

УДК 616.314-002-06

**Филенко Б.М.**

## **ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПРИ ХРОНІЧНОМУ КАРІЕСІ ЗУБІВ І ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна

*Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР «Закономірності морфогенезу органів, тканин та нервово-судинних утворів у нормі, при патології та під впливом екзогенних чинників», № державної реєстрації 0118U004457.*

Карієс зубів став глобальною проблемою охорони здоров'я й основною причиною втрати зубів у дорослого населення. За останні 30-40 років поширеність карієсу зменшилась серед усіх вікових груп, проте в багатьох регіонах світу спостерігається нерівномірний розподіл захворюваності на карієс між соціально-економічними групами. Однак нелікований карієс постійних зубів усе ще є найпоширенішою хворобою в усьому світі [1]. Відповідно до повідомлень ВООЗ незадовільний стан здоров'я ротової порожнини впливає на загальний стан організму і на якість життя, а поєднання кількох патологічних процесів у ротовій порожнині пов'язане з розвитком хронічних хвороб [2].

**Мета роботи** – аналіз даних літератури щодо питань морфологічних змін тканин зубів із позиції хіміко-паразитарної теорії.

Нині відомо багато теорій розвитку карієсу зубів, однією з яких є хіміко-паразитарна теорія В.Д. Міллера. Запропонована в 1884 році, вона й досі не втратила своєї актуальності й є найбільш визнаною. Відповідно до цієї теорії мікроорганізми ротової порожнини здатні перетворювати вуглеводи їжі на кислоти, які розчиняють фосфати кальцію, що містяться в емалі, викликаючи її демінералізацію [3].

Ротову порожнину людини колонізують різні види мікроорганізмів, які живуть у вигляді високо-впорядкованих поверхнево-асоційованих біоплівки, вбудованих у позаклітинний матрикс [4]. Серед них домінують бактерії, тоді як віруси й найпростіші представляють значно меншу кількість видів. Переважна більшість цих мікроорганізмів – сапрофіти-коменсали. Ці бактерії забезпечують локальний захист і регулювання місцевих імунних реакцій [5].

Мікрофлору порожнини рота поділяють на постійну й непостійну. Видовий склад постійної мікрофлори порожнини рота в нормі досить стабільний. Переважають анаеробні бактерії – стрептококи, що складають 30-60% усієї мікрофлори ротоглотки, молочнокислі бактерії (лактобацили), бактероїди, фузобактерії, порфіромонади, превотели, вейлонели, а також актиноміцети. Мікрофлора має певну специфічність локалізації, наприклад, *Streptococcus mitior* тропний до епітелію щік, *Streptococcus salivarius* – до сосочків язика, а *Streptococcus sanguis* і *Streptococcus mutans* – до

поверхні зубів. Представники непостійної мікрофлори, що потрапляють у ротову порожнину з їжею, водою чи з повітря, виявляються в дуже незначних кількостях і в короткі періоди часу. Тривалому їх перебуванню перешкоджають місцеві неспецифічні фактори захисту – лізоцим слини, фагоцити, а також представники постійної мікрофлори, що є антагоністами багатьох непостійних мешканців порожнини рота [6]. Порушення складу й функціонування мікрофлори призводить до виникнення й розвитку різних хвороб, включаючи карієс, періодонтит, тонзиліти й інші [7].

Карієс зубів – найпоширеніша мікробно-опосередкована хвороба, що викликається не екзогенними збудниками, а порушенням гомеостазу, який розвивається внаслідок зміни кількісного співвідношення постійних мікроорганізмів. Крім того, карієс зубів додатково зумовлений дією, незадовільною гігієною ротової порожнини, станом імунної системи й іншими факторами, що порушують мікробіоценоз [8; 9].

Як відомо, розвиток карієсу зубів має кілька стадій, проте ключовою ланкою в його розвитку є формування зубного нальоту з поступовим утворенням зубної бляшки. Зубний наліт (біоплівка) утворюється внаслідок структурно й функціонально впорядкованої колонізації мікроорганізмів на поверхні зуба. Цей процес відбувається поступово й охоплює такі ланки: асоціація (утворення пелікули на поверхні зуба, що забезпечує прикріплення бактерій до його поверхні); адгезія (зв'язування бактерій із плівкою за рахунок фізико-хімічної взаємодії між клітинною поверхнею й пелікулою); поширення (розмноження бактерій і поширення їх ротовою порожниною); мікроколонізація (утворення мікроколоній стрептококів і виділення ними слизу); формування біоплівки (утворення мікроколоній зі складних груп мікроорганізмів зі спільними метаболічними особливостями); дозрівання біоплівки (поява в біоплівці примітивної циркуляції рідини). Після утворення зубного нальоту його видовий склад характеризується стабільністю й балансом між його компонентами – мікробним гомеостазом, що забезпечується синергізмом і антагонізмом [10; 11].

