективність олії чайного дерева в осіб з гінгівітом, порівнюючи її з ополіскувачами, що містять 0,12% хлоргексидину або комбінацію ЕО, та з плацебо. Автори зазначають, що олія чайного дерева дає відчутніше покращення стану ясен, але є найменш ефективною в боротьбі з бактеріальним нальотом [48]. Аналогічного висновку дійшли автори, які порівнювали дію олії чайного дерева з ефектом ЕО евкаліпту, олії лимонної трави, суміші ЕО та синтетичних антисептиків (хлоргексидину, повідон-йоду, остенідину) на бактеріальні штами ротової порожнини. Вони показали, що олії чайного дерева та евкаліпту були менш ефективними проти клінічно важливих оральних патогенів у порівнянні з іншими дослідженими засобами [49].

Було оцінено антибактеріальну активність терпінену-4-олу, головного компоненту ЕО чайного дерева, щодо *S. mutans* та *L. acidophilus* і його вплив на експресію генів gbpA (*S. mutans*) та slpA (*L. acidophilus*). Концентрації терпінену-4-олу, які ефективно інгібували біоплівку, склали 0,24% та 0,95% для *S. mutans* та *L. acidophilus* відповідно, а експресія генів за цих концентрацій зменшилася через 15 хвилин, що свідчить про здатність терпінену-4-олу пригнічувати плівкоутворення в оральних патогенів [50].

ЕО та їх складові, здебільшого, виявляють синергізм при їх комбінуванні. Зокрема, найпопулярніший препарат на основі ЕО, що використовується в стоматологічній практиці в західному суспільстві, складається з фіксованої комбінації чотирьох діючих речовин ЕО: тимолу (0,064%), евкаліптолу (0,022%), метилсаліцилату (0,060%) та ментолу (0,042%). Він вважається ефективним проти карієсогенних бактерій і відносно безпечним [51].

Узагальнюючи інформацію про застосування ЕО в стоматології, крім профілактики та лікування карієсу і пародонтиту, вказують на доцільність їх використання у складі засобів гігієни для порожнини рота та консервантів для лікарських форм стоматологічного призначення (як замінник метилпарабену) [52]. Анти-кворум ефект ЕО також робить можливим їх застосування в дентальній імплантології, оскільки обробка поверхонь матеріалу зубних імплантатів ЕО гальмує розвиток біоплівки [53]. У здорових осіб полоскання (Cool Mint Listerine Antiseptic), що містять ЕО, справляє суттєвий вплив на бактерії, які продукують леткі сполуки сірки на язиці, і може бути корисними для боротьби з галітозом [54].

У світі проводяться клінічні випробування ЕО, які наблизилися до їх потенційного застосування в стоматології. Зокрема, кілька речовин з цього фітохімічного класу тестувалися у складі засобів для полоскання рота проти зубного нальоту та гінгівіту [34, 55].

Більшість досліджень підтверджують переваги ЕО, але деякі повідомлення порушують питання щодо їх ефективності. Наприклад, існує дослідження, у якому полоскання порожнини рота розчинами ЕО і 0,2% розчином хлоргексидину порівнювали за ефективністю, показали, що ЕО ефективні лише протягом дуже короткого часу, тобто, 2–3 години, і дійшли висновку, що використання хлоргексидину є кращим порівняно з ЕО [1].

Слід також зазначити, що згідно з проведеним аналізом літературних джерел, більшість досліджень *in vitro* оцінювали вплив ЕО або ізольованих з них сполук проти *S. mutans*, який вважають найбільш карієсогенним з оральних стрептококів і відповідальним за початкову стадію утворення біоплівки та подальший розвиток карієсу. Тим не менш, інші види стрептококів і лактобактерій також залучаються до цих процесів [56], що не знайшло достатнього відображення у наукових публікаціях останніх років.