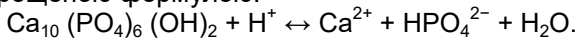
У здорових людей під час динамічної стабільності мікрофлори рН даної ділянки («рН спокою») коливається в межах 5,5–7,0 із середнім значен-

ням 6,25. Проте порушення параметрів, які регулюють гомеостаз у ротовій порожнині, включаючи слиновиділення й склад раціону, можуть призвести до порушення балансу рН до 5,5–6 із подальшим видовим відбором кислотостійких бактерій у зубному нальоті. Цей дисбаланс мікроорганізмів стає пусковим механізмом розвитку захворювання [12].

Потенційними факторами вірулентності є ферменти (фруктозилтрансфераза, фруктаназа, позацелюзна декстраназа та ін.), які беруть участь у метаболізмі сахарози й інших вуглеводів, що надходять із їжею. У метаболізмі *S. mutans* переважає гліколітичний шлях, унаслідок якого продукуються лактат, форміат і етанол як продукти ферментації. Штами з дефіцитом лактатдегідрогенази мають знижену карієсогенність. Ацидогенність *S. mutans* призводить до зміни мікробного складу зубного нальоту з поступовим збільшенням кількості *S. mutans* та інших ацидогенних і кислотостійких видів. Вищу кислотопродукцію й кислотостійкість, у порівнянні з *S. mutans*, має *S. sobrinus*, який бере участь у розвитку карієсу за відсутності *S. mutans* [13; 14].

Отже, постійне надходження вуглеводів призводить до швидкого місцевого зниження рН (упродовж кількох хвилин – із 6,0 до 4,0) на поверхні емалі зуба, що досягає критичного рівня 4,5–5,0 («критичний» рН). За тривалого критично низького рівня іонів водню відбувається розчинення апатитів поверхні емалі в найбільш нестійких ділянках (лінії ретціуса, міжпризмові простори), що призводить до проникнення кислот у підповерхневий шар емалі та його демінералізації [15].

Процес демінералізації можна представити спрощеною формулою:



Це стала система, яка характеризує два процеси: при зсуві рівноваги зліва направо розвивається демінералізація, а справа наліво – ремінералізація [16].

Карієс емалі має дві стадії – початковий і поверхневий. Найбільш ранньою клінічною ознакою карієсу зубів є стадія крейдяної плями. Це перша ознака, яку можна побачити неозброєним оком, хоча до цього часу процес триває місяцями. Макроскопічно ця ділянка має вигляд білої непрозорої плями з гладкою, блискучою поверхнею (початковий карієс), яка згодом стає матовою й шорсткою (поверхневий карієс). Шорсткість поверхні сприяє щільному прикріпленню нальоту й адгезії бактерій [17].

Початковий карієс має дві стадії: білої (крейдоподібної) і пігментованої (жовтого або темно-коричневого кольору) плями. За допомогою мікроскопічного дослідження нативних шліфів ураженої ділянки зуба на стадії білої плями виявляють набухання й зникнення насмітової оболонки, втрату чіткості призм. За допомогою поляризаційної мікроскопії виявляють неоднорідне вогнище трикутної форми, основою обернене до зовнішньої оболонки емалі. Також помітне розширення міжпризмових просторів у 4 рази в порівнянні з нормою [17].

Найкращим методом дослідження морфологічних змін стала сканувальна електронна мікроскопія. Дослідженнями деяких авторів виявлено поступові зміни під час розвитку карієсу, пов'язані з процесами демінералізації. Процес починається з поверхні емалі без ушкодження міжпризмових просторів, поступово охоплюючи ширшу ділянку з втратою призмових хребтів і розширенням міжпризмових просторів [18; 19]. Спостерігаються менше виражені зміни поверхневого шару емалі в порівнянні з глибокими, що зумовлено його структурними особливостями – більшою кількістю фтороапатитів і постійними процесами ремінералізації. Проникнення мікроорганізмів у підповерхневий шар і створення ними кислого середовища забезпечує поширення процесу вздовж поверхні емалі з утворенням конусоподібного вогнища.

Розвиток пігментованої плями зумовлений накопиченням меланіну й інших барвників, які утворюються бактеріями роду *Bacteroides* (*B. melaninogenicus*, *B. intermedius*, *B. denticola* і *B. loescheii*). Проте широкі пігментовані плями можуть бути також результатом руйнування дентино-емалевого сполучення або навіть дентину (середній карієс). Пігментовані плями характеризуються нерегулярними структурами демінералізації зі згладженими контурами й вищою мінеральною щільністю, збільшенням товщини поверхневого шару, що свідчить про надповерхневу ремінералізацію. Втрачається правильна трикутна форма ушкоджень емалі. На стадії пігментованої плями каріозний процес може призупинитися або регресувати. При сповільненні каріозного процесу розм'якшена ділянка емалі також підлягає ремінералізації [20; 21].

Тривале існування вогнища демінералізації призводить до розчинення поверхневого, стійкішого, шару емалі з формуванням видимого дефекту – поверхневого карієсу. Мікроскопічно ця ділянка характеризується безладним розташуванням нерівномірно забарвлених призм, що надає рельєфного вигляду й поперечної смугастості призмовій емалі. У ділянках дефектів емалі виявляються колонії мікроорганізмів [22].

У проєкції каріозного ураження емалі на стадіях пігментованої плями й поверхневого карієсу спостерігаються патологічні процеси в дентині, який стає гомогенним за рахунок зміни заломлення світла – так званий прозорий дентин. Такі зміни виникають унаслідок петрифікації дентинних каналців із їх звуженням [22]. Ранні процеси звапніння виявляються за допомогою алізарину червоного – флуоресцентного барвника, який фарбує лише ділянки з мінералізацією. За допомогою цього методу в зонах прозорого дентину виявляється звужений просвіт каналців, тоді як у незміненному дентині в глибше розташованих ділянках спостерігаються ущільнені каналці з широкими просвітами [23].

Згодом під дією кислого середовища руйнується дентино-емалева межа й каріозний процес розповсюджується на нижче розташовані тверді тканини зуба, утворюючи порожнину в дентині. У

порівнянні з біоплівкою на емалі карієс дентину створює інше середовище для мікроорганізмів. Навколишнє середовище впливає на видовий і кількісний склад бактерій, які колонізують уражений карієсом дентин [24].

Макроскопічно середній карієс характеризується наявністю порожнини глибиною 2-5 мм із розм'якшеним дентином на дні й стінках брудно-коричневого кольору. Мікроскопічно дно каріозної порожнини представлено трьома шарами зміненого дентину: зона розм'якшеного дентину (повна деструкція), зона прозорого, або блискучого дентину (гіпермінералізація), зона замісного, або іррегулярного (вторинного) дентину. Деякі автори виділяють 4 або 5 зон у дентині дна каріозної порожнини, які охоплюють також ділянки незміненого дентину й зону мікробного авангарду.

Поверхневий шар – розм'якшений дентин, представлений зруйнованою тканиною дентину з колоніями мікроорганізмів, який не містить солей кальцію. Наступний шар – зона прозорого дентину, представлена ділянкою гіпермінералізації внаслідок відкладання мінеральних речовин, які мають кристалічну структуру голкоподібної або ромбоподібної форми, з оклюзією каналців. Такі кристали фосфатів кальцію, включаючи гідроксиапатити, характерні для повільнопрогресуючого карієсу або карієсу, що призупинився. Більша частина цих мінералів втрачається при прогресуванні каріозного процесу. Виділяють два механізми внутрішньоканальцевої мінералізації: прижиттєва відповідь під контролем одонтобластів і фізіко-хімічна оклюзія каналців шляхом осідання мінеральних солей. При карієсі спостерігається фізико-хімічний тип оклюзії, який вважають захисним механізмом, що значно знижує проникність ураженого дентину для мікроорганізмів. Дослідженнями K.Yoshihara і співавторів встановлено, що дентинні каналці прозорої зони ремінералізовані за рахунок преципітації гідроксиапатиту й утворення аморфного фосфату кальцію, прилеглий дентин – демінералізований. На цей процес можуть впливати іони магнію й фтору, які проникають зі слини. Осад у каналцях може збільшуватись за рахунок утворення додаткових кристалів гідроксиапатиту. У цьому процесі також певну роль відіграють білки дентину, що вивільняються при демінералізації [25].