Численні дослідження надають тільки попередні докази протикаріозної активності та впливу на пародонтопатогенні бактерії з боку ЕО та їх компонентів без подальшої оцінки впливу на передбачувані фактори вірулентності зазначених мікроорганізмів (наприклад, на глікозилтрансферазу та активність F-АТФази). Виявлено лише поодинокі роботи з поглибленим аналізом механізмів дії ЕО, в одній з яких йдеться про те, що олія м'яти (*M. piperita*) виявляє алостеричне гальмування глікозилтрансферази *S. mutans* [57]. Ще одна робота такого типу стосується механізму анти-кворум ефекту ЕО і описує, що олія *M. piperita*, завантажена в наногель хітозану успішно входила до складу наночастинок і повільно вивільнялася з них, пригнічуючи адгезивність бактеріальних клітин *S. mutans* порівняно з незавантаженим наногелем, а також відзначаючися більшою гальмівною дією на експресію окремих глікозилтрансферазових генів (gtfB, C і D), які кодують важливі ферменти, задіяні в утворенні позаклітинних полімерів [58].

Відомо, що карієсогенна біоплівка складається з багатовидової мікробної спільноти, у якій переважання певних мікроорганізмів змінюється залежно від факторів господаря та дієти [56, 59]. Ці аспекти не розглядаються у більшості досліджень з ефективності ЕО. Автори оцінюють частіше планктонні культури і, принаймні, монови-

дові біоплівки.

Завершуючи аналіз літературних джерел, які відображають вплив популярних ЕО на бактерії, асоційовані з карієсом і пародонтитом, потрібно зазначити, що даний огляд має певні обмеження, оскільки у нього включено лише п'ять ЕО, які зазвичай використовуються в стоматології, розглядаються лише статті англійською мовою, а їх пошук здійснювався тільки у двох базах даних. Аналіз більшої бази даних може точніше вказати шляхи для подальших лабораторних і клінічних досліджень найбільш перспективних ЕО та їх компонентів щодо впливу на мікрофлору ротової порожнини.

Як випливає з цього огляду, є вагомі докази того, що ЕО можуть бути використані як профілактичні або терапевтичні засоби при захворюваннях ротової порожнини бактеріальної природи, зокрема карієсу і пародонтиту. Багато фактів щодо терапевтичної ефективності ЕО були встановлені шляхом *in vitro* експериментів, але існує необхідність в їх подальшому вивченні. Зокрема, клінічні випробування, які підтверджують терапевтичний потенціал ЕО *in vivo* та вирішують такі проблеми, як побічні ефекти, токсичність і взаємодія з іншими лікарськими засобами, мали б велике значення При раціональному використанні ЕО можуть виявитися корисними у поліпшенні якості стоматологічного лікування і профілактичних процедур.

## Література


1. Dagli N, Dagli R, Mahmoud RS, Baroudi K. Essential oils, their therapeutic properties, and implication in dentistry: A review. J Int Soc Prev Community Dent. 2015 Sep-Oct;5(5):335–40. doi: 10.4103/2231-0762.165933.
2. Palombo EA. Traditional medicinal plant extracts and natural products with activity against oral bacteria: Potential application in the prevention and treatment of oral diseases. Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:680354. doi: 10.1093/ecam/nep067.
3. Islam TH, Bin Azad AH, Akter S, Datta S. Antimicrobial activity of medicinal plants on Streptococcus mutans, a causing agent of dental caries. IJERT. [Internet]. 2012 Dec;1:1-6. Available from: https://www.ijert.org/research/antimicrobial-activity-of-medicinal-plants-on-streptococcus-mutans-a-causing-agent-of-dental-caries-IJERTV1IS10590.pdf
4. Vrushali P, Shahana S, Sanket J, Harsha Vardhan Reddy P., Rukmender, Sagarla A, Pothugunta S. Validating antibacterial efficacy of essential oils combinations against dental caries pathogens. Research & Reviews: Journal of Dental Sciences. [Internet]. 2019 Mar. Available from: http://www.rroij.com/open-access/validating-antibacterial-efficacy-of-essential-oils-combinations-against-dental-caries-pathogens.php?aid=87525
5. Chaudhari LK, Jawale BA, Sharma S, Sharma H, Kumar CD, Kulkarni PA. Antimicrobial activity of commercially available essential oils against Streptococcus mutans. J Contemp Dent Pract. 2012 Jan;13(1):71-4. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1098.
6. Gross EL, Beall CJ, Kutsch SR, Firestone ND, Leys EJ, Griffen AL. Beyond Streptococcus mutans: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community analysis. PLoS ONE. 2012;7:e47722. doi: 10.1371/journal.pone.0047722.
7. Fani M, Kohanteb J. In vitro antimicrobial activity of Thymus vulgaris essential oil against major oral pathogens. J Evid Based Complementary Altern Med. 2017 Oct;22(4):660-6. doi: 10.1177/2156587217700772.
8. Jeon JG, Rosalen PL, Falsetta ML, Koo H. Natural products in caries research: current (limited) knowledge, challenges and future perspective. Caries Res. 2011;45:243–63. doi: 10.1159/000327250.
9. Bassolé IH, Juliani HR. Essential oils in combination and their antimicrobial properties. Molecules. 2012;17:3989–4006. doi: 10.3390/molecules17043989.
10. Kon KV, Rai MK. Plant essential oils and their constituents in coping with multidrug-resistant bacteria. Expert Rev Anti-Infect Ther. 2012 Jul;10(7):775-90. doi: 10.1586/eri.12.57.
11. Condò C, Anacarso I, Sabia C, Iseppi R, Anfelli I, Forti L. Forti L, de Niederhäusern S, Bondi M, Messi P. Antimicrobial activity of spices essential oils and its effectiveness on mature biofilms of human pathogens. Nat Prod Res. 2020 Feb;34(4):567-74. doi: 10.1080/14786419.2018.1490904.
12. Valdivieso-Ugarte M, Gomez-Lorente C, Plaza-Díaz J, Gil Á. Antimicrobial, antioxidant, and immunomodulatory properties of essential oils: a systematic review. Nutrients. 2019 Nov;11(11): pii E2786. doi: 10.3390/nu11112786.
13. Wińska K, Mączka W, Łyczko J, Grabarczyk M, Czubaszek A, Szumny A. Essential oils as antimicrobial agents - myth or real alternative? Molecules. 2019 Jun;24(11): pii E2130. doi: 10.3390/molecules24112130.
14. Langeveld WT, Veldhuizen EJ, Burt SA. Synergy between essential oil components and antibiotics: a review. Crit Rev Microbiol. 2014 Feb;40(1):76-94. doi: 10.3109/1040841X.2013.763219.
15. Sá RCS, Andrade LN, Sousa DP. A review on anti-inflammatory activity of monoterpenes. Molecules. 2013 Jan;18(1):1227-54. doi: 10.3390/molecules18011227.
16. Thosar N, Basak S, Bahadure RN, Rajurkar M. Antimicrobial efficacy of five essential oils against oral pathogens: an in vitro study. Eur J Dent. 2013;7(Suppl 1):S071–7. doi: 10.4103/1305-7456.119078.