На етапі середнього карієсу ушкоджуються відростки одонтобластів бактеріями та їхніми токсинами, що запускає каскад захисних реакцій у пульпі, опосередкованих одонтобластиками. На поверхні мембрани одонтобластів виявили Toll-подібні рецептори (TLR), які мають вирішальне значення у запуску імунної відповіді. TLR2 і TLR4 беруть участь у розпізнаванні грамположитивних і грамнегативних бактерій, які поширюються каналцями дентину під час каріозного процесу. Після розпізнавання збудника одонтобласти продукують антибактеріальні речовини, серед яких найбільше значення мають бета-дефензини (BD) і оксид азоту (NO). BD – група катіонних антимікробних пептидів широкого спектра дії, з яких вироблення BD-

2, BD-3 і BD-4 класів індукуються мікроорганізмами. BD-2 має антибактеріальну активність відносно *S. mutans* і *L. casei*, а в BD-3 виявляється антимікробна активність проти *Actinomyces naeslundii*, *Lactobacillus salivarius*, *Streptococcus mutans* і *Enterococcus faecalis* [26; 27]. Прозапальний ефект BD-2 може бути посилений унаслідок хемоатракції незрілих антиген-презентуючих дендритних клітин, макрофагів, CD4-клітин пам'яті й натуральних кілерів шляхом зв'язування з рецепторами хімокінів. Експресія гена BD-2 підвищується при активації TLR4, що свідчить про різну відповідь одонтобластів на грамположитивні й грамнегативні бактерії [27; 28]. Іншим важливим антимікробним агентом, який продукується одонтобластиками, є оксид азоту, що утворюється з L-аргініну шляхом окислення NO-синтазами. Є три ізоформи цього ферменту NOS1 (нейрональна), NOS3 (ендотеліальна) і NOS2 (індукована). Остання відсутня в здорових тканинах, виникає в тканинах, заражених мікроорганізмами, і швидко активується при пульпітах, стимулюючи міграцію нейтрофілів і макрофагів у ділянку запалення. Також цьому процесу сприяє демінералізація дентину, внаслідок чого вивільняються біоактивні молекули з його матриці [27; 29].

Екзогенні чинники, такі як мікроорганізми та їхні токсини, при карієсі поступово руйнують одонтобласти, а стовбурові клітини пульпи зуба диференціюються в одонтобластоподібні клітини, які забезпечують утворення репаративного (замісного, іррегулярного, вторинного) дентину. Проте фактори, які беруть участь у диференціюванні попередників одонтобластів і одонтобластоподібних клітин, залишаються невстановленими [30]. Мікроскопічно ділянка замісного дентину представлена нерівномірним розташуванням дентинних каналців зі звуженими просвітами й меншою кількістю відростків одонтобластів у порівнянні з первинним дентином [31; 32].

При глибокому карієсі визначається значне руйнування твердих тканин зуба з формуванням великої порожнини, стінки якої можуть втрачати шар прозорого й незміненого дентину, натомість зона замісного дентину більш виражена. Також при глибокому карієсі спостерігаються виражені запальні процеси в пульпі зуба, що проявляються глибокими й незворотними дистрофічними й некробіотичними змінами одонтобластів, набряком підодонтобластичного простору, повнокров'ям судин, поліморфноклітинною інфільтрацією [33]. У глибоких шарах дна каріозної порожнини виявляються *Lactobacilli*, які складають переважну більшість серед усіх мікроорганізмів при глибокому карієсі. Ці бактерії можуть виживати при критично низькому рівні кислотності – рН 4, який є середнім показником рН у глибоких каріозних ураженнях. Цей факт необхідно враховувати в лікуванні, і для збереження життєздатності пульпи застосовувати вкладки з протимікробною активністю [34].

Отже, розвиток карієсу зубів і його перебіг залежать від факторів вірулентності мікроорганізмів ротової порожнини й вираженості компенсаторно-

захисних механізмів організму. Поряд із процесами демінералізації має значення інтенсивність ремінералізації емалі й дентину. При поверхневому, середньому й глибокому карієсі виникають зміни в пульпі зуба, що необхідно враховувати в його лікуванні.

Необхідно зазначити, що в стоматологічній практиці діагностування й лікування карієсу ґрунтуються на виявленні демінералізованих ділянок і порожнин. Тому практикуючий стоматолог лікує карієс шляхом препарування й пломбування, а не терапевтично втручається до появи кавітації на етапі оборотної демінералізації або на етапах, які можуть бути призупиненими.