17. Benabdelkader T, Zitouni A, Guitton Y, Jullien F, Maitre D, Casabianca H, et al. Essential oils from wild populations of Algerian Lavandula stoechas L.: Composition, chemical variability, and in vitro biological properties. Chem Biodivers. 2011 May;8(5):937–53. doi: 10.1002/cbdv.201000301.
18. Kiran CR, Chakka AK, Amma KP, Menon AN, Kumar MM, Venugopalan VV. Influence of cultivar and maturity at harvest on the essential oil composition, oleoresin and [6]-gingerol contents in fresh ginger from northeast India. J Agric Food Chem. 2013 May 1;61(17):4145-54. doi: 10.1021/jf400095y.
19. Galvão LC, Furletti VF, Bersan SM, da Cunha MG, Ruiz AL, de Carvalho JE, Sartoratto A, Rehder VL, Figueira GM, Teixeira Duarte MC, Ikegaki M, de Alencar SM, Rosalen PL. Antimicrobial activity of essential oils against Streptococcus mutans and their antiproliferative effects. Evid. Based Complement Alternat Med. 2012;2012:751435. doi: 10.1155/2012/751435
20. Chouhan S, Sharma K, Guleria S. Antimicrobial activity of some essential oils - present status and future perspectives. Medicines (Basel). 2017 Sep; 4(3): 58. doi: 10.3390/medicines4030058.
21. Freires IA, Denny C, Benso B, de Alencar SM, Rosalen PL Antibacterial activity of essential oils and their isolated constituents against cariogenic bacteria: a systematic review. Molecules. 2015 Apr;20(4):7329–58. doi: 10.3390/molecules20047329.
22. Moon SE, Kim HY, Cha JD. Synergistic effect between clove oil and its major compounds and antibiotics against oral bacteria. Arch. Oral Biol. 2011 Sep;56(9):907-16. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.02.005.
23. Pramod K, Ansari SH, Ali J. Eugenol: A natural compound with versatile pharmacological actions. Nat Prod Commun. [Internet]. 2010 Dec;5(12):1999–2006. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1934578X1000501236v
24. Marchese A, Barbieri R, Coppo E, Orhan IE, Daglia M, Nabavi SF, Izadi M, Abdollahi M, Nabavi SM, Ajami M. Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: a mechanistic viewpoint. Crit Rev Microbiol. 2017 Nov;43(6):668-89. doi: 10.1080/1040841X.2017.1295225.
25. Sebei K, Sakouhi F, Herchi W, Larbi Khouja M, Boukhchina S. Chemical composition and antibacterial activities of seven Eucalyptus species essential oils leaves. Biol Res. 2015 Jan;48(1):7. doi: 10.1186/0717-6287-48-7.
26. Bachir RG, Benali M. Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of Eucalyptus globulus against Escherichia coli and Staphylococcus aureus. Asian Pac J Trop Biomed. 2012 Sep;2:739–42. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60220-2.
27. Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of aromatherapy: A systematic review of case reports and case series. Int J Risk Saf Med. 2012 Jan;24:147–61. doi: 10.3233/JRS-2012-0568.
28. Ishnava KB, Chauhan JB, Barad MB. Anticariogenic and phytochemical evaluation of Eucalyptus globules Labill. Saudi J Biol Sci. 2013 Jan (1);20:69–74. doi: 10.1016/j.sjbs.2012.11.003.
29. Stringaro A, Colone M, Angiolella L. Antioxidant, antifungal, antibiofilm, and cytotoxic activities of Mentha spp. essential oils. Medicines (Basel). 2018 Oct, 5, 112. doi: 10.3390/medicines5040112.
30. Saharkhiz MJ, Motamedi M, Zomorodian K, Pakshir K, Miri R, Hemyari K. Chemical composition, antifungal and antibiofilm activities of the essential oil of Mentha piperita L. ISRN Pharm. 2012; 2012: 718645. doi: 10.5402/2012/718645.
31. Wiwattanarattanabut K, Choonharuangdej S, Srithavaj T. In vitro anti-cariogenic plaque effects of essential oils extracted from culinary herbs. J Clin Diagn Res. 2017 Sep;11(9):DC30-DC35. doi: 10.7860/JCDR/2017/28327.10668.
32. Quintas V, Prada-López I, Prados-Frutos JC, Tomás I. In situ antimicrobial activity on oral biofilm: essential oils *vs.* 0.2%

chlorhexidine. Clin Oral Investig. 2015 Jan;19(1):97–107. doi: 10.1007/s00784-014-1224-3.
33. Aguiar GP, Carvalho CE, Dias HJ, Reis EB, Martins M, Wakabayashi KA, Groppo M, Martins CH, Cunha WR, Crotti AE. Antimicrobial activity of selected essential oils against cariogenic bacteria. Nat Prod Res. 2013;27 (18):1668–1672. doi: 10.1080/14786419.2012.751595.
34. Van Leeuwen MP, Slot DE, van der Weijden GA. The effect of an essential-oils mouthrinse as compared to a vehicle solution on plaque and gingival inflammation: A systematic review and meta-analysis. Int J Dent Hyg. 2014 Aug;12(3):160–7. doi: 10.1111/idh.12069.
35. Nikolic M, Glamoclija J, Ferreira ICFR, Calhelhab R C, Markovićc ÂFT, Markovićd D, Giwelie A, Sokovićah M. Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and antitumor activity of Thymus serpyllum, Thymus algeriensis Boiss. and Reut and Thymus vulgaris L. essential oils. Ind Crop Prod. [Internet]. 2014 Jan;52:183–90. Available from: https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.10.006
36. Tsai ML, Lin CC, Lin WC, Yang CH. Antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of essential oils from five selected herbs. Biosci Biotechnol Biochem. 2011;75(10):1977-83. doi: 10.1271/bbb.110377.
37. Ali Ahmad A Maqtari M, Alghalib SM, Alhamzy EH. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of Thymus vulgaris from Yemen. Turk J Biochem. [Internet]. 2011;36(4):342–9. Available from: http://www.turkjbiochem.com/2011/342-349.pdf
38. Ghorab H, Kabouche A, Kabouche Z. Comparative composition of essential oil of Thymus growing in various soil and climate of North Africa. J Mater Environ Sci. [Internet]. 2014;5(1):298–303. Available from: https://www.jmaterenvironsci.com/Document/vol5/vol5_N1/35-JMES-590-2014-Kabouche.pdf
39. Wang TH, Hsia SM, Wu CH, Ko SY, Chen MY, Shih YH, Shieh TM, Chuang LC, Wu CY. Evaluation of the antibacterial potential of liquid and vapor phase phenolic essential oil compounds against oral microorganisms. PLoS One. 2016 Sep;11(9):e0163147. doi: 10.1371/journal.pone.0163147.
40. Thosar NR, Chandak M, Bhat M, Basak S. Evaluation of antimicrobial activity of two endodontic sealers: zinc oxide with thyme oil and zinc oxide with eugenol against root canal microorganisms - an in vitro Study. Int J Clin Pediatr Dent 2018 Apr;11(2):79-82. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1489.
41. Schött G, Liesegang S, Gaunitz F, Gleß A, Basche S, Hannig C, Speer K. The chemical composition of the pharmacologically active Thymus species, its antibacterial activity against Streptococcus mutans and the antiadherent effects of T. vulgaris on the bacterial colonization of the in situ pellicle. Fitoterapia. 2017 Sep;121:118-28. doi: 10.1016/j.fitote.2017.07.005.
42. Ahmad A, Vuuren SV, Viljoen A. Unraveling the complex antimicrobial interactions of essential oils - the case of Thymus vulgaris (thyme). Molecules. 2014 Mar;19(3):2896–910. doi: 10.3390/molecules19032896.
43. Pereira TS, de Sant'anna JR, Silva EL, Pinheiro AL, de Castro-Prado MA. In vitro genotoxicity of Melaleuca alternifolia essential oil in human lymphocytes. J Ethnopharmacol. 2014 Feb;151(2):852–7. doi: 10.1016/j.jep.2013.11.045.
44. Santamaria Jr M, Petermann KD, Vedovello SA, Degan V, Lucato A, Franzini CM. Antimicrobial effect of Melaleuca alternifolia dental gel in orthodontic patients. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2014 Feb;145(2):198–202. doi: 10.1016/j.ajodo.2013.10.015.
45. Kamath NP, Tandon S, Nayak R, Naidu , Anand PS, Kamath YS. The effect of aloe vera and tea tree oil mouthwashes on the oral health of school children. Eur Arch Paediatr Dent. 2020 Feb;21(1):61-6. doi: 10.1007/s40368-019-00445-5.