### Список літератури

1. Strauss F-J, Espinoza I, Stähli A, Baeza M, Cortés R, Morales A, et al. Dental caries is associated with severe periodontitis in Chilean adults: a cross-sectional study. *BMC Oral Health* [Internet]. 2019, 278: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12903-019-0975-2>.
2. Petersen PE, Bourgeois D, Ogwa H, Estupinan-Day S, and Ndiaye C. The global burden of disease and risks to oral health. *Bull world health organ*. 2005; 83: 661-9.
3. Faustova MO, Ananieva MM, Basarab YO, Dobrobolska OV, Vovk IM, Loban' GA. Bacterial factors of cariogenicity (literature review). *Wiad Lek*. 2018;71(2 pt 2): 378-82.
4. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005; 43 (11): 5721-32.
5. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*. 2013; 4: 227-38.
6. Степанова ТЮ, Тимофеева АВ. Микробиом ротової порожнини людини. Сучасні проблеми науки і освіти. 2016; 5: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25212>.
7. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. Wade The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology*. 2010; 192: 5002-17.
8. Valm AM. The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease. 2019, 431(16): 2957-69.
9. Schoilew K, Ueffing H, Dalpke A, Wolff B, Frese C, Wolff D et al. Bacterial biofilm composition in healthy subjects with and without caries experience. *Journal of Oral Microbiology*. 2019; 11: 1633194.
10. Marsh PD. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res*. 2004; 38:204-11.
11. Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease. *BMC Oral Health*. 2006; 6 (1): 14.
12. Nyvad B, Takahashi N. Integrated hypothesis of dental caries and periodontal diseases. *Journal of Oral Microbiology*. 2020; 12:1.
13. Yadav K, Prakash S. Dental Caries: A Microbiological Approach. *J Clin Infect Dis*. 2017; 2:118.
14. Banas JA, Takanami E, Hemsley RM, Villhauer A, Zhu M, Qian F, et al. Evaluating the relationship between acidogenicity and acid tolerance for oral streptococci from children with or without a history of caries. *Journal of Oral Microbiology*. 2020; 12:1.
15. Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res*. 2011;90:294-303.
16. Yu OY, Zhao IS, Mei ML, Lo EC-M, Chu C-H. A Review of the Common Models Used in Mechanistic Studies on Demineralization-Remineralization for Cariology. *Research Dent. J*. 2017; 5: 20.
17. Featherstone J. Dental caries: a dynamic disease process. *Australian Dental Journal*. 2008; 53: 286-291.
18. Kokoceva-Ivanovska O, Carcev M. Ultra-Structural Changes of the Early Childhood Caries Starting Phases of Development. *Balk J Dent Med*, 2014; 18:38-40.
19. Ткаченко ИМ, Браилко НН, Коваленко ВВ, Назаренко ЗЮ, Шешукова ОВ. Морфологическое исследование эмали и дентина зубов с кариозным процессом и некариозными поражениями. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018; LXXI (5): 1001-5.
20. Пальцев МА, Кактурский ЛВ, Зайратьянц ОВ, гл.ред. Патологическая анатомия : национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2011. 1264 с.
21. Shahmoradi M, Swain MV. Micro-CT analysis of naturally arrested brown spot enamel lesions. *Journal of Dentistry*. 2017; 56: 105-11.
22. Гринишин ОБ, Филенко БМ. Морфологічні зміни пульпи при експериментальному поверхневому карієсі. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013; 3(103): 278-80.
23. Rajaram N, Ramani P, Premkumar P, Natesan A, Sherlin HJ Dentinal tubule morphology in carious lesions: A confocal microscopic study. *International Journal of Orofacial Biology*. 2018; 2(1): 16-9.
24. Lager AH. Dentine caries: acid-tolerant microorganisms and aspects on collagen degradation. *Swed Dent J Suppl*. 2014;(233):89-94.
25. Yoshihara K, Nagaoka N, Nakamura A, Hara T, Hayakawa S, Yoshida Y et al. Three-dimensional observation and analysis of remineralization in dental caries lesions. *Scientific Reports*. 2020;10:4387.
26. Lee J-K, Chang SW, Perinpanayagam H. Antibacterial efficacy of a human  $\beta$ -defensin-3 peptide on multispecies biofilms. *Journal of Endodontics*. 2013; 39 (12): 1625-29.
27. Farges J-C, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, et al. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. *Mediators of Inflammation*. 2015; 230251. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/230251>.
28. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013; 986789. <https://doi.org/10.1155/2013/986789>.
29. Korkmaz Y, Lang H, Beikler T. Irreversible inflammation is associated with decreased levels of the alpha1-, beta1-, and alpha2-subunits of sGC in human odontoblasts. *Journal of Dental Research*. 2011; 90 (4): 517-22.
30. Kawashima N, Okiji T. Odontoblasts: Specialized hard tissue forming cells in the dentin pulp complex. *Congenital anomalies*. 2016; 56 (4): 144-53.
31. Гринишин ОБ, Филенко БМ. Морфологічні зміни різних ділянок зуба при експериментальному середньому карієсі у щурів. *Актуальні проблеми*

- сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2013; 44(13): 85-7.
32. Charadram N, Austin C, Trimby P, Simonian M, Swain MV, Hunter N. Structural analysis of reactionary dentin formed in response to polymicrobial invasion. *J Struct Biol.* 2013; 181(3): 207–22.
  33. Гринишин ОБ, Филенко БМ. Морфологічні зміни тканин зуба при експериментальному глибокому карієсі у щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2014; 2 (107): 119–22.
  34. Neelakantan P, Rao CVS, Indramohan J. Bacteriology of deep carious lesions underneath amalgam restorations with different pulp-capping materials – an in vivo analysis. *J Appl Oral Sci.* 2012; 20(2): 139–45.
- ### References
1. Strauss F-J, Espinoza I, Stähli A, Baeza M, Cortés R, Morales A, et al. Dental caries is associated with severe periodontitis in Chilean adults: a cross-sectional study. *BMC Oral Health* [Internet]. 2019, 278: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12903-019-0975-2>.
  2. Petersen PE, Bourgeois D, Ogwa H, Estupinan-Day S, and Ndiaye C. The global burden of disease and risks to oral health. *Bull world health organ.* 2005; 83: 661-9.
  3. Faustova MO, Ananieva MM, Basarab YO, Dobrobolska OV, Vovk IM, Loban' GA. Bacterial factors of cariogenicity (literature review). *Wiad Lek.* 2018;71(2 pt 2): 378-82.
  4. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology.* 2005; 43 (11): 5721-32.
  5. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology.* 2013; 4: 227-38.
  6. Stepanova TYu, Tymofeeva AV. Mykrobiom rotovoi polosty cheloveka. *Sovremennye problemi nauky y obrazovaniya.* 2016; 5: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25212>. ( Russian)
  7. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. Wade The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology.* 2010; 192: 5002-17.
  8. Valm AM. The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease. 2019, 431(16): 2957-69.
  9. Schoilew K, Ueffing H, Dalpke A, Wolff B, Frese C, Wolff D et al. Bacterial biofilm composition in healthy subjects with and without caries experience. *Journal of Oral Microbiology.* 2019; 11: 1633194.
  10. Marsh PD. Dental plaque as a microbial biofilm. *Caries Res.* 2004; 38:204-11.
  11. Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease. *BMC Oral Health.* 2006; 6 (I): 14.
  12. Nyvad B, Takahashi N. Integrated hypothesis of dental caries and periodontal diseases. *Journal of Oral Microbiology.* 2020; 12:1.
  13. Yadav K, Prakash S. Dental Caries: A Microbiological Approach. *J Clin Infect Dis.* 2017; 2:118.
  14. Banas JA, Takanami E, Hemsley RM, Villhauer A, Zhu M, Qian F, et al. Evaluating the relationship between acidogenicity and acid tolerance for oral streptococci from children with or without a history of caries. *Journal of Oral Microbiology.* 2020; 12:1.
  15. Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res.* 2011;90:294–303.
  16. Yu OY, Zhao IS, Mei ML, Lo EC-M, Chu C-H. A Review of the Common Models Used in Mechanistic Studies on Demineralization-Remineralization for Cariology. *Research Dent. J.* 2017; 5: 20.
  17. Featherstone J. Dental caries: a dynamic disease process. *Australian Dental Journal.* 2008; 53: 286-291.
  18. Kokoceva-Ivanovska O, Carcev M. Ultra-Structural Changes of the Early Childhood Caries Starting Phases of Development. *Balk J Dent Med,* 2014; 18:38-40.
  19. Tkachenko IM, Braylko NN, Kovalenko VV, Nazarenko ZYu, Sheshukova OV. Morfolohycheskoe yssledovanye emaly y dentyna zubov s karyoznim protsessom y nekaryoznimy porazheniyamy. *Wiadomosci Lekarskie.* 2018; LXXI (5): 1001-5.(Russian)
  20. Paltsev MA, Kakturskyi LV, Zairatiants OV, hl.red. Patolohycheskaia anatomyia : natsyonalnoe rukovodstvo. Moskva: HEOTAR-Medya 2011. 1264 s. ( Russian)
  21. Shahmoradi M, Swain MV. Micro-CT analysis of naturally arrested brown spot enamel lesions. *Journal of Dentistry.* 2017; 56: 105-11.
  22. Hrynyshyn OB, Fylenko BM. Morfolohichni zminy pulpy pry eksperymentalnomu poverkhnevomu kariiesi. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2013; 3(103): 278-80.(Ukrainian)
  23. Rajaram N, Ramani P, Premkumar P, Natesan A, Sherlin HJ. Dental tubule morphology in carious lesions: A confocal microscopic study. *International Journal of Orofacial Biology.* 2018; 2(1): 16-9.
  24. Lager AH. Dentine caries: acid-tolerant microorganisms and aspects on collagen degradation. *Swed Dent J Suppl.* 2014;(233):89-94.
  25. Yoshihara K, Nagaoka N, Nakamura A, Hara T, Hayakawa S, Yoshida Y et al. Three-dimensional observation and analysis of remineralization in dental caries lesions. *Scientific Reports.* 2020;10:4387.
  26. Lee J-K, Chang SW, Perinpanayagam H. Antibacterial efficacy of a human  $\beta$ -defensin-3 peptide on multispecies biofilms. *Journal of Endodontics.* 2013; 39 (12): 1625–29.
  27. Farges J-C, Alliot-Licht B, Renard E, Ducret M, Gaudin A, Smith AJ, et al. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. *Mediators of Inflammation.* 2015; 230251. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/230251>.
  28. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clinical and Developmental Immunology.* 2013; 986789. <https://doi.org/10.1155/2013/986789>.
  29. Korkmaz Y, Lang H, Beikler T. Irreversible inflammation is associated with decreased levels of the alpha1-, beta1-, and alpha2-subunits of sGC in human odontoblasts. *Journal of Dental Research.* 2011; 90 (4): 517–22.
  30. Kawashima N, Okiji T. Odontoblasts: Specialized hard tissue forming cells in the dentin pulp complex. *Congenital anomalies.* 2016; 56 (4): 144-53.
  31. Hrynyshyn OB, Fylenko BM. Morfolohichni zminy riznykh dilianok zuba pry eksperymentalnomu serednomu kariiesi u shchuriv. Aktualni problemy

- suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainsoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2013; 44(13): 85-7.
32. Charadram N, Austin C, Trimby P, Simonian M, Swain MV, Hunter N. Structural analysis of reactionary dentin formed in response to polymicrobial invasion. *J Struct Biol.* 2013; 181(3): 207–22.
33. Hrynyshyn OB, Fylenko BM. Morfolohichni zminy tkanyn zuba pry eksperymentalnomu hlybokomu kariiesi u shchuriv. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2014; 2 (107): 119–22. (Ukrainian)
34. Neelakantan P, Rao CVS, Indramohan J. Bacteriology of deep carious lesions underneath amalgam restorations with different pulp-capping materials – an in vivo analysis. *J Appl Oral Sci.* 2012; 20(2): 139–45.

Стаття надійшла: 23.03.2020 року

### Резюме

Карієс зубів став глобальною проблемою охорони здоров'я й основною причиною втрати зубів у дорослого населення. Це мікробно-опосередкована хвороба, що розвивається внаслідок порушення гомеостазу зі зміною кількісного співвідношення постійних мікроорганізмів. Крім того, карієс зубів додатково зумовлений дієтою, незадовільною гігієною ротової порожнини, станом імунної системи й іншими факторами, що порушують мікробіоценоз. Розвиток карієсу зубів має кілька стадій, проте ключовою ланкою в його розвитку є формування зубного нальоту з поступовим утворенням зубної бляшки. Зубний наліт (біоплівка) утворюється внаслідок структурно й функціонально впорядкованої колонізації мікроорганізмів на поверхні зуба. Цей процес відбувається поступово й охоплює кілька ланок. Розвиток карієсу зубів і його перебіг залежать від факторів вірулентності мікроорганізмів ротової порожнини й вираженості компенсаторно-захисних механізмів організму.

У роботі описано взаємозв'язок між мікробним складом каріозного ураження й морфологічними змінами твердих тканин зуба, а також реактивні й запальні зміни пульпи. Поряд із процесами демінералізації має значення інтенсивність ремінералізації емалі й дентину. При поверхневому, середньому й глибокому карієсі виникають зміни в пульпі зуба, що необхідно враховувати в його лікуванні.

**Ключові слова:** мікроорганізми, вірулентність, демінералізація, ремінералізація, одонтобласт, пульпіт.

### Резюме

Кариес зубов является глобальной проблемой здравоохранения и основной причиной потери зубов у взрослого населения. Это микробно-опосредованная болезнь, развивающаяся вследствие нарушения гомеостаза при изменении количественного соотношения постоянных микроорганизмов. Кроме того, кариес зубов дополнительно обусловлен диетой, неудовлетворительной гигиеной полости рта, состоянием иммунной системы и другими факторами, нарушающими микробиоценоз. Развитие кариеса зубов протекает в несколько стадий, однако ключевым звеном в его развитии является формирование зубного налета с постепенным образованием зубной бляшки. Зубной налет (биопленка) образуется вследствие структурно и функционально упорядоченной колонизации микроорганизмов на поверхности зуба. Этот процесс происходит постепенно и включает несколько звеньев. Развитие кариеса зубов и его течение зависят от факторов вирулентности микроорганизмов полости рта и выраженности компенсаторно-защитных механизмов организма.