46. Casarin M, Pazinatto J, Santos RCV, Zanatta FB. Melaleuca alternifolia and its application against dental plaque and periodontal diseases: A systematic review. Phytother Res. 2018 Feb;32(2):230-242. doi: 10.1002/ptr.5974.
47. Patri G, Sahu A. Role of herbal agents - tea tree oil and aloe vera as cavity disinfectant adjuncts in minimally invasive dentistry - an in vivo comparative study. J Clin Diagn Res. 2017 Jul;11(7):DC05-DC09. doi: 10.7860/JCDR/2017/27598.10147.
48. Salvatori C, Barchi L, Guzzo F, Gargari M. A comparative study of antibacterial and anti-inflammatory effects of mouthrinse containing tea tree oil. Oral Implantol (Rome). 2017 Apr;10(1):59-70. doi: 10.11138/orl/2017.10.1.059.
49. Karbach J, Ebenezer S, Warnke PH, Behrens E, Al-Nawas B. Antimicrobial effect of Australian antibacterial essential oils as alternative to common antiseptic solutions against clinically relevant oral pathogens. Clin Lab. 2015;61(1-2):61-8. doi: 10.7754/clin.lab.2014.140714.
50. Bordini EAF, Tonon CC, Francisconi RS, Magalhães FAC, Huacho PMM, Bedran TL, Pratavieira S, Spolidorio LC, Spolidorio DP. Bordini EAF, Tonon CC, Francisconi RS, Magalhães FAC, Huacho PMM, Bedran TL, Pratavieira S, Spolidorio LC, Spolidorio DP. Antimicrobial effects of terpinen-4-ol against oral pathogens and its capacity for the modulation of gene expression. Biofouling. 2018 Aug;34(7):815-25. doi: 10.1080/08927014.2018.1504926.
51. Vlachojannis C, Winsauer H, Chrubasik S. Effectiveness and safety of a mouthwash containing essential oil ingredients. Phytother. Res. 2013 May;27(5):685–91. doi: 10.1002/ptr.4762.
52. Dagli N, Dagli R. Possible use of essential oils in dentistry. J Int Oral Health. [Internet]. 2014 Jun;6(3):i–ii. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109163/
53. Al-Radha AS, Younes C, Diab BS, Jenkinson HF. Essential oils and zirconia dental implant materials. Int J Oral Maxillofac Implants. 2013 Nov-Dec;28(6):1497–505. doi: 10.11607/jomi.3142.
54. Thaweboon S, Thaweboon B. Effect of an essential oil-containing mouth rinse on VSC-producing bacteria on the tongue. Southeast Asian J Trop Med Public Health. [Internet]. 2011 Mar;42(2):456-62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21710870-effect-of-an-essential-oil-containing-mouth-rinse-on-vsc-producing-bacteria-on-the-tongue/
55. Preus HR, Koldsland OC, Aass AM, Sandvik S, Hansen BF. The plaque- and gingivitis-inhibiting capacity of a commercially available essential oil product. A parallel, split-mouth, single blind, randomized, placebo-controlled clinical study. Acta Odontol. Scand. 2013 Nov;71(6):1613–19. doi: 10.3109/00016357.2013.782506.
56. Loban HA, Faustova MO, Ananieva MM, Basarab YaO. Unikalni vlastyvosti mikroorhanizmiv, shcho formuiut bioplivku porozhnyny rota. [Unique features of microorganisms which form oral cavity biofilm]. Zaporozhye medical journal. [Internet]. 2019:3:391-6. Available from: https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.3.169198). (Ukrainian)
57. Mandava K, Batchu UR, Kakulavaram S, Repally S, Chennuri I, Bedarakota S, Sunkara N. Design and study of anticaries effect of different medicinal plants against S. mutans glucosyltransferase. BMC Complement Altern Med. 2019 Aug 2;19(1):197. doi: 10.1186/s12906-019-2608-3.
58. Ashrafi B, Rashidipour M, Marzban A, Soroush S, Azadpour M, Delfani S, Ramak P. Mentha piperita essential oils loaded in a chitosan nanogel with inhibitory effect on biofilm formation against S. mutans on the dental surface. Carbohydr Polym. 2019 May;212:142-9. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.02.018.
59. Marsh PD. Microbiology of dental plaque biofilms and their role in oral health and caries. Dent Clin North Am. 2010 Jul;54(3):441-54. doi: 10.1016/j.cden.2010.03.002.