В работе описана взаимосвязь между микробным составом кариозного поражения и морфологическими изменениями твердых тканей зуба, а также реактивные и воспалительные изменения пульпы. Наряду с процессами деминерализации имеет значение интенсивность реминерализации эмали и дентина. При поверхностном, среднем и глубоком кариесе возникают изменения в пульпе зуба, что необходимо учитывать в его лечении.

**Ключевые слова:** микроорганизмы, вирулентность, деминерализация, реминерализация, одонтобласт, пульпит.

UDC 616.314-002-06

## ETHIOPATHOGENETIC PARALLELS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN CHRONIC DENTAL CARIES AND ITS COMPLICATIONS

*Fylenko B.M.*

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

### Summary

Tooth decay is a global health problem and a major cause of tooth loss in the adult population. Currently, the most recognized theory of dental caries development is the chemical-parasitic theory of V.D. Miller that was suggested in 1884, and is relevant to date. According to this theory, oral microorganisms are capable of converting food carbohydrates to acids, which in turn dissolve the calcium phosphates present in the enamel, causing its demineralization.

Dental plaque is considered the key element in the development of dental caries, subsequently leading to the gradual formation of a dental plaque. Dental plaque (biofilm) is resulted from structurally and functionally or-

dered colonization of microorganisms on the tooth surface. This process is gradual and involves several links. Potential virulence factors are enzymes that are involved in the metabolism of sucrose and other carbohydrates that come with food. Continuous fermentation of carbohydrates results in a rapid local decrease in pH on the tooth enamel surface, reaching a critical level and dissolving of the apatite on the surface of the enamel in the most vulnerable areas. The prolonged existence of the foci of demineralization results in the dissolution of a more stable superficial enamel layer with the formation of a visible defect. In the projection of carious lesion of the enamel at the stages of the pigmented spot and superficial caries, pathological processes in the dentin are observed. Subsequently, the exposure to an acidic environment leads to destruction of the dentin-enamel border, contributing to spread of carious process onto the hard tooth tissues and forming a cavity in the dentin. Microscopically, the bottom of the carious cavity is represented by three layers of altered dentin. In dental caries, a physico-chemical type of occlusion of the dentinal tubules is observed, which is considered a protective mechanism, which significantly reduces the permeability of the affected dentin for microorganisms.

At the stage of medium caries, the odontoblast processes are affected by bacteria and their toxins, triggering a cascade of protective reactions in the pulp mediated by odontoblasts. After recognition of the pathogen, odontoblasts produce antibacterial substances, among which the most important are beta-defensins (BD) and nitric oxide (NO). The pro-inflammatory effect of BD-2 can be exacerbated by chemoattraction of immature antigen-presenting dendritic cells, macrophages, CD4 memory cells, and natural killers by binding to chemokine receptors. Activation of TLR4 increases BD-2 gene expression, indicating different odontoblasts' response to gram-positive and gram-negative bacteria.

Exogenous factors, such as microorganisms and their toxins in dental caries, gradually destroy odontoblasts, and the stem cells of the dental pulp are differentiated into odontoblast-like cells, which provide the formation of reparative (replacement, irregular, secondary) dentine. However, the factors involved in the differentiation of odontoblast precursors and odontoblast-like cells are not known to date. In deep dental caries, a significant destruction of the hard tooth tissues is determined with the formation of a large cavity, the walls of which may lose a layer of transparent and intact dentin, while the zone of the replacement dentin is more pronounced. Moreover, deep dental caries causes the prominent inflammatory processes in the dental pulp. In the deep layers of the carious cavity Lactobacilli are found, which make up the vast majority of all microorganisms in deep dental caries. This fact should be taken into account during treatment and use inlays with antimicrobial activity to maintain the viability of the pulp.

Consequently, the development of dental caries and its course depends on the factors of virulence of the oral microorganisms and the severity of the compensatory protective mechanisms. Along with the processes of demineralization, the intensity of remineralization of the enamel and dentin is crucial. Superficial, medium and deep caries leads to changes in the dental pulp which should be considered in its treatment.

**Key words:** microorganisms, virulence, demineralization, remineralization, odontoblast, pulpitis.