## Реферат

ВЛИЯНИЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ НА МИКРООРГАНИЗМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КАРИЕСОМ И ПАРОДОНТИТОМ

Девяткина Н.Н., Боброва Н.А., Важничая Е.М.

Ключевые слова: эфирное масло, противомикробное действие, кариес, пародонтит, биопленка,

Ротовая полость содержит большое количество бактерий, некоторые из которых вовлечены в развитие кариеса и пародонтита (*S. mutans, S. sobrinus, Lactobacilli spp, P. intermedia, P. gingivalis*, *T. forythus*). Недостатки существующих антисептиков, применяемых в стоматологии, обусловливают необходимость изучения антибактериальных лекарственных средств растительного происхождения, в частности эфирных масел. Целью обзора является анализ литературных источников в базах данных PubMed і Google Scholar, связанных с действием эфирных масел гвоздики, мяты, чабреца, эвкалипта, чайного дерева и их составляющих на кариесогенную и пародонтопатическую микрофлору. Установлено, что в большинстве исследований *in vitro* оценивали активность эфирных масел или изолированных из них соединений (эвгенола, ментола, тимола, карвакрола, эвкалиптола и терпинен-4-ола) против *S. mutans*, который считается наиболее кариесогенным из оральных стрептококков, причем исследователи ограничиваются определением чувствительности микроорганизма и влияния на образование ним биопленки. Лишь в отдельных работах рассматривают эффекты эфирных масел в отношении факторов вирулентности оральных патогенов, в частности, гликозилтрансферазы. Клиничес-

кие исследования эфирных масел, их компонентов и комбинаций подтверждают терапевтический потенциал этих средств *in vivo*, но ставят вопрос об их эффективности с учетом короткого действия, по силе не превышающего эффект хлоргексидина. Считают, что эфирные масла гвоздики, мяты, чабреца, эвкалипта, чайного дерева и их составляющие целесообразно использовать при кариесе и пародонтите. Они также имеют перспективы применения в качестве ингредиентов средств гигиены для полости рта, консервантов стоматологических лекарственных форм, средств для борьбы с галитозом. При рациональном назначении эфирные масла могут оказаться полезными в улучшении качества стоматологического лечения и профилактических процедур.

**Summary**

THE EFFECT OF ESSENTIAL OILS ON MICROORGANISMS CAUSING CARIES AND PERIODONTITIS

Devyatkina N.M., Bobrova N.O., Vazhnichaya E.M.

Key words: essential oil, antimicrobial effect, caries, periodontitis, biofilm,

The oral cavity contains a large number of bacteria, some of which are involved in the development of caries and periodontitis (*S. mutans, S. sobrinus, Lactobacilli spp, P. intermedia, P. gingivalis*, and *T. forythus*). The disadvantages of existing antiseptics used in dentistry necessitate the study of antibacterial properties of herbal medicines, and, in particular, of essential oils. The aim of this review is to provide the analysis of literature sources from PubMed and Google Scholar databases related to the effects of essential oils of cloves, mint, thyme, eucalyptus, tea tree and their components on cariogenic and periodontopathic microflora. It was found out that the most *in vitro* studies evaluated the effects of essential oils or isolated compounds (eugenol, menthol, thymol, carvacrol, eucalyptol, and terpinene-4-ol) on *S. mutans*, which is considered to be the most cariogenic of oral streptococci, and the researchers limited to defining the susceptibility of the microorganism and effects on biofilm formation. Only in a few studies, the effects of essential oils on the virulence factors of oral pathogens, in particular glycosyl transferase, are represented. Clinical trials of essential oils, their components and combinations confirm the therapeutic potential of these agents *in vivo*, but raise the question of their effectiveness, taking into account the short-term action, which does not exceed the potency of chlorhexidine. Essential oils of cloves, mint, thyme, eucalyptus, tea tree and their components should be used for treating caries and periodontitis. They are also promising when used as agents of the oral care products, preservatives of the dental medicinal forms, and as remedies for halitosis. With a rational prescription, essential oils can be useful in improving the quality of dental treatment and preventive procedures.